ISSN 1607-9906 (print)
ISSN 2312-4156 (online)

ВЕСТНИК
Витебского государственного медицинского университета

Рецензируемый
научно-практический журнал

Vestnik of Vitebsk State Medical University

Peer-reviewed scientific practical journal

2016
Том 15
№3

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского университета

Том 15 №3 2016

Рецензируемый научно-практический журнал. Основан в 2002 году.
Учредитель – Учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Главный редактор:
Щастный Анатолий Тадеушевич – д.м.н., профессор.

Редакционная коллегия:

Алексанин С.С. – д.м.н., профессор, г.Санкт-Петербург, Россия;
Бекиш В.Я. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Бузук Г.Н. – д.ф.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Бурак И.И. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Гидранович В.И. – д.б.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Глушанко В.С. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Городецкая И.В. – д.м.н., профессор, зам. главного редактора, г.Витебск, Беларусь;
Деркач Ю.Н. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Жданова О.Б. – д.б.н., профессор, г.Киров, Россия;
Жебентяев А.И. – д.ф.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Кабанова С.А. – к.м.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
Козловский В.И. – зам. главного редактора, д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Коневалова Н.Ю. – зам. главного редактора, д.б.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Конорев М.Р. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Косых А.А. – д.м.н., профессор, г.Киров, Россия;
Криштопов Л.Е. – к.м.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
Кугач В.В. – к.ф.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
Кунцевич З.С. – д.пед.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
Луд Н.Г. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Наркевич И.А. – д.ф.н., профессор, г.Санкт-Петербург, Россия;
Пашков А.А. – к.м.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
Пиманов С.И. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Прищепа И.М. – д.б.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Подпалов В.П. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Радецкая Л.Е. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Семенов В.М. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Сушков С.А. – к.м.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
Усович А.К. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Холод В.М. – д.б.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Чернявский Ю.П. – к.м.н., доцент, г.Витебск, Беларусь.

Редакционный совет:

Аболмасов Н.Н. – д.м.н., профессор, г.Смоленск, Россия;
Адаскевич В.П. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Алексеенко Ю.В. – к.м.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
Басявичюс Р.В. – д.м.н., профессор, г.Каунас, Литва;
Бяловский Ю.Ю. – д.м.н., профессор, г. Рязань, Россия;
Власов Т.Д. – д.м.н., профессор, г.Санкт-Петербург, Россия;
Генералов И.И. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Карпук И.Ю. – к.м.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
Краснюк И.И. – д.м.н., профессор, г.Москва, Россия;
Кубилюс Р.З. – д.м.н., профессор, г.Каунас, Литва;
Кулик С.П. – к.филос.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
Лабанаускас Л.В. – д.м.н., профессор, г.Каунас, Литва;
Лея М.Ю. – член-корр. ЛАН, д.м.н., профессор, Латвия;
Литвяков А.М. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Лысенко И.М. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Львов А.Н. – д.м.н., профессор, г.Москва, Россия;
Любаковская Л.А. – к.б.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
Маланчук В.А. – д.м.н., профессор, г.Киев, Украина;
Матлавска И. – профессор, г. Познань, Польша;
Моисеев Д.В. – к.ф.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
Мрочек А.Г. – д.м.н., профессор, г.Минск, Беларусь;
Мяделец О.Д. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Новиков Д.К. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Новикова В.И. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Окороков А.Н. – к.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Осочук С.С. – д.м.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
Пискун Д.В. – к.м.н., Германия;
Титов Л.П. – д.м.н., профессор, г. Минск, Беларусь;
Цыркунов В.М. – д.м.н., профессор, г. Гродно, Беларусь;
Чумак А.Г. – д.б.н., профессор, г. Минск, Беларусь;
Юпатов Г.И. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь.

Секретариат:
Бебешко И.А.; Есипова Л.В.; Кадушко Р.В., к.филол.н., доцент; Ксениди И.Д., Лапусева И.Н.; Флоряну И.А., к.филол.н., доцент.

Адрес редакции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, тел. +375 (212) 26-10-93, http://vestnik.vsmu.by, e-mail: vestnik.vsmu@tut.by
Журнал зарегистрирован в Министерстве информации Республики Беларусь, свидетельство № 108 от 22.04.2009 г.

ISSN 1607-9906 (print), ISSN 2312-4156 (online)

© Витебский государственный медицинский университет, 2016

Ministry of Public Health of the Republic of Belarus
Vitebsk State Medical University

V E S T N I K
of Vitebsk State Medical University

Vol. 15 No. 3 2016

Peer-reviewed scientific-practical journal. Founded in 2002.
The founder – Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University»

Editor-in-chief:
Shchastny Anatoly Tadeushevich – PhD, MD (Medicine), professor.

Editorial board:
Aleksanin S.S. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Bekish V.Ya. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Buzuk G.N.– PhD, MD (Pharmacy), professor, Belarus;
Burak I.I. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Gidranovich V.I.– PhD, MD (Biology), professor, Belarus;
Glushanko V.S. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Gorodetskaya I.V. – PhD, MD (Medicine), professor,
deputy editor-in-chief, Belarus;
Derkach Yu.N. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Zhdanova O.B. – PhD, MD (Biology), professor, Russia;
Zhebentyaev A.I. – PhD, MD (Pharmacy), professor, Belarus;
Kabanova S.A. – PhD (Medicine), associate professor, Belarus;
Kozlovsky V.I. – PhD, MD (Medicine), professor,
deputy editor-in-chief, Belarus;
Konevalova N.Yu. – PhD, MD (Biology), professor,
deputy editor-in-chief, Belarus;
Konorev M.R. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Kosykh A.A. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Krishtopov L.E. – PhD (Medicine), associate professor, Belarus;
Kugach V.V. – PhD (Pharmacy), associate professor, Belarus;
Kuntsevich Z.S. - PhD, MD (Pedagogy), associate professor, Belarus;
Lud N.G. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Narkevich I.A. – PhD, MD (Pharmacy), professor, Russia;
Pashkov A.A. – PhD (Medicine), associate professor, Belarus;
Pimanov S.I. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Prishchepa I.M. – PhD, MD (Biology), professor, Belarus;
Podpalov V.P.– PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Radetskaya L.E. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Semenov V.M. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Sushkov S.A. – PhD (Medicine), associate professor, Belarus;
Usovich A.K. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Kholod V.M. – PhD, MD (Biology), professor, Belarus;
Chernyavsky Yu.P. – PhD (Medicine),associate professor, Belarus.

Editorial council:
Abolmasov N.N. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Adaskevich V.P. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Alekseyenko Yu.V. – PhD (Medicine), associate professor, Belarus;
Basyavichus R.V. – PhD, MD (Medicine), professor, Lithuania;
Byalovsky Yu.Yu. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Vlasov T.D. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Generalov I.I. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Karpuk I.Yu. – PhD (Medicine), associate professor, Belarus;
Krasnyuk I.I.– PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Kubilyus R.Z. – PhD, MD (Medicine), professor, Lithuania;
Kulik S.P. – PhD (Philosophy), associate professor, Belarus;
Labanauskas L.V.– PhD, MD (Medicine), professor, Lithuania;
Leya M.Yu. – PhD, MD (Medicine), professor, Latvia;
Litvyakov A.M. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Lysenko I.M – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Lvov A.N. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Lyubakovskaya L.A. – PhD (Biology), associate professor, Belarus;
Malanchuk V.A. – PhD, MD (Medicine), professor, Ukraine;
Matlavska I. – professor, Poland;
Moiseyev D.V. – PhD (Pharmacy), associate professor, Belarus;
Mrochek A.G. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Myadelets O.D. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Novikov D.K.– PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Novikova V.I. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Okorokov A.N. – PhD (Medicine), professor, Belarus;
Osochuk S.S. – PhD, MD (Medicine), associate professor, Belarus;
Piskun D.V. – PhD (Medicine), Germany;
Titov L.P.– PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Tsyrkunov V.M. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Chumak A.G. – PhD, MD (Biology), professor, Belarus;
Yupatov G.I. – PhD, MD (Medicine), professor.

Secretariate:
Bebeshko I.A.; Esipova L.V.; Kadushko R.V., PhD (Philology), associate professor; Ksenidi I.D.; Lapuseva I.N.;
Floryanu I.A. PhD (Philology), associate professor.

Editorial office: 210023, Vitebsk, Frunze ave., 27, phone: (0212) 26-10-93, http://vestnik.vsmu.by, e-mail: vestnik.vsmu@tut.by
The journal is registered in the Ministry of Information of the Republic of Belarus, certificate of registration No 108, dated 22.04.2009.
ISSN 1607-9906 (print), ISSN 2312-4156 (online)

© Vitebsk State Medical University, 2016

СОДЕРЖАНИЕ

Обзор

Кореневская Н.А. 7
Биосовместимость композиционных пломбировочных материалов

Зиматкин С.М., Марковец Н.И. 18
Сравнительная анатомия печени и желчевыводящих путей человека и крысы

Анатомия человека

Кузьменко Е.В. 24
Кефалометрические характеристики мужчин и женщин 17-24 лет

Хирургия

Клименко А.В., Белай А.И., Клименко В.Н. 33
Оценка результатов лечения пациентов с паховой грыжей методом тотальной экстраперитонеоскопической герниопластики

Богданович А.В., Шиленок В.Н., Зельдин Э.Я. 40
Структура и тактика лечения кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта

Инфекционные болезни

Усыченко Е.Н., Бажора Ю.И., Усыченко Е.М. 47
Генетический профиль у пациентов с хроническим гепатитом С и В

Клиническая иммунология, аллергология

Карпук И.Ю. 53
Аллергия на марганец у пациентов с непереносимостью зубопротезных материалов

Аляхнович Н.С., Янченко В.В. 60
Влияние провокационной пробы с аллергеном на $IgE^{+}CD203c^{+}$ базофилы крови

Кожные и венерические болезни

Тихоновская И.В., Адаскевич В.П., Мяделец В.О. 69
Кожный лейшманиоз: этиология, клиника, диагностика, лечение

Глазные болезни

Егорова Е.С. 78
Факторы риска развития вторичной атрофии зрительного нерва у пациентов с

CONTENTS

Review

Korenevskaya N.A.
Biocompatibility of composite filling materials

Zimatkin S.M., Markavets N.I.
Comparative anatomy of the liver and bile ducts of humans and rats

Human anatomy

Kuz'menko Y.V.
Cephalometric characteristics of men and women aged 17-24 years

Surgery

Klymenko A.V., Bilai A.I., Klymenko V.N.
The evaluation of the treatment results of the patients with inguinal hernia by the method of extraperitoneoscopic hernioplasty

Bogdanovich A.V., Shilenok V.N., Zeldin E.Y.
Structure and tactics of the treatment of bleedings from the upper parts of the gastrointestinal tract

Infectious diseases

Usychenko E.N., Bazhora Y.I., Usychenko E.M.
Genetic profiles of patients with chronic hepatitis C and B

Clinical immunology, allergology

Karpuk I.Y.
Allergy to manganese in patients with intolerance to dentoprosthetic materials

Aliakhnovich N.S., Yanchanka U.V.
The effect of provocative test with the allergen on the $IgE^{+}CD203c^{+}$ blood basophils

Skin and venereal diseases

Tikhonovskaya I.V., Adaskevich V.P., Myadelets V.O.
Cutaneous leishmaniasis: etiology, clinical picture, diagnosing, treatment

Ophthalmology

Egorova E.S.
Risk factors for the optic nerve secondary atrophy development in patients with idiopathic

идиопатической внутричерепной гипертензией

intracranial hypertension

Болезни уха, горла и носа

Иванов С.А., Шляга И.Д., Рухля М.Н. 84
Наш опыт трансплантации аллохряща для устранения дефектов нижней трети носа

Ear, nose and throat diseases

Ivanov S.A., Shlyaga I.D., Rukhlya M.N.
Our experience of allogene cartilage transplantation for the repair of the defects of the lower third of the nose

Стоматология

Кузьменко Е.В. 93
Интенсивность кариеса зубов, распространенность и структура зубочелюстных аномалий, их связь с кефалометрическими параметрами у мужчин и женщин 17-24 лет

Dentistry

Kuz'menko Y.V.
Dental caries intensity, prevalence and structure of dentomaxillary anomalies, their connection with cephalometric parameters in men and women aged 17-24 years

Технология получения лекарств. Фармацевтическая химия, фармакогнозия. Организация фармацевтического дела

Гудзь Н.И., Коритнюк Р.С. 101
Аспекты идентификации рисков в технологическом процессе глюкозосодержащих перитонеальных диализных растворов

Technology of drugs production. Pharmaceutical chemistry, pharmacognosy. Organization of pharmacy

Hudz N.I., Korytniuk R.S.
Aspects of risk identification in the technological process of dextrose-containing solutions for peritoneal dialysis

Юбилей 110
Роль организатора здравоохранения, ученого, педагога в развитии научно-инновационного потенциала страны: к юбилею профессора В.С. Глушанко. 70 лет со дня рождения

Jubilee
The role of a scientist, public health organizer, educational specialist in the development of scientific and innovative potentials of the country: to the 70th anniversary of Professor V.S. Glushanko

Новости 116

News

Правила для авторов 118

Instructions for authors

© КОРЕНЕВСКАЯ Н.А., 2016

БИОСОВМЕСТИМОСТЬ КОМПОЗИЦИОННЫХ ПЛОМБИРОВОЧНЫХ МАТЕРИАЛОВ

КОРЕНЕВСКАЯ Н.А.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г.Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №3. – С. 7-17.

BIOCOMPATIBILITY OF COMPOSITE FILLING MATERIALS

KORENEVSKAYA N.A.

Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2016;15(3):7-17.

Резюме.
Композиционные пломбировочные материалы широко применяются в современной стоматологической практике. Полимеризация композита после постановки и отверждения пломбы является неполной: процент связывания мономеров для большинства материалов составляет от 55 до 75%. Непрореагировавшие мономеры и другие вещества, выделяемые из композиционных пломбировочных материалов в присутствии ротовой жидкости, могут оказывать негативное воздействие на организм человека. Многочисленные исследования сообщают о возможном цито-, гено-, эмбриотоксическом и мутагенном действии композитов, их способности оказывать эстрогеноподобный эффект, вызывать аллергические реакции у пациентов и персонала стоматологических клиник. Кроме того, установлено негативное влияние указанных материалов на пульпу зуба, а также их способность активизировать рост и развитие кариесогенной микрофлоры. Степень отрицательного воздействия композитов на организм зависит от химической структуры последних, их консистенции, а также соблюдения правил изготовления реставрации.
Ключевые слова: композиционные пломбировочные материалы, биосовместимость, токсичность.

Abstract.
Composite filling materials are widely used in the modern dental practice. Polymerization of composite fillings after their setting and curing is incomplete: the monomers binding percentage for the majority of materials ranges from 55 to 75%. Nonreacted monomers and other substances released from composite filling materials in the presence of oral fluid may exert negative influence on the human body. Numerous studies report about a possible cyto-, geno- , embryotoxic and mutagenic activity of composites, their ability to produce an estrogen-like effect, to cause allergic reactions in patients and dental clinics staff. Besides that, some authors noticed a negative effect of these materials on the tooth pulp, as well as their ability to enhance the cariogenic microorganisms growth and development. The negative influence degree of composites on the body depends on the chemical structure of the latter, their consistency, and compliance with the rules of the restoration making.
Key words: composite filling materials, biocompatibility, toxicity.

Композиционные пломбировочные материалы широко применяются в современной стоматологической практике. Впервые они были использованы для лечения зубов более 50 лет назад и за довольно короткое время практически полностью вытеснили пломбы из минеральных цементов и ненаполненных пластмасс. Это обусловлено многочисленными положительными свойствами современных композитов: довольно высокой прочностью, хорошей адгезией к твердым тканям зуба, эстетичностью, удобством в работе и т.д.

Основными структурными компонентами композитов являются органическая полимерная матрица, представленная метакрилатами (Bis-GMA, UDMA, TEGMA, HEMA и др.), неорганический наполнитель (плавленый и кристаллический кварц, алюмосиликатное и борсиликатное стекло, алмазная пыль и др.) и силаны, связывающие предыдущие два компонента. В состав композиционных материалов входят также различные добавки – инициаторы и ингибиторы, стабилизаторы и т.д. Полимеризация композита после постановки и отверждения пломбы является неполной. Для большинства материалов процент связывания мономеров в органической матрице после фотоотверждения составляет от 55 до 75% и может увеличиваться до 80% при проведении полимеризации в лабораторных условиях [1]. Так, показано, что отверждение пломб на основе Bis-GMA во время облучения фотополимерзационной лампой происходит на 65-75%, а через 24 часа дополнительно еще на 20-30% [2]. В присутствии кислорода реакция соединения метакрилатов нарушается. Установлено, что на поверхности пломбы, в слое, ингибированном кислородом, полимеризация происходит только на 25-35%, при этом значительно увеличивается количество свободного мономера [3].

Особенно активно процесс выделения несвязанных метакрилатов происходит в первые 24 часа после постановки пломбы, однако он может продолжаться еще достаточно длительное время за счет поверхностной деградации матрицы композита при взаимодействии с ротовой жидкостью и компонентами пищи. Количество свободного мономера зависит от химической природы материала и соблюдения режима полимеризации. Выделяясь из пломбы в ротовую полость, непрореагировавшие метакрилаты заглатываются пациентом со слюной и могут провоцировать аллергические реакции, оказывать токсическое действие как на ткани ротовой полости, так и на организм в целом. Имеются работы, демонстрирующие тератогенное, канцерогенное, гено- и цитотоксическое действие некоторых компонентов композитов, прежде всего остаточного мономера [4]. Однако данные литературы о биосовместимости композиционных пломбировочных материалов и их влиянии на организм человека весьма противоречивы.

Цель настоящей статьи – на основании обзора литературных источников изучить биосовместимость композиционных пломбировочных материалов и их влияние на организм человека.

Для выяснения воздействия остаточного мономера, выделяемого из композиционных пломбировочных материалов, на организм нами был проведен анализ литературных источников: стоматологических журналов, диссертаций, авторефератов диссертаций, учебных пособий, монографий, интернет-ресурсов и др.

Вещества, выделяемые из композиционных пломбировочных материалов

Более 30 различных веществ, в первую очередь непрореагировавшие мономеры и другие органические компоненты (добавки, инциаторы, ингибиторы и активаторы полимеризации), выделяются из композитных реставраций под воздействием растворителей, в роли которых выступают главным образом слюна и компоненты пищи. Основой ротовой жидкости, как известно, является вода, ее молекулы могут проникать в полимерную матрицу композита, вызывая разрушение последней и последующее выделение несвязанных мономеров. Согласно данным литературы, пломба из композита может поглощать воду в течение одного-двух месяцев после постановки [5]. Выделение мономеров и других компонентов композитов в водной среде может происходить за счет пассивной диффузии, а также действия ферментов. Так, установлено, что эстеразы слюны способны разрушать органическую матрицу в поверхностном слое композитной пломбы [5]. Степень деградации реставрации в ротовой жидкости зависит в первую очередь от ее структуры и прочности соединения в ней мономеров. Известно, что тип метакрилата, входящего в состав полимерных пломб, в значительной степени влияет на активность выделения остаточного мономера из реставрации. Установлено, что при погружении в водный раствор различных образцов полимеризованных композитов Bis-GMA, UDMA, EGDMA DEGDMA, MMA, камфорохинон и другие субстанции обнаруживаются в нем в небольшой концентрации, а TEGMA – в значительном количестве. Показано также, что

материалы, содержащие Bis-GMA, более водорастворимы по сравнению с таковыми на основе UDMA и, следовательно, в большей степени способны выделять в ротовую жидкость свободные мономеры и продукты, образующиеся в результате их расщепления [6]. Кроме того, при некачественной и неполноценной полимеризации композита матрица последнего особенно подвержена разрушению ферментами, содержащимися в слюне [5].

Выделение остаточного мономера могут также провоцировать и другие физические, механические, химические и биологические факторы. Показано, что разрушение полимерной матрицы реставраций в полости рта может вызывать чрезмерная жевательная нагрузка, которая не только приводит к нарушению структуры композита и выделению мономеров, но и способствует появлению трещин и последующему выпадению пломбы [7]. Прием пищи или напитков может вызывать изменение температуры в ротовой полости, что приводит к нарушению структурной целостности композита, вследствие возникновения высокого термического градиента на поверхности пломбы. Кроме того, компоненты пищи и напитки могут изменять PH в полости рта, что также влияет на состояние композитной реставрации [7]. При несоблюдении гигиенических мероприятий на поверхности пломбы могут размножаться микроорганизмы, продукты жизнедеятельности которых (главным образом кислоты) нарушают целостность органической матрицы композита [8].

Помимо органических компонентов, из композиционных пломбировочных материалов могут выделяться в ротовую жидкость и неорганические вещества – фтор, стронций, алюминий, железо и медь. Концентрация высвобождаемых из пломбы F^- и Sr^{2+} очень низкая и не влияет на ткани организма, в то же время Al^{3+} Cu^{2+} Fe^{2+} способны усугублять негативное действие реставраций из композита, поскольку могут принимать участие в реакциях образования свободных радикалов, которые, как известно, оказывают повреждающее действие на клетки [9].

Некоторые композиционные материалы выделяют в водной среде формальдегид в течение довольно длительного времени (до 115 дней). В наибольшем количестве указанное вещество обнаруживается в образцах не полностью полимеризованного композита и при наличии на поверхности пломбы слоя, ингибированного кислородом [10].

Непрореагировавшие мономеры и другие субстанции, выделяясь и композитной пломбы, с проглатываемой слюной поступают в желудочно-кишечный тракт, а летучие компоненты попадают в легкие. Кроме того, указанные вещества могут оказывать воздействие на слизистую оболочку ротовой полости и пульпу зуба. В экспериментах на животных было показано, что значительная часть продуктов деградации композиционных материалов выводится из организма в основном через легкие, в меньшем количестве они экскретируются с мочой и фекалиями. В связи с этим можно предполагать, что концентрация мономеров в различных тканях ниже той, которая вызывает острый токсический эффект. Однако в ходе ряда исследований было установлено, что даже в субцитотоксической концентрации мономеры способны негативно влиять на функционирование клеток [11].

Согласно данным литературы, продукты деградации композиционных пломбировочных материалов могут оказывать местное и системное токсическое, а также эстрогеноподобное действие, провоцировать аллергические реакции [12]. Кроме того, компоненты композитов способны активизировать рост кариесогенной микрофлоры [13], а также негативно влияют на пульпу зуба: вызывают постоперативную чувствительность [14], длительное воспаление [15], местные иммунные реакции [16], стимулируют апоптоз [17].

Цито- и генотоксическое действие различных компонентов композиционных пломбировочных материалов

Многочисленные исследования показали, что композиты способны выделять компоненты, оказывающие значительное (Bis-GMA, UDMA, TEGDMA, DMBZ, DMDTA) или умеренное (HEMA, BEMA, CQ, DMPT and DMAPE) цитотоксическое действие [18], заключающееся в изменении базовых клеточных функций – клеточного метаболизма, морфологии и пролиферации, активности ферментов, синтеза ДНК и РНК [11].

В исследованиях in vitro изучено цитотоксическое действие мономеров композици-

онных пломбировочных материалов на различные культуры клеток – постоянные (3T3 и L929 фибробласты, HaCaT кератиноциты, THP-1 моноциты) и первичные (фибробласты пульпы, периодонта, десны).

Так, было установлено токсическое действие Bis-GMA в отношении фибробластов пульпы и других клеток пульпы. Показано, что Bis-GMA стимулирует выработку простаноидов, что приводит к воспалению сосудисто-нервного пучка зуба [19].

В другом исследовании in vitro, посвященном изучению цито- и генотоксического действия трех, наиболее распространенных метакрилатов, входящих в состав композиционных пломбировочных материалов, - UDMA, HEMA, TEGDMA, оказалось, что в высоких концентрациях все они вызывают изменения ДНК лимфоцитов периферической крови и клеток слюнных желез, что, по мнению авторов, является одним из факторов риска развития опухолевых процессов в слюнных железах [20]. Показано также, что HEMA и TEGDMA могут активировать апоптоз в клетках поднижнечелюстных слюнных желез [21].

Schwengberg S. с соавторами изучали токсическое действие BisGMA, UDMA, HEMA, TEGDMA и их метаболитов, EMPME, MA, EMPA на эмбриональные стволовые клетки мышей. Установлено, что BisGMA оказывает значительный эмбриотоксический и тератогенный эффект. HEMA, TEGDMA и EMPME не влияют на процесс дифференцировки эмбриональных стволовых клеток, а также не оказывают значительного цитотоксического действия. EMPA, UDMA, MA в высоких концентрациях вызывают незначительное нарушение процесса дифференцировки эмбриональных стволовых клеток [22].

Установлено, что UDMA и TEGDMA оказывают гено- и цитотоксическое действие на клетки яичников хомяка [23]. Показано, что TEGMA вызывает значительные изменения в геноме клеток млекопитающих [22]. Наличие генотоксического эффекта мономеров композиционных материалов подтверждают и другие многочисленные исследования in vitro [11, 24].

Возможные механизмы гено- и цитотоксического действия метакрилатов до конца не выяснены. Однако большинство исследователей полагают, что негативное воздействие остаточного мономера на клетки связано прежде всего с нарушением в них про-и антиоксидантного баланса. В экспериментах in vitro установлено, что метакрилаты, выделяемые из композитных пломб, снижают уровень внутриклеточных антиоксидантов, в частности глутатиона [25], а также инициируют образование свободных радикалов, которые оказывают повреждающее действие на клетки. Введение антиоксидантов (аскорбиновой кислоты, витамина E, N-ацетилцистеина и др.) снижает цитотоксический и генотоксический эффекты композиционных пломбировочных материалов in vitro [9].

Следует также отметить, что в последние годы в литературе появились сведения о том, что далеко не все композиционные материалы обладают цито- и генотоксичностью. Так, Pettini F. и др. исследовали частоту хромосомных аббераций в лейкоцитах периферической крови у пациентов, имеющих в среднем по 13 реставраций из композита Enamel Plus-HFO в полости рта. Было показано, что генетические изменения в изучаемых клетках крови достоверно не связаны с наличием у пациента пломб из указанного композита [26].

Эстрогеноподобное действие композиционных материалов

В литературе имеются данные о том, что постоянное поступление в организм бисфенола А, широко применяемого в промышленности для производства различных полимерных продуктов (поликарбонатных пластмасс, консервных банок и т.д.), в том числе и стоматологических композиционных пломбировочных материалов на основе Bis-GMA, оказывает эстрогеноподобное действие, может увеличивать риск развития ожирения, рака груди, яичек и простаты, диабета второго типа, а также способствует развитию заболеваний репродуктивных органов [27, 28]. Так, в экспериментах на самках мышей было установлено, что внутрижелудочное введение BisGMA и TEGDMA в дозах 25 и 100 мг/кг в течение 28 дней вызывает снижение количества беременностей и увеличение числа выкидышей [28]. Эстрогеноподобный эффект композиционных материалов связан прежде всего со способностью бисфенола А взаимодействовать с клетками, имеющими рецепторы к эстрогенам [29].

Бисфенол А и бисфенол А диметакрилат

в чистом виде не входят в состав композиционных материалов, а выделяются из последних в результате гидролиза ферментами слюны Bis-DMA и обнаруживаются в слюне сразу после постановки пломбы [27]. Концентрация бисфенола А в слюне максимальна в первые часы после изготовления реставрации из композита и затем постепенно снижается. В крови указанное вещество не обнаруживается [30]. Данные литературы о количестве бисфенола А, выделяемого именно из пломбировочных материалов, и риске для здоровья человека, связанном с применением последних, весьма противоречивы. Однако, большинство исследований последних лет in vivo показали, что концентрация бисфенола А, выделяемого из стоматологических полимерных материалов, довольно низкая и не способна оказывать негативное воздействие на человека. Тем не менее, в связи с возможным влиянием бисфенола А на репродуктивную систему, большинство авторов рекомендуют ограничить применение композиционных пломбировочных материалов, содержащих Bis-GMA и Bis-DMA, во время беременности, а при вынужденной необходимости их использования тщательно соблюдать технологию изготовления реставрации [30].

Аллергические реакции на компоненты композиционных пломбировочных материалов

Композиционные пломбировочные материалы вызывают системные и местные аллергические реакции у пациентов и медицинского персонала. Частота аллергий на метакрилаты, по данным A.T. Goon с соавторами, среди стоматологических пациентов составляет 2,3% (30/1322), а у персонала - 5,8% (18/310) [31]. Было установлено, что у стоматологов и медсестер аллергические реакции наиболее часто вызывает 2-HEMA, в меньшей степени – EGDMA, TEGMA, MMA; у зубных техников – MMA и EGDMA; у пациентов – 2-HEMA и Bis-GMA, Bis-GA [32].

Стоматологический персонал практически ежедневно контактирует с композиционными материалами. Многие акрилаты довольно быстро проникают через виниловые и латексные перчатки, а также маски. Таким образом, индивидуальные средства защиты медицинского персонала не обеспечивают полной защиты от контакта с акрилатами. Кроме того, перчатки сами по себе могут выступать в качестве аллергена. В связи с этим количество случаев аллергии на композиционные материалы среди стоматологического персонала постоянно растет. Аллергия на метакрилаты у работников стоматологических клиник, как правило, проявляется в виде контактного дерматита и бронхиальной астмы, а у пациентов, имеющих реставрации из композиционных материалов, - в виде лихеноидных поражений губ и слизистой полости рта, контактного дерматита [33]. Аллергические реакции могут быть как местными (встречаются наиболее часто), так и системными.

Данные о воздействии на пульпу зуба метакрилатов, полученные в экспериментах in vivo и в ходе клинических исследований, весьма противоречивы. Некоторые авторы сообщают об отсутствии воспалительных изменений в пульпе при использовании композиционных пломбировочных материалов, в то же время другие говорят о развитии изменений в пульпе после постановки пломб из композитов. Так, N.D. Chandwani (2014) показали, что при изготовлении композитных реставраций риск развития воспаления в пульпе выше, чем при использовании амальгам [15]. С другой стороны, при сравнении частоты развития осложненных форм кариеса после постановки пломб из композиционных материалов и амальгамы (авторами были изучены данные 10 различных клинических исследований) не было выявлено достоверных отличий [34].

Тяжесть изменений в сосудисто-нервном пучке зуба зависит от целого ряда факторов. В первую очередь, степень негативного повреждающего воздействия на пульпу напрямую зависит от глубины кариозной полости: чем она больше, тем выше степень токсического влияния композита на пульпу. Особенно выражено такое воздействие при отсутствии изолирующей прокладки. При достаточной толщине околопульпарного дентина, использовании кальцийсодержащих прокладок в глубоких кариозных полостях степень негативного влияния композиционных материалов на пульпу зуба снижается. С другой стороны, протравливание дентина и отсутствие изолирующей и лечебной прокладок при глубоком кариесе усугубляют токсическое действие метакрила-

тов на пульпу [35].

В литературе также имеются сведения о том, что сами по себе композиционные материалы не вызывают воспаление в пульпе, а главной причиной изменений в последней являются бактерии и продукты их жизнедеятельности. Показано, что некоторые мономеры способствуют росту и размножению микроорганизмов. В частности TEGMA и EGDMA способны активизировать рост и пролиферацию некоторых видов кариесогенных микроорганизмов – S. Sobrinus, S. Mutans и L. Acidophilus, тем самым способствуя развитию вторичного кариеса и воспаления в пульпе зуба. Кроме того, указанные метакрилаты активизируют фермент гликозилтрансферазу, который участвует в формировании гликанов, играющих ключевую роль в адгезии микроорганизмов и образовании зубной бляшки [36].

В настоящее время производятся композиционные материалы с противомикробными добавками (цинком, серебром и др.), однако после фотоотверждения пломбы антибактериальные агенты практически не способны высвобождаться из нее и оказывать бактерицидное действие [37].

Таким образом, при правильном применении композиционных пломбировочных материалов и исключении влияния других факторов, способствующих воспалению сосудисто-нервного пучка зуба, риск развития негативных изменений в пульпе невысок.

Степень вышеописанного негативного воздействия компонентов композиционных материалов на различные клетки, ткани и организм в целом зависит от ряда факторов: прежде всего от их химической структуры (вида мономера), а также от консистенции и соблюдения режима фотополимеризации.

Токсичность композиционных пломбировочных материалов в зависимости от их химической структуры

TEGDMA – один из наиболее изучаемых с точки зрения биосовместимости метакрилат, поскольку входит в состав многих композиционных материалов и адгезивных систем. TEGDMA способен активно выделяться из полимеризованного композита в водной среде, а также легко проникать через мембрану клеток ввиду своей гидрофильности [5]. В исследованиях in vitro было показано, что TEGDMA даже в очень низких концентрациях не только оказывает выраженное цито-и генотоксическое действие, но и в значительной степени влияет на клеточный метаболизм, иммунный ответ, процесс заживления [38].

HEMA является одним из наиболее распространенных компонентов адгезивных систем. Вследствие своей гидрофильности, указанный мономер хорошо проникает в дентин и может оказывать негативное воздействие на жизнеспособность одонтобластов [38]. Исследования in vitro также показали, что при длительном выделении небольших концентраций HEMA из композиционного материала нарушаются синтез коллагена I типа [39], процесс дифференцировки фибробластов пульпы в одонтобласты [40]. Однако цитотоксическое действие HEMA гораздо менее выражено по сравнению с TEGDMA и Bis-GMA.

Цито- и генотоксичность Bis-GMA и UDMA также активно изучаются. Несмотря на то, что Bis-GMA довольно плохо растворяется в воде, он считается одним из наиболее токсичных метакрилатов и широко исследуется с точки зрения биосовместимости. Bis-GMA в композиционных пломбировочных материалах зачастую заменяют на UDMA ввиду высокой эластичности и прочности последнего [38].

Bis-GMA и UDMA в концентрации >0,001 мМ и 0,05 мМ соответственно оказывают цитотоксическое действие in vitro на различные типы клеток: фибробласты десны и пульпы человека, моноциты периферической крови, THP-1 клетки [41]. Bis-GMA способен нарушать жизнеспособность пульпы и/или вызывать ее воспаление. Установлено также, что Bis-GMA негативно влияет на процесс дифференцировки фибробластов пульпы, пролиферацию и миграцию кератиноцитов и фибробластов десны человека [38]. Показано и генотоксическое действие Bis-GMA и UDMA [23]. В целом, ароматический мономер Bis-GMA более токсичен по сравнению с ароматическим мономером UDMA. Несмотря на свою гидрофобность, Bis-GMA и UDMA способны оказывать цитотоксическое действие даже в меньших концентрациях, чем TEGMA и HEMA.

При проведении сравнительной оценки токсичности различных мономеров в экспериментах in vitro было установлено, что

в отношении фибробластов десны человека она увеличивается следующим образом: HEMA<TEGMA<UDMA<BisGMA. Такая же закономерность наблюдается и при воздействии мономеров на кератиноциты человека – Bis-GMA>UDMA>TEGMA [42].

Влияние консистенции композитов на степень их токсичности

Установлено, что токсичность текучих композитов выше, чем пакуемых. Так, в исследованиях in vitro было показано, что жидкотекучие пломбировочные материалы обладают гораздо большей цитотоксичностью в отношении Balb/c фибробластов по сравнению с традиционными [43].

Влияние режима полимеризации на токсичность композиционных пломбировочных материалов

Данные литературы в отношении взаимосвязи режима полимеризации и степени токсичности композитов довольно противоречивы. С одной стороны, в исследованиях in vitro показано, что токсическое действие композиционных пломбировочных материалов выражено только в том случае, если последние не были фотополимеризованы. При этом независимо от времени отверждения пломбы галогеновой лампой, токсичность композита снижается в одинаковой мере. Таким образом, длительность фотополимеризации композита галогеновой лампой достоверно не влияет на степень токсического действия композиционных материалов в отношении MDPC-23 клеток [44].

С другой стороны, в исследованиях с использованием культуральных клеток L 929 было показано, что при максимальном уменьшении расстояния между световодом лампы и засвечиваемым материалом токсичность композитов достоверно снижается [45].

Показано также, что при адекватном времени полимеризации реставрации, соответствующем инструкции, и проведении ее качественной окончательной обработки, позволяющей удалить слой, ингибированный кислородом на поверхности композита, количество свободного мономера значительно снижается [5]. Необходимость тщательного соблюдения режима фотополимеризации пломб из композиционных материалов подтверждают и другие исследователи, вводившие крысам засвеченный в течение 40 секунд, согласно инструкции, и измельченный в порошок TEGMA-содержащий композит внутрижелудочно в течение 90 дней. Авторы не обнаружили цитотоксического действия вводимого композиционнного материала на организм крыс [46]. Также было показано отсутствие эмбриотоксического эффекта TEGMA-содержащего композита при выполнении всех этапов работы с ним в соответствии с инструкцией [47].

Режим полимеризации композиционных материалов (длительность фотоотверждения и расстояние от световода до материала) зависит от типа мономера, который они содержат. Так, было установлено, что количество остаточного мономера в TEGMA и UDMA-содержащих композитах достоверно снижается при увеличении времени фотополимеризации (более 20 секунд) и уменьшении расстояния от световода лампы до материала (менее 10 мм). С другой стороны, в случае отверждения Bis-GMA-содержащих композитов, повышение длительности полимеризации и снижение расстояния от световода до материала приводит к значительному выделению бисфенола А [48].

Следовательно, для предотвращения либо уменьшения отрицательного воздействия остаточного мономера и других компонентов композиционных материалов необходимо знать их состав, соблюдать правила фотополимеризации и строго следовать инструкции по применению.

Заключение

Таким образом, большое количество исследований последних лет, преимущественно зарубежных, посвящено проблеме биосовместимости композиционных пломбировочных материалов, широко применяемых в современной стоматологической практике. Результаты их весьма противоречивы, однако большинство авторов сообщают о возможном цито-, гено-, эмбриотоксическом и мутагенном действии композитов, их способности оказывать эстрогеноподобный эффект, вызывать аллергические реакции у пациентов и персонала стоматологических клиник. Кроме

того, установлено негативное влияние указанных материалов на пульпу зуба, особенно при глубоком кариесе, а также их способность активизировать рост и развитие кариесогенной микрофлоры. Отрицательное воздействие композитов, как правило, проявляется при несоблюдении технологии изготовления реставрации.

Следует отметить, что большинство работ являются экспериментальными и их результаты невозможно полностью экстраполировать в клиническую практику. Поэтому для получения более точной и достоверной информации о биосовместимости композиционных пломбировочных материалов необходимы дальнейшие, прежде всего клинические, исследования.

Литература

1. Monomer conversion and cytotoxicity of dental composites irradiated with different modes of photoactivated curing / W. Y. Tseng [et al.] // J. Biomed. Mater. Res. Part B, Appl. Biomater. – 2007. – Vol. 83, N 1. – P. 85–90.
2. Degree of polymerization of resin composites by different light sources / T. H. Yoon [et al.] // J. Oral Rehabil. – 2002 Dec. – Vol. 29, N 12. – P. 1165–1173.
3. Fano, V. Release phenomena and toxicity in polymer-based dental restorative materials / V. Fano, M. Shatel, M. L. Tanzi // Acta Biomed. – 2007 Dec. – Vol. 78, N 3. – P. 190–197.
4. Long term cytotoxicity of resin-based dental restorative materials / S. Bouillaguet [et al.] // J. Oral. Rehabil. – 2002 Jan. – Vol. 29, N 1. – P. 7–13.
5. Ferracane, J. L. Hygroscopic and hydrolytic effects in dental polymer networks / J. L. Ferracane // Dent. Mater. – 2006 Mar. – Vol. 22, N 3. – P. 211–222.
6. Variability of cytotoxicity and leaching of substances from five dentin adhesives / W. Geurtsen [et al.] // J. Biomed. Mater. Res. – 1999. – Vol. 48. – P. 772–777.
7. Drummond, J. L. Degradation, fatigue and failure of resin dental composite materials / J. L. Drummond // J. Dent. Res. – 2008 Aug. – Vol. 87, N 8. – P. 710–719.
8. The influence of oral bacteria on the surfaces of resin-based dental restorative materials – an in vitro study / B. Willershausen [et al.] // Int. Dent. J. – 1999 Aug. – Vol. 49, N 4. – P. 231–239.
9. TEGDMA-induced toxicity in human fibroblasts is associated with early and drastic glutathione depletion with subsequent production of oxygen reactive species / L. Stanislawski [et al.] / J. Biomed. Mater. Res. – 2003 Sep. – Vol. 66, N 3. – P. 476–482.
10. Concomitant contact allergy to formaldehyde and methacrylic monomers in students of dental medicine and dental patients / M. Lyapina [et al.] // Int. J. Occup. Med. Environ. Health. – 2014 Oct. – Vol. 27, N 5. – P. 797–807.
11. Schweikl, H. Genetic and cellular toxicology of dental resin monomers / H. Schweikl, G. Spagnuolo, G. Schmalz // J. Dent. Res. – 2006 Oct. – Vol. 85, N 10. – P. 870–877.
12. Geurtsen, W. Biocompatibility of resin-modified filling materials / W. Geurtsen // Crit. Rev. Oral Biol. Med. – 2000. – Vol. 11, N 3. – P. 333–355.
13. Bergenholz, G. Evidence for bacterial causation of adverse pulpal responses in resin-based dental restorations / G. Bergenholz // Crit. Rev. Oral Biol. Med. – 2000. – Vol. 11, N 4. – P. 467–480.
14. Composite resin restoration and postoperative sensitivity: clinical follow-up in an undergraduate program / M. Unemori [et al.] // J. Dent. – 2001 Jan. – Vol. 29, N 1. – P. 7–13.
15. Histological evaluation to study the effects of dental amalgam and composite restoration on human dental pulp: an in vivo study / N. D. Chandwani [et al.] // Med. Princ. Pract. – 2014. – Vol. 23, N 1. – P. 40–44.
16. A review of adaptive mechanisms in cell responses towards oxidative stress caused by dental resin monomers / S. Krifka [et al.] // Biomaterials. – 2013 Jun. – Vol. 34, N 19. – P. 4555–4563.
17. Resin monomer-induced differential activation of MAP kinases and apoptosis in mouse macrophages and human pulp cells / S. Krifka [et al.] // Biomaterials. – 2010 Apr. – Vol. 31, N 11. – P. 2964–2975.
18. Aqueous extracts from dentin adhesives contain cytotoxic chemicals / W. Geurtsen [et al.] // J. Biomed. Mater. Res. – 1999. – Vol. 48, N 6. – P. 772–777.
19. The effect of BisGMA on cyclooxygenase-2 expression, PGE2 production and cytotoxicity via reactive oxygen species- and MEK/ERK-dependent and -independent pathways / M. C. Chang [et al.] // Biomaterials. – 2009 Sep. – Vol. 30, N 25. – P. 4070–4077.
20. Cytotoxic and genotoxic effects of resin monomers in human salivary gland tissue and lymphocytes as assessed by the single cell microgel electrophoresis (Comet) assay / N. H. Kleinsasser [et al.] // Biomaterials. – 2006 Mar. – Vol. 27, N 9. – P. 1762–1770.
21. Apoptosis induced by the monomers HEMA and TEGDMA involves formation of ROS and differential activation of the MAP-kinases p38, JNK and ERK / J. T. Samuelsen [et al.] // Dent. Mater. – 2007 Jan. – Vol. 23, N 1. – P. 34–39.
22. In vitro embryotoxicity assessment with dental restorative materials / S. Schwengberg [et al.] // J. Dent. – 2005 Jan. – Vol. 33, N 1. – P. 49–55.
23. Independent and combined cytotoxicity and genotoxicity of triethylene glycol dimethacrylate and urethane dimethacrylate / M. Wisniewska-Jarosinska [et al.] // Mol. Biol. Rep. – 2011 Oct. – Vol. 38, N 7. – P. 4603– 4611.
24. Genotoxicity and cytotoxicity of dental materials in human lymphocytes as assessed by the single cell microgel electrophoresis (comet) assay / N. H. Kleinsasser [et al.] // J. Dent. – 2004 Mar. – Vol. 32, N 3. – P. 229–234.
25. Intracellular glutathione: a main factor in TEGDMA-induced cytotoxicity? / C. A. Martins [et al.] // Dent. Mater. – 2012 Apr. – Vol. 28, N 4. – P. 442–448.
26. Cytogenetic genotoxic investigation in peripheral blood lymphocytes of subjects with dental composite restorative filling materials / F. Pettini [et al.] // J. Biol.

Regul. Homeost. Agents. – 2015 Jan-Mar. – Vol. 29, N 1. – P. 229–233.
27. Bisphenol A and related compounds in dental materials / A. F. Fleisch [et al.] // Pediatric. – 2010 Sep. – Vol. 126, N 4. – P. 760–768.
28. Darmani, H. The effect of Bis-GMA and TEG-DMA on female mouse fertility / H. Darmani, A. S. Al-Hiyasat // Dent. Mat. – 2006 Apr. – Vol. 22, N 4. – P. 353–358.
29. What parents should know about estrogen-like compounds in dental materials / T. E. Schafer [et al.] // Pediatr. Dent. – 2000 Jan-Feb. – Vol. 22, N 1. – P. 75–76.
30. Rathee, M. Bisphenol A in dental sealants and its estrogen like effect / M. Rathee, P. Malik, J. Singh// Indian J. Endocrinol. Metab. – 2012 May. – Vol. 16, N 3. – P. 339–342.
31. Contact allergy to (meth)acrylates in the dental series in southern Sweden: simultaneous positive patch test reaction patterns and possible screening allergens / A. T. Goon [et al.] // Contact. Dermatitis. – 2006 Oct. – Vol. 55, N 4. – P. 219–226.
32. Methacrylate and acrylate allergy in dental personnel / K. Aalto-Korte [et al.] // Contact. Dermatitis. – 2007 Nov. – Vol. 57, N 5. – P. 324–330.
33. Syed, M. Allergic Reactions to Dental Materials-A Systematic Review / M. Syed, R. Chopra, V. Sachdev // J. Clin. Diagn. Res. – 2015 Oct. – Vol. 9, N 10. – P. ZE04–ZE09.
34. Dawson, V. S. Endodontic complications in teeth with vital pulps restored with composite resins: a systematic review / V. S. Dawson, S. Amjad, H. Fransson // Int. Endod. J. – 2015 Jul. – Vol. 48, N 7. – P. 627–638.
35. Analysis of pulpal reactions to restorative procedures, materials, pulp capping, and future therapies / P. E. Murray [et al.] // Crit. Rev. Oral Biol. Med. – 2002. – Vol. 13, N 6. – P. 509–520.
36. Kawai, K. Effects of resin composite components on glucosyltransferase of cariogenic bacterium / K. Kawai, Y. Tsuchitani // J. Biomed. Mater. Res. – 2000 Jul. – Vol. 51, N 1. – P. 123–127.
37. Cytotoxic effects of composite restorations employing self-etching primers or experimental antibacterial primers / S. Imazato [et al.] // J. Dent. – 2000 Jan. – Vol. 28, N 1. – P. 61–67.
38. Bakopoulou, A. Molecular toxicology of substances released from resin-based dental restorative materials / A. Bakopoulou, T. Papadopoulos, P. Garefis // Int. J. Mol. Sci. – 2009 Sep. – Vol. 10, N 9. – P. 3861–3899.
39. Effects of HEMA on type I collagen protein in human gingival fibroblasts / M. Falconi [et al.] // Cell. Biol. Toxicol. – 2007 Sep. – Vol. 23, N 5. – P. 313–322.
40. Influence of resinous monomers on the differentiation in vitro of human pulp cells into odontoblasts / I. About [et al.] // J. Biomed. Mater. Res. – 2002. – Vol. 63, N 4. – P. 418–423.
41. Effects of BisGMA on glutathione metabolism and apoptosis in human gingival fibroblasts in vitro / J. Engelmann [et al.] // Biomaterials. – 2004 Aug. – Vol. 25, N 19. – P. 4573–4580.
42. Cytotoxicity of resin monomers on human gingival fibroblasts and HaCaT keratinocytes / K. Moharamzadeh [et al.] // Dent. Mater. – 2007 Jan. – Vol. 23, N 1. – P. 40–44.
43. In vitro biological response to core and flowable dental restorative materials / J. C. Wataha [et al.] // Dent. Mater. – 2003 Jan. – Vol. 19, N 1. – P. 25–31.
44. Effects of light-curing time on the cytotoxicity of a restorative composite resin on odontoblast-like cells / A. M. F. Aranha [et al.] // J. Appl. Oral Sci. – 2010. – Vol. 18, N 5. – P. 461–466.
45. Ergun, G. The cytotoxicity of resin composites cured with three light curing units at different curing distances / G. Ergun, F. Egilmez, I. Cekic-Nagas // Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal. – 2011 Mar. – Vol. 16, N 2. – P. e252–e259.
46. Toxicity test of a dental commercial composite / S. Ponce-Bravo [et al.] // J. Clin. Exp. Dent. – 2015 Apr. – Vol. 7, N 2. – P. e289–e292.
47. Moilanen, L. H. Reproductive toxicity evaluation of the dental resin monomer triethylene glycol dimethacrylate (CASRN 109-16-0) in mice / L. H. Moilanen, J. K. Dahms, A. M. Hoberman // Int. J. Toxicol. – 2014 Mar-Apr. – Vol. 33, N 2. – P. 106–115.
48. The effect of polymerization conditions on the amounts of unreacted monomer and bisphenol A in dental composite resins / H. J. Kwon [et al.] // Dent. Mater. J. – 2015. – Vol. 34, N 3. – P. 327–335.

Поступила 10.03.2016 г.
Принята в печать 16.06.2016 г.

References

1. Tseng WY, Huang CH, Chen RS, Lee MS, Chen YJ, Rueggeberg FA et al. Monomer conversion and cytotoxicity of dental composites irradiated with different modes of photoactivated curing. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2007 Oct;83(1):85-90.
2. Yoon TH, Lee YK, Lim BS, Kim CW. Degree of polymerization of resin composites by different light sources. J Oral Rehabil. 2002 Dec;29(12):1165-73.
3. Fano V, Shatel M, Tanzi ML. Release phenomena and toxicity in polymer-based dental restorative materials. Acta Biomed. 2007 Dec;78(3):190-7.
4. Bouillaguet S, Shaw L, Gonzalez L, Wataha JC, Krejci I. Long term cytotoxicity of resin-based dental restorative materials. J Oral Rehabil. 2002 Jan;29(1):7-13.
5. Ferracane JL. Hygroscopic and hydrolytic effects in dental polymer networks. Dent Mater. 2006 Mar;22(3):211-22.
6. Geursten W, Spahl W, Muller K, Leyhausen G. Variability of cytotoxicity and leaching of substances from five dentin adhesives. J Biomed Mater Res. 1999;48:772-7.
7. Drummond JL. Degradation, fatigue and failure of resin dental composite materials. J Dent Res. 2008 Aug;87(8):710-9.

8. Willershausen B, Callaway A, Ernst CP, Stender E. The influence of oral bacteria on the surfaces of resin-based dental restorative materials – an in vitro study. Int Dent J. 1999 Aug;49(4):231-9.
9. Stanislawski L, Lefeuvre M, Bourd K, Soheili-Majd E, Goldberg M, Périanin A. TEGDMA-induced toxicity in human fibroblasts is associated with early and drastic glutathione depletion with subsequent production of oxygen reactive species. J Biomed Mater Res. 2003 Sep;66(3):476-82.
10. Lyapina M, Dencheva M, Krasteva A, Tzekova M, Kisselova-Yaneva A. Concomitant contact allergy to formaldehyde and methacrylic monomers in students of dental medicine and dental patients. Int J Occup Med Environ Health. 2014 Oct;27(5):797-807.
11. Schweikl H, Spagnuolo G, Schmalz G. Genetic and cellular toxicology of dental resin monomers. J Dent Res. 2006 Oct;85(10):870-7.
12. Geurtsen W. Biocompatibility of resin-modified filling materials. Crit Rev Oral Biol Med. 2000;11(3):333-55.
13. Bergenholz G. Evidence for bacterial causation of adverse pulpal responses in resin-based dental restorations. Crit Rev Oral Biol Med. 2000;11(4):467-80.
14. Unemori M, Matsuya Y, Akashi A, Goto Y, Akamine A. Composite resin restoration and postoperative sensitivity: clinical follow-up in an undergraduate program. J Dent. 2001 Jan;29(1):7-13.
15. Chandwani ND, Pawar MG, Tupkari JV, Yuwanati M. Histological evaluation to study the effects of dental amalgam and composite restoration on human dental pulp: an in vivo study. Med Princ Pract. 2014;23(1):40-4.
16. Krifka S, Spagnuolo G, Schmalz G, Schweikl H. A review of adaptive mechanisms in cell responses towards oxidative stress caused by dental resin monomers. Biomaterials. 2013 Jun;34(19):4555-63.
17. Krifka S, Petzel C, Hiller KA, Frank EM, Bosl C, Spagnuolo G et al. Resin monomer-induced differential activation of MAP kinases and apoptosis in mouse macrophages and human pulp cells. Biomaterials. 2010 Apr;31(11):2964-75.
18. Geurtsen W, Spahl W, Müller K, Leyhausen G. Aqueous extracts from dentin adhesives contain cytotoxic chemicals. J Biomed Mater Res. 1999;48(6):772-7.
19. Chang MC, Lin LD, Chan CP, Chang HH, Chen LI, Lin HJ te al. The effect of BisGMA on cyclooxygenase-2 expression, PGE2 production and cytotoxicity via reactive oxygen species- and MEK/ERK-dependent and -independent pathways. Biomaterials. 2009 Sep;30(25):4070-7.
20. Kleinsasser NH, Schmid K, Sassen AW, Harréus UA, Staudenmaier R, Folwaczny M et al. Cytotoxic and genotoxic effects of resin monomers in human salivary gland tissue and lymphocytes as assessed by the single cell microgel electrophoresis (Comet) assay. Biomaterials. 2006 Mar;27(9):1762-70.
21. Samuelsen JT, Dahl JE, Karlsson S, Morisbak E, Becher R. Apoptosis induced by the monomers HEMA and TEGDMA involves formation of ROS and differential activation of the MAP-kinases p38, JNK and ERK. Dent Mater. 2007 Jan;23(1):34-9.
22. Schwengberg S, Bohlen H, Kleinsasser N, Kehe K, Seiss M, Walther UI et al. In vitro embryotoxicity assessment with dental restorative materials. J Dent. 2005 Jan;33(1):49-55.
23. Wisniewska-Jarosinska M, Poplawski T, Chojnacki CJ, Pawlowska E, Krupa R, Szczepanska J et al. Independent and combined cytotoxicity and genotoxicity of triethylene glycol dimethacrylate and urethane dimethacrylate. Mol Biol Rep. 2011 Oct;38(7):4603-11.
24. Kleinsasser NH, Wallner BC, Harréus UA, Kleinjung T, Folwaczny M, Hickel R et al. Genotoxicity and cytotoxicity of dental materials in human lymphocytes as assessed by the single cell microgel electrophoresis (comet) assay. J Dent. 2004 Mar;32(3):229-34.
25. Martins CA, Leyhausen G, Geurtsen W, Volk J. Intracellular glutathione: a main factor in TEGDMA-induced cytotoxicity? Dent Mater. 2012 Apr;28(4):442-8.
26. Pettini F, Savino M, Corsalini M, Cantore S, Ballini A. Cytogenetic genotoxic investigation in peripheral blood lymphocytes of subjects with dental composite restorative filling materials. J Biol Regul Homeost Agents. 2015 Jan-Mar;29(1):229-33.
27. Fleisch AF, Sheffield PE, Chinn C, Edelstein BL, Landrigan PJ. Bisphenol A and related compounds in dental materials. Pediatric. 2010 Sep;126(4):760-8.
28. Darmani H, Al-Hiyasat AS. The effect of Bis-GMA and TEG-DMA on female mouse fertility. Dent Mater. 2006 Apr;22(4):353-8.
29. Schafer TE, Lapp CA, Hanes CM, Lewis JB. What parents should know about estrogen-like compounds in dental materials. Pediatr Dent. 2000 Jan-Feb;22(1):75-6.
30. Rathee M, Malik P, Singh J. Bisphenol A in dental sealants and its estrogen like effect. Indian J Endocrinol Metab. 2012 May;16(3):339-42.
31. Goon AT, Isaksson M, Zimerson E, Goh CL, Bruze M. Contact allergy to (meth)acrylates in the dental series in southern Sweden: simultaneous positive patch test reaction patterns and possible screening allergens. Contact Dermatitis. 2006 Oct;55(4):219-26.
32. Aalto-Korte K, Alanko K, Kuuliala O, Jolanki R. Methacrylate and acrylate allergy in dental personnel. Contact Dermatitis. 2007 Nov;57(5):324-30.
33. Syed M, Chopra R, Sachdev V. Allergic Reactions to Dental Materials-A Systematic Review. J Clin Diagn Res. 2015 Oct;9(10):ZE04-9.
34. Dawson VS, Amjad S, Fransson H. Endodontic complications in teeth with vital pulps restored with composite resins: a systematic review. Int Endod J. 2015 Jul;48(7):627-38.
35. Murray PE, Windsor LJ, Smyth TW, Hafez AA, Cox CF. Analysis of pulpal reactions to restorative procedures, materials, pulp capping, and future therapies. Crit Rev Oral Biol Med. 2002;13(6):509-20.
36. Kawai K, Tsuchitani Y. Effects of resin composite components on glucosyltransferase of cariogenic bacterium. J Biomed Mater Res. 2000 Jul;51(1):123-7.
37. Imazato S, Tarumi H, Ebi N, Ebisu S. Cytotoxic effects of composite restorations employing self-etching primers or experimental antibacterial primers. J Dent. 2000 Jan;28(1):61-7.
38. Bakopoulou A, Papadopoulos T, Garefis P. Molecular toxicology of substances released from resin-based dental restorative materials. Int J Mol Sci. 2009 Sep;10(9):3861-99.

39. Falconi M, Teti G, Zago M, Pelotti S, Breschi L, Mazzotti G. Effects of HEMA on type I collagen protein in human gingival fibroblasts. Cell Biol Toxicol. 2007 Sep;23(5):313-22.
40. About I, Camps J, Mitsiadis TA, Bottero MJ, Butler W, Franquin JC. Influence of resinous monomers on the differentiation in vitro of human pulp cells into odontoblasts. J Biomed Mater Res. 2002;63(4):418-23.
41. Engelmann J, Janke V, Volk J, Leyhausen G, von Neuhoff N, Schlegelberger B et al. Effects of BisGMA on glutathione metabolism and apoptosis in human gingival fibroblasts in vitro. Biomaterials. 2004 Aug;25(19):4573-80.
42. Moharamzadeh K, Van Noort R, Brook IM, Scutt AM. Cytotoxicity of resin monomers on human gingival fibroblasts and HaCaT keratinocytes. Dent Mater. 2007 Jan;23(1):40-4.
43. Wataha JC, Lockwood PE, Bouillaguet S, Noda M. In vitro biological response to core and flowable dental restorative materials. Dent Mater. 2003 Jan;19(1):25-31.
44. Aranha AMF, Giro EMA, Hebling J, Lessa FCR, de Souza Costa CA. Effects of light-curing time on the cytotoxicity of a restorative composite resin on odontoblast-like cells. J Appl Oral Sci. 2010;18(5):461-6.
45. Ergun G, Egilmez F, Cekic-Nagas I. The cytotoxicity of resin composites cured with three light curing units at different curing distances. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2011 Mar;16(2):e252-9.
46. Ponce-Bravo S, Ledesma-Montes C, Martínez-Rivera JL, Garcés-Ortíz M. Toxicity test of a dental commercial composite. J Clin Exp Dent. 2015 Apr;7(2):e289-92.
47. Moilanen LH, Dahms JK, Hoberman AM. Reproductive toxicity evaluation of the dental resin monomer triethylene glycol dimethacrylate (CASRN 109-16-0) in mice. Int J Toxicol. 2014 Mar-Apr;33(2):106-15.
48. Kwon HJ, Oh YJ, Jang JH, Park JE, Hwang KS, Park YD. The effect of polymerization conditions on the amounts of unreacted monomer and bisphenol A in dental composite resins. Dent Mater J. 2015;34(3):327-35.

Submitted 10.03.2016
Accepted 16.06.2016

Сведения об авторах:
Кореневская Н.А. – к.м.н., доцент кафедры терапевтической стоматологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Information about authors:
Korenevskaya N.A. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Preventive Dentistry, Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра терапевтической стоматологии. E-mail: natkor1684@yandex.by – Кореневская Наталья Анатольевна.

Correspondence address: *Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Chair of Preventive Dentistry. E-mail: natkor1684@yandex.by – Korenevskaya N.A.*

© ЗИМАТКИН С.М., МАРКОВЕЦ Н.И., 2016

СРАВНИТЕЛЬНАЯ АНАТОМИЯ ПЕЧЕНИ И ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ ЧЕЛОВЕКА И КРЫСЫ

ЗИМАТКИН С.М., МАРКОВЕЦ Н.И.

УО «Гродненский государственный медицинский университет», г. Гродно, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №3. – С. 18-23.

COMPARATIVE ANATOMY OF THE LIVER AND BILE DUCTS OF HUMANS AND RATS

ZIMATKIN S.M., MARKAVETS N.I.

Educational Establishment «Grodno State Medical University», Grodno, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2016;15(3):18-23.

Резюме.
Обзор посвящен сравнительному анализу анатомии печени и желчевыводящих путей человека и крысы, а также установлению особенностей их органо- и гистогенеза. В морфогенезе печени и желчевыводящих путей крысы в течение пренатального развития имеют место сходные с человеком закономерные стадии образования органа, непрерывно переходящие одна в другую. Несмотря на относительно большую массу печени, большее количество долей печени и отсутствие желчного пузыря у крыс, показано, что микроскопическая организация печени и цитофизиологические особенности гепатоцитов крысы и человека принципиально не отличаются. В обзоре приведены данные, доказывающие гомологичность печени и желчевыводящих путей человека и крысы, что является основанием для экстраполяции на человека результатов экспериментальных исследований на лабораторных крысах.
Ключевые слова: печень, желчевыводящие пути, желчный пузырь, крыса.

Abstract.
This review is devoted to the comparative analysis of anatomy of the liver and biliary tract of human beings and rats, as well as the determination of the specificity of their organohistogenesis. In the morphogenesis of the liver and biliary tract in rats during their prenatal development the formation periods similar to those in the human body take place which are continuously passing one into another. Despite the relatively large mass of the liver, the greater number of hepatic lobules and the absence of the gallbladder in rats show that microscopic organization of the liver and cytophysiological hepatocytes peculiarities of rats and human beings do not differ fundamentally. The review presents data demonstrating the homology of the liver and biliary tract of human beings and rats, which is the basis for extrapolation of the results of the experimental studies on laboratory rats onto humans.
Key words: liver, bile ducts, gallbladder, rat.

Болезни печени и желчевыводящих путей широко распространены в современном обществе и являются важной проблемой практической медицины [1, 2]. Существенный вклад в эту патологию вносит желчнокаменная болезнь: от 10 до 15% людей в промышленно развитых странах, 20% европейцев и около 50% американских индейцев страдают этим заболеванием [3, 4].

Печень – жизненно важный орган, выполняющий множество важных функций, в частности совместно с желчевыводящими путями обеспечивает выведение в кишечник физиологически важного секрета гепатоцитов – желчи [5].

При моделировании на животных патологии печени и желчевыводящих путей человека часто используют лабораторных крыс [6 - 10]. Для экстраполяции полученных экспериментальных данных на человека необходимо глубокое понимание морфофункциональных особенностей печени и желчевыводящих пу-

тей у крысы, особенностей их гисто- и органогенеза, начиная от эмбрионального периода развития и заканчивая взрослым животным и человеком.

Этапы развития печени

Зачаток печени и желчевыводящих путей человека возникает в конце 3-й недели эмбриогенеза в виде утолщения энтодермы первичной кишки, называемого «печеночным полем». Далее образуется печеночный дивертикул, который подразделяется на 2 неравные части: большая – краниальный отдел, меньшая – каудальный отдел, из которых в дальнейшем, соответственно, развиваются печень с печеночным протоком и желчный пузырь с его протоком [10 - 13]. У зародышей крысы в конце 10-х суток в энтодерме кишечной трубки образуется утолщение, клетки которого митотически делятся и на 14-е сутки эмбриогенеза погружаются в вентральную брыжейку по направлению к сердцу, формируя печеночный дивертикул [9, 14]. По степени дифференцировки среди эпителиальных элементов зачатка у человека и крысы можно выделить клетки гепато- и холангиобластического дифферонов. Холангиобласты и хонлангиоциты контактируют с мезенхимными и фибробластоподобными клетками развивающихся прослоек соединительной ткани и крупных кровеносных сосудов [10-13].

В раннем постнатальном развитии у крыс (первые 14 суток) наибольший вклад по сравнению с другими периодами вносят пролиферация и гипертрофия клеток, которая обусловлена увеличением числа и размеров органелл вследствие интенсификации функции печени. Заметный вклад в увеличение массы печени с 15-е по 60-е сутки после рождения вносит полиплоидизация и пролиферация гепатоцитов. Гемопоэтическая функция печени характерна для раннего периода ее развития, а к моменту рождения осуществляется переход в основном на медуллярный путь кроветворения [15]. Характерной особенностью эмбриональной печени в первой половине эмбриогенеза является наличие многочисленных очагов кроветворения. В последнюю неделю эмбриогенеза происходит постепенное замещение сетчатой структуры печени на дольчатую, при этом происходят существенные изменения как в строении, так и в цитохимии паренхиматозных клеток [11]. Дифференцировка гепатоцитов и холангиоцитов у крыс заканчивается в постнатальном периоде на 50-60 сутки [10]. У человека формирование окончательной структуры печеночных долек заканчивается к 8-10 годам [16].

Анатомия печени и желчевыводящих путей

Печень у человека расположена непосредственно под диафрагмой, в верхней части брюшной полости справа, так что лишь сравнительно небольшая часть органа у взрослого заходит влево от срединной линии; у новорожденного она занимает большую часть брюшной полости. Масса печени взрослого 1,5-2 кг, что составляет 2-3% массы человека. В печени человека различают две доли: правую и меньшую, левую, которые на диафрагмальной поверхности отделены друг от друга серповидной связкой печени. Каждая доля печени поделена на секторы, которые, в свою очередь, разделяются на сегменты [17]. Таким образом, орган разделен на две доли, 5 секторов и 8 сегментов. На печени различают 2 поверхности и 2 края. Верхняя, или, точнее, передневерхняя, поверхность выпукла соответственно вогнутости диафрагмы, к которой она прилежит; нижняя поверхность обращена вниз и назад и несет на себе ряд вдавлений от других органов брюшной полости, к которым она прилежит. Верхняя и нижняя поверхности отделяются друг от друга острым нижним краем. Другой край печени, верхнезадний, напротив, настолько тупой, что его можно рассматривать как заднюю поверхность печени [17, 18] (рис. 1).

Внутрипеченочные протоки долей печени, сливаясь, образуют левый и правый печеночный протоки. Они соединяются и образуют общий печеночный проток, соединяющий систему желчных протоков с желчным пузырем. После соединения общего печеночного и пузырного протоков образуется общий желчный проток [17, 18]. Общий желчный проток впадает в двенадцатиперстную кишку (наиболее часто в средней трети нисходящей ее части), притом не просто в стенку кишки, а в центр особого сосочкообразного выбухания (фатеров сосок). Перед этим в большинстве случаев (около 75%) конечная часть общего желчного протока соединяется с главным протоком под-

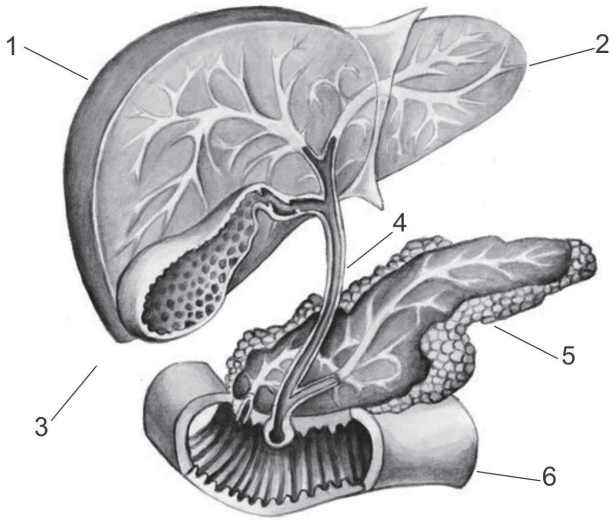


Рисунок 1 – Печень человека: 1 – правая доля, 2 – левая доля, 3 – желчный пузырь, 4 – общий желчный проток, 5 – поджелудочная железа, 6 – двенадцатиперстная кишка.

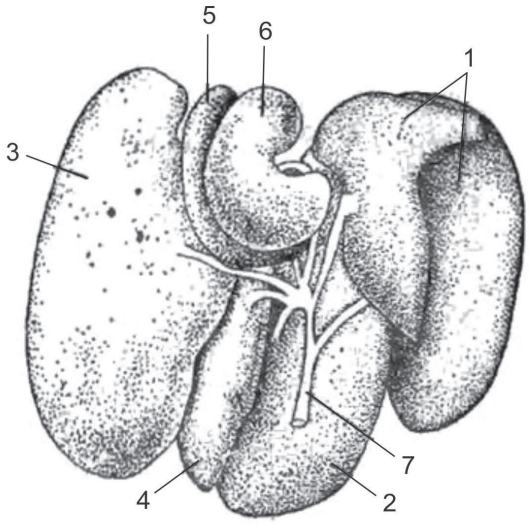


Рисунок 2 – Печень белой крысы (вид сзади): 1 – правая боковая, 2 – правая центральная, 3 – левая боковая, 4 – левая центральная, 5 – хвостатая, 6 – добавочная (срединная) доля печени, 7 – общий желчный проток.

желудочной железы. В месте их слияния образуется печеночно-поджелудочная ампула, в которой происходит смешивание желчи и панкреатического сока, что имеет определенное физиологическое значение. Иногда общий желчный и панкреатический протоки не сливаются и не образуют ампулу, а открываются на большом дуоденальном сосочке раздельными отверстиями; возможны и другие варианты (например, слияние общего желчного протока с добавочным протоком поджелудочной железы) [18-20]. Печень человека выделяет в сутки 250-1000 мл желчи [21, 22].

Желчный пузырь — часть желчевыделительной системы человека, небольшой полый орган, служащий для накопления желчи в межпищеварительный период, ее концентрирования и выделения во время приема пищи и пищеварения. Он представляет собой тонкостенный грушевидный мешок (его размеры весьма вариабельны – длина 5-14 см, наибольший диаметр 3,5-4 см), вмещающий около 30-70 мл желчи.

Следует отметить, что все отделы желчевыделительной системы человека анатомически весьма вариабельны (число печеночных протоков, длина отдельных участков, места соединения, расположение и т.д.) [17, 18].

Масса печени крысы составляет от 6,5 г (у крыс массой 150 г) до 10-12 г (у крыс массой 250 г), что составляет 4-6% массы животного. Это округлый с неправильными очертаниями орган красно-коричневого цвета, самый крупный в брюшной полости. Большая часть органа находится в правом подреберье. Различают краниальную (диафрагмальную) поверхность печени и каудальную (висцеральную) поверхность, соприкасающуюся с желудком. В центре висцеральной поверхности расположены ворота печени – участок вхождения сосудов, нервов и выхода печеночных протоков. Печень посредством междолевых вырезок подразделяется на шесть долей: правую (боковую и центральную), левую (боковую и центральную), хвостовую и добавочную [7, 23] (рис. 2).

Добавочная (срединная) доля печени крысы расположена наиболее краниально. Правая доля печени больше, краниально прилежит к срединной доле, каудально – к двенадцатиперстной кишке. Левая доля печени самая крупная, каудальным краем прилежит к желудку, вентральнее ее располагается хвостатая доля. Хвостатая доля самая маленькая, расположена вокруг пищевода, прилежит к срединной и левой долям [7, 9, 23].

От каждой доли отходит печеночный проток, они сливаются и образуют общий желчный проток. Последний проток полупрозрачный, шириной около 1 мм, идет от ворот печени, где он принимает печеночные протоки от долей печени, проходит через ткань подже-

лудочной железы в нескольких миллиметрах ниже двенадцатиперстной кишки и впадает в ее каудальный конец. В общий желчный проток впадают многочисленные выводные протоки поджелудочной железы [7, 9, 14].

Печень крысы вырабатывает и выделяет за сутки в среднем 11,6 мл желчи. Печеночная желчь имеет pH 8,3 [7, 9, 14, 23]. Характерным отличием желчевыделительной системы крысы является отсутствие желчного пузыря, поэтому образующаяся в печени желчь не депонируется, а сразу поступает в кишечник. Кроме того, у крыс имеются особенности в образовании желчи, обмене билирубина, процессах регенерации печени [8]. Крысы способны регидроксилировать литохолевую кислоту в ди- и тригидроксижелчные кислоты, чего не наблюдается у людей [7, 24].

Микроструктура печени

Микроскопическая организация печени человека и крысы очень похожа [25]. Строма образована соединительнотканной капсулой, покрывающей орган снаружи и плотно сращенной с висцеральным листком брюшины. Отходящие от капсулы прослойки соединительной ткани разделяют паренхиму органа на дольки, являющиеся его структурными и функциональными единицами. Классические печеночные дольки в печени имеют форму шестигранных призм размером до 1,5 мм; количество долек в органе достигает 500 тысяч. У крыс и человека на гистологических препаратах классические дольки не имеют четких границ, но об их наличии и очертаниях можно судить по расположению центральной вены и портальных зон [26, 27].

Гепатоциты человека и крысы имеют неправильную многоугольную форму и составляют 60% всех клеточных элементов печени. Диаметр их достигает 20-25 мкм. Многие из них (до 20% в печени человека) содержат два ядра и больше. Гепатоциты крыс и человека имеют полигональную форму, границы их хорошо различимы даже на окрашенных гематоксилином и эозином препаратах. Интересно, что гепатоциты крысы значительно крупнее, чем у человека [28].

Сравнительный цитологический анализ печеночной паренхимы позвоночных, проведенный в последние годы, показал, что электронно-микроскопическая организация и цитофизиологические особенности гепатоцитов крысы и человека принципиально не отличаются [8, 10, 14, 25].

Известно, что различные отделы печеночной дольки выполняют неодинаковые функции. При этом выделяют два функциональных поля – центральное (перивенозное) и периферическое (перипортальное). На основании гистохимических и электронно-микроскопических исследований введено понятие о гетерогенности, разнородности гепатоцитов в дольке. Из-за особенностей кровоснабжения в печеночной дольке гепатоциты находятся в неравных условиях: клетки периферии долек получают кровь, более оксигенированную и содержащую больше питательных веществ. Соответственно, у этих клеток лучше развиты органеллы и выше активность различных ферментов. Поэтому выше и способность противостоять действию неблагоприятных факторов. Под влиянием последних обычно в первую очередь поражаются клетки центральных отделов долек [12, 29, 30]. По этим параметрам печень крысы и человека также сходны.

Заключение

Таким образом, несмотря на очевидные различия размеров и формы органа, приведенные выше данные подтверждают гомологичность строения печени и желчевыводящих путей человека и крысы (за исключением желчного пузыря), а также схожую динамику морфологических преобразований органа на протяжении эмбриогенеза, что позволяет использовать данное экспериментальное животное для изучения закономерностей развития печени и моделирования разных заболеваний и патологических состояний человека.

Литература

1. Бабак, О. Я. Синдром холестаза: что нужно знать каждому врачу / О. Я. Бабак // Укр. терапевт. журн. – 2005. – № 3. – С. 4–22.
2. Вовк, Е. И. Желчнокаменная болезнь в XXI веке: что нового? / Е. И. Вовк // Лечащий врач. – 2011. – № 2. – С. 58–65.
3. Konikoff, F. Gallstones – approach to medical management / F. Konikoff // Med. Gen. Med. – 2003 Oct. – Vol. 5, N 4. – P. 8.
4. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management / F. Lammert [et al.] // J. Hepatol. – 2000 Dec. – Vol. 33, N 6. – P. 1012–1021.

5. Lichtenstein, D. Hepatobiliary complications of inflammatory bowel disease / D. Lichtenstein // Curr. Gastroenterol. Rep. – 2011 Oct. – Vol. 13, N 5. – P. 495–505.
6. Максимова, Л. А. Пригодность некоторых видов лабораторных животных для моделирования холестатических поражений печени / Л. А. Максимова [и др.] // Лабораторные животные в медицинских исследованиях : тез. докл. конф., 3–4 окт. 1974 г. – М., 1974. – С. 142–144.
7. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / И. П. Западнюк [и др.]. – Киев : Вища школа. Головное изд-во, 1983. – 383 с.
8. Регенерация печени белых крыс при холестазе / Д. В. Дзидзигури [и др.] // Цитология. – 2004. – Т. 46, № 5. – С. 411–415.
9. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских технологиях / под ред. Н. Н. Каркищенко, С. В. Грачева. – М. : Профиль-2С, 2010. – 358 с.
10. Руководство по гистологии : в 2 т. Т. 2 / под ред. К. Данилова. – СПб. : СпецЛит, 2011. – 512 с.
11. Верин, В. К. Дифференцировка гепатоцитов и холангиоцитов в эмбриональном и постнатальном периоде онтогенеза крыс / В. К. Верин // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1982. – Т. 82, № 2. – С. 106–114.
12. Никитюк, Б. А. Морфология человека : учеб. пособие / Б. А. Никитюк, В. П. Чтецова. – 2-е изд. – М. : Изд-во МГУ, 1990. – 344 с.
13. Гистология, цитология и эмбриология : учеб. для студентов мед. вузов / под ред. Ю. И. Афанасьева, Н. А. Юриной. – М. : Медицина, 2002. – 744 с.
14. Ноздрачев, А. Д. Анатомия крысы (Лабораторные животные) / А. Д. Ноздрачев, Е. Л. Поляков. – СПб. : Лань, 2001. – 464 с.
15. Experimental obstructive cholestasis: the wound-like inflammatory liver response / M.-A. Aller [et al.] // Fibrogenesis Tissue Repair. – 2008 Nov. – Vol. 1, N 1. – P. 6.
16. Леонтюк, А. С. Основы возрастной гистологии : учеб. пособие / А. С. Леонтюк, Б. А. Слука. – Мн. : Выш. шк., 2000. – 416 с.
17. Зуфаров, К. А. Структурные особенности печени при нарушении ее экскреторной функции / К. А. Зуфаров, А. Ф. Садриддинов // Морфология. – 1993. – Т. 105, № 10. – С. 81.
18. Привес, М. Г. Анатомия человека / М. Г. Привес, Н. К. Лысенков, В. И. Бушкович. – СПб. : Издательский дом СПбМАПО, 2006. – 720 с.
19. Esteller, A. Physiology of bile secretion / A. Esteller // J. World. Gastroenterol. – 2008 Oct. – Vol. 14, N 37. – P. 5641–5649.
20. Wang, D. Q.-H. The billiary system / D. Q.-H. Wang, B. A. Neuschwander-Tetri, P. Portincasa. – Florida, US : Morgan & Claypool Life Sciences, 2012. – 156 p.
21. Иванченкова, Р. А. Генетические аспекты желчеобразования / Р. А. Иванченкова, В. П. Гаценко, Е. Р. Атькова // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. – 2009. – № 3. – С. 56–63.
22. Flörkemeier, V. Cholestatic Liver Disease / V. Flörkemeier. – Freinburg : Dr. Falk Pharma GmbH, 2006. – 112 p.
23. Гамбарян, П. П. Крыса : учеб. пособие для ун-тов / П. П. Гамбарян, Н. М. Дукельская. – М. : Совет. наука, 1955. – 255 с.
24. Морфология печени при CCl4-индуцированном циррозе под влиянием фотодинамической терапии / А. В. Могилевец [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. – 2015. – № 1. – С. 71–75.
25. Лебедева, Е. И. Сравнительная морфофункциональная характеристика печени белых крыс и человека при алкогольном циррозе / Е. И. Лебедева, О. Д. Мяделец // Новости мед.-биол. наук. – 2015. – Т. 12, № 3. – С. 97–106.
26. Усынин, И. Ф. Адаптивная роль функциональной гетерогенности гепатоцитов / И. Ф. Усынин // Бюл. СО РАМН. – 2007. – № 5. – С. 17–23.
27. New insights into functional aspects of liver morphology / D. E. Malarkey [et al.] // Toxicol. Pathol. – 2005. – Vol. 33, N 1. – P. 27–34.
28. Лебедева, Е. И. Морфофункциональная характеристика печени белых крыс в норме / Е. И. Лебедева, О. Д. Мяделец, В. С. Прудников // Учен. зап. Витеб. ордена «Знак Почета» гос. акад. ветеринар. медицины. – 2015. – Т. 51, вып. 1, ч. 1. – С. 80–83.
29. Серов, В. В. Ультраструктурная патология / В. В. Серов, В. С. Пауков. – М. : Медицина, 1975. – 432 с.
30. Хэм, А. Гистология : в 5 т. / А. Хэм, Д. Кормак. – М. : Мир, 1983. – Т. 4. – 245 с.

Поступила 27.05.2016 г.
Принята в печать 16.06.2016 г.

References

1. Babak OYa. Sindrom kholestaza: chto nuzhno znat' kazhdomu vrachu [Cholestasia syndrome: what each doctor needs to know]. Ukr Terapevt Zhurn. 2005;(3):4-22.
2. Vovk EI. Zhelchnokamennaia bolezn' v KhKhI veke: chto novogo? [Cloelithiasis in the XXI century: any news?] Lechashchii Vrach. 2011;(2):58-65.
3. Konikoff F. Gallstones – approach to medical management. Med Gen Med. 2003 Oct;5(4):8.
4. Lammert F, Marschall HU, Glantz A, Matern S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. J Hepatol. 2000 Dec;33(6):1012-21.
5. Lichtenstein D. Hepatobiliary complications of inflammatory bowel disease. Curr Gastroenterol Rep. 2011 Oct;13(5):495-505.
6. Maksimova LA, Zaltsmane VK, Kartashova OYa, Mayore AYa, Saldava LA, Sondore VYa, Raytsic AB. Prigodnost' nekotorykh vidov laboratornykh zhivotnykh dlia modelirovaniia kholestaticheskikh porazhenii pecheni [Suitability of some species of laboratory animals for modeling of cholestatic lesions of a liver]. V: Laboratornye zhivotnye v meditsinskikh issledovaniiakh: tez dokl konf 3–4 okt 1974 g. Moscow, RF; 1974. P. 142-4.
7. Zapadnyuk IP, Zapadnyuk VI, Zakhariya EA, Zapadnyuk BV. Laboratornye zhivotnye. Razvedenie, soderzhanie, ispol'zovanie v eksperimente [Laboratory animals.

Delution, maintenance, use in experiment]. Kiev, Ukraine: Vishcha shkola. Golovnoe izd-vo; 1983. 383 p.
8. Dzidziguri DV, Bakuradze ED, Kakhidze IG, Megrelishvili GZ, Kordzaia DD. Regeneratsiia pecheni belykh krys pri kholestaze [Neogenesis of a liver of white rats at a cholestasia]. Tsitologiia. 2004;46(5):411-5.
9. Karkishchenko NN, Grachev SV, red. Rukovodstvo po laboratornym zhivotnym i al'ternativnym modeliam v biomeditsinskikh tekhnologiiakh [The guide to laboratory animals and alternative models in biomedical technologies]. Moscow, RF: Profil'-2S; 2010. 358 p.
10. Danilov K, red. Rukovodstvo po gistologii [Guide to a histology]: v 2 t. T. 2. Saint-Petersburg, RF: SpetsLit; 2011. 512 p.
11. Verin VK. Differentsirovka gepatotsitov i kholangiotsitov v embrional'nom i postnatal'nom periode ontogeneza krys [Differentiation of hepatocytes and holangiotsit in the fetal and post-natal period of an ontogenesis of rats]. Arkhiv Anatomii Gistologii Embriologii. 1982;82(2):106-14.
12. Nikityuk BA, Chtetsova VP. Morfologiia cheloveka [Morphology of the person]: ucheb posobie. 2-e izd. Moscow, RF: Izd-vo MGU; 1990. 344 p.
13. Afanasyev YuI, Yurina NA, red. Gistologiia, tsitologiia i embriologiia [Histology, cytology and fetology]: ucheb dlia studentov med vuzov. Moscow, RF: Meditsina; 2002. 744 p.
14. Nozdrachev AD, Polyakov EL. Anatomiia krysy (Laboratornye zhivotnye) [Anatomy of a rat (Laboratory animals)]. Saint-Petersburg, RF: Lan'; 2001. 464 p.
15. Aller MA, Arias JL, García-Domínguez J, Arias JI, Durán M, Arias J. Experimental obstructive cholestasis: the wound-like inflammatory liver response. Fibrogenesis Tissue Repair. 2008 Nov;1(1):6.
16. Leontyuk AS, Sluka BA. Osnovy vozrastnoi gistologii [Fundamentals of age histology]: ucheb posobie. Minsk, RB: Vysh shk; 2000. 416 p.
17. Zufarov KA, Sadriddinov AF. Strukturnye osobennosti pecheni pri narushenii ee ekskretornoi funktsii [Structural features of a liver at disturbance of its excretory function]. Morfologiia. 1993;105(10):81.
18. Prives MG, Lysenkov NK, Bushkovich VI. Anatomiia cheloveka [Human anatomy]. Saint-Petersburg, RF: Izdatel'skii dom SPbMAPO; 2006. 720 p.
19. Esteller A. Physiology of bile secretion. World J Gastroenterol. 2008 Oct;14(37):5641-9.
20. Wang D Q-H, Neuschwander-Tetri BA, Portincasa P. The billiary system. Florida, US: Morgan & Claypool Life Sciences; 2012. 156 p.
21. Ivanchenkova RA, Gatsenko VP, Atkova ER. Geneticheskie aspekty zhelcheobrazovaniia [Genetic aspects of biliation]. Eksperim Klin Gastroenterologiia. 2009;(3):56-63.
22. Flörkemeier V. Cholestatic Liver Disease. Freinburg: Dr Falk Pharma GmbH; 2006. 112 p.
23. Gambaryan PP, Dukelskaya NM. Krysa [Rat]: ucheb posobie dlia un-tov. Moscow, RF: Sovet nauka; 1955. 255 p.
24. Mogilevets EV, Garelik PV, Zimatkin SM, Anufrik SS, Prokopchik NI. Morfologiia pecheni pri CCl4-indutsirovannom tsirroze pod vliianiem fotodinamicheskoi terapii [Liver morphology at the CCl4-induced cirrhosis under the influence of photodynamic therapy]. Problemy Zdorov'ia Ekologii. 2015;(1):71-5.
25. Lebedeva EI, Myadelets OD. Sravnitel'naia morfofunktsional'naia kharakteristika pecheni belykh krys i cheloveka pri alkogol'nom tsirroze [The comparative morfofunktsionalny characteristic of a liver of white rats and the person at an alcoholic cirrhosis]. Novosti Med-Biol Nauk. 2015;12(3):97-106.
26. Usynin IF. Adaptivnaia rol' funktsional'noi geterogennosti gepatotsitov [Adaptive role of functional heterogeneity of hepatocytes]. Biul SO RAMN. 2007;(5):17-23.
27. Malarkey DE, Johnson K, Ryan L, Boorman G, Maronpot RR. New insights into functional aspects of liver morphology. Toxicol Pathol. 2005;33(1):27-34.
28. Lebedeva EI, Myadelets OD, Prudnikov VS. Morfofunktsional'naia kharakteristika pecheni belykh krys v norme [The Morfofunktsionalny characteristic of a liver of white rats is normal]. Uchen Zap Viteb Ordena Znak Pocheta Gos Akad Veterinar Meditsiny. 2015;51(vyp 1, ch 1):80-3.
29. Serov VV, Paukov VS. Ul'trastrukturnaia patologiia [Ultrastructural pathology]. Moscow, RF: Meditsina; 1975. 432 p.
30. Khem A, Kormak D. Gistologiia [Histology]: v 5 t. Moscow, RF: Mir; 1983. T 4. 245 p.

Submitted 27.05.2016
Accepted 16.06.2016

Сведения об авторах:
Зиматкин С.М. – д.б.н., профессор, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии УО «Гродненский государственный медицинский университет»;
Марковец Н.И. – ассистент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии УО «Гродненский государственный медицинский университет».
Information about authors:
Zimatkin S.M. – Doctor of Biological Sciences, professor, head of the Chair of Histology, Cytology & Embryology, Educational Establishment «Grodno State Medical University»;
Markovets N.I. – teacher of the Chair of Histology, Cytology & Embryology, Educational Establishment «Grodno State Medical University».
Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 230009, г. Гродно, ул. Горького, 80, УО «Гродненский государственный медицинский университет», кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии. E-mail: smzimatkin@mail.ru – Зиматкин Сергей Михайлович.
Correspondence address: *Republic of Belarus, 230009, Grodno, 80 Gorky str., Educational Establishment «Grodno State Medical University», Chair of Histology, Cytology & Embryology. E-mail: smzimatkin@mail.ru – Zimatkin S.M.*

© КУЗЬМЕНКО Е.В., 2016

КЕФАЛОМЕТРИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МУЖЧИН И ЖЕНЩИН 17-24 ЛЕТ

КУЗЬМЕНКО Е.В.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г.Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №3. – С. 24-32.

CEPHALOMETRIC CHARACTERISTICS OF MEN AND WOMEN AGED 17-24 YEARS

KUZ'MENKO Y.V.

Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2016;15(3):24-32.

Резюме.
Цель исследования – изучить особенности, взаимозависимость и возрастную динамику кефалометрических характеристик мужчин и женщин 17-24 лет. Настоящее исследование одобрено комитетом по этике клинических испытаний. Проведено измерение параметров мозгового и лицевого отделов головы 250 юношей 17-21 года, 150 мужчин 22-24 лет, 200 девушек 17-20 лет и 200 женщин 21-24 лет. Кефалометрическое обследование проводили по методике В.В. Бунака с соблюдением всех требований и рекомендаций, предъявляемых к проведению антропометрических исследований. Антропометрическое исследование заключалось в измерении 21 параметра между основными точками при установлении головы во франкфуртской горизонтали. Статистический анализ результатов исследования производился при помощи аналитического пакета Statistica 8.0.
Выявлены закономерности, указывающие на процессы дебрахикефализации и ювенилизации мозгового отдела головы женщин 17-24 лет. Выявлены особенности, указывающие на процесс грацилизации лицевого отдела головы женщин 17-24 лет. В группах мужчин 17-21 года и 22-24 лет были определены особенности, указывающие на дебрахикефализацию мозгового отдела головы. Выявлены особенности, указывающие на процесс грацилизации лицевого отдела головы мужчин 17-24 лет. В ходе анализа возрастной динамики не было выявлено статистически значимого уменьшения значений параметров мозгового и лицевого отдела головы, что позволяет предположить отсутствие инволютивных изменений головы мужчин и женщин в период от 17 до 24 лет. Имеются множественные корреляционные связи, указывающие на взаимосвязь и взаимозависимость структур мозгового и лицевого отдела головы, а также их связь с соматотипами.
Ключевые слова: кефалометрия, голова, лицо, дебрахикефализация, ювенилизация, грацилизация.

Abstract.
The aim of the research was to study features, interdependence and age dynamics of cephalometric characteristics in men and women aged 17-24 years. The current study was approved by the committee of clinical researches ethics. The measurement of the parameters of the cranial and facial parts of the head in 250 youths aged 17-21 years, 150 men aged 22-24 years, 200 girls aged 17-20 years and 200 women aged 21-21 years was taken. The cephalometric evaluation was performed using the V.V. Bunak's method in compliance with all demands and recommendations required for carrying out anthropometric researches. Anthropometric study consisted in the measurement of 21 parameters between the main points when positioning the head in the Frankfurt horizontal plane. The statistical analysis of the study results was made using the analytical package Statistica 8.0.
The regularities that indicate the debrachycephalization and juvenilization of the cranial part of the head in women aged 17-24 years were revealed. The peculiarities indicating the gracilization of the facial part of the head in women aged 17-24 were determined. The regularities that indicate the debrachycephalization of the cranial part of the head in the groups consisting of men aged 17-21 and 22-24 years were detected. The peculiarities indicating the

gracilization of the facial part of the head in men aged 17-24 were determined. During the analysis of age dynamics there was no statistically significant decrease of the cranial and facial head region parameter values, this suggesting the absence of involutive changes of the head in men and women during the period from 17 to 24 years. Multiple correlations were detected which allow to assume the availability of interrelation and interdependence of the cranial and facial head structures as well as their connection with somatotypes.
Key words: cephalometry, head, face, debrachycephalization, juvenilization, gracilization.

Параметры физического развития являются основополагающим звеном в системе оценки общественного и индивидуального здоровья. Разработка региональных возрастно-половых нормативов физического статуса и последующее их использование с целью мониторинга состояния здоровья населения на конкретной территории представляются одной из основных задач медицины. В системе антропометрической диагностики особое место занимает кефалометрическое исследование, что объясняется популяционным и подвидовым значением характеристик головы. [1]. Такие данные могут применяться как для мониторинга уровня физического развития населения, так и для выявления антропометрических маркеров риска ряда заболеваний.

За последние десятилетия исследованы антропометрические характеристики детей и подростков до 17 лет, проживающих на территории Республики Беларусь [2, 3]. Однако, изучая базовые показатели физического развития населения в возрасте 7-17 лет, В.А. Мельник, Н.В. Козакевич, А.А. Козловский (2012) не проводили кефалометрических измерений [2]. Анализ, проведенный И.И. Саливон (2011), отражает особенности и половой диморфизм структурных показателей головы, лица, тела детского и взрослого населения Республики Беларусь, однако включает изучение только нескольких параметров и показателей мозгового и лицевого отдела головы [3]. Известно, что рост челюстей и альвеолярных отростков в боковых отделах продолжается после 17 лет, а процесс становления высоты центральной окклюзии завершается к 24 годам [4, 5]. Однако информация о характеристиках и типологических особенностях головы в период формирующегося (до 18 лет) и «доформировывающегося» (Ю.М. Малыгин, 1976) постоянного прикуса (до 24 лет) [4], а также динамике кефалометрических параметров и показателей жителей Республики Беларусь указанного возраста отсутствует.

Согласно возрастной периодизации постнатального развития человека, принятой на VII Всесоюзной конференции по проблемам возрастной морфологии, физиологии и биохимии (Москва, 1965), возраст 17-21 года для мужчин и 17-20 лет для женщин относится к юношескому, 22-24 лет для мужчин и 21-24 лет для женщин – к началу I периода зрелого возраста.

Цель исследования – изучить особенности, взаимозависимость и возрастную динамику кефалометрических характеристик юношей 17-21 года, девушек 17-20 лет, мужчин 22-24 лет и женщин 21-24 лет.

Материал и методы

Материалом исследования явились результаты измерения параметров мозгового и лицевого отделов головы 250 юношей 17-21 года, 150 мужчин 22-24 лет, 200 девушек 17-20 лет и 200 женщин 21-24 лет. Все обследованные являлись студентами УО «Витебский государственный медицинский университет». Для установления изучаемых параметров применительно для всей территории Республики Беларусь обследованы жители всех областей страны. Из обследованных мужчин и женщин 12% составили жители Брестской, 32% – Витебской, 10,5% – Гомельской, 8,7% – Гродненской, 15,8% – Минской, 21% – Могилевской областей. Настоящее исследование одобрено комитетом по этике клинических испытаний (протокол №7 от 04 мая 2016 года). Кефалометрическое обследование проводили по методике В.В. Бунака с соблюдением всех требований и рекомендаций, предъявляемых к проведению антропометрических исследований [6]. Для измерения параметров головы использовали стандартные инструменты, прошедшие метрологическую поверку: большой толстотный циркуль (точность до 0,5 мм), малый штангенциркуль (точность до 0,1 мм) и эластичную сантиметровую ленту на плотном основании.

Антропометрическое исследование заключалось в измерении 21 параметра между основными точками при установлении головы в глазнично-ушной (франкфуртской) горизонтали [1, 4]. Полученные данные вносили в специально разработанную карту, включавшую паспортную часть и раздел антропометрических характеристик.

Методика измерения параметров мозгового и лицевого отелов головы (рис. 1):

1) обхват мозгового отдела головы – длина окружности, проведенной через наиболее выступающую точку на нижней части лба по срединно-сагиттальной плоскости выше корня носа и между бровями (glabella, gl) и наиболее выступающую кзади точку затылка на срединно-сагиттальной плоскости (opisthokranion, op);

2) продольный диаметр мозгового отдела головы – расстояние между точками glabella и opisthokranion;

3) поперечный диаметр мозгового отдела головы – расстояние между латерально выступающими точками на боковой поверхности головы (eurion, eu);

4) высота мозгового отдела головы – проекционное расстояние между наиболее высоко расположенной на срединно-сагиттальной плоскости мозгового отдела головы точкой vertex (v) и точкой, расположенной на козелке уха (tragus, t);

5) физиономическая высота лица – расстояние от точки передней границы волосистой части лба на срединно-сагиттальной плоскости (trichion, tr) до нижней точки подбородка (gnathion, gn);

6) верхняя высота лица – расстояние от точки trichion до точки nasion (n), находящейся на пересечении срединной плоскости с носолобным швом. A.M. Schwarz (1955) характеризует точку nasion как наиболее выраженное углубление между лбом и носом [7];

7) средняя высота лица – расстояние от точки nasion до точки перехода нижней части носа в верхнюю губу (subnasale, sn);

8) нижняя высота лица – расстояние от точки subnasale до точки gnathion;

9) полная морфологическая высота лица – расстояние между точками nasion и gnathion;

10) верхняя морфологическая высота лица – расстояние от точки nasion до наиболее передней точки альвеолярного гребня верхней челюсти в срединной плоскости prosthion (pr);

11) нижняя морфологическая высота лица – расстояние от точки prosthion до точки gnathion;

12) морфологическая ширина лица – расстояние между наиболее выступающими наружу точками правой и левой скуловых дуг (zygion, zy);

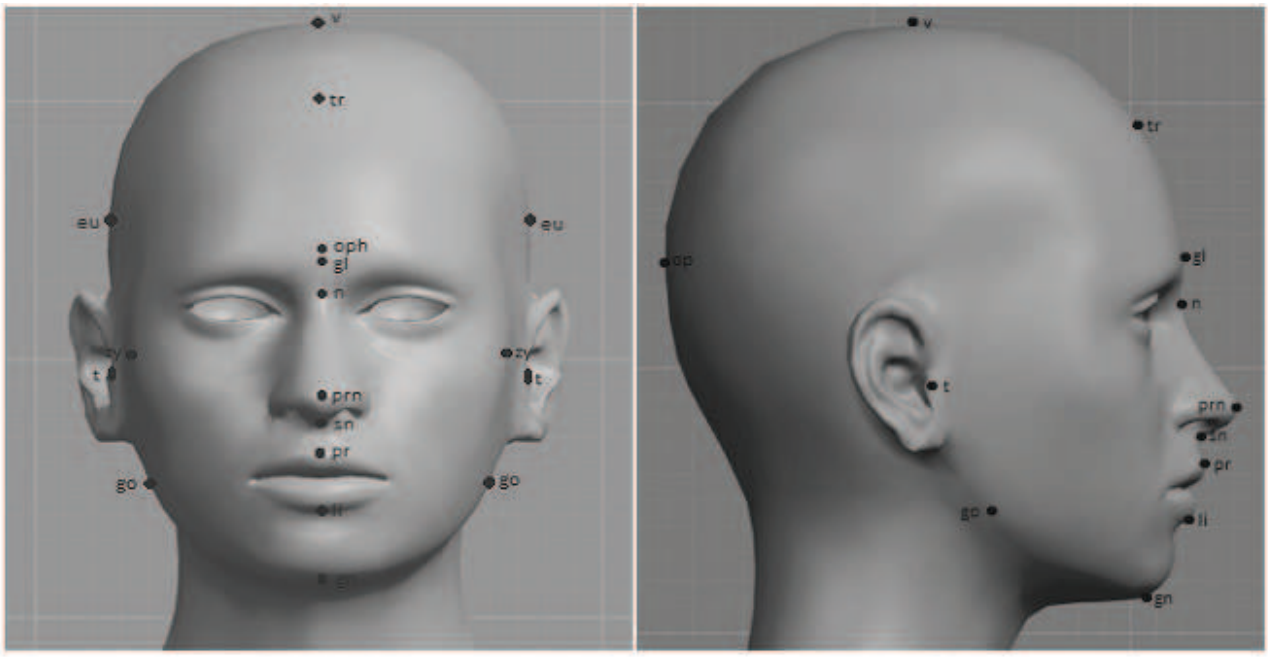


Рисунок 1 – Расположение медиальных и латеральных кефалометрических точек.

13) челюстная ширина лица – расстояние между крайними точками углов нижней челюсти (gonion, go);

14) верхняя глубина лица – расстояние между точками tragus и nasion;

15) средняя глубина лица – расстояние между точками tragus и subnasale;

16) нижняя глубина лица – расстояние между точками tragus и gnathion;

17) длина носа – расстояние от точки nasion до наиболее выступающей вперед точки кончика носа (pronasale, prn);

18) длина альвеолярной дуги верхней челюсти – расстояние от точки subnasale до переднего края жевательной мышцы;

19) высота тела нижней челюсти – прямолинейное расстояние от точки на границе красной каймы нижней губы и кожи по срединно-сагиттальной плоскости (labrale inferius, li) до точки gnathion;

20) высота ветви нижней челюсти – расстояние от точки gonion до верхней точки суставного отростка нижней челюсти при максимально открытом рте, спереди от козелка уха;

21) длина проекции тела нижней челюсти – проекционное расстояние от gnathion до gonion.

Полученные данные обработаны статистически с помощью пакета прикладных таблиц «Statistica» (Version 6-Index, StatSoft Inc., США) и «Excel». Перед использованием методов описательной статистики определяли тип распределения количественных признаков с использованием критерия Шапиро-Уилка. Для описания распределения количественных признаков, которое отличается от нормального, указывали медиану (Me), нижний 25-й (LQ) и верхний 75-й квартиль (UQ). При сравнении зависимых выборок по количественным признакам, имеющим распределение, отличное от нормального, применяли критерий Вилкоксона. С целью изучения взаимосвязи количественных признаков применялся непараметрический метод корреляционного анализа Спирмена.

Результаты

Анализ взаимосвязи параметров мозгового и лицевого отдела головы, типов телосложения женщин 17-24 лет. В результате анализа взаимосвязи параметров мозгового отдела головы 400 женщин 17-24 лет установлено наличие прямой корреляционной связи умеренной силы между значениями обхвата мозгового отдела головы и его продольного диаметра (R=0,595, p<0,05), обхвата и поперечного диаметра (R=0,415, p<0,05), обхвата и высоты мозгового отдела головы (R=0,293, p<0,05). Наблюдалась прямая корреляционная связь умеренной силы между значениями продольного и поперечного диаметров мозгового отдела головы (R=0,406, p<0,05).

Анализ взаимосвязи параметров мозгового и лицевого отделов головы позволил обнаружить наличие прямой корреляции умеренной силы между значениями поперечного диаметра мозгового отдела головы и морфологической ширины лица (R=0,319, p<0,05).

В результате анализа взаимозависимости высотных параметров лицевого отдела головы была выявлена прямая корреляционная связь средней силы между значениями физиономической высоты лица и верхней высоты лица (R=0,367, p<0,05), средней высоты лица (R=0,611, p<0,05), нижней высоты лица (R=0,729, p<0,05), полной морфологической высоты лица (R=0,701, p<0,05), верхней морфологической высоты лица (R=0,625, p<0,05), нижней морфологической высоты лица (R=0,582, p<0,05), высоты тела нижней челюсти (R=0,252, p<0,05). Обнаружена прямая корреляция средней силы между значениями нижней высоты лица и средней высоты лица (R=0,647, p<0,05), нижней глубины лица (R=0,258, p<0,05), высоты тела нижней челюсти (R=0,356, p<0,05).

Анализ взаимозависимости широтных параметров лицевого отдела головы позволил выявить прямую корреляционную связь средней силы между значениями морфологической ширины лица и челюстной ширины лица (R=0,472, p<0,05), длины альвеолярной дуги верхней челюсти (R=0,377, p<0,05). Была установлена прямая корреляция средней силы между значениями челюстной ширины лица и длиной альвеолярной дуги верхней челюсти (R=0,253, p<0,05).

Анализ взаимосвязи глубинных параметров лицевого отдела головы позволил установить наличие прямой корреляционной связи умеренной силы между значениями верхней и средней глубины лица (R=0,651, p<0,05), верхней и нижней глубины лица (R=0,615, p<0,05),

средней и нижней глубины лица (R=0,532, p<0,05).

В результате изучения взаимозависимости параметров гнатической части лицевого отдела головы была выявлена прямая корреляция средней силы между значениями высоты тела нижней челюсти и длины проекции тела нижней челюсти (R=0,253, p<0,05), высоты ветви нижней челюсти и длины проекции тела нижней челюсти (R=0,421, p<0,05). Установлено наличие прямой корреляционной связи слабой силы между значениями продольного диаметра мозгового отдела головы и длины проекции тела нижней челюсти (R=0,245, p<0,05), а также прямой корреляции средней силы между значениями поперечного диаметра мозгового отдела головы и длины проекции тела нижней челюсти (R=0,278, p<0,05).

В результате анализа взаимосвязи метрических параметров головы и типов телосложения 400 женщин 17-24 лет выявлена прямая корреляционная связь слабой силы между значениями плече-ростового показателя и следующими кефалометрическими параметрами: продольный диаметр мозгового отдела головы (R=0,115, p<0,05), поперечный диаметр мозгового отдела головы (R=0,169, p<0,05), физиономическая высота лица (R=0,139, p<0,05), морфологическая ширина лица (R=0,1, p<0,05), средняя глубина лица (R=0,073, p<0,05), длина альвеолярной дуги верхней челюсти (R=0,081, p<0,05), высота тела нижней челюсти (R=0,089, p<0,05), длина проекции тела нижней челюсти (R=0,113, p<0,05). Между значениями плече-ростового показателя и верхней высоты лица установлено наличие прямой корреляции средней силы (R=0,291, p<0,05).

Анализ взаимосвязи параметров мозгового и лицевого отдела головы, типов телосложения мужчин 17-24 лет. В результате анализа взаимосвязи параметров мозгового отдела головы 400 мужчин 17-24 лет установлено наличие прямой корреляционной связи умеренной силы между значениями обхвата мозгового отдела головы и его продольного диаметра (R=0,696, p<0,05), обхвата и поперечного диаметра (R=0,547, p<0,05), обхвата и высоты мозгового отдела головы (R=0,392, p<0,05). Наблюдалась прямая корреляционная связь умеренной силы между значениями продольного и поперечного диаметров мозгового отдела головы (R=0,483, p<0,05). Прямая корреляция средней силы наблюдалась между значениями продольного диаметра и высоты мозгового отдела головы (R=0,340, p<0,05), поперечного диаметра и высоты мозгового отдела головы (R=0,378, p<0,05).

Анализ взаимосвязи параметров мозгового и лицевого отделов головы позволил обнаружить наличие прямой корреляции умеренной силы между значениями поперечного диаметра мозгового отдела головы и морфологической ширины лица (R=0,331, p<0,05), челюстной ширины лица (R=0,253, p<0,05), длины альвеолярной дуги верхней челюсти (R=0,305, p<0,05).

В результате анализа взаимозависимости высотных параметров лицевого отдела головы была выявлена прямая корреляционная связь средней силы между значениями физиономической высоты лица и верхней высоты лица (R=0,451, p<0,05), средней высоты лица (R=0,622, p<0,05), нижней высоты лица (R=0,726, p<0,05), полной морфологической высоты лица (R=0,744, p<0,05), верхней морфологической высоты лица (R=0,630, p<0,05), нижней морфологической высоты лица (R=0,601, p<0,05), высоты тела нижней челюсти (R=0,264, p<0,05).

Обнаружена прямая корреляция средней силы между значениями нижней высоты лица и средней высоты лица (R=0,528, p<0,05), корреляция слабой силы между значениями нижней высоты лица и нижней глубины лица (R=0,141, p<0,05), корреляция средней силы между значениями нижней высоты лица и высоты тела нижней челюсти (R=0,374, p<0,05).

Анализ взаимозависимости широтных параметров лицевого отдела головы позволил выявить прямую корреляционную связь между значениями морфологической ширины лица и челюстной ширины лица (R=0,433, p<0,05), длины альвеолярной дуги верхней челюсти (R=0,441, p<0,05). Была установлена прямая корреляция между значениями челюстной ширины лица и длины альвеолярной дуги верхней челюсти (R=0,299, p<0,05).

Анализ взаимосвязи глубинных параметров лицевого отдела головы позволил установить наличие прямой корреляционной связи между значениями верхней и средней глубины лица (R=0,502, p<0,05), верхней и нижней глубины лица (R=0,476, p<0,05), средней и ниж-

ней глубины лица (R=0,464, p<0,05).

В результате изучения взаимозависимости параметров гнатической части лицевого отдела головы была выявлена прямая корреляция средней силы между значениями высоты тела нижней челюсти и длины проекции тела нижней челюсти (R=0,276, p<0,05). Установлено наличие прямой корреляционной связи слабой силы между значениями продольного диаметра мозгового отдела головы и длины проекции тела нижней челюсти (R=0,208, p<0,05), поперечного диаметра мозгового отдела головы и длины проекции тела нижней челюсти (R=0,194, p<0,05).

Большинство обследованных нами женщин 17-24 лет имели долихоморфный тип телосложения (289 женщин), 102 женщины имели мезоморфный и 9 – брахиморфный тип телосложения (рис. 2).

Большинство обследованных нами мужчин 17-24 лет имели мезоморфный тип телосложения (348 мужчин), 27 мужчин имели долихоморфный и 25 – брахиморфный тип телосложения (рис. 3).

В результате анализа взаимосвязи метрических параметров головы и типов телосложения 400 мужчин 17-24 лет выявлена прямая корреляционная связь слабой силы между значениями плече-ростового показателя и следующими кефалометрическими параметрами: продольный диаметр мозгового отдела головы (R=0,087, p<0,05), поперечный диаметр мозгового отдела головы (R=0,132, p<0,05), физиономическая высота лица (R=0,166, p<0,05), верхняя высота лица (R=0,201, p<0,05), нижняя высота лица (R=0,143, p<0,05), полная морфологическая высота лица (R=0,083, p<0,05), нижняя морфологическая высота лица (R=0,099, p<0,05), морфологическая ширина лица (R=0,165, p<0,05), челюстная ширина

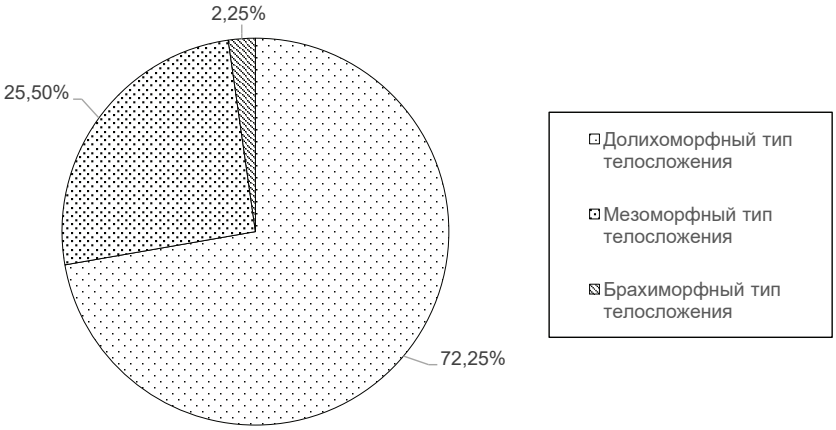


Рисунок 2 – Типы телосложения женщин 17-24 лет.

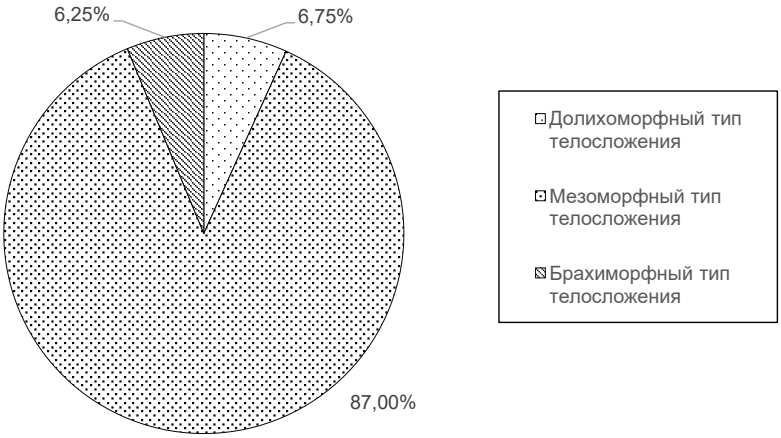


Рисунок 3 – Типы телосложения мужчин 17-24 лет.

лица (R=0,095, p<0,05), верхняя глубина лица (R=0,074, p<0,05), длина альвеолярной дуги верхней челюсти (R=0,112, p<0,05), высота тела нижней челюсти (R=0,139, p<0,05), длина проекции тела нижней челюсти (R=0,139, p<0,05).

Обсуждение

Сравнительный анализ результатов настоящего кефалометрического исследования и данных отечественных и иностранных исследователей позволил выявить некоторые закономерности.

Кефалометрические характеристики женщин 17-24 лет

И.И. Саливон (2011) указывает, что для женщин 18-35 лет средние величины продольного диаметра головы составили от 179,7 мм до 181,8 мм [3], что согласуется с полученными в настоящем исследовании данными для девушек 17-20 лет – Me=178,5 (174,5; 181) мм и для женщин 21-24 лет – Me=179 (176; 182) мм. Значения поперечного диаметра мозгового отдела головы у обследованных нами девушек 17-20 лет и женщин 21-24 лет (145 (141; 148) мм, 145 (142; 148) мм, соответственно) ниже данных, приводимых И.И. Саливон, где показатели поперечного диаметра варьировали от 151,1 мм до 152,9 мм [3]. Такая особенность может указывать на тенденцию к уменьшению поперечного диаметра мозгового отдела головы и рассматриваться как процесс дебрахикефализации.

Полученные в настоящем исследовании значения морфологической (девушки – Me=129 (126; 132) мм, женщины – Me=130 (126; 133) мм) и челюстной ширины лица (девушки – Me=100 (97; 105) мм, женщины – Me=102 (98; 107) мм) меньше величин этих параметров, представленных в исследовании И.И. Саливон (2011), где их средние значения составили от 135,8 мм до 137,1 мм и от 105,3 мм до 107,5 мм, соответственно [3]. Такая особенность может указывать на процесс грацилизации, при котором происходит уменьшение широтных размеров лица.

По данным А.Ю. Перунова (2003), у саратовских женщин 20-25 лет высота мозгового отдела головы составляла 122±0,09 мм [8], что ниже полученных в настоящей работе значений данного параметра для женщин 21-24 лет (Me=126 (125; 129,5) мм). Большие значения высоты мозгового отдела головы белорусских женщин 21-24 лет могут рассматриваться как процесс ювенилизации.

В своем исследовании саратовских девушек И.В. Фирсова (2003) указывает на уменьшение высоты мозгового отдела головы, морфологической ширины лица к 19 годам и описывает эту тенденцию, как начало инволютивных изменений [9]. А.Ю. Перунов (2003) в своем исследовании указывает на уменьшение обхвата головы и ее продольного диаметра с 22 до 25 лет [8]. В настоящем исследовании при изучении возрастной динамики кефалометрических характеристик не было выявлено статистически значимого уменьшения значений параметров мозгового и лицевого отдела головы (p>0,05), что свидетельствует об отсутствии инволютивных изменений головы белорусских женщин 17-24 лет.

Кефалометрические характеристики мужчин 17-24 лет

По результатам исследования территориальной вариабельности кефалометрических характеристик мужчин младшего поколения БССР И.И. Саливон (2011) указывает, что средние значения продольного диаметра мозгового отдела головы составили 186,8-191,3 мм, поперечного диаметра – 157,2-159,5 мм [3]. Показатели продольного диаметра мозгового отдела головы мужчин 17-24 лет, полученные в результате проведенного нами исследования, согласуются с данными белорусского автора. Однако значения поперечного диаметра мозгового отдела головы у обследованных нами юношей 17-21 года (Me=146 (144; 150) мм) и мужчин 22-24 лет (Me=151 (149; 155) мм) значимо меньше. Такая особенность может указывать на процесс дебрахикефализации, выявленный нами и у женщин 17-24 лет.

В настоящем исследовании значения морфологической ширины лица для юношей 17-21 года составили Me=134 (132; 137) мм, для мужчин 22-24 лет – Me=136 (134; 138) мм. По данным Т.В. Матыциной (2001), морфологическая ширина лица юношей 17-19 лет г. Саратова составила 135±0,06 мм [10], что согласуется с полученными нами значениями этого параметра. По данным И.И. Саливон (2011), морфологическая ширина лица белорусских мужчин 18-35 лет составляла 142,3-144,1 мм, что выше полученных нами значений. Описан-

ные особенности могут указывать на грацилизацию лицевого отдела головы современных мужчин 17-24 лет.

В ходе анализа возрастной динамики не было выявлено статистически значимого уменьшения значений параметров мозгового и лицевого отдела головы, что позволяет предположить отсутствие инволютивных изменений головы мужчин в период от 17 до 24 лет.

Так как нами обследованы жители всех регионов страны, рассчитанные кефалометрические параметры мужчин и женщин 17-24 лет можно экстраполировать на популяцию современных жителей Республики Беларусь этой возрастной группы. Сравнительный анализ полученных данных позволили сделать следующие выводы.

Заключение

1. Выявлены закономерности, указывающие на процессы дебрахикефализации и ювенилизации мозгового отдела головы женщин 17-24 лет.

2. Выявлены особенности, указывающие на процесс грацилизации лицевого отдела головы женщин 17-24 лет.

3. В группах мужчин 17-21 года и 22-24 лет были определены особенности, указывающие на дебрахикефализацию мозгового отдела головы.

4. Выявлены особенности, указывающие на процесс грацилизации лицевого отдела головы мужчин 17-24 лет.

5. У мужчин и женщин Республики Беларусь до 24 лет не выявлены признаки инволютивные изменений лицевого и мозгового отделов головы.

6. Имеются множественные корреляционные связи, указывающие на взаимосвязь и взаимозависимость структур мозгового и лицевого отделов головы, а также их связь с соматотипами.

Литература

1. Алексеев, В. П. Краниометрия : методика антропол. исследований / В. П. Алексеев, Г. Ф. Дебец. – М. : Наука, 1964. – 128 с.
2. Аналитическая оценка соматического статуса детей и подростков на рубеже столетий : (обзор литературы) / В. А. Мельник [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. – 2010. – № 1. – С. 9–13.
3. Саливон, И. И. Изменения физического типа населения Беларуси за последнее тысячелетие / И. И. Саливон. – Минск : Беларус. навука, 2011. – 172 с.
4. Руководство по ортодонтии / З. М. Акодис [и др.] ; под ред. Ф. Я. Хорошилкиной. – М. : Медицина, 1999. – 800 с.
5. Lewis, A. B. Late growth changes in the craniofacial skeleton / A. B. Lewis, A. F. Roche // Angle. Orthod. – 1988 Apr. – Vol. 58, N 2. – P. 127–135.
6. Бунак, В. В. Антропометрия / В. В. Бунак. – М. : Учпедгиз, 1941. – 368 с.
7. Ужумецкене, И. И. Методы исследования в ортодонтии / И. И. Ужумецкене. – М. : Медицина, 1970. – 200 с.
8. Перунов, А. Ю. Характеристика анатомических параметров и показателей головы студенток (медицинские и педагогические аспекты) / А. Ю. Перунов, Г. А. Добровольский // Педагогические технологии в вузе и школе : сб. науч. тр. – Саратов : Изд-во Сарат. ун-та, 2003. – Вып. 1. – С. 316–320.
9. Фирсова, И. В. Кефалометрическая и типологическая характеристика строения головы саратовских женщин в возрасте 17-19 лет : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.02 / И. В. Фирсова ; Саратов. гос. мед. ин-т. – Волгоград, 2003. – 22 с.
10. Матыцина, Т. В. Анатомо-функциональные особенности типологии головы мужчин в возрасте 17-19 лет / Т. В. Матыцина // Морфология. – 2001. – Т. 120, № 4. – С. 78.

Поступила 21.03.2016 г.
Принята в печать 16.06.2016 г.

References

1. Alekseev VP, Debets GF. Kraniometriia [Craniometry]: metodika antropol issledovanii. Moscow, RF: Nauka; 1964. 128 p.
2. Melnik VA, Kozlovskiy AA, Kozakevich NV, Kravtsova VA. Analiticheskaia otsenka somaticheskogo statusa detei i podrostkov na rubezhe stoletii [Analytical assessment of the somatic status of children and teenagers at a turn of centuries]: (obzor literatury). Problemy Zdorov'ia i Ekologii. 2010;(1):9-13.
3. Salivon II. Izmeneniia fizicheskogo tipa naseleniia Belarusi za poslednee tysiacheletie [Changes of physical type of the population of Belarus for the last millennium]. Minsk, RB: Belarus navuka; 2011. 172 p.
4. Akodis ZM, Anzherkushyan GA, Arsenina OI, Bychkova VM, Vares EYa, Vinogradova TF, Gashimov RG, Gunenkova IV, Demner LM, Zubkova LP, Khoroshilkina FYa, red. Rukovodstvo po ortodontii [Guide to an orthodontia]. Moscow, RF: Meditsina; 1999. 800 p.
5. Lewis AB, Roche AF. Late growth changes in the

craniofacial skeleton. Angle Orthod. 1988 Apr;58(2):127-35.
6. Bunak VV. Antropometriia [Anthropometry]. Moscow, RF: Uchpedgiz; 1941. 368 p.
7. Uzhumetskene II. Metody issledovaniia v ortodontii [Research methods in an orthodontia]. Moscow, RF: Meditsina; 1970. 200 p.
8. Perunov AYu, Dobrovolskiy GA. Kharakteristika anatomicheskikh parametrov i pokazatelei golovy studentok (meditsinskie i pedagogicheskie aspekty) [Characteristic of anatomic parameters and indicators of the head of students (medical and pedagogical aspects)]. V: Pedagogicheskie tekhnologii v vuze i shkole: sb nauch tr. Saratov, RF: Izd-vo Sarat un-ta; 2003. Vyp 1. P. 316-20.
9. Firsova IV; Saratov Gos Med In-t. Kefalometricheskaia i tipologicheskaia kharakteristika stroeniia golovy saratovskikh zhenshchin v vozraste 17-19 let [The Kefalometrichesky and typological characteristic of a structure of the head of the Saratov women at the age of 17-19 years]: avtoref dis ... kand med nauk: 14.00.02. Volgograd, RF; 2003. 22 p.
10. Matytsina TV. Anatomo-funktsional'nye osobennosti tipologii golovy muzhchin v vozraste 17-19 let [Anatomo-funktsionalnye features of a typology of the head of men at the age of 17-19 years]. Morfologiia. 2001;120(4):78.

Submitted 21.03.2016
Accepted 16.06.2016

Сведения об авторах:
Кузьменко Е.В. – старший преподаватель кафедры стоматологии детского возраста и челюстно-лицевой хирургии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Information about authors:
Kuz'menko Y.V. – senior teacher of the Chair of Pediatric Dentistry & Maxillofacial Surgery, Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра стоматологии детского возраста и челюстно-лицевой хирургии. E-mail: elena-stom@yandex.ru – Кузьменко Елена Викторовна.

Correspondence address: *Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Chair of Pediatric Dentistry & Maxillofacial Surgery. E-mail: elena-stom@yandex.ru – Kuz'menko Y.V.*

© КЛИМЕНКО А.В., БЕЛАЙ А.И., КЛИМЕНКО В.Н., 2016

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПАХОВОЙ ГРЫЖЕЙ МЕТОДОМ ТОТАЛЬНОЙ ЭКСТРАПЕРИТОНЕОСКОПИЧЕСКОЙ ГЕРНИОПЛАСТИКИ

КЛИМЕНКО А.В., БЕЛАЙ А.И., КЛИМЕНКО В.Н.

Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье, Украина

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №3. – С. 33-39.

THE EVALUATION OF THE TREATMENT RESULTS OF THE PATIENTS WITH INGUINAL HERNIA BY THE METHOD OF EXTRAPERITONEOSCOPIC HERNIOPLASTY

KLYMENKO A.V., BILAI A.I., KLYMENKO V.N.

Zaporozhye State Medical University, Zaporozhye, Ukraine

Vestnik VGMU. 2016;15(3):33-39.

Резюме.
Частота грыжесечения в хирургическом стационаре составляет 10-25% всех оперативных вмешательств и является второй по распространенности операцией в мире. Среди грыж брюшной стенки чаще всего встречаются паховые грыжи, которые составляют 65-80% от их общего количества. Разработаны более 400 способов пластики паховых грыж, но, несмотря на это, количество послеоперационных осложнений и качество жизни пациентов остается проблемой современной герниологии. Учитывая социально-экономические аспекты эндоскопические методы пластики предпочтительнее. Рациональный выбор метода герниопластики паховой грыжи остается актуальным и требует рационального подхода к решению данной проблемы. Цель данной работы – улучшение результатов лечения паховых грыж путем применения тотальной экстраперитонеоскопической герниопластики (TEP-repair). В работе проведен анализ лечения 67 пациентов при выполнении TEP-repair. Разработан алгоритм диагностики и выбора метода операции при односторонней и двухсторонней паховой грыже для пациентов. Предлагаемая методика с применением нефиксированного полипропиленового сетчатого имплантата характеризуется отсутствием хронического болевого синдрома в ближайшем и отдаленном периодах, благоприятными ближайшими результатами с отсутствием летальных исходов и минимальным количеством осложнений. В отдаленном периоде не наблюдается развития рецидива паховой грыжи, осложнений со стороны смежных органов. Отмечены высокие показатели качества жизни, по данным специального опросника Eura HS-QoL.
Ключевые слова: паховая грыжа, герниопластика, хирургическое лечение.

Abstract.
The frequency of hernia repair in the surgical hospital makes up 10-25% of all surgical interventions and is the second most common surgery in the world. Among the abdominal wall hernias inguinal ones, which make up 65-80% of the total are the most common. More than 400 ways of inguinal hernias plasty have been developed, but despite this, the number of postoperative complications and patients' life quality are the problems of modern herniology. Considering the socio-economic aspects endoscopic methods of plasty are more preferable. Rational choice of the method of inguinal hernia plasty remains urgent and requires rational approach to solving this problem. The purpose of this work was to improve the results of inguinal hernias treatment by applying total extraperitoneoscopic hernioplasty (TEP-repair). The analysis of the treatment of 67 patients with the implementation of TEP-repair has been made. An algorithm of diagnosis and the choice of operation method for patients with unilateral and bilateral inguinal hernia has been elaborated. The proposed technique with the use of non-fixed polypropylene mesh implant is characterized by the absence of chronic pain syndrome in the near and long-term periods, favourable immediate results without lethal outcomes and with minimal number of complications. In the long-term period

there are no recurrences of inguinal hernia, no complications on the side of the adjacent organs. High indices of life quality according to special questionnaire Eura HS-QoL data have been noted.
Key words: inguinal hernia, hernioplasty, surgical treatment.

Хирургическое лечение паховых грыж является достаточно сложным как в диагностическом плане, так и в выборе метода оперативного вмешательства [1].

Частота грыжесечений в хирургическом стационаре составляет 10-25% всех оперативных вмешательств и является второй по распространенности операцией в мире. Среди грыж брюшной стенки чаще всего встречаются паховые, составляющие 65-80% от их общего количества [2].

Разработанные более 400 способов натяжной пластики паховых грыж сопровождаются значительным количеством рецидивов, составляющих 10% при первичных, 30% - при рецидивных грыжах и 3-5% – при использовании ненатяжных методов герниопластики с применением различных синтетических материалов [3]. В то же время после лапароскопической герниопластики частота рецидивов составляет от 1 до 3% [4].

Эндовидеохирургические технологии обеспечивают выполнение двух основных условий надежной пластики: укрепление задней стенки пахового канала и использование способа пластики без натяжения тканей [1, 6].

Учитывая социально-экономические аспекты, многие авторы считают, что эндоскопические методы пластики предпочтительнее у работающих пациентов молодого возраста с билатеральной грыжей [2, 5]. Оценка качества жизни пациентов, по данным ряда авторов, указывает на то, что видеоэндоскопические методы имеют неоспоримые преимущества в связи с меньшей вероятностью возникновения хронической паховой боли и других послеоперационных осложнений [8]. Исходя из этого, рациональный выбор метода видеоэндоскопической герниопластики паховой грыжи остается актуальным и требует рационального подхода в решении данной проблемы.

Цель работы – улучшить результаты лечения паховых грыж путем применения тотальной экстраперитонеоскопической герниопластики (TEP-repair).

Материал и методы

В исследование включены 67 пациентов с паховыми грыжами, которым за период с 2009 по 2016 гг. выполнена тотальная экстраперитонеоскопическая герниопластика. TEP-repair выполнена у 64 (95,5%) пациентов при II, IIIa и IIIb типах паховой грыжи и у 3 (4,5%) – при I и IV. У 16 (23,8%) пациентов с двусторонней паховой грыжей выполнена одномоментная билатеральная пластика паховой грыжи.

Изучение анамнеза позволило определить сроки грыженосительства, предположить причину появления грыжи (наличие хронического кашля, склонность к запорам и др.), наличие сопутствующей патологии, которая могла влиять на образование грубоволокнистой соединительной ткани. У 65 (97,02%) пациентов выявлена первичная паховая грыжа, у 2 (2,98%) – рецидивная. Мужчин было 64 (95,5%), женщин – 3 (4,5%). Возраст пациентов колебался от 18 до 77 лет, средний возраст составил 51,7±7,6 лет.

У 29 (43,3%) пациентов были сопутствующие заболевания, при этом чаще всего – сердечно-сосудистые заболевания: ИБС, гипертоническая болезнь у 16 (23,9%). Большинство пациентов оперированы в сроки от 6 месяцев до 5 лет с момента выявления заболевания.

Оперативное лечение выполнялось под общим обезболиванием с искусственной вентиляцией легких. Продолжительность оперативного вмешательства была в среднем, 55 ± 15,23 минут. При выполнении герниопластики использовались полипропиленовые сетки Ultrapro и Parietex.

Отдаленные результаты оценивали путем активного вызова и осмотра пациентов, анкетирования по почте, УЗИ, МРТ. Оценку качества жизни пациентов проводили с помощью специфического опросника Eura HS - QoL [7], основанного на числовой шкале с 9 вопросами по 3 категориям: 1) боль в области грыжи; 2) ограничение подвижности из-за боли и дискомфорта; 3) дискомфорт по поводу внешнего вида.

Пациент давал оценку: 0 – за лучшее состояние; 10 – для худшего состояния; x – если не мог оценить один из показателей.

Интенсивность болевого синдрома определялась с помощью визуальной аналоговой шкалы (VAS) [8]: 0 – боль отсутствует; <3 – незначительная боль; 3-7 – умеренная боль; >7 – интенсивная боль.

Полученные цифровые данные обработаны с помощью методов вариационной статистики с применением программы «STATISTICA® for Windows 6.0».

Результаты и обсуждения

Преимуществами TEP-repair герниопластики по сравнению с открытыми методами являются: выраженный косметический эффект; максимальный комфорт для пациента в раннем послеоперационном периоде; бесшовная методика определяет отсутствие хронической боли, возникающей после фиксации сетки (по сравнению с Rives-методом); отсутствует вероятность развития спаечного процесса в брюшной полости (по сравнению с лапароскопической трансабдоминальной преперитонеальной техникой TAPP); возможность лечения двухсторонних грыж через один доступ; лечение рецидивных грыж; оперативное вмешательство может проводиться у пациентов после выполненных ранее оперативных вмешательств на органах брюшной полости (по сравнению с TAPP-техникой); укрепление передней брюшной стенки и закрытии грыжевых ворот производится со стороны воздействия внутрибрюшного давления, что снижает риск рецидива; короткий общий реабилитационный период; отсутствие раневых осложнений и ограничений при физических нагрузках и занятиях спортом.

Недостатками техники TEP-repair является: операция выполняется при отсутствии выраженной соматической патологии у пациента; хирургическое вмешательство выполняется только под общим обезболиванием.

На основании изученных данных предложен алгоритм выбора способа паховой герниопластики. Показаниями к применению способа тотально экстраперитонеоскопической пластики являются: наличие рецидивной грыжи; наличие двусторонней паховой грыжи; наличие паховой грыжи I, II, IIIa, IIIb, IIIc, IV типа (по классификации L. Nyhus); оперативные вмешательства на органах брюшной полости с выраженным спаечным процессом.

Противопоказанием к выполнению TEP-repair методики является декомпенсированная соматическая патология.

Анализ хирургического лечения паховых грыж с применением тотальной экстраперитонеоскопической герниопластики показал следующие преимущества: ровное расположение полипропиленовой сетки в предбрюшинном пространстве, отсутствие фиксации имплантата и его контакта со структурами семенного канатика, нервными окончаниями, а также минимизация инфицирования полипропиленовой сетки в операционной ране, косметический эффект.

При выполнении данного метода требуется соблюдение ряда условий: наличие эндоскопического оборудования, выполнение операции под общей анестезией.

Несмотря на то, что методы открытой пластики одинаково применимы при всех типах паховых грыж, способ TEP-repair имеет целый ряд неоспоримых преимуществ по сравнению с открытой предбрюшинной методикой, для которой характерны такие грозные осложнения, как нагноение послеоперационной раны, инфицирование сетчатого имплантата. Размещение полипропиленового имплантата экстраперитонеоскопическим методом является наиболее выгодным, определяя следующие положительные моменты: отсутствие инфицирования сетчатого имплантата, болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде и в отдаленные сроки, отличный косметический эффект, что актуально у лиц молодого возраста.

Отдаленные результаты изучены путем повторных осмотров в сроки от 1 месяца до 5 лет. У всех пациентов проведено сравнительное изучение ультразвукового и интраоперационного измерения параметров пахового канала, показавшее их сопоставимость.

У 1 (1,49%) пациента в первые послеоперационные сутки развилось кровотечение из зоны диссекции преперитонеального пространства. Выполнена повторная операция с верификацией и остановкой кровотечения из нижней эпигастральной артерии. Еще у 1 (1,49%) пациента в раннем послеоперационном периоде наблюдалась гематома мошонки,

в связи с чем в асептических условиях была выполнена пункция гематомы под контролем УЗИ, дренирование. На 3 день выделения прекратились. Нагноения в зоне оперативного вмешательства не было. Оба пациента выписались в удовлетворительном состоянии. Важно отметить, что эти осложнения наблюдались на стадии освоения методики.

В отдаленном послеоперационном периоде осмотр пациентов производился в сроки 1, 6, 12 месяцев и через 2, 3 года, 5 лет.

Через 1 и 6 месяцев после операции было осмотрено 62 (92,53%), 12 месяцев – 58 (86,56%), 2 года – 50 (74,62%), 3 года – 46 (68,65%), 5 лет – 41 (61,19%).

Полноценная физическая нагрузка пациентов оценивалась как возможность приступить к своим прежним трудовым обязанностям. Разрешалась двигательная активность в большом объеме: бег трусцой, езда на велосипеде, плавание, занятие оздоровительной гимнастикой в пределах физических упражнений, направленных на укрепление мышц брюшного пресса. Окончательная оценка работоспособности у осмотренных пациентов проводилась в течение первых 12 месяцев послеоперационного периода. Пациенты, перенесшие тотально экстраперитонеоскопическую пластику, быстро восстанавливали свою физическую активность. Средние сроки восстановления составили 2 недели, что обусловливалось, прежде всего, отсутствием фиксации имплантата и меньшей степенью травматичности данной методики, отсутствием болевого синдрома в месте стояния имплантата.

Анализ показал, что при наличии рецидивной грыжи и при грыжах IV типа лучше выполнять преперитонеальную пластику, которая особенно эффективна при рецидивных грыжах, не требует повторного вмешательства со стороны пахового канала, снижая риск повреждения подвздошно-пахового нерва и структур семенного канатика, чем достигается снижение частоты возникновения хронического болевого синдрома.

Кроме того, при тотально экстраперитонеоскопической герниопластике у пациентов не наблюдалось чувство инородного тела при физической нагрузке.

Оценка хронического болевого синдрома в послеоперационном периоде определялась на основе визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Отсутствие болевого синдрома отметили 52 (77,61%) пациента, незначительную боль – 15 (22,39%), при этом не было случаев умеренной и интенсивной боли, что подтверждает эффективность расположения полипропиленового имплантата предбрюшинно и без фиксации.

Проведен анализ качества жизни пациентов с паховой грыжей на основе специфического опросника Eura HS-QoL. Как видно из таблицы 1, ключевой позитивный показатель качества жизни «боль в области грыжи в покое» в виде лучшего состояния отметил 61 (91,05%) пациент (подавляющие большинство). В то же время, боль в области грыжи в покое хуже переносили только 6 (8,95%) пациентов, при движении - 12 (17,89%), в течение последней недели - 15 (22,39%).

Как видно из таблицы 2, другой ключевой показатель – ограничение подвижности из-за боли или дискомфорт во время обычных действий (домашняя работа) – лучше перенесли 52 (77,61%) пациентов, вне дома (прогулки) - 37 (55,23%), во время занятий спортом и тя-

Таблица 1 – Оценка качества жизни пациентов в послеоперационном периоде после тотальной экстраперитонеоскопической герниопластике (TEP-repair) по критерию «Боль в области грыжи»

Критерии оценки качества жизни	Количество оперированных пациентов		
Боль в области грыжи			
Оценка	В покое	При движении	На протяжении последней недели
0 – лучшее состояние	61 (91,05%)	45 (67,16%)	52 (77,61%)
10 – худшее состояние	6 (8,95%)	12 (17,89%)	15 (22,39%)
x – не мог оценить один из показателей	0 (0%)	10 (14,95%)	0 (0%)

Таблица 2 – Оценка качества жизни пациентов в послеоперационном периоде после тотальной экстраперитонеоскопической герниопластике (TEP-repair) по критерию «Ограничение подвижности из-за боли или дискомфорт»

Оценка	Во время обычных действий (домашняя работа)	За пределами дома (прогулка т.п.)	Во время занятий спортом	Во время тяжелой физической нагрузки
0 – лучшее состояние	52 (77,61%)	37 (55,23%)	0 (0%)	0 (0%)
10 – худшее состояние	15 (22,39%)	12 (17,91%)	0 (0%)	0 (0%)
x – не мог оценить один из показателей	0 (0%)	18 (26,86%)	67 (100%)	67 (100%)

Таблица 3 – Оценка качества жизни пациентов в послеоперационном периоде после тотальной экстраперитонеоскопической герниопластике (TEP-repair) по критерию «Дискомфорт по поводу внешнего вида»

Оценка	Форма живота	Место грыжи
0 – лучшее состояние	67 (100%)	67 (100%)
10 – худшее состояние	0 (0%)	0 (0%)
x – не мог оценить один из показателей	0 (0%)	0 (0%)

желой физической нагрузки – не было. Худшее состояние, которое ограничивало подвижность из-за боли или дискомфорта, отметили 15 (22,39%) пациентов при обычных действий (домашняя работа), 12 (17,91%) пациентов – за пределами дома (прогулки). В то же время худшее состояние по этому показателю не отмечал ни один пациент как во время занятий спортом, так и при тяжелой физической нагрузке.

Преимущество метода TEP-repair по таким показателям качества жизни, как боль в области грыжи и ограничение подвижности из-за боли обусловлено техническими моментами. При методике TEP-repair в предлагаемой модификации как раз отсутствие фиксации полипропиленового имплантата имеет положительное значение. Наиболее приемлемым вариантом является ровный нефиксированный протез, а также применение пахового бандажа в послеоперационном периоде для профилактики миграции сетки и развития рецидива.

Как видно из таблицы 3, в группе пациентов, прооперированных по методике TEP-repair, не было дискомфорта по поводу внешнего вида формы живота.

Таким образом, «лучшее состояние», по данным подразделов международного опросника, отмечалось у большинства пациентов. При этом ограничение подвижности из-за боли или дискомфорта было у минимального количества пациентов, определявшееся как лучшее состояние во время обычных действий (домашняя работа), за пределами дома (прогулка и т.п.), во время занятий спортом и при тяжелой физической нагрузке. Дискомфорта по поводу внешнего вида живота и местоположения грыжи не было.

Заключение

В работе проведен анализ тотальной экстраперитонеоскопической герниопластики, на основе которой с целью улучшения результатов лечения разработан алгоритм диагностики и выбора метода операции.

1. Тотальная экстраперитонеоскопическая герниопластика является методом выбора при односторонней или двусторонней паховой грыже, рецидивной паховой грыже, а также у пациентов, ранее оперированных на органах брюшной полости с наличием выраженного спаечного процесса.

2. Противопоказаниями к выполнению тотально экстраперитонеальной герниопластики является декомпенсированная соматическая патология, препятствующая проведению общей анестезии.

3. Методика с применением нефикси-

рованного полипропиленового сетчатого имплантата при тотальной экстраперитонеоскопической герниопластике снижает вероятность развития хронического болевого синдрома в ближайшем и отдаленном периодах.

4. Применение у пациентов методики TEP-repair характеризуется благоприятными ближайшими результатами, отсутствием летальных исходов и минимальным количеством осложнений.

5. В отдаленном периоде при использовании у пациентов методики TEP-repair не наблюдались развитие рецидива паховой грыжи, осложнения со стороны других органов, косметические дефекты, проявления хронического болевого синдрома.

6. Тотально экстраперитонеоскопическая герниопластика характеризуется высокими показателями оценочных шкал опросника Eura HS-QoL.

Литература

1. Ничитайло, М. Е. Лапароскопическая герниопластика в лечении сложных и рецидивных паховых грыж / М. Е. Ничитайло, И. И. Були // Україн. журн. хірургії. – 2011. – № 2. – С. 57–59
2. European Hernia Society guidelines on the treatment of inguinal hernia adult patients / M. P. Simons [et al.] // Hernia. – 2009 Aug. – Vol. 13, N 4. – P. 343–403.
3. Ждановский, В. В. Современные технологии в решении проблемы лечения паховых грыж / В. В. Ждановский, В. В. Дарвин // Вестн. Новгород. гос. у-та. Сер.: Мед. науки. – 2014. – № 78. – С. 53–58.
4. Endoscopic total extraperitoneal repair of recurrent inguinal hernia: a 5-year review / T. T. Goo [et al.] // Hernia. – 2010 Oct. – Vol. 14, N 5. – P. 477–480.
5. Грубник, В. В. Использование новых конструкций сеток при лапароскопическом лечении паховых гриж. Сравнительное исследование / В. В. Грубник, З. Д. Бугридзе, К. О. Воротынцева // Клінічна хірургія. – 2011. – № 7. – С. 42–45.
6. Single-port versus conventional laparoscopic total extra-peritoneal inguinal hernia repair: a prospective, randomized, controlled clinical trial / S. Wijerathne [et al.] // Surg. Endosc. – 2016 Apr. – Vol. 30, N 4. – P. 1356–1363.
7. EuraHS: the development of an international online platform for registration and outcome measurement of ventral abdominal wall hernia repair / F. Muysoms [et al.] // Hernia. – 2012 Jun. – Vol. 16, N 3. – P. 239–250.
8. Оцінка якості життя пацієнтів після різних типів паховых герніопластик / І. Я. Дзюбановський [та ін.] // Україн. журн. хірургії. – 2011. – № 5. – С. 34–38.

Поступила 18.03.2016 г.
Принята в печать 16.06.2016 г.

References

1. Nichitaylo ME, Buli II. Laparoskopicheskaia gernioplastika v lechenii slozhnykh i retsidivnykh pakhovykh gryzh [Laparoscopic hernioplasty in treatment of difficult and recurrent inguinal hernias]. Ukraïn Zhurn Khirurgiï. 2011;(2):57-9.
2. Simons MP, Aufenacker T, Bay-Nielsen M, Bouillot JL, Campanelli G, Conze J et al. European Hernia Society guidelines on the treatment of inguinal hernia adult patients. Hernia. 2009 Aug;13(4):343-403.
3. Zhdanovskiy VV, Darvin VV. Sovremennye tekhnologii v reshenii problemy lecheniia pakhovykh gryzh [Modern technologies in a solution of the problem of treatment of inguinal hernias]. Vestn Novgorod Gos U-ta Ser Med Nauki. 2014;(7):53-8.
4. Goo TT, Lawenko M, Cheah WK, Tan C, Lomanto D. Endoscopic total extraperitoneal repair of recurrent inguinal hernia: a 5-year review. Hernia. 2010 Oct;14(5):477-80.
5. Grubnik VV, Bugridze ZD, Vorotyntseva KO. Ispol'zovanie novykh konstruktsii setok pri laparoskopicheskom lechenii pakhovikh grizh. Sravnitel'noe issledovanie [The use of new designs of grids with laparoscopic inguinal grizh. Comparative study]. Klinichna khirurgiia. 2011;(7):42-5.
6. Wijerathne S, Agarwal N, Ramzi A, Liem DH, Tan WB, Lomanto D. Single-port versus conventional laparoscopic total extra-peritoneal inguinal hernia repair: a prospective, randomized, controlled clinical trial. Surg Endosc. 2016 Apr;30(4):1356-63.
7. Muysoms F, Campanelli G, Champault GG, DeBeaux AC, Dietz UA, Jeekel J et al. EuraHS: the development of an international online platform for registration and outcome measurement of ventral abdominal wall hernia repair. Hernia. 2012 Jun;16(3):239-50.
8. Dzyubanovskiy IYa, Pyatnochka VI, Polyatsko KG, Dmitriv OV. Otsinka iakosti zhittia patsiєntiv pislia riznikh tipiv pakhovikh gernioplastik [Assessment of quality of life of patients after various types inguinal hernioplasties]. Ukraïn Zhurn Khirurgiï. 2011;(5):34-8.

Submitted 18.03.2016
Accepted 16.06.2016

Сведения об авторах:
Клименко А.В. – д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии Запорожского государственного медицинского университета, Украна;
Белай А.И. – аспирант кафедры факультетской хирургии Запорожского государственного медицинского университета, Украина;

Клименко В.Н. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии Запорожского государственного медицинского университета, Украина.

Information about authors:
Klymenko A.V. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Faculty Surgery of Zaporozhye State Medical University, Ukraine;
Bilai A.I. – postgraduate of the Chair of Faculty Surgery of Zaporozhye State Medical University, Ukraine;
Klymenko V.N. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Faculty Surgery of Zaporozhye State Medical University, Ukraine.

Адрес для корреспонденции: Украина, 69121, г. Запорожье, ул. Товарищеская, д. 41, кв. 37. Тел.: +380 96-924-69-96, E-mail: doc220787@gmail.com – Белай Андрей Иванович.

Correspondence address: *Ukraine, 69121, Zaporozhye, 41 Tovarishcheskaya str., 37. Phone: +38096-924-69-96. E-mail: doc220787@gmail.com – Bilai A.I.*

© БОГДАНОВИЧ А.В., ШИЛЕНОК В.Н., ЗЕЛЬДИН Э.Я., 2016

СТРУКТУРА И ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ КРОВОТЕЧЕНИЙ ИЗ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

БОГДАНОВИЧ А.В., ШИЛЕНОК В.Н., ЗЕЛЬДИН Э.Я.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г.Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №3. – С. 40-46.

STRUCTURE AND TACTICS OF THE TREATMENT OF BLEEDINGS FROM THE UPPER PARTS OF THE GASTROINTESTINAL TRACT

BOGDANOVICH A.V., SHILENOK V.N., ZELDIN E.Y.

Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2016;15(3):40-46.

Резюме.
Цель исследования – изучить структуру кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, провести анализ диагностической и лечебной тактики.
Материал и методы. Изучены результаты диагностики и лечения 1548 пациентов с гастродуоденальными кровотечениями, поступивших за период с 2009 по 2014 год в хирургические отделения Витебской городской больницы скорой медицинской помощи. Кровотечения язвенной этиологии отмечены у 1127 (72,8%), синдром Меллори-Вейсса у 260 (16,8%), эрозивно-геморрагический гастродуоденит и синдром Дьелафуа у 45 (2,9%), варикозное расширение вен эзофаго-кардиальной зоны на фоне портальной гипертензии у 116 (7,5%) пациентов.
Результаты. Лечение пациентов с продолжающимися язвенными кровотечениями начиналось с эндоскопического гемостаза. При безуспешности эндоскопического гемостаза и рецидиве профузного кровотечения проводили экстренные операции по абсолютным показаниям. При синдроме Мэллори-Вейса стойкий эндоскопический гемостаз достигнут у 72 (92,3%), рецидив кровотечения отмечен у 5 (6,4%) пациентов. При синдроме Дьелафуа у 8 пациентов эндоскопический гемостаз оказался неэффективен. При кровотечениях из варикозно расширенных вен пищевода и желудка на фоне портальной гипертензии лечебная тактика была консервативной с использованием для остановки кровотечения зонда Блэкмора.
Заключение. В структуре кровотечений из верхних отделов ЖКТ наиболее часто встречаются язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. Эндоскопический гемостаз эффективен при язвенных кровотечениях и синдроме Меллори-Вейсса, менее эффективен в случаях кровотечения из варикозного расширения вен, ангиодисплазии Дьелафуа.
Ключевые слова: кровотечение, язва, эндоскопический гемостаз, синдром Мэллори-Вейса, Дьелафуа.

Abstract.
Objectives. To study the structure of bleedings from the upper parts of the gastrointestinal tract, to make an analysis of the diagnostic and therapeutic tactics.
Material and methods. The results of the diagnosis and treatment of 1548 patients with gastroduodenal bleedings admitted to the surgical department of the Vitebsk Town Acute Hospital over the period from 2009 to 2014 were studied. Peptic etiology bleedings were observed in 1127 (72,8%), Mallory-Weiss syndrome in 260 (16,8%), erosive and hemorrhagic gastroduodenitis and Delafua syndrome in 45 (2,9%), varicose veins of the esophagocardial zone on the background of portal hypertension in 116 (7,5%) patients.
Results. Treatment of patients with continuing ulcer bleedings began with endoscopic hemostasis. When endoscopic hemostasis was ineffective and there was a recurrence of profuse bleeding emergency surgery was performed on absolute grounds. Stable endoscopic hemostasis was achieved in 72 (92,3%) patients in Mallory-Weiss syndrome,

the recurrence of bleeding was observed in 5 (6,4%) cases. In 8 patients with Delafua syndrome endoscopic hemostasis was ineffective. In case of bleeding from esophageal and gastric varicose veins on the background of portal hypertension the treatment strategy was conservative with the use of Blackmore's probe.
Conclusions. In the structure of bleedings from the upper parts of the gastrointestinal tract gastric and duodenal ulcers occur most frequently. Endoscopic hemostasis is effective for bleeding ulcers and in Mallory-Weiss syndrome, it is less effective in case of bleeding from varicose veins, Delafua angiodysplasia.
Key words: bleeding, ulcer, endoscopic hemostasis, Mallory-Weiss syndrome, Delafua syndrome.

Проблема гастродуоденальных кровотечений остаётся на сегодняшний день одной из наиболее актуальных в медицине [1]. В 70-х годах прошлого столетия среди гастродуоденальных кровотечений (ГДК) доминировали язвенные – до 60-75% [2, 3]. Однако в последние годы появились сообщения о снижении частоты язвенного кровотечения в структуре всех ГДК [4]. Этот факт обусловлен успехами фармакологии в лечении язвенной болезни, увеличением числа пациентов с острыми язвами и эрозиями, обусловленными широким применением ульцерогенных лекарственных средств.

Несмотря на внедрение в практику новых хирургических, эндоскопических и медикаментозных методов лечения, летальность в странах Западной Европы колеблется от 5 до 15%, а в группе пациентов с тяжелым рецидивирующим кровотечением достигает 30-40% [5]. В США ежегодное количество госпитализаций по поводу кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта составляет от 36 до 102 пациентов на 100 тысяч населения [6].

За последние годы частота возникновения гастродуоденальных кровотечений в Республике Беларусь значительно выросла. Рост числа пациентов с язвенными гастродуоденальными кровотечениями объясняется особенностями течения язвенной болезни. Клиническая практика свидетельствует о том, что у пациентов язвенной болезнью процессы заживления язвы, ее рецидива и обострения многократно сезонно повторяются. Так, в ближайшие 1–5 лет после медикаментозного лечения рецидивы язвенной болезни отмечаются у 90% пациентов [7]. Внедрение современных эндоскопических методов исследования позволило снизить долю кровотечений неустановленной этиологии с 20–25% до 1–3%, а также диагностировать другие редкие источники кровотечений.

В настоящее время в хирургии язвенной болезни, осложненной гастродуоденальными кровотечениями, различают активную и активно-выжидательную тактику. Внедрение в клиническую практику современной эндоскопической техники, позволяющей проводить остановку кровотечения из аррозированных сосудов в дне язвы, появление новых поколений противоязвенных, кислотоснижающих и гемостатических средств, совершенствование методов консервативного лечения язвенной болезни склоняют чашу весов в пользу активно-выжидательной тактики [8]. Однако среди основных причин летальных исходов при желудочно-кишечном кровотечении, далеко не последнее место занимает запоздалое решение о необходимости операции [9].

Таким образом, в диагностике и лечебной тактике при кровотечениях из верхних отделов желудочно-кишечного тракта существуют спорные и нерешенные вопросы.

Цель исследования – изучить структуру кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, провести анализ диагностической и лечебной тактики.

Материал и методы

Изучены результаты диагностики и лечения 1548 пациентов с гастродуоденальными кровотечнениями, поступивших за период с 2009 по 2014 год в хирургические отделения Витебской городской больницы скорой медицинской помощи. Кровотечения язвенной этиологии отмечены у 1127 (72,8%), синдром Меллори-Вейсса у 260 (16,8%), эрозивно-геморрагический гастродуоденит у 30 (1,9%), синдром Дьелафуа у 15 (1%) и варикозное расширения вен эзофаго-кардиальной зоны на фоне портальной гипертензии у 116 (7,5%) пациентов.

Результаты и обсуждение

Среди поступивших 1037 (67%) мужчин и 511 (33%) женщин. Все поступившие обследованы в соответствии с протоколами Министерства здравоохранения Республики Беларусь. При поступлении пациента с желудочно-кишечным кровотечением необходимо ответить на следующие вопросы:

1. Что является источником кровотечения, его размеры, локализация.
2. Продолжается кровотечение или нет.
3. Определить тяжесть перенесенной кровопотери.

Ответить на эти вопросы можно только после тщательно собранного анамнеза, изучения клинической картины заболевания и оценки результатов вспомогательных методов исследования.

Основным методом диагностики кровотечений из верхнего отдела желудочно-кишечного тракта является эндоскопическая визуализация места кровотечения при фиброгастродуоденоскопии. Широкое распространение получила классификация язвенных кровотечений по Форресту [10].

Эндоскопическая классификация язвенных кровотечений по Форресту:

F Ia – продолжающееся струйное кровотечение;

F Ib – продолжающееся капиллярное, в виде диффузного просачивания, кровотечение;

F IIa – видимый крупный тромбированный сосуд;

F IIb – плотно фиксированный к язвенному кратеру тромб-сгусток;

F IIc – мелкие тромбированные сосуды в виде окрашенных пятен;

F III – отсутствие стигм кровотечения в язвенном кратере.

При продолжающемся кровотечении проводится эндоскопическая остановка кровотечения. Диагностика в условиях неотложной хирургии часто осложнена тем, что пациенты поступают неподготовленные, поэтому часто приходится проводить промывание желудка и повторно выполнять ФГДС.

Для определения дефицита объема жидкости (крови), циркулирующей в сосудистом русле, использовали шоковый индекс Алговера. В норме этот показатель составляет 0,5. Потери объема циркулирующей жидкости до 30% повышают шоковый индекс до 1, при этом показатели ЧСС и систолического АД около 100. При выраженной картине шока (ЧСС - 120 в 1 мин и систолическое АД - около 80 мм.рт. ст.) показатель шокового индекса повышается до 1,5, что свидетельствует об опасности для жизни больного. Шоковый индекс, равный 2 (ЧСС - 140 в 1 мин, систолическое АД - 70 мм. рт. ст.), соответствует уменьшению объема циркулирующей жидкости на 70%.

Степень тяжести кровопотери определялась на основе клинико-лабораторных критериев:

1 степень - легкая: объем кровопотери - около 500 мл; дефицит ОЦК - менее 15%; пульс - до 100 уд/мин; систолическое АД - более 100 мм рт. ст.; гемоглобин - более 100 г/л, гематокрит более 40%; число эритроцитов - более 3,5 млн/мл.

2 степень - средней тяжести: объем кровопотери – до 1000 мл; дефицит ОЦК - 15-25%; пульс - 100-120 уд/мин; систолическое АД - 90-100 мм рт. ст.; гемоглобин - 80-100 г/л, гематокрит - 30-40%, число эритроцитов 2-3,5 млн/мл.

3 степень - тяжелая: объем кровопотери - более 1500 мл; дефицит ОЦК - более 25%; пульс - более 120 уд/мин; систолическое АД - менее 90 мм рт. ст.; гемоглобин - менее 80 г/л, гематокрит - менее 30%, число эритроцитов менее 2 млн/мл.

Язвы желудка, осложненные кровотечением, обнаружены у 596 (52,8%), язвы двенадцатиперстной кишки, осложненные кровотечением, – у 531 (47,2%) пациента. У 501 (44,5%) язвы острые, у 626 (55,5%) – хронические.

Легкая степень кровопотери выявлена у 776 (69%), средняя – у 210 (18,6%), тяжелая у 141 (12,4%).

Острые язвы чаще всего носили медикаментозный и «стрессовый» характер. В анамнезе 182 (36%) пациента отмечали прием медикаментов (нестероидных противовоспалительных препаратов, кортикостероидов). Особенностью течения таких язв является отсутствие болевого синдрома и склонность к кровотечениям, что объясняется анальгезирующим и антикоагулянтным действием нестероидных противовоспалительных препаратов. 152 (30%) пациента имели тяжелую сопутствующую патологию (ишемическая болезнь серд-

ца, атеросклероз, почечная недостаточность, сахарный диабет и др.), у 167 (34%) пациентов причину образования острых язв выяснить не удалось.

Лечение пациентов с продолжающимися язвенными кровотечениями проводилось путем инъекционно-инфильтрационного эндоскопического гемостаза (в подслизистое пространство рядом с источником кровотечения при помощи инъектора, проведенного через канал эндоскопа, вводится смесь 0,18% раствора адреналина и 3% раствора NaCl) у 277 пациентов (79%), клипирование сосуда – у 73 (21%). Всем пациентам проводилась комплексная терапия: строгий постельный режим, диета Мейленграхта, антифибринолитическая, гемостатическая, противоязвенная (ингибиторы протонной помпы, блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов), инфузионная терапия. При средней и тяжелой кровопотере проводили переливание эритроцитарной массы, свежезамороженной плазмы. При остановившихся кровотечениях с целью профилактики рецидива проводили инъекционно-инфильтрационный гемостаз с последующей противоязвенной терапией. При безуспешности эндоскопического гемостаза и рецидиве профузного кровотечения проводили экстренные операции по абсолютным показаниям. Оперированы 80 (7%) пациентов. Умерли 2 (2,5%).

Среди неязвенных кровотечений у 260 (16,8%) пациентов источником геморрагии был синдром Меллори-Вейсса (СМВ). По Международной статистической классификации болезней (МКБ10) официальное название СМВ звучит как «Желудочно-пищеводный разрывно-геморрагический синдром». СМВ чаще проявлялся выраженным кровотечением из продольных разрывов различной глубины стенки абдоминального отдела пищевода, пищеводно-кардиального перехода и кардиального тела желудка [11]. При эндоскопическом исследовании выявлено, что у 191 (73,4%) разрывы были одиночные, а у 69 (26,6%) множественные.

Частый прием алкогольных напитков приводит к эрозивному эзофагиту и атрофии пищевода и желудка, часто провоцирует рвоту. Длительная алкогольная интоксикация отмечена у 168 (64,6%) пациентов. У одного из пациентов причиной возникновения СМВ был упорный кашель, еще у трех разрыв возник при попытке искусственного вызывания рвоты.

Легкая степень кровопотери выявлена у 182 (70%), средняя – у 56 (21,5%), тяжелая у 22 (8,5%). Однако, несмотря на значительное падение количества эритроцитов и гемоглобина, клинически коллаптоидное состояние отмечено только у трех пациентов.

У пациентов с синдромом Меллори-Вейсса трещины локализовывались в зоне абдоминального отдела пищевода у 55 человек (21%), в зоне пищевод-желудок – у 114 (44%), желудок – 91 (35%). По классификации H. Bellman, B. Wohlgemut (1974) разрыв I степени (ограничен слизистой оболочкой) отмечен у 48 (18,5%), II степени (разрыв слизистого и подслизистого слоев) – у 208 (80%), III степени (разрыв стенки органа вплоть до мышечно-серозного слоя) – у 4 (1,5%).

Продолжающееся кровотечение имело место у 78 (30%) пациентов, у остальных пациентов на момент осмотра кровотечение остановилось. При продолжающихся кровотечениях использовали эндоскопические методы гемостаза – инъекционно-инфильтрационный гемостаз, у двух пациентов гемостаз был достигнут методом клипирования сосуда. При наличии признаков состоявшегося кровотечения проводили эндоскопическую профилактику рецидива кровотечения (инъекционно-инфильтрационный метод, орошение поверхности трещины гемостатическими препаратами). Стойкий эндоскопический гемостаз достигнут у 72 (92,3%). Рецидив кровотечения отмечен у 5 (6,4%) в сроки от 1 до 24-30 часов. Повторный эндоскопический гемостаз был эффективен у 4 пациентов. Оперированы два пациента: у одного вследствие неудавшегося эндоскопического гемостаза, у второго – вследствие рецидива массивного кровотечения через 24 часа после эндоскопического гемостаза.

После эндоскопического гемостаза проводили консервативное лечение. Контроль гемостаза проводили через 8-10 часов и перед выпиской пациента из стационара.

Умерли два пациента, летальность была связана с наличием конкурирующих заболеваний (декомпенсированная сердечно-сосудистая недостаточность, цирроз печени с портальной гипертензией).

Ангиодисплазия Дьелафуа представляет собой аневризмы мелких артерий подслизистого слоя желудка. Для этого заболевания характерно поражение проксимального отдела желудка с локализацией язвы на задней стенке по малой кривизне. Макроскопически язва представляет собой эрозированную артерию в виде кратера вулкана с обесцвеченным участком слизистой оболочки в центре и неизмененной по цвету слизистой оболочкой вокруг него (иногда с наличием фонтанчика артериальной крови на высоте кровотечения). В типичных случаях отмечается внезапное начало без всяких предвестников. Отличительной чертой этого заболевания является рецидивирующее течение. Эндоскопически и интраоперационно диагностирована у 11 (0,8%), а у четверых подтверждена морфологически. Кровотечения плохо поддавались эндоскопическому инъекционно-инфильтрационному гемостазу. Эффект отсутствовал у 8 пациентов, в связи с чем они были оперированы. Выполнены гастротомия и прошивание изъязвлений, рецидив кровотечения возник у двух. У одного из них произведена гастрэктомия с благоприятным исходом, второй умер.

Эрозивный гастрит был причиной кровотечения у 30 (1,9%) пациентов. При эндоскопическом исследовании выявлялись поверхностные повреждения слизистой диаметром до 1 см. По этиологическому признаку у 15 (50%) пациентов выявлена алкогольная интоксикация, прием нестероидных противовоспалительных препаратов у 9 (30%) пациентов, у 6 (20%) – ИБС, почечная недостаточность, сахарный диабет. Консервативное лечение включало гемостатическую, противоязвенную терапию. В 3 случаях при тяжелой степени кровопотери понадобилось переливание эритроцитарной массы.

Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка на фоне портальной гипертензии отмечалось у 116 пациентов (7,5%). Причиной портальной гипертензии был цирроз печени, при этом наблюдалось расширение вен нижней трети пищевода с переходом на кардиальный отдел желудка 2-3 стадии по классификации Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии.

Лечебная тактика была консервативной с использованием для остановки кровотечения зонда Блэкмора. С целью предупреждения образования пролежней на слизистой оболочке пищевода зонд держали в раздутом состоянии не более 8-10 часов с последующим контролем гемостаза. В случае рецидива кровотечения баллоны повторно раздували. В последующем для профилактики рецидива 87 пациентам (75%) произведено эндовенозное склерозирование этоксисклеролом.

Кровотечения усугубляют тяжесть печеночно-клеточной недостаточности при циррозе печени. У больных циррозом печени в стадии декомпенсации тампонада кровоточащих вен пищеводным зондом-обтуратором в сочетании с инфузионной терапией единственная надежда на гемостаз, т.к. оперативное вмешательство для них оказывается, как правило, непереносимым, а эндоскопическое лигирование или склерозирование сопровождается большим процентом осложнений. Поэтому сроки пребывания зонда в пищеводе у таких пациентов иногда продлевали до 2-3 сут. Летальность при этих кровотечениях составила 30%.

Заключение

1. В структуре кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта наиболее часто встречаются язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (72,8%). Среди неязвенных кровотечений преобладает синдром Меллори-Вейсса, что составляет 16,8% от всех гастродуоденальных кровотечений.

2. Эндоскопический гемостаз эффективен у 93% пациентов с язвенными кровотечениями и в 99% при синдроме Меллори-Вейсса.

3. При ангиодисплазии Дьелафуа предпочтительна активная тактика, так как эндоскопический гемостаз эффективен лишь у 46,7% пациентов.

Литература

1. Тактика хирургического лечения больных пожилого и старческого возраста с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненной кровотечением / А. И. Чернооков [и др.] // Анналы хирургии. – 2010. – № 1. – С. 12–16.
2. Скрипниченко, Д. Ф. Неотложная хирургия брюшной полости / Д. Ф. Скрипниченко. – 2-е изд. – Киев : Здоров'я, 1970. – 400 с.
3. Хирургическое лечение язвенных гастродуоденаль-

ных кровотечений / В. Н. Шиленок [и др.] // Декабрьские чтения по неотложной хирургии : сб. тр. – Минск, 1997. – Т. 2. – С. 125–128.
4. Неотложная абдоминальная хирургия : справ. пособие для врачей / А. А. Гринберг [и др.] ; под ред. А. А. Гринберга. – М., Триада-Х, 2010. – 496 с.
5. Зыблев, С. Л. Применение антиоксидантов при остром гастродуоденальном язвенном кровотечении / С. Л. Зыблев, З. А. Дундаров // Новости хирургии. – 2014. – Т. 22, № 2. – С. 155–163.
6. Тактика лечения больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями / Н. В. Лебедев [и др.] // Вестн. хирургии им. Грекова. – 2007. – Т. 166, № 4. – С 76–79.
7. Афендулов, С. А. Тактика ведения больных с состоявшимся кровотечением из пилородуоденальной язвы / С. А. Афендулов, Г. Ю. Журавлев // XI съезд хирургов Российской Федерации, 25–27 мая 2011 г. : материалы съезда. – Волгоград : Изд-во ВолгМУ, 2011. – С. 646–647.
8. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки: выбор тактики при кровотечении / Г. К. Жерлов [и др.] // Бюл. сибир. медицины. – 2006. – № 1. – С. 76–80.
9. Кровоточащая язва двенадцатиперстной кишки: тактика при ненадежном гемостазе / Г. Л. Ратнер [и др.] // Хирургия. – 1999. – № 6. – С. 23–24.
10. Predictive clinical factors of visible vessel in bleeding peptic ulcer / F. Fuster [et al.] // Endoscopy. – 1987. – Vol. 19, N 1. – P. 11–13.
11. Синдром Меллори-Вейса и эрозивно-геморрагический гастрит как причина острых кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта / П. В. Гарелик [и др.] // Журн. Гродн. мед. ун-та. – 2009. – Т. 26, № 2. – С. 206–209.

Поступила 07.04.2016 г.
Принята в печать 16.06.2016 г.

References

1. Chernookov AI, Naumov BA, Kotaev AYu, Silchuk ES, Belykh EN. Taktika khirurgicheskogo lecheniia bol'nykh pozhilogo i starcheskogo vozrasta s iazvennoi bolezn'iu zheludka i dvenadtsatiperstnoi kishki, oslozhnennoi krovotecheniem [Tactics of surgical treatment of patients of advanced and senile age with the peptic ulcer of a stomach and a duodenum complicated by bleeding]. Annaly khirurgii. 2010;(1):12-6.
2. Skripnichenko DF. Neotlozhnaia khirurgiia briushnoi polosti [Urgent surgery of an abdominal cavity]. 2-e izd. Kiev, Ukraine: Zdorov'ia; 1970. 400 p.
3. Shilenok VN, Zeldin EN, Bogdanovich VB, Kulazhenko ANN. Khirurgicheskoe lechenie iazvennykh gastroduodenal'nykh krovotechenii [Surgical treatment of ulcerative gastroduodenal bleedings]. V: Dekabr'skie chteniia po neotlozhnoi khirurgii: sb tr. Minsk, RB; 1997. T 2. P. 125-8.
4. Grinberg AA, Abakumov MM, Bogdanov AE, Gridchik IE, Grinberg AA, red. Neotlozhnaia abdominal'naia khirurgiia [Urgent abdominal surgery]: sprav posobie dlia vrachei. Moskva, RF: Triada-X; 2010. 496 p.
5. Zyblev SL, Dundarov ZA. Primenenie antioksidantov pri ostrom gastroduodenal'nom iazvennom krovotechenii [Use of antioxidants at acute gastroduodenal ulcerative bleeding]. Novosti Khirurgii. 2014;22(2):155-63.
6. Lebedev NV, Klimov AE, Barkhudarova TV, Malkarov MA. Taktika lecheniia bol'nykh s iazvennymi gastroduodenal'nymi krovotecheniiami [Tactics of treatment of patients with ulcerative gastroduodenal bleedings]. Vestn Khirurgii im Grekova. 2007;166(4):76-9.
7. Afendulov SA, Zhuravlev GYu. Taktika vedeniia bol'nykh s sostoiavshimsia krovotecheniem iz piloroduodenal'noi iazvy [Tactics of maintaining patients with the taken place bleeding from a piloroduodenalny ulcer]. V: KhI s"ezd khirurgov Rossiiskoi Federatsii, 25–27 maia 2011 g: materialy s"ezda. Volgograd, RF: Izd-vo VolgMU; 2011. P. 646-7.
8. Zherlov GK, Koshel AP, Vorobyev VM, Ermolaev YuD. Iazvennaia bolezn' zheludka i dvenadtsatiperstnoi kishki: vybor taktiki pri krovotechenii [Peptic ulcer of a stomach and duodenum: the choice of tactics at bleeding]. Biul Sibir Meditsiny. 2006;(1):76-80.
9. Ratner GL, Koryttsev VK, Afanasenko VP, Katkov SA. Krovotochashchaia iazva dvenadtsatiperstnoi kishki: taktika pri nenadezhnom gemostaze [The bleeding duodenum ulcer: tactics at an unreliable hemostasis]. Khirurgiia. 1999;(6):23-4.
10. Fuster F, Piqué JM, Terés J, Bordas JM, Perez RM, Rodés J. Predictive clinical factors of visible vessel in bleeding peptic ulcer. Endoscopy. 1987 Jan;19(1):11-3.
11. Garelik PV, Polynskiy AA, Dubrovshchik OI, Marmysh GG, Dovnar IS, Tsilindz IT i dr. Sindrom Mellori-Veisa i erozivno-gemorragicheskii gastrit kak prichina ostrykh krovotechenii iz verkhnikh otdelov zheludochno-kishechnogo trakta [Mellori-Weiss's syndrome and erosive and hemorrhagic gastritis as the reason of acute bleedings from upper parts of a digestive tract]. Zhurn Grodn Med Un-ta. 2009;26(2):206-9.

Submitted 07.04.2016
Accepted 16.06.2016

Сведения об авторах:
Богданович А.В. – к.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;
Шиленок В.Н. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Зельдин Э.Я. – к.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Information about authors:
Bogdanovich A.V. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Faculty Surgery, Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University»;
Shilenok V.N. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Faculty Surgery, Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University»;
Zeldin E.Y. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Faculty Surgery, Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра факультетской хирургии. E-mail: a.v.bogdanovich@gmail.com – Богданович Алексей Викторович.

Correspondence address: *Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Chair of Faculty Surgery. E-mail: a.v.bogdanovich@gmail.com – Bogdanovich A.V.*

© УСЫЧЕНКО Е.Н., УСЫЧЕНКО Е.М., БАЖОРА Ю.И., 2016

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С И В

УСЫЧЕНКО Е.Н., БАЖОРА Ю.И., УСЫЧЕНКО Е.М.

Одесский национальный медицинский университет, г.Одесса, Украина

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №3. – С. 47-52.

GENETIC PROFILES OF PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C AND B

USYCHENKO E.N., BAZHORA Y.I., USYCHENKO E.M.

Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Vestnik VGMU. 2016;15(3):47-52.

Резюме.
Цель – провести сравнительный анализ частоты встречаемости полиморфизмов генов IL-4(C589T), IL-10(G1082A), TNFα (G308A) у пациентов с хроническим гепатитом В (ХГВ) и с хроническим гепатитом С (ХГС), проживающих в Одесском регионе, для повышения качества диагностики на основе полученных генетических критериев.
Материал и методы. Полиморфизм генов цитокинов изучался при помощи амплификации соответствующих участков генома методом ПЦР. Структура использованных праймеров и параметры температурных циклов использованы из международной геномной базы данных.
Результаты. В этнически однородных группах жителей Одесского региона между пациентами с хроническим гепатитом В и с хроническим гепатитом С выявлены различия по частотам аллелей гена TNFα (G308A) ($p<0,05$). При сравнительном анализе аллельного полиморфизма IL-4(C589T) и IL-10(G1082A) между группами пациентов с ХГС и ХГВ не обнаружено статистически значимого различия.
Заключение. Существенные различия в полиморфизме генов TNFα (G308A) у пациентов с ХГС и ХГВ указывают на возможность индивидуализации генетического профиля при различных гепатитах. Отсутствие существенной разницы частоты генотипов IL-4(C589T) и IL-10(G1082A) может служить подтверждением важной роли этих цитокинов в иммунологическом сегменте генетического профиля пациентов.
Ключевые слова: хронический гепатит В, хронический гепатит С, полиморфизм генов цитокинов.

Abstract.
Objectives. To conduct a comparative analysis of the frequency of polymorphisms of IL-4 (C589T), IL-10 (G1082A), TNFα (G308A) in patients with chronic hepatitis B (CHB) and chronic hepatitis C (CHC), residing in Odessa region for the improvement of the diagnosis quality on the basis of the obtained genetic criteria.
Material and methods. Cytokine gene polymorphism was studied using amplification of the corresponding regions of the genome by PCR method. The structure of the primers used and the parameters of temperature cycles were employed from the international genomic data base.
Results. The differences in allele frequencies of TNFα gene (G308A) ($p<0,05$) were revealed in ethnically homogeneous groups of the inhabitants of Odessa region among patients with chronic hepatitis B and chronic hepatitis C. The comparative analysis of allelic polymorphism of IL-4 (C589T) and IL-10 (G1082A) in patients with CHC and CHB didn't show any statistically significant difference between them.
Conclusions. Significant differences in gene polymorphism of TNFα (G308A) in patients with CHC and CHB indicate the possibility of genetic profile individualization in different hepatites. Thus, the absence of significant difference in the frequency of genotypes of IL-4 (C589T) and IL-10 (G1082A) can serve as a confirmation of the important role of these cytokines in the immunological genetic profile segment of patients.
Key words: chronic hepatitis B, chronic hepatitis C, gene polymorphism of cytokines.

Вирусные гепатиты С и В продолжают оставаться важнейшей медико-социальной проблемой как во всем мире, так и в Украине. Это связано с высокой заболеваемостью, особенно среди лиц молодого возраста, тяжестью осложнений и степенью хронизации. Именно вирусы гепатитов С и В являются наиболее частыми причинами гепатоцеллюлярной карциномы [1, 2].

По данным разных авторов, в мире регистрируется 250-400 миллионов человек, хронически инфицированных вирусом гепатита В. Актуальность проблемы связана также с возможными последствиями хронических вирусных гепатитов.

В настоящее время доказано, что хроническая HCV-инфекция приводит к прогрессирующему воспаление печени, в 20-30% наблюдается прогрессирование цирроза печени с последующей декомпенсацией или формированием гепатоцеллюлярной карциномы [3, 4].

Установлено, что у пациентов с гепатитом В в 70-90% случаев развитие гепатоцеллюлярной карциномы возможно на стадиях до развития цирроза печени [5]. Показано, что у пациентов с коинфекцией (гепатит В + С) отмечается значительный рост риска развития гепатоцеллюлярной карциномы [6].

Современная стратегия лечения основана на генотипе и вирусологическом ответе в процессе лечения. При этом устойчивый вирусологический ответ наблюдается в 42-79% у пациентов с генотипом 1 и в 76-95% с генотипом 2 и 3 [4, 7, 8]. Однако возможность назначения противовирусных препаратов ограничена различными противопоказаниями, значительными побочными эффектами (анемия, тромбоцитопения, депрессия), а также высокой стоимостью.

Гетерогенность ответа на противовирусную терапию у пациентов с ХГС вызывает необходимость поиска прогностических факторов ответа на лечение [9, 10].

В последние годы проведен ряд исследований по изучению генетических факторов, определяющих характер взаимодействия возбудителя и макроорганизма, оказывающих влияние на процессы хронизации HCV – инфекции и скорость фиброгенеза. Учитывая, что цитокины являются важнейшими участниками иммунопатогенеза вирусных гепатитов, исследование функциональной значимости полиморфизма в промоторном регионе является актуальным вопросом.

Известно, что вирус гепатита С характеризуется выраженным генетическим полиморфизмом. Установлено, что при HCV – инфекции вирус представлен набором близкородственных генетических вариантов (квазиварианты). Генетический полиморфизм вируса гепатита С в сочетании с однонуклеотидным полиморфизмом генов, очевидно, влияет не только на особенности течения, исходы ХГС и ХГВ, но и на различную скорость формирования фиброза печени [5, 8, 11, 12].

Изучение иммуногенетических факторов, определяющих подверженность к хронизации процесса при вирусном гепатите В, представляет особую важность, так как именно механизмы иммунологического реагирования определяют течение и исход заболевания.

Как отмечает В.Т. Ивашкин, хроническое повреждение гепатоцитов вирусом гепатита В является потенциально предопухолевым процессом как результатом нарушения баланса между регенерацией гепатоцитов и воспалением [6].

Следует подчеркнуть, что вирус гепатита В занимает первое место среди этиологических факторов, вызывающих гепатоцеллюлярную карциному. Кроме того, имеются данные о том, что развитие гепатокарциномы у пациентов с ХГВ возможно даже на стадии хронического гепатита, до формирования цирроза печени [9].

Однако в настоящее время начальные стадии и механизмы формирования гепатоцеллюлярной карциномы, в результате которых DNA HBV способствуют прогрессированию опухоли, изучены недостаточно.

Выявлен целый ряд групп человеческих генов, для которых показана взаимосвязь между их полиморфизмом и вариантами течения ХГС. Установлена зависимость прогрессирования ХГС от аллельных вариантов генов цитокинов IL-1β, IL-10, IL-6, TNFα, TNFβ [10, 13, 14, 15].

Выбор генов – кандидатов для проведения иммуногенетических исследований определяется знаниями молекулярных механизмов заболевания, структуры гена, функции белкового продукта, получаемого в результате его транскрипции, а также его ролью в патогенезе хронических вирусных гепатитов.

Опубликованные в настоящее время результаты иммуногенетических исследований в большинстве случаев включают исследование одного или нескольких полиморфизмов в отдельности, а не комбинированный анализ связи генотипа как совокупности ряда аллелей полиморфизмов и исхода хронических гепатитов С и В.

Вероятно, именно сочетание нескольких дефектов иммунитета в связи с наличием полиморфизма одновременно в нескольких генах оказывает влияние на течение хронической вирусной инфекции.

Исследования частот генотипов и аллелей генов цитокинов у пациентов с ХГВ немногочисленны. Кроме того, не установлено, являются ли полиморфные варианты некоторых генов цитокинов общими для ХГС и ХГВ.

Цель исследования – провести сравнительный анализ частоты встречаемости полиморфизмов генов IL-4(C589T), IL-10(G1082A), TNFα (G308A) у пациентов с хроническим гепатитом В и хроническим гепатитом С, проживающих в Одесском регионе, для повышения качества диагностики на основе полученных генетических критериев.

Материал и методы

Обследован 41 пациент с ХГВ и 100 пациент с ХГС в возрасте от 18 до 62 лет, при этом средний возраст составил 40±1,05 лет. Все обследованные пациенты находились на диспансерном наблюдении в гепатологическом центре Одесской городской клинической инфекционной больницы. Пациенты являются жителями Одесского региона, в группах исследования мужчин было 75 человек (53%), а женщин 66 (47%). Давность заболевания составила не более 10 лет.

Для подтверждения диагноза ХГВ и ХГС были исследованы: биохимические показатели (повышение активности АсАТ и АлАТ, концентрация билирубина и преобладание его прямой фракции), серологические маркеры (определение HBsAg, HBeAg, aHBe, HBV DNA, а также HCV-IgM, качественное и количественное определение и иРНК HCV методом ПЦР, генотипирование вируса).

Молекулярно-генетические исследования включали определение полиморфных вариантов генов IL-4(C589T), IL-10(G1082A), TNFα (G308A). Выделение ДНК проводилось при помощи набора «ДНК-ЭКСПРЕСС-кровь» (НПФ «Литех», РФ). Полиморфизм изучался при помощи амплификации соответствующих участков генома методом ПЦР. Структура использованных праймеров и параметры температурных циклов, описанные в литературе и геномной базе данных. Исследования проводились на базе Немецкого диагностического центра им. Св. Павла (г. Одесса) (табл. 1).

Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли с помощью критерия χ^2 Пирсона. Частоты аллелей и генотипов в группах сравнивали с применением критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йетса на непрерывность при числе степеней свободы равном 1. Частота аллелей рассчитана в соответствии с законом Харди-Вайнберга.

Результаты и обсуждение

Учитывая, что иммунные механизмы играют значительную роль в патогенезе хронического вирусного гепатита, регуляция которых определяется балансом цитокинов, представляется важным оценить частоту встречаемости аллельных вариантов генов цитокинов среди здоровых лиц и пациентов с ХГ в этнически однородной группе Одесского региона. Различные механизмы действия вирусов гепатита С и В, а также особенности противовирусного ответа организма человека позволяют предположить различные варианты определенных полиморфизмов.

Распределение вариантов аллельных полиморфизмов генов цитокинов IL-4(C589T), IL-10(G1082A), TNFα (G308A) представлено в таблице 2.

Таблица 1 – Характеристики исследованных полиморфизмов

Ген	Полиморфизм	Название праймера	Нуклеотидная последовательность
IL-4	C589T	rs2243250	5’-TAAACTTGGGAGAACATGGT-3’
IL-10	G1082A	rs1800896	5′-CCT ATC CCT ACT TCC CCT-3′
TNF α	G308A	rs1800620	5′-AGG CAA TAG GTT TTG AGG GC-3′

Таблица 2 – Распределение частот генотипов у пациентов с ХГС и здоровых лиц

Генотип /аллель	Больные ХГВ (n=41)	Частота (%)	Больные ХГС (n=100)	Частота (%)	χ^2	Уровень значимости
IL-4 (C589T)						
CC	25	61	66	66	0,58	p>0,05
TC	16	39	30	30	1,1	p>0,05
TT	-	-	4	4		
IL-10 (1082G/A)						
GG	13	32	19	19	2,7	p>0,05
GA	25	60	53	53	0,7	p>0,05
AA	3	8	28	28	7,3	p<0,05
TNF α (G308A)						
GG	35	85	19	19	54,2	p<0,05
GA	6	15	77	77	47,6	p<0,05
AA	-	-	4	4		

При изучении встречаемости аллельных полиморфизмов IL-10 (G1082A), IL-4 (C589T) и TNF α (G308A) выявлены определенные различия в исследуемых группах пациентов с ХГС и ХГВ.

При изучении полиморфного участка IL-4 (C589T) выявлено преобладание гомозиготного варианта CC (норма) как в группе пациентов с гепатитом B, так и в группе пациентов с гепатитом C, что составило 61% и 66% соответственно. Практически в равной степени выявлен гетерозиготный вариант генотипа TC: 39% у пациентов с ХГВ и 30% у пациентов с ХГС. Однако в исследуемой группе пациентов с хроническим гепатитом B гомозиготный вариант TT (мутация) выявлен не был, а частота его выявления в группе пациентов с ХГС была невысокой – 4%. Статистически достоверная разница показателей не выявлена.

Частота аллели C составила в группе пациентов с ХГС 0,81, а в группе пациентов с ХГВ – 0,50. Частота аллели T составила 0,19 и 0,50 соответственно.

При изучении полиморфного участка IL-10 (1082G/A) выявлено некоторое преобладание гомозиготного варианта GG (норма) в группе пациентов с гепатитом B (32%) в сравнении с группой пациентов с гепатитом C (19%). Практически в равной степени выявлен гетерозиготный вариант генотипа GA: 60% у пациентов с ХГВ и 53% у пациентов с ХГС. В исследуемой группе пациентов с хроническим гепатитом C гомозиготный вариант AA (мутация) выявлялся значительно чаще (28%), чем в группе пациентов с ХГВ (8%). Статистически достоверная разница показателей не выявлена.

Частота аллели G составила в группе пациентов с ХГС 0,46, а в группе пациентов с ХГВ – 0,51. Частота аллели A составила 0,54 и 0,49 соответственно.

Наиболее выраженные отличия в исследуемых группах обнаружены при изучении аллельного полиморфизма TNFα (G308A). У пациентов с ХГВ преобладал гомозиготный вариант GG (норма) – 85%, а у пациентов с ХГС этот генотип обнаружен только у 19% пациентов. Гетерозиготный вариант GA преобладал у пациентов с ХГС (77%), у пациентов с ХГВ он наблюдался только у 15% пациентов. У небольшого количества пациентов с ХГС (4%) встречался гомозиготный вариант AA (мутация), который не был обнаружен у пациентов с ХГВ. Разница указанных показателей статистически достоверна.

Частота аллели G составила в группе пациентов с ХГС 0,58 а в группе пациентов с ХГВ – 0,93. Частота аллели A составила 0,42 и 0,07 соответственно.

Заключение

1. Не обнаружено статистически достоверной разницы при анализе аллельного полиморфизма IL-4(C589T) у пациентов с ХГС и с ХГВ, что может служить подтверждением важности именно этой составляющей генетического профиля пациентов.

2. Обнаружены некоторые различия в исследуемых группах пациентов при изучении аллельного полиморфизма IL-10(G1082A), однако разница статистически недостоверна.

3. Выявленные различия по частотам аллелей гена TNFα (G308A) в этнически однородной группе жителей Одесского региона между пациентами с хроническим гепатитом В и с хроническим гепатитом С указывают на возможность индивидуализации генетического профиля при различных гепатитах.

Литература

1. Кучерявый, Ю. А. Хронический гепатит, цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома – звенья одной цепи / Ю. А. Кучерявый, Н. Ю. Стукова, М. Л. Ахтаева // Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2012. – № 5. – С. 3–11.
2. Бакулин, И. Г. Лечение больных с циррозом печени HBV-этиологии: успехи, нерешенные вопросы / И. Г. Бакулин, Т. Ю. Хайменова, И. О. Сидорова // Терапевт. арх. – 2013. – Т. 85, № 12. – С. 114–118.
3. Hepatites B and C virus infection among 1.2 million persons with access to care: factors associated with testing and infection prevalence / P. R. Spradling [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2012 Oct. – Vol. 55, N 8. – P. 1047–1055.
4. Федорченко, С. В. Хроническая HCV-инфекция / С. В. Федорченко. – Киев : Медицина, 2010. – 272 с.
5. Полиморфизм генов-модификаторов иммунного ответа при заболеваниях печени различной этиологии / И. А. Гончарова [и др.] // Мед. генетика. – 2010. – № 12. – С. 20–24.
6. Ивашкин, В. Т. Иммунная система и повреждения печени при хроническим гепатитах В и С / В. Т. Ивашкин // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – Т. 19, № 6. – С. 4–10.
7. Изменчивость генома HCV у больных вирусным гепатитом С в острую и хроническую фазы инфекции / Н. Д. Ющук [и др.] // Терапевт. арх. – 2009. – № 4. – С. 47–55.
8. Анализ влияния генетических факторов вируса гепатита С и полиморфизма генов инфицированных людей на развитие фиброза печени / Л. И. Николаева [и др.] // Эпидемиология и инфекц. болезни. – 2012. – № 5. – С. 7–13.
9. Павлов, Ч. С. Как оценить и уменьшить риск фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с хронической инфекцией вирусами гепатитов В и С / Ч. С. Павлов, В. Т. Ивашкин // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – Т. 17, № 5. – С. 16–23.
10. Иммуногенетические предикторы быстрого вирусологического ответа на противовирусную терапию больных хроническим гепатитом С / Н. Д. Ющук [и др.] // Терапевт. арх. – 2012. – Т. 84, № 11. – С. 11–17.
11. Genome-wide association study identifies variants associated with progression of liver fibrosis from HCV infection / E. Patin [et al.] // Gastroenterology. – 2012 Nov. – Vol. 143, N 5. – P. 1244–1252.
12. Wynn, T. A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis / T. A.Wynn // J. Pathol. – 2008 Jan. – Vol. 214, N 2. – P. 199–210.
13. Tumor necrosis factor-alpha promoter gene polymorphism affects the occurrence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B / Danbi Lee [et al.] // J. Hepatol. – 2010 Apr. – Vol. 52. – P. S223–S224.
14. Analysis of interleukin-10 gene polymorphisms and hepatitis C susceptibility in Pakistan / M. S. Afzal [et al.] // J. Infect. Dev. Ctries. – 2011 Jul. – Vol. 5, N 6. – P. 473–479.
15. Мороз, Л. В. Іміногенетичний профіль у хворих на хронічний гепатит С / Л. В. Мороз, І. В. Яцик // Гепатологія. – 2011. – № 2. – С. 28–33.

Поступила 16.03.2016 г.
Принята в печать 16.06.2016 г.

References

1. Kucheryavyy YuA, Stukova NYu, Akhtaeva ML. Khronicheskii gepatit, tsirroz pecheni i gepatotselliuliarnaia kartsinoma – zven'ia odnoi tsepi [Chronic hepatitis, cirrhosis and a hepatocellular carcinoma – links of one chain]. Klin Perspektivy Gastroenterologii Gepatologii. 2012;(5):3-11.
2. Bakulin IG, Khaymenova TYu, Sidorova IO. Lechenie bol'nykh s tsirrozom pecheni HBV-etiologii: uspekhi, nereshennye voprosy [Treatment of patients with HBV etiology cirrhosis: progress, unresolved questions]. Terapevt Arkh. 2013;85(12):114-8.
3. Spradling PR, Rupp L, Moorman AC, Lu M, Teshale EH, Gordon SC et al. Hepatites B and C virus infection among 1.2 million persons with access to care: factors associated with testing and infection prevalence. Clin Infect Dis. 2012 Oct;55(8):1047-55.
4. Fedorchenko SV. Khronicheskaia HCV-infektsiia [Chronic HCV infection]. Kiev, Ukraine: Meditsina; 2010. 272 p.
5. Goncharova IA, Kh Gamal Abd El-Aziz Nasr, Beloborodova EV, Ozhegova DS, Stepanov VA, Puzyrev VP. Polimorfizm genov-modifikatorov immunnogo otveta pri zabolevaniiakh pecheni razlichnoi etiologii [A polymorphism of genes modifiers of an immune response at diseases of a liver of various etiology]. Med Genetika. 2010;(1):20-4.
6. Ivashkin VT. Immunnaia sistema i povrezhdeniia pecheni pri khronicheskim gepatitakh V i S [Immune system and injuries of a liver at chronic hepatitises B and C]. Ros Zhurn Gastroenterologii Gepatologii Koloproktologii. 2009;19(6):4-10.
7. Yushchuk ND, Malyshev NA, Yashina TL, Klimova EA, Gadzhikulieva MM, Ilina EN i dr. Izmenchivost' genoma HCV u bol'nykh virusnym gepatitom S v

ostruiu i khronicheskuiu fazy infektsii [Variability of a genome of HCV at patients with a viral hepatitis With in]. Terapevt Arkh. 2009;(4):47-5.
8. Nikolaeva LI, Kolotvin AV, Samokhodskaya LM, Sapronov GV, Makashova VV, Samokhvalov EI i dr. Analiz vliianiia geneticheskikh faktorov virusa gepatita S i polimorfizma genov infitsirovannykh liudei na razvitie fibroza pecheni [The analysis of influence of genetic factors of a virus of hepatitis C and a polymorphism of genes of the infected people on development of a fibrosis of a liver]. Epidemiologiia Infekts bolezni. 2012;(5):7-13.
9. Pavlov ChS, Ivashkin VT. Kak otsenit' i umen'shit' risk fibroza, tsirroza i gepatotselliuliarnoi kartsinomy u patsientov s khronicheskoi infektsiei virusami gepatitov V i S [How to estimate and reduce risk of a fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma at patients with a chronic infection viruses of hepatitises B and C]. Ros Zhurn Gastroenterologii Gepatologii Koloproktologii. 2007;17(5):16-23.
10. Yushchuk ND, Znoyko OO, Balmasova IP, Fedoseeva NV, Shmeleva EV, Dudina KR i dr. Immunogeneticheskie prediktory bystrogo virusologicheskogo otveta na protivovirusnuiu terapiiu bol'nykh khronicheskim gepatitom S [Immunogenetic predictors of the prompt virologic reply to antiviral therapy of patients with chronic hepatitis C]. Terapevt Arkh. 2012;84(11):11-7.
11. Patin E, Kutalik Z, Guergnon J, Bibert S, Nalpas B, Jouanguy E et al. Genome-wide association study identifies variants associated with progression of liver fibrosis from HCV infection. Gastroenterology. 2012 Nov;143(5):1244-52.
12. Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. J Pathol. 2008 Jan;214(2):199-210.
13. Danbi Lee Y-H, Chung JA, Kim SE, Kim J-K, Choi D-J, Yoo Y-J et al. Tumor necrosis factor-alpha promoter gene polymorphism affects the occurrence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. J Hepatol. 2010 Apr;52:S223-S4.
14. Afzal MS, Tahir S, Salman A, Baig TA, Shafi T, Zaidi NU et al. Analysis of interleukin-10 gene polymorphisms and hepatitis C susceptibility in Pakistan. J Infect Dev Ctries. 2011 Jul;5(6):473-9.
15. Moroz LV, Yatsik IV. Iminogenetichnii profil' u khvorikh na khronichnii gepatit S [Immunogenetic profile at patients with chronic hepatitis C]. Gepatologiia. 2011;(2):28-33.

Submitted 16.03.2016
Accepted 16.06.2016

Сведения об авторах:
Усыченко Е.Н. – к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней Одесского национального медицинского университета, Украина;
Бажора Ю.И. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической иммунологии, генетики и медицинской биологии Одесского национального медицинского университета, Украина;
Усыченко Е.М. – к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней Одесского национального медицинского университета, Украина.

Information about authors:
Usychenko E.N. - Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Infectious Diseases of Odessa National Medical University, Ukraine;
Bazhora Y.I. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Clinical Immunology, Genetics & Medical Biology of Odessa National Medical University, Ukraine;
Usychenko E.M. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Infectious Diseases of Odessa National Medical University, Ukraine.

Адрес для корреспонденции: Украина, 65062, г.Одесса, ул. Фонтанская дорога, д. 67А, кв. 160. E-mail: usichenko2006@mail.ru – Усыченко Екатерина Николаевна.

Correspondence address: *Ukraine, 65062, Odessa, 67A Fontanskaya doroga str.,160. E-mail: usichenko2006@mail.ru – Usychenko E.N.*

© КАРПУК И.Ю., 2016

АЛЛЕРГИЯ НА МАРГАНЕЦ У ПАЦИЕНТОВ С НЕПЕРЕНОСИМОСТЬЮ ЗУБОПРОТЕЗНЫХ МАТЕРИАЛОВ

КАРПУК И.Ю.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г.Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №3. – С. 53-59.

ALLERGY TO MANGANESE IN PATIENTS WITH INTOLERANCE TO DENTOPROSTHETIC MATERIALS

KARPUK I.Y.

Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2016;15(3):53-59.

Резюме.
Существует необходимость в поиске наиболее аллергенных ионов металлов, входящих в состав дентальных сплавов. В данной статье описан наш опыт выявления аллергии in vivo и in vitro, по результатам чего установлено что марганец достаточно часто является причинным в возникновении аллергии на дентальные сплавы.
Описана диагностика аллергии на марганец с использованием аппликационных проб, реакций аллергениндуцированного повреждения лейкоцитов и дегрануляции тучных клеток.
Объектом исследования служили контрольная группа и группа с непереносимостью зубопротезных материалов.
В результате проведенной работы показано значение ионов марганца в формировании аллергии на стоматологические металлосодержащие конструкции. Установлено, что сенсибилизация к марганцу выявляется достаточно часто in vivo, по результатам аппликационных проб через 24 и 48 часов в 38,9% и 46,3% соответственно, и in vitro по результатам непрямой реакции дегрануляции тучных клеток (нРДТК) в 42,6% и по реакции аллергениндуцированного повреждения лейкоцитов (РАПЛ) в 31,5% случаев.
Показано, что использование реакции аллергениндуцированного повреждения лейкоцитов в комплексе с реакцией дегрануляции тучных клеток позволяет выявлять как сенсибилизацию лейкоцитов, так и наличие свободных IgE-антител, является импортозамещающим и обладает высокой диагностической эффективностью.
Ключевые слова: аллергия, диагностика, лейкоциты, марганец, аппликационные пробы.

Abstract.
There is a need for search of the most allergenic ions of the metals which are a part of dental alloys. In this article our own experience to detect an allergy in vivo and in vitro is described. As a result it has been established that manganese rather often causes the development of an allergy to dental alloys.
The diagnosis of an allergy to manganese with the use of application tests, reactions of allergen induced damage of leukocytes and degranulation of mast cells has been described. Groups of patients with intolerance to dentoprosthetic materials served as an object of our research.
As a result of the carried out work the value of manganese ions in the formation of an allergy to stomatologic metal-containing constructions has been shown. It has been established that the sensitization to manganese rather often comes to light in vivo, by the results of application tests in 24 and 48 hours in 38,9% and 46,3%, respectively, and in vitro by the results of the indirect reaction of degranulation of mast cells in 42,6% and by those of the reaction of allergen induced damage of leukocytes in 31,5% of cases.
The use of the reaction of allergen inducted damage of leukocytes in complex with the reaction of degranulation of

mast cells allows to reveal both the sensitization of leukocytes and the existence of free IgE-antibodies, is import substituting and possesses high diagnostic efficiency.
Key words: allergy, diagnosing, leukocytes, manganese, application tests.

Современные международные исследования демонстрируют сравнительно небольшую распространенность побочных реакций (менее 1%), связанных с применением дентальных сплавов [1]. В то же время в странах СНГ частота общих и местных аллергических реакций к компонентам дентальных сплавов гораздо выше – 15-16% [2, 3]. Эти различия, по-видимому, связаны с широким применением штампо-лито-паяных конструкций, гораздо интенсивнее подвергающихся процессам коррозии.

Принято считать, что только ионы Ni, Cr и Co являются сильными аллергенами и могут провоцировать местные, а также общие аллергические реакции (контактные дерматиты, бронхиальную астму) [4]. По данным разных авторов, такие компоненты дентальных сплавов, как Ni, Cr, Co, Cu, Be, Fe, наиболее часто вызывают аллергические реакции [5-7]. Сенсибилизация к Ni выявляется у 10-20%, а к Cr – у 1,5-4% популяции [1].

Аллергологический анамнез и методы общепринятого клинического обследования не позволяют достоверно установить компоненты дентальных сплавов, являющихся причиной сенсибилизации и формируемых аллергических реакций. В связи с этим адекватная диагностика реакций гиперчувствительности к компонентам дентальных сплавов представляла и представляет значительную проблему современной стоматологии [8-10].

Сложность и разнообразие состава сплавов затрудняют понимание их влияния на организм человека. Большинство биологических эффектов сплавов все еще не изучено из-за постоянного прогресса в области их разработки.

Данные литературы, касающиеся диагностики аллергии к металлам, входящим в состав дентальных сплавов, достаточно противоречивы, что обусловлено различными взглядами на патогенез аллергии к металлическим изделиям.

Припой Цитрина применяется для пайки деталей зубных протезов и ортодонтических аппаратов, изготовляемых из нержавеющей стали и из кобальто-хромового сплава. В состав припоя входят: серебро, марганец, цинк, никель, кадмий, магний, медь. Оптимально подобранный состав основных компонентов делает припой высокотехнологичным и удобным в работе, что определило широкое распространение последнего.

Таким образом, существует необходимость в поиске наиболее аллергенных ионов металлов, входящих в состав дентальных сплавов. В данной статье описан наш опыт выявления аллергии in vivo и in vitro, по результатам чего установлено, что марганец достаточно часто является причинным в возникновении аллергии на дентальные сплавы.

Цель исследования – диагностика аллергии на марганец с использованием аппликационных проб, реакций аллергениндуцированного повреждения лейкоцитов и дегрануляции тучных клеток.

Материал и методы

Для решения поставленной задачи нами была сформирована опытная группа из 54 пациентов с непереносимостью зубопротезных материалов, направленных в клинику кафедры общей стоматологии с курсом ортопедической стоматологии УО «ВГМУ», имеющих несъемные ортопедические конструкции во рту. Все пациенты, включенные в исследование, дали и собственноручно заполнили добровольное информированное согласие на участие в работе.

Во вторую группу (контрольную) вошли 40 практически здоровых человек, не предъявляющих жалоб на неприятные ощущения и не имеющих тяжелых общесоматических и гормональных заболеваний. Для большей точности результатов исследования (исключения положительных результатов за счет наличия сенсибилизации к металлам без характерных клинических проявлений) планировалось включение пациентов в данную группу без металлических включений в полости рта, однако если учесть, что в развитых странах мира к 40 годам практически все население имеет в ротовой полости чужеродные зубопротезные материалы, мы включали пациентов с количеством зубопротезных единиц не более 5, время пользования которыми составляло менее 5 лет.

Таблица 1 – Критерии включения/исключения пациентов в исследование

Критерии включения	Критерии исключения
Установление пациентом причинно-следственной связи между возникновением симптомов непереносимости в полости рта и фактом зубопротезирования	При невозможности установления пациентом причинно-следственной связи между возникновением симптомов непереносимости в полости рта и фактом зубопротезирования
Отсутствие кандидоза в полости рта	Наличие кандидоза в полости рта
Пациенты, не принимающие регулярно стероидные и/или нестероидные препараты	Регулярный прием стероидных и/или нестероидных препаратов
Пациенты с наличием одного типа причинной конструкции в полости рта	Наличие двух и более разнородных сплавов в полости рта
Пациенты, не принимающие антигистаминные препараты	Пациенты, принимающие антигистаминные препараты
Отсутствие хронических заболеваний ЖКТ	Наличие хронических заболеваний ЖКТ
Информированное согласие на прохождение всего объема исследований, предусмотренных протоколом	Отказ от прохождения всего объема исследований, предусмотренных протоколом
Возраст от 18 лет и старше	Возраст менее18 лет

Сформированные группы сопоставимы по возрастной и половой категориям.

Симптомы непереносимости зубопротезных материалов в полости рта могут являться как признаками соматических заболеваний, так и заболеваний органов полости рта. Отсутствие четко выраженных патогномоничных симптомов, характерных только для аллергии на зубопротезные материалы, обусловило выбор критериев включения и исключения пациентов в исследование (табл. 1).

Аллергообследование пациентов начинали с заполнения анкеты, разработанной нами, что позволило выявить детали аллергологического анамнеза, имеющего важное значение в диагностике непереносимости, отметить наличие сопутствующей патологии органов и систем, что служило поводом для назначения дополнительных консультаций специалистов соответствующего профиля, провести анализ клинических аспектов жалоб у пациентов после ортопедического лечения несъемными конструкциями с возникшими симптомами непереносимости.

Применение аппликационных проб (АП) для диагностики аллергии на марганец

С целью исключения ложноположительных реакций при оценке кожных проб пластырь с аллергеном наклеивался в область спины по правой и левой лопаточным линиям.

Для постановки кожных проб в качестве тестовой субстанции нами была заказана соль $MnSO_4 \cdot 5H_2O$, встречающаяся в составе неблагородных сплавов, по каталогу Sigma-Aldrich Inc., и характеризующаяся чистотой 99,9%.

Всем участникам исследования в двух группах осуществлялась постановка аппликационного накожного тестирования с $MnSO_4 \cdot 5H_2O$ в концентрации 1% на вазелин-ланолиновой основе с использованием в качестве аппликатора лейкопластыря «Унипласт Фиксирующий» 5×500 см. Результаты постановки АП оценивались через 3, 24 и 48 часов.

В качестве негативного контроля использовался чистый медицинский вазелин с ланолином. Обновление диагностических растворов проводили не реже 2-3 недель.

Интерпретация результатов кожного тестирования проводилась согласно общепринятой методике [11].

Пациентам давались соответствующие рекомендации по проведению гигиенических процедур на период тестирования. Оценка результатов проводилась через 3, 24, 48 часов.

Исследование одобрено этическим комитетом Витебской областной клинической больницы.

Определение сенсибилизации лейкоцитов с использованием реакции аллергениндуцированного повреждения лейкоцитов

В качестве аллергенов использовали раствор соли MnSO4 • 5H2O. Оптимальная кон-

центрация соли для реакции аллергениндуцированного повреждения лейкоцитов (РАПЛ) была определена с лейкоцитами 20 пациентов с аллергией на металлы и 20 здоровых лиц без аллергии. Установлено, что 0,001% раствор MnSO4 • 5H2O не вызывает неспецифического повреждения лейкоцитов в реакции аллергениндуцированного повреждения лейкоцитов.

Поэтому как аллергены использовали раствор соли металловмарганца в физиологическом растворе хлорида натрия в вышеуказанной концентрации.

Для исследования брали из вены 10 мл крови в пробирку, в которую добавляли 20 ед/мл гепарина. Использовали суспензию неразделенных лейкоцитов, полученных из плазмы крови после её отстаивания 30-40 мин. Лейкоциты отмывали от плазмы крови раствором хлорида натрия и готовили их суспензию в концентрации 2×10^6 в 1мл.

0,25-0,05 мл суспензии лейкоцитов смешивали с равным объемом различных концентраций испытуемых аллергенов-растворов солей металлов, к одной пробе (контроль) аллерген не добавляли. Смеси лейкоцитов с аллергенами инкубировали при 37°С в течение 30 мин. Все пробы дублировали. После инкубации смесь центрифугировали при 1000 об/мин 5 мин, надосадочную жидкость сливали, добавляли 2 капли 0,1% раствора трипанового синего, ресуспендировали и подсчитывали в камере Горяева процент окрашенных лейкоцитов.

Цитотоксический индекс (ЦИ) рассчитывали по формуле 1:

$$(а–б) : а \times 100\% \quad (1)$$

где: а – процент окрашенных клеток в опыте после инкубации с аллергеном;

б – то же, но в опыте без аллергена [12].

Интерпретация результатов.

Цитотоксические индексы больше 0,15 или присутствие более 15% поврежденных клеток в опыте, по сравнению с контролем, указывают на наличие сенсибилизации лейкоцитов к испытуемому аллергену, т.е. на его аллергическую этиологическую роль в данном заболевании.

Диагностика IgE зависимой аллергии с использованием непрямой реакции дегрануляции тучных клеток (нРДТК)

1. Подготовка исследуемой сыворотки.

Кровь больного, взятую путем венепункции в количестве 5-7 мл, обводили по краю пробирки стеклянной палочкой, отстаивали до образования сгустка, затем центрифугировали при 1500 об/мин, после этого отбирали сыворотку в пробирку. Сыворотку хранили при –20°С до исследования, не допуская повторного замораживания и отмораживания.

2. Получение тучных клеток мыши.

Мышь декапитировали, в брюшную полость вводили 5-8 мл подогретого до 37°С 0,9% раствора NaCl, приготовленного на 0,15 М фосфатном буфере pH 7,2, и оставляли мышь на 20 минут, периодически массируя ее переднюю брюшную стенку. Затем послойно вскрывали брюшную полость и пинцетом выводили петлю кишечника. Тушку переворачивали в воронку так, чтобы содержимое брюшной полости стекало по петле в пробирку, содержащую 1 мл забуференного физиологического раствора с 1-2 каплями гепарина. Перитонеальные клетки отмывали путем центрифугирования при 1000 об/мин по 3-5 минуты дважды, добавляя по 2 мл забуференного физиологического раствора. Полученную суспензию тучных клеток разбавляли до концентрации $2,5\times10^5$мл забуференным физиологическим раствором (80-100 тучных клеток в камере Горяева).

Для определения концентрации клеток в лунку круглодонной планшеты вносили 0,02 мл суспензии тучных клеток и 0,02 мл красителя толуидиного синего и подсчитывали камере Горяева окрашенные клетки.

3. Приготовление растворов аллергенов в рабочей концентрации.

В качестве аллергена использовали 0,001% раствор $MnSO_4 \cdot 5H_2O$, разведенный раствором Хенкса.

4. Приготовление красителя толуидиного синего 0,025% спиртового раствора: 25 мл краски растворяли в 100 мл 30% этилового спирта, pH которого доводили до 3,2-3,4 добавлением ледяной уксусной кислоты, примерно 0,03-0,04мл на 10 мл красителя.

5. Постановку реакции осуществляли в планшетах для иммунологических исследований. В опытную лунку вносили 0,02 мл суспензии тучных клеток, добавляли равные объемы растворов аллергенов и снова инкубировали 15 минут при 37°С, а затем вносили по 0,02 мл растворов аллергенов и снова инкубировали при тех же условиях еще 15 минут.

Паралельно ставили два контроля: 1) тучные клетки + сыворотка больного + рас-

твор Хенкса; 2) тучные клетки + раствор Хенкса + раствор аллергена.

В опыт и два контроля добавляли 0,02 мл красителя и проводили учет реакции в камере Горяева. Подсчитывали количество тучных клеток, учитывая только целые неповрежденные окрашенные клетки, в горизонтальных рядах сетки всей камеры. Разница между контролем и опытом указывала на количество дегранулированных клеток.

Результат реакции рассчитывали по формуле 2:

$$X = (K\text{-}O) : K \times 100\% \qquad (2)$$

где: X – процент дегранулированых тучных клеток;

К – количество клеток в контроле;

О – количество клеток в опыте.

Реакцию считали положительной, если число окрашенных клеток в опыте уменьшалось на 20%, по сравнению с контролем.

Для качественной оценки степени дегрануляции базофилов у конкретного пациента выделяли три степени дегрануляции:

- прирост до 10% – «–» – отрицательная реакция;
- прирост 10-19% – «±» – сомнительная реакция;
- прирост 20-40% – «+» – положительная реакция;
- прирост более 40% – «++» – резкоположительная реакция.

Для статистической обработки результатов исследования использована прикладная программа Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

Результаты применения аппликационных проб для диагностики аллергии на $MnSO_4 \cdot 5H_2O$

При проведении АП с раствором соли $MnSO_4 \cdot 5H_2O$ в концентрации 1% через 3 часа после постановки количество отрицательных результатов составило 54 (100%), сомнительных, слабоположительных и положительных реакций не выявлено (табл. 2).

Спустя 24 часа число отрицательных реакций составило 33 (61,1%), сомнительных – 1 (1,9%), количество слабоположительных результатов 11 (20,4%), положительных – 9 (16,6%), при этом нужно отметить, что в контрольной группе появилась одна слабоположительная реакция.

После 48 часов количество отрицательных реакций снизилось до 29 (53,7%), сомнительные реакции исчезли, слабоположительных реакций стало 6 (11,1%), положительных – 14 (25,9%) и количество сильноположительных составило 5 (9,3%).

Возникновение сомнительных реакций в контрольной группе можно объяснить либо наличием скрытой сенсибилизации к марганцу, либо превышением порога токсичности

Таблица 2 – Результаты проведения аппликационных проб с раствором соли $MnSO_4 \cdot 5H_2O$ (1%) в группе пациентов с непереносимостью зубопротезных материалов (n=54) через 3, 24, 48 часов

Время аппликации (час.)	Количество положительных и отрицательных результатов (абс.) и их выраженность					Всего +
	-	+-	+	++	+++	
3	54	-	-	-	-	0
24	33	1	11	9	-	21
48	29	-	6	14	5	25

Таблица 3 – Результаты проведения аппликационных проб с раствором соли $MnSO_4 \cdot 5H_2O$ (1%) в контрольной группе пациентов (n=40) через 3, 24, 48 часов

Время аппликации (час.)	Количество положительных и отрицательных результатов (абс.) и их выраженность					Всего +
	-	+-	+	++	+++	
3	40	-	-	-	-	0
24	39	1	-	-	-	1
48	38	2	-	-	-	2

Таблица 4 – Результаты обследования пациентов с непереносимостью зубопротезных материалов на наличие сенсибилизации к Mn^{2+}, определяемой в РАПЛ, нРДТК (n=54)

Методы диагностики in vitro	Положительные реакции n(%)	Отрицательные реакции n(%)
нРДТК	23 (42,6%)	9 (45%)
РАПЛ	17 (31,5%)	4 (20%)

Таблица 5 – Результаты обследования пациентов контрольной группы на наличие сенсибилизации к Mn^{2+}, определяемой в РАПЛ, нРДТК (n=40)

Методы диагностики in vitro	Положительные реакции n(%)	Отрицательные реакции n(%)
РАПЛ	2 (5%)	38 (95%)
нРДТК	2 (5%)	38 (95%)

данной соли в отношении кожи (табл. 3).

Результаты диагностики аллергии к Mn^{2+}in vitro

В опытной группе (n=54) по спектру положительных результатов к раствору соли $MnSO_4 \cdot 5H_2O$ были выявлены по нРДТК у 23 (42,6%), а РАПЛ была положительна у 17 (31,5%) пациентов (табл. 4).

При обследовании сыворотки крови пациентов контрольной группы сенсибилизация к раствору соли $MnSO_4 \cdot 5H_2O$ в нРДТК выявлена у 1 (5%) пациента; сенсибилизация лейкоцитов к раствору соли $NiCl_2$ по РАПЛ установлена у 1 (5%) пациента (табл. 5).

Заключение

1. Показано значение ионов марганца в формировании аллергии на стоматологические металлосодержащие конструкции.

2. Установлено, что сенсибилизация к марганцу выявляется достаточно часто in vivo, по результатам аппликационных проб через 24 и 48 часов в 38,9% и 46,3% соответственно, и in vitro по результатам нРДТК в 42,6% и по РАПЛ в 31,5% случаев.

3. Использование реакции аллергенинДуцированного повреждения лейкоцитов в комплексе с реакцией дегрануляции тучных клеток позволяет выявлять как сенсибилизацию лейкоцитов, так и наличие свободных IgE-антител, является импортозамещающим.

Литература

1. Merget, R. Immediate type allergies due to metal compounds: platinum salts / R. Merget, V. van Kampen, T. Braning // Pneumologie. – 2003 Oct. – Vol. 57, N 10. – P. 606–611.
2. Влияние образцов зубных протезов из акриловой пластмассы, на проявление краткосрочной IgE-зависимой бронхиальной астмы в эксперименте / Л. В. Дубова [и др.] // Рос. стоматол. журн. – 2010. – № 4. – С. 12–22.
3. Величко, Л.С. Непереносимость металлических протезов электрогальванической природы : учеб.-метод. пособие / Л. С. Величко, Н. В. Ящиковский ; Белорус. гос. мед. ун-т, Каф. ортопед. стоматологии. – Минск : БГМУ, 2010. – 23 с.
4. Schade, R. Comparative studies on the proliferation of fibroblasts on metallic biomaterials / R. Schade, M. Hartleb, K. Liefeith // Intern. Med. – 1997. – Vol. 5. – P. 163–168.
5. Дубова, Л. В. Нуждаемость пациентов с бронхиальной астмой в стоматологической помощи / Л. В. Дубова, И. Ю. Лебеденко // Рос. стоматол. журн. – 2010. – № 5. – С. 36–38.
6. Амираев, У. А. Влияние электропотенциалов металлических зубных протезов на общие и местные иммунные реакции организма / У. А. Амираев // Проблемы стоматологии. – 2006. – № 1. – С. 25–26.
7. Al-Hiyasat, A. S. An investigation of the cytotoxic effects of dental casting alloys / A. S. Al-Hiyasat, O. M. Bashabsheh, H. Darmani // Int. J. Prosthodont. – 2003 Jan-Feb. – Vol. 16, N 2. – P. 8–12.
8. Allergic potency of recombinant Fel d 1 is reduced by low concentrations of chlorine bleach / E. Matsui [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2003 Feb. – Vol. 111, N 2. – P. 396–401.
9. Busse, W.W. Mechanisms of asthma / W. W. Busse, L. J. Rosenwasser // J. Allergy Clin. Immunol. – 2003. – Vol. 111, issue 3. – P. S799–S804.
10. Лебедев, К. А. Непереносимость зубопротезных материалов / К. А. Лебедев, А. В. Митронин, И. Д. Понякина. – М. : Либроком, 2010. – 208 с.
11. Новиков, Д. К. Лекарственная аллергия / Д. К. Новиков, Ю. В. Сергеев, П. Д. Новиков. – М. : Нац. акад. микологии. – 2001. – 313 с.

Поступила 11.04.2016 г.
Принята в печать 16.06.2016 г.

References

1. Merget R, van Kampen V, Brüning T. Immediate type allergies due to metal compounds: platinum salts. Pneumologie. 2003 Oct;57(10):606-11.
2. Dubova LV, Lebedenko IYu, Babakhina YuA, Stetsenko ON, Borzova NV, Voronkova LN, Babakhin AA. Vliianie obraztsov zubnykh protezov iz akrilovoi plastmassy, na proiavlenie kratkosrochnoi IgE-zavisimoi bronkhial'noi astmy v eksperimente [Influence of samples of dentures from acrylic plastic, on implication of short-term IgE-dependent bronchial asthma in experiment]. Ros Stomatol Zhurn. 2010;(4):12-22.
3. Velichko LS, Yashchikovskiy NV; Belorus Gos Med Un-t, Kaf Ortoped Stomatologii. Neperenosimost' metallicheskikh protezov elektrogal'vanicheskoi prirody [Intolerance of metal prostheses of the electrogalvanic nature]: ucheb-metod posobie. Minsk, RB: BGMU; 2010. 23 p.
4. Schade R, Hartleb M, Liefeith K. Comparative studies on the proliferation of fibroblasts on metallic biomaterials. Intern Med. 1997;5:163-8.
5. Dubova LV, Lebedenko IYu. Nuzhdaemost' patsientov s bronkhial'noi astmoi v stomatologicheskoi pomoshchi [Needs of patients with bronchial asthma in the stomatologic help]. Ros Stomatol Zhurn. 2010;(5):36-8.
6. Amiraev UA. Vliianie elektropotentsialov metallicheskikh zubnykh protezov na obshchie i mestnye immunnye reaktsii organizma [Influence of electropotentials of metal dentures on the general and local immune reactions of an organism]. Problemy Stomatologii. 2006;(1):25-6.
7. Al-Hiyasat AS, Bashabsheh OM, Darmani H. An investigation of the cytotoxic effects of dental casting alloys. Int J Prosthodont. 2003 Jan-Feb;16(1):8-12.
8. Matsui E, Kagey-Sobotka A, Chichester K, Eggleston PA. Allergic potency of recombinant Fel d 1 is reduced by low concentrations of chlorine bleach. J Allergy Clin Immunol. 2003 Feb;111(2):396-401.
9. Busse WW, Rosenwasser LJ. Mechanisms of asthma. J Allergy Clin Immunol. 2003;111(Issue 3);S799-S804.
10. Lebedev KA, Mitronin AV, Ponyakina ID. Neperenosimost' zuboproteznykh materialov [Intolerance of dentoprosthetic materials]. Moscow, RF: Librokom; 2010. 208 p.
11. Novikov DK, Sergeev YuV, Novikov PD. Lekarstvennaia allergiia [Medicinal allergy]. Moscow, RF: Nats akad mikologii; 2001. 313 p.

Submitted 11.04.2016
Accepted 16.06.2016

Сведения об авторах:
Карпук И.Ю. – докторант кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК, к.м.н., доцент УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Information about authors:
Karpuk I.Y. – doctoral candidate of the Chair of Clinical Immunology &Allergology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Candidate of Medical Sciences, associate professor, Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, ул. Правды, д. 66, кв. 112. E-mail: ikarpuk@mail.ru – Карпук Иван Юрьевич.

Correspondence address: *Republic of Belarus, 210029, Vitebsk, 66 Pravdy str., 112. E-mail: ikarpuk@mail.ru – Karpuk I.Y.*

© АЛЯХНОВИЧ Н.С., ЯНЧЕНКО В.В., 2016

ВЛИЯНИЕ ПРОВОКАЦИОННОЙ ПРОБЫ С АЛЛЕРГЕНОМ НА $IgE^+CD203c^+$ БАЗОФИЛЫ КРОВИ

АЛЯХНОВИЧ Н.С.*, ЯНЧЕНКО В.В.*,**

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г.Витебск, Республика Беларусь
**ОДО «Научно-исследовательское предприятие Ресан», г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №3. – С. 60-68.

THE EFFECT OF PROVOCATIVE TEST WITH THE ALLERGEN ON THE $IgE^+CD203c^+$ BLOOD BASOPHILS

ALIAKHNOVICH N.S.*, YANCHANKA U.V.*,**

*Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Vitebsk, Republic of Belarus
**Scientific Research Company Resan, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2016;15(3):60-68.

Резюме.
Цель работы– идентификация и оценка экспрессии IgE на базофилах с помощью синтетического пептида $p_{137-142}$FcεRIα, - фрагмента активного центра высокоаффинного рецептора иммуноглобулина Е, до и после пероральной провокационной пробы с аллергеном.
Материал и методы. Обследовано 50 человек: 29 – с установленной аллергической патологией (исследуемая группа), 21 – без аллергопатологии (группа контроля). После получения информированного согласия проводился пероральный провокационный тест с аллергеном домашней пыли или с пищевыми красителями: тартразином и/или диоксидом титана.
Кровь забиралась натощак до и через 40 мин после провокации. Фенотипирование клеток по IgE^+ и $CD203c^+$ маркерами проводили на проточном цитометре с использованием тест-системы IgE-203c ОДО «НИКП Ресан» (Беларусь), содержащей синтетический пептид $p_{137-142}$FcεRIα-FITC и моноклональные антитела CD203c-PE.
Результаты. Исходное количество $IgE^+CD203c^+$базофилов выше у лиц с аллергическими заболеваниями, а также в случае аллергических реакций на бытовые и пищевые аллергены ($p<0,05$). Количество $IgE^+CD203c^+$ базофилов более 10 на 30000 клеток крови обнаружено у 82% человек исследуемой группы и у 18% - контрольной ($p=0,03$).
После провокационной пробы у больных с аллергией в 78% количество $IgE^+CD203c^+$ базофилов изменялось более чем на 30%: увеличивалось в 30%, снижалось в 48%. Изменения числа $IgE^+CD203c^+$ базофилов были обратно пропорциональны исходному их количеству, наблюдалась корреляция с кожными пробами. Изменение количества $IgE^+CD203c^+$базофилов более чем на 30% наблюдалось после пробы с аллергеном домашней пыли - в 54% случаев; с пищевым красителем - в 83% случаев.
Заключение. Количество $IgE^+CD203c^+$базофилов у людей с аллергией превышает таковое у здоровых лиц и является значимым критерием аллергопатологии. Пищевые красители чаще вызывают изменение фенотипа лейкоцитов, чем аллерген домашней пыли. Выявление IgE, связанного с клетками, представляется нам целесообразным для диагностики IgE-зависимых заболеваний у людей.
Ключевые слова: провокационная проба, базофилы, иммуноглобулин Е, IgE^+, $CD203c^+$.

Abstract.
Objectives. To identify and assess the IgE expression on basophils with the help of synthetic peptide $p_{137-142}$FcεRIα, a fragment of the active site of the high affinity receptor to immunoglobulin E, before and after peroral provocative test with the allergen.

Material and methods. 50 people were enrolled in the study: 29 – with verified allergy – the studied group, 21 – without any allergy - the controls. After obtaining their informed consent the peroral provocative test with the house dust allergen or food dyes: tartrazine and / or titanium dioxide was conducted.
Blood was sampled on an empty stomach before and 40 minutes after the provocative test. Flow cytometry IgE^+ and $CD203c^+$ phenotyping was performed using the test system IgE-203c containing synthetic peptide $p_{137-142}$FcεRIα-FITC and monoclonal antibodies CD203c-PE.
Results. The initial $IgE^+CD203c^+$ basophils number is higher in the individuals with verified allergic diseases and allergic reactions to the household and food allergens ($p<0,05$). The $IgE^+CD203c^+$ basophils amount more than 10 per 30,000 blood cells was revealed in 82% cases of the studied group and in 18% controls ($p=0,03$). After the peroral provocative test in patients with allergies in 78% cases there was the $IgE^+CD203c^+$ basophils number change (over 30%): in 30% - increasing, in 48% - decreasing. The $IgE^+CD203c^+$ basophils number varied in an inverse proportion to their original amount, a correlation with skin tests was observed. The $IgE^+CD203c^+$ basophils level changed more than by 30% after the peroral test with the house dust allergen – in 54% cases; with the food dye – in 83% cases.
Conclusions. The $IgE^+CD203c^+$ basophils number in people with allergies is higher than that in healthy individuals and is a significant criterion of allergopathology. Food dyes cause white blood cells phenotype change more often than the house dust allergen. Detection of IgE, associated with the cells, seems to be expedient for IgE-dependent diseases diagnosing in humans.
Key words: provocative test, basophils, immunoglobulin E, IgE^+, $CD203c^+$.

Установлено, что базофилы играют важную роль в запуске аллергических реакций [1]. При специфическом связывании аллергена с иммуноглобулинами класса Е (IgE), заякоренными на высокоафинных рецепторах (FcεRIα) базофилов, происходит дегрануляция клеток с выбросом медиаторов и развитие аллергической реакции [2, 3].

Исследования показали, что базофилы являются эффекторными клетками и могут запускать воспаление по пути Т-хелперов 2 типа, секретируя интерлейкины 4 и 13 [1].

Для диагностики аллергии широко распространена оценка уровня свободного IgE в крови, что не всегда оправдано, так как запуск анафилактических реакций обуславливают лишь связанные с базофилами IgE [2, 4].

Как показывают исследования, обычно уровень сывороточного IgE коррелирует с уровнем экспрессии IgE-рецепторов на клетках. Тем не менее, у детей-аллергиков количество IgE-несущих клеток (IgE^+) при нормальном и повышенном уровне свободного IgE в сыворотке крови достоверно не различалось. Более того, при нормальном уровне сывороточного IgE может регистрироваться высокий уровень IgE на клетках [5].

В настоящее время для диагностики лекарственной, пищевой и инсектной аллергии применяется тест прямой и непрямой активации базофилов in vitro [1, 6].

Провокационные пробы in vivo с аллергенами являются наиболее информативным и в то же время опасным методом диагностики аллергопатологии. Актуальным является разработка методов их оценки до развития классических симптомов аллергии и опасных реакций.

CD203c известен как чувствительный маркер активации базофилов крови [6]. По данным литературы, наиболее чувствительный и ранний маркер активации базофилов CD63 при оптимальной дозе агониста выявляется лишь на небольшой части базофилов, обычно присутствуя внутриклеточно, тогда как специфичный для базофилов эктоэнзим E-NPP3 (CD203c) выявляется на всех базофилах как исходно [7], так и после взаимодействия с агонистом, даже на тех, на которых отсутствует CD63 [8]. Время от 15 до 30 минут считается достаточным для полной экспрессии активационного маркера CD203c на поверхности базофила [8]. Кроме того, CD203c ассоциируется с низкодозовой активацией хемотаксиса, в то время как CD63 больше связан с дегрануляцией [9].

Для диагностики аллергических реакций первого типа мы предлагаем выявление базофилов и других клеток, связавших IgE. Для этого мы использовали синтетический пептид $p_{137-142}$FcεRIα, являющийся фрагментом активного центра высокоаффинного рецептора иммуноглобулина Е. Ранее было показано, что

этот пептид выявляет IgE на поверхности клеток крови [10, 11].

Цель – идентификация и оценка экспрессии IgE на базофилах с помощью синтетического пептида $p_{137-142}$FcεRIα, – фрагмента активного центра высокоаффинного рецептора иммуноглобулина E, до и после пероральной провокационной пробы с аллергеном.

Материал и методы

В ходе работы обследовано 50 человек: 33 женщины, 17 мужчин; средний возраст 35 [31; 40] лет. По данным анамнеза аллергические реакции на бытовые аллергены имели 60% участников; на пищевые аллергены – 36%; непереносимость пищевых красителей отмечали 28% участников; 36% обследованных указывали на наследственную отягощенность по аллергии.

При наличии установленной аллергической патологии (верифицированный по международным критериям диагноз) участников включали в исследуемую группу (29 человек: 17 женщин, 12 мужчин; средний возраст 37 [32; 42] лет). Контрольную группу составили лица без аллергопатологии (21 человек: 16 женщин, 5 мужчин; 34 [27; 41] лет). 6 человек (29%) контрольной группы указывали на наличие в анамнезе эпизода какой-либо аллергической реакции. Группы достоверно не различались по возрасту и полу. После получения информированного согласия проводился слепой провокационный тест, то есть испытуемому не было известно, что тестируется аллерген или плацебо (раствор без аллергена).

Оценка провокационной пробы проводилась путем сравнения исходных и полученных после пробы показателей, а также по изменениям показателей в процентах от исходного: изменение показателя = ((после - до) / до) ×100%.

25 добровольцам проведена пероральная провокационная проба с аллергеном домашней пыли. Для этого язык тестируемых орошали 0,05 мл аллергена в разведении 100 PNU/ml. 17 человек из этой группы имели установленную и подтвержденную сенсибилизацию на бытовые аллергены по данным анамнеза и кожным пробам. 8 человек не имели данных о сенсибилизации к бытовым аллергенам и аллергических заболеваний в анамнезе.

26 лицам проведена пероральная провокационная проба с пищевыми красителями (22 – с чистым диоксидом титана, 4 – с тартразином в желатиновой капсуле, содержащей 0,175 мг диоксида титана в своем составе). Для этого 2 мг пищевого красителя высыпали на язык в виде порошка или тестируемый глотал желатиновую капсулу с 2 мг тартразина внутри. 16 человек из этой группы имели установленный диагноз аллергического заболевания (бронхиальная астма, аллергический ринит) и пищевую непереносимость, подозревали наличие аллергии к пищевым красителям по данным анамнеза. 10 человек отрицали какие-либо аллергические реакции в прошлом и не имели наследственной отягощенности по аллергии.

Для фенотипирования клеток кровь забиралась натощак из локтевой вены до и через 40 мин после пероральной провокационной пробы в пробирки с гепарином. Исследование проводили на проточном цитометре Cytomics FC 500 (Beckman Coulter Inc., США) с использованием тест-системы IgE-203c ОДО «НИКП Ресан» (Беларусь), содержащей синтетический пептид $p_{137-142}$FcεRIα-FITC и моноклональные антитела CD203c-PE.

К 100 мкл гепаринизированной цельной крови добавляли 2,5 мкл раствора тест-системы IgE-203c, аккуратно перемешивали на вортексе и инкубировали 15 мин при комнатной температуре, затем добавляли лизирующий эритроциты раствор и инкубировали при температуре 37°C еще 10 мин. После добавления 500 мкл буферного раствора проводили фенотипирование.

В ходе исследования оценивали:

– абсолютное количество $IgE^+CD203c^+$ клеток (базофилов, связавших IgE);

– относительное количество $IgE^+CD203c^+$ клеток от всех клеток;

– относительное количество $IgE^+CD203c^+$ клеток от IgE^+ клеток;

– относительное количество $IgE^+CD203c^+$ клеток от $CD203c^+$ клеток;

– относительное количество $CD203c^+$ клеток от IgE^+ клеток;

– относительное количество $CD203c^+$ клеток от всех клеток;

– абсолютное количество клеток, высокоэкспрессирующих IgE (IgE^{bright});

– относительное количество IgE^{bright} от общего количества IgE^+ клеток.

Расчеты показателей проводились в программе Statistica 10,0. Данные, подчиняющиеся закону нормального распределения (Shapiro-Wilk p>0,05), обрабатывались с помощью критерия T-test, непараметрические данные – с помощью критериев Mann-Whitney U Test (M-U), Wald-Wolfowitz Runs Test (W-W), парного теста Wilcoxon Matched Pairs Test (WPT) с указанием величины критерия (t; U; Z; T) и уровня достоверности расчета (p). Влияние факторов на развитие какого-либо события оценивалось с помощью Factorial ANOVA с указанием величины критерия Фишера (F) и уровня достоверности расчета (p). Корреляция показателей оценивалась с помощью непараметрического теста Spearman Rank Order Correlations (Sp Corr) с указанием степени и уровня достоверности расчета (p). Для оценки значимости критериев применялся ROC-анализ с указанием чувствительности, специфичности, уровня значимости (AUC), достоверности (p).

Результаты и обсуждение

Исходные значения исследуемых показателей в группах лиц с верифицированными аллергическими заболеваниями (исследуемая группа) и без них (контрольная группа) приведены в таблице 1.

В целом лица с аллергопатологией имели более высокое абсолютное и относительное число клеток с IgE и CD203c маркерами (табл. 1).

Достоверные различия в группах установлены по абсолютному количеству $IgE^{+}CD203c^{+}$ базофилов и их уровню от всех клеток (M-U: U=279, p=0,04). Абсолютное количество клеток, высокоэкспрессирующих связанный IgE ($IgE^{bright+}CD203c^{+}$ базофилов), у людей с аллергопатологией было достоверно выше, по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе (W-W: Z=-2,1, p=0,04) (табл. 1).

Примечательно, что среди лиц с бытовой сенсибилизацией (подтвержденной анамнезом или пробами) процент $IgE^{+}CD203c^{+}$ базофилов от всех IgE^{+} клеток (1) (рис. 1) и абсолютное количество $IgE^{bright+}CD203c^{+}$ базофилов (2) были исходно выше, чем у лиц, отрицающих реакцию на бытовые аллергены (M-U: U_1=249, p_1=0,03; W-W: Z_2=-2,3, p_2=0,02).

У обследуемых с жалобами на пищевую непереносимость и непереносимость пищевых красителей в частности, уровни абсолютного количества $IgE^{+}CD203c^{+}$ базофилов и относительного от общего количества клеток, а также относительное количество $CD203c^{+}$ ба-

Таблица 1 - Исходные средние количества клеток с IgE и CD203c маркерами в исследуемой и контрольной группах

	Лица с аллергопатологией, n=39	Контрольная группа, n=21
Показатели	Среднее значение [доверительный интервал]	
Абсолютное количество $IgE^{+}CD203c^{+}$ базофилов на 30000 клеток крови	25,3 [16,1;34,5]*	12,2 [6,4;18,0]
Относительное количество $IgE^{+}CD203c^{+}$ базофилов от всех клеток	0,09 [0,06;0,11]*	0,04 [0,02;0,06]
Относительное количество $IgE^{+}CD203c^{+}$ базофилов от IgE^{+} клеток	4,2 [3,1;5,3]	2,4 [2,1;2,8]
Относительное количество $IgE^{+}CD203c^{+}$ базофилов от $CD203c^{+}$ базофилов	90,4 [84,9;95,8]	82,9 [72,4;93,5]
Относительное количество $CD203c^{+}$ базофилов от IgE^{+} клеток	2,6 [1,7;3,5]	1,7 [1,0;2,3]
Относительное количество $CD203c^{+}$ базофилов от всех клеток	0,12 [0,06;0,18]	0,05 [0,03;0,07]
Абсолютное количество IgE^{bright} клеток на 30000 клеток крови	495,7 [335,2;656,2]**	334,8 [251,0;418,6]
Относительное количество IgE^{bright} клеток от общего количества IgE^{+} клеток	34,9 [27,2; 42,6]	45,5 [34,8;56,1]

Примечание: * – критерий M-U, p=0,04; ** – критерий W-W, p=0,04.

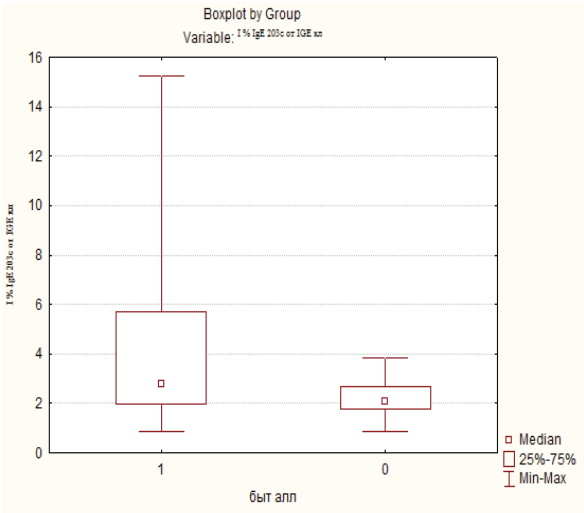


Рисунок 1 – Относительное количество $IgE^+CD203c^+$ базофилов от всех IgE^+ клеток в группах лиц с бытовой сенсибилизацией (1) и без сенсибилизации к бытовым аллергенам (0).

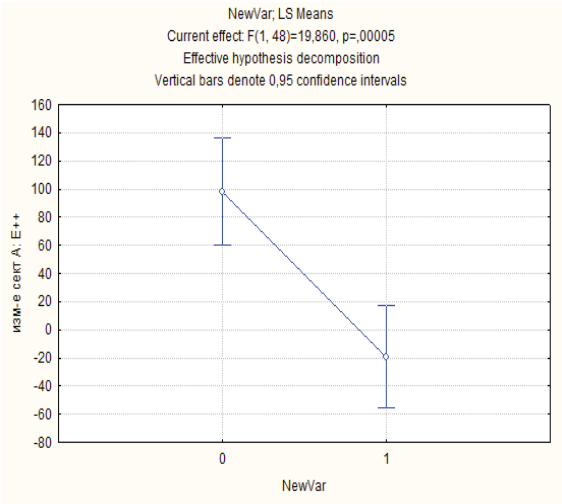


Рисунок 2 – Изменение (в %) исходно низкого количества $IgE^+CD203c^+$ базофилов (<10 на 30000 клеток) (0) превышало изменение исходно высокого количества $IgE^+CD203c^+$ базофилов (>10 на 30000 клеток) (1).

зофилов от всех IgE^+ клеток были выше, чем у лиц без пищевой и алиментарной (на пищевые красители) аллергии (M-U: U=230-260, p<0,05).

Наследственность по аллергии не являлась фактором, влияющим на количество клеток, экспрессирующих CD203c и/или связавших IgE.

Методом ROC-анализа оценена значимость исследуемых лейкоцитарных фенотипических показателей исходно (до пробы) во всех группах. Достоверно (p=0,03) значимыми (AUC=0,660) для выявления аллергопатологии оказались абсолютное количество $IgE^+CD203c^+$ клеток более 10 на 30000 клеток крови (чувствительность 64% и специфичность 71%).

После провокационной пробы с причинно-значимым аллергеном обнаружено достоверно более высокое относительное количество $IgE^+CD203c^+$ базофилов от всех IgE^+ клеток у людей с аллергическими заболеваниями, по сравнению с контрольной группой (M-U: U_1=195, p_1=0,04).

У всех обследованных лиц степень изменения количества $IgE^+CD203c^+$ базофилов после провокационной пробы с причинно-значимым аллергеном была обратно пропорциональна исходному их числу (Однофакторный дисперсионный анализ ANOVA: F=20, p=0,0001) (рис. 2).

Для дальнейшей оценки изменения фенотипических лейкоцитарных показателей после провокационных проб были отобраны испытуемые с уровнем $IgE^+CD203c^+$ базофилов выше 10 на 30000 клеток. Этому критерию соответствовали 23 человека (82%) с аллергическими заболеваниями и 5 человек (18%) без подтвержденной аллергопатологии, из которых у 1 человека была отягощенная наследственность по аллергии, 1 человек замечал непереносимость некоторых пищевых продуктов, 1 человек указывал на эпизоды аллергических реакций на бытовые аллергены.

В целом после перорального провокационного теста наблюдалось как повышение, так и снижение количественных показателей лейкоцитов с CD203c и IgE маркерами.

Учитывая двунаправленность изменений показателей после пероральной провокационной пробы, результаты были разделены на подгруппы снижения (процент прироста <0) и повышения (процент прироста >0) абсолютного количества $IgE^+CD203c^+$ базофилов. В исследуемой группе таких оказалось 14 и 9 человек соответственно. При анализе различий до и после пробы внутри сформированных групп обнаружено достоверное снижение и увеличение исследуемых показателей (WPT: p<0,01). В контрольной группе достоверного

Таблица 2 – Выраженность изменений абсолютного количества $IgE^+CD203c^+$ клеток после провокационных проб в исследуемой группе

	Степень изменения (%)				
Изменение $IgE^+CD203c^+$ клеток	0-30	30-50	50-100	>100	Всего более 30
Увеличение абс. (%)	4 (17)	-	3 (13)	2 (9)	9 (22)
Снижение абс. (%)	3 (13)	2 (9)	9 (39)	-	11 (48)
Всего абс. (%)	7 (30)	2 (9)	12 (52)	2 (9)	16 (70)

изменения показателей после проб не зарегистрировано.

После проведения провокационной пробы у 16 испытуемых (71%) показатели изменялись более чем на 30%: повышение абсолютного количества $IgE^+CD203c^+$ клеток - у 22%; снижение - у 48% (табл. 2).

После пробы с домашней пылью у лиц исследуемой группы с наличием бытовой сенсибилизации по анамнезу изменения абсолютного количества $IgE^+CD203c^+$ клеток более 30% установлены в 54% случаев: повышение - у 18%, понижение - у 36%.

После пробы с пищевым красителем у лиц исследуемой группы с непереносимостью пищевых красителей/пищевой аллергией в анамнезе изменения абсолютного количества $IgE^+CD203c^+$ клеток более 30% регистрировались в 83% случаев: повышение - у 25%, понижение - у 58% человек.

Дополнительным показателем для оценки провокационной пробы рассматривалось исходное относительное количество $IgE^+CD203c^+$ базофилов от всех IgE^+ клеток более 3,84% (чувствительность 36%, специфичность 100%). Такому критерию соответствовали 11 / 46% обследуемых, почти исключительно (92% случаев) лица с верифицированными аллергическими заболеваниями. Изменение этого показателя более чем на 30% после провокации аллергеном наблюдалось у 38% человек, все из группы лиц с аллергией в анамнезе (у 40% - повышался, у 60% - снижался).

С учетом двух показателей (абсолютное количество $IgE^+CD203c^+$ клеток и их процент от всех IgE^+ лейкоцитов) у 17 из 23 человек (74%) с отягощенным аллергоанамнезом и установленным диагнозом аллергического заболевания наблюдались изменения более 30% после провокации с предполагаемым причинно-значимым аллергеном: в 54% случаев после пробы с аллергеном домашней пыли; в 83% случаев после пробы с пищевым красителем.

Положительные кожные пробы на бытовые и/или пыльцевые и/или пищевые аллергены коррелировали с изменением абсолютного количества $IgE^+CD203c^+$ клеток после пероральной провокационной пробы с аллергеном (Factorial ANOVA: F=9,6, p=0,01).

Обнаружена достоверная умеренная положительная корреляция (Sp Corr >60%, p<0,05) между изменением абсолютного количества $IgE^+CD203c^+$ базофилов и уровнем $IgE^{bright+}$ клеток и их относительным количеством от всех IgE^+ клеток.

Роль базофилов, связавших IgE, в развитии аллергических реакций в настоящее время активно обсуждается [5, 12]. Как показывают данные исследований, редко уровень свободного IgE адекватно отражает результаты кожного тестирования и/или клинические проявления аллергии [4].

Две основные популяции клеток эффективно связывают IgE своими рецепторами: базофилы и эозинофилы [13]. В проведенном исследовании уровень $CD203c^+$ базофилов, связавших IgE, был достоверно выше у людей с подтвержденным диагнозом аллергии, что, безусловно, отражает важность этого показателя для диагностики.

Изменение (прирост либо понижение) абсолютного количества $CD203c^+$ базофилов, связавших IgE, после провокационной пробы с аллергеном, мы объясняем двумя вариантами взаимодействия.

Первый вариант: IgE антитела преобладают на клетках, при добавлении аллергена происходит его взаимодействие со связанны-

ми антителами и запускается механизм интернализации (переноса внутрь клетки комплекса антиген-антитело-рецептор), и количество $IgE^+CD203c^+$ базофилов снижается.

Второй вариант: IgE антитела преобладают в сыворотке крови, при добавлении аллергена происходит его взаимодействие со свободными антителами, что приводит к изменению гидрофильных свойств свободных антител, которые в комплексе с аллергеном становятся гидрофобными [14], быстро связываются с гидрофобными частями рецептора на поверхности клеток, что обуславливает прирост количества $IgE^+CD203c^+$ базофилов в этот временной промежуток [15]. В литературе имеются сообщения о предотвращении интернализации и деградации высокоаффинного рецептора свободным сывороточным IgE, а также накопление рецепторов на поверхности клеток в присутствии последнего [16, 17]. Предшествующая экспозиция IgE уменьшает концентрацию антигена, необходимую для запуска дегрануляции базофила, и увеличивает выброс медиаторов после провокации аллергеном [18].

При любом развитии событий базофилы, связавшие IgE, а также изменение их количества после взаимодействия с причинно-значимым аллергеном, являются важным диагностическим признаком у лиц с аллергопатологией и требуют более пристального внимания и дальнейшего изучения.

Заключение

1. Количество $IgE^+CD203c^+$ базофилов, их процент от общего количества клеток крови, а также количество клеток высоко экспрессирующей IgE у лиц с верифицированными аллергическими заболеваниями выше, чем у людей без аллергопатологии.

2. Количество $IgE^+CD203c^+$ базофилов более 10 на 30000 клеток и их уровень от всех IgE^+ клеток более 3,84% являются значимыми показателями для диагностики аллергопатологии.

3. Существует обратная зависимость между исходным уровнем $IgE^+CD203c^+$ клеток и его изменением после пероральной провокационной пробы с причинно-значимым аллергеном. У больных с аллергией в 78% случаев наблюдается изменение (более чем на 30%) абсолютного количества $IgE^+CD203c^+$ клеток и их количества от уровня всех IgE^+ лейкоцитов: в 30% случаев – увеличение при исходно пониженном уровне, в 48% случаев – снижение при исходно более высоком уровне.

4. Пищевые красители (тартразин и /или диоксид титана) чаще вызывают изменение фенотипа лейкоцитов, чем аллерген домашней пыли: в 83% – после пробы с пищевым красителем, по сравнению с 54% случаев после пробы с аллергеном домашней пыли.

5. Положительные кожные пробы коррелируют с изменением абсолютного количества $IgE^+CD203c^+$ базофилов после пероральной провокационной пробы с аллергеном.

Литература

1. Basophils and allergic inflammation / M. C. Siracusa [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2013 Oct. – Vol. 132, N 4. – P. 789–788.
2. Mast cells and basophils are essential for allergies: mechanisms of allergic inflammation and a proposed procedure for diagnosis / S. H. He [et al.] // Acta. Pharmacol. Sina. – 2013 Oct. – Vol. 34, N 10. – P. 1270–1283.
3. Roles for the High Affinity IgE Receptor, FcεRI, of Human Basophils in the Pathogenesis and Therapy of Allergic Asthma: Disease Promotion, Protection or Both? / L. A. Youssef [et al.] // Open. Allergy. J. – 2010. – Vol. 3. – P. 91–101.
4. Hamilton, R. G. Clinical laboratory assessment of immediate-type hypersensitivity / R. G. Hamilton // J. Allergy Clin. Immunol. – 2010 Feb. – Vol. 125, N 2, suppl. 2. – P. S284–S296.
5. Relationships between levels of serum IgE, cell-bound IgE, and IgE-receptors on peripheral blood cells in a pediatric population / E. Dehlink [et al.] // PLoS ONE. – 2010 Aug. – Vol. 5, N 8. – P. e12204.
6. Marked improvement of the basophil activation test by detecting CD203c instead of CD63 / R. Boumiza [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 2003 Feb. – Vol. 33, N 2. – P. 259–265.
7. Buhring, H. J. The basophil-specific ectoenzyme E-NPP3 (CD203c) as a marker for cell activation and allergy diagnosis / H. J. Buhring, A. Streble, P. Valent // Int. Arch. Allergy Immunol. – 2004 Apr. – Vol. 133, N 4. – P. 317–329.
8. Differential response of human basophil activation markers: a multi-parameter flow cytometry approach / S. Chirumbolo [et al.] // Clin. Mol. Allergy. – 2008 Oct. – Vol. 6. – P. 12.
9. Basophil markers for identification and activation in the indirect basophil activation test by flow cytometry for diagnosis of autoimmune urticaria / Z. Kim [et al.] // An. Lab. Med. – 2016 Jan. – Vol. 36, N 1. – P. 28–35.
10. The synthesis of peptide fragments of high affinity receptor FcεRI and their binding to allergen - specific immunoglobulins E / O. V. Gribovskaya [et al.] // Rus.

J. Bioorg. Chem. – 2012. – Vol. 38, N 3. – P. 253–260.
11. Янченко, В. В. Оценка связывания базофилами синтетического пептида – фрагмента активного центра высокоаффинного рецептора иммуноглобулина Е / В. В. Янченко // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2015. – № 4. – С. 27–34.
12. Maternal allergy is associated with surface-bound IgE on cord blood basophils / A. P. Matson [et al.] // Pediatr. Allergy Immunol. – 2013 Sep. – Vol. 24, N 6. – P. 614–621.
13. Regulation of surface FcepsilonRI expression on human eosinophils by IL-4 and IgE / M. Iikura [et al.] // Int. Arch. Allergy Immunol. – 2001 Apr. – Vol. 124, N 4. – P. 470–477.
14. Ройт, А. Иммунология : пер. с англ. / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл. – М. : Мир, 2000. – 592 с.
15. The biology of IGE and the basis of allergic disease / H. J. Gould [et al.] // Annu. Rev. Immunol. – 2003. – Vol. 21. – P. 579–628.
16. Burton, O. T. Beyond immediate hypersensitivity: evolving roles for IgE antibodies in immune homeostasis and allergic diseases / O. T. Burton, H. C. Oettgen // Immunol. Rev. – 2011 Jul. – Vol. 242, N 1. – P. 128–143.
17. Minimal requirements for IgE-mediated regulation of surface Fc epsilon RI / T. A. Borkowski [et al.] // J. Immunol. – 2001 Aug. – Vol. 167, N 3. – P. 1290–1296.
18. IgE enhances mouse mast cell Fc(epsilon)RI expression in vitro and in vivo: evidence for a novel amplification mechanism in IgE-dependent reactions / M. Yamaguchi [et al.] // J. Exp. Med. – 1997 Feb. – Vol. 185, N 4. – P. 663–672.

Поступила 18.03.2016 г.
Принята в печать 16.06.2016 г.

References

1. Siracusa MC, Kim BS, Spergel JM, Artis D. Basophils and allergic inflammation. J Allergy Clin Immunol. 2013 Oct;132(4):789-801.
2. He SH, Zhang HY, Zeng XN, Chen D, Yang PC. Mast cells and basophils are essential for allergies: mechanisms of allergic inflammation and a proposed procedure for diagnosis. Acta Pharmacol Sin. 2013 Oct;34(10):1270-83.
3. Youssef LA, Schuyler M, Wilson BS, Oliver JM3. Roles for the High Affinity IgE Receptor, FcεRI, of Human Basophils in the Pathogenesis and Therapy of Allergic Asthma: Disease Promotion, Protection or Both? Open Allergy J. 2010;3:91-101.
4. Hamilton RG. Clinical laboratory assessment of immediate-type hypersensitivity. J Allergy Clin Immunol. 2010 Feb;125(2 Suppl 2):S284-96.
5. Dehlink E, Baker AH, Yen E, Nurko S, Fiebiger E. Relationships between levels of serum IgE, cell-bound IgE, and IgE-receptors on peripheral blood cells in a pediatric population. PLoS One. 2010 Aug;5(8):e12204.
6. Boumiza R, Monneret G, Forissier MF, Savoye J, Gutowski MC, Powell WS et al. Marked improvement of the basophil activation test by detecting CD203c instead of CD63. Clin Exp Allergy. 2003 Feb;33(2):259-65.
7. Bühring HJ, Streble A, Valent P. The basophil-specific ectoenzyme E-NPP3 (CD203c) as a marker for cell activation and allergy diagnosis. Int Arch Allergy Immunol. 2004 Apr;133(4):317-29.
8. Chirumbolo S, Vella A, Ortolani R, De Gironcoli M, Solero P, Tridente G et al. Differential response of human basophil activation markers: a multi-parameter flow cytometry approach. Clin Mol Allergy. 2008 Oct;6:12.
9. Kim Z, Choi BS, Kim JK, Won DI. Basophil markers for identification and activation in the indirect basophil activation test by flow cytometry for diagnosis of autoimmune urticaria. Ann Lab Med. 2016 Jan;36(1):28-35.
10. Gribovskaya OV, Martinovich VP, Golubovich VP, Yanchenko VV, Vykhristenko LR, Novikov DK. The synthesis of peptide fragments of high affinity receptor FcεRI and their binding to allergen - specific immunoglobulins E. Rus J Bioorg Chem. 2012;38(3):253-60.
11. Yanchenko VV. Otsenka sviazyvaniia bazofilami sinteticheskogo peptida – fragmenta aktivnogo tsentra vysokoaffinnogo retseptora immunoglobulina [Evaluation basophils bind a synthetic peptide – a fragment of the active site high affinity immunoglobulin receptor]. Immunopatologiia Allergologiia Infektologiia. 2015;(4):27-34.
12. Matson AP, Cloutier MM, Dhongade A, Puddington L, Rafti E. Maternal allergy is associated with surface-bound IgE on cord blood basophils. Pediatr Allergy Immunol. 2013 Sep;24(6):614-21.
13. Iikura M, Yamaguchi M, Hirai K, Miyamasu M, Yamada H, Nakajima T et al. Regulation of surface FcepsilonRI expression on human eosinophils by IL-4 and IgE. Int Arch Allergy Immunol. 2001 Apr;124(4):470-7.
14. Royt A, Brostoff Dzh, Meyl D. Immunologiia [Immunology]: per s angl. Moscow, RF: Mir; 2000. 592 p.
15. Gould HJ, Sutton BJ, Beavil AJ, Beavil RL, McCloskey N, Coker HA et al. The biology of IGE and the basis of allergic disease. Annu Rev Immunol. 2003;21:579-628.
16. Burton OT, Oettgen HC. Beyond immediate hypersensitivity: evolving roles for IgE antibodies in immune homeostasis and allergic diseases. Immunol Rev. 2011 Jul;242(1):128-43.
17. Borkowski TA, Jouvin MH, Lin SY, Kinet JP. Minimal requirements for IgE-mediated regulation of surface Fc epsilon RI. J Immunol. 2001 Aug;167(3):1290-6.
18. Yamaguchi M, Lantz CS, Oettgen HC, Katona IM, Fleming T, Miyajima I et al. IgE enhances mouse mast cell Fc(epsilon)RI expression in vitro and in vivo: evidence for a novel amplification mechanism in IgE-dependent reactions. J Exp Med. 1997 Feb;185(4):663-72.

Submitted 18.03.2016
Accepted 16.06.2016

Сведения об авторах:
Аляхнович Н.С. – старший преподаватель кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;
Янченко В.В. – к.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Information about authors:
Aliakhnovich N.S. – senior teacher of the Chair of Clinical Immunology &Allergology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University»;
Yanchanka U.V. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Clinical Immunology & Allergology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК. E-mail: alyahnovich@bk.ru – Аляхнович Наталья Сергеевна.

Correspondence address: *Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Chair of Clinical Immunology & Allergology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining. E-mail: alyahnovich@bk.ru – Aliakhnovich N.S.*

© ТИХОНОВСКАЯ И.В., АДАСКЕВИЧ В.П., МЯДЕЛЕЦ В.О., 2016

КОЖНЫЙ ЛЕЙШМАНИОЗ: ЭТИОЛОГИЯ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

ТИХОНОВСКАЯ И.В., АДАСКЕВИЧ В.П., МЯДЕЛЕЦ В.О.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г.Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №3. – С. 69-77.

CUTANEOUS LEISHMANIASIS: ETIOLOGY, CLINICAL PICTURE, DIAGNOSING, TREATMENT

TIKHONOVSKAYA I.V., ADASKEVICH V.P., MYADELETS V.O.

Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2016;15(3):69-77.

Резюме.
Статья посвящена этиологии, патогенезу, клиническим проявлениям, диагностике и лечению кожного лейшманиоза. Кожный лейшманиоз может быть завезен в Беларусь туристами, бизнесменами, сотрудниками совместных предприятий. Причиной кожного лейшманиоза Старого Света является *L. major* или *L. tropica*, реже *L. infantum*, *L. aethiopica*. В районе Средиземного и Каспийского морей причиной кожного лейшманиоза являются *L infantum* и *L chagasi*. Кожный лейшманиоз Нового Света вызывается *L. mexicana, L. (L) amazonenesis, L. braziliensis, L. (V) panamensis, L. (V) peruviana, и L. (V). Guyanensis*.
Кожный лейшманиоз может проявляться локализованной, хронической рецидивирующей, диффузной и острой формами. Для диагностики применяются: дерматоскопия, микроскопия биопсийного материала, мазков – отпечатков, кожных соскобов; посев на NNN среду (Novy-MacNeal-Nicolle media), ПЦР, серологическая диагностика. Характерны 4 типа гистологических проявлений инфекции: I - обильные амастиготы, II - макрофаги, полиморфнонуклеарные нейтрофилы, плазматические клетки, некроз, III - ранняя гранулема с очаговым скоплением эпителиодных клеток, лимфоциты и незначительное число плазматических клеток, IV - хорошо сформированная эпителиоидная гранулема в дерме с гигантскими клетками Лангерганса, лимфоцитами и эпителиоидными клетками. Лекарственными средствами первой линии терапии для кожного лейшманиоза являются препараты пятивалентной сурьми: стибоглюконат натрия внутривенно или внутримышечно, антимониат меглюмина внутривенно или внутримышечно, милтефозин внутрь. Вторая линия терапии включает топический паромомицин, пентамидин внутривенно или внутримышечно, флуконазол внутрь, липосомальный амфотерицин В или амфотерицин В деоксихолат, аллопуринол. Профилактика кожного лейшманиоза заключается в информировании пациентов, применении репеллентов, оконных и прикроватных антимоскитных сеток.
Ключевые слова: кожный лейшманиоз, стибоглюконат натрия, паромомицин, азолы.

Abstract.
The etiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and treatment of cutaneous leishmaniasis are described in the article. This unusual for Belarus disease can be imported to the country by tourists, businessmen and people working at joint ventures. The cause of cutaneous leishmaniasis of the Old World is *L. major* or *L. tropica,* less frequently *L. infantum, L. aethiopica.* In the Mediterranean and the Caspian Seas region the cause of cutaneous leishmaniasis is *L. infantum* and *L. chagasi*. Cutaneous leishmaniasis of the New World is caused by *L. mexicana, L. (L) amazonenesis, L. braziliensis, L. (V) panamensis, L (V) peruviana, and L. (V). guyanensis*.
The clinical spectrum of cutaneous leishmaniasis includes localized, chronic recurrent, diffuse and acute forms. The applied methods of diagnosing are dermatoscopy, microscopy of bioptic material, smears, skin scrapings; culture on NNN medium, PCR and serological testing. Four types of histological manifestations are characteristic of leishmaniasis: I – abundant amastigotes; II – macrophages, polymorphonuclear neutrophils, plasma cells, necrosis;

III – early granuloma with a focal accumulation of epithelioid cells, lymphocytes and a small number of plasma cells; IV – well-formed epithelioid granuloma within the derma with giant Langerhans cells, lymphocytes and epithelioid cells. The first line medicinal treatment options for cutaneous leishmaniasis are pentavalent antimony preparations: sodium stibogluconate intravenously or intramuscularly, meglumine antimoniate, intravenously or intramuscularly; oral miltefosine. The second line of therapy includes topical paramomycin, pentamidine intravenously or intramuscularly, oral fluconazole, liposomal amphotericin B or amphotericin B deoxycholate, allopurinol. Prevention of cutaneous leishmaniasis consists in patients' informing, use of repellents, window insect screens and antimosquito bed nets.
Key words: cutaneous leishmaniasis, sodium stibogluconate, paramomycin, azoles.

Лейшманиоз – широко распространенная хроническая инфекция человека и некоторых животных. Заболеть могут люди любого возраста, но чаще страдают дети и молодые взрослые. Клинически выделяют кожную, кожно-слизистую, диффузную кожную и висцеральную (поражается печень и селезенка) формы лейшманиоза. По данным ВОЗ, ежегодно регистрируется около 1,2 млн. случаев кожного лейшманиоза и 400 000 случаев висцерального лейшманиоза. Висцеральный лейшманиоз занимает второе место после малярии как причина смерти от тропических болезней. Большинство случаев кожного лейшманиоза встречается в странах Ближнего Востока, Бразилии, Перу, в странах Средиземноморья, Индии, Центральной Азии, в Африканских странах к югу от Сахары, центрально – южных районах штата Техас (США). Кожно – слизистый лейшманиоз эндемичен для Центральной Америки и северных районов Южной Америки, а висцеральный отмечается повсеместно, но чаще всего в странах Африки и Азии. В странах постсоветского пространства лейшманиоз встречается в Узбекистане и Туркменистане [1]. Однако нужно помнить о том, что заболевание может быть завезено в эндемически неопасные страны туристами, иммигрантами, беженцами и военнослужащими. Учитывая динамическое развитие туристических и экономических отношений Беларуси с различными странами, инфекция также может быть завезена в нашу страну.

Этиология и патогенез

Причиной лейшманиоза являются простейшие внутриклеточные паразиты, которые представлены более чем 20 видами лейшманий. Передается возбудитель москитами женского пола, в организме которого паразиты находятся в жгутиковой форме (промастиготы). Лейшманиоз Старого Света передается москитами рода Phlebotomus, а лейшманиоз Нового Света – москитами рода *Lutzomyia*. Москиты маленького размера, что позволяет им проникать через стандартные защитные сетки на окнах и даже через сетки в защитных шлемах военных. Длительность жизни москитов 30 дней, днем они отдыхают, активны от заката до рассвета и плохо летают (не более чем на 2 м). Укусы москитов могут быть безболезненными и поэтому пациенты часто не указывают на факт укуса насекомыми. Ситуация усугубляется еще и тем, что москиты не жужжат, и поэтому не привлекают к себе внимание. После укуса москита паразит внедряется в мононуклеарные фагоциты хозяина и трансформируется в амастиготы (безжгутиковая форма). Инфицирование при висцеральном лейшманиозе может быть при трансфузии, трансплантации, трансплацентарно и при кожном лейшманиозе при уколе иглой или шприцем, если на этих инструментах содержится инфицированный материал. Ответ на инфекцию зависит от числа возбудителей, штаммов лейшмании (описаны штаммы резистентные к макрофагам) и иммунной реакции человека. Известно, что выраженный ответ Th1 с выработкой IL-2 и IFN-γ приводит к быстрому разрешению инфекции, при слабом Th1 ответе или реакции Th2 с выработкой IL-4 и IL-10 инфекция продолжает развиваться, что наблюдается при диффузном кожном лейшманиозе. После перенесенного заболевания развивается стойкий иммунитет именно к этому виду лейшмании. Описаны случаи пожизненного иммунитета против всех видов лейшманий после перенесенного висцерального лейшманиоза [1, 2, 3].

Род *Leishmania* разделяют на два подрода: *Leishmania (L)* и *Viannia (V)*. Также вы-

деляют четыре группы лейшманий: *Leishmania donovani* (виды: L. *donovani, L. infantum, L. chagasi), Leishmania tropica* (основные виды: *L. major, L. tropica, L. aethiopica), Leishmania mexicana* (основные виды: *L. mexicana, L. amazonensis, L. venezuelensis, pifanoi, garnhami), Leishmania (Viannia) braziliensis* (основные виды: *L. braziliensis, L. guyanensis, L. panamensis, L. peruviana*. Для различных видов лейшманий характерны свои резервуары и географическое распространение (табл. 1).

Из-за географической «привязанности» возбудителей выделяют кожный лейшманиоз Старого Света и кожный лейшманиоз Нового Света. Лейшманиоз Старого Света является эндемическим заболеванием в странах Азии, Африки, Ближнего Востока и Средиземноморья. Причиной кожного лейшманиоза Старого Света является *L. major* или *L. tropica*, реже *L. infantum, L. aethiopica,* в районе Средиземного и Каспийского морей причиной кожного лейшманиоза являются *L. infantum* and *L. chagasi*.

Среди кожного лейшманиоза Старого Света выделяют зоонозный, рано изъязвляющийся лейшманиоз (инкубационный период 2 – 4 недели), причиной является *L. major* и антропонозный (поздно изъязвляющийся с инкубационным периодом 2 - 8 месяцев), причиной является *L. tropica*. Кожный лейшманиоз Нового Света вызывается *L. mexicana, L. (L) amazonenesis, L. braziliensis, L. (V) panamensis, L (V) peruviana, и L. (V). guyanensis* [3].

Клиника

Клинически кожный лейшманиоз может проявляться локализованной, хронической рецидивирующей, диффузной и острой формами. Локализованная форма кожного лейшманиоза проявляется папулами или узлами, которые возникают на месте укусов, чаще всего это лицо и открытые участки тела. Со временем папулы/узлы превращаются в хорошо очерченные безболезненные язвы с фиолетовым венчиком (рис. 1). Цвет венчика объясняется разрушением эпидермиса и просвечиванием сосудов дермы. Возможны лимфаденопатия и наличие сателлитов. Острая форма лейшманиоза Старого Света клинически напоминает фурункул. Заживают язвы с формированием вдавленных рубцов. При локализации на лице развивается косметический дефект, что приводит к серьезным психологическим проблемам пациента и является определенной стигмой социального неблагополучия. Хронический рецидивирующий лейшманиоз характеризуется возникновением новых папул по периферии рубцов, сформированных после перенесенного кожного лейшманиоза. Это происходит вследствие сохранения единичных паразитов в местах

Таблица 1 - Резервуары и распространение *Leishmania*

Группа	Вид	Резервуар	Распространение
Leishmania donovani	*L. donovani*	Человек	Судан, Кения, Танзания, Индия, Бангладеш
	L. infantum	Собаки, лисы	Средиземноморский регион
	L. chagasi	Собаки, лисы опоссумы	Центральная и Южная Африка
Leishmania tropica	*L. major*	Грызуны	Засушливые районы Африки (Сахара), Центральная Азия, Ближний Восток
	L. tropica	Человек, собаки	Восточное Средиземноморье, Ближний Восток, Центральная Азия
	L. aethiopica	Даманы	Эфиопия, Кения, Йемен
Leishmania mexicana	*L. mexicana*	Лесные грызуны	Мексика, Центральная Америка
	L. amazonensis	Лесные грызуны	Южная Америка
	L.venezuelensis, pifanoi, garnhami	Неизвестен	Венесуэла
Leishmania (Viannia) braziliensis	*L. braziliensis*	Лесные грызуны	Центральная и Южная Америка
	L. guyanensis	Ленивцы, муравьеды	Гайана, Бразилия
	L. panamensis	Ленивцы	Панама, Коста Рика, Колумбия
	L. peruviana	Собаки	Перу, Аргентина

Рисунок 1 – Язвы с фиолетовым венчиком и сателлитами у пациента Р., 1988 г.р., гражданина Республики Беларусь. Сотрудник совместного предприятия, инфицирован в Туркменистане, проходил лечение по поводу кожного лейшманиоза в ВОКЦДиК с 14.01.2016 по 4.02.2016 г.

инфицирования или, возможно, в ближайших лимфатических узлах. Описаны случаи хронического рецидивирующего лейшманиоза у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию инфликсимабом (блокатор фактора некроза опухоли). Причиной хронического рецидивирующего лейшманиоза является *L. tropica* и *L. infantum*. Заболевание приобретает хронический характер из-за преобладания в иммунном ответе Th2 типа. Причиной диффузного (диссеминированного) кожного лейшманиоза в Старом свете является *L. aethiopica*, а Новом Свете *L. mexicana.* Диффузный кожный лейшманиоз характеризуется возникновением безболезненных узелков, которые медленно прогрессируют и могут распространяться на весь кожный покров, хотя предпочтительными местами локализации являются лицо, уши, колени и локти. Некоторые узелки могут иметь бородавчатую поверхность или напоминать ксантомы, келоид. У некоторых пациентов поражается носоглотка или полость рта, или слизистая носа без разрушения носовой перегородки. Диффузный кожный леймшаниоз может проявляться в виде больших гипопигментированных пятен, напоминая туберкулоидную лепру. Из редко встречающихся форм кожного лейшманиоза (до 5% случаев) описаны следующие: люпоидная, псориазиформная, зостериформная, веррукозная, ладонно – подошвенная, шанкриформная, напоминающая паронихию, эризипелоид, мицетому [4, 5].

Диагноз

Лейшманиоз должен подозреваться у любого человека проживающего/посетившего эпидемически опасные страны, так как в случае висцерального лейшманиоза поздно установленный диагноз может быть причиной гибели пациента. Особое внимание необходимо уделять ВИЧ – инфицированным пациентам, у которых лейшманиоз протекает более тяжело и может быть устойчив к лечению. Учитывая то, что лечение лейшманиоза длительное и токсическое, диагноз лейшманиоза должен быть подтвержден лабораторными исследованиями. Для диагностики кожного лейшманиоза применяются следующие методы, которые имеют различную степень чувствительности: дерматоскопия, микроскопия (исследование на стекле, окраска по Гимзе) биопсийного материала, мазков – отпечатков, кожных соскобов и аспирационного материала методом тонкоигольной пункции, посев на NNN среду (Novy-MacNeal-Nicolle media), ПЦР, серологическая диагностика. Забор материала для исследования (биопсия, аспирация) нужно проводить в стерильных условиях, образцы необходимо получать из новых, наиболее активных высыпаний.

Биопсия кожи

Панч - биопсия кожи проводится на всю толщину кожи, под местным обезболиванием,

стерильную обработку лучше проводить 70% раствором спирта, так как раствор йода может угнетать рост культуры. Кожа забирается из края язвы с захватом непораженной кожи. Образец делится на три части: одна часть направляется для культурального исследования и ПЦР (методом ПЦР также исключаются другие инфекции), вторая для мазков – отпечатков и третья для гистологического исследования (окраска по Гимзе, гематоксилин эозином и специфические окраски для исключения других инфекций). Чувствительность биопсии для кожного лейшманиоза Старого Света около 60%. Формирование инфекционной гранулемы характерно для кожного лейшманиоза (рис. 2). Описаны четыре типа гистологического проявления инфекции (табл. 2)

Амастиготы лучше искать в макрофагах под эпидермисом. Они крошечные, от 2 до 4 μm в диаметре, что требует большого увеличения (х1250) для их обнаружения. При окраске гематоксилин эозином амастиготы бледного серо-голубого цвета и определяются в цитоплазме кожных макрофагов (рис. 3). Амастиготы также могут обнаруживаться в эпидермальных клетках Лангерганса.

Кожный соскоб

Перед началом забора необходимо обеспечить хороший гомеостаз для исключения попадания крови в образец, что достигается сдавливанием элемента. Лучшее место забора – в непосредственной близости от язвы или активная ее граница. Острым скальпелем делают поверхностный надрез глубиной 1–2 мм, длиной 5–8 мм и концом скальпеля соскабливают тканевые элементы и тканевую жидкость. Окрашивают по Романовскому – Гимзе [7, 8].

Мазки-отпечатки

Мазки-отпечатки получают из биопсийного материала, стараясь максимально исключить наличие крови в мазке, но промокание материала марлей может удалить амастиготы, которые располагаются на поверхности образца. К образцу прикасаются осторожно, круговым вращением предметного стекла, делают два образца на одном стекле, высушивают, фиксируют в метаноле и окрашивают по Гимзе.

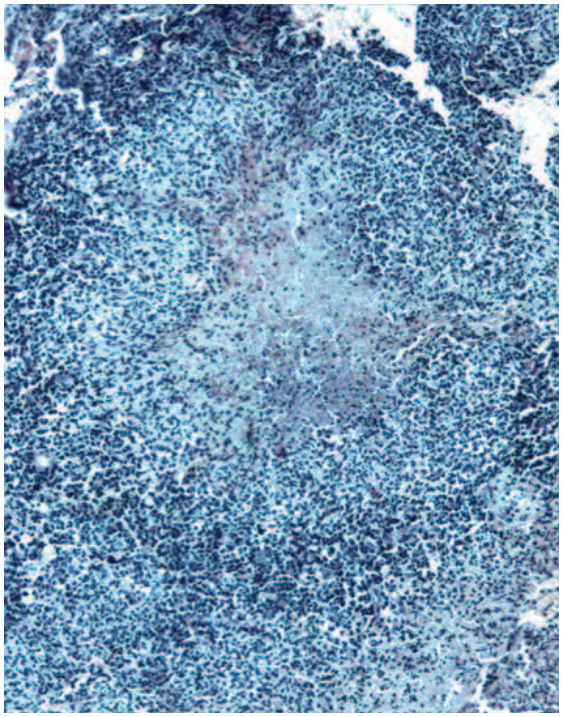


Рисунок 2 - Пациент Р.: эпителиоидно-клеточная реакция в дерме с формированием гранулемы с центральным очагом некроза и периферическим плотным инфильтратом из гистиоцитов, эпителиоидных клеток и лимфоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х200.

Таблица 2 – Гистологические признаки лейшманиоза (M. Z. Handler и соавт, 2015) [6]

Тип	Частота встречаемости	Гистологические признаки
I	45%	Обильные амастиготы
II	27,5%	Наличие макрофагов, полиморфнонуклеарных нейтрофилов, плазматических клеток и некрозом
III	15%	Ранняя гранулема с очаговым скоплением эпителиодных клеток, лимфоцитов и незначительным числом плазматических клеток
IV	5%	Хорошо сформированная эпителиоидная гранулема в дерме с гигантскими клетками Лангерганса, лимфоцитами и эпителиоидными клетками

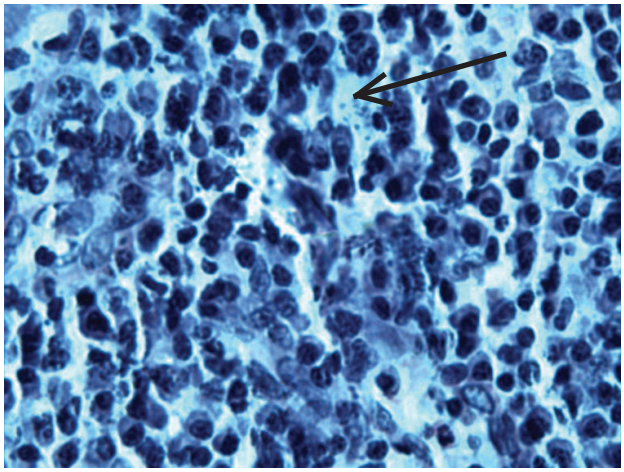


Рисунок 3 – Пациент Р.: воспалительный инфильтрат в дерме из плазмоцитов, лимфоцитов и макрофагов. Амастиготы в вакуолизированной цитоплазме макрофагов (указаны стрелкой). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х400.

Культуральное исследование

Идеальный вариант приготовления образца для культивирования – наличие среды до забора материала и быстрая его транспортировка в лабораторию после инокуляции на среду (в течение 24 часов после забора материала). В случае отсутствия среды материал помещают в пробирку с буферным раствором и нейтральным PH или в стерильную пробирку. Нужен контроль температуры образца (охлаждение) для исключения роста микрофлоры кожи. Рост культуры оценивается в течение 4 недель и только после этого делается заключение об ее негативности.

При длительно существующей инфекции число возбудителей уменьшается, их сложно обнаружить и тогда может применяться тест Монтенегро, основанный на способности антигена лейшманий индуцировать клеточно – опосредованный иммунный ответ (кожная реакция замедленного типа). Суспензию убитых промастигот вводят внутрикожно на ладонной поверхности предплечья. Реакция будет считаться положительной при формировании папулы >5 mm в диаметре в месте инокуляции через 48–72 часа. Тест позитивный в 90% случаев при кожном и кожно-слизистом лейшманиозе длительностью 3 месяца и отрицательный при диффузной форме (анергической) форме кожного лейшманиоза. Из-за того, что невозможно отличить перенесенную ранее и настоящую инфекцию (тест положительный, когда есть активные проявления заболевания и остается положительным после выздоровления), в некоторых странах он не рекомендован к применению.

Серологическая и иммунологическая диагностика используется в диагностике висцерального и иногда кожно–слизистого лейшманиоза. Применяется непрямая иммунофлюоресценция, иммуноферментный анализ, вестерн-блот, прямая агглютинация, иммунопреципитация и электрофорез изоферментов. Вследствие слабого гуморального ответа эти методы в диагностике широко не применяются. При использовании хемолюминесцентной ИФА обнаружено значительное повышение уровня anti-a-Gal IgG при инфицировании *L. tropica* или *L. major*. Из инновационных методов диагностики кожного лейшманиоза изучается эффективность экспресс–теста на основе иммуннохроматографического анализа (CL DetectTMRapid Test), который позволяет обнаружить все виды возбудителя в кожных образцах [8, 9].

Дифференциальная диагностика кожного лейшманиоза включает инфекционные и злокачественные образования, крайне напоминающие кожный лейшманиоз: укусы насекомых, глубокие микозы, вульгарную волчанку, саркому Капоши, нетуберкулезные микобактериозы, третичный сифилис, базально – клеточную карциному. При локализации процесса на лице дифференциальную диагностику проводят с гранулематозом Вегенера и ангиоцентрической NK/T-клеточной лимфомой [1, 6, 8].

Лечение

Лечение лейшманиоза задача довольно сложная. Ни один метод не дает 100% результата, данные об эффективности тех или иных препаратов противоречивы. При выборе метода лечения необходимо определить вид возбудителя и географическое положение места инфицирования. Без лечения лейшманиоз Старого света редуцирует через 2-4 месяца, если вызван *L. major*, или через 6-15 месяцев, если вызван *L. tropica*. Кожный лейшманиоз Нового Света, вызванный *L. mexicana,* редуцирует через 3 месяца в >75% случаев, вызванный *L. braziliensis* и *L. panamensis* – менее чем 10% и

35% соответственно. Из-за выраженных побочных эффектов препаратов системное лечение кожного лейшманиоза показано при многочисленных высыпаниях (более 5-10), бляшках более 4 см в диаметре, локализации лейшманиом на коже кистей, стоп, лице, в области суставов или при высыпаниях, существующих более 6 месяцев. Лекарственными средствами первой линии терапии для кожного лейшманиоза являются препараты пятивалентной сурьмы: стибоглюконат натрия 20 мг/кг/день внутривенно или внутримышечно, антимонат меглюмина 20 мг/кг/день 20 дней и милтефозин 2,5 мг/кг/день перорально (не более 150 мг) в течение 28 дней. Вторая линия терапии включает топический паромомицин дважды в день 10-20 дней, пентамидин 2-3 мг внутривенно или внутримышечно ежедневно или через день 4-7 доз, флуконазол 200 мг/день или 6-8 мг/кг/день внутрь в течение 6 недель или другие азолы кетоконазол 600 мг/день или 10 мг/кг/день четыре недели (в некоторых странах кетоконазол из–за побочных действий в медицине не применяется), итраконазол 7 мг/кг/день 3 недели, липосомальный амфотерицин В 3 мг/кг 1-5 день, 14 и 21 день, дезоксихолат амфотерицина В 10 мг/кг однократно или 1 мг/кг через день 15 внутривенных вливаний, аллопуринол 300 мг/ сутки - 3 месяца (*L. tropica*), или 300 мг х 3 раза в день 6 недель (*L. mexicana*), или 100 мг 4 раза в сутки (*L. panamensis*), или 1,5-2,5 мг/кг/день 28 дней (*L. donovani*).

Местное лечение включает применение комбинированной мази с содержанием 15% паромомицина и 12% хлорида метилбензэтония (кожный лейшманиоз Нового Света), паромомицин/гентамицин (кожный лейшманиоз Старого Света), имиквимод. Внутриочаговое введение стибоглюконата натрия 0,2-0,4 мл внутрикожно 3 раза в неделю 2 месяца эффективно при лечении лейшманиоза Старого Света.

Физиотерапия включает применение криотерапии, кюретажа, радиочастотной терапии, CO_2 лазера [1, 6, 8, 10, 11]. Однако доступность и официальные рекомендации для применения этих методов лечения различны в каждой стране. Стандарты лечения кожного лейшманииоза в Республике Беларусь включают назначение доксициклина 100 мг 2 раза в сутки, хлорохина по 200 мг 2 раза в сутки 10 дневными курсами с 5 – дневным перерывом; наружная терапия - мази с антибиотиками (0,1% гентамициновая, 3% тетрациклиновая), эпителизирующие средства (метилурациловая мазь, мазь, содержащая хлорамфеникол и метилурацил, крем депротеинизированный гемодеривата сыворотки телячьей крови) [12].

Профилактика

Лекарств и вакцин, вызывающих стойкий иммунитет в настоящий момент нет. Иммунитет возникает после перенесенного заболевания или после прививки. У детей, рожденных от родителей, которые имеют иммунитет к лейшманиозу, восприимчивость к лейшманиям сохраняется. В гиперэндемических очагах инфекции эффективной может быть вакцинация живым возбудителем, что и применяется в некоторых странах. Большинство исследователей считают, что вакцинация убитыми возбудителями не эффективна. Рекомендации туристам исключить прогулки, как правило, не работают, поэтому они должны быть информированы о повышенном риске заражения инфекцией рано утром или поздно вечером. Основными методами профилактики являются репелленты, защитная одежда или одежда, обработанная репеллентами, закрытые двери, прикроватные противомоскитные сетки и сетки на окнах. В последнем случае необходим контроль за размером ячеек сеток.

Заключение

Таким образом, кожный лейшманиоз является распространенным заболеванием с многообразием клинических проявлений, требующее различных методов диагностики и трудно поддающееся лечению. Несмотря на то, что Республика Беларусь не является эпидемически опасной по лейшманиозу, врачи-дерматологи должны владеть знаниями о клинических проявлениях, диагностике и лечении кожного лейшманиоза и подозревать это заболевание у любого пациента, прибывшего из эпидемически опасных районов.

Литература

1. Зоонозный кожный лейшманиоз: исторический экскурс и клиническое наблюдение / Н. С. Потекаев [и

др.] // Клин. дерматология и венерология. – 2015. – № 5. – С. 41–50.
2. Cytokine patterns in the pathogenesis of human leishmaniasis / C. Pirmez [et al.] // J. Clin. Invest. – 1993 Apr. – Vol. 91, N 4. – P. 1390–1395.
3. Advances in leishmaniasis / H. W. Murray [et al.] // Lancet. – 2005 Oct-Nov. – Vol. 366, N 9496. – P. 1561–1577.
4. Many faces of cutaneous leishmaniasis / A. Bari, S. B. Rahman // Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol. – 2008 Jan-Feb. – Vol. 74, N 1. – P. 23–27.
5. Relapsing Cutaneous leishmaniasis in a patient with ankylosing spondylitis treated with infliximab / M. C. Mueller [et al.] // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 2009 Jul. – Vol. 81, N 1. – P. 52–54.
6. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: Differential diagnosis, diagnosis, histopathology, and management / M. Z. Handler [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 2015 Dec. – Vol. 73, N 6. – P. 911–926.
7. Соколова, Т. В. Практические навыки в дерматовенерологии : справ. для врачей / Т. В. Соколова, В. В. Гладько, Л. А. Сафонов ; под ред. Т. В. Соколовой. – М. : Медицинское информационное агентство, 2011. – 132 с.
8. Cutaneous leishmaniasis: recent developments in diagnosis and management / H. J. de Vries [et al.] // Am. J. Clin. Dermatol. – 2015 Apr. – Vol. 16, N 2. – P. 99–109.
9. InBiOS: innovative diagnostics for infectious diseases [Electronic resours] – Mode of access: http://www.inbios.com/rapid-tests/cl-detect-rapid-test. – Date of access: 07.02.2016.
10. Comparative efficacy of intralesional sodium stibogluconate (SSG) alone and its combination with intramuscular SSG to treat localized cutaneous leishmaniasis: Results of a pilot study / A. K. Negi [et al.] // Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol. – 2007 Jul-Aug. – Vol. 73, N 4. – P. 280.
11. Therapeutic options for old world cutaneous leishmaniasis and new world cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis / B. Monge-Maillo, R. López-Vélez // Drugs. – 2013 Nov. – Vol. 73, N 17. – P. 1889–1920.
12. Клинические протоколы диагностики и лечения больных с болезнями кожи и подкожной клетчатки [Электронный ресурс] // Сайт о медицине, здравоохранении Беларуси и здоровом образе жизни. – Режим доступа: http://minzdrav.gov.by/ru/static/spavochno-infirm/protololy_lechenia/protokoly_2008. – Дата доступа: 15.06.2016.

Поступила 02.05.2016 г.
Принята в печать 16.06.2016 г.

References

1. Potekaev NS, Potekaev NN, Lvov AN, Ptashinskiy RI, Kochetkov MA, Lebedeva EV, Malyarenko EN, Sapozhnikova NA. Zoonoznyi kozhnyi leishmanioz: istoricheskii ekskurs i klinicheskoe nabliudenie [Zoonotic dermal leushmaniosis: historical digression and clinical observation]. Klin Dermatologiia Venerologiia. 2015;(5):41-50.
2. Pirmez C, Yamamura M, Uyemura K, Paes-Oliveira M, Conceição-Silva F, Modlin RL. Cytokine patterns in the pathogenesis of human leishmaniasis. J Clin Invest. 1993 Apr; 91(4):1390-5.
3. Murray HW, Berman JD, Davies CR, Saravia NG. Advances in leishmaniasis. Lancet. 2005 Oct-Nov;366(9496):1561-77.
4. Bari AU, Rahman SB. Many faces of cutaneous leishmaniasis. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2008 Jan-Feb;74(1):23-7.
5. Mueller MC, Fleischmann E, Grunke M, Schewe S, Bogner JR, Löscher T. Relapsing Cutaneous leishmaniasis in a patient with ankylosing spondylitis treated with infliximab. Am J Trop Med Hyg. 2009 Jul;81(1):52-4.
6. Handler MZ, Patel PA, Kapila R, Al-Qubati Y, Schwartz RA. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: Differential diagnosis, diagnosis, histopathology, and management. J Am Acad Dermatol. 2015 Dec;73(6):911-26; 927-8.
7. Sokolova TV, Gladko VV, Safonov LA, Sokolova TV, red. Prakticheskie navyki v dermatovenerologii [Practical skills in a dermatovenerology]: sprav dlia vrachei. Moscow, RF: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2011. 132 p.
8. de Vries HJ, Reedijk SH, Schallig HD. Cutaneous leishmaniasis: recent developments in diagnosis and management. Am J Clin Dermatol. 2015 Apr;16(2):99-109.
9. InBiOS: innovative diagnostics for infectious diseases [Internet]. 2016 [cited 2016 Fev 07]. Available from: http://www.inbios.com/rapid-tests/cl-detect-rapid-test.
10. Negi AK, Sharma NL, Mahajan VK, Ranjan N, Kanga AK. Comparative efficacy of intralesional sodium stibogluconate (SSG) alone and its combination with intramuscular SSG to treat localized cutaneous leishmaniasis: Results of a pilot study. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2007 Jul-Aug;73(4):280.
11. Monge-Maillo B, López-Vélez R. Therapeutic options for old world cutaneous leishmaniasis and new world cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Drugs. 2013 Nov;73(17):1889-920.
12. Klinicheskie protokoly diagnostiki i lecheniia bol'nykh s bolezniami kozhi i podkozhnoi kletchatki [Clinical protocols of diagnostics and treatment of patients with illnesses of a skin and hypodermic fat] [Elektronnyi resurs]. Sait o meditsine, zdravookhranenii Belarusi i zdorovom obraze zhizni. Rezhim dostupa: http://minzdrav.gov.by/ru/static/spavochno-infirm/protololy_lechenia/protokoly_2008. Data dostupa: 15.06.2016.

Submitted 02.05.2016
Accepted 16.06.2016

Сведения об авторах:
Тихоновская И.В. – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;
Адаскевич В.П. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;
Мяделец В.О. – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», врач-патологоанатом УЗ «Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро».

Information about authors:
Tikhonovskaya I.V. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Dermatovenerology, Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University»;
Adaskevich V.P. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Dermatovenerology, Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University»;
Myadelets V.O. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Dermatovenerology, Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра дерматовенерологии. E-mail: semen200567@mail.ru – Тихоновская Ирина Владимировна.

Correspondence address: *Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Chair of Dermatovenerology. E-mail: semen200567@mail.ru – Tikhonovskaya I.V.*

© ЕГОРОВА Е.С., 2016

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ВТОРИЧНОЙ АТРОФИИ ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА У ПАЦИЕНТОВ С ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ВНУТРИЧЕРЕПНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

ЕГОРОВА Е.С.

ГУ «Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины», г.Киев, Украина

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №3. – С. 78-83.

RISK FACTORS FOR THE OPTIC NERVE SECONDARY ATROPHY DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC INTRACRANIAL HYPERTENSION

EGOROVA E.S.

State Establishment «Institute of neurosurgery named after the academician A.P. Romodanov of the Ukrainian NAMS», Kiev, Ukraine

Vestnik VGMU. 2016;15(3):78-83.

Резюме.
Цель работы – изучение факторов риска развития вторичной атрофии зрительного нерва (ВАЗН) при идиопатической внутричерепной гипертензии (ИВЧГ).
Материал и методы. Нейроофтальмологическое обследование проведено 50 пациентам (100 глаз) с ИВЧГ до и после лечения в период с 2000 по 2014 год.
Результаты. Были проанализированы местные и системные факторы риска: биологические параметры, системные заболевания, жалобы пациентов и длительность заболевания. Тяжелая потеря зрения (остроты зрения и/или поля зрения) наблюдалась у 17 пациентов, умеренная – у 22 пациентов. Длительность заболевания до 6 месяцев выявлена у 31 пациента (62 глаза), больше 6 месяцев – у 19 пациентов (38 глаз). В результате проведенного лечения (медикаментозного – 10 пациентов и нейрохирургического – 40 пациентов) тяжелая потеря зрения сохранилась у 15 пациентов, умеренная – 9 пациентов. Артериальная гипертензия и длительность заболевания более 6 месяцев – наиболее значимые факторы риска для развития тяжелой потери зрения с развитием ВАЗН.
Заключение. Зрительные нарушения при ИВЧГ проявляются снижением остроты зрения и дефектами поля зрения. Зависимость от длительности заболевания и развития ВАЗН указывает на важность ранней диагностики с целью снижения уровня тяжелой потери зрения при данной патологии.
Ключевые слова: идиопатическая внутричерепная гипертензия, вторичная атрофия, факторы, риск.

Abstract.
Objectives. To study risk factors for the development of secondary optic nerve atrophy (SONA) in idiopathic intracranial hypertension (IIH).
Material and methods. The neuroophthalmological study was conducted in 50 patients (100 eyes) with IIH before and after treatment in the period from 2000 to 2014.
Results. Local and systemic risk factors were analyzed, i.e. biological parameters, systemic diseases, patients' complaints and duration of the disease. Severe loss of vision (visual acuity and / or visual field) was observed in 17 patients, moderate loss – in 22 patients. The duration of the disease up to 6 months was noted in 31 patients (62 eyes), more than 6 months – in 19 patients (38 eyes). As a result of the provided treatment (medicinal – in 10 patients and neurosurgical – in 40 patients) severe loss of vision remained in 15 patients, moderate one – in 9 patients. Arterial hypertension and the duration of the disease for more than 6 months turned out to be the most significant risk factors for the development of severe vision loss with the subsequent SONA.
Conclusions. Visual disturbances in IIH are manifested by visual acuity loss and visual field defects. The dependence on the duration of the disease and the development of SONA testifies to the importance of early diagnosis in order to decrease the degree of severe vision loss in this pathology.
Key words: idiopathic intracranial hypertension, secondary atrophy, factors, risk.

Идиопатическая внутричерепная гипертензия (ИВЧГ) – малоизученный полиэтиологический синдром, который характеризуется: внутричерепной гипертензией, двусторонним отеком дисков зрительных нервов; при люмбальной пункции определяется повышенное внутричерепное давление выше 200 мм H_2O, очаговая неврологическая симптоматики отсутствует, по данным магнитно-резонансной томографии отсутствует деформация, смещение или обструкция желудочковой системы и другая патология головного мозга (Dandy W.E., 1937 г., модификация Wall M., 1991 г.) [1, 2]. Данная патология встречается во всех возрастных группах (наиболее часто – в 30-40 лет), у женщин – приблизительно в 8 раз чаще, чем у мужчин (1 случай на 100000 всего населения и 19 случаев на 100000 молодых женщин с избыточным весом). Наиболее частым симптомом у пациентов с ИВЧГ является головная боль различной интенсивности, встречающаяся у 90% пациентов. Заболевание манифестирует зрительными нарушениями: затуманиванием (обнубиляции), снижением остроты зрения, изменениями поля зрения у 35-70% пациентов. При офтальмоскопии выявляют двухсторонний застойный диск зрительного нерва (ЗДЗН), что с течением времени в 10-26% случаев приводит к необратимому снижению зрения в результате повреждения нервных волокон и развития вторичной атрофии зрительных нервов (ВАЗН) [3, 4, 5]. Характерная особенность ЗДЗН – нормальное состояние зрительных функций на протяжении длительного (2-6 месяцев) времени. По данным современной литературы, снижение остроты зрения наблюдается у 25-30% пациентов, нарушение поля зрения у 49-92% пациентов [6, 7]. Сложно прогнозировать развитие зрительных нарушений у пациентов с ЗДЗН при ИВЧГ. Существуют разные мнения о факторах риска, влияющих на возникновение зрительных расстройств: быстрое развитие ЗДЗН, степень ЗДЗН, артериальная гипертензия и раннее снижение зрения. Неблагоприятным прогностическим фактором для зрительных функций J. Corbett считает наличие артериальной гипертензии и раннее снижение зрительных функций, что, по его мнению, связано не только с механическим сдавлением, но и сосудистым воздействием на волокна зрительного нерва. J. Rush полагает, что длительность заболевания, наличие обнубиляций, степень выраженности ЗДЗН не являются факторами риска для потери зрения. J.E. Ahlskog B.P. и O'Neil утверждают, что зрительные нарушения при ИВЧГ не связаны с длительностью симптомов и стадией ЗДЗН [7, 8].

Материал и методы

Нейроофтальмологическое обследование проведено 50 пациентам (100 глаз) с ИВЧГ до и после лечения в период с 2000 по 2014 год. Возраст обследованных 19-69 лет, женщин – 37, мужчин – 13. Офтальмологическое обследование включало: сбор анамнеза (наличие головной боли, начало зрительных нарушений, наличие затуманиваний, нарушение зрения, длительность заболевания, общие и сопутствующие заболевания, черепно-мозговая травма в анамнезе, прием медикаментов), проведение визометрии, кинетической и статической периметрии, биомикроскопии, офтальмоскопии. Исследование поля зрения методом кинетической периметрии проводилось на проекционном периметре. Автоматическая статическая периметрия проводилась на анализаторе поля зрения «Centerfild 2» (Германия) по программе «Threshold test neuro – 30-2» и «Neuro scrining». Кроме локализации дефектов при проведении статической периметрии, обращали внимание на показатель суммарной средней потери светочувствительности (mean defect – MD). Изменения поля зрения классифицировали таким образом: 0 – нормальное поле зрения; 1 – начальная потеря светочувствительности (среднее отклонение от -2 дБ до -4 дБ); 2 – умеренная (среднее отклонение между -4 дБ и -12 дБ; 3 – тяжелая (от -12дБ до -20 дБ); 4 – крайне тяжелая (потеря больше -20 дБ) (модифицированная классификация Wall M., 2010) [7]. Прогностические факторы для потери зрения были оценены при помощи отношения шансов (ОШ).

Результаты

На первичном осмотре острота зрения у 26 пациентов была 1,0 на обоих глазах; у 18 пациентов – 0,1-0,9 (на лучше видящем глазу); хуже, чем 0,1, (на хуже видящем глазу) – 6 пациентов. При исследовании поля зрения методом статической автоматической периметрии по-

Таблица 1 – Системные факторы риска развития вторичной атрофии зрительных нервов у пациентов с идиопатической внутричерепной гипертензией

Клинические данные	Тяжелая потеря зрения, n=17	Легкая и умеренная потеря зрения, n=33	Значение критерия, p
Женский пол (n=37)	13	24	0,08** p>0,05
Возраст (средний ± стандартное отклонение)	48,1±14,9	35,6±11,8	0,66* p>0,05
Индекс массы тела (средний ± стандартное отклонение)	31,3±6,2	30,1±5,2	0,15* p>0,05
Длительность заболевания 6 месяцев и больше (n=19)	15	4	0,01** p<0,05
Головная боль (n=37)	13	24	0,08** p>0,05
Обнубиляции (n=39)	14	25	0,28** p>0,05
Артериальная гипертензия (n=9)	7	2	0,01** p<0,05
ЧМТ в анамнезе (n=15)	4	11	0,5** p>0,05
Прием медикаментов (n=6)	1	5	0,9** p>0,05
Максимальное внутричерепное давление (среднее ± стандартное отклонение)	264,1±52,1	276,4±59,2	0,16* p>0,05
Наличие «пустого» турецкого седла по данним МРТ (n=9)	3	6	0,11** p>0,05

Примечание: * – t-критерий Стьюдента; ** – χ^2 тест.

лучены такие результаты: норма – 5 (5%) глаз, расширение слепого пятна – 37 (37%) глаз, скотомы в нижне-назальном квадранте – 26 (26%) глаз, остаточное поле зрения в наружной парацентральной половине с нарушением центрального зрения – 10 (10%) глаз, концентрическое сужение по всем меридианам – 7 (7%) глаз, концентрическое сужение в назальной половине – 7 (7%) глаз, центральные скотомы – 5 (5%) глаз, скотомы в верхне-назальном квадранте – 2 (2%) глаза, концентрическое сужение в темпоральной половине – 1 (1%) глаз. Поле зрения по показателю суммарной средней потери светочувствительности: MD до -4 дБ (на обоих глазах) – 10 пациентов, MD от -4 до -12 дБ (хотя бы на одном глазу) – 23 пациента; MD>-12 дБ (хотя бы на одном глазу) – 17 пациентов. Пациенты были разделены на три группы, в зависимости от зрительной функции (острота зрения и поле зрения) обоих глаз: 1 группа – легкая потеря зрения (нормальная острота зрения, MD до -4 дБ); 2 группа – умеренная (острота зрения выше 0,1 на обоих глазах, MD от -4 до -12 дБ); 3 группа – тяжелая (острота зрения меньше 0,1, хотя бы на одном глазу, MD>-12 дБ, хотя бы на одном глазу). Легкая потеря зрения наблюдалась у 10 (20%) пациентов, умеренная – 23 (46%), тяжелая – 17 (34%). Клинические данные представлены в таблице 1. ВАЗН развилась у 22 пациентов (35 глаз) и характеризовалась снижением остроты зрения и/или дефектами поля зрения. При проведении офтальмоскопии определяли бледный ДЗН с некоторой нечеткостью границ, которые в течении 4-5 недель становились четкими, характерным было сужение артерий и вен.

Были проанализированы местные факторы риска тяжелой потери зрения (восстановление зрительных функций в зависимости от наличия нарушений при первичном осмотре, исходная стадии ЗДЗН). Острота зрения сохранилась 1,0 на 59 (59%) глазах. Восстановление до 1,0 происходило при исходной высокой (0,7-0,9) остроте зрения. Улучшение наблюдалось на 19 (19%) глазах с умеренным (0,3-0,7) и тяжелым (0,1-0,3) сни-

жением остроты зрения, однако в пределах 0,2-0,3. При исходной остроте зрения <0,1 острота зрения оставалась без динамики. В результате лечения поле зрения сохранилось нормальным на 5 (5%) глазах, восстановилось до нормы на 54 (54%) глазах (34 глаза с расширенным слепым пятном, 19 глаз с скотомами в нижне-назальном квадранте и 1 глаз с скотомой в верхне-назальном квадранте), улучшилось на 2 (2%) глазах (концентрическое сужение по всем меридианам), осталось без изменений на 39 (39%) глазах (15 глаз с остаточным в наружной парацентральной половине, 11 глаз с концентрическим сужением в назальной половине, 13 глаз с концентрическим сужением по всем меридианам). ВАЗН развилась на 35 (35%) глазах: на 28 глазах, вследствие ЗДЗН в стадии атрофии и на 7 глазах, в результате выраженных ЗДЗН. При исходной начальной или умеренно-выраженной стадии ЗДЗН, регресс отека происходил без потери зрения. Динамика зрительных функций после проведения медикаментозного или хирургического лечения зависела от первоначальной стадии ЗДЗН и исходных зрительных функций. Особое внимание при динамическом наблюдении должно быть уделено пациентам с выраженными ЗДЗН и ЗДЗН в стадии атрофии в связи с тем, что у них выше опасность потери зрения. Этим пациентам показано проведение срочных лечебных мероприятий, направленных на снижение ВЧД и регресс ЗДЗН.

Наиболее значимыми системными факторами риска тяжелой потери зрения является длительность заболевания больше 6 месяцев (ОШ=8,29, p<0,01) и артериальная гипертензия (ОШ=3,1, p<0,01).

Нами более подробно рассмотрено влияние фактора длительности заболевания на возникновение зрительных нарушений. Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от длительности заболевания, которая определялась с момента появления общемозговых и зрительных жалоб. I группа – 31 пациент (62 глаза), длительность до 6 месяцев; II группа – 19 пациент (38 глаз), длительность от 6 месяцев до 4 лет. В первой группе снижение остроты зрения наблюдалось на 9 (14%) глазах: 0,7-0,9 – 2 (3%) глаза, 0,4-0,6 – 4 (6%) глаза, 0,1-0,3 – 3 (5%) глаза. Изменения поля зрения выявлены на 57 (92%) глазах: расширение слепого пятна – 36 (58%) глаз, скотомы в нижне-назальном квадранте – 16 (26%) глаз, центральные скотомы – 4 (6%) глаза, концентрическое сужение в назальной половине – 1 (2%) глаз. Во второй группе снижение остроты зрения наблюдалось на 32 (84%) глазах: 0,7-0,9 – 4 (11%) глаза, 0,4-0,6 – 10 (26%) глаз, 0,1-0,3 – 9 (24%) глаз, меньше 0,1 – 9 (24%) глаз. Изменения поля зрения наблюдались на всех глазах: скотомы в нижне-назальном квадранте – 10 (26%) глаз, остаточное поле зрения в наружной парацентральной половине с нарушением центрального зрения – 10 (26%) глаз, концентрическое сужение по всем меридианам – 7 (18%) глаз, концентрическое сужение в назальной половине – 6 (16%) глаз, скотомы в верхне-назальном квадранте – 2 (5%) глаз, расширение слепого пятна – 1 (3%) глаз, центральная скотома – 1 (3%) глаз, концентрическое сужение в темпоральной половине – 1 (3%) глаз. ЗДЗН выявлены у всех пациентов в разных стадиях развития. В первой группе: начальный ЗДЗН – 23 (37%) глаза, умеренно-выраженный ЗДЗН – 22 (36%) глаза, выраженный ЗДЗН – 15 (24%) глаз, ЗДЗН в стадии атрофии – 2 (3%) глаза. Во второй группе: начальный ЗДЗН – 3 (8%) глаза, умеренно-выраженный ЗДЗН – 3 (8%) глаза, выраженный ЗДЗН – 6 (16%) глаз, ЗДЗН в стадии атрофии – 26 (68%) глаз.

Обращает на себя внимание в 3,5 раза меньшее количество глаз в первой группе, со снижением остроты зрения. Выявленное снижение остроты зрения в первой группе, легкое и умеренное, тяжелого ухудшения (<0,1) не наблюдалось. Во второй группе у половины пациентов острота зрения 0,3 и ниже, из них у четвертой части 0,1 и ниже. Дефекты поля зрения встречаются одинаково в обеих группах, однако во второй группе они имеют более грубый и необратимый характер (концентрическое сужение, остаточное поле зрения). У пациентов второй группы чаще на глазном дне выявляли выраженные ЗДЗН и ЗДЗН в стадии.

Сроки между появлением первых симптомов заболевания до постановки верного диагноза значительно варьировали, при этом относительно быстрая диагностика (до 1 месяца) наблюдалась лишь у 4 пациентов (8%), а 21 (42%) пациенту диагноз был установлен спустя 6 месяцев от начала клинических проявлений. Это

может свидетельствовать о несвоевременной диагностике данного заболевания на раннем этапе.

Обсуждение

Слабовидение и слепота – единственное и тяжелое осложнение ИВЧГ. По сравнению с данными зарубежной литературы, в нашем исследовании зрительные нарушения были выявлены в два раза чаще, что, вероятно, связано с трудностями диагностики (отсутствие изменений на МРТ), поздним обращением пациентов и недостаточной информированностью врачей о данной патологии. В развитии ВАЗН имеют значение местные и системные факторы риска.

Из местных неблагоприятными прогностическими факторами являются резкое снижение остроты зрения (<0,1) и грубые дефекты поля зрения (концентрическое сужение, остаточное поле зрения в наружной парацентральной половине с нарушением центрального зрения) при первичном обращении. Также неблагоприятным местным фактором является наличие на глазном дне выраженных ЗДЗН и ЗДЗН в стадии атрофии. Восстановление зрительных функций в результате лечения определяется наличием их нарушений при первичном осмотре.

Из системных факторов наиболее значимый – длительность заболевания. Тяжесть и необратимость зрительных нарушений увеличивается при существовании ЗДЗН 6 месяцев и больше. Несмотря на то, что гипертоническая болезнь связана с тяжелой потерей зрения, самым важным фактором является время от начала заболевания до постановки диагноза. Сложно согласиться с некоторыми исследователями, которые допускают существование ЗДЗН в стадии хронического отека без нарушения зрительных функций и развития ВАЗН.

Заключение

Установлены местные и системные неблагоприятные прогностические факторы. Из местных: резкое снижение остроты зрения и грубые дефекты поля зрения при первичном обращении, наличие на глазном дне выраженных ЗДЗН и ЗДЗН в стадии атрофии. Из системных: гипертоническая болезнь и длительность заболевания 6 месяцев и более.

Длительное наблюдение пациентов с ЗДЗН при ИВЧГ и ошибки диагностики приводят к необратимому снижению зрения, развитию ВАЗН, а иногда и слепоты. Зависимость длительности заболевания и развития ВАЗН указывает на важность ранней диагностики с целью снижения уровня тяжелой потери зрения при ИВЧГ.

Литература

1. Friedman, D. I. Diagnostic criteria for idiopathic intracranial hypertension / D. I. Friedman, D. M. Jacobson // Neurology. – 2002 Nov. – Vol. 59, N 10. – P. 1492–1495.
2. Degnan, A. J. Pseudotumor cerebri: Brief Review of Clinical Syndrome and Imaging Findings / A. J. Degnan, L. M. Levy // AJNR Am. J. Neuroradiol. – 2011 Dec. – Vol. 32, N 11. – P. 1986–1993.
3. Idiopathic intracranial hypertension / D. K. Binder [et al.] // Neurosurgery. – 2004 Mar. – Vol. 54, N 3. – P. 538–551.
4. Monteiro, M. L. R. Aspectos oftalmológicos da síndrome da hipertensão intracraniana idiopática (pseudotumor cerebral) / M. L. R. Monteiro, F. C. Moura // Rev. Bras. Oftalmol. – 2008 Jul-Aug. – Vol. 67, N 4. – P. 196–203.
5. Rosenfeld, E. Pseudotumor cerebri (idiopathic intracranial hypertension) an update / E. Rosenfeld, A. Kesler [Electronic resourse] // Neuroimaging – Clinical Applications / red. P. Bright. – Rijeka, Croatia : InTech, 2012. – Mode of access: http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/31420.pdf. – Date of access: 19.05.2016.
6. Hannerz, J. The relationship between idiopatic intracranial hypertension and obesity / J. Hannerz, K. Ericson // Headache. – 2009 Feb. – Vol. 49, N 2. – P. 178–184.
7. Wall, M. Idiopathic intracranial hypertension / M. Wall // Neurol. Clin. – 2010 Aug. – Vol. 28, N 3. – P. 593–617.
8. Idiopathic intracranial hypertension is not benign: a long-term outcome study / H. M. Yri [et al.] // J. Neurol. – 2012 May. – Vol. 259, N 5. – P. 886–894.

Поступила 11.03.2016 г.
Принята в печать 16.06.2016 г.

References

1. Friedman DI, Jacobson DM. Diagnostic criteria for idiopathic intracranial hypertension. Neurology. 2002 Nov;59(10):1492-5.
2. Degnan AJ, Levy LM. Pseudotumor cerebri: Brief Review of Clinical Syndrome and Imaging Findings. AJNR Am J Neuroradiol. 2011 Dec;32(11):1986-93.
3. Binder DK, Horton JC, Lawton MT, McDermott MW. Idiopathic intracranial hypertension. Neurosurgery. 2004 Mar;54(3):538-51.
4. Monteiro MLR, Moura FC. Aspectos oftalmológicos

da síndrome da hipertensão intracraniana idiopática (pseudotumor cerebral). Rev Bras Oftalmol. 2008 Jul-Aug;67(4):196-203.
5. Bright P, red. Neuroimaging – Clinical Applications [Internet]. Rijeka, Croatia: InTech; 2012. Capter 17, Rosenfeld E, Kesler A. Pseudotumor cerebri (idiopathic intracranial hypertension) an update. [cited 2016 May 19]. Available from: http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/31420.pdf.
6. Hannerz J, Ericson K. The relationship between idiopatic intracranial hypertension and obesity. Headache. 2009 Feb;49(2):178-84.
7. Wall M. Idiopathic intracranial hypertension. Neurol Clin. 2010 Aug;28(3):593-617.
8. Yri HM, Wegener M, Sander B, Jensen R. Idiopathic intracranial hypertension is not benign: a long-term outcome study. J Neurol. 2012 May;259(5):886-94.

Submitted 11.03.2016
Accepted 16.06.2016

Сведения об авторах:
Егорова Е.С. – врач-нейроофтальмолог ГУ «Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины», Украина.

Information about authors:
Egorova E.S. – neuroophthalmologist, State Establishment «Institute of Neurosurgery named after the academician A.P. Romodanov of the Ukrainian NAMS», Ukraine.

Адрес для корреспонденции: Украина, 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды (Мануильского), 32, ГУ «Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины». E-mail: iegorova_katya@ukr.net – Егорова Екатерина Сергеевна.

Correspondence address: *Ukraine, 04050, Kiev, 32 Platona Mayborody (Maniulskogo) str., State Establishment «Institute of Neurosurgery named after the academician A. P. Romodanov of the Ukrainian NAMS». E-mail: iegorova_katya@ukr.net – Egorova E.S.*

© ИВАНОВ С.А., ШЛЯГА И.Д., РУХЛЯ М.Н., 2016

НАШ ОПЫТ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОХРЯЩА ДЛЯ УСТРАНЕНИЯ ДЕФЕКТОВ НИЖНЕЙ ТРЕТИ НОСА

ИВАНОВ С.А.*, ШЛЯГА И.Д.*, РУХЛЯ М.Н.**

*УО «Гомельский государственный медицинский университет», г.Гомель, Республика Беларусь
**У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер», г.Гомель, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №3. – С. 84-92.

OUR EXPERIENCE OF ALLOGENE CARTILAGE TRANSPLANTATION FOR THE REPAIR OF THE DEFECTS OF THE LOWER THIRD OF THE NOSE

IVANOV S.A.*, SHLYAGA I.D.*, RUKHLYA M.N.**

*Educational Establishment «Gomel State Medical University», Gomel, Republic of Belarus
**Establishment «Gomel Regional Clinical Oncology Dispensary», Gomel, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2016;15(3):84-92.

Резюме.
Цель – обобщить опыт замещения дефектов нижней трети носа с применением трансплантации аллохряща.
Материал и методы. Исследованы результаты 17 реконструкций дефектов нижней трети носа с трансплантацией аллохряща. Выполнен анализ заживления раны, срока эпителизации рубца, частоты локальных осложнений с использованием клинических методов, оценка рубца по шкале HWES, субъективная оценка косметического результата по визуальной аналоговой шкале.
Результаты. Локальные послеоперационные осложнения зарегистрированы у 3 пациентов: два парциальных некроза лоскута и одно отторжение аллохрящевого трансплантата. Не отмечено септических раневых осложнений. Полная эпителизация рубца завершалась к 9-12 суткам, за исключением наблюдений с парциальным некрозом лоскута. Вид послеоперационного рубца оценен как оптимальный/субоптимальный у 13 пациентов (76,5%). Оптимальная/субоптимальная субъективная оценка косметического результата получена у 16 пациентов (94,1%).
Заключение. Применение трансплантации аллохряща для реконструкции дефектов носа позволяет достичь приемлемого косметического результата у большинства пациентов.
Ключевые слова: реконструкция дефектов носа, аллогенный хрящ, восстановление хрящевого остова.

Abstract.
Objectives. To summarize the experience of the repair of the defects of the lower third of the nose using allogene cartilage transplantation.
Material and methods. 17 reconstructions of the defects of the lower third of the nose were performed. Wound healing, complete epithelization of the scar and local complications rate were analyzed. The outcomes were evaluated by clinical methods, wound scar scale HWES, visual analog scale (VAS).
Results. Local postoperative complications were registered in three patients: two partial flap necroses and one allogene cartilage graft rejection. There were no septic wound complications. Wound epithelization was completed in 9-12 days except the cases of partial flap necrosis. Cosmetic outcomes of 13 (76,5%) postsurgical scars were reported to be optimal/suboptimal. Optimal/suboptimal VAS score was registered in 16 patients (94,1%).
Conclusions. Transplantation of the allogene cartilage for the reconstruction of the defects of the nose allows to achieve acceptable cosmetic results in the majority of patients.
Key words: repair of the defects of the nose, allogene cartilage, cartilaginous frame restoration.

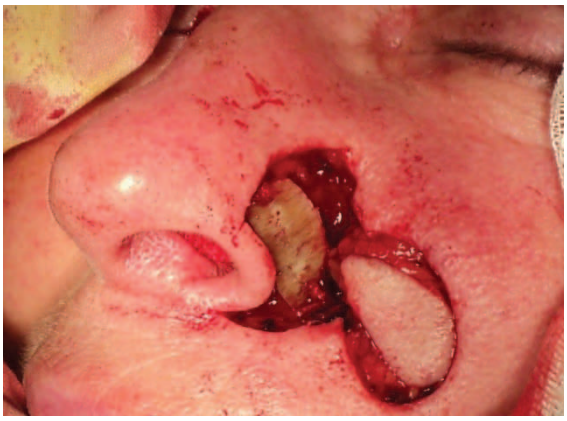
Нижняя треть носа (НТН) включает кончик и крылья, состоит из трех слоев ткани: наружного кожного покрова, хрящевого остова, кожи преддверия носа. Эта анатомическая часть является центром лицевого рельефа и в значительной степени определяет индивидуальный облик и эстетическое восприятие человека. Утрата кожных покровов и подлежащих тканей НТН может быть следствием травмы или хирургического лечения опухолей [1-5]. Образовавшиеся изъяны нередко требуют выполнения реконструктивных операций. Известно значительное количество способов пластического замещения дефектов (ПЗД) НТН с утратой двух и трех слоев. Реконструкция может быть проведена как одномоментно, так и в несколько этапов [1-9]. Слои утраченного фрагмента могут быть восстановлены тканями из одного донорского места или из разных участков. Хрящевой слой замещают аутотрансплантатом, аллотрансплантатом или силиконовым имплантатом [1, 2, 4, 5, 6, 9]. Трансплантация хряща выполняется для восстановления утраченной части каркаса, а также при дефектах только наружной кожи всего крыла носа. В последнем случае это делается с целью предотвратить деформацию при рубцевании кожной раны [7]. Дефект кожи устраняют кожно-фасциальными лоскутами (КФЛ) из соседних анатомических зон [1-9]. Местные осложнения ПЗД: нагноение раны, некроз кожного лоскута, отторжение хрящевого или полнослойного трансплантата, формирование келоидного рубца, выраженная деформация восстановленной части (пролапс или «провисание» крыла носа) [1, 2, 4, 6, 9].

Конечная цель операции – достижение приемлемого косметического эффекта при минимальных затратах времени и ресурсов на лечение. Для оценки процесса заживления раны используются клинические и лабораторные методы: исследование частоты и структуры локальных осложнений, срок эпителизации рубца [10, 11]. Исследование косметических результатов операции осуществляется с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) [10], а также оценки рубца по шкале HWES (Hollander Wound Evaluation Scale) [11].

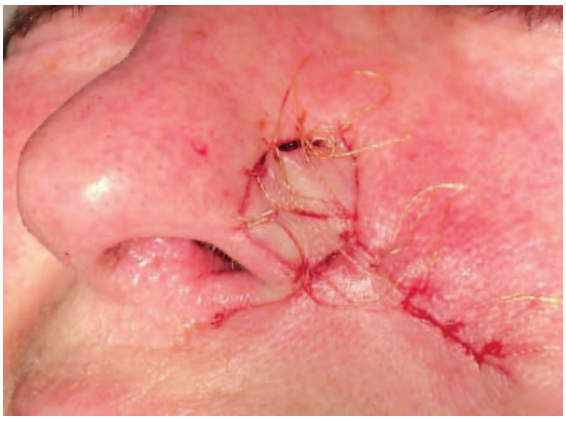
Мы применяем методику ПЗД двухслойных дефектов НТН в виде одномоментной трансплантации фрагмента АХ и транспозиции КФЛ из медиальной части щеки или спинки носа (лоскут Rieger) [8]. Этапы операций представлены на рисунках 1 и 2.

Для устранения сквозных (трехслойных) дефектов НТН мы формируем органотипический пластический материал (ОПМ) из фрагмента АХ, КФЛ из медиальной части щеки или лба для устранения наружной кожи и аутодермотрансплантата для устранения дефекта кожи преддверия носа [6]. Этапы формирования ОПМ и операции представлены на рисунке 3 и 4.

При дефектах только кожного слоя всего крыла носа трансплантация АХ используется для профилактики рубцовой контрактуры. Основой пластического материала всегда является КФЛ – кровоснабжаемый комплекс тканей. Исход операции может зависеть от техники формирования КФЛ.

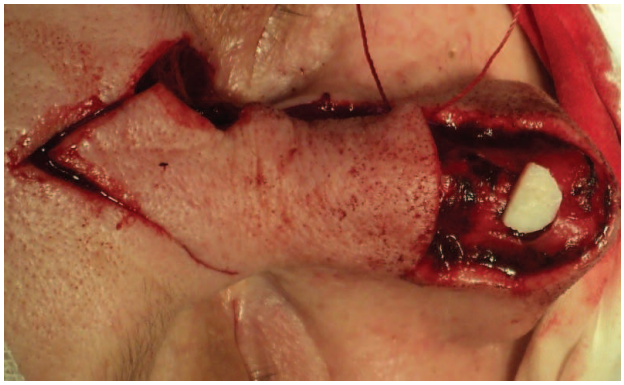


а

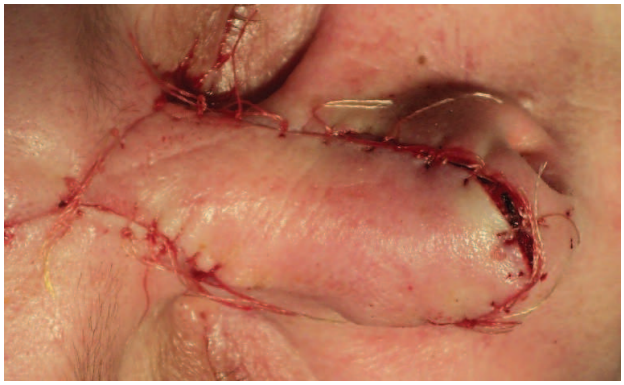


б

Рисунок 1 – Устранение двухслойного дефекта крыла носа: а – аллохрящ помещен в область дефекта, выкроен мелолабиальный лоскут; б – лоскут перемещен в область дефекта.

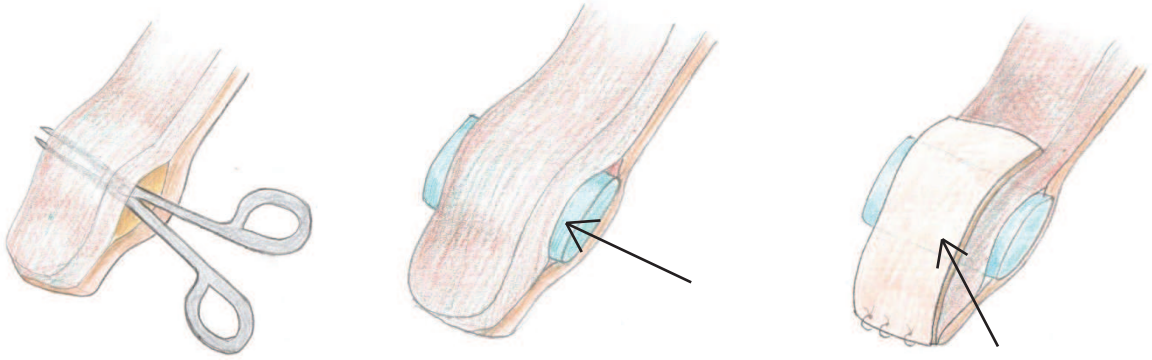


а



б

Рисунок 2 – Устранение двухслойного дефекта кончика носа: а – аллохрящ помещен в область дефекта, выкроен лоскут из спинки носа; б – лоскут перемещен в область дефекта.



а б в

Рисунок 3 – Этапы формирования ОПМ (* – указано стрелкой): а – создание тоннеля между дермой и подкожным слоем лоскута; б – помещение фрагмента аллохряща* в тоннель; в – подшивание кожного трансплантата* к лоскуту со стороны фасции.

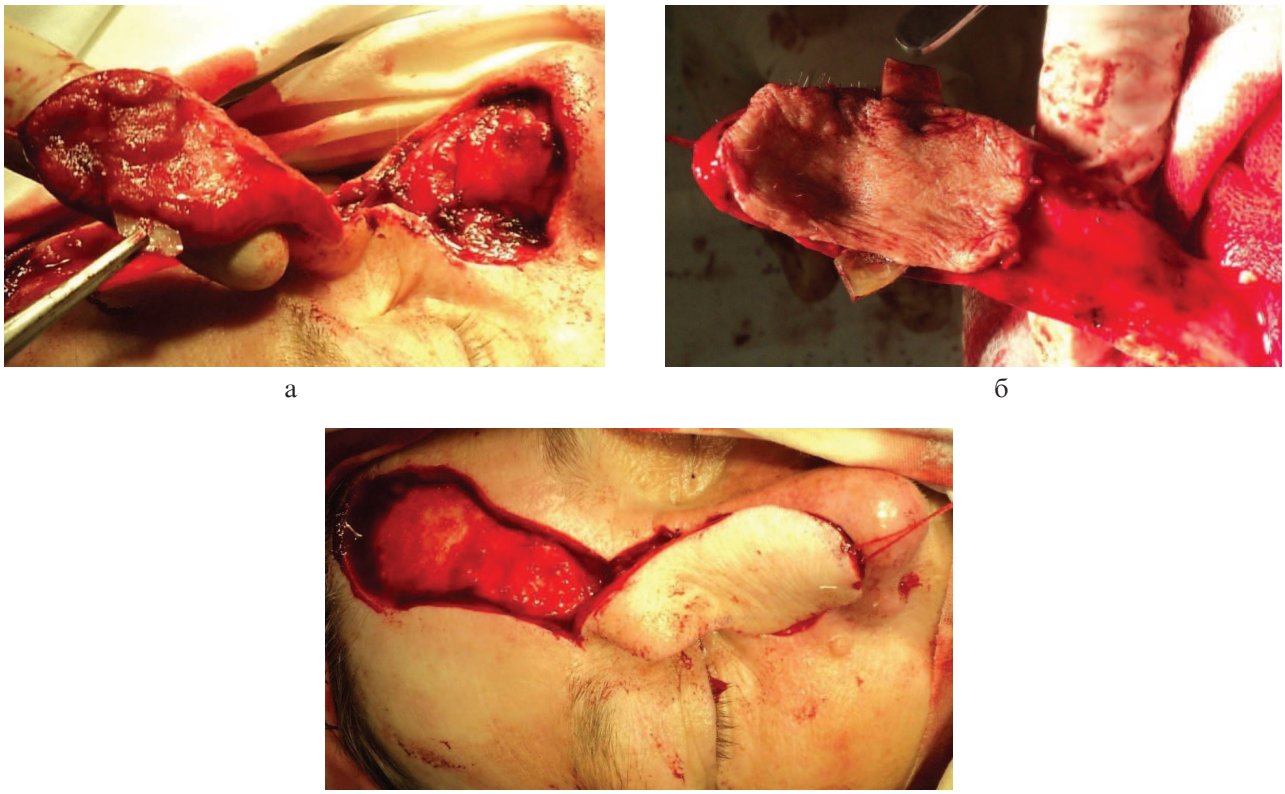
В доступных публикациях не обнаружено сведений о результатах реконструкции НТН пластическим материалом, включающим АХ и КФЛ. Заявляемые преимущества аллогенного трансплантата: отсутствие дополнительной травмы и неограниченность материала по сравнению с аутотрансплантацией хряща, отсутствие затрат на имплантаты. Научная новизна работы состоит в обобщении клинических результатов с точки зрения особенностей раневого процесса в условиях соседства АХ и КФЛ и косметических последствий ПЗД НТН.

Цель работы – обобщить опыт трансплантации АХ для ПЗД НТН. Задачи: проанализировать характеристики дефектов НТН, в отношении которых использовалась трансплантация АХ; частоту и структуру послеоперационных осложнений; оценить косметические результаты реконструкции НТН.

Материал и методы

В течение 2014-15 гг. в Гомельском областном клиническом онкологическом диспансере выполнено 17 оперативных вмешательства с ПЗД НТН с применением АХ. Средний возраст 66,5±4,8, мужчины – 6, женщины – 11. Показания к операции – дефекты НТН без включения соседних субъединиц носа и щеки, образовавшиеся после удаления опухоли кожи – 14, после ранее проведенного лучевого лечения или неудачного оперативного вмешательства – 3.

Характеристика дефектов НТН включала локализацию, абсолютный и относительный размер, число утраченных слоев ткани, наличие осложняющих заживление факторов (курение, сахарный диабет, операция или лучевая терапия в анамнезе, перитуморозное воспаление). Клиническая оценка раневого про-



а б в

Рисунок 4 – Замещение сквозного дефекта носа: а – аллохрящ помещен в тоннель между дермой и подкожным слоем лоскута; б – кожный трансплантат подшит к фасции лоскута; в – ОПМ перемещен в область дефекта.

цесса проводилась ежедневно после операции до эпителизации рубца и включала регистрацию жизнеспособности КФЛ, выраженности отека и гиперемии тканей, раневого отделяемого, эпителизации рубца. Исследование косметических результатов операций проведено при помощи визуальной аналоговой шкалы – ВАШ [10] и шкалы оценки рубца HWES [11] спустя 3 месяца после операции.

Статистическая обработка: расчет средней величины и отклонения, пакет прикладных программ Statistica 8.0.

Результаты и обсуждение

Этап резекции был выполнен в объеме удаления фрагмента НТН с опухолью, послеоперационным рубцом или патологическим изменением вследствие проведенной ранее лучевой терапии. Все изъяны локализовались в пределах НТН, причем каждый из них занимал более половины одной субъединицы. Распределение дефектов по локализации: крыло носа – 9 пациентов, кончик носа – 5, крыло+кончик носа – 3. Средняя площадь дефекта составила 6,7+1,4 см^2 (минимум – 4 см^2, максимум – 11 см^2). Утрата только наружной кожи НТН имелась у 2 пациентов, утрата двух слоев ткани (кожа+хрящ, несквозные дефекты) отмечена у 8 пациентов, утрата 3 слоев (наружная кожа+хрящ+кожа преддверия носа, сквозные дефекты) – у 7 пациентов. Факторы, усугубляющие риск осложнений, присутствовали у 6 пациентов (35,3% от всего коллектива).

Данные визуальной оценки раны являются определяющими при выборе лечебной и диагностической тактики. Наиболее важные клинические критерии воспалительной реакции в ране: выраженность отека и гиперемии, характер и количество отделяемого, сроки эпителизации рубца. Критерии состояния КФЛ: цвет (розовый, цианотичный, черный), площадь изменений, регистрация капиллярного ответа в секундах при проведении компрессионной пробы, факт некроза лоскута (частичный, полный). При клинической оценке заживления ран получены следующие результаты.

В течение 1-2 суток после операции у всех пациентов отмечалась незначительная гиперемия и маловыраженный отек тканей вокруг раны. От 1 к 3 суткам выраженность отека нарастала в области век – так называемый симптом «очков», характерный для повреждений челюстно-лицевой области. С 3 суток припухлость тканей претерпевала обратное развитие. В течение 1-2 суток после операции у большинства пациентов имелось скудное отделяемое из раны серозного и серозно-сукровичного характера. Таким образом, данные визуальной оценки раневого процесса в нашем материале соответствовали заживлению первичным натяжением.

У 13 пациентов на протяжении всего периода заживления не отмечалось изменений цвета кожно-фасциального лоскута. Капиллярный ответ при компрессионной пробе составлял 3-4 секунды. У 2 пациентов на протяжении 6 суток после операции отмечался цианоз дистальной части лоскута шириной до 1,5 см. Капиллярный ответ был ускорен до 1-2 секунд, что свидетельствует о нарушении венозного оттока. В сроки 6-12 суток в этих наблюдениях отмечено развитие эпидермолиза дистальной части КФЛ. У одной пациентки, оперированной по поводу поздней лучевой язвы кончика носа, развилось нагноение рубца через 8 недель после операции, хотя рана зажила первичным натяжением без изменений со стороны КФЛ. Была выполнена вторичная хирургическая обработка раны: удален фрагмент АХ, иссечены края рубца, проведено ПЗД КФЛ. После этого рана зажила без осложнений, пациентка находится под динамическим наблюдением. Это единственный случай септического осложнения вне связи с некрозом КФЛ, а обусловленный реакцией отторжения АХ. У двух пациентов с состоявшимся некрозом КФЛ после удаления нежизнеспособных тканей фрагмент аллохряща обнажался, но быстро покрывался грануляционной тканью, которая рубцевалась и эпителизировалась.

Парциальный некроз дистальной части КФЛ (рис. 5) зарегистрирован у двух пациентов. Зона нарушенного кровообращения находилась дистальнее АХ. Некроз дистальной трети лоскута привел к развитию перифокального воспаления и заживлению раны вторичным натяжением. В последующем воспалительная реакция была купирована по мере отторжения некротических тканей. Доля пациентов с необратимыми ишемическими осложнениями со стороны КФЛ в нашем материале составила 11,8% (2 из 17 наблюдений), случаев полной утраты КФЛ не отмечено.

Рисунок 5 – Парциальный некроз КФЛ после замещения двухслойного дефекта фрагментом аллохряща и лоскутом Rieger.

Основу пластического материала составляли различные варианты КФЛ. Техника вмешательства может оказывать влияние на течение послеоперационного периода. Структура раневых осложнений после ПЗД разными способами представлена в таблице.

Объем материала и формат публикации не предполагает статистически значимых сравнений. Однако следует отметить, что все операции, при которых использован КФЛ из спинки носа (лоскут Rieger), завершились осложненным заживлением. Если исключить из материала этот способ, то частота осложнений при ПЗД КФЛ с АХ и ПЗД ОПМ с АХ окажется сопоставимой (10% и 20%). Сомнительно, что лоскут Rieger в сочетании с трансплантацией АХ будет активно использоваться в нашей практике. Техника с применением лобного лоскута ни разу не сопровождалась осложнениями. В то же время, этот способ ПЗД более травматичен и применяется реже, чем лоскуты из щеки. Лишь одно осложнение (отторжение АХ) может быть расценено как дискредитирующее предлагаемую методику

Таблица – Структура осложнений послеоперационного периода

Осложнение	ПЗД КФЛ и АХ n=10			ПЗД ОПМ с включением АХ n=7		
	КФЛ из щеки n=8	Лоскут Rieger n=1	Лобный КФЛ n=1	КФЛ из щеки n=3	Лоскут Rieger n=2	Лобный КФЛ n=2
Эпидермолиз КФЛ	1	-	-	1	-	-
Парциальный некроз КФЛ	-	1	-	-	1	-
Отторжение АХ	-	-	-	-	1	-
Всего	1 (12,5%)	1 (100%)	-	1 33,3%)	2 (100%)	-
	2 (20%)			3 (42,9%)		

ПЗД, другие хирургические неудачи могли состояться и при иных техниках операции.

При определении срока эпителизации рубца регистрировалось появление первых островков эпидермиса на линии швов, срок формирования эпидермиса на протяжении половины длины раны, срок образования эпителиального покрова на всей поверхности раны. В 13 из 17 наблюдений (76,5%) появление первых островков эпидермиса регистрировалось в сроки 5-7 суток, формирование эпителиального покрова на половине раневой поверхности – в срок 7-10 суток, полная эпителизация раны – в срок до 12 суток. У 4 пациентов (23,5%) наблюдалась замедленная эпителизация с заживлением части раны вторичным натяжением на фоне эпидермолиза или парциального некроза КФЛ. Трое из этих пациентов имели в анамнезе осложняющие заживление факторы.

Рубцовая деформация, потребовавшая хирургической коррекции, имела место у 1 пациента (5,9%) после парциального некроза КФЛ. Не отмечено таких осложнений, как пролапс (провисание) крыла носа, нарушение носового дыхания, формирование свищей, описанных при устранении сквозных дефектов НТН [2-5]. Отторжение АХ отмечено у одного пациента (5,9%) и описано выше.

Косметические результаты ПЗД НТН с применением трансплантации АХ исследованы посредством шкалы HWES. Методика предусматривает внешнюю оценку рубца по 6 критериям. Положительный результат по каждой позиции получает 1 балл, баллы суммируются. Максимальная сумма составляет 6 баллов. Результат 5-6 баллов расценивается как субоптимальный (приемлемый) или оптимальный эффект [11]. Далее представлены результаты оценки по шкале HWES.

Число пациентов с результатом 6 баллов – 11 (64,7%), 5 баллов – 2 (11,8%), 4 балла – 3 (17,6%), 3 балла – 1 (5,9%). Суммарное число оптимальных/субоптимальных результатов составило 13 (76,5%). Среди 4 пациентов (18,2%) с оценкой 3-4 балла у 3 имели место факторы, повышающие риск раневых осложнений. У 2 из этих пациентов причиной неприемлемого косметического результата был парциальный некроз КФЛ, у одного – отторжение АХ, у одного – выраженная асимметрия левого и правого крыла носа. Вид носа после реконструкции представлен на рисунках 6-9.

Оценка косметического эффекта по ВАШ предусматривает определение эффекта самим пациентом по 100-балльной шкале, то есть имеет субъективное значение. Оптимальными считаются оценки более 65 баллов, субоптимальными (приемлемыми) – в пределах 50-65 баллов [10]. Среднее значение оценки составило 65,3±8,4 баллов, уровень близок к границе оптимального и субоптимального результата. Число пациентов, оценивших результат в 65 и более баллов, составило 10 (58,9%), оценивших результат в пределах 50-64 балла – 6 (35,3%), менее 50 баллов – 1 (5,9%). Следует отметить, что результаты оценки рубца пациентами выше, чем результаты оценки специалистами: 1 неприемлемый результат против 4. Это может быть связано с уровнем ожидаемого эффекта разными категориями лиц. Пациент сопоставляет эффект операции с «дооперационной» внешностью: распадающейся опухолью, грубым постлучевым или послеоперационным рубцом. Добросовестный хирург сравнивает реальный результат работы с максимально возможным.

Рисунок 6 – Рубец после устранения сквозного дефекта крыла носа, HWES=6.

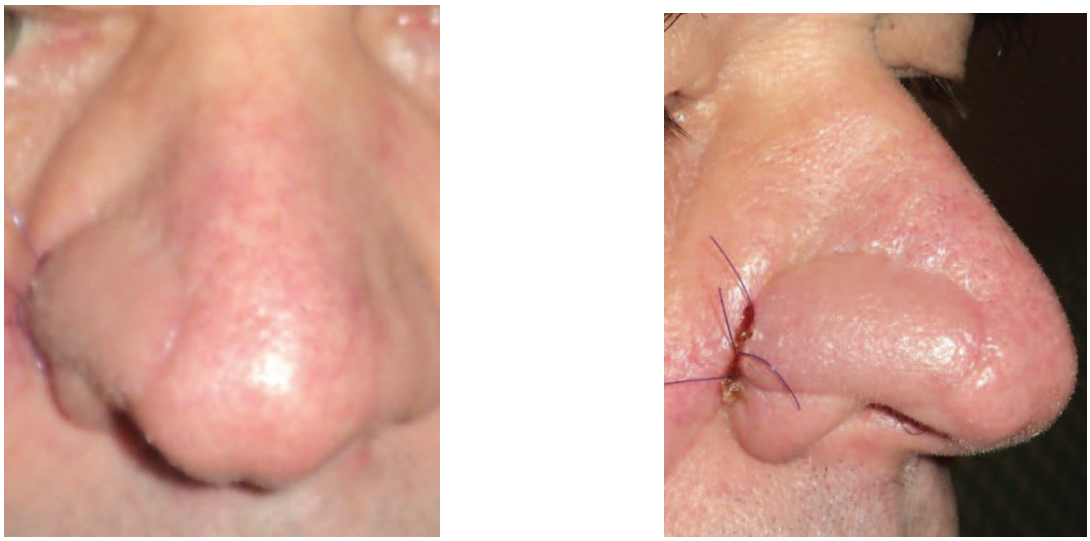


Рисунок 7 – Рубец после устранения двухслойного дефекта крыла носа, HWES=5.

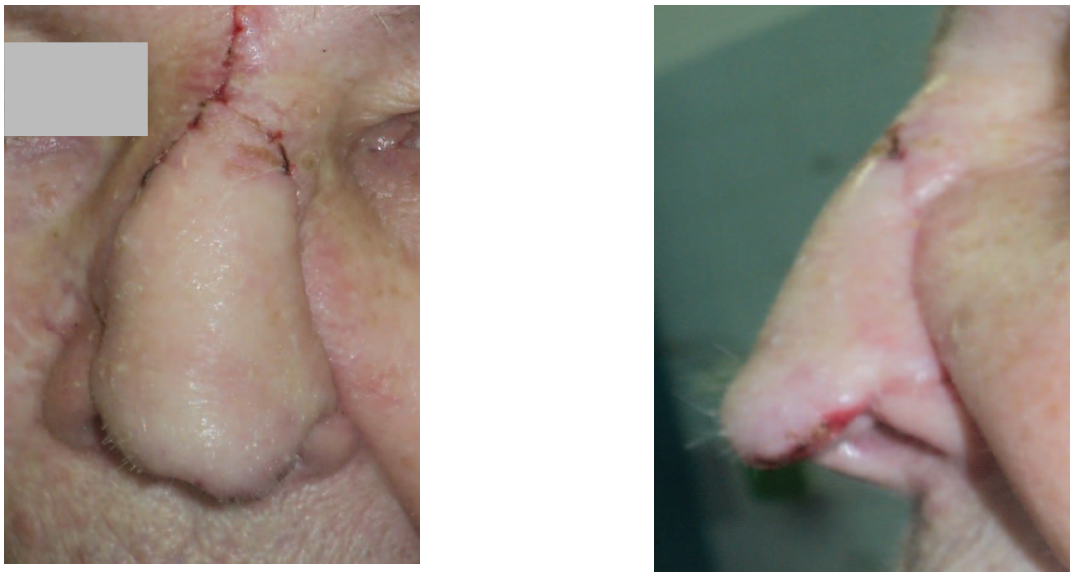


Рисунок 8 – Рубец после устранения сквозного дефекта кончика носа, HWES=4.

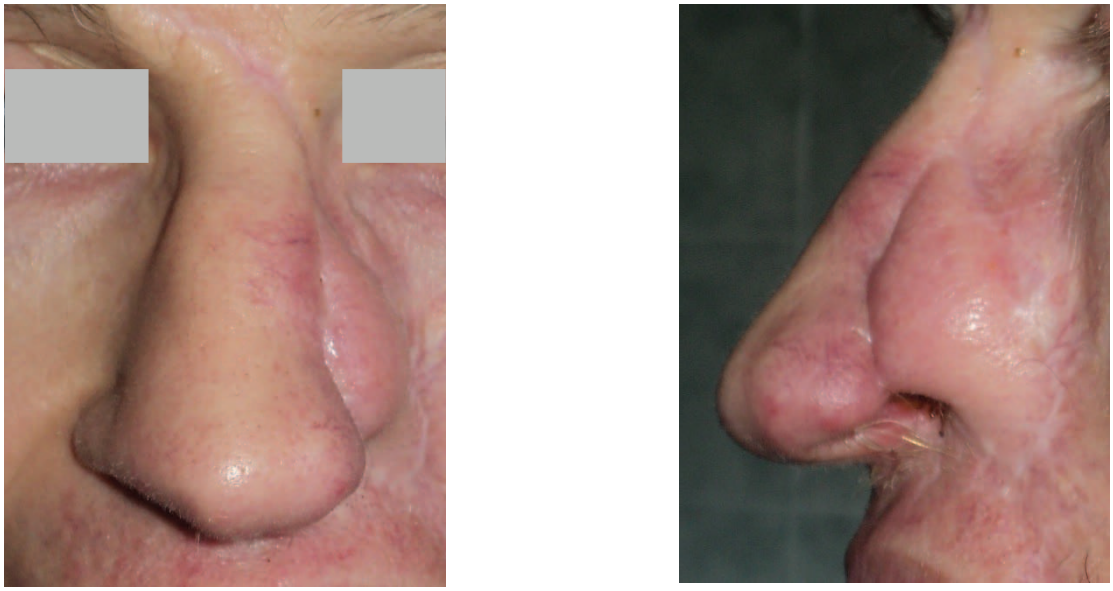


Рисунок 9 – Рубец после устранения сквозного дефекта крыла носа, HWES=3.

Заключение

1. Пластическое замещение дефектов нижней трети носа с применением трансплантации аллохряща в нашем материале привело к формированию рубца оптимального/субоптимального вида у 76,5% пациентов.

2. Пластическое замещение дефектов нижней трети носа с применением трансплантации аллохряща в нашем материале привело к достижению оптимального/субоптимального субъективного результата у 94,1% пациентов.

3. Местные осложнения после пластического замещения дефектов наружного носа с применением трансплантации аллохряща развились у 3 пациентов (17,6%), в том числе у одного – отторжение трансплантата.

Литература

1. Beahm, E. K. Concepts in Nasal Reconstructions / E. K. Beahm, R. L. Walton, G. C. Burget // Principles of Cancer Reconstructive Surgery/ editors: C. E. Butler, N. A. Fine. – Berlin : Springer, 2008. – P. 161–189.
2. Mackay, D. R. Nasal Reconstruction / D. R. Mackay // Naub, P. J. Plastic Surgery: Clinical Problem Solving / P. J. Naub, R. M. Koch. – New York : McGrow-Hill Companies, 2009. – P. 57–62.
3. Васильев, С. А. Пластическая хирургия в онкологии / С. А. Васильев. – Челябинск : Изд-во ЧГМА, 2002. – 262 с.
4. Shaye, D. A. Advances in nasal reconstruction / D. A. Shaye, J. M. Sykes, J. E. Kim // Cur. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2011 Aug. – Vol. 19, N 4. – P. 251–256.
5. Thornton, J. F. Nasal reconstruction: an overview and nuances / J. F. Thornton, J. R. Griffin, F. C. Constantin // Semin. Plast. Surg. – 2008 Nov. – Vol. 22, N 4. – P. 257–268.
6. Реконструкция сквозных дефектов наружного носа / С. А. Иванов [и др.] // Оториноларингология. Восточ. Европа. – 2014. – № 2. – С. 99–102.
7. Cerci, F. B. Nasolabial interpolation flap for alar reconstruction after Mohs micrographic surgery / F. B. Cerci, T. H. Nguyen // Surg. Cosmet. Dermatol. – 2014. – Vol. 6, N 2. – P. 113–120.
8. Rieger, R. A. A local flap for repair of the nasal tip / R. A. Rieger // Plast. Reconstr. Surg. – 1967 Aug. – Vol. 40, N 2. – P. 147–149.
9. Kline, R. M. Aesthetic reconstruction of the nose following skin cancer / R. M. Kline // Clin. Plast. Surg. – 2004 Jan. – Vol. 31, N 1. – P. 93–111.
10. Quinn, J. V. An assessment of clinical wound evaluation scales / J. V. Quinn, G. A. Wells // Acad. Emerg. Med. – 1998 Jun. – Vol. 5, N 6. – P. 583–586.
11. Wound registry: development and validation / J. E. Hollander [et al.] // Ann. Emerg. Med. – 1995 May. – Vol. 25, N 5. – P. 675–685.

Поступила 25.04.2016 г.
Принята в печать 16.06.2016 г.

References

1. Butler CE, Fine NA, editors. Principles of Cancer Reconstructive Surgery. Berlin: Springer; 2008. Chapter 10, Beahm EK, Walton RL, Burget GC. Concepts in Nasal Reconstructions; p. 161-89.
2. Naub PJ, Koch RM. Plastic Surgery: Clinical Problem Solving. New York: McGrow-Hill Companies; 2009. Chapter 2, Mackay DR. Nasal Reconstruction; p. 57-62.
3. Vasilyev SA. Plasticheskaia khirurgiia v onkologii [Plastic surgery in an oncology]. Chelyabinsk, RF: Izd-vo ChGMA; 2002. 262 p.
4. Shaye DA, Sykes JM, Kim JE. Advances in nasal reconstruction. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2011 Aug;19(4):251-6.
5. Thornton JF, Griffin JR, Constantine FC. Nasal reconstruction: an overview and nuances. Semin Plast Surg. 2008 Nov;22(4):257-68.
6. Ivanov SA, Trizna NM, Shlyaga ID, Platoshkina LA. Rekonstruktsiia skvoznykh defektov naruzhnogo nosa [Reconstruction of through defects of an external nose]. Otorinolaringologiia Vostoch Evropa. 2014;(2):99-102.
7. Cerci FB, Nguyen TH. Nasolabial interpolation flap for alar reconstruction after Mohs micrographic surgery. Surg Cosmet Dermatol. 2014;6(2):113-20.
8. Rieger RA. A local flap for repair of the nasal tip. Plast Reconstr Surg. 1967 Aug;40(2):147-9.
9. Kline RM. Aesthetic reconstruction of the nose following skin cancer. Clin Plast Surg. 2004 Jan;31(1):93-111.
10. Quinn JV, Wells GA. An assessment of clinical wound evaluation scales. Acad Emerg Med. 1998 Jun;5(6):583-6.
11. Hollander JE, Singer AJ, Valentine S, Henry MC. Wound registry: development and validation. Ann Emerg Med. 1995 May;25(5):675-85.

Submitted 25.04.2016
Accepted 16.06.2016

Сведения об авторах:
Иванов С.А. – к.м.н., доцент кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии УО «Гомельский государственный медицинский университет»;
Шляга И.Д. – к.м.н., доцент, заведующая кафедрой ЛОР-болезней УО «Гомельский государственный медицинский университет»;
Рухля М.Н. – заведующая онкохирургическим отделением №5 У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер».

Information about authors:
Ivanov S.A. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Oncology with the course Radiodiagnostics & Radiotherapy, Educational Establishment «Gomel State Medical University»;
Shlyaga I.D. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Otorhinolaryngological Diseases, Educational Establishment «Gomel State Medical University»;
Rukhlya M.N. – head of Oncosurgery Department №5, Establishment «Gomel Regional Clinical Oncology Dispensary».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 246012, г.Гомель, пр-т Речицкий, 125-25. E-mail: srgivgm@rambler.ru – Иванов Сергей Анатольевич.

Correspondence address: *Republic of Belarus, 246012, Gomel, 125 Rechitsky ave., 25. E-mail: srgivgm@rambler.ru – Ivanov S.A.*

© КУЗЬМЕНКО Е.В., 2016

ИНТЕНСИВНОСТЬ КАРИЕСА ЗУБОВ, РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И СТРУКТУРА ЗУБОЧЕЛЮСТНЫХ АНОМАЛИЙ, ИХ СВЯЗЬ С КЕФАЛОМЕТРИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН 17-24 ЛЕТ

КУЗЬМЕНКО Е.В.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г.Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №3. – С. 93-100.

DENTAL CARIES INTENSITY, PREVALENCE AND STRUCTURE OF DENTOMAXILLARY ANOMALIES, THEIR CONNECTION WITH CEPHALOMETRIC PARAMETERS IN MEN AND WOMEN AGED 17-24 YEARS

KUZ'MENKO Y.V.

Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2016;15(3):93-100.

Резюме.
Целью исследования явилось изучение уровня интенсивности кариеса зубов, распространенности и структуры зубочелюстных аномалий, их взаимосвязи с кефалометрическими характеристиками населения Республики Беларусь в возрасте 17-24 лет. Настоящее исследование одобрено комитетом по этике клинических испытаний. Проведено измерение параметров мозгового и лицевого отделов головы 250 юношей 17-21 года, 150 мужчин 22-24 лет, 200 девушек 17-20 лет и 200 женщин 21-24 лет. Кефалометрическое обследование проводили по методике В.В. Бунака с соблюдением всех требований и рекомендаций, предъявляемых к проведению антропометрических исследований. Антропометрическое исследование заключалось в измерении 21 параметра между основными точками при установлении головы во франкфуртской горизонтали. Проведено стоматологическое обследование 800 человек, включавшее определение уровня интенсивности кариеса зубов (индекса КПУ зубов) и оценку состояния зубочелюстной системы по схеме, предложенной Ф.Я. Хорошилкиной. Статистический анализ результатов исследования производился при помощи аналитического пакета Statistica 8.0.
В результате стоматологического обследования выявлен средний уровень интенсивности кариеса зубов. Среди мужчин и женщин 17-24 лет в структуре зубочелюстных аномалий превалируют нарушения соотношения зубных рядов в сагиттальной и вертикальной плоскости. Обнаружены множественные корреляционные связи, позволяющие предположить наличие взаимозависимости и взаимосвязи значений кефалометрических параметров и видов зубочелюстных аномалий. Установлено, что распространенность зубочелюстных аномалий у лиц со сколиозом в популяции стремится к 100%. В структуре патологии прикуса у лиц с деформациями позвоночника преобладают: дистальное соотношение зубных рядов, глубокий прикус и сочетанные аномалии прикуса.
Ключевые слова: кариес, прикус, сколиоз, кефалометрия, лицо, голова.

Abstract.
The aim of the study was to investigate the level of dental caries intensity, the prevalence and structure of dentomaxillary anomalies, their interconnection with cephalometric characteristics of the population of the Republic of Belarus at the age of 17-24 years. The current study was approved by the committee of clinical researches ethics. The measurement of the parameters of the cranial and facial parts of the head in 250 youths

aged 17-21 years, 150 men aged 22-24 years, 200 girls aged 17-20 years and 200 women aged 21-21 years was taken. The cephalometric evaluation was performed using the V.V. Bunak's method in compliance with all demands and recommendations required for carrying out anthropometric researches. Anthropometric study consisted in the measurement of 21 parameters between the main points when positioning the head in the Frankfurt horizontal plane. The stomatological examination of 800 people including the determination of dental caries intensity level (DMFT index) and defining the status of dentomaxillary system according to the scheme proposed by F. Y. Khoroshilkina was conducted. The statistical analysis of the study results was made using the analytical package Statistica 8.0.

The medium level of dental caries intensity was revealed as a result of the stomatological investigation. Malocclusions in sagittal and vertical plane prevailed in the structure of dentomaxillary anomalies in men and women aged 17-24 years. Multiple correlations were revealed which allow to assume the availability of interdependence and interrelation of the cephalometric parameter values and types of dentomaxillary anomalies. It has been established that the prevalence of malocclusions in individuals with scoliosis in the population tends to be 100%. Distal occlusion, deep bite and combined malocclusions predominate in the structure of dentomaxillary anomalies in individuals with spinal deformations.

Key words: caries, occlusion, scoliosis, cephalometry, face, head.

Зубочелюстные аномалии и кариозные поражения зубов приводят к значительным морфологическим нарушениям и функциональной патологии в челюстно-лицевой области [1, 2]. С возрастом изменения прогрессируют и могут приводить к деформации лицевого отдела черепа и, как следствие, эстетическим нарушениям [1]. Поэтому важными этапами оказания стоматологической помощи являются своевременная диагностика и профилактика кариозных поражений и зубочелюстных аномалий. В связи с этим большую роль играют сведения о распространенности указанных видов патологии на конкретной территории.

Большое количество работ посвящено изучению распространенности кариеса, зубочелюстных аномалий среди детей и подростков Республики Беларусь [3, 4, 5]. В то же время данные, описывающие нуждаемость в стоматологической помощи среди юношеского и взрослого населения, малочисленны. Отсутствуют сведения, описывающие взаимосвязь видов патологии прикуса с кефалометрическими характеристиками.

Цель исследования – изучить уровень интенсивности кариеса зубов, распространенность и структуру зубочелюстных аномалий населения Республики Беларусь в возрасте 17-24 лет, их взаимосвязь с кефалометрическими характеристиками.

Материал и методы

Материалом исследования явились результаты измерения параметров мозгового и лицевого отделов головы 250 юношей 17-21 года, 150 мужчин 22-24 лет, 200 девушек 17-20 лет и 200 женщин 21-24 лет. Все обследованные являлись студентами УО «Витебский государственный медицинский университет». С целью представления изучаемых данных применительно для всей территории Республики Беларусь обследованы жители всех областей страны. До поступления в университет и обследования 12% мужчин и женщин постоянно проживали в Брестской, 32% – в Витебской, 10,5% – в Гомельской, 8,7% – в Гродненской, 15,8% – в Минской, 21% – в Могилевской областях. Настоящее исследование одобрено комитетом по этике клинических испытаний УО «ВГМУ» (протокол №7 от 04 мая 2016 года). Кефалометрическое обследование проводили по методике В.В. Бунака с соблюдением всех требований и рекомендаций, предъявляемых к проведению антропометрических исследований [6]. Для измерения параметров головы использовали стандартные инструменты, прошедшие метрологическую поверку: большой толстотный циркуль (точность до 0,5 мм), малый штангенциркуль (точность до 0,1 мм) и эластичную сантиметровую ленту на плотном основании.

Антропометрическое исследование заключалось в измерении 21 параметра между основными точками при установлении головы в глазнично-ушной (франкфуртской) горизонтали [1, 2].

Проведено стоматологическое обследование 800 человек, включавшее определение уровня интенсивности кариеса зубов (индекса

КПУ зубов) и оценку состояния зубочелюстной системы по схеме, предложенной Ф.Я. Хорошилкиной [1]. Полученные данные вносили в специально разработанную карту, включавшую паспортную часть и раздел антропометрических и стоматологических данных.

Полученные данные обработаны статистически с помощью пакета прикладных таблиц «Statistica 8.0» и «Excel». Перед использованием методов описательной статистики определяли тип распределения количественных признаков с использованием критерия Шапиро-Уилка. Для описания распределения количественных признаков, которое отличается от нормального, указывали медиану (Me), нижний 25-й (LQ) и верхний 75-й квартиль (UQ). С целью изучения взаимосвязи количественных и качественных признаков применялся критерий гамма-корреляции.

Результаты и обсуждение

Интенсивность кариеса зубов у мужчин и женщин 17-24 лет

Результаты стоматологического обследования мужчин и женщин возрастных групп от 17 до 24 лет, включавшего определение индекса интенсивности кариеса (КПУ зубов), представлены в таблице 1.

Анализ полученных данных позволяет сделать вывод о среднем уровне интенсивности кариеса в исследуемых группах. С.М. Тихонова (2003), проводившая стоматологическое обследование 552 молодых людей в возрасте 18-лет, также указывала на среднюю интенсивность кариозного процесса (среднее значение КПУ зубов составило 7,46±4,46). Однако этот же автор на основании обследования 2411 молодых людей 19-25 лет указывала на высокую интенсивность кариеса зубов (9,2±5,04), что выше полученных нами значений индекса КПУ зубов [7].

В группе 17-летних девушек (n=50) уровень интенсивности кариеса зубов составил 5,94 (Me=6 (4; 8)) и был статистически значимо выше, чем в группе юношей 17 лет (n=50), где этот показатель составил 3,96 (Me=3 (2; 6)) (p=0,002). В группе 18-летних девушек (n=50) уровень интенсивности кариеса зубов составил 4,86 (Me=4,5 (3; 6)), в группе юношей 18 лет (n=50) – 4,56 (Me=4,5 (3; 6)) и не имел статистически значимых отличий (p=0,439). В группе 19-летних девушек (n=50) уровень интенсивности кариеса зубов составил 4,4 (Me=4,5 (2; 6)), в группе юношей 19 лет (n=50) – 4,24 (Me=4 (3; 6)) и не имел статистически значимых отличий (p=0,595). В группе 20-летних женщин (n=50) уровень интенсивности кариеса зубов составил 5,12 (Me=5 (3; 7)), в группе юношей 20 лет (n=50) – 4,64 (Me=4 (3; 6)) и не имел статистически значимых отличий (p=0,323).

В группе юношей 21 года (n=50) уровень интенсивности кариеса зубов составил 5,74 (Me=5 (3; 8)) и был статистически значимо выше, чем в группе женщин 21 года (n=50), где этот показатель составил 4,4 (Me=4 (3; 6)) (p=0,021). В группе 22-летних женщин (n=50) уровень интенсивности кариеса зубов составил 5,3 (Me=5 (3; 7)), в группе мужчин 22 лет (n=50) – 5,5 (Me=5 (4; 7)) и не имел статисти-

Таблица 1 – Показатели среднего уровня и разброса значений интенсивности кариеса зубов (по индексу КПУ зубов) в различных группах лиц, входящих в состав исследуемой выборки

Возрастная группа (годы)	n	M	min	max	LQ	Me	UQ
17	100	4,95	0	20	2	5	7,5
18	100	4,71	0	10	3	4,5	6
19	100	4,32	0	12	2,5	4	6
20	100	4,88	0	12	3	5	6
21	100	5,07	0	12	3	5	7
22	100	5,4	0	13	3	5	7
23	100	6,14	0	15	4	6	8
24	100	6,23	0	14	4	6	9

Примечание: n – число обследуемых в группе, M – среднее значение, min – минимальное значение, max – максимальное значение, LQ – нижний квартиль, UQ – верхний квартиль, Me – медиана.

чески значимых отличий (p=0,708). В группе 23-летних женщин (n=50) уровень интенсивности кариеса зубов составил 5,68 (Me=6 (4; 7)), в группе мужчин 23 лет (n=50) – 6,6 (Me=6 (4; 8)) и не имел статистически значимых отличий (p=0,115). В группе мужчин 24 лет (n=50) уровень интенсивности кариеса зубов составил 7,06 (Me=7 (5; 9)) и был статистически значимо выше, чем в группе женщин 24 лет (n=50), где этот показатель составил 5,4 (Me=5 (3; 8)) (p=0,027).

В группе мужчин I периода зрелого возраста (n=150) уровень интенсивности кариеса составил 6,39 (Me=6 (4, 8), что статистически значимо выше это показателя в группе мужчин юношеского возраста (n=250), где среднее значение интенсивности кариеса зубов составила 4,63 (Me=4 (3; 6) (p<0,0001).

В группе женщин I периода зрелого возраста (n=200) уровень интенсивности кариеса составил 5,19 (Me=5 (3; 7), в группе женщин юношеского возраста (n=200) – 5,08 (Me=5 (3; 7) и не имел статистически значимых отличий (p=0,789).

Уровень интенсивности кариеса зубов в группе женщин юношеского возраста (n=200) был статистически значимо выше, чем в группе мужчин юношеского возраста (n=250) (p=0,005). Уровень интенсивности кариеса зубов в группе мужчин I периода зрелого возраста (n=150) был статистически значимо выше, чем в группе женщин I периода зрелого возраста (n=200) (p=0,019) (рис. 1).

В целом уровень интенсивности кариеса зубов лиц I периода зрелого возраста (n=350) составил 5,71 (Me=5 (3; 7) и был статистически значимо выше, чем интенсивность кариеса в группе лиц юношеского возраста (n=450), где этот показатель составил 4,83 (Me=5 (3; 6) (p=0,0003). Данное наблюдение свидетельствует об увеличении уровня интенсивности кариеса с возрастом.

В результате проведенного исследования были получены данные, позволяющие сделать вывод о среднем уровне интенсивности кариеса зубов среди белорусских мужчин и женщин 17-24 лет. Выявлено, что интенсивность кариеса зубов в зрелом возрасте выше этого показателя в юношеском возрасте.

Распространенность и структура зубочелюстных аномалий у мужчин и женщин 17-24 лет

Результаты стоматологического обследования 400 мужчин и 400 женщин возрастных групп от 17 до 24 лет, включавшего оценку состояния зубочелюстной системы, представлены в таблице 2.

В результате изучения структуры и распространенности зубочелюстных аномалий среди мужчин и женщин 17-24 лет были выявлены наиболее часто встречающиеся виды патологии прикуса.

Анализ полученных данных позволил установить, что нейтральное соотношение зубных рядов диагностировалось у боль-

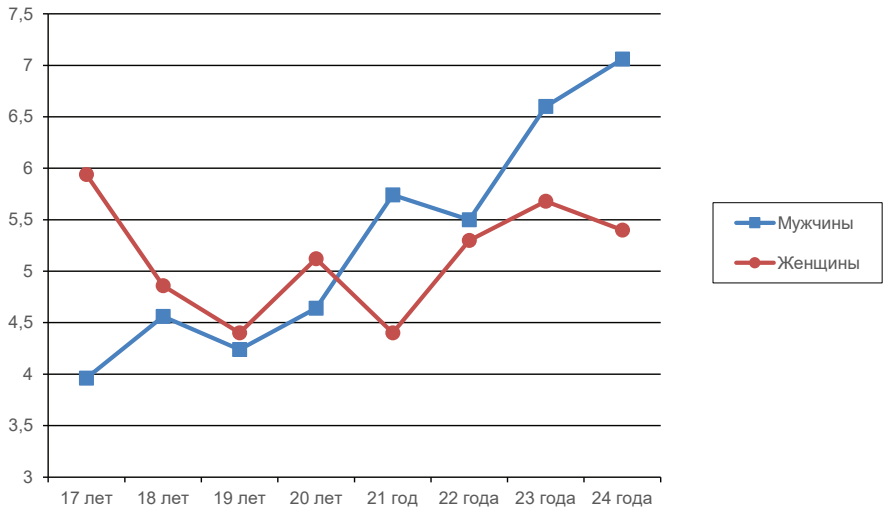


Рисунок 1 – Возрастная динамика интенсивности кариеса зубов мужчин и женщин 17-24 лет.

Таблица 2 – Частота встречаемости зубочелюстных аномалий у мужчин и женщин 17-24 лет (n=800)

Вид прикуса	Частота встречаемости	
	Количество случаев	% случаев
Нейтральный	488	61
Дистальный	263	33
Мезиальный	49	6
Глубокий	274	34
Открытый	23	3
Перекрестный	57	7

шинства мужчин и женщин. При этом нейтральный глубокий прикус наблюдался у 101 (12,6%), нейтральный открытый – у 10 обследованных (1,3%).

Сагиттальные аномалии прикуса выявлены у 312 человек (39%). При этом в структуре сагиттальных аномалий превалировало дистальное соотношение зубных рядов: II класс 1-й подкласс (E.H. Angle, 1889) диагностирован у 208 (26%), II класс 2-й подкласс (E.H. Angle, 1889) – у 55 человек (7%).

Патология прикуса в вертикальной плоскости наблюдалась у 297 обследованных (37%). При этом глубокое резцовое перекрытие в сочетании с дистальным прикусом было диагностировано у 164 человек (20,5%), в сочетании с мезиальным – у 1 обследованного (0,1%). Открытый прикус сочетался с сагиттальными аномалиями у 12 (1,5%): с дистальным – у 9 (1,1%), с мезиальным – у 3 обследованных (0,4%).

Трансверсальные аномалии прикуса были диагностированы у 57 человек (7%). При этом двусторонний буккальный прикус выявлен у 5 (0,6%), односторонний буккальный – у 31 обследованного (3,9%). Двусторонний лингвальный прикус диагностирован у 4 (0,5%), односторонний лингвальный – у 17 человек (2%).

Анализ взаимосвязи видов зубочелюстных аномалий с кефалометрическими параметрами лицевого отдела головы мужчин и женщин 17-24 лет

В результате анализа взаимосвязи значений кефалометрических параметров и видов зубочелюстных аномалий у обследованных нами 800 мужчин и женщин 17-24 лет выявлена обратная корреляционная связь средней силы между наличием дистального прикуса и значениями следующих кефалометрических параметров: нижняя высота лица (R=-0,315, p<0,05), нижняя морфологическая высота лица (R=-0,317, p<0,05), высота тела нижней челюсти (R=-0,436, p<0,05). Установлена обратная слабая корреляционная связь между наличием дистального прикуса и значениями нижней глубины лица (R=-0,156, p<0,05), длины проекции тела нижней челюсти (R=-0,154, p<0,05).

Выявлено наличие прямой корреляционной связи умеренной силы между наличием мезиального прикуса и значениями следующих параметров: физиономическая высота лица (R=0,246, p<0,05), нижняя высота лица (R=0,546, p<0,05), полная морфологическая высота лица (R=0,253, p<0,05), нижняя морфологическая высота лица (R=0,525, p<0,05), высота тела нижней челюсти (R=0,689, p<0,05), длина проекции тела нижней челюсти (R=0,265, p<0,05). Установлено наличие прямой корреляции слабой силы между наличием мезиального прикуса и значениями нижней глубины лица (R=0,193, p<0,05), высоты ветви нижней челюсти (R=0,189, p<0,05).

Выявлено наличие обратной корреляционной связи умеренной силы между наличием глубокого прикуса и значениями следующих параметров: нижняя высота лица (R=-0,261, p<0,05), нижняя морфологическая высота лица (R=-0,269, p<0,05), высота тела нижней челюсти (R=-0,329, p<0,05).

Установлено наличие прямой корреляции умеренной силы между наличием открытого прикуса и значениями физиономической высоты лица (R=0,453, p<0,05), нижней высоты лица (R=0,703, p<0,05), полной морфологической высоты лица (R=0,479, p<0,05),

нижней морфологической высоты лица (R=0,651, p<0,05), высоты тела нижней челюсти (R=0,557, p<0,05).

Выявлено наличие обратной корреляции слабой силы между значениями длины альвеолярной дуги верхней челюсти и наличием перекрестного прикуса (R=-0,139, p<0,05).

В результате настоящего исследования обнаружены множественные корреляционные связи, позволяющие предположить наличие взаимозависимости и взаимосвязи значений кефалометрических параметров и видов зубочелюстных аномалий.

Распространенность и структура зубочелюстных аномалий у мужчин и женщин 17-24 лет при сколиозе

На основании полученных анамнестических данных от 400 мужчин и 400 женщин 17-24 лет, их последующей архивной проверки (анализ данных амбулаторных карт) была выделена группа лиц с идиопатическим сколиозом. В группу вошли 45 человек: 23 мужчины и 22 женщины. 30 человек (67% обследованных) имели I степень тяжести заболевания, 14 человек (31% обследованных) – II степень тяжести и 1 человек (2% обследованных) – II-III степень тяжести деформации позвоночника.

Установлено, что распространенность патологии прикуса у обследованных мужчин и женщин 17-24 лет со сколиозом составила 100% (рис. 2).

В структуре зубочелюстных аномалий превалировали нарушения соотношения зубных рядов в сагиттальной плоскости (33 человека – 73% обследованных). При этом дистальный прикус был диагностирован у 24 человек (53%), мезиальный – у 9 обследованных (20%). Дистальный прикус сочетался с глубоким резцовым перекрытием у 12 человек (26,6%), с открытым прикусом – у 1 обследованного (2%).

Частота встречаемости зубочелюстных аномалий в вертикальной плоскости у лиц со сколиозом составила 42% (19 человек). При этом глубокий прикус диагностирован у 17 (38%), открытый – у 2 обследованных (4%).

Частота встречаемости зубочелюстных аномалий в трансверсальной плоскости у лиц со сколиозом составила 18% (8 человек). При этом буккальный двусторонний прикус диагностирован у 1 (2%), буккальный односторонний – у 7 человек (16% обследованных).

На основании полученных данных можно предположить, что распространенность зубочелюстных аномалий у лиц со сколиозом в популяции стремится к 100%. Полученные данные согласуются с результатами исследования И.В. Токаревича (2010) [8], А.О. Сакадынца (2008) [9]. В структуре патологии прикуса у лиц с деформациями позвоночника преобладают: дистальное соотношение зубных рядов, глубокий прикус и сочетанные аномалии прикуса. Полученные в настоящем исследовании данные о характерных особен-

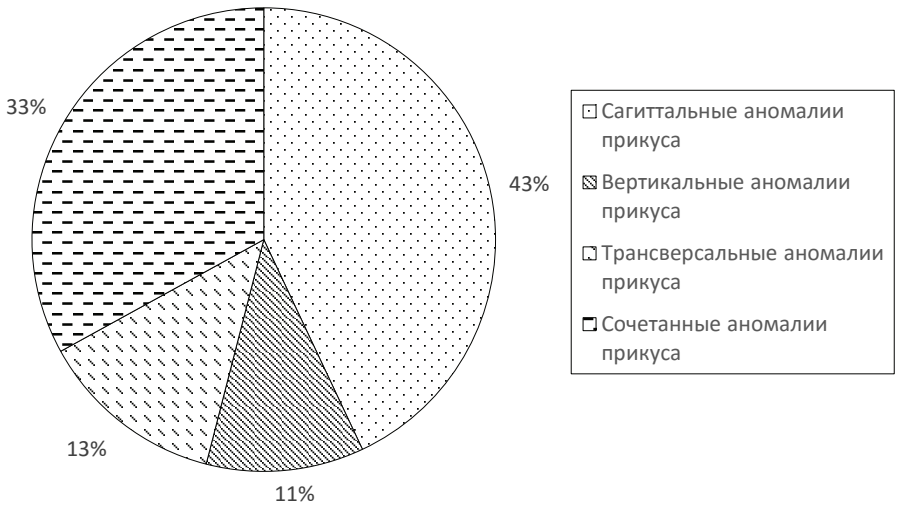


Рисунок 2 – Распространенность и структура зубочелюстных аномалий у лиц со сколиозом.

ностях зубочелюстных аномалий у лиц со сколиозом могут быть использованы на всех этапах проведения ортодонтического, ортопедического лечения.

Заключение

1. Выявлен средний уровень интенсивности кариеса зубов среди мужчин и женщин 17-24 лет. При этом в зрелом возрасте значения данного показателя были выше, чем в юношеском.

2. Среди мужчин и женщин 17-24 лет в структуре зубочелюстных аномалий превалируют нарушения соотношения зубных рядов в сагиттальной и вертикальной плоскости.

3. Обнаружены множественные корреляционные связи, позволяющие предположить наличие взаимозависимости и взаимосвязи значений кефалометрических параметров и видов зубочелюстных аномалий.

4. Распространенность зубочелюстных аномалий у лиц со сколиозом в популяции стремится к 100%.

5. В структуре патологии прикуса у лиц с деформациями позвоночника преобладают: дистальное соотношение зубных рядов, глубокий прикус и сочетанные аномалии прикуса.

Литература

1. Хорошилкина, Ф. Я. Ортодонтия. Дефекты зубов, зубных рядов, аномалии прикуса, морфофункциональные нарушения в челюстно-лицевой области и их комплексное лечение / Ф. Я. Хорошилкина. – М. : МИА, 2006. – 544 с.
2. Персин, Л. С. Ортодонтия. Диагностика и лечение зубочелюстных аномалий : рук. для врачей / Л. С. Персин. – М. : Медицина, 2004. – 357 с.
3. Леус, П. А. Состояние стоматологической помощи населению РБ и перспективы ее развития / П. А. Леус // Стоматол. журн. – 2000. – № 10. – С. 5–7.
4. Борисенко, Л. Г. Оценка стоматологического компонента качества жизни у населения Республики Беларусь / Л. Г. Борисенко, П. А. Борисенко // Современ. стоматология. – 2008. – № 1. – С. 65–67.
5. Токаревич, И. В. Состояние и перспективы развития ортодонтической помощи в Республике Беларусь / И. В. Токаревич // Здравоохранение. – 2000. – № 4. – С. 25–26.
6. Бунак, В. В. Антропометрия / В. В. Бунак. – М. : Учпедгиз, 1941. – 250 с.
7. Тихонова, С. М. Выявление групп населения с наивысшей интенсивностью кариозной болезни / С. М. Тихонова // Стоматол. журн. – 2002. – № 4. – С. 52–53.
8. Токаревич, И. В. Особенности строения лицевого скелета и подходы к лечению зубочелюстных аномалий у ортодонтических больных со сколиозом / И. В. Токаревич, А. О. Сакадынец // Стоматол. журн. – 2010. – Т. 11, № 3. – С. 239–242.
9. Сакадынец, А. О. Частота встречаемости и структура зубочелюстных аномалий у детей в Могилевской государственной санаторной школе-интернате для детей, больных сколиозом / А. О. Сакадынец // Достижения медицинской науки Беларуси : рецензируемый науч.-практ. ежегодник. – Минск, 2008. – Вып. XIII. – С. 149–150.

Поступила 25.04.2016 г.
Принята в печать 16.06.2016 г.

References

1. Khoroshilkina FYa. Ortodontiia. Defekty zubov, zubnykh riadov, anomalii prikusa, morfofunktsional'nye narusheniia v cheliustno-litsevoi oblasti i ikh kompleksnoe lechenie [Defects of teeth, dentitions, anomalies of an occlusion, morfofunktsionalny disturbances in maxillofacial area and their complex treatment]. Moscow, RF: MIA; 2006. 544 p.
2. Persin LS. Ortodontiia. Diagnostika i lechenie zubocheliustnykh anomalii [Orthodontia. Diagnostics and treatment of dentoalveolar anomalies]: ruk dlia vrachei. Moscow, RF: Meditsina; 2004. 357 p.
3. Leus PA. Sostoianie stomatologicheskoi pomoshchi naseleniiu RB i perspektivy ee razvitiia [Condition of the stomatologic help to the population of RB and prospect of its development]. Stomatol Zhurn. 2000;(1):5-7.
4. Borisenko LG, Borisenko PA. Otsenka stomatologicheskogo komponenta kachestva zhizni u naseleniia Respubliki Belarus' [Assessment of a stomatologic component of quality of life at the population of Republic of Belarus]. Sovremen Stomatologiia. 2008;(1):65-7.
5. Tokarevich IV. Sostoianie i perspektivy razvitiia ortodonticheskoi pomoshchi v Respublike Belarus' [State and prospects of development of the orthodontic help in Republic of Belarus]. Zdravookhranenie. 2000;(4):25-6.
6. Bunak VV. Antropometriia [Anthropometry]. Moscow, RF: Uchpedgiz; 1941. 250 p.
7. Tikhonova SM. Vyiavlenie grupp naseleniia s naivysshei intensivnost'iu karioznoi bolezni [Identify groups with the highest intensity of carious disease]. Stomatol Zhurn. 2002;(4):52-3.
8. Tokarevich IV, Sakadynets AO. Osobennosti stroeniia litsevogo skeleta i podkhody k lecheniiu zubocheliustnykh anomalii u ortodonticheskikh bol'nykh so skoliozom [Features of a structure of a facial skeleton and approaches to treatment of dentoalveolar anomalies at orthodontic patients with scoliosis].

Stomatol Zhurn. 2010;11(3):239-42.
9. Sakadynets AO. Chastota vstrechaemosti i struktura zubocheliustnykh anomalii u detei v Mogilevskoi gosudarstvennoi sanatornoi shkole-internate dlia detei, bol'nykh skoliozom [Frequency of occurrence and structure of dentoalveolar anomalies at children at the Mogilev state sanatorium boarding school for the children sick with scoliosis]. V: Dostizheniia meditsinskoi nauki Belarusi: retsenziruemyi nauch-prakt ezhegodnik. Minsk, RB; 2008. Vyp XIII. P. 149-50.

Submitted 25.04.2016
Accepted 16.06.2016

Сведения об авторах:
Кузьменко Е.В. – старший преподаватель кафедры стоматологии детского возраста и челюстно-лицевой хирургии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Information about authors:
Kuz'menko Y.V. – senior teacher of the Chair of Pediatric Dentistry & Maxillofacial Surgery, Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра стоматологии детского возраста и челюстно-лицевой хирургии. E-mail: elena-stom@yandex.ru – Кузьменко Елена Викторовна.

Correspondence address: *Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Chair of Pediatric Dentistry & Maxillofacial Surgery. E-mail: elena-stom@yandex.ru – Kuz'menko Y.V.*

© ГУДЗЬ Н.И., КОРИТНЮК Р.С., 2016

АСПЕКТЫ ИДЕНТИФИКАЦИИ РИСКОВ В ТЕХНОЛОГИЧЕСКОМ ПРОЦЕССЕ ГЛЮКОЗОСОДЕРЖАЩИХ ПЕРИТОНЕАЛЬНЫХ ДИАЛИЗНЫХ РАСТВОРОВ

ГУДЗЬ Н.И.*, КОРИТНЮК Р.С.**

*Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, г. Львов, Украина,
**Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №3. – С. 101-109.

ASPECTS OF RISK IDENTIFICATION IN THE TECHNOLOGICAL PROCESS OF DEXTROSE-CONTAINING SOLUTIONS FOR PERITONEAL DIALYSIS

HUDZ N.I.*, KORYTNIUK R.S.**

*Lvov National Medical University named after Danyla Galitsky, Lvov, Ukraine
**National Medical Academy of Post-Graduate Education named after P.L. Shupik, Kiev, Ukraine

Vestnik VGMU. 2016;15(3):101-109.

Резюме.
Целью работы было идентифицировать риски, связанные с pH и содержанием продуктов деградации глюкозы (ПДГ), в технологическом процессе глюкозолактатных растворов для перитонеального диализа (ПД) на основе литературных источников и собственных экспериментальных данных, полученных при разработке состава и технологии лабораторных серий этих растворов.
Материал и методы. Для анализа литературных источников в работе использовали методы: систематизации, обобщения и сравнения литературных данных. Для анализа собственных данных использовались результаты физико–химических, фармако-технологических, аналитических и биологических методов. Для разработки состава и лабораторной технологии исследовали серии растворов, содержащих (в ммоль/л): ионы натрия 92, 102, 112, 132; ионы кальция 1,25; 1,75; ионы магния 0,25; хлорид-ионы 95, 100, лактат-ионы 0, 10, 20, 35, 40, 60. Все растворы содержали 15, 25 или 42,5 (44,0) г/л глюкозы моногидрата.
Результаты. В производстве перитонеальных диализных растворов в зависимости от реакции среды, концентрации гюкозы, метода стерилизации и других факторов могут возникать разные риски, связанные с режимом термической стерилизации, температурой хранения и транспортировки, условиями стерилизирующей фильтрации. Одним из главных последствий этих рисков есть увеличенное содержание продуктов деградации глюкозы в растворах для ПД, которые могут быть причиной химических перитонитов. Главным последствием рисков при стерилизирующей фильтрации растворов для ПД может быть нестерильность образцов.
Заключение. На этапе фармацевтической разработки на лабораторных сериях очень важно максимально изучить источники рисков, определить и описать риски, указать их возможные причины и последствия.
Ключевые слова: производственные риски, растворы для перитонеального диализа, продукты деградации глюкозы.

Abstract.
Objectives. To identify the risks associated with pH and the content of dextrose degradation products (DDP) in the technological process of the solutions for peritoneal dialysis (PD) containing dextrose on the basis of literature sources and our own experimental data obtained on the development of the composition and technology of laboratory batches of these solutions.
Material and methods. For the analysis of the literature sources the following methods were used: systematization,

summarization and comparison of literature data. For the analysis of our own data physico-chemical, pharmaco-technological, analytical and biological methods were used. For the development of the composition and laboratory technology we investigated solutions containing (in mmol/l): sodium ions 92, 102, 112, 132; calcium ions 1,25; 1,75; magnesium ions 0,25; chloride ions 95, 100, lactate ions 0, 10, 20, 35, 40, 60. All these solutions contained 15, 25 or 42,5 (44,0) g/l glucose monohydrate.
Results. Various risks may arise in the technological process of peritoneal dialysis solutions depending on the medium reaction, dextrose and sodium lactate concentration, method of sterilization and other factors. These risks are associated with the regime of heat sterilization, storage and transportation temperature, sterilizing filtration conditions. One of the main consequences of these risks is the increased quantity of dextrose degradation products in the solutions for PD, that which may be the cause of chemical peritonitis. The main consequence of the risks of sterilizing filtration of solutions for PD may be nonsterile samples.
Conclusions. It is very important to maximally explore the possible sources of risks, to identify and describe the risks, to indicate their possible causes and consequences at the stage of the pharmaceutical development of composition and technology of laboratory batches of solutions for peritoneal dialysis.
Key words: manufacturing risks, solutions for peritoneal dialysis, dextrose degradation products.

Важность систем качества признана в фармацевтической промышленности, и управление рисками является важным компонентом эффективной системы качества. Риск можно определить как комбинацию вероятности причинения вреда и тяжести этого вреда [1]. Следует отметить, что различные нормативные документы и научные публикации дают определения «риска», которые отличаются друг от друга или дополняют друг друга. ГОСТ Р ИСО 31000-2010 дает два определения: «риск – это влияние неопределенности на цели» и «риск часто выражают в виде комбинации последствия событий (включая изменения в обстоятельствах) и связанной с этим вероятности или возможности наступления» [2, 3].

В фармацевтическом производстве подходы, основанные на оценке рисков, получили наиболее широкое применение в отношении рисков для качества и безопасности лекарственных средств (ЛС). Риск качества является лишь одним из компонентов общего риска при их производстве. Риск качества рассматривается как наиболее существенный фактор для здоровья и безопасности пациентов. Как правило, идентификация рисков в процессе производства ЛС охватывает следующие аспекты: состояние помещений и гигиена, потоки персонала и материалов, окружающие условия, спецификации на критические материалы, технические аспекты функционирования оборудования, поведение продукта (физические свойства, контакт с окружающей средой и оборудованием и др.), активность ЛС, его токсичность, выявление неблагоприятных событий в технологическом процессе [4-6].

Цель исследования – идентифицировать риски, связанные с pH и содержанием ПДГ, в технологическом процессе глюкозолактатных растворов для ПД на основе литературных источников и собственных экспериментальных данных, полученных при разработке состава и технологии лабораторных серий этих растворов.

Материал и методы

Для анализа литературных источников в работе использовали методы: систематизации, обобщения и сравнения литературных данных. Для анализа собственных данных использовались результаты физико–химических, фармако-технологических и аналитических экспериментов. Включены выводы о влиянии pH растворов до стерилизации и после стерилизации на изменение реакции среды, структуры и вида спектра поглощения в ультрафиолетовой области спектра [7-11]. Использован биологический метод для определения стерильности образцов.

Спектрофотометрические исследования растворов до и после стерилизации проводили на спектрофотометрах «Cary 50» и «Cary 100» производства фирмы «Varian» (США), а также «Lambda 20» производства фирмы «Perkin Elmer» (США), «Specord 210 Plus» производства фирмы «Analytik Jena» (Германия) в интервале длин волн 200-500 нм. Измерение спектра поглощения испытуемых растворов

проводили с использованием кюветы с толщиной слоя жидкости 1 см и компенсационного раствора - вода очищенная. Процесс деградации глюкозы оценивали по изменению значения pH до и после стерилизации, по значениям оптической плотности при длинах волн 228-230 нм, 247 нм, 252-260 нм и в диапазоне 273-286 нм. Поэтому при исследованиях мы исходили из закона аддитивности оптических плотностей: если в растворе присутствует несколько поглощающих веществ, то оптическая плотность равна сумме вкладов каждого из компонентов [8, 9].

Значения pH испытуемых растворов до и после стерилизации измеряли на pH-метрах «MP-220» (Швейцария), «pH-150 M» (Беларусь), «Sartorius AG» (Германия) при одной и той же температуре в интервале от 20°C до 25°C.

Для разработки состава и лабораторной технологии исследовали серии растворов, содержащих (в ммоль/л): ионы натрия 92, 102, 112, 132; ионы кальция 1,25, 1,75; ионы магния 0,25; хлорид-ионы 95, 100, лактат-ионы 0, 10, 20, 35, 40, 60. Все растворы содержали 15, 25 или 42,5 (44,0) г/л глюкозы моногидрата [7-9]. Состав предложенных растворов соответствует требованиям Европейской Фармакопеи (ЕФ) на растворы для ПД [12].

Результаты и обсуждение

Нормативный документ СТ-Н Министерства здравохранения Украины (МЗУ) 42-4.2:2011 «Управление рисками для качества (ICH Q9)» использовался авторами с целью управления рисками для качества ЛС на этапе фармацевтической разработки. Применение рекомендованного алгоритма дает возможность расширить знания относительно функциональных характеристик ЛС в зависимости от физико-химических свойств материалов; эксплуатационных характеристик и параметров процесса; установить спецификации и осуществить организацию производственного контроля; снизить вариабельность показателей качества; для оценки необходимости дополнительных испытаний при масштабировании и переносе технологии; разработать систему управления рисками в производстве [1]. Собственные иследования по фармацевтической разработке глкозосодержаших растворов для ПД существенно расширили знания о функциональных характеристиках этих растворов (pH, цветность, прозрачность, оптические свойства и т.д.) в завимости от концентрации исходных веществ (глюкозы и натрия лактата), pH раствора до стерилизации, режима термической стерилизации; позволили определить критические параметры для технологического процесса, обнаружить и описать риски [7-11].

В соответствии с ГОСТ Р ИСО 31000-2010 идентификация риска (risk identification) – это процесс обнаружения, распознавания и описания рисков. Идентификация включает распознавание источников риска, событий, их причин и возможных последствий [2]. В соответсвии с Руководством СТ-Н МЗУ 42-4.2:2011 «идентификация риска – это систематическое использование информации, чтобы установить опасность относительно аспекта риска или для описания проблемы» [1]. Для идентификации риска можно использовать исторические данные, теоретический анализ, обоснованную точку зрения, выводы на основе информации, экспертные мнения и потребности и/или интересы заинтересованных сторон [1, 2].

Выводы, полученные на основе анализа данных технологических и аналитических экспериментов, проведенных с лабораторными сериями, могут служить основой для управления рисками для качества в производстве опытно-промышленных и промышленных серий [7-9]. Идентификация риска связана с вопросом «Что может происходить неправильно?», а также с определением возможных последствий. Это обеспечивает основу для дальнейших этапов процесса управления рисками для качества, анализа и оценивания риска [1].

Риск связан с источниками риска, событиями и последствиями. Источник риска (risk source) – элемент, который отдельно или в комбинации имеет собственный потенциал, чтобы вызвать риск. Событие - возникновение или изменение ряда конкретных обстоятельств. Событие может привести к последствию или к ряду последствий. Последствие (consequence) – результат события, влияющий на цели. Последствие может быть определенным или неопределенным, может иметь положительные и отрицательные влияния на цели.

Последствия могут выражаться качественно или количественно [2].

При изготовлении лабораторных серий (серии малого объема - 1/100-1/1000 от предполагаемого объема промышленной серии) можно так смоделировать технологический процесс, чтобы получить определенное последствие, если сделано что-то неправильно преднамеренно. Результаты такого эксперимента должны быть использованы для того, чтобы предупредить события или хотя бы уменьшить вероятность наступления событий в технологическом процессе перитонеальных диализных растворов (ПДР) промышленных серий, которые ведут к установленным последствиям. Результаты исследований лабораторных серий должны быть тщательно проанализированы, чтобы сделать выводы о потенциальных рисках, если даже все сделано по запланированной программе исследований [7-9].

Производство стерильних ЛС отличается сложностью производственного процесса продукции и ее специфическим применением. Оно характеризуется множеством источников рисков: временем хранения раствора в реакторе, количеством микроорганизмов в 1 мл раствора на стадии приготовления раствора и в конечной упаковке, временем и температурой стерилизации и т.д. К сложным технологическим операциям, связанным с источниками рисков, можно отнести: приготовление растворов и коррекция pH; фильтрация, которая влияет на содержание механический включений, содержание микроорганизмов и бактериальных эндотоксинов; термическая стерилизация, которая обеспечивает не только стерильность ЛС, но и влияет на химическую стабильность действующих и вспомогательных веществ; процесс взаимодействия ЛС с упаковкой и др.

ПДР являются наиболее сложной группой стерильних растворов, поскольку они вводятся в брюшинную полость в очень больших суточных объемах (от 8 до 40 л в зависимости от модификации ПД) [13]. Они взаимодействуют с одним из наиболее уязвимых типов клеток – мезотелиальными клетками ПМ [13-21]. Эти особенности растворов ставят жесткие требования к их качеству и организации производства.

В большинстве случаев стерильность ПДР обеспечивается термической стерилизацией. Этот вид стерилизации в соответствии с требованиями Надлежащей производственной практики является стерилизацией выбора [22]. Однако термическая стерилизация вызывает разложение глюкозы с образованием различных идентифицированных и неидентифицированных продуктов деградации с цитотоксическими свойствами. Последствия образования ПДГ в растворах для ПД есть химические и инфекционные перитониты, фиброз и утолщение ПМ, угнетение клеточной пролиферации, образование продуктов повышеного гликозилирования. Структурные и функциональные изменения в ПМ в конечном итоге приводят к утрате ее способности к ультрафильтрации [10, 13-21]. Образование ПДГ отражается уменьшением pH растворов после стерилизации, изменением структуры спектра ПДР, а именно существенным увеличением абсорбции при 228-230 нм, а также образованием полосы поглощения с максимумом, который находится в диапазоне длин волн 273-285 нм. Точное положение максимума поглощения зависит от pH раствора до стерилизации, концентрации натрия лактата и глюкозы [7-9, 11].

Distler L. и совавт. (2014) для всесторонней оценки рисков проводили исследования по изучению физиологической реактивности α-дикарбонильных соединений: влияние глиоксаля, метилглиоксаля, 3-деоксиглюкозона (3-ДГ), 3-деоксигалактозона (3-ДГал), 3,4-дидеоксиглюкозона-3-ен (3,4-ДГЕ) и глюкозона в концентрациях близким к их концентрациям в растворах для ПД на энзиматическую активность рибонуклеазы А и выживаемость клеток. В этих экспериментах было показано, что после 5 дней инкубации глюкозон, 3,4-ДГЕ, 3-ДГал и 3-ДГ очень сильно угнетают активность рибонуклеазы (соответственно, 58%, 62%, 66% и 76% остаточной активности). Эти 6 карбонильных соединений также сильно уменьшают жизнеспособность клеток. После 2 дней инкубации 3,4-ДГЕ на 86% угнетается жизнеспособность клеток, после 4 дней 3-ДГал – на 87%, 3-ДГ – на 76% , а глиоксаль и метилглиоксаль – на 43% [17].

При проведении сравнительных исследований о влиянии концентрации глюкозы, ПДГ и типа стерилизации на жизнеспособность человеческих ПМК было установлено, что после инкубации этих клеток в термически стерилизованных растворах наблюдается

существенное угнетение жизнеспособности клеток. Степень угнетения зависит от концентрации глюкозы: чем выше концентрация глюкозы, тем выше концентрация ПДГ и соответственно степень угнетения ПМК. В то же время инкубация ПМК в растворах с концентрацией глюкозы 1,5% и 4,25%, стерилизованных фильтрацией, не приводит к угнетению их жизнеспособности. Жизнеспособность клеток определялась путем угнетения метаболизма 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолиум бромида [15].

На начальных стадиях фармацевтической разработки лабораторные серии используются для апробации предложенного состава и методик контроля качества, изучения влияния действующих и вспомогательных веществ на физико-химические свойства ЛС (pH, цветность и т.д.), а также технологических факторов на стабильность ЛС (режим стерилизации); для изучения стабильности, доклинического исследования, изучения рисков и других целей [9].

Как свидетельствуют собственные исследования в разработке растворов для ПД, особенностью их состава и технологии является выбор оптимального значения pH до стерилизации, а также изучение влияния режима стерилизации (времени нагревания парового стерилизатора до достижения температуры стерилизации, времени и температуры стерилизации, времени охлаждения парового стерилизатора) на образование ПДГ. Оптимальное значение pH создается с помощью определенных количеств кислоты хлористоводородной с целью обеспечения минимального образования ПДГ во время стерилизации [7-9]. Поэтому требуется разработать мероприятия по управлению рисками с целью предотвращения перекисления растворов: установление точной концентрации приготовленного раствора хлористоводородной кислоты, определение точного объема приготовленного раствора хлористоводородной кислоты с установленной концентрацией для 1 л раствора ПДР, введение в рецептуру раствора для ПД натрия гидроксида в случае перекисления раствора ниже pH 5,4 в реакторе при производстве опытно-промышленных и промышленных серий.

Одним из важнейших источников рисков в производстве ПДР является температура. Такие факторы, как перегрев парового стерилизатора во время нагрева, стерилизации или охлаждения парового стерилизатора, повышенная температура хранения и транспортирования ПДР могут привести к ряду последствий, которые оказывают отрицательное влияние на здоровье и безопасность пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). Например, 224 случая асептического перитонита в Иране связывались с высоким содержанием ацетальдегида и возможно других ПДГ в ПДР. Эти случаи были зафиксированы «Центром побочных реакций Ирана». В ПДР иранского производства до стерилизации содержалось 1,78±2,7 ppm ацетальдегида, после стерилизации 20±2,07 ppm. В ответ на полученные побочные реакции производители усовершенствовали процес тепловой стерилизации. В результате такого воздействия на риск произошло изменение взаимосвязанных последствий: уменьшение содержание ацетальдегида до 5 ppm и отсутствие случаев химического перитонита [23].

Источником риска есть и температура, и время хранения ПДР. В публикации Martin Erixon и совавт. (2004) указывается, что при хранении традиционного ПДР, содержащего 1,5% глюкозы, наблюдается существенное увеличение концентрации 3,4-ДГЕ при повышенных температурах: через 14 дней его концентрация была 11±1 мкмоль/л при хранении при 5°С; 12±1 мкмоль/л при хранении при 25°С; 16±1 мкмоль/л при - 30°С; 24±2 мкмоль/л при - 40°С; 38±3 мкмоль/л при 60°С [24]. Те же авторы проводили исследования с традиционным ПДР, содержащим 2,5% глюкозы. При хранении этого раствора в течении 1 суток при температуре 25°С содержание 3,4-ДГЕ почти не увеличивалось, при 40°С – увеличение произошло на 5 мкмоль/л (от 13 до 18) и при хранении при 60°С – увеличение от 13 до 51 мкмоль/л [21].

Источником риска является также действие температурного фактора во время нагревания и охлаждения парового стерилизатора. Собственные исследования указывают на то, что на образование ПДГ влияет не только время и температура стерилизации, но и время нагрева парового стерилизатора до стерилизации и время охлаждения парового стерилизатора.

В асептическом производстве без термической стерилизации у ПДР еще больше

Таблица 1 - Потенциальные риски в технологическом процессе глюкозосодержащих растворов, связанные с pH и содержанием продуктов деградации глюкозы

Событие (инцидент, несчастный случай)	Источник риска	Потенциальное несоответствие, опасность	Ряд последствий		
			Последствие 1	Последствие 2	Последствие 3
Приготовление растора					
Перекисление раствора	Хлористо-водородная кислота	5,0≤pH ≤ 5,4	Выпуск продукции с показателями, которые соответствуют спецификации	Возможность возникновения химического перитонита	Снижение функционирования ПМ
		pH ≤ 5,0	Несоответствие полупродукта требованиям спецификации при отсутствии в составе натрия гидроксида	Финансовый ущерб, потери в результате утраты качества полупродукта	-
Термическая стерилизация					
Перегрев парового стерилизатора во время его нагревания до достижения температуры стерилизации. Перегрев парового стерилизатора во время стерилизации. Перегрев растворов в паровом стерилизаторе после стерилизации.	Температура	Увеличенное образование ПДГ	Выпуск продукции с контролируемыми показателями, которые соответствуют спецификации	Возможность возникновения химического перитонита	Снижение функционирования ПМ
			Несоответствие продукта требованиям спецификации по контролируемому показателю 5-ОМФ (выше нормы)	Финансовый ущерб, потери в результате утраты качества продукции	–
			Выпуск продукции с увеличенным содержанием ПДГ, которые не контролируются методиками контроля качества (МКК)	Возможность возникновения химического перитонита	Снижение функционирования ПМ
Фильтрующая стерилизация					
Самые незначительные отклонения от установленных технологических параметров	Микроорга-низмы	Контаминация продукции микроорга-низмами	Несоответствие продукта требованиям спецификации по контролируемому показателю «Стерильность» (нестерильные образцы выявлены)	Финансовый ущерб, потери в результате утраты качества продукции	
			Выпуск продукции с показателями, которые соответствуют спецификации (нестерильные образцы не выявлены)	Возникновение инфекционного перитонита	Возможна смерть пациента
Хранение, транспортирование					
Повышенная температура хранения (t>25°C)	Температура	Увеличенное содержание 3,4-ДГЕ	Применение продукции с увеличенным содержанием ПДГ, которые не контролируюся МКК	Возможность возникновения химического перитонита	Снижение функционирования ПМ
Медицинское применение раствора для ПД в короткий срок после стерилизации раствора	Продолжи-тельность хранения продукции	Увеличенное содержание 3,4-ДГЕ	Возможность возникновения химического перитонита	Снижение функционирования ПМ	

возникает источников рисков, связанных с недолговечностью фильтров, совместимостью раствора с материалом ПМ, давлением и скоростью потока жидкости во время фильтрации. Результатом даже незначительных отклонений от установленных технологических параметров может быть контаминация раствора микроорганизмами [25]. Последствием этого может быть нарушение главного показателя безопасности стерильных растворов «Стерильность» в некоторых образцах промышленной серии. Существует риск неопределения нестерильности серии, если произошла контаминация очень незначительного количества образцов. При неопределении нестерильности существует реальный риск инфекционного перитонита и даже смерть пациента.

В таблице 1 приведены потенциальные риски в технологическом процессе глюкозосодержащих растворов, связанные с pH, содержанием ПДГ и показателем «Стерильность».

Заключение

В производстве перитонеальных диализных растворов в зависимости от реакции среды, концентрации гюкозы, метода стерилизации и других факторов могут возникать разные риски, связанные с pH раствора, режимом термической стерилизации, температурой хранения и транспортировки, условиями стерилизирующей фильтрации. Одним из главных последствий этих рисков есть увеличенное содержание продуктов деградации глюкозы в растворах для ПД, которые являются причиной химических перитонитов. Стерилизирующая фильтрация не расматривается реальной альтернативой термической стерилизации растворов для ПД, поскольку главным риском такой стерилизации может быть нестерильность образцов. Поэтому на этапе фармацевтической разработки на лабораторных сериях очень важно максимально изучить источники рисков, определить и описать риски, указать их возможные причины и последствия.

Литература

1. Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9) : настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 : видання офіційне. – Київ : Міністерство охорони здоров'я України, 2011. – 26 с.
2. ГОСТ Р ИСО 31000-2010. Менеджмент риска. Принципы и руководство = ISO 31000-2009. Risk management – Principles and guidelines. – Введ. 2010–12–21. – М. : Стандартинформ, 2012. – 19 с.
3. Сагайдак-Нікітюк, Р. В. Теоретичні засади управління екологічними ризиками фармацевтичних підприємств [Электронный ресурс] / Р. В. Сагайдак-Нікітюк, К. К. Голубцова // ScienceRise. Фармацевтичні науки. – 2016. – № 1(4). – С. 42–47. – Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/texc_2016_1(4)__7. – Дата доступу: 17.05.2016.
4. Карвер, М. Анализ рисков производства нескольких препаратов с учетом требований санитарных норм и научно обоснованных подходов [Электронный ресурс] / М. Карвер // Фармацевт. отрасль. – 2014. – Февр. (№ 1). – Режим доступа: http://promoboz.com/ru/view_article?id=22. – Дата доступа: 17.05.2016.
5. Рогачев, А. Ю. Управление рисками предприятия. Опыт фармацевтической компании [Электронный ресурс] / А. Ю. Рогачев // Проблемы анализа риска. – 2008. – Т. 5, № 4. – С. 30–38. – Режим доступа: http://www.dex.ru/riskjournal/2008/2008_5_4/30-38.pdf. – Дата доступа: 17.05.2016.
6. Спицкий, О. Р. Проведение анализа рисков при проектировании и валидации фармацевтического производства [Электронный ресурс] / О. Р. Спицкий // Мед. бизнес : издат. дом : [сайт]. – Режим доступа: http://www.medbusiness.ru/440.php. – Дата доступа: 17.05.2016.
7. Гудзь, Н. И. Обоснование состава перитонеальных диализных глюкозосодержащих растворов / Н. И. Гудзь // Вестн. фармации. – 2015. – № 2. – С. 33–40.
8. Гудзь, Н. И. Спектрофотометрический анализ в разработке перитонеальных диализных растворов / Н. И. Гудзь // Вестн. фармации. – 2015. – № 4. – С. 63–70.
9. Гудзь, Н. И. Особенности разработки технологии лабораторных серий глюкозо-лактатных растворов для перитонеального диализа / Н. И. Гудзь, Р. С. Коритнюк // Рецепт. – 2016. – № 1. – С. 14–25.
10. Гудзь, Н. И. Влияние продуктов деградации глюкозы на перитонеальную мембрану / Н. И. Гудзь // Рецепт. – 2014. – № 3. – С. 138–144.
11. Гудзь, Н. И. К вопросу о механизме деградации глюкозы в перитонеальных диализных растворах / Н. И. Гудзь // Рецепт. – 2014. – № 4. – С. 93–103.
12. European Pharmacopeia Online. – Режим доступа: http://online.edqm.eu/EN/entry.htm. – Дата доступа: 17.05.2016.
13. Николаев, А. Ю. Лечение почечной недостаточности : рук. для врачей / А. Ю. Николаев, Ю. С. Милованов. – 2-е изд, перераб. и доп. – М. : Медицинское информационное агентство, 2011. – 592 с.
14. Peritoneal dialysis catheters: laparoscopic versus traditional placement techniques and outcomes / A. H. Gajjar [et al.] // Am. J. Surg. – 2007 Dec. – Vol. 194, N 6. – P. 872–875.
15. Mesotelial toxicity of peritoneal dialysis fluids is related primarily to glucose degradation products, not to glucose per se [Electronic resource] / J. Witowski [et al.] // Perit. Dial. Int. – 2003 Jul-Aug. – Vol. 23, N 4. – P. 381–390. – Mode of access: http://www.pdiconnect.com/content/23/4/381.long. – Date of access: 17.05.2016.
16. Identification and determination of α-dicarbonyl

compounds formed in the degradation of sugars / T. Usui [et al.] // Biosci. Biotechnol. Biochem. – 2007 Oct. – Vol. 71, N 10. – P. 2465–2472.
17. Structure- and concentration-specific assessment of the physiological reactivity of α-dicarbonyl glucose degradation products in peritoneal dialysis fluids / L. Distler [et al.] // Chem. Res. Toxicol. – 2014 Aug. – Vol. 27, N 8. – P. 1421–1430.
18. Peritoneal changes after exposure to sterile solutions by catheter / M. F. Flessner [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2007 Aug. – Vol. 18, N 8. – P. 2294– 2302.
19. PD fluids contain high concentations of cytotoxic GDPs directly after sterilization / M. Erixon [et al.] // Perit. Dial. Int. – 2004 Jul-Aug. – Vol. 24, N 4. – P. 392–398.
20. Heat sterilization of peritoneal dialysis solutions influences ingestive behavior in non-uremic rats / Z. H. Zheng [et al.] // Kidney. Int. – 2002 Oct. – Vol. 62. – P. 1447–1453.
21. Take care in how you store your PD fluids: actual temperature determines the balance between reactive and non-reactive GDPs / M. Erixon [et al.] // Perit. Dial. Int. – 2005 Nov-Dec. – Vol. 25, N 6. – P. 583–590.
22. Лікарські засоби. Належна виробнича практика : настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2015 : видання офіційне. – Київ : Міністерство охорони здоров'я України, 2015. – 315 с.
23. Cytotoxic Glucose Degradation Products in Fluids for Peritoneal Dialysis / N. Adib [et al.] // Iran. J. Pharm. Res. – 2011. – Vol. 10, N 1. – P. 113–117.
24. PD fluids contain high concentations of cytotoxic GDPs directly after sterilization / M. Erixon [et al.] // Perit. Dial. Int. – 2004 Jul-Aug. – Vol. 24, N 4. – P. 392–398.
25. Hanrahan, C. T. The challenges of heat sterilization of peritoneal dialysis solutions: is there an alternative? [Electronic resource] / C. T. Hanrahan, R. Himmele, J. A. Diaz-Buxo // Adv. Perit. Dial. – 2012. – Vol. 28. – P. 126–130. – Mode of access: http://www.documenter.com/d/The-Challenges-of-Heat-Sterilization-of-Peritoneal.pdf. – Date of access: 18.05.2016.

Поступила 10.03.2016 г.
Принята в печать 16.06.2016 г.

References

1. Likars'ki zasobi. Upravlinnia rizikami dlia iakosti [Medicinal preparations. Risk management for quality] (ICH Q9): nastanova ST-N MOZU 42-4.2:2011: vidannia ofitsiine. Kiev, Ukraine: Ministerstvo okhoroni zdorov'ia Ukraini; 2011. 26 p.
2. GOST R ISO 31000-2010. Menedzhment riska. Printsipy i rukovodstvo [Management of risk. Principles and management] = ISO 31000-2009. Risk management – Principles and guidelines. Vved 2010–12–21. Moscow, RF: Standartinform; 2012. 19 p.
3. Sagaydak-Nikityuk RV, Golubtsova KK. Teoretichni zasadi upravlinnia ekologichnimi rizikami farmatsevtichnikh pidpriiemstv [Theoretical bases of management of environmental risks of the pharmaceutical enterprises] [Elektronnyi resurs]. ScienceRise. Farmatsevtichni Nauki. 2016;(1(4)):42-7. Rezhim dostupu: http://nbuv.gov.ua/UJRN/texc_2016_1(4)__7. Data dostupu: 17.05.2016.
4. Karver M. Analiz riskov proizvodstva neskol'kikh preparatov s uchetom trebovanii sanitarnykh norm i nauchno obosnovannykh podkhodov [Risk analysis of production of several drugs taking into account demands of sanitary standards and evidence-based approaches] [Elektronnyi resurs]. Farmatsevt Otrasl'. 2014 Fevr;(1). Rezhim dostupa: http://promoboz.com/ru/view_article?id=22. Data dostupa: 17.05.2016.
5. Rogachev AYu. Upravlenie riskami predpriiatiia. Opyt farmatsevticheskoi kompanii [Risk management of the enterprise. Experience of the pharmaceutical company] [Elektronnyi resurs]. Problemy Analiza Riska. 2008;5(4):30-8. Rezhim dostupa: http://www.dex.ru/riskjournal/2008/2008_5_4/30-38.pdf. Data dostupa: 17.05.2016.
6. Spitskiy OR. Provedenie analiza riskov pri proektirovanii i validatsii farmatsevticheskogo proizvodstva [Carrying out risk analysis at projection and validation of pharmaceutical production] [Elektronnyi resurs]. Med Biznes: izdat dom: [sait]. Rezhim dostupa: http://www.medbusiness.ru/440.php. Data dostupa: 17.05.2016.
7. Hudz NI. Obosnovanie sostava peritoneal'nykh dializnykh gliukozosoderzhashchikh rastvorov [Justification composition of peritoneal dialysis solutions containing glucose]. Vestn Farmatsii. 2015;(2):33-40.
8. Hudz NI. Spektrofotometricheskii analiz v razrabotke peritoneal'nykh dializnykh rastvorov [Spectrophotometric analysis in the development of peritoneal dialysis solutions]. Vestn Farmatsii. 2015;(4):63-70.
9. Hudz NI, Koritnyuk RS. Osobennosti razrabotki tekhnologii laboratornykh serii gliukozo-laktatnykh rastvorov dlia peritoneal'nogo dializa [Features of series of technology development laboratory glucose-lactate solutions for peritoneal dialysis]. Retsept. 2016;(1):14-25.
10. Hudz NI. Vliianie produktov degradatsii gliukozy na peritoneal'nuiu membranu [Influence of products of degradation of a glucose on a peritoneal membrane]. Retsept. 2014;(3):138-44.
11. Hudz NI. K voprosu o mekhanizme degradatsii gliukozy v peritoneal'nykh dializnykh rastvorakh [To a question of the mechanism of degradation of a glucose in peritoneal dialysis solutions]. Retsept. 2014;(4):93-103.
12. European Pharmacopeia Online. Rezhim dostupa: http://online.edqm.eu/EN/entry.htm. Data dostupa: 17.05.2016.
13. Nikolaev AYu, Milovanov YuS. Lechenie pochechnoi nedostatochnosti [Treatment of a renal failure]: ruk dlia vrachei. 2-e izd pererab i dop. Moscow, RF: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2011. 592 p.
14. Gajjar AH, Rhoden DH, Kathuria P, Kaul R, Udupa AD, Jennings WC. Peritoneal dialysis catheters: laparoscopic versus traditional placement techniques and outcomes. Am J Surg. 2007 Dec;194(6):872-5.

15. Witowski J, Bender TO, Wisniewska-Elnur J, Ksiazek K, Passlick-Deetjen J, Breborowicz A et al. Mesotelial toxicity of peritoneal dialysis fluids is related primarily to glucose degradation products, not to glucose per se. Perit Dial Int [Internet]. 2003 Jul-Aug [cited 2016 May 17];23(4):381-90. Available from: http://www.pdiconnect.com/content/23/4/381.long.
16. Usui T, Yanagisawa S, Ohguchi M, Yoshino M, Kawabata R, Kishimoto J et al. Identification and determination of α-dicarbonyl compounds formed in the degradation of sugars. Biosci Biotechnol Biochem. 2007 Oct;71(10):2465-72.
17. Distler L, Georgieva A, Kenkel I, Huppert J, Pischetsrieder M. Structure- and concentration-specific assessment of the physiological reactivity of α-dicarbonyl glucose degradation products in peritoneal dialysis fluids. Chem Res Toxicol. 2014 Aug;27(8):1421-30.
18. Flessner MF, Credit K, Henderson K, Vanpelt HM, Potter R, He Z et al. Peritoneal changes after exposure to sterile solutions by catheter. J Am Soc Nephrol. 2007 Aug;18(8):2294-302.
19. Erixon M, Lindén T, Kjellstrand P, Carlsson O, Ernebrant M, Forsbäck G et al. PD fluids contain high concentations of cytotoxic GDPs directly after sterilization. Perit Dial Int. 2004 Jul-Aug;24(4):392-8.
20. Zheng ZH, Anderstam B, Qureshi AR, Heimbürger O, Wang T, Södersten P et al. Heat sterilization of peritoneal dialysis solutions influences ingestive behavior in non-uremic rats. Kidney Int. 2002 Oct;62(4):1447-53.
21. Erixon M, Wieslander A, Lindén T, Carlsson O, Forsbäck G, Svensson E et al. Take care in how you store your PD fluids: actual temperature determines the balance between reactive and non-reactive GDPs. Perit Dial Int. 2005 Nov-Dec;25(6):583-90.
22. Likars'ki zasobi. Nalezhna virobnicha praktika [Medicinal preparations. Good manufacturing practice]: nastanova CT-N MOZU 42-4.0:2015: vidannia ofitsiine. Kiev, Ukraine: Ministerstvo okhoroni zdorov'ia Ukraïni; 2015. 315 p.
23. Adib N, Shekarchi M, Hajimehdipoor H, Shalviri G, Shekarchi M, Imaninejada M. Cytotoxic Glucose Degradation Products in Fluids for Peritoneal Dialysis. Iran J Pharm Res. 2011;10(1):113-7.
24. Erixon M, Lindén T, Kjellstrand P, Carlsson O, Ernebrant M, Forsbäck G et al. PD fluids contain high concentations of cytotoxic GDPs directly after sterilization. Perit Dial Int. 2004 Jul-Aug;24(4):392-8.
25. Hanrahan CT, Himmele R, Diaz-Buxo JA. The challenges of heat sterilization of peritoneal dialysis solutions: is there an alternative? Adv Perit Dial [Internet]. 2012 [cited 2016 May 18];28:126-30. Available from: http://www.docum-enter.com/d/The-Challenges-of-Heat-Sterilization-of-Peritoneal.pdf.

Submitted 10.03.2016
Accepted 16.06.2016

Сведения об авторах:
Гудзь Н.И. – к.ф.н., доцент кафедры технологии лекарств и биофармации Львовского национального медицинского университета им. Данила Галицкого, Украина;
Коритнюк Р.С. – д.ф.н., профессор кафедры фармацевтической технологии и биофармации Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, Украина.

Information about authors:
Hudz N.I. – Candidate of Pharmaceutical Sciences, associate professor of the Chair of Drug Technology & Biopharmacy of Lvov National Medical University named after Danyla Galitsky, Ukraine;
Korytniuk R.S. – Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor of the Chair of Pharmaceutical Technology & Biopharmacy of National Medical Academy of Post-Graduate Education named after P.L. Shupik, Ukraine.

Адрес для корреспонденции: Украина, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 75, Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, кафедра технологии лекарств и биофармации. Тел.: +38 (032) 276-85-84, e-mail: natali_gudz@ukr.net – Гудзь Наталья Ивановна.

Correspondence address: *Ukraine, 79010, Lvov, 75 Pekarskaya str., Lvov National Medical University named after Danyla Galitsky, Chair of Drug Technology & Biopharmacy. Phone: +38 (032) 276-85-84. E-mail: natali_gudz@ukr.net – Hudz N.I.*

РОЛЬ ОРГАНИЗАТОРА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, УЧЕНОГО, ПЕДАГОГА В РАЗВИТИИ НАУЧНО-ИННОВАЦИОННОГО ПОТЕНЦИАЛА СТРАНЫ: К ЮБИЛЕЮ ПРОФЕССОРА В.С. ГЛУШАНКО

70 лет со дня рождения

Путь, по которому человек хочет идти, – ведет его.

Лао-Цзы, древнекитайский философ

Медицинская наука XXI века, базируясь на современных технологиях, является одной из главных составляющих научно-технического прогресса. Она воздействует на основные демографические показатели, становится визитной карточкой страны, тем самым гарантируя ее устойчивое инновационное социально-экономическое развитие.

Отраслевая медицинская наука имеет достаточно развитый научный потенциал. Среди ученых-медиков есть представители Национальной академии наук Беларуси, Министерства здравоохранения, авторы научных открытий. В плеяде ученых можно выделить имя выдающегося организатора здравоохранения, доктора медицинских наук, профессора Василия Семеновича Глушанко.

Являясь выпускником лечебного факультета Витебского государственного медицинского института (1971 г.), он всю свою профессиональную деятельность (с 1975 г.), связал с Alma Mater: 1975-1997 гг. – старший научный сотрудник, руководитель ОНМИ, ассистент, старший преподаватель, доцент кафедры социальной гигиены и организации здравоохранения, заведующий подготовительным отделением, заместитель декана лечебно-профилактического факультета, руководитель подготовительного отделения; 1999-2006 гг. – декан факультета повышения квалификации и переподготовки кадров (ФПК и ПК).

С 1990 г. и по настоящее время – заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения.

В 1974 г. В.С. Глушанко защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Анализ вызванной биоэлектрической активности головного мозга» (г.Львов).

В 1992 г. успешно защитил диссертацию «Теоретические, социально-гигиенические и организационные аспекты проблемы пограничных нервно-психических расстройств» по специальности «Социальная гигиена и организация здравоохранения» в ЦОЛИУВ (г. Москва) на соискание

ученой степени доктора медицинских наук, а уже в 1993 г. Глушанко В.С. было присвоено ученое звание профессора и выдан первый в системе белорусского здравоохранения аттестат профессора по общественному здоровью и здравоохранению.

Научное обеспечение реализации Национальной программы демографической безопасности Республики Беларусь

Наука является основным ресурсом экономики, а белорусские ученые вносят весомый вклад в дело национальной безопасности государства. Для достижения целей устойчивого социально-экономического развития необходимы прогрессивные идеи, результативные проекты. Именно этими критериями руководствовался президент Республики Беларусь А. Г. Лукашенко, давая ответственное поручение в 2006 году по разработке Национальной программы демографической безопасности, главная цель которой – решение задач сохранения и укрепления здоровья, повышение социально-трудового потенциала и продолжительности жизни населения.

Профессор Глушанко В.С. под кураторством вице-премьера Совета Министров Республики Беларусь, профессора Косинца А.Н., совместно с профессором Подпаловым В.П. создали первую «Национальную программу демографической безопасности Республики Беларусь на 2007-2010 гг.», утвержденную Указом Президента Республики Беларусь. Благодаря усилиям выдающихся ученых, развитию медицины и медицинской науки, мы получаем сегодня устойчивые цифры снижения смертности и повышения рождаемости в стране, а такой показатель, как младенческая смертность, в Беларуси один из лучших в мире.

Выполняя функцию председателя экспертной комиссии Министерства здравоохранения Республики Беларусь по проблемам организации здравоохранения, научным исследованиям и разработкам, направленным на обеспечение деятельности Министерства здравоохранения, доктор медицинских наук, профессор В.С. Глушанко занимается вопросами совершенствования управления наукой, планирования и координации ключевых для практического здравоохранения научных исследований, повышения результативности научно-инновационного развития медицины.

Научная и инновационная деятельность профессора В.С. Глушанко как инструмент реализации национальных приоритетов

Потенциал научных исследований, их эффективность и практическая значимость работ доктора медицинских наук, профессора В.С. Глушанко многогранны. Им опубликовано более 600 научных и учебно-методических трудов, сделано более 300 докладов на международных, республиканских и региональных конференциях.

Следует отметить плодотворную научно-организационную и научно-общественную деятельность данного ученого. На протяжении многих лет профессор В.С. Глушанко является членом двух Советов по защите докторских диссертаций по общественному здоровью и здравоохранению (Д 03.15.05) и фармации (Д 03.16.02); членом секции учебно-методического объединения высших медицинских учреждений образования; членом Совета Белорусского общественного объединения организаторов здравоохранения; членом областной комиссии по демографической безопасности Витебского облисполкома; членом рабочей группы Министерства здравоохранения по разработке стратегии развития здравоохранения Республики Беларусь до 2020 года.

Василий Семенович входит в состав редакционных советов ведущих рецензируемых журналов Республики Беларусь («Вопросы организации и информатизации здравоохранения», «Вестник ВГМУ», «Вестник фармации») и Российской Федерации («Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики», «Экономика здравоохранения и ОМС»).

Под председательством профессора В.С. Глушанко функционирует проблемная комиссия по научно-исследовательской работе (НИР) «Организация, управление и экономика здравоохранения», которая в своей деятельности интегрирует решение теоретических и прикладных задач

Профессор В.С. Глушанко с выпускниками факультета подготовки иностранных граждан ВГМУ 2011 года.

оптимизации развития медико-фармацевтического комплекса Республики Беларусь.

В Государственном реестре НИОК (Т)Р зарегистрирована тема НИР «Организационные, медицинские и фармацевтические составляющие интегрированной профилактики социальной патологии» (№ гос. регистрации: 20130237 от 25.03.2013 г.), а также тема НИР по проблемам высшей школы «Инновационные составляющие модернизации преподавания дисциплин: «Общественное здоровье и здравоохранение», «История медицины» и «История фармации» (№ гос. регистрации: 20130897 от 11.06.2013 г.). В качестве исполнителей темы НИР заявлен весь профессорско-преподавательский состав кафедры, а также сотрудники кафедр экономики и организации фармации, военной и экстремальной медицины.

При непосредственном участии доктора медицинских наук, профессора В.С. Глушанко разработано 11 Информационно-аналитических моделей изучения медицинских технологий, применяемых в различных областях медицины, фармации и здравоохранения: «Унифицированный носитель информации для изучения медицинской технологии», «Информационно-методические модели для изучения анестезиологической помощи», «Программа исследования социально-гигиенических и организационных аспектов медицинских технологий в хирургии», «Информационная модель комплексного социально-гигиенического исследования эффективности специализированной медицинской помощи больным с заболеваниями, передаваемыми половым путем», «Структурно-функциональная модель исследования медицинских технологий в офтальмологии», «Алгоритм исследования медико-организационных аспектов оказания медицинской помощи при травматических повреждениях», «Информационно-методические модели для изучения неврологической помощи при острых нарушениях мозгового кровообращения», «Программа исследования деятельности дневных стационаров», «Система лекарственного обеспечения: профессиональная оценка», «Информационно-аналитическая модель изучения качества жизни женщин и результативности использованных медико-организационных технологий в онкомаммологии», «Программно-целевая модель социально-медицинского анализа жизнедеятельности пациентов и эффективности общей врачебной практики».

Комплексная интеграция научных, организационно-методических мероприятий, медицинских технологий позволяет дать яркую картину состояния общественного здоровья и демографических процессов, выяснить тенденции и определить наиболее рациональные пути развития здравоохранения.

Управленческая деятельность доктора медицинских наук, профессора В.С. Глушанко как симбиоз прогрессивных принципов и форм управления

Более четверти века профессиональная деятельность доктора медицинских наук, профессора В.С. Глушанко непрерывно связана с кафедрой общественного здоровья и здравоохранения УО «Витебский государственный медицинский университет», успех которой зависит от мудрого и умелого руководства. Кафедра общественного здоровья и здравоохранения является общеуниверситетской и выпускающей кафедрой, осуществляющей преподавание на 5 факультетах.

Будучи современным руководителем, профессор Глушанко В.С. умеет предвидеть будущее и увидеть целостную картину условий, в которых ему предстоит работать, выработать необходимый алгоритм поведения; способен добиваться максимального результата в короткие сроки, взаимодействуя с персоналом и коллегами, в тесном сотрудничестве с Министерством здравоохранения.

Под патронажем профессора В.С. Глушанко кафедра активно и широко исследует медико-демографические показатели, занимается вопросами организации медицинской помощи, управления, маркетингом; разрабатывает оценочный механизм медицинского обслуживания населения, изыскивает пути улучшения его качества на основе изучения передовых медицинских технологий. Данные направления деятельности осуществляется на различных уровнях: университетском, областном и республиканском.

Знание достижений отечественной и зарубежной науки и практики позволяет ему успешно применять широкий арсенал традиционных и инновационных форм и методов обучения: проблемных лекций, лекций с разбором ситуаций, творческих заданий, олимпиад, деловых имитационных игр, портфолио и др.

Усилиями данного ученого впервые в истории высшего фармацевтического образования Республики Беларусь был введен курс «История фармации». В 2008 г. была впервые разработана и утверждена «Типовая учебная программа для высших учебных заведений по специальности 1 – 79 01 08 Фармация». В 2003/2004 учебном году впервые начато преподавание курса «История медицины и фармации» на английском языке. Издан курс лекций «История медицины и фармации» для студентов всех факультетов.

Для обеспечения преподавания дисциплин «Общественное здоровье и здравоохранение», «История медицины» и «История фармации» в начале XXI века издано 30 учебных и учебно-методических пособий, в частности: 2 монографии, 2 курса лекций, 1 учебник, 3 методические разработки, 9 учебно-методических пособий, 1 пособие на английском языке, 1 электронная версия курса лекций, 1 электронная версия учебника на английском языке, 5 инструкций по примене-

Профессор В.С. Глушанко перерыве между лекциями со студентами 6 курса лечебного факультета ВГМУ (выпуск 2015 года).

нию. Подготовлен в соавторстве национальный учебник по дисциплине «Общественное здоровье и здравоохранение».

При кафедре многие годы работает общеуниверситетский учебно-методический и информационный кабинет по формированию здорового образа жизни (УМИК по ФЗОЖ) в тесном содружестве с учебной, клинической и воспитательной частью университета. Ежегодно силами студентов осуществляется подготовка средств по вопросам медико-гигиенического обучения и воспитания населения, проводится ежегодный смотр-конкурс лучших работ по формированию убеждений и навыков здорового образа жизни. Успешно функционирует дисциплина по выбору «Образ жизни, здоровье и успех». Вся эта широкомасштабная деятельность способствует созданию условий для улучшения здоровья населения, широкой информированности о факторах риска, угрожающих здоровью, пропаганды здорового образа жизни, формированию самосохранительного поведения, улучшению воспроизводства населения, сокращению уровня смертности, увеличению ожидаемой продолжительности жизни, повышению качества и доступности услуг системы здравоохранения.

С целью привития навыков экономического мышления, развития лидерского потенциала, профессионально-значимых качеств студентов кафедрой организовано проведение дисциплины по выбору «Школа менеджмента»; открыта магистратура по специальности «Общественное здоровье и здравоохранение».

Научно-педагогическая школа профессора В.С. Глушанко

В любой сфере деятельности наличие лидера – основа успеха, а в науке все в основном держится на руководителях научных школ, генераторах идей. Воспитать специалиста, подготовить его к успешной научной деятельности, может только преподаватель, сочетающий лучшие качества ученого и педагога. Научно-педагогическая школа профессора В.С. Глушанко «Организация, управление и экономика здравоохранения» обеспечивает интеграцию образования, науки и практики на основе результативной реализации фундаментальных и прикладных научных исследований в области общественного здоровья, демографии, организации, управления и экономики здравоохранения, истории медицины, фармации и здравоохранения.

Обладая талантом педагога-новатора, профессор Глушанко В.С. воспитывает у молодых ученых умение отвечать на новые вызовы времени, работать в коллективе, формировать лидерские качества, присущие успешным организаторам системы охраны здоровья населения. Обладая высоким профессионализмом, он умело сочетает педагогическую, научную, образовательную и общественную деятельность. Охотно, с энтузиазмом делится своим мастерством с молодыми преподавателями. На протяжении последних лет выполняет функции наставника в «Школе молодого преподавателя», передавая свой опыт и навыки, вдохновляя своим трудолюбием и усердием.

Под руководством профессора В.С. Глушанко защищено 12 кандидатских и докторских диссертаций. Являясь результатом большой исследовательской работы, эти труды органически сочетают теоретические обобщения с практической направленностью выводов.

По результатам научных исследований докторантов, аспирантов и соискателей кафедры Министерством здравоохранения утверждены и внедрены в практическое здравоохранение 11 «Инструкций по применению» расчетов интегральных оценок, применения квалиметрических методов, методов оценки социальной и медицинской эффективности как в здравоохранении в целом, так и в отдельных отраслях медицины. Научные направления кафедры общественного здоровья и здравоохранения посвящены исследованию состоянию здоровья населения, проблемам менеджмента, маркетинга, разработке оценочных механизмов качества жизни, медицинского обслуживания населения и ресурсосберегающих технологий.

Профессором Глушанко В.С. осуществляется также огромная плодотворная работа по подготовке кадров на последипломном этапе. Им систематически проводятся занятия на ФПК и ПК для провизоров, заместителей главных врачей, врачей-онкологов, врачей общей практики, врачей-кардиологов, аллергологов, аспирантов, магистрантов, соискателей, клинических ординаторов и других специалистов системы здравоохранения страны.

Преданность делу, принципам, государству

Вся профессиональная деятельность доктора медицинских наук, профессора В.С. Глушанко неразрывно связана с организацией научно обоснованного качественного медицинского обеспечения нашей страны. Многогранная деятельность данного ученого в области медицины и организации здравоохранения признана не только в республике, но и далеко за ее пределами.

Международное сотрудничество является одной из неотъемлемых составляющих прогрессивного развития отрасли. Понимая эффективность тесной кооперации ученых и специалистов разных стран, необходимость координации усилий, доктор медицинских наук, профессор В.С. Глушанко установил тесные связи и контакты с международными медицинскими учреждениями, поддерживает партнерские отношения с иностранными университетами и научными организациями. Список подобного сотрудничества очень широк и по каждому направлению достигнуты определенные результаты.

Профессор В.С. Глушанко участвовал в Международной образовательной программе в г.Стокгольме (Швеция) «Развитие систем здравоохранения - практический подход» (International Training Programme on Health System Development a Practical Approach in Sweden (2005)). Принимал активное участие в создании проекта и заседаниях Круглого стола, посвящённого 10-летию сотрудничества Белорусского Общества Красного Креста и Швейцарского Красного Креста по «Укреплению Службы сестёр милосердия БОКК и развитию интегрированной медико-социальной помощи на дому» (2014 г.); в работе первого координационного Совета по здравоохранению на Евразийском пространстве (г. Москва, октябрь 2015 г.) и др.

Под руководством профессора В.С. Глушанко кафедра участвовала в программе ЕРБ ВОЗ по изучению превентивных служб здравоохранения. На базе кафедры проведены Международная конференция по истории медицины и фармации, республиканская конференция «Качество и эффективность медицинских технологий» и др. Установлено международное сотрудничество с крупными центрами России, Швеции, Дании, Польши, Бельгии, Швейцарии, Австрии, Германии, США.

За успехи в подготовке врачей и провизоров Василий Семенович награжден Дипломами и Почетными грамотами Министерства образования, Министерства здравоохранения, Витебского горисполкома, Белорусского общества «Знание», знаками «Отличник здравоохранения СССР» (1982); «Отличник здравоохранения Республики Беларусь» (2000); «Отличник образования Республики Беларусь» (2004); «Человек Года - 2004» (ВГМУ, 2005); медалью «За заслуги в развитии ВГМУ» (2006); Благодарностью Швейцарского Красного Креста по «Укреплению Службы сестёр милосердия БОКК и развитию интегрированной медико-социальной помощи на дому» (2014); Благодарностью Председателя Октябрьской районной организации Белорусского Общества Красного Креста г. Витебска (2015).

Таким образом, вся многогранная и плодотворная деятельность выдающегося ученого, известного специалиста в области общественного здоровья и здравоохранения, доктора медицинских наук, профессора В.С. Глушанко вносит существенный вклад в обеспечение эффективной деятельности Alma Mater и системы охраны здоровья населения Республики Беларусь, способствуя развитию инновационного потенциала страны посредством интеграции образования, науки и практики на основе результативной реализации фундаментальных и прикладных научных исследований в области общественного здоровья, демографии, организации, управления и экономики здравоохранения, истории медицины, фармации и здравоохранения.

Поздравляем уважаемого Василия Семеновича с юбилеем и желаем ему крепкого здоровья, дальнейших многогранных успехов, долголетия, преданного служения делу!

Ректорат, кафедра общественного здоровья
и здравоохранения УО «ВГМУ»

ВГМУ – ОДИН ИЗ 5 ВУЗОВ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ В МЕЖДУНАРОДНОМ РЕЙТИНГЕ УНИВЕРСИТЕТОВ U-MULTIRANK

ВГМУ вошёл в пятёрку белорусских ВУЗов, попавших в релиз 2016 года глобального рейтинга университетов U-Multirank (Research and Research Linkages Ranking). В этом году в нём принимали участие более 1300 университетов из более чем 90 стран.

Рейтинг U-Multirank поддерживается Еврокомиссией и финансируется в рамках программы Евросоюза «Erasmus+». Его реализацию и сопровождение выполняют сотрудники немецкого Centre for Higher Education (CHE) и нидерландских Center for Higher Education Policy Studies (CHEPS) и Centre for Science and Technology Studies (CWTS).

U-Multirank является скорее не рейтингом в привычном смысле, а престижным справочником ВУЗов всего мира, поскольку U-Multirank не производит ранжирования университетов в явном виде, а предоставляет пользователям (преимущественно абитуриентам) возможность проводить в режиме онлайн персонализированное сопоставление ВУЗов по различным характеристикам.

В рамках «Всемирного профессионального рейтинга университетов» RankPro 2015/2016 университет занял 3-е место среди университетов Республики Беларусь и вошел в ТОР 500 лучших вузов мира.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ ВГМУ ЗАНЯЛ 2 МЕСТО НА ИНТЕРНЕТ-ПРЕМИИ ТИБО-2016 В НОМИНАЦИИ «ОБРАЗОВАНИЕ И НАУКА»

С 2003 года в Республике Беларусь ежегодно проводится масштабный анализ качества содержания белорусского Интернета и выявление лучших сетевых работ – конкурс на лучший интернет-ресурс. 21 апреля в Минске в конгресс-холле бизнес-центра «Виктория» состоялась церемония вручения Интернет-премий XXIII Международного специализированного форума по телекоммуникациям, информационным и банковским технологиям «ТИБО-2016». В этом году лучшие определялись по 12-ти номинациям.

В номинации «Образование и наука» за места на пьедестале боролись 47 проектов. Официальный сайт УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» vsmu.by был удостоен второго места не только в качестве владельца ресурса, но и как его разработчик. Оба диплома начальнику отдела дистанционного обучения ВГМУ Глебу Синькову вручил первый заместитель министра образования Беларуси Вадим Богуш. Первое место в этой номинации занял интернет-портал Белорусского государственного университета. Третье место не присуждалось.

«Интернет-премия «ТИБО» является премией Оргкомитета выставки, ежегодно присуждаемой сетевым работам, созданным в белорусском секторе Интернет за весомые художественные, технологические и социокультурные достижения в области информации, культуры, искусства и образования. С 2003 года в конкурсе приняло участие более 7000 белорусских Интернет-ресурсов.

В январе 2015 года ВГМУ заключил договор с Народной академией основного и высшего образования (PATHE Академия) о подготовке учащихся на территории Шри-Ланки по предметам медико-биологического профиля в соответствии с программой подготовительного курса университета. В 2015-2016 учебном году эту программу осваивают 18 слушателей-граждан Шри-Ланки.

Для оптимизации процесса набора на обучение иностранных граждан, а также с целью подготовки их к вступительным испытаниям в 2016 году ВГМУ запустил программу дистанционного обучения по химии и биологии на английском языке. Программа предусматривает самостоятельное овладение знаниями по методическим рекомендациям и материалам ВГМУ с промежуточным и итоговым контролем преподавателями университета.

В рамках заключенных договоров о межвузовском сотрудничестве осуществляются академические обмены студентами между ВГМУ и университетами Российской Федерации и Республики Казахстан. В июне 2016 года в университет для прохождения производственной практики прибыло более 50 студентов из Самарского, Рязанского медицинских университетов, Дагестанской и Кировской медицинских академий (РФ), Карагандинского медицинского университета и Медицинского университета Астана (Республика Казахстан).

Студенты ВГМУ выезжали на практику в вузы Российской Федерации.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Цель журнала «Вестник ВГМУ» состоит в том, чтобы представить аудитории оригинальные работы ученых ВГМУ, Беларуси, СНГ и других стран, имеющие значение для медицины, нормальной жизнедеятельности и совершенствования преподавания в медицинском вузе. В журнале могут печататься статьи иностранных авторов на английском языке.

Журнал включен в Перечень научных изданий Республики Беларусь по медицинской, фармацевтической и биологической отраслям науки. Вне очереди публикуются научные статьи аспирантов последнего года обучения (включая статьи, подготовленные ими в соавторстве), при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым к научным публикациям издания, а также статьи подписчиков журнала.

Журнал печатает:

• ПОЛНОРАЗМЕРНЫЕ ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ. Такие статьи содержат результаты оригинальных исследований.

• ОБЗОРЫ. Цель обзоров состоит в изложении существа проблемы и ее важности. Изложение материала должно быть доступно специалистам смежных областей. Основное внимание обзоров следует сконцентрировать на результатах современных исследований.

• КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ. Раздел предназначен для публикации результатов наиболее актуальных научных исследований, представляющих особую важность. Желательно, чтобы краткое сообщение не превышало 3-х страниц машинописного текста и содержало не более 2-х иллюстраций. Сообщения должны быть исчерпывающими по своему содержанию и начинаться с небольшого вводного абзаца, убеждающего читателя в необходимости прочтения всего сообщения.

• ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ. Этот раздел журнала содержит материалы переписки с редакцией, касающиеся критических замечаний по поводу опубликованных в журнале работ, или информацию, требующую безотлагательного обсуждения.

• НОВОСТИ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. В этом разделе освещаются вопросы, связанные с научным прогрессом в Республике Беларусь. Публикуются также материалы по результатам прикладных разработок, рекламируется продукция биотехнологической и фармацевтической промышленности и др.

• ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕДСТОЯЩИХ НАУЧНЫХ ФОРУМАХ. Этот раздел предназначен для публикации предварительных сообщений о планируемых научных форумах, представляющих интерес для международной научной общественности.

Направление в редакцию ранее опубликованных или принятых к печати в других изданиях работ не допускается.

Требования к рукописи

Рукопись статьи представляется на русском языке (для иностранных авторов возможно изложение материала на английском языке). Объем полноразмерной оригинальной статьи должен составлять не менее 0,35 авторского листа (14 000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и другие), что соответствует 8-и страницам текста, напечатанного через 2 интервала между строками. Краткие сообщения — 3 страницы, обзор литературы — 15 страниц.

Рукопись статьи должна включать следующие элементы: титульный лист; резюме; фамилию и инициалы автора (авторов), название; введение, основную часть, выводы (заключение); список использованной литературы.

В основной части полноразмерной оригинальной статьи должны быть выделены разделы: «Материал и методы», «Результаты», «Обсуждение». Структура основной части других видов статей определяется авторами. Рекомендуется в объемных работах использовать подзаголовки для того, чтобы выделить содержание отдельных частей.

Титульная страница должна содержать: полное название статьи; сокращенный вариант названия статьи (не более 40-45 знаков); ключевые слова (не более 6), официальное название учреждений, в которых выполнялась работа; сведения об авторах; информацию об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов; декларацию об отсутствии конфликтов интересов; сведения о количестве страниц, рисунков и таблиц; адрес для корреспонденции.

Название статьи должно быть максимально кратким, информативным и точно определять содержание статьи. Ключевые слова для составления указателя приводятся в соответствии со списком Medical Subject Heading (Медицинские предметные рубрики), принятые в Index Medicus. В сведениях для авторов указываются фамилии, имена, отчества авторов, ученые степени и звания, должности, место работы (название учреждения, кафедры, отдела). В адресе для корреспонденции приводятся рабочий почтовый индекс

и адрес, место работы, телефоны, электронный адрес того автора, с кем следует вести редакционную переписку. Адрес для корреспонденции публикуется вместе со статьей.

Структурированное резюме оригинальной научной статьи, включающее разделы «Цель», «Материал и методы», «Результаты», «Заключение», на русском и английском языках (200-250 слов) должно ясно излагать содержание статьи и быть пригодным для опубликования отдельно от статьи, содержать ключевые слова, позволяющие индексировать данную статью. Резюме других видов статей (краткие сообщения, обзоры, случаи из практики) не структурируются, объем их должен составлять не менее 100-150 слов. В резюме на английском языке обязательно указываются фамилии и инициалы авторов на английском языке. Резюме статей, ключевые слова на русском и английском языках, информация об авторах, а также пристатейные библиографические списки размещаются на сайте журнала и отсылаются редакцией в электронные информационные базы для индексации.

В разделе «Введение» оригинальной статьи должен быть дан краткий обзор литературы по данной проблеме, указаны не решенные ранее вопросы, сформулирована и обоснована цель работы и, если необходимо, указана ее связь с важными научными и практическими направлениями. Анализ источников, использованных при подготовке научной статьи, должен свидетельствовать о знании автором (авторами) статьи научных достижений в соответствующей области. Обязательными являются ссылки на работы других авторов. При этом должны присутствовать ссылки на публикации последних лет, включая зарубежные публикации в данной области.

Раздел «Материал и методы» должен содержать детальную характеристику объектов исследований, описание использованных методов, оборудования, диагностических и лечебных технологий. На методики исследований должны быть представлены ссылки. В клинических исследованиях, в которых диагностические или лечебные методы не соответствуют стандартным процедурам, должна быть приведена информация об одобрении комитетом по этике учреждения, в котором выполнялась работа, и об их соответствии Хельсинкской декларации 1975 г. Запрещается в статьях размещать информацию, позволяющую идентифицировать личность пациента (упоминать фамилию и инициалы пациентов, регистрационный номер карты). Представляемые для публикации фотографии также не должны позволять установить личность пациента. Авторы должны информировать пациентов (родителей, опекунов) о возможной публикации материалов, освещающих особенности его/ее заболевания и примененных методов диагностики и лечения, о гарантиях обеспечения конфиденциальности при размещении их в печатных и электронных изданиях, а также о том, что они после публикации будут доступны в сети Интернет. При направлении статьи в редакцию авторы обязаны предоставить письменное информированное согласие пациента на распространение информации и сообщить об этом в статье. При описании экспериментов на животных авторы обязаны размещать в статье информацию о соответствии содержания и использования лабораторных животных при проведении исследования международным, национальным правилам или правилам по этическому обращению с животными учреждения, в котором выполнялась работа. В конце раздела подробно описываются методы статистического анализа.

Раздел «Результаты» должен подробно освещать содержание исследований и их результаты, которые следует отражать, максимально используя рисунки и таблицы. При необходимости раздел может делиться на подразделы (с разъяснительными заголовками).

В разделе «Обсуждение» полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны и сопоставлены с соответствующими известными данными.

Выводы (заключение) должны быть четко сформулированными и в сжатом виде отражать основные полученные результаты с указанием их новизны, преимуществ и возможностей применения.

В статье следует применять только общепринятые символы и сокращения. При необходимости их использования аббревиатуру в тексте необходимо расшифровывать при первом упоминании (это относится также и к реферату). Сокращения в названии можно использовать только в тех случаях, когда это абсолютно необходимо. Все величины выражаются в единицах Международной Системы (СИ). Применяются только международные непатентованные названия лекарственных средств.

Список использованной литературы оформляется в соответствии с ГОСТом – 7.1-2003. Список печатается как отдельный раздел рукописи. Ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте. Порядковые номера ссылок должны быть написаны внутри квадратных скобок (например: [1, 2]). В оригинальных статьях желательно цитировать не более 15-и источников, в обзорах литературы – не более 50. В статье не допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ или сами диссертации, т.к. они являются рукописями. Ссылки на тезисы и статьи в малотиражных региональных сборниках можно использовать только при крайней необходимости. Авторы несут полную ответственность за точность и полноту всех ссылок, и точность цитирования первоисточников. Редакция с целью максимального сниже-

ния неполноты или неточности информации в приводимых пристатейных списках литературы проводит в обязательном порядке проверку всех ссылок.

При подготовке текста статьи на компьютере необходимо использовать программы Microsoft Word или Word Perfect. Размеры полей: сверху — 2 см; снизу — 2 см; слева — 2 см; справа — 2 см. Рукопись печатается через два интервала с выделенными жирным заголовками и подзаголовками. Все страницы, начиная с титульной, должны быть последовательно пронумерованы.

Таблицы должны быть отпечатаны на отдельном листе бумаги через два интервала, иметь название и подстрочные примечания (если необходимо). Место, где в тексте должна быть помещена таблица, отмечается квадратом на левом поле, в котором ставится номер таблицы.

Иллюстрации, формулы, уравнения и сноски, встречающиеся в статье, должны быть пронумерованы в соответствии с порядком цитирования в тексте. На обороте каждой иллюстрации следует указать «верх», номер рисунка, а также фамилию первого автора. Толщина линий на рисунках должна быть такой, чтобы после уменьшения она составила 0,2 мм. Размеры рисунков не должны превышать 24x40 см, однако полезно помнить, что для простых графиков конечный горизонтальный размер составляет 6-8 см. К каждому экземпляру статьи следует приложить по одному экземпляру иллюстраций. Копии рисунков и фотографий для второго экземпляра статьи должны содержать все необходимые буквенные и цифровые надписи. В названиях таблиц и рисунков не должно быть сокращений. Непосредственно в таблицах (в заголовках строк или столбцов) или в их названии указывается, какие статистические показатели приводятся. Подписи к рисункам печатаются через два интервала на отдельном листе бумаги. Листы с подписями не скрепляются с самими рисунками. Формат рисунка может быть TIFF, JPEG, CDR; разрешение не менее 300 dpi. Диаграммы выполненные в приложении MS Excel, необходимо представлять в формате .xls и в виде рисунка, что позволит провести их допечатную подготовку. Диаграммы печатаются при помощи монохромной печати, поэтому при их оформлении предпочтительно использовать узорную заливку объектов и различный характер линий.

Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена. Рукопись должна быть визирована всеми авторами. Это означает, что все авторы берут на себя ответственность за содержание публикации.

За правильность приведенных данных ответственность несут авторы. В исключительных случаях, для оценки достоверности результатов, редакция может запросить копии документов, подтверждающих представляемые материалы.

Порядок рецензирования и публикации

Рукописи научных статей, поступающие в редакцию журнала, регистрируются, проходят первичную экспертизу и рецензирование.

1. Первичная экспертиза проводится ответственным секретарем. При первичной экспертизе рассматриваются сопроводительные документы, оценивается соответствие научной статьи профилю журнала, правилам оформления и требованиям, установленным редакцией журнала.

При соответствии рукописи научной статьи профилю журнала, установленным правилам и требованиям она принимается редакцией и направляется на рецензию, в случае несоответствия - статья отклоняется без дальнейшего рецензирования.

2. Все статьи, поступившие в редакцию, проходят через институт рецензирования. Рукописи статей рецензируются независимыми экспертами. Рецензент назначается главным редактором (заместителем главного редактора) журнала из членов редколлегии, редакционного совета. В качестве рецензентов могут привлекаться также ведущие специалисты Республики Беларусь и стран СНГ, имеющие ученую степень. При необходимости могут назначаться дополнительные рецензенты, являющиеся специалистами в отдельных областях. Все рецензенты являются признанными специалистами по тематике рецензируемых материалов и имеют публикации по тематике рецензирования в течение последних трех лет. Рецензирование проводится конфиденциально. Срок рецензирования статей – 1 месяц.

Рецензенты представляют в редакцию рецензию, в которой должны быть отражены актуальность выполненных исследований, полнота и достоверность приводимых сведений, степень новизны результатов, их научная и практическая значимость, экономическая и социальная ценность, а также обоснованные выводы о статье в целом, замечания, а при необходимости – рекомендации по ее улучшению. Автору рецензируемой статьи предоставляется возможность ознакомиться с текстом рецензии. Оригиналы рецензий хранятся в редакции издания в течение пяти лет.

По запросам экспертных советов редакция предоставляет копии рецензий в ВАК Республики Беларусь, ВАК Российской Федерации, ВАК Украины.

3. Редакция в обязательном порядке высылает рецензии авторам рукописей в электронном или пись-

менном виде без указания фамилии специалиста, проводившего рецензирование. Авторы имеют право указать в сопроводительном письме имена тех специалистов, кому, по их мнению, не следует направлять рукопись на рецензию в связи с возможным, как правило, профессиональным, конфликтом интересов. Данная информация является строго конфиденциальной и принимается во внимание редакцией при организации рецензирования.

4. Автор в срок до одного месяца должен представить в редакцию исправленную рукопись, которая направляется на повторное рецензирование. После получения положительного заключения рецензентов окончательное решение о целесообразности публикации принимается редакционной коллегией. В случае несогласия с мнением рецензентов автор имеет право предоставить аргументированный ответ в редакцию журнала, который будет рассмотрен редакционной коллегией. Неспособность или нежелание автора учесть обоснованные замечания и рекомендации рецензентов является основанием для отклонения статьи от дальнейшего рассмотрения.

В спорных случаях статья может направляться на рецензию дополнительному рецензенту. На заседании редакционной коллегии при решении вопроса о допуске статьи к публикации рассматриваются все полученные рецензии, а также ответы автора. В случае получения трех отрицательных рецензий рукопись больше не рассматривается редакционной коллегией.

5. После принятия редакционной коллегией решения о допуске статьи к публикации ответственный секретарь информирует об этом автора и указывает сроки публикации. В случае отказа в публикации статьи редакция направляет автору мотивированный отказ.

6. Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала. Подготовленный к печати текст статьи, с внесенными редакцией правками, направляется авторам для одобрения в формате PDF по электронной почте. Авторские правки и подтверждение должно поступить в редакцию в течение 5 дней. По истечении указанного срока редакция будет считать, что авторы одобрили текст.

7. Статьи публикуются в порядке поступления, с учетом сроков доработки рукописей авторами после рецензирования. Вне очереди публикуются научные статьи аспирантов последнего года обучения (включая статьи, подготовленные ими в соавторстве), при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым к научным публикациям издания.

Рекламные статьи, а также статьи, финансируемые фирмами-производителями и/или их дистребьютерами, к рассмотрению не принимаются.

Авторам отсылается электронная копия опубликованной статьи в формате PDF.

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Правила для авторов в 2014 г. изменены и приведены в соответствие с «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», сформулированными Международным комитетом редакторов медицинских журналов.

Подписано в печать 16.06.2016 г. Формат 1/8.
Бумага офсетная. Гарнитура «Таймс». Усл.печ. л. 14,18
Тираж 200 экз. Заказ
Издатель и полиграфическое исполнение УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».
Лицензия ЛП № 02330/453 от 30.12.2013.
Адрес: пр-т Фрунзе, 27, 210023, г. Витебск.
При перепечатке материалов ссылка на «Вестник ВГМУ» обязательна.