

ISSN 2304-0882

Верхневолжский МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Межрегиональный
научно-практический рецензируемый журнал

3

Том 21
2022

ВЕРХНЕВОЛЖСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

UPPER VOLGA MEDICAL JOURNAL

Том 21 • Вып. 3 • 2022

Volume 21 • Issue 3 • 2022

УЧРЕДИТЕЛЬ ЖУРНАЛА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА

Г. С. Джулай, д-р мед. наук, проф. (*главный редактор*)
В. А. Румянцев, д-р мед. наук, проф. (*зам. главного редактора*)
Р. В. Майоров, д-р мед. наук, доц. (*ответственный секретарь*)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

председатель редакционной коллегии – ректор Л. В. Чичановская, д-р мед. наук, проф.
Ю. А. Алексеева, д-р мед. наук, проф.
А. В. Асеев, д-р мед. наук, доц.
Д. В. Баженов, член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф.
О. Н. Бахарева, канд. мед. наук, доц.
В. В. Богатов, д-р мед. наук, проф.
Б. Н. Давыдов, член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф.
М. А. Демидова, д-р мед. наук, проф.
И. А. Жмакин, канд. мед. наук, доц.
А. Г. Иванов, д-р мед. наук, проф.
О. В. Иванова, д-р мед. наук, проф.
Ю. И. Казаков, д-р мед. наук, проф.
В. Л. Красненков, д-р мед. наук, проф.
Е. С. Мазур, д-р мед. наук, проф.
В. К. Макаров, д-р мед. наук, проф.
М. Б. Петрова, д-р биол. наук, проф.
А. А. Родионов, канд. мед. наук, доц.
Г. Н. Румянцева, д-р мед. наук, проф.
Р. Н. Чирков, д-р мед. наук, доц.
В. М. Червинец, д-р мед. наук, проф.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Д. М. Аронов (Москва)
Ю. В. Белов (Москва)
М. А. Бутов (Рязань)
И. С. Глазунов (Москва)
В. К. Гостицев (Москва)
И. П. Дуданов (Санкт-Петербург)
П. О. Казанчян (Москва)
Л. П. Кисельникова (Москва)
И. Г. Козлов (Москва)
О. Е. Коновалов (Москва)
С. М. Кушнир (Израиль)
В. К. Леонтьев (Москва)
В. А. Максимов (Москва)
В. А. Милягин (Смоленск)
Л. С. Намазова-Баранова (Москва)
В. В. Никифоров (Москва)
В. И. Орел (Санкт-Петербург)
А. И. Парфенов (Москва)
О. В. Рыбальченко (Санкт-Петербург)
В. В. Рыбачков (Ярославль)
С. Рихтер (Германия)
Г. А. Сидоров (Курск)
В. Хоффманн (Германия)
Н. П. Шабалов (Санкт-Петербург)
И. А. Шамов (Махачкала)
Л. А. Щеплягина (Москва)
В. В. Яснецов (Москва)

ИЗДАЕТСЯ ПРИ СОТРУДНИЧЕСТВЕ

С МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ТВЕРСКОЙ ОБЛАСТИ И ВРАЧЕБНОЙ ПАЛАТОЙ ТВЕРСКОЙ ОБЛАСТИ

ИЗДАТЕЛЬ:

Редакционно-издательский центр
Тверского государственного медицинского университета
Редактор Т. В. Бродская
Оригинал-макет подготовила О. Г. Ткаченко
Дизайн обложки О. А. Виноградова
170100, г. Тверь, ул. Советская, дом 4,
тел. (4822) 32-12-03, e-mail: grc.tver@mail.ru
Подписано в печать 28.09.22. Дата выхода 29.09.22
Формат 60 × 84/8. Усл.-печ. л. 6,93.
Тираж 500 экз. (1-й завод, с 1 по 30 экз.) Заказ 25.
Отпечатано: типография редакционно-издательского центра
Тверского государственного медицинского университета

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

170100, г. Тверь, ул. Советская, дом 4,
тел. (4822) 34-34-60, e-mail: tgmu-nauka@mail.ru
сайт: <http://medjournal.tvergma.ru/>

ИЗДАНИЕ ЗАРЕГИСТРИРОВАНО

в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
(ПИ № ФС77-67143 от 16 сентября 2016 г.)

ISSN 2304-0882



СОДЕРЖАНИЕ	стр.	CONTENTS
<p align="center">СТОМАТОЛОГИЯ</p> <p><i>Т. С. Кочконян, Д. А. Доменюк, Т. Д. Дмитриенко</i> Особенности фенотипических признаков и стоматологического статуса детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани</p> <p><i>К. Г. Саввиди, Н. И. Чеканов</i> Структурная организация соединительнотканного покрова протезного ложа на верхней челюсти у пожилых пациентов с полной потерей зубов</p> <p><i>Д. Д. Теремов</i> Патология челюстно-лицевой области на фоне антирезорбтивной терапии бисфосфонатами</p>	3 6 11	<p align="center">STOMATOLOGY</p> <p><i>T. S. Kochkonyan, D. A. Domenyuk, T. D. Dmitrienko</i> Features of phenotypic signs and dental status in children with undifferentiated connective tissue dysplasia</p> <p><i>K. G. Savvidi, N. I. Chekanov</i> Structural organization of the connective tissue cover of the prosthetic bed on the upper jaw in elderly patients with total tooth loss</p> <p><i>D.D. Teremov</i> Pathology of the maxilla-facial area on the background of anti-resorption therapy with bisphosphonates</p>
<p align="center">РАЗНОЕ</p> <p><i>И. Ю. Торшин, О. А. Громова</i> Молекулярные механизмы действия микронутриентов в поддержке соединительной ткани</p> <p><i>Д. В. Ганзя, Л. В. Чичановская, В. М. Червинец, Ю. В. Червинец, О. Н. Бахарева, К. Б. Сорокина, А. А. Соколов</i> Взаимосвязь особенностей микробиоты кишечника и уровня мнестических нарушений у больных ишемическим инсультом</p> <p><i>О. М. Чистякова, Л. Ю. Гребенщикова, О. В. Радков</i> Клинико-патоморфологические ассоциации досрочного преждевременного разрыва плодных оболочек и реализации внутриутробной инфекции</p> <p><i>Г. Е. Бордина, Е. Г. Некрасова, Н. П. Лопина, В. С. Богочанов, Е. Р. Рябкина</i> Анализ химической структуры препаратов для ботулинотерапии</p>	15 21 25 29	<p align="center">MISCELLANIOUS</p> <p><i>I. Yu. Torshin, O. A. Gromova</i> Molecular mechanisms of micronutrients action in support of connective tissue</p> <p><i>D. V. Ganzya, L. V. Chichanovskaya, V. M. Chervinets, Yu. V. Chervinets, O. N. Bakhareva, K. B. Sorokina, A. A. Sokolov</i> Relationship features of the colonic microbiota and the mnesic disorders in patients with ischemic stroke</p> <p><i>O. M. Chistyakova, L. Yu. Grebenshikova, O. V. Radkov</i> Clinical and pathomorphological associations of preterm premature of fetal membranes and implementation intrauterine infection</p> <p><i>G. E. Bordina, E. G. Nekrasova, N. P. Lopina, V. S. Bogochanov, E. R. Ryabkina</i> Analysis of the chemical structure of drugs for botulinum therapy</p>
<p align="center">В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ</p> <p><i>М. Н. Кудряшова, О. А. Судакова, М. А. Демидова</i> Некоторые аспекты обращения биологически активных добавок к пище</p>	34	<p align="center">FOR PRACTITIONERS AID</p> <p><i>M. N. Kudrayshova, O. A. Sudakova, M. A. Demidova</i> Some aspects of circulation of biologically active food additives</p>
<p align="center">СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ</p> <p><i>А. А. Юсуфов, М. И. Медведева, А. А. Плюхин, П. Е. Филиппова, А. С. Тюрикова</i> Болезнь Кароли: клиническое наблюдение</p>	38	<p align="center">CASE REPORTS</p> <p><i>A. A. Yusufov, M. I. Medvedeva, A. A. Plyukhin, P. E. Filippova, A. S. Tyurikova</i> Caroli's disease: a case report</p>
<p align="center">ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ</p> <p><i>В. Д. Пантелеев, О. А. Самошин, А. М. Морозов</i> Врачебная Палата Тверской области и государственно-общественное управление здравоохранением</p>	43	<p align="center">HISTORY OF MEDICINE</p> <p><i>V. D. Panteleev, O. A. Samoshin, A. M. Morozov</i> Medical Chamber of the Tver region and state-public health management</p>
<p align="center">ВЫСШЕЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ</p> <p><i>Н. В. Кругова, Л. В. Степанова, Е. Р. Красавина</i> Правовые аспекты разграничения врачебной ошибки и несчастного случая при осуществлении профессиональной деятельности медицинских работников</p> <p><i>А. А. Бибикова, Д. В. Баженов, В. М. Калининченко, С. А. Ульяновская, А. А. Медведева, Н. В. Блинова, И. О. Благодрава</i> Анатомический музей Тверского государственного медицинского университета: площадка учебно-воспитательной работы кафедры анатомии</p>	47 50	<p align="center">HIGHER MEDICAL EDUCATION</p> <p><i>N. V. Krugova, L. V. Stepanova, E. R. Krasavina</i> Legal aspects of the distinction between medical error and accident in medicine</p> <p><i>A. A. Bibikova, D. V. Bazhenov, V. M. Kalinichenko, S. A. Ulyanovskaia, A. A. Medvedeva, N. V. Blinova, I. O. Blagoravova</i> Anatomical museum of Tver State Medical University: platform of educational activity of the department of anatomy</p>
<p align="center">ПАМЯТНЫЕ ДАТЫ</p> <p><i>А. Г. Иванов, В. М. Калининченко, Е. Д. Аксенова, Н. Д. Баженов</i> Слово о Дмитрие Васильевиче Баженове (К 80-летию со дня рождения)</p> <p><i>К 70-летию профессора Н. А. Сергеева</i></p>	56 59	<p align="center">MEMORABLE DATES</p> <p><i>A. G. Ivanov, V. M. Kalinichenko, E. D. Aksenova, N. D. Bazhenov</i> A word about Dmitry Vasilievich Bazhenov (On the 80-th anniversary)</p> <p><i>On the 70-th anniversary of professor N. A. Sergeev</i></p>

Т. С. Кочконян¹, Д. А. Доменюк², Т. Д. Дмитриенко³

¹ Кафедра ортопедической стоматологии

ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России,

² Кафедра стоматологии общей практики и детской стоматологии

ФГБОУ ВО Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России,

³ Кафедра ортопедической стоматологии и ортодонтии Института НФМО

ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России

ОСОБЕННОСТИ ФЕНОТИПИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ И СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ДЕТЕЙ С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Статья представляет результаты изучения особенностей фенотипических признаков и стоматологического статуса у 114 детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани в возрасте от 12 до 17 лет, распределенных на 3 группы с учетом степени тяжести дисплазии. Установлено, что распространенность внешних фенотипических проявлений дисплазии у детей определяется степенью выраженности патологии с наиболее частой встречаемостью признаков при дисплазии тяжелой степени. В этих случаях она превышает аналогичные показатели детей с легкой степенью дисплазии в 1,17–9,50 раза, с умеренной степенью — в 1,03–4,89 раза.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани; сужение зубных дуг; нёбный свод; аномалии окклюзии.

T. S. Kochkonyan¹, D. A. Domyuk², T. D. Dmitrienko³

¹ Kuban State Medical University,

² Stavropol State Medical University,

³ Volgograd State Medical University

FEATURES OF PHENOTYPIC SIGNS AND DENTAL STATUS IN CHILDREN WITH UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

The article presents the results of studying the features of phenotypic signs and dental status in 114 children with undifferentiated connective tissue dysplasia aged 12 to 17 years, divided into 3 groups, taking into account the severity of dysplasia. It has been established that the prevalence of external phenotypic manifestations of dysplasia in children is determined by the severity of the pathology with the most frequent occurrence of signs in severe dysplasia. In these cases, it exceeds similar indicators of children with mild dysplasia by 1.17–9.50 times, with a moderate degree — by 1.03–4.89 times.

Key words: connective tissue dysplasia; narrowing of the dental arches; palatine vault; occlusion anomalies.

Введение

Распространенность различных проявлений дисплазии соединительной ткани (ДСТ) в настоящее время достигает 37,5 %, она является одной из причин роста инвалидности в детской популяции населения [1].

В многочисленных научных исследованиях показано влияние состояния соединительной ткани на органы челюстно-лицевой области и формирование различных патологических состояний [2–3]. В частности, представлены данные о биометрических особенностях зубных дуг и свода твердого неба как при вариантах физиологической окклюзионной нормы, так и у детей с дисплазией соединительной ткани [4–6].

В исследованиях специалистов представлен подробный анализ корреляционных связей между наи-

более распространенными фенотипическими (внешними) признаками, среди которых особое значение отводится гипермобильности суставов, патологическим изменениям со стороны костно-мышечной системы, с патологическими изменениями в полости рта [7–8].

В то же время клиницистам-стоматологам для определения рациональных методов комплексного обследования и лечения в повседневной практике необходим минимальный набор основных фенотипических внешних проявлений ДСТ, взаимосвязанных с патологией окклюзионных взаимоотношений.

Цель исследования: определить основные особенности внешних фенотипических признаков и стоматологического статуса у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ).

Материал и методы исследования

Проведено обследование 114 детей с синдромом НДСТ в возрасте от 12 до 17 лет. Диагноз НДСТ установлен врачом-педиатром по результатам комплексной оценки состояния здоровья (Приказ Минздрава РФ № 621 от 30 декабря 2003 года).

С учетом рекомендаций специалистов (Кадурина Т. И., Горбунова В. Н., 2008) определялась степень выраженности ДСТ, основанной на суммировании баллов внешних фенотипических признаков коллагенопатий, с распределением обследуемых детей на группы.

У 43 детей (1 группа) была определена легкая степень ДСТ, при которой суммарная составляющая балльной оценки не превышала 12 баллов. Во 2-ю группу вошли 39 человек с умеренной степенью ДСТ, у которых балльная оценка находилась в цифровом диапазоне от 13 до 23 баллов. При увеличении суммарной составляющей свыше 24 баллов детей относили к 3-й группе (32 пациента).

Из внешних фенотипических проявлений ДСТ оценивали тип конституции, эктодермальные признаки, состояние челюстно-лицевой области, костно-суставной системы. Определяли встречаемость признаков.

В статистическом анализе использованы методы описательной статистики.

Результаты исследования

Анализируя результаты оценки физического развития детей с НДСТ, установили, что у 48 человек был астенический тип конституции, что составило $42,11 \pm 4,62$ % от общего количества обследованных детей.

Следует отметить неравнозначное распределение признаков НДСТ у детей с различной степенью выраженности НДСТ. У детей 1-й группы с легкой степенью дисплазии астенический тип был выявлен у 8 человек, что составило 7,0 % от обследованных детей или 18,6 % от числа детей 1-й группы. У детей 2-й группы астенический тип телосложения был выявлен в 17 случаях (14,9 % от общего числа обследованных или 43,6 % от числа детей данной группы). При выраженной степени НДСТ (3-я группа исследования) астения определялась у 23 человек, что составляло уже 71,9 % от числа детей данной группы.

Обращает на себя внимание тот факт, что при астении, как правило, отмечались изменения со стороны грудной клетки. Ее форма была уплощенной и узкой с реберным углом, близким к прямому. Отмечалось нарушение архитектоники костной ткани.

Таким образом, у детей с НДСТ нормосомия характерна только при ее легкой степени, при выраженной ее степени частота нормосомии не превышает 30 % от общего числа обследованных детей.

Анализ результатов оценки массы тела показал, что ее дефицит был выявлен в 50 случаях (43,9 % от числа обследованных детей с НДСТ). При этом у детей с легкой степенью НДСТ дефицит массы тела был выявлен только у 6 человек (13,9 %), в то время, как у детей 3-й группы исследуемый показатель состав-

лял около 60,0 % и определялся у 19 из 32 детей с выраженной степенью дисплазии.

В числе эктодермальных проявлений НДСТ у обследованных детей преобладали такие показатели, как голубые склеры, мягкие ушные раковины, изменения со стороны кожных покровов. Такой признак, как «голубые склеры», был выявлен у 14 детей 1-й группы (32,6 %), у 16 человек из 39 детей 2-й группы (41,0 %) и у 18 детей 3-й группы (56,3 %). Признак «мягкие ушные раковины» определялись у 7 детей 1-й группы (16,3 %), у 11 пациентов 2-й группы (28,2 %) и у 19 человек 3-й группы (59,4 %).

Изменения со стороны кожных покровов отмечались у 4 детей 1-й группы (9,3 %), у 14 детей 2-й группы (35,9 %) и у 20 детей 3-й группы (62,5 %), при этом наиболее частыми проявлениями нарушений кожного покрова у детей с НДСТ была легкая степень гиперэластичности кожного покрова, тонкая и бархатистая кожа, симптом «папиросной бумаги».

Результаты оценки частоты встречаемости и характера эктодермальных фенотипических признаков НДСТ у детей позволяют утверждать, что наибольшая представленность стигм дисэмбриогенеза имела место у детей 3-й группы, что указывает на поражение рыхлой соединительной ткани.

К наиболее выраженным фенотипическим признакам НДСТ по состоянию полости рта у обследованных детей относили аномалии окклюзионных взаимоотношений, сужение зубных дуг, высокий (готический) небный свод, патологию твердых тканей зубов кариозного и некариозного генеза. Аномалии окклюзии были выявлены у 29 детей (67,4 %) 1-й группы, сужение зубных дуг, как на одной, так и на обеих челюстях определялось в 31 случае (72,1 %), некариозные поражения были выявлены у 9 человек (20,9 %), а декомпенсированная форма кариеса отмечалась в 4 случаях (9,3 %). У детей 2-й группы аномалии окклюзии встречались в 34 случаях из 39 (87,2 %). Сужение зубных дуг было отмечено у 32 человек (82,1 %), а увеличение высоты свода твердого неба имело место у 30 детей (76,9 %). Некариозные поражения твердых тканей зубов были выявлены в 13 случаях (33,3 %), а декомпенсированная форма кариеса отмечалась у 8 детей (20,5 %).

Практически все изученные показатели детей 3-й группы превышали показатели детей 1-й и 2-й групп. Окклюзионные нарушения определялись в 30 случаях (93,8 %), сужение зубных дуг и «высокое» небо (долихопалатинальный тип) — в 27 (84,4 %). Различные проявления некариозных поражений твердых тканей зубов определялись в 15 случаях (46,9 %), а декомпенсированная форма кариеса имела место у 11 пациентов (34,4 %).

Заключение

У детей с синдромом НДСТ диагностически наиболее значимыми внешними фенотипическими признаками являются астенический тип конституции, сочетающийся с дефицитом массы тела, гиперрастяжимость кожи и аномалии ушных раковин. К основным видам патологии зубочелюстной системы можно

отнести аномалии окклюзии, уменьшение трансверсальных размеров зубных дуг, высокий (долихоплатинальный) тип небного свода, некариозные поражения твердых тканей зубов различного генеза. Распространенность внешних фенотипических проявлений у детей определяется степенью выраженности патологии с наиболее частой встречаемостью признаков при тяжелой степени НДСТ, которые превышают аналогичные показатели детей с легкой степенью НДСТ в 1,17–9,50 раза, а при умеренной степени НДСТ – в 1,03–4,89 раза.

Литература/References

1. Кадурина Т. И., Горбунова В. Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. — Санкт-Петербург: Издательство «ЭлБи». 2009: 704.
2. Давыдов Б. Н., Доменюк Д. А., Дмитриенко С. В. Антропометрические особенности челюстно-лицевой области у детей с врожденной патологией в периоде прикуса молочных зубов. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2018; 17(2): 5–12.
3. Давыдов Б. Н., Доменюк Д. А., Дмитриенко С. В. Морфологические особенности строения лицевого скелета и клиничко-диагностические подходы к лечению зубочелюстных аномалий у детей в период раннего сменного прикуса. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2019; 19(1): 26–38.
4. Давыдов Б. Н., Доменюк Д. А., Дмитриенко С. В., Кондратьева Т. А., Арутюнян Ю. С. Кефалометрические особенности проявления дисплазии соединительной ткани у детей и подростков. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2020; 20(3): 174–183.
5. Давыдов Б. Н., Доменюк Д. А., Дмитриенко С. В., Кондратьева Т. А., Арутюнян Ю. С. Оптимизация диагностики заболеваний пародонта у детей с дисплазией соединительной ткани по результатам рентгеноморфометрических и денситометрических исследований. *Пародонтология*. 2020; 25(4): 266–275.
6. Kochkonyan T.S., Al-Harazi G. Morphometric patterns of maxillary apical base variability in people with various dental arches at physiological. *Archiv EuroMedica*. 2021; 11(4): 123–129. <https://dx.doi.org/10.35630/2199-885X/2021/11/4.29>.
7. Шкарин В. В., Дмитриенко С. В., Доменюк Д. А., Кондратьева Т. А., Арутюнян Ю. С. Особенности аномалий окклюзии при недифференцированных дисплазиях соединительной ткани. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2020; 2(74): 171–173.
8. Кадурина Т. И., Гнусаев С. Ф., Арсентьев В. Г. Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Проект Российских рекомендаций. Часть вторая. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2016; 11(2): 239–263.

Кочконян Таисия Суреновна (контактное лицо) — к.м.н., доцент кафедры ортопедической стоматологии ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России; 350063, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; Тел. 8-800-444-19-20; e-mail: corpus@ksma.ru.

Поступила 22.05.2022.

К. Г. Саввиди, Н. И. Чеканов

Кафедра стоматологии

ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России

СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННОГО ПОКРОВА ПРОТЕЗНОГО ЛОЖА НА ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ПОЛНОЙ ПОТЕРЕЙ ЗУБОВ

Статья посвящена результатам изучения топографо-анатомических особенностей костной основы протезного ложа в задней трети твердого неба и гистологического исследования строения слизистой оболочки в этой области у 72 пациентов пожилого возраста с полной потерей зубов и 30 препаратов трупного материала. Полученные данные и клинический опыт протезирования при тяжелых клинических условиях свидетельствуют о целесообразности смещения дистальной границы базиса в сторону мягкого неба, ротовая поверхность которого на всем протяжении всегда содержит подслизистую основу и мышечно-сухожильную пластинку.

Ключевые слова: *пожилые пациенты, полная потеря зубов, верхняя челюсть, соединительнотканый покров протезного ложа.*

K. G. Savvidi, N. I. Chekanov

Tver State Medical University

STRUCTURAL ORGANIZATION OF THE CONNECTIVE TISSUE COVER OF THE PROSTHETIC BED ON THE UPPER JAW IN ELDERLY PATIENTS WITH TOTAL TOOTH LOSS

The article is devoted to the results of the study of the topographic and anatomical features of the bone base of the prosthetic bed in the posterior third of the hard palate and the histological study of the structure of the mucous membrane in this area in 72 elderly patients with total tooth loss and 30 preparations of cadaveric material. The obtained data and clinical experience of prosthetics under severe clinical conditions indicate the expediency of shifting the distal border of the base towards the soft palate, the oral surface of which always contains a submucosa and a muscular-tendon plate throughout its length.

Key words: *elderly patients, total tooth loss, upper jaw, connective tissue cover of the prosthetic bed.*

Введение

Одной из сложных проблем ортопедической стоматологии остается протезирование больных пожилого и старческого возраста, полностью утративших зубы. Дело в том, что атрофические процессы в челюстях часто приводят к таким тяжелым клиническим условиям в полости рта, при которых не всегда возможно изготовить качественный протез. Учитывая большое число пациентов с генетически обусловленной дисплазией соединительной ткани (ДСТ), характеризующейся дефектами волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, возникает необходимость изучить это явление и его отсроченные последствия для пациентов с полной потерей зубов [1].

Необходимо отметить, что полные съемные протезы опираются на беззубые челюсти, ткани которых по своей природе не предрасположены к восприятию нагрузки через жесткий базис. Поэтому нередко чрезмерное функциональное раздражение оказывает побочное, а иногда и травматическое действие на ткани протезного ложа, выражающееся в резорбции кости, усилении атрофии альвеолярных отростков и

появлении подвижного фиброзного гребня. Способствовать приспособительной реакции мягких и твердых тканей протезного ложа к восприятию жевательной нагрузки возможно путем применения соответствующих методик получения функциональных оттисков, позволяющих отобразить не только поверхностный рельеф мягких тканей, но и то их функциональное состояние, которое будет иметь место при пользовании полным съемным протезом [2–3].

Цель: проанализировать опыт ортопедического лечения пожилых пациентов с полной потерей зубов, проведенного с учетом топографо-анатомических особенностей костной основы протезного ложа и микроскопического анализа строения слизистой оболочки.

Материалы и методы исследования

Исходя из задач исследования, были созданы две группы исследования — клиническая и лабораторная.

Целенаправленно была выбрана группа из 72 пациентов в возрасте от 61 до 81 года с признаками недифференцированной дисплазии соединительной ткани, в семьях которых у кровных родственников



Рис. 1. Двойные щечные уздечки в области бывших первых премоляров и щечный карман слева у бугра беззубой верхней челюсти



Рис. 2. Дополнительные щечные уздечки в области бывших первых и вторых моляров

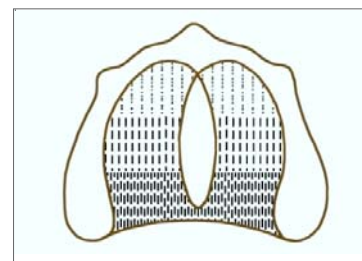


Рис. 3. Схема буферных зон (по Е. И. Гаврилову). Густота штриховки соответствует возрастанию буферных свойств слизистой оболочки твердого неба

отмечалась ранняя потеря зубов. Ортопедическое лечение проводилось с использованием собственных авторских методик на верхней и нижней челюстях [4–5].

Для изучения гистологических данных использовано 30 трупных препаратов лиц обоего пола в возрасте от 61 до 81 года с беззубой верхней челюстью, умерших от различных причин, не связанных с повреждением челюстно-лицевой области и находившихся в морге ГУ «Тверское областное бюро судебно-медицинской экспертизы». Препараты представляли собой мягкий покров беззубой верхней челюсти, охватывающей область бугров верхней челюсти и зоны перехода твердого неба в мягкое. Материал фиксировался в 12 %-ом растворе нейтрального формалина. После фиксации кусочки промывались проточной водой, обезжовивались в спиртах, заливались парафином. Срезы толщиной 10–15 мкм делались в продольном, поперечном направлении, окрашивались гематоксилином-эозином и по Ван Гизону. При помощи окуляр-микрометра АМ-9-2 измеряли толщину эпителиального пласта собственной пластинки слизистой оболочки, размеры соединительнотканых сосочков. Вычисляли их средние значения и стандартные ошибки, рассчитывали показатель извилистости базальной мембраны.

Результаты исследования и обсуждение

В ходе анализа результатов клинических, морфологических и морфометрических исследований установлено, что анатомические свойства слизистой оболочки беззубой верхней челюсти менее вариабельны, чем нижней. Слизистый ее покров, так же как и на нижней челюсти, может прочно срастись с костной основой или быть подвижным, повторять движения прилежащих органов и свободно перемещаться.

На вестибулярной поверхности альвеолярного отростка встречаются разные виды слизистой оболочки. Так, в участке между уздечкой верхней губы и щечными уздечками можно наблюдать как сросшуюся с костной основой неподвижную слизистую, так и подвижную. В переднем отделе вестибулярной поверхности альвеолярного отростка подвижная слизистая повторяет движения губ пассивно. При этом в боковых его отделах от щечной уздечки до крылонижнечелюстной складки вследствие ограниченной подвижности щеки, по сравнению с подвижностью губ, не наблюдается подвижности слизистой, необходимой для клапанообразного завершения

края базиса протеза. Слизистая оболочка передней части альвеолярного отростка взаимосвязана с активностью круговой мышцы рта, т.е. вне зависимости от активности названной мышцы слизистая оболочка может вообще не перемещаться.

На верхней челюсти тяжи слизистой оболочки выявляются, как правило, по средней линии — уздечка верхней губы, по бокам справа и слева в области первых премоляров щечные уздечки. Иногда в области первых и вторых моляров с обеих сторон при большой атрофии можно наблюдать 1–2 аналогичные дополнительные уздечки, одиночные или двойные (рис. 1, 2). При обследовании пациента необходимо обратить внимание на их форму, величину, направление и место прикрепления.

Для устойчивости протеза, прежде всего, имеет значение начальная часть щечно-альвеолярных тяжей слизистой, их ход и направление, соответствующим которым необходимо сделать выемку в базисе протеза. Если этого не делать, то может наблюдаться сбрасывание протеза.

При обследовании мягкого покрова твердого неба необходимо обратить внимание на степень податливости его слизистой оболочки, т.е. выраженность буферных зон. В отличие от большинства исследователей, объясняющих податливость слизистой оболочки твердого неба расположением в подслизистом слое жировой клетчатки и слизистых желез, Е. И. Гаврилов считал, что вертикальная податливость слизистого покрова челюстных костей зависит от густоты сосудистой сети подслизистого слоя. Именно сосуды с их способностью быстро опорожняться и вновь заполняться кровью могут создавать условия для уменьшения объема ткани. Участки слизистой оболочки твердого неба с обширными сосудистыми полями, обладающими вследствие этого как бы рессорными свойствами, названы им буферными зонами. Слизистая оболочка, покрывающая альвеолярный отросток и часть твердого неба по сагиттальному шву, буферными свойствами практически не обладает, в то время как участки слизистой, расположенные между основанием альвеолярного отростка и срединной зоной, имеют густые сосудистые поля (рис. 3).

При выраженных буферных зонах слизистой твердого неба условия для протезирования оцениваются как более благоприятные, нежели чем при их отсутствии. В первом случае показано получение

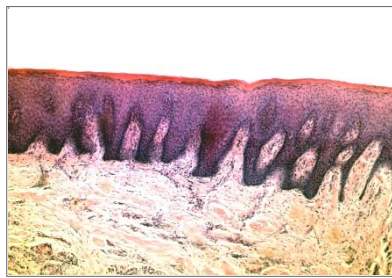


Рис. 4. Микрофото. Фрагмент слизистой оболочки твердого неба. Эпителиальные гребешки, соединительнотканые сосочки и собственная пластинка слизистой оболочки. Гематоксилин-эозин. Объектив $\times 10$, окуляр $\times 10$

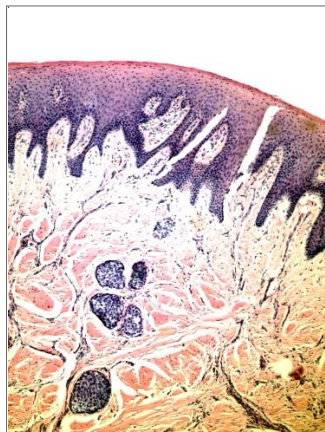


Рис. 5. Микрофото. Эпителиальные образования соединительной ткани собственной пластинки в зоне небного шва. Гематоксилин-эозин. Объектив $\times 10$, окуляр $\times 10$

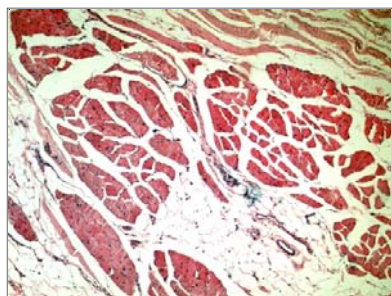


Рис. 6. Микрофото. Фрагмент сухожильно-мышечной пластинки мягкого неба. Гематоксилин-эозин. Объектив $\times 10$, окуляр $\times 10$

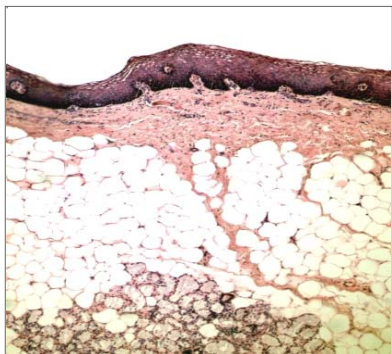


Рис. 7. Микрофото. Фрагмент ротовой поверхности слизистой оболочки и подслизистой основы мягкого неба. Гематоксилин-эозин. Объектив $\times 10$, окуляр $\times 10$

компрессионного оттиска под жевательным давлением, в то время как во втором — оттиск следует получать с минимальным пальцевым давлением.

Буферные свойства слизистой оболочки протезного ложа верхней челюсти в течение жизни человека изменяются. Так, у пациентов пожилого и старческого возраста с полной потерей зубов они выражены, как правило, слабо или клинически не выявляются вовсе.

Слизистая оболочка задней трети твердого неба по структурно-функциональным особенностям относится к слизистой жевательного типа. Она состоит из многослойного плоского ороговевающего эпителия и собственной пластинки слизистой оболочки (рис. 4).

В области небного шва подслизистая основа отсутствует, собственная пластинка слизистой оболочки прикрепляется к надкостнице. В собственной пластинке слизистой оболочки этой зоны встречаются округлые эпителиальные жемчужины (рис. 5). Это остатки эпителия, находящиеся в соединительной ткани после сращения небных отростков.

Твердое небо кзади переходит в мягкое, его основу составляет сухожильно-мышечная пластинка, образованная пучками поперечнополосатых мышц и их фасциями (рис. 6). Эта пластинка содержит поперечнополосатую мышечную ткань пяти мышц: небно-глоточной, небно-язычной, напрягающей небную занавеску, поднимающей небную занавеску и мышцы язычка.

Мышечно-фиброзная основа покрыта слизистой оболочкой. В мягком небе различают две поверхности: переднюю (ротоглоточную) и заднюю (носоглоточную).

Слизистая оболочка ротовой поверхности мягкого неба представлена эпителиальной и собственной пластинками (рис. 7). Мышечная пластинка слизистой оболочки отсутствует. Эпителиальный пласт содержит многослойный плоский неороговевающий эпителий, который состоит из базального, шиповатого и поверхностного слоев. Зернистый и роговой слои здесь отсутствуют.

На границе собственной пластинки слизистой оболочки и подслизистой основы находится слой эластических волокон. От соединительной ткани пластинки отходят пучки толстых коллагеновых волокон, которые прикрепляются к сухожильно-мышечной основе мягкого неба (рис. 8).

Подслизистая основа в мягком небе представлена только на ротовой поверхности. В ней находятся концевые отделы мелких слюнных желез, между которыми в прослойках соединительной ткани встречаются небольшие участки жировой ткани и пучки мышечных волокон (рис. 9). Выводные протоки слизистых желез открываются на ротовой поверхности слизистой оболочки мягкого неба.

Учитывая структурную организацию мягких тканей протезного ложа беззубой верхней челюсти в зоне перехода твердого неба в мягкое и особенности ее костной основы, можно объяснить наблюдающуюся в клинике неэффективность визуального определения задней границы индивидуальной ложки

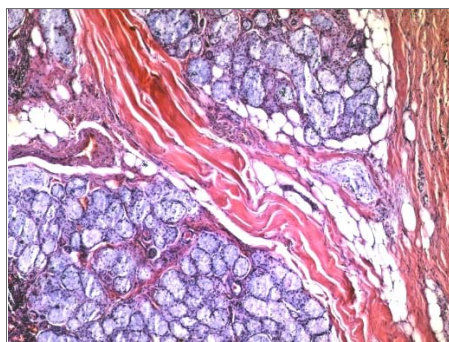


Рис. 8. Микрофото. Фрагмент мягкого неба. Секреторные отделы желез, пучки коллагеновых и мышечных волокон. Объектив $\times 10$, окуляр $\times 10$

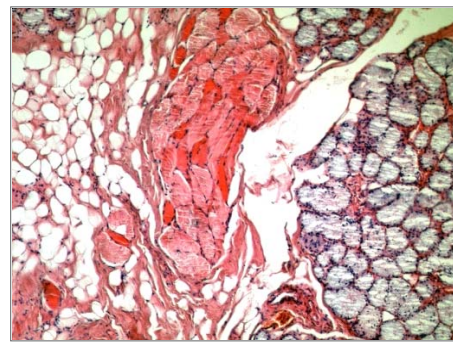


Рис. 9. Микрофото. Участок мягкого неба. Липоциты, концевые отделы желез и пучок мышечных волокон. Объектив $\times 10$, окуляр $\times 10$

по вибрационной линии и таким анатомическим ориентирам, как небные слепые ямки. Они могут располагаться у пациентов различно от дистального края твердого неба (линии направления краевого гребня костной основы мягкого неба), а при небольших размерах не определяются вовсе. С другой стороны, у некоторых пациентов максимальное отжатие воском кверху мягкого неба не улучшает фиксацию индивидуальной ложки, а, наоборот, ухудшает ее. Мы полагаем, что ткани мягкого неба должны быть использованы для улучшения фиксации съемного протеза, а мышцы, приводящие его в движение, приспособляются к новым функциональным условиям, возникающим во время дыхания, речи и глотания после наложения полного съемного протеза. Гипотеза о целесообразности расширения дистального края базиса протеза кзади для создания адекватного контакта с мягким небом во время функции, как раз, опирается на морфологические особенности строения последнего и радиальном расположении его мышечных волокон.

Общеизвестно также, что мягкое небо является частью клапанной системы, которая отделяет ротоглотку от ротовой полости и носоглотку от полости носа. Это клапанное действие можно сравнить с телескопическим замыканием губ, когда они выпячиваются назад и вперед в трубочку и коническим образом открываются и закрываются. В этой связи мягкое небо, как часть клапанной системы, по логике должно иметь свободу движения в трех плоскостях — верхней-нижней, медиолатеральной и передней-задней, чтобы функционально обеспечивать надежный замыкающий клапан в заднем отделе верхней челюсти. Если же мягкое небо перед получением функционального оттиска будет максимально оттеснено кверху, то его колебательные движения будут парализованы, и, тем самым, оно лишится возможности адекватно контактировать во время функции со спинкой языка для создания замыкающего клапана.

Что касается протезирования, то значение имеют сухожильная и начальная части мягкого неба и сами его движения, поскольку при неблагоприятных клинических условиях именно в этой области приходится расширять базис протеза для обеспечения герметичности его заднего края. При этом следует отметить, что область краевого гребня небной кости,

к которому прикрепляется небный апоневроз, только тогда можно использовать для расположения в ней дистального края базиса протеза, если она покрыта, по меньшей мере, податливой слизистой. Если же слизистая у места перехода твердого неба в мягкое в области вибрационной линии «А» атрофирована, неподатлива, то базис протеза следует продлевать до начальной части мышечно-сухожильного отдела мягкого неба (за *Crista marginalis*), где соотношения слизистой оболочки более благоприятные.

В области задней носовой ости (*Spina nasalis posterior*) удлинение заднего края базиса менее целесообразно, поскольку в этой области под слизистой оболочкой расположены только апоневроз и незначительный пучок мышцы, поднимающий язычок (*M. levator uvulae*).

На основании изучения топографо-анатомических особенностей костной основы протезного ложа в задней трети твердого неба и микроскопического анализа строения слизистой оболочки этой области при тяжелых клинических условиях протезирования можно говорить о целесообразности смещения дистальной границы базиса в сторону мягкого неба, ротовая поверхность которого на всем протяжении всегда содержит подслизистую основу и мышечно-сухожильную пластинку. Однако речь может идти не о произвольном перемещении границы задней части базиса протеза в сторону мягкого неба, а о функциональной методике определения оптимальной длины и конфигурации дистального края базиса полного съемного протеза верхней челюсти. При протезировании пациентов, у кого клинически не определяется вертикальная податливость слизистой или в зоне перехода твердого неба в мягкое она выражена слабо, для определения конфигурации и оптимальной длины дистального края базиса полного съемного протеза к его краю от 17 до 27 зубов приклеивается полоска воска шириной 5 мм и толщиной 1,7 мм, являющаяся как бы продолжением пластмассовой индивидуальной ложки. Затем воск удаляется с небной поверхности ложки, а оставшуюся его часть, непосредственно приклеенную к ложке, удлиняют, разогревая и истончая путем вытягивания пальцами.

В тех же случаях, когда вертикальная податливость слизистой твердого неба определяется клинически, приклеенная полоска воска к дистальному

краю индивидуальной ложки может одновременно заходить и на ее небную поверхность, чтобы оттеснить слизистую в этом месте кверху.

Если в первом случае оттеснение слизистой кверху нежелательно, поскольку при этом ухудшается фиксация протеза, то во втором, наоборот, эта процедура способствует улучшению его устойчивости. Кроме того, перед проведением объемного моделирования оттискная масса должна наноситься не только на вестибулярную и внутреннюю поверхности пластмассового базиса, но и на его заднюю небную часть, чтобы сформировать поверхность, обеспечивающую адекватный контакт этой области со спинкой языка во время глотания без провокации рвотного рефлекса.

Заключение

Ортопедическое лечение всех 72 пациентов с трудными клиническими условиями для протезирования, обусловленными у них явлениями дисплазии соединительной ткани, нами было проведено успешно. Результаты оценены как удовлетворительные у 42 % пациентов и как хорошие — у 58 % больных, что позволяет сделать вывод о том, что проведенное топографо-анатомическое исследование соединительно-тканного покрова беззубых верхних и нижних челюстей у пациентов с полной потерей зубов в значительной степени расширило наше представление и возможности для реабилитации данной группы больных.

Литература/References

1. Робакидзе К. Т., Григолия Л. Ш. Влияние дисплазии соединительной ткани на клиническое течение некоторых заболеваний пародонта. *Medicus*. 2016; 3: 1–3.
2. Nishigawa G., Maruo Y., Okamoto M., Minagi S. Record base for an edentulous maxillary arch with severe undercuts in the labial aspect of the anterior residual ridge. *J. Prosthetic Dent*. 2002; 87 (1): 99–100.
3. Holm-Pedersen P., Schultz-Larsen K., Christiansen N., Avlund K. Tooth loss and subsequent disability and mortality in old age. *J Am Geriatr Soc*. 2008; 56 (3): 429–435.
4. Саввиди К. Г., Саввиди Г. Л., Чикунов С. О. Клиническая картина и протезирование пациентов с полной потерей зубов. Санкт-Петербург: Издательство «Человек». 2022: 204.
5. Саввиди К. Г., Саввиди Г. Л., Белова А. В. Результаты ортопедического лечения пациентов пожилого и старческого возраста с полной потерей зубов при применении оптимизированных собственных методик. *Верхневолжский медицинский журнал*. 2014; 12 (2): 31–34.

Саввиди Константин Георгиевич (контактное лицо) — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой стоматологии ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России; 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4; Тел. (4822) 42-46-78; e-mail: m000293@tversu.ru.

Поступила 20.05.2022.

Д. Д. Теремов*Кафедра пародонтологии**ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России***ПАТОЛОГИЯ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ НА ФОНЕ АНТИРЕЗОРБТИВНОЙ ТЕРАПИИ БИСФОСФОНАТАМИ**

Статья посвящена проблеме возникновения патологии челюстно-лицевой области у пациентов, получающих антирезорбтивную терапию бисфосфонатами. Рассмотрены современные представления об этиологии, патогенезе, клинических проявлениях, вопросах диагностики, лечения и профилактики бисфосфонатных остеонекрозов челюстей. Приведены клинические наблюдения пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей.

Ключевые слова: бисфосфонаты, остеонекроз челюстей, золендроновая кислота.

D. D. Teremov*Tver State Medical University***PATHOLOGY OF THE MAXILLO-FACIAL AREA ON THE BACKGROUND OF ANTI-RESORPTION THERAPY WITH BISPSPHONATES**

The article is devoted to the problem of the occurrence of pathology of the maxillo-facial area in patients receiving anti-resorbition therapy with bisphosphonates. Modern ideas about the etiology, pathogenesis, clinical manifestations, issues of diagnosis, treatment and prevention of bisphosphonate osteonecrosis of the jaws are considered. Clinical observations of patients with bisphosphonate osteonecrosis of the jaws are presented.

Key words: bisphosphonates, jaw osteonecrosis, zoledronic acid.

Введение

Статья посвящена вопросам возникновения патологии челюстно-лицевой области на фоне приема антирезорбтивной терапии. Комплексная терапия злокачественных новообразований, заболеваемость которыми в Российской Федерации остается высокой, включает как хирургические, так и химиотерапевтические методы лечения, что вовлекает в решение проблемы лечения врачей-стоматологов и челюстно-лицевых хирургов.

Заболеваемость злокачественными новообразованиями занимает второе место в мире по смертности после сердечно-сосудистой патологии. По прогнозам ВОЗ, частота возникновения и смертность от онкологических заболеваний будут повышаться, и в 2030 г. онкопатология унесет более 15 млн. жизней. Рак становится причиной практически каждой шестой смерти в мире. По данным ВОЗ на 2014 г., в России число людей, умерших от онкологических заболеваний, составляло 325 600 человек, из них 176 900 — мужчины, 148 700 — женщины. Первые позиции по частоте встречаемости у женщин занимал рак молочной железы (17,6 %), у мужчин — рак легких (27,8 %) и предстательной железы (7,7 %) [1]. По данным Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена, в 2020 г. от злокачественных новообразований умер 291 461 человек, из них 156 514 мужчин и 134 947 женщин. Первую позицию по частоте встречаемости у женщин занимает рак молочной железы

(21,7 %), кожи (кроме меланомы, 12,5 %), у мужчин — опухоли органов дыхательной системы (16,5 %), предстательной железы (14,9 %) [2].

Выбор тактики лечения больных злокачественными новообразованиями зависит от стадии и распространенности патологического процесса, наличия метастазов. Различают варианты лечения — комбинированный (предусматривает использование двух различных по своему характеру воздействий, направленных на регионарные очаги: хирургическое+радиолучевое лечение); комплексный (применение общего и местного методов воздействия на опухоль: хирургическое+химиотерапевтическое лечение) и сочетанный (подразумевает одновременное использование однородных методов с различным механизмом действия: дистанционное и внутритканевое воздействие). При наличии метастатических поражений костной ткани, а также для профилактики их возникновения пациентам назначается комплексный вариант лечения злокачественного новообразования. Чаще всего онкологические пациенты получают терапию бисфосфонатным препаратом III поколения «Зомета» с антирезорбтивным потенциалом $\times 20\ 000$, действующим веществом в котором является золендроновая кислота [3]. Бисфосфонатные препараты (БФП) являются аналогами пирофосфата, химическая структура которого предусматривает несколько вариантов строения молекулы. Они обладают высоким уровнем тропности к костной ткани, снижают активность остеокластов и растворимость основного структурного компонента кости —

гидроксиапатита, усиливают дифференциацию остеообластов и применяются при системных заболеваниях костной ткани (системный остеопороз, болезнь Педжета), а также при наличии метастазов в костной ткани при онкопатологии. В экспериментальных и клинических исследованиях доказано, что препараты этой группы уменьшают резорбцию альвеолярной кости, их применение приводит к увеличению плотности костной ткани челюсти, в том числе — при лечении периапикальных поражений зубов [4]. Кроме того, доказано, что бисфосфонатные препараты оказывают действие на эндотелий сосудов, что приводит к снижению микроциркуляции в кровеносном русле костной ткани [1]. Эти процессы способствуют нарушению метаболизма костной ткани, что при воздействии травматического фактора (установка дентальных имплантатов, удаление зубов, хроническая травма протезами и т.д.) приводит к возникновению так называемого бисфосфонатного остеонекроза челюстей (БОНЧ).

БОНЧ — это осложнение антирезорбтивной терапии, характеризующееся омертвением и оголением участка кости, которое сохраняется более 8 недель, с последующим прогрессированием процесса, при условии отсутствия лучевой терапии на область головы в анамнезе [5]. Существуют три теории патогенеза бисфосфонатных остеонекрозов челюстей: гиподинамическая костная, антиангиогенная и инфекционная. Разбирая механизмы возникновения и развития БОНЧ, как и в случае изучения патогенеза «классического» одонтогенного остеомиелита, нельзя отвести лидирующую позицию какой-либо теории; следует понимать, что патогенез бисфосфонатных остеонекрозов — это тесная взаимосвязь всех патологических процессов, происходящих в костной ткани пациентов, получающих антирезорбтивную терапию. К факторам риска возникновения БОНЧ относят: тип препарата и путь его введения, длительность терапии; проведение хирургических манипуляций в полости рта, анатомические особенности (некротический процесс чаще возникает в тех участках полости рта, где более тонкая слизистая оболочка покрывает экзостозы); сопутствующая патология (употребление алкоголя, курение, пожилой возраст, сахарный диабет, почечная недостаточность и др.) [6].

В настоящее время частота встречаемости данной патологии у больных, принимающих БФП, по мнению авторов, составляет от 12 до 27 % [1, 3, 5].

Цель исследования: на основании данных литературы и анализа клинических наблюдений изучить этиологию, патогенез, клинику и диагностику остеонекрозов челюстно-лицевой области, связанных с применением препаратов бисфосфонатной группы; оценить методы профилактики данной группы заболеваний, а также смоделировать возможный план лечения пациентов с бисфосфонатными остеонекрозами челюстно-лицевой области.

Материал и методы исследования

В качестве материалов исследования использовалась медицинская документация пациентов с диагнозом «Бисфосфонатный остеонекроз челюстно-лице-

вой области на фоне приема химиотерапевтических препаратов», изучались опубликованные результаты в доступных литературных источниках, применялись основные и дополнительные клинические методы обследования стоматологических больных.

Клинические наблюдения. Приведены клинические наблюдения автора пациентов с остеонекрозами челюстей, развившимися на фоне приема препарата золендроновой кислоты. У пациентов в анамнезе имелись онкологические заболевания с метастазами в костную ткань, в связи с чем им была назначена терапия бисфосфонатным препаратом III поколения на основе золендроновой кислоты.

Пациентка С., 1952 г.р. Получала терапию препаратом «Зомета» в составе комплексной терапии рака левой молочной железы T2N2M0 (3 стадия): в 1995 г. — 6 курсов, в 2003 г. — 8 курсов (после резекции гребня подвздошной кости), затем с 2014 по 2018 гг. — 48 курсов. В 2010 г. пациентке С. был изготовлен частичный съемный пластиночный протез на верхнюю челюсть, не соответствующий клиническим требованиям. Использование протеза привело к образованию множественных эрозий и язв, был назначен курс линкомицина, отмечалось значительное улучшение клинической картины. В мае 2014 г. в поликлинике по месту жительства пациентке С. был поставлен диагноз «Обострение хронического периодонтита зуба 23», зуб 23 был удален. В ответ на удаление зуба на фоне приема золендроновой кислоты развился хронический диффузный остеомиелит верхней челюсти, который в районной поликлинике был интерпретирован ошибочно, вследствие чего была проведена экстракция 24, 25, 26 зубов. Улучшения состояния не произошло, и пациентка С. была госпитализирована в челюстно-лицевое отделение ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница» (СОКБ), где 18.04.2018 г. ей была проведена операция «Двусторонняя секвестрэктомия верхней челюсти». Предварительно за 9 мес. до госпитализации курс химиотерапии был отменен. В послеоперационном периоде была проведена антибактериальная и десенсибилизирующая терапия, во время лечения в стационаре осложнений не наблюдалось. Заживления раневой поверхности не произошло, спустя 14 суток появился участок обнажения костной ткани. Был поставлен диагноз «Хронический диффузный остеомиелит верхней челюсти на фоне приема золендроновой кислоты». В сентябре 2018 г. пациентка С. обратилась в ОГАУЗ «Смоленская областная клиническая стоматологическая поликлиника» с жалобами на боли в проекции верхнечелюстных пазух, гнойные выделения из носа, попадание жидкой пищи в нос, нарушение адгезии полного съемного пластиночного протеза. По данным мультиспиральной компьютерной томографии от 5.09.2018 г., определены два очага деструкции костной ткани размером 0,7 × 0,7 см и 1,0 × 0,4 см и наличие ороантрального сообщения. На фоне стабилизации общего состояния произошла относительная стабилизация течения заболевания: отмечается частичная эпителизация дефекта слизистой оболочки, снижение интенсивности воспалительного процесса

с сохранением гнойных выделений из ороантральных свищей. В октябре 2018 г. был повторно изготовлен полный съемный пластиночный протез с obturatorами. В настоящее время пациентке проводится симптоматическое консервативное лечение, направленное на контроль воспалительного процесса и профилактику осложнений.

Пациент К., 1949 г.р. в 2014 г. получал терапию бисфосфонатным препаратом III поколения («Зомета») в составе комплексной терапии рака слизистой дна полости рта. Пациенту К. было проведено комплексное лечение: оперативное вмешательство, курс химиотерапии и лучевая терапия. В 2015 г. обратился к стоматологу-ортопеду для изготовления протезов и был направлен к стоматологу-хирургу для удаления корней зубов 34, 35, 36, 37. Спустя 2 мес. у пациента возникли боли в области удаленных зубов и свищ в поднижнечелюстной области слева. С 2016 г. ежегодно проходит стационарное лечение в челюстно-лицевом отделении ОГБУЗ СОКБ. Один раз в месяц наблюдается у врача-стоматолога в районной стоматологической поликлинике по месту жительства. Госпитализирован 11.02.2019 г. в челюстно-лицевое отделение СОКБ с жалобами на усиление боли и обильное отделяемое из свища поднижнечелюстной области слева. На рентгенограмме от 12.02.2019 г. определен очаг деструкции костной ткани в области 3.4, 3.5, 3.6, 3.7. Получал антибактериальную терапию (линкомицин), анальгетики, проводились ежедневные перевязки. На фоне проведенного лечения у больного К. отмечается стабилизация воспалительного процесса, частичная эпителизация дефекта слизистой оболочки, снижение интенсивности воспалительного процесса с сохранением гнойных выделений из свищей. После выписки из челюстно-лицевого отделения ОГБУЗ СОКБ пациенту рекомендовано наблюдение у врача-стоматолога в поликлинике по месту жительства.

Пациентка М., 1950 г.р. получала терапию бисфосфонатным препаратом III-его поколения («Зомета») в составе комплексной терапии рака молочной железы в 2011 г., в 2019 г. были обнаружены множественные метастазы в бронхи, правое легкое. На протяжении 2019–2022 гг. получила 8 курсов золендроновой кислоты, находится в ремиссии. В феврале 2020 г. пациентка обратилась к врачу-стоматологу ортопеду в поликлинику по месту жительства с целью протезирования, ей были установлены металлокерамические коронки на зубы 25, 26, 27, пациентка первое время ощущала дискомфорт при накусывании на зубы 26, 27. В марте 2021 г. обратилась в стоматологическую поликлинику Тверского государственного медицинского университета с жалобами на отек щечной области слева и боли в области зубов 26, 27. На момент обращения состояние пациентки удовлетворительное, лицо асимметричное за счет отека мягких тканей щечной области слева, мягкого и безболезненного при пальпации, кожа над отеком в цвете не изменена, в складку собирается свободно, открывание рта ограничено до 3,5 см, регионарные лимфоузлы не пальпируются. В полости рта визуализируется гипе-

ремированная, отечная слизистая оболочка, болезненная при пальпации. Зубы 25, 26, 27 под искусственными коронками, с вестибулярной стороны коронки зуба 27 определяется пародонтальный карман глубиной 8 мм с гнойным отделяемым, корень зуба 27 обнажен на $\frac{1}{3}$, подвижность 2-й степени, перкуссия зуба 27 резко болезненная, симптом Кране положительный. Зубы 25, 26 устойчивы, перкуссия безболезненная. В день обращения пациентке М. был удален зуб 27, произведен кюретаж лунки зуба 27, назначен курс антибактериальной, десенсибилизирующей и противовоспалительной терапии. На протяжении 14 суток после вмешательства наблюдалась положительная динамика. Спустя 6 мес. пациентка М. обратилась в стоматологическую поликлинику ФГБОУ ВО Тверской ГМУ с жалобами на наличие острого костного выступа в области удаленного ранее зуба 27. Под местной анестезией экзостоз в области удаленного зуба 27 был сглажен, наложены швы, назначена противовоспалительная терапия. Спустя месяц пациентка М. обратилась к врачу-стоматологу хирургу с жалобами на незаживающую послеоперационную рану, гноетечение и неприятный запах в полости рта. Пациентке М. был поставлен диагноз «Острый очаговый остеомиелит верхней челюсти от зуба 27 на фоне приема препаратов золендроновой кислоты», под местной анестезией была произведена ревизия раны, обнаружен и удален секвестр размером 0,3 × 0,3 см и назначен курс антибактериальной, десенсибилизирующей, противовоспалительной и эпителизирующей терапии с положительным эффектом. В настоящее время пациентка наблюдается у врача-стоматолога хирурга поликлиники 1 раз в 2 недели, получает антисептическую, десенсибилизирующую, общеукрепляющую и эпителизирующую терапию. Мероприятия направлены на предупреждение возникновения воспалительных осложнений.

Заключение

Остеонекрозы челюстей, связанные с приемом антирезорбтивной терапии в составе комплексного лечения злокачественного новообразования, являются грозным осложнением, трудно поддающимся коррекции и лечению. В связи с ростом числа онкологических больных возрастает и значимость своевременной диагностики и профилактики БОНЧ. В данном случае высказывание известного русского врача Матвея Яковлевича Мудрова (1776–1831) «Лечить больного, а не болезнь» является золотым правилом профилактики бисфосфонатных остеонекрозов. При возможности операция удаления зуба, либо иная хирургическая манипуляция на тканях челюстно-лицевой области, отсрочивается на период, не меньший 6 месяцев с момента последнего сеанса химиотерапии. При необходимости неотложного оперативного вмешательства принципы профилактики бисфосфонатных остеонекрозов сводятся к следующим положениям: перед проведением хирургических вмешательств рекомендована консультация врача-онколога; на фоне приема пациентами препаратов золендроновой кислоты операция удаления зуба

должна быть атравматичной; лунку удаленного зуба необходимо ушить наглухо; в послеоперационном периоде больному назначается курс антибактериальной терапии. Повторные осмотры необходимо проводить через день на протяжении 14 суток (при отсутствии воспалительных осложнений), пациенту рекомендуется динамическое наблюдение у врача-стоматолога в поликлинике по месту жительства 1 раз в 3 месяца.

Литература/References

1. Виноградова Н. Г., Львов К. В., Харитонов М. П. Распространенность и клинические особенности медикаментозно-ассоциированных остеонекрозов челюстей. Проблемы стоматологии. 2017; 4: 38–42.
2. Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А. О. Злокачественные новообразования в России в 2020 г. (заболеваемость и смертность). Москва: МНИОИ им. П. А. Герцена. 2021: 252.
3. Заславская Н.А. Оптимизация профилактики и лечения бисфосфонатных остеонекрозов челюстей у больных со злокачественными новообразованиями: специальность 14.01.14 «Стоматология»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Заславская Наталья Александровна; ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. Москва. 2014: 166.
4. Румянцев В. А., Авакова Д. Р., Блинова А. В. Модуляция иммунного ответа в пародонтологии и имплантологии: потенциал противовоспалительной, антибактериальной терапии и перспективные лекарственные формы. Обзор литературы. Пародонтология. 2019; 24: 372–377.
5. Спевак Е.М., Цымбал А.Н. Бисфосфонатные остеонекрозы челюстей: современное состояние проблемы. Казанский медицинский журнал. 2017; 1: 91–95.
6. Тарасенко С.В. Тактика лечения больных с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей. Российская стоматология. 2012; 2: 3–13.

Теремов Даниил Дмитриевич (контактное лицо) — ассистент кафедры пародонтологии ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России; 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4; Тел. 8-910-830-80-73; e-mail: daniilteremov@mail.ru.

Поступила 07.06.2022.

И. Ю. Торшин, О. А. Громова

ФИЦ «Информатика и управление» Российской академии наук

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ МИКРОНУТРИЕНТОВ В ПОДДЕРЖКЕ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Статья представляет современные данные, касающиеся физиологического функционирования соединительной ткани в организме человека в условиях баланса синтеза и деградации ее компонентов. Активность ферментативных систем, осуществляющих контроль этого баланса, невозможна на фоне низкой обеспеченности определенными микронутриентами. Магний, кальций, цинк, марганец, медь, железо, витамины С, В₂ и РР необходимы, прежде всего, как кофакторы ферментов биосинтеза/деградации компонентов соединительной ткани. Витамин D3 является гормональным регулятором не только костной ткани, но и других разновидностей соединительной ткани.

Ключевые слова: соединительная ткань, недифференцированные дисплазии соединительной ткани, микронутриенты.

I. Yu. Torshin, O. A. Gromova

Federal Research Center «Computer Science and Control» of the Russian Academy of Sciences

MOLECULAR MECHANISMS OF MICRONUTRIENTS ACTION IN SUPPORT OF CONNECTIVE TISSUE

The article presents modern data on the physiological functioning of connective tissue in the human body under conditions of a balance of synthesis and degradation of its components. The activity of enzymatic systems that control this balance is impossible against the background of low availability of certain micronutrients. Magnesium, calcium, zinc, manganese, copper, iron, vitamins C, B₂ and PP are necessary primarily, as cofactors of biosynthesis/degradation enzymes of connective tissue components. Vitamin D3 is a hormonal regulator not only of bone tissue, but also of other types of connective tissue.

Key words: connective tissue, undifferentiated connective tissue dysplasia, micronutrients.

Введение

Составляя около 50 % массы тела человека, соединительная ткань (СТ) является одним из четырех основных типов ткани (в дополнение к эпителиальной, мышечной и нервной), обеспечивающей структурную поддержку для других тканей как своего рода «экзоскелет», при этом хрящ и кость являются основными разновидностями СТ, ареолярная СТ обеспечивает скрепление органов между собой, плотная СТ формирует связки и сухожилия.

Недифференцированная дисплазия соединительной ткани (нДСТ), связанная с аномалиями метаболизма СТ, приводит к нарушениям морфологии и функций органов и к разнообразным вариантам хронической патологии [1–2]. Клинико-морфологические проявления нДСТ весьма разнообразны и включают скелетные изменения, связанные с нарушением строения хряща, — арахнодактилию, деформации грудной клетки, сколиозы позвоночника, плоскостопие, патологию развития зубов, прикуса, кисты, патологию суставов (склонность к вывихам); изменения со стороны кожи — ее гиперэластичность, истончение, склонность к травматизации, расширение вен. Типичны также внешние признаки ее ускоренного старения (раннее формирование морщин, гравитационный птоз), бронхолегочные и реноваскулярные патологии, саркопения [3]. Разнообразны и нарушения

со стороны желудочно-кишечного тракта (например, недостаточность илеоцекального клапана [4]), сердечно-сосудистая патология (пролапс митрального клапана, венозная недостаточность, варикоз, патологии гемостаза [5]). С учетом представленности фенотипических маркеров нДСТ, ее распространение может быть сравнительно высокой среди населения (порядка 8–15 %) [6].

Молекулярные механизмы, вовлеченные в этиологию нДСТ, мало исследованы. В то же время, имеется существенный объем медицинской литературы по дисплазиям СТ. Например, в базе данных Pubmed запрос «connective tissue OR extracellular matrix» (внеклеточный матрикс — молекулярно-клеточная основа СТ) обнаруживает более полумиллиона статей (точнее, 564 202) в реферируемых академических журналах.

При этом более 60 000 публикаций в той или иной форме затрагивают вопросы взаимодействия, в т.ч. на молекулярном уровне, между обеспеченностью микронутриентами и состоянием СТ (табл. 1). В частности, по взаимосвязям структуры и функции СТ с различными витаминами найдено 12 504 публикации, из которых 7 376 рассматривают роль витамина D. Наибольшее число публикаций посвящено роли кальция, включая его участие в формировании костной ткани и в качестве кофактора ферментов

метаболизма СТ (табл. 2), а также с сигнальными функциями иона кальция (передача сигналов от рецепторов ростовых факторов СТ). Кальций и его синергисты важны для поддержки структуры соединительной и костной ткани [7]. Другими значимыми кофакторами ферментов метаболизма СТ выступают магний, цинк, железо, медь и марганец. В целом в метаболизм СТ вовлечены, по меньшей мере, 24 микронутриента (табл. 1).

Таблица 1. Число публикаций по взаимосвязям между состоянием соединительной ткани и обеспеченностью микронутриентами

Микронутриент	Число публикаций в базе данных Pubmed
Кальций	29540
Витамины	12504
Витамин D	7376
Хондроитина сульфат	5857
Цинк	3226
Витамин А	2824
Магний	2422
Железо	2362
Омега-3 ПНЖК	2153
Витамин С	1829
Медь	1544
Йод	1407
Глюкозамина сульфат	1204
Витамин РР	965
Витамин Е	881
Марганец	620
Хром	521
Селен	413
Витамин В ₉ (фолаты)	395
Витамин В ₁₂	166
Витамин В ₂	164
Молибден	157
Витамин В ₆	137
Витамин В ₁	124
Витамин В ₅	45

Примечание: строки таблицы ранжированы по убыванию числа публикаций.

Молекулярные механизмы вовлечения различных микронутриентов в метаболизм СТ существенно различаются. Витамины А и D являются гормональными факторами, действие которых осуществляется через соответствующие рецепторы (витамина D и ретиноидов), которые непосредственно воздействуют на экспрессию сотен генов в клеточном ядре [8]. Хондроитина сульфат и глюкозамина сульфат, помимо того, что они являются материалами для синтеза гелевой основы СТ, также являются специфическими ингибиторами провоспалительного сигнального каскада NF-κB, реализующего эффекты

фактора некроза опухоли (ФНОα), ряда интерлейкинов и других провоспалительных цитокинов. Витамины группы В необходимы, в частности, для биосинтеза АТФ, что является важным фактором в процессах роста и репарации СТ.

Многие из перечисленных в таблице 1 микронутриентов либо являются кофакторами ферментов метаболизма СТ либо необходимы для синтеза соответствующих кофакторов. Запрос «connective tissue OR extracellular matrix and reviewed: yes and organism: «Homo sapiens (Human)» в базу данных Uniprot показал, что существует, по крайней мере, 906 белков протеома человека, так или иначе связанных с метаболизмом СТ. При этом для 111 из этих 906 необходимы микронутриентные кофакторы (табл. 2), при недостатке которых активность соответствующих белков будет резко снижаться, приводя к нарушениям метаболизма СТ и, как следствие, к формированию нДСТ. Среди этих кофакторов наиболее типичны упоминаемые ранее ионы цинка, кальция, магния, железа, меди, марганца и производные витаминов С, В₂, РР и В₆ (табл. 2).

Таблица 2. Число белков в протеоме человека, вовлеченных в метаболизм соединительной ткани, активность которых невозможна без микронутриентных кофакторов

Кофактор белков протеома человека	Число белков протеома человека
Цинк	61
Кальций	40
Магний	20
Марганец	10
Железо	5
Медь	5
Хинон	4
Аскорбат-анион (витамин С)	4
Флавинаденин динуклеотид (витамин В ₂)	3
Гем	2
Никотинамид аденин динуклеотид (витамин РР)	1
Пиридоксальфосфат (витамин В ₆)	1

Примечание: строки таблицы ранжированы по убыванию числа белков протеома человека.

Молекулярная структура соединительной ткани и механизмы формирования нДСТ. В то время как сам термин «соединительная ткань» относится преимущественно к сфере биомедицины, молекулярная структура СТ описывается молекулярно-биологическими терминами («внеклеточная матрица», «адгезия матрица-клетка», «протеогликаны» и др.). Внеклеточная матрица (или «внеклеточный матрикс», ВКМ) определена как сложная сеть, сформированная структурными макромолекулами различных типов (протеогликаны, коллагены, эластин).

ВКМ состоит из трех существенных компонентов: гелеобразной среды, волокон и клеток [9].

Наиважнейшим компонентом внеклеточной матрицы является гелеобразная среда, формируемая протеогликанами — чрезвычайно растянутыми полипептидными цепями с многочисленными полисахаридными цепями глюкозаминогликанов, присоединенных посредством ковалентных связей (рис. 1). Цепи протеогликанов прикрепляются к особому виду

глюкозаминогликана — полимеру гиалуроновой кислоты, называемому гиалуронаном. Нити гиалуронана скрепляют структуру геля в единое целое, и этот полисахаридный «гель» может противостоять сжатию и растяжению ВКМ и в то же время обеспечивает быструю диффузию питательных веществ, строительных материалов и гормонов между кровью и клетками СТ.

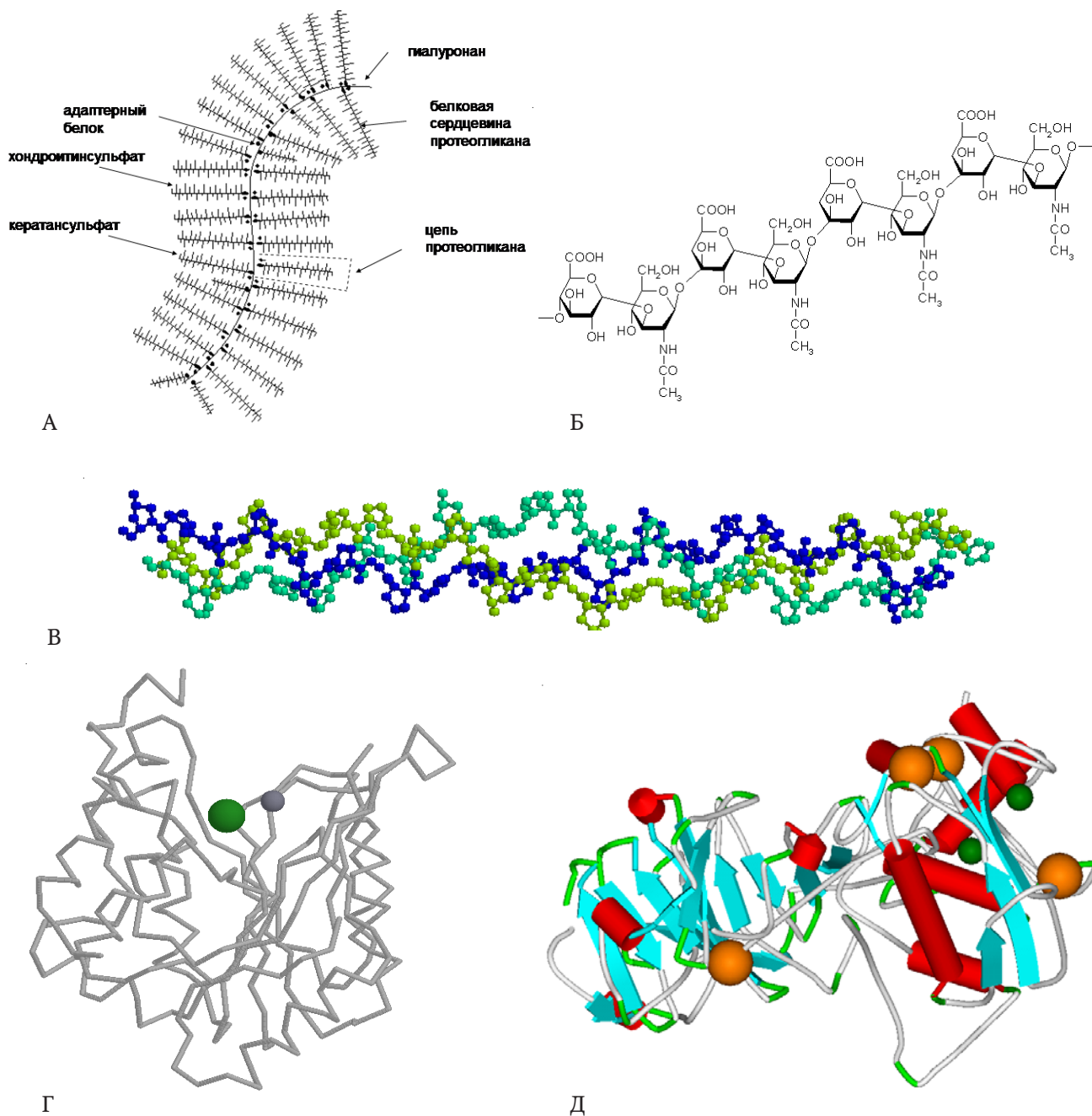


Рис. 1. Основные компоненты ВКМ и примеры ферментов метаболизма СТ с соответствующими микронутриентными кофакторами: А — общая структура протеогликанов гелеобразной среды СТ. Б — фрагмент цепи гиалуронана, молекулярной основы протеогликанов. В — тройная спираль коллагена, основного компонента коллагеновых волокон (PDB код 1cag). Г — структура профермента металлопротеиназы MMP1 человека (PDB код 1su3), преобразующей коллагеновые волокна ВКМ. Структура MMP1 включает N-концевой каталитический домен (справа) и С-концевой регулирующий домен (слева). С-концевой домен взаимодействует с TIMP-белками, ингибирующими MMP1. Четыре иона Ca^{2+} (большие сферы) и два иона Zn^{2+} (малые темные сферы) необходимы для катализа и стабилизации глобулы фермента. Д — структура гиалуронансинтазы-1 (PDB 1qgq) — центрального фермента биосинтеза цепи гиалуронана. Показаны ион магния (большая, более темная сфера) и ион марганца (меньшая сфера) размещенные в активном центре фермента

Механически структура геля ВКМ усилена посредством трех основных типов волокон: 1) коллагеновых волокон, состоящих, главным образом, из коллагена I и формирующих скелет СТ; 2) гибких волокон, состоящих, в основном, из эластина и фибриллин, которые придают СТ эластичность; 3) сетчатых (ретикулярных) волокон коллагена III, образующих перекрестные связи между всеми другими волокнами и удерживающих вместе все остальные компоненты ткани.

В синтезе коллагеновых волокон участвуют, в частности, ферменты биотрансформаций лизина — лизилоксидазы и лизингидроксилазы. Лизилоксидазы (гены LOX, LOXL1, LOXL2, LOXL3 и LOXL4) осуществляют поперечную сшивку полипептидных цепей коллагена, таким образом, усиливая механическую прочность фибрилл. Коферментами лизилоксидаз являются ионы меди, кальция и магния. Дефицит активности LOX обнаруживался у пациентов с синдромом характерной дисплазии СТ — синдрома Элерса — Данло [10]. Лизилгидроксилазы (PLOD1, PLOD2 и PLOD3) — многофункциональные ферменты, необходимые для гликозилирования, упаковки в секреторные пузырьки и секреции тройных спиралей коллагенов. Кофакторами лизилоксидаз являются ионы железа, марганца и аскорбат-анион. В частности, цинга (которая, как известно, связана с глубоким дефицитом витамина С) может рассматриваться как разновидность дисплазии СТ, возникающей именно вследствие сниженной активности лизилгидроксилаз.

Все перечисленные макромолекулы, образующие структуру ВКМ, и ферменты их синтеза/деградации синтезируются клетками СТ. В большинстве СТ матричные макромолекулы синтезируются фибробластами, а в специализированных ее типах, таких как, например, хрящ и кость, хондробластами и остеобластами.

В целом, термин «дисплазия» обозначает абнормальный рост/развитие ткани или органа. Краткое описание молекулярной структуры ВКМ СТ позволяет утверждать, что дисплазия (т.е. абнормальный рост) может происходить вследствие: 1) абнормального синтеза или сборки коллагена; 2) синтеза абнормального коллагена; 3) чрезмерной деградации коллагена; 4) нарушений структуры коллагеновых волокон вследствие недостаточной поперечной сшивки; 5) аналогичных аномалий, связанных с эластиновыми волокнами; 6) разрушения ткани посредством аутоиммунных реакций и др.

Возможные роли магния в метаболизме соединительной ткани. Совместное рассмотрение молекулярной биологии ВКМ и физиологических механизмов гомеостаза магния позволило сформулировать специфические молекулярные механизмы, через которые может осуществляться взаимосвязь нДСТ и дефицита магния [11]: снижение синтеза белка (вследствие дестабилизации транспортных РНК), усиление деградации коллагеновых/эластиновых волокон, полисахаридных нитей гиалоуронана, усиление поперечных сшивок волокон (рис. 2). При этом нДСТ, ассоциированная с дефицитом магния, многократно повышает риск развития плацентарной недостаточности и задержки развития плода у беременных [12]. При достаточной концентрации Mg^{2+} секреция/активность металлопротеиназ снижается, что приводит к уменьшению деградации и ускорению белкового синтеза новых молекул коллагенов. Интересным частным случаем является взаимосвязь между аутоиммунными реакциями (антиген Bw35 системы лимфоцитарной гистосовместимости HLA-B) и дефицитом магния: аутоиммунные реакции ускоряют деструкцию СТ и выведение магния, а его недостаток способствует усилению воспаления при аутоиммунных реакциях.



Рис. 2. Механизмы воздействия дефицита магния на формирование нДСТ

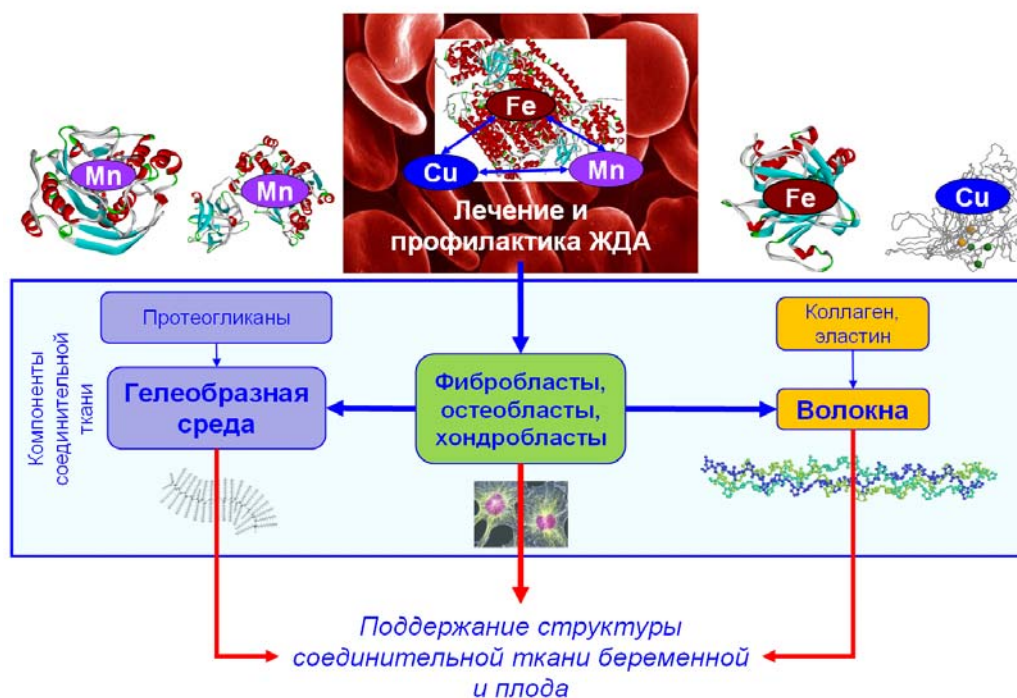


Рис. 3. Синергидные эффекты железа, меди и марганца в поддержании структуры соединительной ткани

Возможные роли железа, марганца и меди в метаболизме соединительной ткани. Систематический анализ молекулярно-физиологических эффектов синергидного воздействия железа, марганца и меди на СТ показал, что эти три элемента оказывают синергидное воздействие на эффективную компенсацию железодефицитной анемии, что весьма важно для выживания фибробластов и других типов клеток, синтезирующих компоненты и поддерживающих структуру СТ. Специфические эффекты воздействия железа и меди на СТ включают синтез и сборку коллагена (образование поперечных швов коллагеновых полипептидов), а марганца — синтез глюкозаминогликанов, образующих гелеобразную основу СТ (рис. 3). Крупномасштабные клинические исследования подтвердили взаимосвязь между железодефицитной анемией и остеопенией/остеопорозом [13].

Клинико-гистологическое исследование течения беременности у женщин с нДСТ и железодефицитной анемией ($n = 47$, средний возраст 29 ± 6 лет) позволило выявить комплекс взаимосвязей между состоянием беременных и содержанием железа, меди и марганца в тканях плаценты. Наиболее высокие показатели железа, меди и марганца в плаценте, соответствующие верхним квартилям содержания этих микроэлементов (и, соответственно, наиболее полной обеспеченности беременной этими микроэлементами), были достоверно ассоциированы с меньшим числом осложнений беременности, родов и патологических изменений плаценты. В частности, у женщин этих групп не отмечались такие особенности состояния плаценты, как фибриноидный некроз ($p = 0,00005$), аномалии сосудов плаценты и пуповины ($p = 0,001$), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты ($p = 0,04$), гиперплазия и гипоплазия плаценты ($p < 0,05$). При родоразрешении данной группы пациенток не возникло показаний к проведению операции кесарева сечения

($p < 0,041$). Состояние детей при рождении было удовлетворительным (оценка по шкале Апгар не менее 9 баллов, $p < 0,001$) [12, 14].

Возможная роль витамина D в метаболизме соединительной ткани. Практическим врачам хорошо известно, насколько важна обеспеченность организма кальцием и его синергистом витамином D3 для поддержания структуры костей. Менее известен тот факт, что витамин D3 необходим для поддержки структуры и других видов СТ (связки, дерма, опорные капсулы органов). Биоинформационный анализ молекулярных механизмов воздействия витамина D3 на структуру СТ [15] позволил впервые систематизировать общую картину взаимосвязей. В сочетании с фактором роста фибробластов 23 и белком «клото» витамин D3 участвует в регуляции уровня фосфата, кальция, процессов клеточного деления фибробластов. Стимулируя экспрессию гена, кодирующего трансформирующий фактор роста бета, витамин D3 принципиально необходим для клеточного деления и дифференцировки остеоцитов, хондроцитов, фибробластов, кератиноцитов. Стимуляции витамином D3 экспрессии интегринов важна для связывания коллагена на мембране клеток СТ, моторики эндотелиальных клеток и ангиогенеза.

Возможная роль хондроитина сульфата в метаболизме соединительной ткани.

Одним из перспективных подходов к формированию микронутриентного фона, противодействующего прогрессии нДСТ, является использование хондроитина сульфата (ХС) и глюкозамина сульфата (ГС). Препараты, содержащие ХС/ГС, обладают противовоспалительной активностью и стимулируют синтез протеогликанов. Их применение целесообразно в долговременной профилактике формирования осложнений нДСТ.

Систематический компьютерный анализ 922 публикаций по взаимосвязи нДСТ и ХС показал, что ХС является материалом для реконструкции СТ, но также повышает активность факторов роста и снижает воспалительную деструкцию СТ. Экзогенные ХС проявляют специфические фармакологические свойства: 1) прямое противовоспалительное действие (через рецепторы CD44, TLR4, ICAM1, инактивацию сигнальных путей JAK/STAT и NF-κB); 2) опосредованное противовоспалительное действие (регуляция миграции лейкоцитов через снижение активности провоспалительных хемокинов); 3) снижение секреции гистамина; 4) усиление активности факторов роста фибробластов [16].

Заключение

Важность СТ для целостности всех тканей нельзя переоценить — ведь ее основной функцией является структурная поддержка любой другой ткани организма. Будучи в значительной степени зависима от обеспеченности организма макро- и микронутриентами, структура СТ определяет функцию всех органов. Недифференцированная дисплазия СТ способствует развитию коморбидных патологий. Она представляет собой серьезную проблему в акушерстве и гинекологии, поскольку беременность является своего рода тестом на качество и механическую прочность СТ. Репаративные способности СТ принципиально важны для заживления ран и ожогов, реабилитации после оперативных вмешательств, пилингов, мезотерапии и др. Данные молекулярно-биологических, экспериментальных и клинических исследований указывают на важность использования препаратов органических магния, железа, меди, марганца в профилактике и терапии пациентов с патологией СТ.

Литература/References

1. Филипенко П. С., Малоокая Ю. С. Роль дисплазии соединительной в формировании пролапса митрального клапана. Клиническая медицина. 2006; 84 (12): 13–19.
2. Земцовский Э. В. Диспластические синдромы и фенотипы. Диспластическое сердце. Санкт-Петербург: Издательство «Ольга». 2007: 80.
3. Маколкин В. И., Подзолков В. И., Родионов А. В., Шеянов М. В., Самойленко В. В., Напалков Д. А. Полиморфизм клинических проявлений синдрома соединительнотканной дисплазии. Терапевтический архив. 2004; 76 (11): 77–80.
4. Клеменов А. В., Мартынов В. Л., Торгушина Н. С. Недостаточность баугиниевой заслонки как висцеральное проявление недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Терапевтический архив. 2003; 75 (4): 44–46.
5. Калинин О. М. Структура заболеваний и признаки дисплазии соединительной ткани при подозрении на ишемическую болезнь сердца. Кардиология. 1988; 28 (9): 52–57.
6. Головской Б. В., Усольцева Л. В., Ховаева Я. В., Иванова Н. В. Особенности клинического проявления дисплазии соединительной ткани у лиц трудоспособного возраста. 2002; 80 (12): 39–41.
7. Громова О. А., Торшин И. Ю., Лиманова О. А. Кальций и его синергисты в поддержке структуры

соединительной и костной ткани. Лечащий врач. 2014; 5: 69.

8. Громова О. А., Торшин И. Ю. Витамин D. Смена парадигмы. 2-е издание, переработанное и дополненное (ред. Е. И. Гусев, И. Н. Захарова). Москва : ГЭОТАР-Медиа. 2021: 736.
9. Alberts B., Johnson A., Lewis J., Raff M., Roberts K., Walter P. Molecular Biology of the Cell. W.W. : Norton & Company. 2007: 1392. doi: 10.1201/9780203833445.
10. Di Ferrante N., Leachman R.D., Angelini P., Donnelly P.V., Francis G., Almazan A. Lysyl oxidase deficiency in Ehlers-Danlos syndrome type V. Connect Tissue Res. 1975; 3 (1) : 49–53. doi: 10.3109/03008207509152341.
11. Торшин И. Ю., Громова О. А. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния. Российский медицинский журнал. 2008; 16 (4): 230–238.
12. Керимкулова Н. В., Серов В. Н., Никифорова Н. В., Торшин И. Ю., Громова О. А., Перетятко Л. П., Кузнецов Р. А. Влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани на исходы беременности и родов: клинические аспекты, морфологические и иммуногистохимические особенности плаценты. Земский врач. 2013; 20 (3): 28–31.
13. Керимкулова Н.В., Торшин И.Ю., Громова О.А., Серов В.Н., Никифорова Н.В. Систематический анализ молекулярно-физиологических эффектов синергидного воздействия железа, марганца и меди на соединительную ткань. Гинекология. 2012; 14 (6): 51–60.
14. Керимкулова Н. В., Никифорова Н. В., Владимиров И. С., Торшин И. Ю., Громова О. А. Влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани на исходы беременности и родов. комплексное обследование беременных с дисплазией соединительной ткани с использованием методов интеллектуального анализа данных. Земский врач. 2013; 19 (2): 34–38.
15. Торшин И. Ю., Гилельс А. В., Керимкулова Н. В. Активные формы витамина D и структура соединительной ткани: биоинформационный анализ молекулярных механизмов. Эстетическая медицина. 2013; 3: 3.
16. Торшин И. Ю., Громова О. А., Нечаева Г. И., Рейер И. А., Загородний Н. В. Систематический анализ молекулярно-биологических механизмов поддержки хондроитина сульфатом метаболизма соединительной ткани. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021; 13 (1): 154–162. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-154-162.

Торшин Иван Юрьевич (контактное лицо) — к.ф.м.н., к.х.н., старший научный сотрудник Института фармакоинформатики ФИЦ «Информатика и управление» Российской академии наук (ФИЦ ИУ РАН); 119333, Москва, улица Вавилова, 44, корп. 2; Тел. +7 (499) 135-62-60; e-mail: frccsc@frccsc.ru.

Поступила 19.05.2022.

Д. В. Ганзя¹, Л. В. Чичановская¹, В. М. Червинец², Ю. В. Червинец²,
О. Н. Бахарева¹, К. Б. Сорокина¹, А. А. Соколов¹

¹ Кафедра неврологии, реабилитации и нейрохирургии,

² Кафедра микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии

ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России

ВЗАИМОСВЯЗЬ ОСОБЕННОСТЕЙ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА И УРОВНЯ МНЕСТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

Статья представляет результаты исследования особенностей спектра и количественных характеристик микробиоты толстого кишечника, а также уровня когнитивных нарушений у 132 пациентов с ишемическим инсультом (средний возраст $60,8 \pm 10,2$ лет). Среди них преобладают больные со снижением памяти, внимания или способности к обучению, повышенной утомляемостью при выполнении умственной работы, но без признаков деменции и органических нарушений. Данная когорта пациентов характеризовалась признаками избыточной массы тела, среди сопутствующих заболеваний наиболее часто выявлялись артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет. У пациентов с инсультом и когнитивными нарушениями выявлены нарушения микробиоты толстого кишечника в виде снижения представительства нормальной микрофлоры и увеличения условно-патогенных микроорганизмов. Одновременно выявлена обратная корреляционная зависимость между уровнем нормальных микробиологических показателей и степенью снижения когнитивной функции больных ишемическим инсультом.

Ключевые слова: ишемический инсульт, кишечный микробиоценоз, когнитивные функции.

D. V. Ganzya, L. V. Chichanovskaya, V. M. Chervinets, Yu. V. Chervinets,
O. N. Bakhareva, K. B. Sorokina, A. A. Sokolov

Tver State Medical University

RELATIONSHIP FEATURES OF THE COLONIC MICROBIOTA AND THE LEVEL OF MNESTIC DISORDERS IN PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE

The article presents the results of a study of the features of the spectrum and quantitative characteristics of the colonic microbiota, as well as the level of cognitive disorders in 132 patients with ischemic stroke (mean age 60.8 ± 10.2 years). Among them predominated patients with a decrease in memory, attention or learning ability, increased fatigue when performing mental work, but without signs of dementia and organic disorders. This cohort of patients was characterized by signs of overweight, among the comorbidities most frequently detected were arterial hypertension, coronary heart disease and diabetes mellitus. In patients with stroke and cognitive impairment, disorders of the colon microbiota were revealed in the form of a decrease in the representation of normal microflora and an increase in opportunistic microorganisms. At the same time, an inverse correlation was found between the level of normal microbiological parameters and the degree of cognitive function decrease in patients with ischemic stroke.

Key words: ischemic stroke, colonic microbiocenosis, cognitive functions.

Введение

Повсеместно число пациентов с инсультом неуклонно увеличивается вследствие демографического старения населения и недостаточного контроля основных факторов риска. Введение современных протоколов лечения инсультов способствует улучшению терапии инсульта и большей выживаемости пациентов. При этом с увеличением числа выживших возрастает и число нетрудоспособных лиц, нуждающихся в реабилитации. В настоящее время подходы к реабилитации больных после инсульта разнообразны и направлены на восстановление как двигательных, так и мнестических функций.

В последние годы уделяется все большее внимание постинсультным когнитивным расстройствам,

которые негативно сказываются на процессах обратного развития неврологических дефектов и функционировании больного в быту как вследствие действия поведенческих, так и патофизиологических механизмов [1–3].

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) представляют существенную проблему и для лиц трудоспособного возраста, что указывает на особую важность профилактической работы, ориентированной, прежде всего, на контроль факторов риска, их коррекцию как у конкретных людей, так и в популяции в целом. Особый интерес вызывает поиск возможных ранее не изученных факторов риска возникновения инсультов.

В этом аспекте актуально изучение взаимоотношения организма человека и его микробиоты как существенного фактора, влияющего на здоровье. Любые нарушения в этом «суперорганизме» первоначально приводят к функциональным изменениям физиологических функций и метаболических реакций с последующим формированием заболевания.

Теоретические основы подобных взаимосвязей были разработаны Э. Канделем [4–5], который сформулировал основные принципы психофизиологической организации мозга. В первую очередь, подчеркивается непреложная связь нашей психики с мозгом, отвечающим не только за простые двигательные акты, но и «квинтэссенцию» человеческой природы — мышление, речь, социальную общность. Другой важный принцип определяет роль особых нейронных структур — синапсов, организующих информационное взаимодействие сетей мозга. При этом акцентируется ключевая роль сигнальных молекул — веществ, выполняющих роль информационных передатчиков и распределителей метаболических путей в отдельных клетках и нейронной сети в целом. При участии таких «инструктирующих» молекул контролируется не только взаимодействие информационных сигналов, но и синтез структур, необходимых для структурной и регуляторной организации многообразных функций здорового и «больного» мозга. Таким образом, в качестве основного механизма физиологии памяти рассматривается комплекс биохимических процессов, начинающихся с передачи сигнала в синапсе и завершающихся экспрессией генного аппарата в клеточном ядре. В центре этих событий — координированная система, включающая трансдукторные, транскрипционные и регуляторные (нейротрофические) белки. Нарушение этих механизмов оказывается первичной причиной расстройств памяти, когнитивной дисфункции и психических заболеваний. В то же время сигнальные молекулы могут рассматриваться как конкретные мишени для коррекции таких состояний.

У эукариот стресс связан с включением сигнальных путей, в которых участвуют активные формы кислорода (АФК) и оксида азота (NO), обладающие широким спектром биологического действия, включая цитотоксические и цитопротекторные эффекты. Оксид азота, являясь одним из мессенджеров, участвует в регуляции систем внутри- и межклеточной сигнализации. Он играет важную роль в реализации таких функций как нейротрансмиссия, вазодилатация, регуляция тонуса гладких мышц, снижение агрегации тромбоцитов, реактивность иммунной системы [6–9].

Основная масса микроорганизмов у человека находится в желудочно-кишечном тракте, начиная с ротовой полости. Дисбиотические нарушения в составе таких сообществ могут приводить к росту и развитию патогенной микрофлоры, что приводит к развитию различных заболеваний. В контексте нашего исследования особый интерес вызывает взаимосвязь указанных биотопов с развитием ишемического инсульта.

Цель исследования — выявление у больных ишемическим инсультом особенностей спектра и количественных характеристик микробиоты толстого кишечника, а также уровня когнитивных нарушений.

Материал и методы. Обследовано 132 пациента с ишемическим инсультом в возрасте от 48 до 86 лет (средний возраст $60,8 \pm 10,2$ лет), из которых было 72 мужчины и 60 женщин, находившихся на лечении в специализированных отделениях для лечения острой недостаточности мозгового кровообращения.

Всем пациентам проводили неврологический осмотр с определением степени двигательных и чувствительных расстройств, расчетом индекса массы тела (ИМТ), оценкой показателей клинического и биохимического анализа крови, включая липидный спектр крови, УЗИ брахиоцефальных артерий (БЦА).

МРТ-обследование головного мозга проводилось на магнитном томографе Hitachi aperto 0,4 Тл открытого типа, режимы сосудистый MRI, бесконтрастной ангиографии, стандартные T1 и T2, Flaer.

Факторы риска развития ОНМК определяли по шкале TOAST.

Степень выраженности неврологического дефицита оценивали по шкале NIHSS.

Для микробиологического исследования забирались кал пациентов. Факультативно анаэробные и аэробные микроорганизмы изучали с помощью классического бактериологического метода исследования.

Нейропсихологическое тестирование осуществлялось с применением следующей панели тестов и шкал: 1) краткая шкала оценки психического статуса (MMSE) для выявления глубоких дементных нарушений; 2) Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA); 3) таблицы Шульте (ТШ).

Достоверность полученных результатов обеспечивалась обработкой данных при помощи компьютерной программы для статистической обработки SPSS Statistics 22.

Результаты и обсуждение

При оценке факторов риска и типа патогенетического варианта ишемического инсульта согласно классификации TOAST (рис. 1) у 57 пациентов (43 %) определялся инсульт на фоне атеросклероза крупных артерий (АТ), у 29 (22 %) — на фоне окклюзии мелких сосудов (ОМС), в 16 случаях (12 %) выявлен кардиоэмболический инсульт (КЭ) и у 29 пациентов (22 %) — инсульт неуточненной этиологии (НЭ).

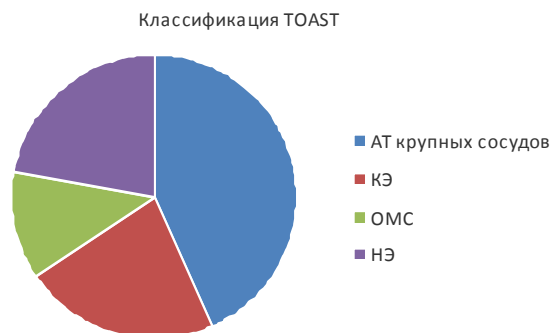


Рис. 1. Структура патогенетических вариантов ишемического инсульта

При этом адекватную первичную или вторичную профилактику инсульта на момент поступления получали лишь 15 (11 %) пациентов. Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто регистрировалась гипертоническая болезнь (115 – 87 % обследованных), ишемическая болезнь сердца – (36 – 27 %), фибрилляция предсердий – (16 – 12 %), хроническая сердечная недостаточность – (21 – 16 %), сахарный диабет 2 типа – (24 – 18 %). Средний показатель систолического артериального давления составил 176 (140; 180) мм рт. ст., уровень гликемии натощак – 6,3 (5,1; 8,0) ммоль/л. Среднее значение ИМТ составило 27 кг/м², при этом ИМТ 25 кг/м² и более наблюдался у 70 % пациентов.

Степень неврологического дефицита по шкале NIHSS на момент проведения нейропсихологического тестирования характеризовалась негрубым дефицитом и составила $14,8 \pm 0,4$ баллов. При осмотре у большей части пациентов (99 – 75 %) наблюдались двигательные нарушения, как правило, представленные гемипарезом легкой или умеренной выраженности. В 74 случаях (56 %) имелись чувствительные расстройства, преимущественно представленные гемигипестезией. Атактический синдром наблюдался у 48 больных (36 %). Легкие афатические нарушения встречались в 17 наблюдениях (13 %), синдром игнорирования – в 26 (20 %), бульбарные нарушения – в 16 (12 %), глазо-двигательные расстройства – в 20 (15 %).

Обследованные пациенты характеризовались следующими показателями УЗИ БЦА: стенозирование общей сонной артерии на стороне очага имело место в 20 случаях (15 %), внутренней сонной артерии на стороне очага – в 33 (25 %), общей сонной артерии на противоположной стороне – 0 %, внутренней сонной артерии на противоположной стороне – 26 (20 %).

МРТ-обследование головного мозга выявило, что у подавляющего большинства больных (119 – 90 %) очаг инфаркта мозга располагался в зоне кровоснабжения средней мозговой артерии, у 13 (10 %) пациентов – в вертебробазилярном бассейне.

При микробиологическом исследовании содержимого толстого кишечника лиц с ишемическим инсультом выявлено снижение уровня представителей нормальной микрофлоры и увеличение условно-патогенных микроорганизмов. Установлено, что у больных с ишемическим инсультом в 2–3 раза снижается высеваемость основных представителей нормальной микрофлоры – бифидобактерий, лактобацилл, кишечной палочки. Одновременно в 2–3 раза увеличивается выделяемость клостридий, бацилл, пептострептококков, клебсиелл и других энтеробактерий, в 33 наблюдениях (25 %) изолированы дрожжевые грибы *C. albicans*. Были изолированы микроорганизмы следующих 19 родов (*Enterococcus*, *Clostridium*, *Bacillus*, *Peptostreptococcus*, *Bifidobacterium*, *Escherichia*, *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Bacteroides*, *Lactobacillus*, *Candida*, *Proteus*, *Streptococcus*, *Micrococcus*, *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Actinomyces*, *Veillonella*, *Peptococcus*) и одного семейства – *Enterobacteriaceae*. В 103 (78 %) случаях

выделялись бактерии рода *Enterococcus*, в 66 (50 %) – *Clostridium*, в 58 (44 %) – *Bacillus*, в 55 (42 %) – *Peptostreptococcus*, в 51 (39 %) – *Enterobacteriaceae* и *Bifidobacterium*, в 47 (36 %) – *Escherichia coli*, в 44 (33 %) – *Staphylococcus* и *Klebsiella pneumoniae*, в 37 (28 %) – *Bacteroides*, *Lactobacillus*. В 33 (25 %) наблюдениях встречался вид *Candida albicans*, который не выделялся у здоровых людей, в 25 (19 %) случаях выделялся вид *Proteus vulgaris*, а также представители рода *Streptococcus*. В 13 (10 %) случаях выделялись *Micrococcus*, *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium*, *Actinomyces*, *Veillonella*, *Peptococcus*.

Исследование когнитивной сферы по шкале MoCA показало (рис. 2) наличие умеренных нарушений когнитивных функций (УКН) в 57 (43 %) случаях. Легкие когнитивные нарушения (ЛКН) имели место у 36 (27 %) пациентов, грубые (ГКН) – у 26 (20 %), а их полное отсутствие (норма) – у 13 (10 %) пациентов исследуемой группы. Шкала MMSE применялась для уточнения глубоких дементных нарушений. Средний уровень по шкале MoCA среди обследованных больных составил $23,2 \pm 0,2$ баллов.

Для оценки устойчивости внимания, эффективности работы применялся тест с использованием таблиц Шульте. Средний показатель эффективности работы составил $45,6 \pm 0,3$ сек. Кроме того, выявлена обратная корреляционная зависимость между уровнем лактобактерий и степенью снижения когнитивной функции.

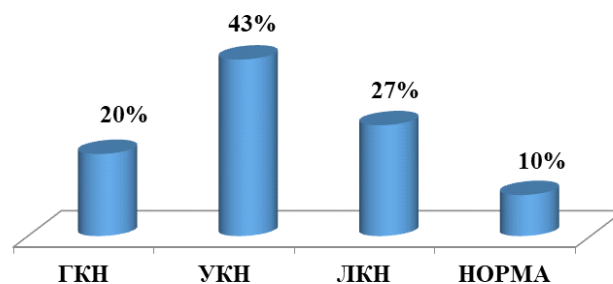


Рис. 2. Частота выраженности когнитивных нарушений у больных ишемическим инсультом

Заключение

Постинсультные когнитивные нарушения, оказывая влияние на поведенческие и патофизиологические механизмы формирования неврологических дефектов, а также усложняя функционирование больного в быту, значимо снижают качество жизни больных ОНМК. В группе исследуемых пациентов с ишемическим инсультом преобладают больные со снижением памяти, внимания или способности к обучению, повышенной утомляемостью при выполнении умственной работы, но без признаков деменции и органических нарушений. Данная когорта пациентов характеризовалась признаками избыточной массы тела, а среди сопутствующих заболеваний наиболее часто выявлялись артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет. Наряду с этим у пациентов с ОНМК и когнитивными нарушениями выявлены микробиологические нарушения микрофлоры толстого кишечника за счет снижения уровня ее нормальных представителей

и увеличения условно-патогенных микроорганизмов. Одновременно выявлена обратная корреляционная зависимость между уровнем нормальных микробиологических показателей и степенью снижения когнитивной функции больных ишемическим инсультом.

Литература/References

1. Стаховская Л. В., Ключихина О. А., Богатырева М. Д., Коваленко В. В. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009–2010). Журнал неврологии и психиатрии им С. С. Корсакова. 2013; 5: 4–10.
2. Ullberg T., Zia E., Petersson J., Norrving B. Perceived Unmet Rehabilitation Needs 1 Year After Stroke: An Observational Study from the Swedish Stroke Register. *Stroke*. 2016; 47 (2): 539–541.
3. White J., Magin P, Attia J., Sturm J., McElduff J., Carter G. Predictors of health-related quality of life in community-dwelling stroke survivors: a cohort study. *Family Practice*, 2016; 33 (4): 382–387. doi: 10.1093/fampra/cmw011.
4. Кандель Э. Р. В поисках памяти. Возникновение новой науки о человеческой психике. Москва: Астрель. CORPUS; 2011: 343.
5. Ситкин С. И., Ткаченко Е. И., Вахитов Т. Я. Метаболический дисбиоз кишечника и его биомаркеры. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015; 124 (12): 7–29.
6. Шендеров Б. А. Роль функционального и персонального питания в современных программах антистарения. *Вестник восстановительной медицины*. 2009; 3 (31): 9–17.
7. Marsh P.D., Zaura E. Dental biolm: ecological interactions in health and disease. *J. Clin Periodontol*. 2017; 44 (Suppl. 18): S12-S22. doi: 10.1111/jcpe.12679.
8. Ma Q., Xing C., Long W., Wang H.Y., Liu Q., Wang R.-F. Impact of microbiota on central nervous system and neurological diseases: the gut-brain axis. *J. Neuroinflammation*. 2019; 16(1): 53. doi: 10.1186/s12974-019-1434-3.
9. Cosola C., Rocchetti T., Cupisti A., Gesualdo L. Microbiota metabolites: Pivotal players of cardiovascular damage in chronic kidney disease. *Pharmacol. Res*. 2018; 130: 132–142. doi: 10.1016/j.phrs.2018.03.003.

Бахарева Ольга Николаевна (контактное лицо) — к.м.н., доцент кафедры неврологии, реабилитации и нейрохирургии ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинской университет Минздрава России; 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4; Тел. 8-915-743-83-80; e-mail: olgabach76@gmail.com.

Поступила 03.06.2022.

О. М. Чистякова^{1,2}, Л. Ю. Гребенщикова^{1,2}, О. В. Радков^{1,2}

¹ Кафедра репродуктивной медицины и перинатологии

ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинской университет Минздрава России

² ГБУЗ ТО «Областной клинический перинатальный центр им. Е. М. Бакуниной», Тверь

КЛИНИКО-ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АССОЦИАЦИИ ДОСРОЧНОГО ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО РАЗРЫВА ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК И РЕАЛИЗАЦИИ ВНУТРИУТРОБНОЙ ИНФЕКЦИИ

Изучены клиничко-патоморфологические ассоциации у пациенток с досрочным преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО) в зависимости от реализации внутриутробной инфекции (ВУИ). В исследование включены 163 пациентки с досрочным ПРПО в 24–33 + 6 недели гестации. В основную группу — 70 пациенток с клиническими формами реализации ВУИ, в контрольную — 93 пациентки без реализации ВУИ. В основной группе значимо чаще отмечалось маловодие, длительный безводный промежуток и клинический хориоамнионит, чем в контрольной группе. У новорожденных основной группы отмечена значимо более низкая оценка по шкале Апгар на 1 минуте, более высокая частота низкой массы тела при рождении, перинатальных поражений ЦНС, респираторного дистресс-синдрома, апноэ недоношенных, конъюгационной желтухи и необходимости лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии. Сравнительно с контрольной группой пациентов в основной группе значимо чаще встречались классы инфекционно-воспалительных, иммунных / идиопатических, материнских стромально-сосудистых, плодных стромально-сосудистых, а также других поражений плаценты.

Ключевые слова: преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек, внутриутробная инфекция, поражение плаценты, гистологический хориоамнионит.

О. М. Chistyakova^{1,2}, L.YU. Grebenshikova^{1,2}, O. V. Radkov^{1,2}

¹ Tver State Medical University,

² E. M. Bakunina Regional Clinical Perinatal Centre, Tver

CLINICAL AND PATHOMORPHOLOGICAL ASSOCIATIONS OF PRETERM PREMATURE RUPTURE OF FETAL MEMBRANES AND IMPLEMENTATION OF INTRAUTERINE INFECTION

Clinical and pathomorphological associations were studied in patients with preterm premature rupture of the membranes (PPROM) depending on the implementation of intrauterine infection (IUI). The study included 163 patients with PPROM at 24–33 + 6 weeks of gestation. In the main group — 70 patients with clinical forms of IUI, in the control group — 93 patients without IUI. Oligohydramnios, long anhydrous interval and clinical chorionamnionitis were significantly more common in the patients of the main group than in the control group. Newborns of the main group had a significantly lower Apgar score at 1 minute, a higher incidence of low birth weight, perinatal CNS lesions, respiratory distress syndrome, apnea of prematurity, conjugative jaundice, and the need for treatment in the intensive care unit. Compared with the control group of patients in the main group, classes of infectious-inflammatory, immune / idiopathic, maternal stromal-vascular, fetal stromal-vascular, and other placental lesions were significantly more common.

Key words: premature birth, preterm premature rupture of the membranes, intrauterine infection, placenta lesion, histological chorionamnionitis.

Введение

Преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) при недоношенной беременности является основным предшественником спонтанных преждевременных родов [1–2]. Вопрос о тактике ведения беременности и родов, осложненных ПРПО при недоношенной беременности, остается окончательно не решенным. Очевидно, необходимы исследования, которые позволят оптимизировать стандарты ведения данной группы пациенток для улучшения акушерских и перинатальных показателей [3].

Известно, что ПРПО, развившийся до 26 недель беременности, является значимой причиной перинатальной заболеваемости и смертности [3]. Большинство исследователей считают, что пролонгирование беременности в условиях длительного безводного периода является значимым фактором риска инфицирования как плода, так и матери [4]. Есть данные о том, что наибольшая перинатальная смертность зарегистрирована среди новорожденных, родившихся у женщин с достоверно подтвержденным инфицированием и острыми воспалительными изменениями структуры

тканей последа [5]. Особое место в этиологии и патогенезе ПРПО занимает инфекционная патология, клинические проявления и осложнения которой во многом зависят от вида и путей распространения возбудителя. Особенно велика значимость инфекций, возбудители которых активно размножаются в плаценте, повреждают ее, проникая через плацентарный барьер, и вызывают внутриутробное инфицирование (ВУИ) плода [4]. Большинство авторов определяют наличие причинной связи между выявляемой воспалительной инфильтрацией, инфекцией и преждевременными родами. Полагают также, что инфицирование плаценты может быть результатом клинически скрытых инфекций матери, исходным пунктом которых могут быть экстрагенитальные очаги, в частности, первичная инфекция мочевыводящих путей [3]. Проведенный анализ данных литературы об особенностях морфофункционального состояния плаценты при преждевременных родах, инициированных ПРПО, показал, что изменения в плаценте при ПРПО свидетельствуют о глубоких структурно-функциональных нарушениях, происходящих во всей системе мать–плацента–плод [6–7]. Данные нарушения, возможно, не только предшествуют, но и являются непосредственной причиной ПРПО [4].

Цель исследования: изучение клинико-морфологических ассоциаций досрочного преждевременного разрыва плодных оболочек и реализации внутриутробной инфекции.

Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ выборки из 163 пациенток в сроке беременности 24–33 + 6 недель с ПРПО при одноплодной беременности, родоразрешенных в ГБУЗ ТО «Областной клинический перинатальный центр имени Е. М. Бакуниной» в период с 2018 по 2020 гг. Диагностика ПРПО осуществлялась в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями [8]. Проводился осмотр пациенток в зеркалах с проведением экспресс-теста на подтекание околоплодных вод с использованием тест-систем «AmniSure», основанных на определении плацентарного альфа-микроглобулина-1 в шеечно-влагалищном секрете. Пациентки были разделены на 2 группы в зависимости от реализации внутриутробной инфекции у новорожденных. В группу 1 (основную) вошли 70 пациенток, родивших детей, у которых в неонатальном периоде диагностированы инфекционные заболевания. Среди них у 42 новорожденных (60,0 %) отмечалась врожденная пневмония, у 12 (17,2 %) — некротизирующий энтероколит, у 1 ребенка (1,4 %) — сепсис, у 10 новорожденных (14,2 %) — конъюнктивит, у 5 детей (7,2 %) — везикулопустулез. В группу 2 (контрольную) выделены 93 пациентки, родоразрешившиеся недоношенными детьми без признаков инфекционных заболеваний. Случаи перинатальной смертности в основной и контрольной группах не учитывались.

Диагностика клинического хориоамнионита проводилась на основании диагностических критериев: фебрильной лихорадки ($\geq 38,0^\circ\text{C}$), болезненности матки, тахикардии у матери (≥ 100 ударов/

мин), тахикардии у плода (≥ 160 ударов/мин), гноевидных или гноевидно-сукровичных влагалищных выделений со зловонным запахом. Проводилось ультразвуковое исследование плода с измерением индекса амниотической жидкости на аппарате ультразвуковой диагностики Voluson E8. Диагностика реализации внутриутробных инфекций проводилась врачами-неонатологами профильных отделений в соответствии с критериями национальных рекомендаций [6]. В качестве материала для морфологических исследований были взяты образцы тканей последа. Морфологическое исследование проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями Российского общества патологоанатомов (2017) с использованием международного классификации Amsterdam Placenta Workshop Group [5].

Распределение фактических данных по группам оценено критерием Колмогорова — Смирнова. Сравнение независимых выборок выполнялось при помощи критерия χ^2 , точного критерия Фишера, критерия Манна — Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез составил $< 0,05$. Расчеты проведены в среде программ SPSS версия 22.0 или WINPEPI версия 11.65 (J.H. Abramson, 2016).

Результаты и их обсуждение

Из 11873 пациенток, родоразрешенных в ГБУЗ ТО «Областной клинический перинатальный центр имени Е. М. Бакуниной» за анализируемый в период, у 1561 пациентки (13,1 %) беременность закончилась преждевременными родами. Наличие досрочного ПРПО при этом отмечено у 292 (18,7 %).

Данные анализа клинических характеристик обследованных беременных в контрольной и основной группах суммированы в таблице 1. Отмечено, что в группе 1 значимо чаще выявлялся длительный безводный промежуток (более 12 часов) по сравнению с пациентками группы 2, что соответствует данным, представленным в одних источниках [7], в то же время данная корреляция другими исследователями опровергается [9]. Кроме того, в группе 1 частота клинического хориоамнионита была значимо выше, чем в группе 2 ($p = 0,040$), что подтверждается данными других исследователей [7, 9]. Отмечена также и значимо более высокая частота маловодия на момент поступления в стационар у пациенток группы 1 по сравнению с пациентками группы 2 ($p = 0,002$), данная ассоциация описана и в других работах [10], однако имеется и противоположное мнение [11].

Данные анализа клинических характеристик обследованных новорожденных в контрольной и основной группах суммированы в таблице 2. Так, в группе пациенток с реализацией ВУИ значимо чаще отмечалась оценка новорожденного по шкале Апгар ниже 7 баллов на 1 минуте ($p < 0,001$), низкая масса тела при рождении ($p = 0,002$), перинатальное поражение ЦНС ($p = 0,008$), респираторный дистресс-синдром ($p < 0,001$), апноэ недоношенных ($p = 0,005$), конъюгационная желтуха ($p < 0,001$), а также необходимость лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ($p < 0,001$) по сравнению с данными новорожденных в группе без реализации ВУИ.

Таблица 1. Клинические характеристики обследованных беременных

Признак	Характеристика признака	
	группа 1 (n = 70)	группа 2 (n = 93)
Возраст матери более 30 лет	50 (71,4%)	57 (61,2%)
Первородящие	8 (11,4%)	16 (17,2%)
Повторнородящие	62 (88,6%)	77 (82,8%)
Срок беременности, (недели)	33,8 (26,2; 36,4)	34,2 (29,1; 36,1)
Аборты в анамнезе	16 (22,8%)	10 (9,3%)
Индекс массы тела ≥ 30 кг/м ²	25 (35,7%)	25 (26,8%)
Истмико-цервикальная недостаточность	17 (24,2%)	13 (13,9%)
Бессимптомная бактериурия	5 (7,1%)	2 (2,1%)
Инфекции половых путей при беременности	17 (24,2%)	16 (17,2%)
Маловодие	32 (45,7%) *	21 (22,5%)
Латентный период, (часы)	88,0 (27,5; 123,4)	98,0 (24,5; 122,5)
Длительный безводный промежуток	22 (31,4%) *	11 (11,8%)
Клинический хориоамнионит	6 (8,6%) *	1 (1,1%)
Кесарево сечение	41 (58,5%)	57 (61,2%)

Примечание: * — различия между группами значимы (по критерию χ^2 , точному критерию Фишера, критерию Манна — Уитни).

Данные морфологических изменений в последках (классы поражения плаценты) представлены в таблице 3. Установлено, что в основной группе значимо чаще встречались классы инфекционно-воспалительных поражений ($p < 0,001$), включая острые (хориоамнионит, субхорионит, фуникулит и васкулит ворсин) и хронические поражения (виллузит, интервиллузит); иммунные/идиопатические поражения ($p < 0,001$), включая неспецифический виллузит и лимфоплазмодитарный децидуит, материнские стромально-сосудистые поражения ($p < 0,001$); плодные стромально-сосудистые поражения ($p < 0,001$), а также другие поражения плаценты (изменения, вызванные воздействием мекония, аномалии формы плаценты и отхождения пуповины) ($p = 0,040$), чем в контрольной группе.

Отмечается связь между наличием поражений плаценты и частотой инфекционных заболеваний недоношенных новорожденных с преобладанием в группе 1, причем наиболее часто отмечаемых в случае генерализации инфекционного процесса, что совпадает с данными авторов, указывающих на повреждение плаценты как на одну из основных причин смерти плода, где наиболее важны повреждения плаценты, соответствующие гистологическим признакам недостаточной перфузии сосудов, восходящей внутриутробной инфекции (с эмбриональным компонентом) и тромботической васкулопатии плода [12].

Таблица 2. Клинические характеристики обследованных новорожденных

Признак	Характеристика признака	
	группа 1 (n = 70)	группа 2 (n = 93)
Масса при рождении, (г)	2246,3 (1020,2; 2580,7)	2351,7 (1120,7; 2350,4)
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте < 7 баллов	30 (42,8%) *	11 (11,8%)
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте < 7 баллов	20 (14%)	8 (8,6%)
Экстремально низкая масса тела при рождении	1 (0,7%)	—
Очень низкая масса тела при рождении	6 (8,5%)	9 (9,6%)
Низкая масса тела при рождении	29 (41,4%) *	17 (18,2%)
Перинатальное поражение ЦНС	13 (18,5%) *	5 (5,3%)
Респираторный дистресс-синдром	50 (71,4%) *	20 (21,5%)
Апноэ недоношенных	11 (15,7%) *	3 (3,2%)
Конъюгационная желтуха	20 (14%) *	5 (4,6%)
Лечение в ОРИТ	48 (68,5%) *	22 (23,6%)

Примечание: * — различия между группами значимы (по критерию χ^2 , точному критерию Фишера, критерию Манна — Уитни).

Таблица 3. Данные морфологического исследования последков

Классы поражений плаценты	Частота встречаемости, абс. (%)	
	группа 1 (n = 70)	группа 2 (n = 93)
Инфекционно-воспалительные поражения	70 (100%) *	12 (20%)
Иммунные/идиопатические воспалительные поражения	51 (72,8%) *	6 (10%)
Материнские стромально-сосудистые поражения	60 (85,7%) *	6 (10%)
Плодные стромально-сосудистые поражения	52 (74,2%) *	9 (15%)
Другие процессы в плаценте	20 (28,5%) *	33 (55%)

Примечание: * — различия между группами значимы (по критерию χ^2).

Заключение

Таким образом, реализация у недоношенных новорожденных ВУИ и клинические формы инфекционных заболеваний зависят от выраженности воспалительных изменений в тканях последа, степени компенсации плацентарной недостаточности и гистологической формы поражения плаценты, что, возможно, позволяет прогнозировать ее на основании морфологического исследования образцов тканей последа. Применение комплексной диагностики у пациенток с ПРПО при недоношенной беременности позволит своевременно прогнозировать различные формы инфекционных заболеваний недоношенных детей и улучшить акушерские и перинатальные показатели при данном осложнении беременности.

Литература/References

- Oeser C., Pond M., Butcher P., Russel A.B., Henneke P., Laing K., Planche T., Heath P., Harris K. PCR for the detection of pathogens in neonatal early onset sepsis. *PLoS One*. 2020; 15 (1): e0226817. doi: 10.1371/journal.pone.0226817.
- Suzuki Y., Horie K., Yada Y., Kono Y., Hirashima C., Usui R., Matsubara S., Ohkushi A. Vaginal *Ureaplasma* species increase chorioamnionitis in very preterm infants with preterm premature rupture of the membranes at < 28 weeks of gestation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018; 37 (12): 2371–2380. doi: 10.1007/s10096-018-3385-5.
- Tchirikov M., Schlabritz-Loutsevich N., Maher J., Buchmann J., Naberezhnev Y., Winarno A., Seliger G. Mid-trimester preterm premature rupture of membranes (PPROM): etiology, diagnosis, classification, international recommendations of treatment options and outcome. *J Perinat Med*. 2018; 46 (5): 465–488. doi: 10.1515/jpm-2017-0027.
- Palmsten K., Nelson K.K., Laurent L.C., Park S., Chambers C.D., Parast M.M. Subclinical and clinical chorioamnionitis, fetal vasculitis, and risk for preterm birth: A cohort study. *Placenta*. 2018; 67: 54–60. doi: 10.1016/j.placenta.2018.06.001.
- Кондриков Н.И., Барина И.В. Патология матки / Под ред. Н.И. Кондрикова. Москва: Практическая медицина. 2019: 283-303.
- Неонатология : национальное руководство / Под ред. Н.Н. Володина. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2019: 896.
- Yan C., Deng X., Hong F. Analysis of maternal and neonatal outcome of patients with preterm prelabor rupture of membranes. *J Health Eng*. 2022: 8705005. doi: 10.1155/2022/8705005.
- Акушерство: Национальное руководство / Под ред. Г. М. Савельевой. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2019: 1080.
- Baser E., Kirmizi D.A., Isik. D.U., Ozdemirci S., Onat T., Valvac E.S., Demirel N., Tekin O.M. The effects of latency period in PPRM cases managed expectantly. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020; 33 (13): 2274–2283. doi: 10.1080/14767058.2020.1731465.
- Storness-Bliss C., Metcalfe A., Simrose R., Wilson R.D., Cooper S.L. Correlation of residual amniotic fluid and perinatal outcomes in periviable preterm premature rupture of membranes. *J Obstet Gynaecol Can*. 2012; 34 (2): 154–158. doi: 10.1016/S1701-2163(16)35158-1.
- Gunay T., Erdem G., Bilir R.A., Hocaoglu M., Ozdamar O., Turgut A. The association of the amniotic fluid index (AFI) with perinatal fetal and maternal outcomes in pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes. *Ginekol Pol*. 2020; 91 (8): 465–472. doi: 10.5603/GP.2020.0069.
- Roescher A. M., Timmer A., Erwich J. J. H. M., Bos A.F. Placental pathology, perinatal death, neonatal outcome, and neurological development: a systematic review. *PLoS One*. 2014; 9 (2): e89419. doi: 10.1371/journal.pone.0089419.

Чистякова Ольга Михайловна (контактное лицо) — аспирант кафедры репродуктивной медицины и перинатологии ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России; врач акушер-гинеколог ГБУЗ ТО «ОКПЦ им. Е.М. Бакуниной»; 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4; Тел. 8-930-163-33-81; e-mail:canyou@yandex.ru.

Принята 27.04.2022.

Г. Е. Бордина¹, Е. Г. Некрасова², Н. П. Лопина¹, В. С. Богочанов¹, Е. Р. Рябкина¹

¹ Кафедра химии

² Кафедра дерматовенерологии с курсом косметологии

ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинский университет Минздрава России

АНАЛИЗ ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ БОТУЛИНОТЕРАПИИ

В статье рассмотрены вопросы использования в эстетической косметологии препаратов на основе ботулотоксина типа А, различающихся по составу, структуре, длительности действия и эффекту.

Ключевые слова: эстетическая косметология, ботулотоксин, ботулинотерапия, препараты.

G. E. Bordina, E. G. Nekrasova, N. P. Lopina, V. S. Bogochanov, E. R. Ryabkina

Tver State Medical University

ANALYSIS OF THE CHEMICAL STRUCTURE OF DRUGS FOR BOTULINUM THERAPY

The article deals with the use of drugs based on botulinum toxin type A in aesthetic cosmetology, which differ in composition, structure, duration of action and effect.

Key words: aesthetic cosmetology, botulinum toxin, botulinum therapy, drugs.

Введение

В настоящее время промышленность Российской Федерации находится в условиях жестких санкций, которые продлятся неопределенное время. В перспективе могут быть приостановлены поставки фармацевтических препаратов европейских и американских производителей. Это касается и препаратов, используемых в косметологии, где активно применяются инъекции ботулиотоксина (БТ). К ним относят Ботокс (США), Ксеомин (Германия), Диспорт (Франция).

Цель работы — сравнительный анализ химического состава препаратов БТ и выявление возможности замены препаратов западных производителей на отечественные (Релатокс) и препараты из Китая (Лантокс) и Кореи (Ботулакс).

Результаты исследования

Инъекции БТ под кожу — популярная косметическая процедура, позволяющая без хирургического вмешательства разгладить морщины, давая эффект омоложения.

БТ вызывают клиническую картину ботулизма, характеризующуюся тяжелым поражением нервной системы. Собственно говоря, основной эффект этого токсина и используется в медицине — это вещество нарушает передачу импульса от нервной клетки к другим клеткам (рис. 1) [1]. При лечебных инъекциях БТ оказывает только местное действие, точно блокируя импульсы действием минимальных доз (в организм человека попадает в сотни раз уменьшенная доза сравнительно с той, что вызывает ботулизм). С помощью препаратов БТ удается блокировать нервно-мышечную передачу, тем самым устранив мимические морщины, приступ мигрени или обильное потоотделение [2].

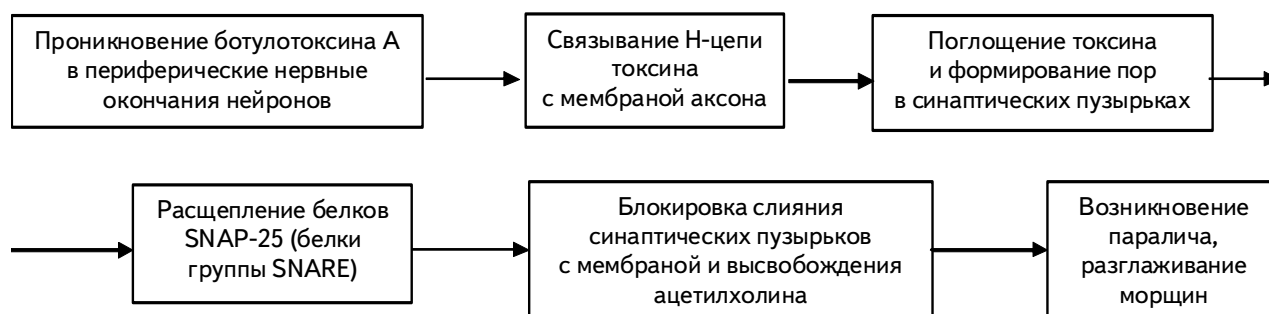


Рис. 1. Схема действия ботулотоксина А

В ходе косметических и медицинских процедур используются препараты на основе токсинов типа А и В. Продукты от разных компаний содержат одни и те же ингредиенты, но различаются интенсивностью эффекта.

Ботулотоксин типа В является рецептурным препаратом для лечения цервикальной дистонии (кривошея), при которой мышцы шеи спазмируют, что приводит к неправильному положению головы и нарушению движений шеи [3].

Ботулотоксин типа А зарегистрирован как средство для уменьшения мимических морщин. Результаты научных исследований показали, что дозы, используемые в эстетической медицине, безопасны для здоровья пациента [3]. Вещество ботулотоксин А (рис. 2) относится к категории миорелаксантов и обеспечивает мощную блокаду мышц, но при этом имеет ограниченное воздействие.



Рис. 2. Структура ботулотоксина А

На сегодняшний день идентифицировано семь подтипов БТ типа А. Однако, для определения функциональных различий были проанализированы только типы А1, А2 и А5. Все подтипы имеют сходное сродство к связыванию белка SNAP-25, но подтипы А3 и А4 расщепляют данный белок менее эффективно, чем подтипы А1 и А2. БТ подтипов А1 и А2 имеют отличные друг от друга аминокислотные последовательности (различие приблизительно 10%), при этом биологическая активность подтипа А2 сравнительно с А1 выше.

До 2015 г. производители препаратов для ботулинотерапии использовали БТ подтипа А1, однако при передозировке он мог вызывать серьезные побочные эффекты, из-за чего был предпринят поиск более безопасного аналога, которым оказался БТ подтипа А2, который, имея одинаковую продолжи-

тельность действия, менее токсичен. Его отличительной особенностью является медленное диффундирование к тканям, на которые оказывается лечебное воздействие, что сильно понижает вероятность поражения соседних тканей [4].

В настоящее время в косметологии активно применяются 6 основных видов препаратов на основе БТ: Ботокс (США), Ксеомин (Германия), Диспорт (Франция), Релатокс (Россия), Ботулакс (Южная Корея) и бюджетный препарат Лантокс (Китай).

Ботокс сертифицирован на территории РФ в 1994 г. Он наиболее востребован среди косметологов, так как лифтинг-эффект сохраняется до 8–12 месяцев. Ботокс по праву называется «эталоном ботулинотерапии». В его состав входит обработанный ботулинический токсин типа А в соединении с сывороточным альбумином человека и хлоридом натрия. Большой размер молекулы и высокое содержание альбумина (среднее значение среди других препаратов) наделяет Ботокс ограниченной диффузией и дает возможность получить требуемый результат даже в труднодоступных для инъекции зонах. Возможно, данный эффект связан с гидрофобными взаимодействиями между аминокислотами БТ и альбумина. Хлорид натрия выступает как стабилизатор, а также используется в качестве физиологического растворителя, предотвращающего плазмолиз или цитолиз клеток при введении препарата. Все это способствует сокращению числа осложнений, а также сохраняет естественную мимику лица. Ботокс обладает средней силой действия и обеспечивает мягкий эффект по сравнению с остальными медицинскими препаратами БТ, поэтому врачи советуют начинать процесс ботулинотерапии с введения данного вещества [5].

Ксеомин, аналог Ботокса, разработан профессором биологии Юргентом Фривертгом — главой немецкого фармацевтического гиганта, компании «Мерц-Фарма». В массовое производство этот БТ поступил в 2001 г. и сразу завоевал популярность как среди профессиональных врачей-косметологов, так и их клиентов. Ксеомин прошел сертификацию во всех странах Европы. В России начал активно применяться с 2008 г., с тех пор популярность его не снижалась, а спрос на инъекции был высокий. Ксеомин относится к препаратам второго поколения. В его состав также входит БТ типа А, его вспомогательными элементами являются сахароза (рис. 3), функции которой практически аналогичны хлориду натрия в Ботоксе, и сывороточный альбумин человека. Благодаря этому новый препарат Ксеомин характеризуется безопасностью, хорошим эффектом и чувствительностью, отсутствием тяжелых побочных действий. Препарат не нуждается в особых условиях хранения, не нарушает чувствительность обработанных зон, надежно разглаживает морщины, сохраняя мимику. На сегодняшний день все больше пациентов и врачей отдают предпочтение именно очищенному препарату Ксеомин, составляющему достойную альтернативу Ботоксу [6]. Тем не менее, следует отметить, что данный препарат не рекомендуется применять у пациентов с сахарным диабетом.

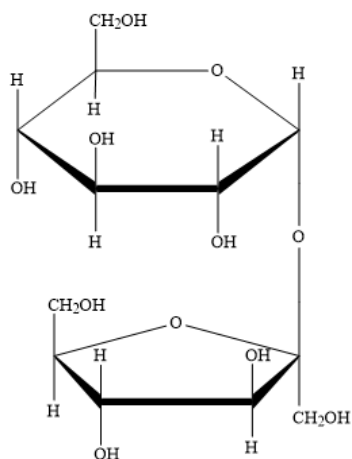


Рис. 3. Химическая формула сахарозы

Диспорт, как и предыдущие препараты, содержит БТ типа А и вспомогательные препараты — альбумин и лактозу (рис. 4). Данный препарат на российском рынке представлен с 1999 г. и активно используется наравне с другими аналогичными препаратами БТ. Видимый результат наблюдается спустя 10–14 дней после инъекций, а эффект молодости длится до 7–8 месяцев [7].

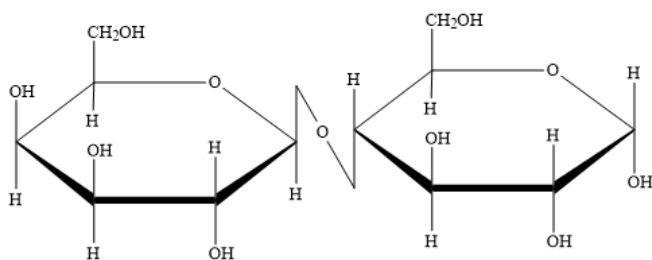


Рис. 4. Химическая формула лактозы

Основное отличие данного препарата — в содержании действующего вещества. В Ботоксе единиц БТ в 2,5 раза больше, чем в Диспорте. В качестве растворителя в Диспорт добавлена лактоза, поэтому данный препа-

рат не рекомендуют пациентам с лактазной недостаточностью. Эффект Диспорта проявляется уже на 2–3 сутки, тогда как эффект от воздействия Ботокса очевиден только на 4–5-й день. Несмотря на то, что дозировка нейротоксинов в Ботоксе немного выше, реакция от Диспорта наступает быстрее из-за большего количества вводимых единиц: активность Диспорта ниже, чем Ботокса. Одна единица Ботокса равна четырем единицам Диспорта, что, в какой-то степени компенсируется более низкой ценой Диспорта.

В любом случае, окончательный результат от обоих препаратов нужно ждать на 14-й день после процедуры, что в итоге уравнивает их эффекты. Высокая степень проникновения в ткани — это достоинство и одновременно недостаток Диспорта. Быстрый видимый косметический результат Диспорта сопровождается возможными побочными эффектами в виде неприятных ощущений в местах введения препарата, а также возможным опущением верхних век или слишком явным подъемом бровей.

В условиях санкций альтернативу данным препаратам могут представить препараты, производящиеся в России, Южной Корее и Китае.

Релатокс — отечественный препарат на основе БТ типа А, появившийся на рынке в 2014 г. Он разработан российскими учеными, производится в России компанией НПО «Микроген». Релатокс представлен в форме лиофилизата, на основе которого готовится раствор для внутримышечных инъекций. Двухлетние исследования, проведенные компанией при поддержке Дальневосточного государственного медицинского университета, показали, что по эффективности и безопасности Релатокс не уступает своим зарубежным аналогам. Его вспомогательные компоненты — это желатин (рис. 5) и мальтоза (рис. 6). По мнению ряда специалистов, животный желатин, используемый для стабилизации обеспечения ограниченной диффузии БТ, делает его применение более рискованным для аллергиков сравнительно с человеческим альбумином.

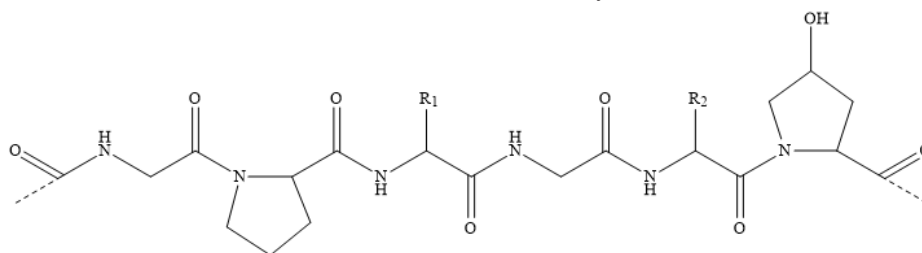


Рис. 5. Химическая структура фрагмента молекулы желатина

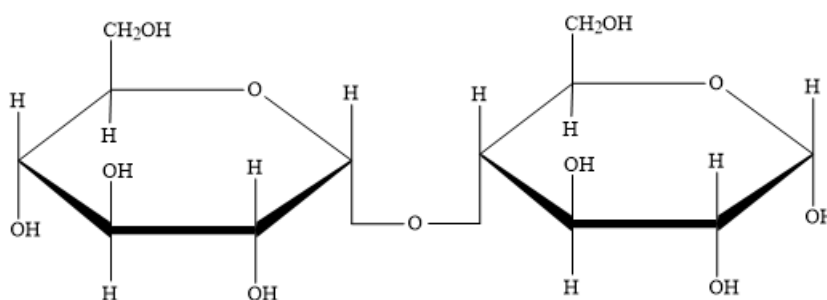


Рис. 6. Химическая формула мальтозы

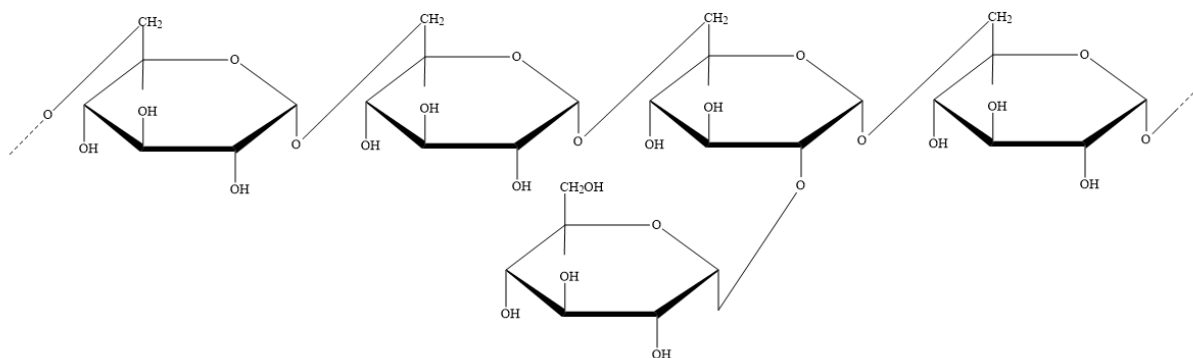


Рис. 7. Химическая формула декстрана

Ботулакс — это миорелаксант периферического действия на основе БТ типа А. Препарат производит фармацевтический концерн Южной Кореи. Ботулакс успешно прошел клинические испытания в нашей стране, доказав свою высокую эффективность и безопасность, получил регистрационное свидетельство в конце 2016 г., после чего поступил в продажу. В качестве вспомогательных веществ используется альбумин человека и хлорид натрия, т.е. он имеет такой же состав и механизм действия, что и американский Ботокс. За счет этого целевые мышцы на определенное время парализуются и расслабляются, а прилегающая к ним кожа заметно разглаживается.

Лантокс — очередной препарат, содержащий БТ типа А (50 или 100 ЕД) и несколько вспомогательных веществ — желатин, декстран, сахароза (рис. 7). По утверждениям разработчиков, желатин в составе препарата позволяет придать большую стабильность молекуле БТ и предотвратить его избыточную диффузию. Эффективность Лантокса доказана, как при коррекции морщин, так и в борьбе с гипергидрозом [8–9]. Действие препарата начинается через 24 ч после введения и достигает максимума на 14 день, эффект сохраняется на 3–6 месяцев. На практике препарат показал достаточно хорошие результаты. Эффект при эквивалентной дозе сильнее, чем у Ботокса и мягче, чем у Диспорта, при этом по цене это самый доступный препарат. В России официально стал использоваться только с 2008 г. Он не вызывает привыкания, но возможны такие осложнения, как отеки, синяки и болезненность в месте проколов. При использовании препарата в адекватных дозах, побочные эффекты встречаются менее чем у 10 % пациентов. К нежелательным последствиям относятся отечность и покраснение в местах инъекций, мелкие синяки, головная боль. В 3 % случаев могут встречаться осложнения в виде аллергических реакций на компоненты препарата, инфицирования в месте введения, птоза века, асимметрии лица, дисартрикуляции (при диффузии препарата в соседние мышцы) [8–9].

На основе полученных данных о препаратах для ботулинотерапии, можно сделать вывод о том, что действующим компонентом во всех перечисленных препаратах является БТ типа А (табл. 1), различия между ними касаются лишь вспомогательных веществ в составе препаратов (углеводный компонент).

Таблица 1. Сравнение химического состава препаратов для ботулинотерапии

Название препарата	Основной компонент	Вспомогательный компонент
Ботокс (США)	Ботулотоксин типа А	Сывороточный альбумин человека Хлорид натрия
Ксеомин (Германия)	Ботулотоксин типа А	Сывороточный альбумин человека Сахароза
Диспорт (Франция)	Ботулотоксин типа А	Сывороточный альбумин человека Лактоза
Релатокс (Россия)	Ботулотоксин типа А	Желатин Мальтоза
Ботулакс (Южная Корея)	Ботулотоксин типа А	Сывороточный альбумин человека Хлорид натрия
Лантокс (Китай)	Ботулотоксин типа А	Сывороточный альбумин человека Желатин Декстран

Заключение

Говоря о будущем инъекционной косметологии, следует отметить, что существуют абсолютно достойные сертифицированные препараты российского производства, в том числе Релатокс. В настоящее время в условиях жестких санкций у нас есть уверенность, что российские производители смогут наполнить наш рынок своими препаратами. Для наших производителей это хороший шанс показать мировому рынку свои возможности, а также доказать косметологам-дерматологам конкурентоспособность наших препаратов, преодолев тем самым скепсис многих косметологов в отношении отечественных медицинских изделий. Однако стоит приложить значительные усилия для того, чтобы завоевать доверие и свою долю рынка.

Тем не менее выбор того или иного средства решается индивидуально косметологом-дерматологом на основе тщательного анализа всех факторов и физиологических особенностей пациента с исключением негативных реакций и рисков [10].

Литература/References

1. Червинец В. М., Червинец Ю. В., Самоукина А. М., Егорова Е. Н., Михайлова Е. С., Куцоля М. А., Беляева Е.А. Частная бактериология. Модули II–VI : учебно-методическое пособие для самостоятельной работы студентов по микробиологии, вирусологии и иммунологии / под ред. В.М. Червинца. Тверь. 2018: 178.
2. Бауманн, Л. Косметическая дерматология. Принципы и практика / под ред. Н. Н. Потекаева. Москва: МЕДпресс-информ. 2012: 325–365.
3. Ахтямов С.Н., Голоденко Н.А. Токсин ботулина А в дерматокосметологии. Вестник дерматологии и венерологии. 2004; 5: 58–66.
4. Torii Y., Goto Y., Nakahira S., Kozaki S., Kaji R., Ginnaga A. Comparison of Systemic Toxicity between Botulinum Toxin Subtypes A1 and A2 in Mice and Rats. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2015; 116 (6): 524–528. doi: 10.1111/bcpt.12351.
5. Александров В.Н., Емельянов В.Н. Отравляющие вещества. Москва: Воениздат. 1990: 650.
6. Мантурова Н.Е., Смирнова Г.О., Федорова В.Н., Ступин В.А. Проблема борьбы со старением с точки зрения эстетической медицины. Русский медицинский журнал. 2008; 16 (23): 1584–1588.
7. Сборник статей по препарату Диспорт (новые публикации). Перспективные области применения. Москва. 2002: 58.
8. Орлова О.Р. Возможности и перспективы использования ботулотоксина в клинической практике. Русский медицинский журнал. 2006; 14 (23): 1700–1708.
9. Чернуха Т.Н. Ботулотоксин в неврологической практике: прошлое, настоящее, будущее. Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. 2020; 10 (3): 446–451.
10. Токсин ботулизма типа А в коррекции инволюционно-измененной кожи : методические рекомендации № 2002/149. Нижний Новгород: УМЦ «Нероли». 2004: 24.

Бордина Галина Евгеньевна (контактное лицо) — к.б.н., доцент кафедры химии ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинской университет Минздрава России; 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4; Тел. 8-910-533-43-56; e-mail: gbordina@yandex.ru.

Поступила 02.06.2022.

М. Н. Кудряшова, О. А. Судакова, М. А. Демидова

Кафедра управления и экономики фармации с курсами фармакогнозии, фармацевтической технологии, фармацевтической и токсикологической химии

ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинский университет Минздрава России

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ОБРАЩЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ДОБАВОК К ПИЩЕ

Биологически активные добавки законодательно относятся к продуктам питания, но в их составе присутствуют действующие вещества, встречающиеся в лекарственных средствах. В статье представлена характеристика биологически активных добавок как нелекарственного товара аптек и некоторые аспекты их обращения.

Ключевые слова: биологически активные добавки, пищевая продукция, качество и безопасность, аптечные организации, маркировка.

M. N. Kudrayshova, O. A. Sudakova, M. A. Demidova

Tver State Medical University

SOME ASPECTS OF CIRCULATION BIOLOGICALLY ACTIVE FOOD ADDITIVES

Biologically active additives are legally related to food, however, they contain active substances found in drugs. The article presents the characteristics of biologically active additives as a non-drug product of pharmacies and some aspects of their circulation.

Key words: biologically active additives, food products, quality and safety, pharmacy organizations, marking.

Биологически активные добавки к пище относятся к товарам нелекарственного аптечного ассортимента, составляющих коммерческий сегмент фармацевтического рынка. Согласно данным аналитических компаний, суммарный объем российского рынка биологически активных добавок в 2021 г. превысил показатель предыдущего года на 36 % [1]. Рост доли БАДов в ассортименте аптек связан с возросшей популярностью среди населения витаминов и микроэлементов, входящих в состав этих продуктов, особенно в сложный эпидемиологический период настоящего времени.

Биологически активные добавки занимают особое место в ассортименте аптек, в связи с тем, что законодательно отнесены к продуктам питания (специализированная пищевая продукция). Обращение БАД в Российской Федерации регулируется обширным перечнем нормативных документов, среди них федеральные законы, постановления Правительства, приказы Министерства здравоохранения, Роспотребнадзора, национальные стандарты (ГОСТ, СанПиН), законодательство Таможенного союза.

Федеральный закон № 29 от 02.01.2000 «О качестве и безопасности пищевых продуктов» определяет биологически активные добавки как природные (идентичные природным) биологически активные вещества, предназначенные для употребления одновременно с пищей или введения в состав пищевых продуктов [2]. В соответствии с положениями решения Комиссии Таможенного Союза № 299 от 28.05.2010 «О применении санитарных мер в ЕАЭС», биологически активными добавками к пище являются

продукты, содержащие пищевые и (или) биологически активные вещества (их концентраты) природного происхождения или идентичные им вещества искусственного происхождения, а также пребиотические компоненты и пробиотические микроорганизмы, предназначенные для употребления с пищей с целью оптимизации рациона человека и не являющиеся единственным источником пищи или диетического питания [3].

Биологически активные добавки используют как дополнительный источник пищевых и биологически активных веществ для оптимизации углеводного, жирового, белкового, витаминного и других видов обмена веществ при различных функциональных состояниях, для нормализации и/или улучшения функционального состояния органов и систем организма человека. В числе БАДов имеются продукты, оказывающие общеукрепляющее, мягкое мочегонное, тонизирующее, успокаивающее и иные виды действия при различных функциональных состояниях. В ряде случаев БАДы используют для снижения риска заболеваний, а также для нормализации микрофлоры желудочно-кишечного тракта, в качестве энтеросорбентов.

Систематизацию биологически активных добавок можно провести по ряду признаков: по области их применения, по составу, по форме выпуска. Следует отметить, что Регистр лекарственных средств использует следующую классификацию биологически активных добавок по группам [4]:

- бальзамы, взвары, сборы, чаи;
- белки и аминокислоты, их производные;

- витамины и витаминоподобные вещества, коферменты;
- витаминно-минеральные комплексы;
- естественные метаболиты;
- жиры и жироподобные вещества, их производные;
- макро- и микроэлементы;
- пробиотики и пребиотики;
- полифенольные соединения;
- продукты пчеловодства;
- продукты растительного, минерального или животного происхождения;
- углеводы и продукты их переработки;
- ферменты растительного или микробного происхождения;
- другие добавки;
- сырье.

В практическом отношении наиболее наглядно характер биологически активных добавок к пище, как особой продукции товаров аптечного ассортимента, демонстрирует классификация по составу, согласно которой выделяют 3 группы: нутрицевтики, парафармацевтики и пробиотики или зубиотики [5–6].

Нутрицевтики предназначены для коррекции химического состава пищи человека в качестве дополнительного источника нутриентов: белков, аминокислот, полиненасыщенных жирных кислот, витаминов, макро- и микроэлементов, пищевых волокон, других пищевых веществ. Нутрицевтики в большем числе случаев не нуждаются в оценке их профилактической эффективности в эксперименте или в клинических наблюдениях, поскольку при экспертной оценке рецептур этих продуктов заключение о возможной их эффективности эксперт может строить на основе общеизвестных данных научной литературы и учета рекомендованных доз компонентов нутрицевтика в сравнении с физиологической суточной потребностью в них здорового человека [5–6]. Определение эффективности и безопасности нутрицевтиков при рекомендуемом режиме приема основано на количественной оценке действующих веществ в их составе в соответствии с суточной потребностью в нутриентах.

Таким образом, основной целью применения нутрицевтиков является улучшение пищевого статуса человека для укрепления здоровья и профилактики заболеваний.

Парафармацевтиками называют биологически активные добавки к пище, которые содержат компоненты растительного, животного, минерального или другого происхождения, способные влиять на функции органов и систем организма человека. Компонентами парафармацевтиков чаще всего являются биологически активные вещества из групп органических кислот, гликозидов, алкалоидов, дубильных веществ, флавоноидов и многих других, действие которых направлено на профилактику и вспомогательную терапию.

Действующие вещества биологически активных добавок из группы парафармацевтиков нередко встречаются и как компоненты лекарственных пре-

паратов [7]. Следует отметить, что в соответствии с методическими указаниями МУК 2.3.2.721-98. 2.3.2. «Пищевые продукты и пищевые добавки. Определение безопасности и эффективности биологически активных добавок к пище» имеется ряд отличий между биологически активными добавками и лекарственными средствами. БАД к пище выпускают исключительно для приема внутрь, в то время как лекарственные средства существуют в различных формах и предназначены для приема внутрь, наружного, местного, парентерального и ингаляционного применения. Биологически активные вещества в составе БАД в большинстве случаев выступают источниками природных компонентов пищи и лишь в редких случаях являются веществами химического происхождения. Кроме того, действующие вещества у ряда парафармацевтиков не идентифицированы, примером могут служить экстракты, получаемые из сложных комплексов пищевых и лекарственных растений и других видов природного сырья. Для некоторых действующих веществ (например, биогенные амины, олигопептиды, гликозиды, органические кислоты, сапонины и др.), входящих в состав парафармацевтиков не известны суточная потребность и физиологический уровень содержания их в клетках и тканях организма человека. Отсутствие норм количественного содержания в организме действующих веществ парафармацевтиков и физиологической потребности в них вызывает необходимость в исследовании их функциональной активности.

Среди биологически активных добавок встречается продукция, в состав которой входят живые микроорганизмы и (или) их метаболиты, такие БАД называют пробиотиками или зубиотиками. Микроорганизмы в составе пробиотиков являются представителями нормального кишечного микробиоценоза здорового человека и природных симбиотических ассоциаций, среди них лактобактерии, бифидобактерии пропионовокислые бактерии, стрептококки вида *Streptococcus thermophiles*, бактерии рода *Lactococcus*, а также спорообразующие бактерии, в особенности рода *Bacillus*. В составе пробиотиков может присутствовать как только один вид микроорганизмов, так и целый комплекс штаммов бактерий. Пробиотики предназначены для нормализации и поддержания микрофлоры пищеварительного тракта.

Кроме того, БАД к пище от лекарственных препаратов отличает еще и возможность реализации не только через отделы безрецептурных средств аптеки, но и через специальные отделы продовольственных магазинов.

Широкий ассортимент биологически активных добавок вызывает необходимость серьезного контроля за их обращением, обусловленную определенным статусом данной категории товаров (является специализированной пищевой продукцией). Контроль за обращением биологически активных добавок осуществляет Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор).



Рис. 1. Единый знак обращения продукции на рынке Евразийского Экономического союза (Eurasian Conformity)



Рис. 2. Символ «возможность утилизации использованной упаковки (упорочных средств) петля Мебиуса»



Рис. 3. Символ маркировки «для пищевой продукции»

Качество и безопасность биологически активных добавок, в соответствии с решением Комиссии Таможенного союза от 28.05.2010 № 299 «Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования», подтверждает свидетельство о государственной регистрации. Сведения о государственной регистрации БАД вносятся в единый Реестр свидетельств о государственной регистрации, который является общедоступным и размещен в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» по адресам: <http://fp.crc.ru/> (реестры Роспотребнадзора) и <https://eurasiancommission.org.ru/> (информационный портал Евразийской Экономической Комиссии).

Важную роль в обеспечении качества и безопасности биологически активных добавок играет маркировка упаковки и наличие специальных знаков и символов, наносимых производителем на потребительскую упаковку. Маркировка должна быть понятной, легко читаемой, достоверной, не вводить в заблуждение потребителей, контрастной фону, устойчивой. В соответствии с нормативными документами Таможенного союза надписи на упаковку должны быть нанесены на русском языке и на государственном языке государства — члена Таможенного союза. На упаковке биологически активных добавок должна обязательно быть приведена информация: наименование; товарный знак изготовителя (при наличии); обозначения нормативной или технической документации, которым соответствует БАД (для БАД отечественного производства и стран СНГ); состав БАД с указанием ингредиентов в порядке их убывания в весовом или процентном выражении; сведения об основных потребительских свойствах БАД; сведения о весе или объеме БАД в единице потребительской упаковки и весе или объеме единицы продукта; сведения о противопоказаниях для применения при отдельных видах заболеваний; надпись: «БАД», «Не является лекарством»; дата изготовления, гарантийный срок годности или дата конечного срока реализации продукции; условия хранения; информация о государственной регистрации с указанием номера и даты; место нахождения и наименование изготовителя (продавца), а также место нахождения и телефон организации, принимающей претензии от потребителей; единый знак обращения на рынке государств — членов Таможенного союза (утвержден решением Комиссии ТС №711 от 15.07.2011) [8–9]. На рисунке 1 представлен единый знак обращения продукции на рынке Евразийского Экономического союза.

Кроме надписей на упаковку производители наносят информацию, необходимую для идентификации

материала, из которого изготавливается упаковка (цифровое или буквенное обозначение материала), информацию о возможности утилизации упаковки (рис. 2), а также информацию, что упаковка предназначена для пищевой продукции (рис. 3) [10].

Новым в сфере обращения биологически активных добавок к пище является проведение эксперимента обязательной маркировки, который стартовал 1 мая 2021 года и продлился до 31 августа 2022 года. После завершения пилотного проекта предполагается, что все БАД к пище будут подлежать обязательной маркировке двухмерными кодами [11–12]. Среди товаров аптечного ассортимента система обязательной маркировки уже работает в отношении всех лекарственных средств [13]. Практическое значение маркировки БАД к пище велико, поскольку проблема фальсификации и контрафакта для данной продукции, как и в случае с лекарственными препаратами, является актуальной [14].

Таким образом, статус биологически активных добавок к пище, являющихся специализированным товаром, можно назвать «двойственным» [14]. С одной стороны, БАД законодательно отнесены к пищевой продукции и в то же время в их состав могут входить биологически активные вещества, являющиеся лекарственными средствами. Данный факт свидетельствует о существовании потенциального риска для здоровья потребителей при неграмотном применении БАД, немаловажную роль в котором играет и общедоступная реклама в средствах массовой информации.

Литература/References

1. Фармацевтический рынок России 2021. — URL: <http://www.dsm.ru> (дата обращения: 15.03.2022).
2. Российская Федерация. Законы. О качестве и безопасности пищевых продуктов : Федеральный закон Российской Федерации : принят Государственной Думой 02 января 2000 года : одобрен Советом Федерации 23 декабря 1999 года. Российская газета. 2000; 5. — URL: <https://rg.ru/2000/01/02/produkty-dok.html> (дата обращения 22.03.2022).
3. Технический регламент Таможенного союза «О применении санитарных мер в ЕАЭС» : Решение Комиссии Таможенного союза № 299 от 28 мая 2010 года. — URL: <http://www.eurasiancommission.org/ru/act/tehnreg/deptexreg/tr/Pages/TRVsily.aspx> (дата обращения 22.03.2022).
4. Регистр лекарственных средств России. — URL: https://www.rlsnet.ru/baa_classif.htm (дата обращения: 15.03.2022).
5. МУК 2.3.2.721-98. 2.3.2. Пищевые продукты и пищевые добавки. Определение безопасности и

- эффективности биологически активных добавок к пище. Методические указания / утв. Главным Государственным Санитарным врачом РФ. — 1998: 54.
6. Российская Федерация. Законы. О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения: Федеральный закон Российской Федерации : принят Государственной Думой 30 марта 1999 года : одобрен Советом Федерации 17 марта 1999 года. Российская газета. 1999; 64–65. — URL: <https://rg.ru/2017/08/04/epidem-dok.html> (дата обращения 22.03.2022).
 7. Технический регламент Таможенного союза «О безопасности пищевой продукции» 021/2011 : Решение Комиссии Таможенного союза № 880 от 9 октября 2011 года. — URL: <http://www.eurasiancommission.org/ru/act/tehnreg/deptexreg/tr/Pages/TRVsily.aspx> (дата обращения 22.03.2022).
 8. Технический регламент Таможенного союза «Пищевая продукция в части ее маркировки» 022/2011 : Решение Комиссии Таможенного союза № 881 от 19 декабря 2011 года. — URL: <http://www.eurasiancommission.org/ru/act/tehnreg/deptexreg/tr/Pages/TRVsily.aspx> (дата обращения 22.03.2022).
 9. Технический регламент Таможенного союза «О едином знаке обращения продукции на рынке Евразийского Экономического союза и порядке его применения» : Решение Комиссии Таможенного союза № 711 от 15 июля 2011 года. — URL: <http://www.eurasiancommission.org/ru/act/tehnreg/deptexreg/tr/Pages/TRVsily.aspx> (дата обращения 22.03.2022).
 10. Технический регламент Таможенного союза «О безопасности упаковки» 005/2011 : Решение Комиссии Таможенного союза № 769 от 16 августа 2011 года. — URL: <http://www.eurasiancommission.org/ru/act/tehnreg/deptexreg/tr/Pages/TRVsily.aspx> (дата обращения 22.03.2022).
 11. Честный знак : сайт. — Москва, 2022. — URL: https://честныйзнак.рф/info/smi_o_nas/chtonuzhno-znat-uchastnikam-oborota-bad-pered-markirovkoj/ (дата обращения: 21.03.2022). — Загл. с титул. экрана.
 12. О проведении на территории Российской Федерации эксперимента по маркировке средствами идентификации биологически активных добавок к пище : Постановление Правительства Российской Федерации №673 от 29 апреля 2021 года, г. Москва. — URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202105040028>. (дата обращения 22.03.2022).
 13. Кудряшова М. Н., Судакова О. А. Маркировка лекарств: теоретические и практические аспекты. Тверской медицинский журнал. 2021; 1: 84–89.
 14. Не является лекарством: об актуальных проблемах и тенденциях в обращении биологически активных добавок : онлайн журнал для фармацевтов и медицинских работников. — URL: https://www.katrenstyle.ru/pharmacy/ne_yavlyaetsya_lekarstvom (дата обращения: 15.03.2022).
- Демидова Марина Александровна (контактное лицо) — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой управления и экономики фармации с курсами фармакогнозии, фармацевтической технологии, фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России; 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4; Тел. 8-920-690-13-09; e-mail: demidova.m.a@mail.ru.
- Поступила 13.05.2022.

А. А. Юсуфов^{1,2}, М. И. Медведева^{1,2}, А. А. Плюхин¹, П. Е. Филиппова¹,
 А. С. Тюрикова¹

¹ Кафедра лучевой диагностики

ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинской университет Минздрава России,

² ГБУЗ Тверской области «Детская областная клиническая больница»

БОЛЕЗНЬ КАРОЛИ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В статье приводится описание клинического наблюдения пациентки с редким наследственно-обусловленным заболеванием печени — болезнью Кароли, простой тип.

Ключевые слова: болезнь Кароли, синдром Кароли, кистозная трансформация желчных протоков, кисты внутрипеченочных желчных протоков, холангит, фиброз печени.

A. A. Yusufov^{1,2}, M. I. Medvedeva^{1,2}, A. A. Plyukhin¹, P. E. Filippova¹, A. S. Tyurikova¹

¹Tver State Medical University,

²Tver Regional Pediatrics Clinical Hospital

CAROLI'S DISEASE: A CASE REPORT

The article describes the clinical observation of a patient with a rare liver disease with hereditary determination — Caroli's disease, a simple type.

Key words: Caroli disease, Caroli syndrome, cystic transformation of the bile ducts, cysts of intrahepatic bile duct, cholangitis, liver fibrosis.

Введение

Болезнь Кароли (БК), известная также как коммуникативная кавернозная эктазия желчевыводящих путей, представляет собой редкое наследственное заболевание, передающееся по аутосомно-рецессивному типу. Впервые заболевание было описано французским гастроэнтерологом Жаком Кароли (J. Caroli) в 1958 г., как «необструктивное мешотчатое или веретеновидное многоочаговое сегментарное расширение внутрипеченочных желчных протоков» [1–2]. БК относится к типу V по классификации Todani и к типу F по классификации Miupo заболеваний желчных протоков. В равной степени встречается как у мужчин, так и у женщин. Распространенность патологии составляет приблизительно 1 случай на 1 млн человек. Среди заболевших преобладают дети и лица, не достигшие 30-летнего возраста [3].

БК связана с мутацией гена PKHD1 (аббревиатура от Polycystic Kidney and Hepatic Disease), локализованного на хромосоме 6p12. Он отвечает за синтез белка фиброцистина, который входит в состав первичных ресничек, располагающихся на апикальной мембране клеток эпителия желчных путей. Следовательно, нарушение выработки фиброцистина приводит к структурным изменениям паренхимы печени, а именно, образованию кистозных расширений внутрипеченочных желчных протоков и развитию фиброза [4–5].

БК может диагностироваться у плода в III триместре беременности. На этом этапе развития возникает мальформация протоковой пластинки — процесс, при котором незавершенное ремоделирование пластинки сопровождается сохранением эмбриональных протоковых структур [6].

В настоящее время описаны два типа БК: простой (истинный) и комплексный, известный как синдром Кароли. Механизм возникновения мальформации при истинном типе включает в себя аномальный рост развивающегося эпителия крупных желчных протоков. При комплексном типе поражаются как центральные внутрипеченочные желчные протоки, так и протоковые пластинки более мелких периферических желчных протоков, причем последние приводят к развитию печеночного фиброза [7–8].

Простой тип характеризуется наличием мешотчатых, пальцевидных четкообразных расширений внутрипеченочных желчных протоков без наличия каких-либо дополнительных гистологических аномалий. Поражение локализуется в одном сегменте, обычно в левой доле; может быть диффузным и локализованным. Печеночная паренхима не изменена. Застой и нарушение оттока желчи позволяют аккумулироваться инфекции, что приводит к рецидивирующим эпизодам холангита. В результате плохого оттока, наличия стаза и осадка могут образовываться конкременты. Для синдрома Кароли характерно сочетание расширения внутрипеченочных желчных протоков с портальной гипертензией вследствие врожденного печеночного фиброза. Все типы БК могут встретиться в комбинации с фиброзно-кистозными аномалиями почек, которые вызваны одним и тем же генетическим дефектом (спонгиозная почка, аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек). Доказано, что БК в 5 % случаев может трансформироваться в холангиокарциному. Прогноз на поздних стадиях заболевания неблагоприятный [9–11].

Клиническое течение БК может быть бессимптомным в течение первых 5–20 лет или симптомы

могут возникать нечасто на протяжении всей жизни человека. Рецидивирующий острый холангит является основным проявлением БК (чаще истинного типа) у 64 % пациентов. Классическими симптомами являются озноб и повышение температуры до 38–40 °С. При этом больной может ощущать ноющую тупую боль в правом подреберье. Боль может иметь разную интенсивность и распространяться на правое плечо, предплечье и шею. Иногда боль ощущается в правой лопатке. Вторичными симптомами можно назвать пожелтение кожных покровов и склер. Реже отмечаются диарея, тошнота, рвота, отеки нижних конечностей и кожный зуд. Возможно развитие сепсиса, холедохолитиаза, абсцесса печени. Синдром Кароли часто осложняется портальной гипертензией, которая сочетается со спленомегалией, асцитом и кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода [12–15].

В период обострения БК отмечается повышение уровня сывороточного билирубина, аминотрансфераз и щелочной фосфатазы. Общий анализ крови может выявить тромбоцитопению и лейкопению при наличии портальной гипертензии и гиперспленизма. Повышенное количество лейкоцитов или СОЭ может указывать на холангит [16–17].

Ранняя диагностика БК помогает предотвратить развитие осложнений и облегчить жизнь пациента. Ведущими методами инструментальной диагностики заболевания являются ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ), эндоскопическая ретроградная (ЭРХГ) и магнитно-резонансная холангиографии (МРХГ) с контрастированием протоков [5, 14, 18].

УЗИ позволяет выявить характерный признак БК — расширение внутрипеченочных желчных протоков. Также можно визуализировать увеличение размеров печени, фиброзные изменения ее паренхимы. КТ помогает выявить расширения даже небольших протоков, позволяет отметить связь кисты с билиарным деревом, ее отношение к окружающим структурам, а также исключить злокачественный процесс. МРХГ — наиболее перспективный и информативный метод исследования. Как неинвазивный метод диагностики, он успешно вытесняет эндоскопическую или чрескожную холангиографию. МРХГ позволяет получать высококачественные изображения желчевыводящих протоков как внутрипеченочных, так и внепеченочных. Результаты дают возможность не только выявить аномалии развития протоков, но и оценить состояние желчного пузыря, пузырного протока, протока поджелудочной железы для исключения холангита. МРХГ отчетливо визуализирует кисты, конкременты и детали структуры желчевыводящих протоков [5, 12, 15–16].

Дифференциальный диагноз болезни Кароли проводится с первичным склерозирующим холангитом (ПСХ), рецидивирующим гнойным холангитом (РГХ) и поликистозной болезнью печени. Два первых состояния могут быть связаны с расширением протоков, стенозом, внутрипеченочными конкрементами и злокачественными новообразованиями. Рас-

ширение протоков при ПСХ, в отличие от БК, обычно носит более изолированный характер. Кроме того, у 70 % пациентов с ПСХ диагностируют воспалительные заболевания кишечника.

РГХ для дифференциальной диагностики наиболее сложен, поскольку встречается при сепсисе. Для РГХ характерны расширения внутри- и внепеченочных желчных путей цилиндрической формы (при БК расширения имеют мешотчатую форму). Кисты печени при поликистозе не имеют связи с желчными протоками [7, 17–20].

Лечение БК может быть консервативным или хирургическим. Рекомендаций по лекарственной терапии болезни Кароли на сегодняшний день не существует. Лечение направлено на применение противовоспалительных и антибактериальных препаратов широкого спектра при холангите и курсы урсодезоксихолевой кислоты для предотвращения образования камней. БК протекает циклично, и со временем приступы протекают тяжелее, поэтому становится предпочтительнее хирургическое лечение. У больных с локализацией патологического процесса в одной доле печени операцией выбора является резекция пораженной доли печени, что приводит к полному излечению заболевания. При диффузном поражении эффективна гепатикоеюностомия по Ру с наложением чреспеченочных стентов. Трансплантация печени является радикальным методом лечения синдрома Кароли, доступным в настоящее время. Существует три показания к трансплантации печени при синдроме Кароли: печеночная декомпенсация, рецидивирующий холангит, не поддающийся терапевтическому лечению, и развитие злокачественных новообразований [14, 21–25].

Клиническое наблюдение

Больная М., 12 лет, госпитализирована 28.06.2021 г. в хирургическое отделение ГБУЗ «Детская областная клиническая больница» г. Твери с диагнозом «подозрение на кисту холедоха». Со слов матери, известно, что первые признаки болезни появились в июле 2020 г., когда при обычной физической активности появились жалобы на общую слабость, ноющие боли в правом подреберье. При проведении УЗИ органов брюшной полости выявлено расширение общего желчного протока до 7,5 мм. С диагнозом «холедохэкстазия» наблюдалась и лечилась амбулаторно у гастроэнтеролога.

При поступлении состояние удовлетворительное. Сознание ясное, контакту доступна. Кожные покровы и видимые слизистые бледно-розовые умеренной влажности. Температура 36,7 °С. Рост 155 см, масса тела 47 кг. ИМТ 19,6 кг/м². Периферические лимфоузлы не увеличены. Щитовидная железа не увеличена, при пальпации однородная, безболезненная. Система органов дыхания без особенностей: над всеми легочными полями выслушивается везикулярное дыхание, хрипов нет. Сердечно-сосудистая система: тоны сердца ясные, ритм правильный, ЧСС 75 в минуту, АД 110/70 мм рт. ст. Система органов пищеварения: язык влажный, чистый. Живот нормальной конфигурации, мягкий, умеренно болезненный при пальпации в правом подреберье. Печень по Курлову: 12 × 11 × 10 см, болезненная

при пальпации. Селезенка пальпируется, безболезненна. Толстая кишка при пальпации безболезненная. Симптом Щеткина – Блюмберга отрицательный. При аускультации перистальтика выслушивается. Признаков асцита нет. Система органов мочевого выделения: диурез в норме. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Результаты проведенного обследования

Клинический анализ крови от 28.06.2020 г.: эритроциты $4,3 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 124 г/л, лейкоциты $8,2 \times 10^9$ г/л, палочкоядерные 1 %, сегментоядерные 56 %, эозинофилы 6 %, базофилы 0 %, лимфоциты 30 %, моноциты 12 %, тромбоциты $324 \times 10^9/л$, СОЭ 5 мм/ч.

Общий анализ мочи от 29.06.2020 г.: цвет желтый, pH кислая, плотность 1,015 г/л, белок отсутствует, глюкоза отсутствует, кетоновые тела отсутствуют, эпителий 0–1 в п/зр., лейкоциты 2–5 в п/зр., эритроциты отсутствуют, бактерии отсутствуют.

В биохимическом анализе крови: глюкоза 3,79 ммоль/л; холестерин 3,5 ммоль/л; билирубин общий 9,6 мкмоль/л, билирубин прямой 0,0 мкмоль/л; общий белок 73 г/л; амилаза – 39 Ед/л; щелочная фосфатаза 393,0 Ед/л; мочевины 5,8 ммоль/л; креатинин 50,0 мкмоль/л. Выявлено повышение АЛТ до 84,0 Ед/л и АСТ до 58,0 Ед/л. Кровь на HBsAg, Anti-HCV, ВИЧ, RW отрицательная.

В протоколе УЗИ органов брюшной полости от 01.07.2021 отмечено (рис. 1–2): печень увеличена, кранио-каудальный размер правой доли 130 мм, вертикальный размер левой доли 58 мм. Паренхима однородной структуры, средней эхогенности. Сосудистый рисунок не изменен. Печеночные вены не расширены.

Очаговые изменения не визуализируются. Воротная вена не расширена. Внутривеночные желчные протоки расширены до 2,0 мм. Стенки желчных протоков уплотнены. Желчный пузырь: стенки не изменены, в просвете гомогенное содержимое. Перегиб в нижней трети S-образный. Пузырный проток расширен до 5,0 мм; общий желчный проток расширен от 4,0 до 6,6 мм (рис. 2). Поджелудочная железа, селезенка, брыжеечные лимфоузлы без патологических изменений. Свободная жидкость и инфильтративные образования в брюшной полости не определяются. Заключение: УЗ-картина расширения внутри- и внепеченочных желчных протоков. Перегиб желчного пузыря. Аномалия общего желчного протока (кистозное расширение).

Заключение магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов брюшной полости от 02.07.2021 (рис. 3–4): МР-картина гепатомегалии, расширения внутри- и внепеченочных желчных протоков.

На основании полученных результатов исследований был установлен диагноз – порок развития желчных протоков (болезнь Кароли, простой тип) и назначена консервативная терапия с применением препаратов УДХК (урсофальк 250 мг 1 капсула на ночь в течение 30 дней), спазмолитиков, антибактериальной и инфузионной терапии. Рекомендована диета № 5 и ограничение физических нагрузок.

В связи с отсутствием эффекта консервативной терапии в августе 2021 г. был проведен консилиум с участием врачей гастроэнтерологов, педиатров и хирургов, на котором было решено направить больную М. в ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. Н. Ф. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы» для дальнейшего лечения, где 13.09.21 г. была выполнена операция наложения холе-

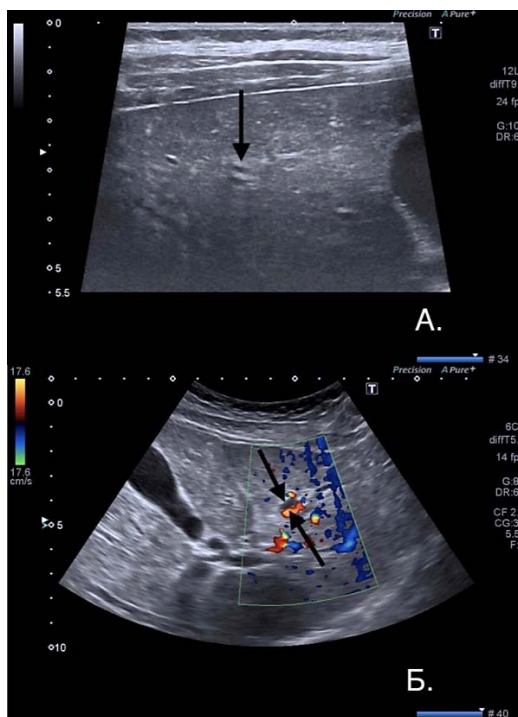


Рис. 1. УЗИ органов брюшной полости больной М.; расширение внутривеночных желчных протоков (А-Б)

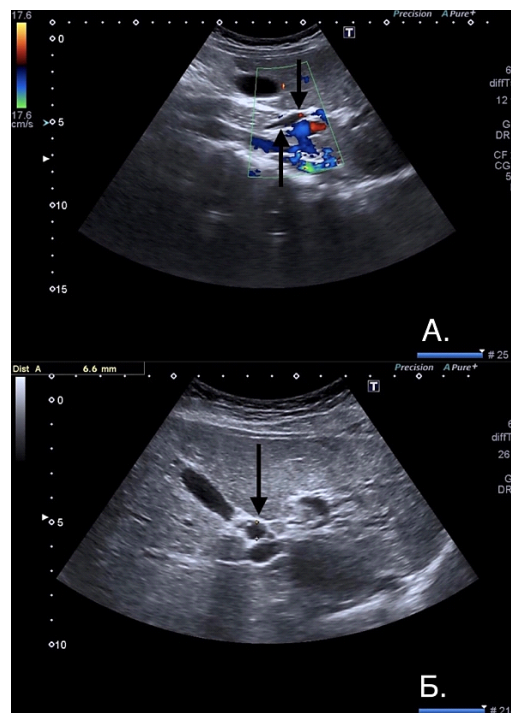


Рис. 2. УЗИ брюшной полости больной М.; расширение общего желчного протока до 6,6 мм (А-Б)

доходууденоанастомоза. Была выписана в удовлетворительном состоянии с диагнозом: «порок развития желчных протоков». Рекомендации: наблюдение у хирурга и педиатра по месту жительства, УЗИ органов брюшной полости через месяц, ограничение физических нагрузок. Урсофальк назначен в качестве желчегонного средства по 250 мг 2 раза в день в течение 30 дней.

Заключение: в данной статье описан клинический случай кистозной трансформации желчных протоков — болезнь Кароли, истинный тип. Это редкое врожденное заболевание, которое может манифестировать в любом возрасте, чаще в детском и подростковом периоде. БК имеет неблагоприятный жизненный прогноз, при несвоевременном выявлении данной патологии возможно развитие ряда осложнений: абсцесс, портальная гипертензия, формирование конкрементов, рецидивирующий холангит, цирроз печени. Ранняя диагностика БК, симптоматическая терапия и по показаниям выполненная оперативная коррекция позволяют улучшить качество жизни и увеличить ее продолжительность.

Литература/References

1. Issar P., Issar S.K. Caroli's disease. *Indian J Gastroenterol.* 2014; 33(5): 500.
2. Maurea S., Mollica C., Imbriaco M., Fusari M., Camera L., Salvatore M. Magnetic resonance cholangiography with mangafodipir trisodium in Caroli's disease with pancreas involvement. *JOP.* 2010; 11 (5): 460–463.
3. Miller W.J. Imaging findings in Caroli's disease. *Amer.J. Roentgenol.* 1995; 165: 333–337.
4. Hao X., Liu S., Dong Q., Zhang H., Zhao J., Su L. Whole exome sequencing identifies recessive PKHD1 mutations in a Chinese twin family with Caroli disease. *PLoS One.* 2014; 9 (4): 92661. doi: 10.1371/journal.pone.0092661.
5. Cabral Correia P., Morgado B. Caroli's Disease as a Cause of Chronic Epigastric Abdominal Pain: Two Case Reports and a Brief Review of the Literature. *Cureus.* 2017; 9 (9): e1701. doi: 10.7759/cureus.1701.
6. Орлов П.Э., Козлова Н.М. Болезнь Кароли. *Сибирский медицинский журнал.* 2013; 3:117–120.
7. Труфанов Г.Е., Багненко С.С., Рудь С.Д. Лучевая диагностика заболеваний печени. Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб. 2011: 416.
8. Levy A.D. Caroli's disease: Radiologic spectrum with pathologic correlation. *Amer. J. Roentgenol.* 2002; 179: 1053–1057.
9. Галян Т.Н., Тарба Н.С., Ховрин В.В., Полищук Л.О., Багмет Н.Н., Фисенко Е.П. Монолобарная форма болезни Кароли с внутрипеченочным конкрементом (клиническое наблюдение). *Медицинская визуализация.* 2017; 2: 85–89.
10. Шиндина Т.С., Александрова Е.Б., Минушкин О.Н., Кропова О.Е., Максимов М.Л. Синдром Кароли: клинический случай. *Врач скорой помощи.* 2020; 6. doi:10.33920/med-02-2006-04.

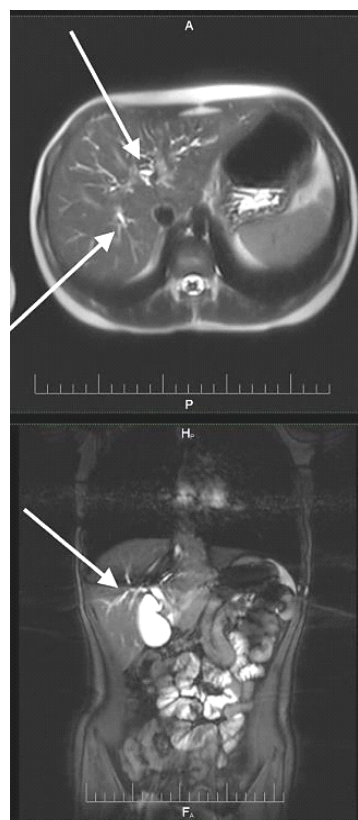


Рис. 3. МРТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства больной М.; расширение внутрипеченочных желчных протоков (А-Б)



Рис. 4. МРТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства больной М.; расширение общего желчного протока

11. De Kerckhove L., De Meyer M., Verbaandert C., Mourad M., Sokal E., Goffette P., Geubel A., Karam V., Adam R., Lerut J. The place of liver transplantation in Caroli's disease and syndrome. *Transpl Int.* 2006; 19: 381–388.
12. Wu K.L., Changchien C.S., Kuo C.M., Chuah S.K., Chiu Y.C., Kuo C.H. Caroli's disease – a report of two siblings. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002; 14: 1397–1399.
13. Soares K.C., Goldstein S.D., Ghaseb M.A., Kamel I., Hackam D.J., Pawlik T.M. Pediatric choledochal cysts: diagnosis and current management. *Pediatr Surg Int.* 2017; 33 (6): 637–650.
14. Wambura C., Sharma M., Surani S. Revisiting Caroli Syndrome in a Tanzanian Patient. *Cureus.* 2020; 12 (1): e6661. DOI: 10.7759/cureus.6661.
15. Никитин И.Г., Карабиненко А.А., Никитин А.Э., Дедов Е.И., Жукова Д.Г., Преснова Е.Д., Корвяков С.А., Азимов Р.Х., Резник Е.В. Болезнь Кароли (клиническое наблюдение). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2018; 28 (6): 77–83.
16. Blechacz B. Cholangiocarcinoma: Current Knowledge and New Developments. *Gut Liver.* 2017; 11 (1): 13–26. doi: 10.5009/gnl15568.
17. Moslim M.A., Gunasekaran G., Vogt D., Cruise M., Morris-Stiff G. Surgical Management of Caroli's Disease: Single Center Experience and Review of the Literature. *J Gastrointest Surg.* 2015; 19 (11): 2019–2027. doi: 10.1007/s11605-015-2918-9.
18. Юсуфов А.А., Медведева М.И., Плюхин А.А. Ультразвуковое исследование внепеченочных желчных протоков у детей в норме (обзор литературы с собственными клиническими наблюдениями). *Радиология – практика.* 2021; 5: 140–149.
19. Castro P.T., Matos A.P.P., Werner H., Daltro P., Fazecas T., Nogueira R., Junior E.A. Prenatal Diagnosis of Caroli Disease Associated With Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease by 3-D Ultrasound and Magnetic Resonance Imaging. *J Obstet Gynaecol Can.* 2017; 39 (12): 1176–1179. doi: 10.1016/j.jogc.2017.04.041.
20. Yonem O., Bayraktar Y. Clinical characteristics of Caroli's disease. *World J Gastroenterol.* 2007; 13 (13): 1930–1933.
21. Скворцов В.В., Левитан Б.Н., Луньков М.В., Морозов А.В. Болезнь и синдром Кароли: современное состояние проблемы. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2018; 2 (150): 115–120.
22. Лузина Е.В., Митин Н.А., Погребняков В.Ю., Федорова Л.В. Болезнь Кароли: трудности диагностики и возможности лечения. *Клиническая медицина.* 2013; 10: 57–60.
23. Iancu C., Bodea R., Muresan T., Iancu D., Boruah P., Najjar N.A. Diffuse form of Caroli's disease: therapeutical approach in a female patient with recurrent cholangitis. *J Gastrointest Liver Dis.* 2010; 19 (4): 457–460.
24. Lai Q., Lerut J. Proposal for an algorithm for liver transplantation in Caroli's disease and syndrome: putting an uncommon effort into a common task. *Clin Transplant.* 2016; 30 (1): 3–9.
25. Wang Z.X., Li Y.G., Wang R.L., Li Y.W., Li Z.Y., Wang L.F., Zhu Y., Wang Y., Bai Y.-F., He T.-T., Zhang X.-F., Xiao X.-H. Clinical classification of Caroli's disease: an analysis of 30 patients. *HPB (Oxford).* 2015; 17: 278–283. doi: 10.1111/hpb.12330.

Юсуфов Акиф Арифович (контактное лицо) — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой лучевой диагностики ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинской университет Минздрава России; 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4; Тел. 8-960-711-91-61; e-mail: usufov@yandex.ru.

Поступила 14.06.2022.

В. Д. Пантелеев, О. А. Самошин, А. М. Морозов

Врачебная Палата Тверской области

ВРАЧЕБНАЯ ПАЛАТА ТВЕРСКОЙ ОБЛАСТИ И ГОСУДАРСТВЕННО-ОБЩЕСТВЕННОЕ УПРАВЛЕНИЕ ЗДРАВООХРАНИЕНИЕМ

В статье представлена история становления и развития Врачебной Палаты Тверского региона, дан отчет о ее деятельности за последние годы.

Ключевые слова: *Врачебная Палата Тверской области, государственно-общественное самоуправление здравоохранением.*

V. D. Panteleev, O. A. Samoshin, A. M. Morozov

Medical Chamber of the Tver region

MEDICAL CHAMBER OF THE TVER REGION AND STATE-PUBLIC HEALTH MANAGEMENT

The article presents the history of the formation and development of the Medical Chamber of the Tver region, gives a report on its activities in recent years.

Key words: *Medical Chamber of the Tver region, state-public health management.*

История становления организации Врачебных Палат уходит в 1881 г., когда канцлером Германии Отто фон Бисмарком была создана старейшая в Европе Немецкая врачебная палата. Американская Врачебная Палата, влиятельнейшая в США организация, основана 1847 г. по инициативе группы из 250 врачей, представлявших более 40 медицинских обществ и 28 коллегий.

В Кремле 9 июня 2001 г. состоялась встреча Президента РФ В. В. Путина с группой делегатов IV (XX) Всероссийского Пироговского съезда врачей, на которой он поддержал новую стратегию перехода от государственной к государственно-общественной модели развития и управления здравоохранением в РФ. Она была сформулирована Российской медицинской ассоциацией и Министерством здравоохранения РФ и явилась предтечей организации профессиональных некоммерческих организаций в сфере здравоохранения в России.

Врачебная Палата (ВП) Тверской области была создана 24 октября 2002 г. как профессиональное объединение для выражения интересов и защиты прав врачей и пациентов, организации самоуправления врачебной деятельностью, разделения полномочий в государственной системе охраны здоровья граждан РФ между правительственными и неправительственными (общественными) органами управления, осуществления общественного контроля состояния здоровья граждан в Тверской области. Палата объединила врачей, членов медицинских научно-практических обществ (МНПО) и врачебных ассоциаций Тверской области, распространила свою деятельность на всю территорию Тверской области. Возглавил ВП Тверской области доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, ректор Тверской государственной медицинской академии Борис Николаевич Давыдов.



Наряду с общественным контролем качества оказываемой медицинской помощи ВП совместно с департаментом здравоохранения Тверской области разрабатывались мероприятия по охране здоровья населения и оценке эффективности медицинской профилактики и уровня профессиональной подготовки медицинских специалистов, состояния здоровья населения Тверской области и заболеваемости.

Были налажены рабочие отношения с ВП Германии, состоялись обмены делегациями. Члены ВП Тверской области принимали участие в съездах ВП Германии, изучали опыт ее работы.

В декабре 2009 года в Москве состоялся учредительный съезд Национальной Медицинской Палаты (НМП) Российской Федерации, президентом Палаты был избран доктор медицинских наук, Герой труда Российской Федерации, директор НИИ Неотложной детской хирургии и травматологии профессор Л. М. Рошаль. Одним из учредителей НМП выступила ВП Тверской области.

Президент НМП Л. М. Рошаль уверен, что только объединение всех врачей в единой организации сможет не только защитить медицинских работни-



ков, но и существенно улучшить оказание медицинской помощи пациентам.

НМП активно включилась в работу по подготовке Федерального Закона РФ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» № 323, который был принят 21 ноября 2011 г. По предложению НМП было внесено более 200 поправок в проект закона. Особо жаркие споры возникли вокруг вопроса замены понятия «медицинская помощь» и понятием «медицинская услуга». К сожалению, тогда медицинскому сообществу не удалось убедить депутатов Государственной Думы в возможных негативных последствиях такой замены.

В ФЗ № 323 впервые в России была внесена статья 76, которая определила полномочия профессиональных некоммерческих организаций в правовом поле здравоохранения. Активное участие в подготовке поправок и дискуссиях в Государственной Думе принимали врачи ВП Тверской области. Теперь профессиональные некоммерческие организации в установленном законодательством РФ порядке могут принимать участие в разработке норм и правил в сфере охраны здоровья, в решении вопросов, связанных с нарушением этих норм и правил, порядков оказания медицинской помощи и стандартов медицинской помощи, программ подготовки и повышения квалификации медицинских и фармацевтических работников, а также принимать участие в аттестации медицинских и фармацевтических работников для получения ими квалификационных категорий. Медицинские профессиональные некоммерческие организации разрабатывают клинические рекомендации (протоколы лечения) по вопросам оказания медицинской помощи, которые вступают в силу после утверждения Минздравом РФ. Медицинские профессиональные некоммерческие организации, основанные на личном членстве врачей и объединяющие

не менее 25 процентов от общей численности врачей на территории субъекта РФ, наряду с функциями, указанными выше, вправе принимать участие в заключении соглашений по тарифам на медицинские услуги в системе обязательного медицинского страхования, в деятельности фондов обязательного медицинского страхования и в разработке территориальных программ государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи.

26 февраля 2016 г. состоялся 2-й съезд Региональной общественной организации «Врачебной Палаты Тверской области». В его работе приняли участие 142 делегата от медицинских организаций Твери и Тверской области.

Представлял НМП на съезде ее вице-президент депутат Государственной Думы С. Б. Дорофеев, в работе съезда в дистанционном порядке участвовал Президент НМП Л. М. Рошаль. Они призвали всех врачей вступать во ВП для защиты своих профессиональных интересов. Председателем ВП Тверской области избран профессор В. Д. Пантелеев.

В уставе ВП, принятом на съезде, ее основной целью определена защита профессиональных интересов членов Палаты в осуществлении их деятельности, объединение всего медицинского сообщества с целью создания системы правовой и юридической защиты медицинских работников, регулирования этических аспектов их деятельности при обращении с пациентами, юридическими лицами и иными субъектами профессиональных отношений, подготовка медицинского сообщества к введению системы саморегулирования медицинской деятельности, содействие совершенствованию системы охраны здоровья населения в Тверской области, способствование организации управления профессиональной деятельностью врачей, представление интересов членов ВП перед государством и обществом, а также



осуществление общественного контроля состояния здоровья граждан Тверской области.

За время, прошедшее с 2-го Съезда Палаты, в ее члены вступили более 1 700 врачей, что составляет свыше 40 % состава врачей Тверского региона, работающих в учреждениях здравоохранения разной формы собственности. Государственная функция по аккредитации врачей передана врачебному сообществу. Предоставлена правовая защита сотням врачей, в том числе в рамках договора с Адвокатской Палатой Тверской области. Рассмотрены многие проблемы здравоохранения, в том числе вопросы совершенствования патологоанатомической и инфекционной помощи с привлечением главных специалистов Министерства здравоохранения РФ и профессиональных обществ. Решались и многие другие вопросы, прописанные в Уставе организации.

28 апреля 2022 года в актовом зале Тверского государственного медицинского университета состоялся 3-й съезд Региональной общественной организации «Врачебная Палата Тверской области». На съезде приняли участие 133 делегата от медицинских организаций Твери и Тверской области. Перед съездом и присутствовавшими молодыми врачами выступил Президент НМП профессор Л. М. Рошаль.

Работа съезда началась с правовой конференции «Особенности применения уголовного законодательства в медицине», лектором выступила Л. А. Айдарова — руководитель юридической службы Союза медицинского сообщества «Национальная Медицинская Палата» и доктор юридических наук А. Ю. Чупрова — профессор кафедры уголовного права и криминологии Всероссийского государственного университета юстиции (РПА Минюста России), эксперт Союза медицинского сообщества «Национальная Медицинская Палата». Конференция вызвала неподдельный интерес делегатов и гостей съезда.

С отчетом о проделанной после 2-го съезда Палаты работе выступил председатель ВП Тверской области профессор В. Д. Пантелеев. В докладе были обозначены основные направления деятельности организации на предстоящий период.

В рамках подготовки к съезду во всех крупных медицинских организациях были проведены отчетные собрания, на которых о проделанной работе отчитались члены Совета ВП, в 12 наиболее крупных коллективах выступили председатель и заместители председателя ВП. На собраниях были выдвинуты делегаты на съезд, а также избраны руководители первичных организаций. Первичные организации ВП Тверской области создаются по территориальному или производственному принципу. На общем собрании членов Палаты избирается руководитель первичной организации. В соответствии с Уставом ВП руководитель первичной организации, в которой состоит 40 и более членов, является членом Совета Палаты. Именно от развития первичных организаций существенно зависит улучшение работы ВП в будущем.

Врачебная Палата является самой большой и единственной региональной профессиональной общественной организацией в Тверской области в сфере здравоохранения, которая согласно ФЗ Российской Федерации № 323 наделена полномочиями, направленными на реализацию и защиту прав медицинских и фармацевтических работников, развитие медицинской и фармацевтической деятельности, содействие научным исследованиям, решение иных вопросов, связанных с профессиональной деятельностью медицинских и фармацевтических работников. Представительство Палаты среди врачей Тверской области на 1 января 2022 г. составило 1759 врачей (44,1 %).

Палата проводит активную политику по развитию здравоохранения на территории Тверской области. Так, 23 июня 2016 г. в Зубцовской ЦРБ проведено расширенное выездное заседание Президиума ВП совместно с Министерством здравоохранения Тверской области и Тверским фондом ОМС с целью изучения проблем и состояния первичной медицинской помощи населению районов Тверской области на примере юго-западных районов, в октябре 2016 г. выездное заседание, направленное на изучение проблем в северо-восточных районах, состоялось в Бежецкой ЦРБ.

Защиту правовых интересов членов ВП обеспечивает Договор о сотрудничестве и правовой поддержке от 18 июля 2018 г. между ВП и Адвокатской Палатой Тверской области об оказании экстренной юридической помощи врачам. Помощь оказывается бесплатно для врачей-членов Палаты. Оплата адвоката, который выделяется в день обращения врача, осуществляется за счет членских взносов. В соответствии с Договором Адвокатская Палата предложила для настоящей работы наиболее опытных адвокатов, имеющих положительный опыт по защите медицинских работников. За время сотрудничества более 30 врачей воспользовались бесплатной для врача поддержкой адвоката, важно отметить, что ни в одном из случаев врач не был привлечен к уголовной ответственности.

Тверской государственный медицинский университет всегда активно сотрудничал с ВП, новый статус отношения приобрели после подписания 18 ноября 2021 г. «Соглашения о сотрудничестве» с ректором университета доктором медицинских наук, профессором Л. В. Чичановской.

Члены ВП Тверской области работают и в других государственных и общественных организациях, а именно, в Законодательном собрании Тверской области, Совете общественности при Министерстве Здравоохранения Тверской области, Народном фронте, профсоюзе работников здравоохранения Тверской области, Общественной палате города Твери и Тверской городской Думе.

В постоянном режиме идет работа ВП Тверской области с НМП. Так, ВП участвовала в 8 съездах НМП, при этом вносила предложения по актуальным вопросам здравоохранения, совершенствования работы НМП. Палата активно участвует в анализе и обсуждении проектов правовых актов Минздрава РФ, направляемых для обсуждения в регионы РФ. Число рассмотренных актов с каждым годом увеличивается. Так, например, в 2021 г. их было рассмотрено 23, при этом они касались преимущественно здравоохранения страны в целом.

В 2018 г. действовала рабочая группа ФФОМС и НМП по штрафным санкциям в системе ОМС под руководством вице-президента НМП В. Ю. Семенова, в которой активно участвовала ВП Тверской области.

В 2021 г. ВП Тверской области включена в состав комиссии по работе с ФФОМС. Было проведено 3 заседания, на которых рассматривались вопросы внесения изменений в приказы ФФОМС по штрафным санкциям.

С 2017 г. ВП Тверской области проводит аккредитацию врачей Тверской области. Она включает первичную аккредитацию по 3-м специальностям, специализированную — по 44 специальностям, а с 2022 г. — также и периодическую аккредитацию врачей.

С отчетом на съезде Палаты о работе Тверской областной аккредитационной комиссии выступила ее председатель М. В. Жукова.

Последним пунктом повестки заседания стало избрание Председателя и Первого заместителя председателя ВП. Делегаты съезда положительно оценили работу Палаты за истекший период, в связи с чем на должность председателя был переизбран профессор В. Д. Пантелеев, первым заместителем председателя был переизбран к.м.н. О. А. Самошин. Также на Съезде избран новый состав Совета ВП.

В течение всего заседания в формате видеоконференции с делегатами и гостями съезда общался, задавал вопросы и вел активную дискуссию председатель НМП профессор Л. М. Рошаль. В конце съезда он произнес напутственные слова членам ВП Тверской области и поблагодарил всех за активную профессиональную позицию, призвал всех врачей активнее участвовать в профессиональной деятельности, вступать во ВП для достижения главной цели — введения самоуправления в сфере здравоохранения.

Пантелеев Валентин Дмитриевич (контактное лицо) — Председатель Врачебной Палаты Тверской области, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтической стоматологии ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России; 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4; Тел. 8-903-801-66-50; e-mail: profpanteleev@mail.ru.

Поступила 08.06.2022.

Н. В. Кругова, Л. В. Степанова, Е. Р. Красавина

*Кафедра судебной медицины с курсом правоведения
ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинский университет Минздрава России*

ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ РАЗГРАНИЧЕНИЯ ВРАЧЕБНОЙ ОШИБКИ И НЕСЧАСТНОГО СЛУЧАЯ ПРИ ОСУЩЕСТВЛЕНИИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

В статье рассматривается ряд правовых аспектов врачебной ошибки и несчастного случая в медицине, их разграничение при решении вопросов привлечения к ответственности медицинских работников за деяния, совершенные при осуществлении ими профессиональной деятельности.

Ключевые слова: медицинская деятельность, правовые аспекты, врачебная ошибка, несчастный случай, проступки, преступления, ответственность.

N. V. Krugova, L. V. Stepanova, E. R. Krasavina

Tver State Medical University

LEGAL ASPECTS OF THE DISTINCTION BETWEEN MEDICAL ERROR AND ACCIDENT IN MEDICINE

The article discusses a number of legal aspects of a medical error and an accident in medicine, their differentiation in resolving issues of holding medical workers liable for acts committed in the course of their professional activities.

Key words: medical activity, legal aspects, medical error, accident, offenses, crimes, responsibility.

Правовые аспекты регулирования медицинской деятельности в настоящее время приобретают особую актуальность. Далеко не все медицинские вмешательства заканчиваются выздоровлением больного. Поэтому представляется необходимым освещение особенностей, связанных с правовой регламентацией дефектной работы медиков. Вопросы разграничения врачебной ошибки и несчастного случая нуждаются в четкой интерпретации.

В практике любого врача могут иметь место случаи неблагоприятного исхода лечебного вмешательства или невмешательства, за которые он привлекается к дисциплинарной, административной или уголовной ответственности. Оценка результатов деятельности медицинских работников проводится строго индивидуально с учетом конкретных обстоятельств клинического случая. Основным критерием является правильность или неправильность их действий (бездействия). При этом обязательно должны быть учтены причины, вызвавшие неправильные действия.

Ответственность врача перед пациентом оговорена в законах и подзаконных актах РФ [1–3]. Существует мнение, что врачи не должны привлекаться к ответственности в случае, если лечение закончилось неблагоприятным исходом, связанным с профессиональными упущениями. Это неверно: врачи несут юридическую ответственность за ошибки и некоторые недостатки в своей работе. Как правило, неосторожные действия медработников встречаются чаще, чем умышленные. Однако, и те, и другие в случае их противоправности являются правонаруше-

ниями в виде административных проступков или уголовных преступлений, т.к. совершены по вине конкретного медицинского работника и повлекли за собой негативные последствия. Если врач халатно выполнил свои профессиональные обязанности, повлекшие, например, смерть больного, он, несомненно, должен нести ответственность как человек, которому пациентверяет свое здоровье и жизнь. Из-за недобросовестного действия или бездействия врача пациент может серьезно пострадать или даже скончаться.

При оценке неблагоприятных исходов важно установить причину, по которой врач допустил ошибку, действовал неправильно или бездействовал. Каждый отдельный случай должен быть тщательно и детально рассмотрен и проанализирован, т.к. в результате совершения врачебной ошибки юридические последствия могут быть разными.

Между профессиональным преступлением и врачебной ошибкой лежит очень тонкая грань. Эти понятия разделяют только причина и условия их возникновения. Порой и разница эта весьма спорная. Специфической для привлечения к юридической ответственности является врачебная ошибка — неправильное действие или бездействие врача, не являющееся следствием его недобросовестности и не содержащее признаков проступка или состава преступления. Часто молодые врачи в свое оправдание говорят: «Не предвидел, не знал, никак не ожидал таких последствий...». Но это никак не может служить оправданием их действий, ведь уровень знаний и умений врача должен обеспечить больному облегчение

страданий, сохранение здоровья, спасение жизни. И, если врач халатно выполнил свои обязанности, что повлекло неблагоприятный исход для пациента, то он должен нести ответственность, т.к. именно по его вине пострадал человек. В данном случае на степень ответственности влияет тяжесть причиненного вреда. Очень важно четко определить основания каждого случая и пределы ответственности. Это станет гарантией необоснованного обвинения врачей, когда вред причинен не из-за недобросовестности или небрежности, а, например, ввиду сложной диагностики или неожиданно возникших обстоятельств, никак не зависящих от врачей. Поэтому необходимо разграничивать преступление по неосторожности от несчастных случаев и ошибок, за которые уголовная ответственность врачей не предусматривается.

Неблагоприятный итог лечения, который связан с добросовестным заблуждением врача, считают врачебной ошибкой. В основном, это ошибки в диагностике, выборе тактики или техники лечения. Также это могут быть ошибки, вызванные некомпетентными действиями врача, его недостаточным образованием или некоторыми другими объективными факторами. Чтобы избежать ошибок, врач должен со всей ответственностью выполнять свои должностные обязанности и не пренебрегать мнением других специалистов. Но, когда ошибка случайная, и врач никак не мог ее предвидеть и предотвратить — это несчастный случай. Также, когда причиной неблагоприятного исхода лечебных мероприятий является действие непреодолимой силы, спрогнозировать которое врач не мог, и при этом в полном объеме и с должным профессионализмом выполнил все свои обязанности, можно с уверенностью утверждать, что произошел несчастный случай, за который врач не должен нести юридическую ответственность.

Ошибки возможны в профессиональной деятельности любого специалиста. Специфика медицинской профессии, имеющей дело со здоровьем и жизнью человека, вызывает у отдельных граждан, у общественности повышенный интерес и более строгую оценку ошибок врача. Поэтому каждый случай врачебной ошибки подлежит детальному рассмотрению и изучению, в первую очередь, для предупреждения возможности ее повторения. Многообразие врачебных ошибок, их причин и условий возникновения затрудняет медико-юридическую оценку ошибочных действий медицинских работников.

Основным критерием врачебной ошибки является вытекающее из определенных объективных условий добросовестное заблуждение врача без элементов халатности, небрежности и профессионального невежества. Существует ряд классификаций врачебных ошибок. Некоторые специалисты-медики предлагают подразделять ошибки на два вида: 1) ошибки в диагностике заболеваний; 2) ошибки в назначении и осуществлении лечебных мероприятий. Есть предложения по дифференциации врачебных ошибок на три вида в зависимости от основной причины их возникновения: 1) ошибки диагностические, к которым относятся нераспознавание или ошибочное распозна-

вание болезни; 2) ошибки тактические, к которым причисляются неправильное определение показаний к операции, ошибочный выбор времени проведения операции, ее объема и др.; 3) ошибки технические, включающие неправильное использование медицинской техники, применение несоответствующих медикаментов и диагностических средств.

Иногда ошибки обусловлены несовершенством применяемых методов исследования, отсутствием необходимой аппаратуры или техническими недочетами в процессе ее использования. Одной из форм врачебных ошибок являются заболевания, возникающие от неосторожного слова или некорректного поведения медицинских работников. Неправильное поведение медицинского работника может оказать сильное неблагоприятное воздействие на психику больного, вследствие чего у него развивается ряд болезненных ощущений и проявлений, которые могут переходить даже в самостоятельную форму заболевания. Подавляющее большинство подобных заболеваний зависит не столько от неопытности и незнания врача, сколько от его бестактности, невнимательности и даже отсутствия достаточной культуры. При повышенной эмоциональной лабильности больного неудачное слово врача вызывает эмоциональное беспокойство, которое в итоге может стать источником заболевания. Лучшим средством профилактики таких заболеваний является высокая культура медицинского персонала и соблюдение всех правил деонтологии.

Для предупреждения неблагоприятных последствий действий врача каждый случай врачебной ошибки должен быть изучен и обсужден на профессиональных конференциях. Такой подход развивает врачебное мышление и способствует уменьшению числа ошибок. Н. Н. Бурденко писал: «Я часто и сам во время своей деятельности совершал ошибки и в диагнозе и в технике операции. Однако, в отчаяние и уныние впадать не следует. Не уныние, а еще большую жажду исканий и самосовершенствования должны вызывать наши неудачи и несовершенное знание».

При оценке врачебных ошибок нужно с помощью специалистов-членов экспертных комиссий вскрыть сущность и характер неправильных действий врача и, тем самым, получить основание для квалификации этих действий как добросовестных и, следовательно, допустимых или, напротив, недобросовестных и недопустимых. Объективные трудности выявления некоторых заболеваний возникают как следствие особенностей самого патологического процесса. Болезнь может протекать скрытно или принимать атипичное течение, комбинироваться с другими заболеваниями, что, естественно, не может не отразиться на диагностике. Например, сильное опьянение лиц, получивших повреждение черепа, затрудняет неврологическое обследование и распознавание травмы. Ошибочная диагностика иногда обусловлена поведением больных, которые могут противодействовать исследованиям, отказываться от госпитализации. Иногда больным и их родственникам сложно понять, что в некоторых случаях успех лечения не может гарантировать ни один врач.

Из этого, конечно, не следует, что врач имеет моральное право ослабить свои усилия даже при лечении самого безнадежного пациента.

Иногда неблагоприятный исход операции или иного врачебного вмешательства обусловлен стечением случайных обстоятельств, когда врач не в состоянии предвидеть несчастье. Такие исходы в медицинской практике получили название несчастных случаев. До настоящего времени некоторые врачи и юристы пытаются неправомерно широко истолковывать этот термин, включая в несчастные случаи неосторожные действия медицинских работников, врачебные ошибки и даже отдельные случаи халатного отношения медицинского персонала к своим обязанностям. К несчастным случаям относят все летальные исходы, которые для врача оказались неожиданными. Например, наступление смерти в результате активации хронической инфекции после операции.

В медицинской практике для доказательства несчастного случая необходимо полностью исключить возможность профессионального невежества, небрежности, халатности, а также врачебной ошибки. Такие исходы связаны, например, с непереносимостью и аллергией к некоторым лечебным препаратам, о чем при жизни больного было неизвестно. Иногда случайные смертельные исходы наблюдаются при переливании крови, не соответствовавшей по группе крови больных, или при переливании кровезаместителей. Случайная смерть во время оперативных вмешательств наиболее трудна для распознавания, поскольку не всегда можно полностью выяснить причины и механизм ее наступления. Иногда смерть от острой сердечно-сосудистой недостаточности совпадает по времени с проведением незначительных операций, например с удалением зуба или вскрытием панариция.

Таким образом, к несчастным случаям в медицинской практике можно отнести лишь такие неудачные исходы, при которых исключается возможность предвидеть последствия врачебных действий, когда неудачи в лечении не зависят от врачебных ошибок и других упущений, а связаны с атипичным течением заболевания, с индивидуальными особенностями организма, а иногда и с отсутствием элементарных условий для оказания экстренной медицинской помощи.

Если врачебной ошибкой обычно считают неблагоприятный итог лечения, который связан с добросовестным заблуждением врача, то случай, когда врач никак не мог предвидеть ошибку и предотвратить ее, — несчастный. Как показывает практика, врачебная ошибка является веской причиной для истребования ущерба, несчастный же случай не подразумевает вины врача.

Все вышеуказанные обстоятельства обязательно должны учитываться судебно-медицинскими экспертными комиссиями и при оценке летальных исходов в медицинской практике. Прежде чем прийти к выводу о наступлении летального исхода в результате несчастного случая или связать этот исход с неосторожными действиями врача, эксперты должны детально изучить все обстоятельства, относящиеся к такому происшествию.

Глубокая вера в будущее медицинской науки, постоянное изучение ее новейших достижений, внедрение передового врачебного опыта и тесная связь с юридическими аспектами при осуществлении медицинской деятельности помогут устранению врачебных ошибок и предотвращению несчастных случаев в медицинской практике.

Литература/References

1. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 25.06.2012) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». — URL: <http://www.minzdrav.gov.ru> (дата обращения 22.06.2022).
2. Сергеев Ю.Д., Мохов А.А. Основы медицинского права России: учебное пособие. Москва: Медицинское информационное агентство. 2016: 414.
3. Дерогин Г.Б., Кича Д.И., Коновалов О.Е. Медицинское право: учебное пособие. — Москва: ЮНИТИ — ДАНА. 2010: 239.

Кругова Наталья Владимировна (контактное лицо) — к.п.н., доцент кафедры судебной медицины с курсом правоведения ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинский университет Минздрава России; 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4; Тел.8-920-685-78-90; e-mail: krugnv29@mail.ru.

Поступила 24.03.2022.

**А. А. Бибилова, Д. В. Баженов, В. М. Калиниченко, С. А. Ульяновская,
 А. А. Медведева, Н. В. Блинова, И. О. Благонравова**

Кафедра анатомии

ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России

АНАТОМИЧЕСКИЙ МУЗЕЙ ТВЕРСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА: ПЛОЩАДКА УЧЕБНО-ВОСПИТАТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ КАФЕДРЫ АНАТОМИИ

В статье представлена история становления и развития анатомического музея Тверского государственного медицинского университета, оценка его роли в процессах обучения, профориентации и воспитательной работы кафедры анатомии.

Ключевые слова: анатомический музей, история, музейные экспонаты, экскурсии.

**A. A. Bibikova, D. V. Bazhenov, V. M. Kalinichenko, S. A. Ulyanovskaia, A. A. Medvedeva,
 N. V. Blinova, I. O. Blagonravova**

Tver State Medical University

ANATOMICAL MUSEUM OF TVER STATE MEDICAL UNIVERSITY: PLATFORM OF EDUCATIONAL ACTIVITY OF THE DEPARTMENT OF ANATOMY

The article presents the history of the formation and development of the anatomical museum of the Tver State Medical University, an assessment of its role in the educational process, career guidance and educational activity of the Department of Anatomy.

Key words: anatomical museum, history, museum exhibits, excursions.

Одним из направлений модернизации учебного процесса в высших учебных заведениях является развитие научной и творческой деятельности студентов. В этом отношении университетские анатомические музеи всегда играли важную роль в процессе преподавания и популяризации научных знаний, являясь источником знаний и наглядности при изучении строения органов и систем человека.

Учебный музей кафедры анатомии Тверского государственного медицинского университета расположен в уникальном здании. При переезде Ленинградского государственного стоматологического медицинского института в 1954 г. в Калинин кафедра нормальной анатомии человека была размещена в левом флигеле исторического комплекса зданий, построенного в 1844–1859 гг. в стиле позднего классицизма. Изначально здания предназначались для учебных заведений — для Тверской мужской гимназии (автор проекта — помощник губернского архитектора Г. Б. Гейденрейх, консультант — петербургский зодчий К. А. Тон), комплекс располагался напротив Тверского Императорского дворца. При этом свой левый флигель гимназия не использовала; его занимал губернский предводитель дворянства и высокопоставленные представители городской власти.

В выделенном кафедре трехэтажном левом флигеле на первом (цокольном) этаже расположилось трупохранилище (морг) с отдельным входом и электроподъемником на второй этаж. Здесь же находились мастерские (электро-, механопробороборудования), авто-мотокласс военной кафедры с отдель-

ным входом. Лишь через 10 лет в связи с увеличением приема студентов эти площади были освобождены, и кафедра, получив дополнительные 4 учебные комнаты, полностью заняла флигель, сформировав «анатомический корпус». На втором этаже разместились анатомический музей, учебные комнаты, препараторская с фотокомнатой, служебные помещения (туалет, электроподъемник). Третий этаж занимали лекционная аудитория, кабинеты заведующего кафедрой профессора И. С. Кудрина, старшего лаборанта В. И. Голубевой, научная лаборатория, подсобные помещения. Этажи сообщались двумя лестницами — широкой центральной и узкой противопожарной («черной»), каждая с отдельным входом-выходом.

Экспозиции музея кафедры нормальной анатомии Калининского государственного медицинского института отражают историю ее становления и развития. Из коллектива одноименной кафедры Ленинградского государственного стоматологического медицинского института в г. Калинин переехали только заведующий кафедрой профессор И. С. Кудрин и ассистент М. К. Артемова. Им удалось обеспечить надежную упаковку для железнодорожной транспортировки имущества, размещение мебели и оснащения кафедры, в т.ч. экспонатов анатомического музея в новых стенах. Из большого числа перевезенных из Ленинграда в Калинин сухих (костных) и влажных препаратов (в стеклянных банках, заполненных консервирующей жидкостью и герметично закрытых сургучом) пострадали лишь единичные образцы.



Рис. 1. Учебный зал музея для самоподготовки студентов

Препараты «питерских времен» изготовления составили основу экспозиции создаваемого учебного анатомического музея по всем разделам программы «Анатомия человека». Особого внимания заслуживают «влажные» экспонаты по теме «Тератология»: тяжелые формы аномалий развития — уродства (от греческого *teratos* — урод). Только на Тверской земле они существуют 66 лет и находятся в таком же отличном визуальном состоянии, как и анатомические препараты в Кунсткамере в Санкт-Петербурге, основанной Петром I.

Перевезенная в Калинин экспозиция «Сравнительная анатомия черепа и скелета жевательного аппарата животных», а также коллекция отдельных костей лицевого отдела черепа, наборов естественных зубов стали базой для пополнения музея препаратами по стоматологической анатомии.

После капитального ремонта кафедры (в 1971 году) музей преобразился: освещение было заменено на «дневной свет», стены покрашены в светлый тон, пол застелен качественным линолеумом, установлены вентиляция и раковины с горячей и холодной водой. Но самое главное: громоздкие, еще «ленинградские», музейные шкафы с застекленными лишь дверками были заменены столами-витринами с двумя съёмными пластиковыми полками для экспонатов, изготовленных по эскизу профессора кафедры Ю. Л. Золотко и старшего преподавателя Д. В. Навроцкого, для большей доступности их осмотра и изучения. У каждого стола-витрины могут свободно разместиться для работы 4 студента и, воспользовавшись выдвижными подставками для учебника (атласа, тетради), проводить изучение препаратов. Эти приспособления сделали анатомический музей кафедры учебным залом для самоподготовки студентов к занятиям (рис. 1).

Своеобразным «филиалом» учебного анатомического музея являются электрифицированные рентгеновские витрины, установленные вдоль стены широкого коридора второго этажа. В них представлены экспозиции по рентгеноанатомии, созданные профессором Ю.Л. Золотко и ассистентом Н.В. Кочергиной по модулям «Остеология», «Артрология», «Спланхология», «Сердечно-сосудистая система», «ЦНС».



Рис. 2. Витрина с макропрепаратами по дыхательной системе

За время существования кафедры анатомии каждый ее заведующий кафедрой вносил в организацию музейной работы новшества, и экспозиции музея постепенно наполнялись новыми экспонатами и совершенствовались. Пополнение музейного фонда анатомическими препаратами и моделями было возможно через объединение «Медучпособие», а в последующие годы и по каталогам многочисленных фирм-изготовителей пособий. Однако цены на препараты настолько высоки, что пополнение музейного фонда новыми экспонатами проблематично. Но остается испытанный временем и опытом путь — самообеспечение силами преподавателей и студентов. Примером такого подхода служат музейные препараты, выполненные руками профессора Ю. А. Золотко: «Сосуды и нервы лица, шеи, грудной полости, плеч», «Ветви брюшной аорты. Артерии тонкой и толстой кишок»; доцента А. А. Шевченко «Сосуды и нервы забрюшинного пространства»; доцента Т.П. Лаврентьевой «Лицевой нерв», «Большие слюнные железы», «Дно полости рта». К изготовлению музейных препаратов активно привлекаются студенты, выполняющие под руководством преподавателей учебно-исследовательские (УИРС) и научно-исследовательские (НИРС) работы в анатомическом кружке СМУС (СНО) Тверского ГМУ и проявившие при этом интерес и мануальные способности к препарированию.

Необходимо отметить, что и этот путь пополнения экспозиций музея естественными анатомическими препаратами в связи с изменениями в Законодательстве РФ ограничен, и в настоящее время кафедра лишена возможности получения из патологоанатомических отделений и судебно-медицинских моргов региона трупного материала не только для музейной, но и, главное, для учебной и научно-исследовательской работы.

Музейный фонд составляет более 800 препаратов, размещенных по системам организма человека и разделам учебной программы. Музей кафедры анатомии позволяет детально представить строение тела человека, его индивидуальные особенности, фило- и онтогенез. Каждый экспонат музея снабжен табличкой с русским и латинским названиями препарата и его структуры, некоторые снабжены их схемами (рис. 2).



Рис. 3. Витрина с макропрепаратами по центральной нервной системе

Экспозиция музея, посвященная костной системе, представлена большим числом препаратов: наряду с костями взрослого человека имеются препараты костей плода и детей разного возраста, пожилых людей, а также представляющие интерес с практической точки зрения варианты индивидуальной изменчивости строения отдельных костей скелета. В витринах можно увидеть также препараты, дающие представление о развитии и росте костей, строении компактного и губчатого костных веществ.

В музее имеются витрины со скелетированными и влажными препаратами соединений костей, влажными и пластинчатыми препаратами мышц, распилы по Н.И. Пирогову. Пластинчатые препараты представляют собой срезы органов, заключенные между пластинками оргстекла, заполненные застывающей прозрачной средой (агар-агар, полистерол и др.). Такие анатомические препараты позволяют изучить топографию органов и отдельных частей тела.

Несколько витрин музея посвящены анатомии центральной нервной системы человека. Головной мозг представлен на разрезах в разных плоскостях, что наглядно демонстрирует его сложное внутреннее строение, включая боковые желудочки с сосудистыми сплетениями, базальные ядра, стволую часть, доли, борозды и извилины полушарий большого мозга, мозжечок, оболочки мозга (рис. 3). Наряду с препаратами головного мозга имеются препараты спинного мозга с корешками спинномозговых нервов, изготовленные руками старших преподавателей Д. В. Навроцкого и А. И. Сергеева.

Несколько экспозиций музея иллюстрируют нормальную анатомию систем организма (пищеварительной, дыхательной, мочевой, половых, эндокринной, сердечно-сосудистой) [1].

Достопримечательностью музея являются пластинированные препараты — органокомплекс органов грудной и брюшной полостей взрослого человека, отдельные препараты языка, почек, тонкой кишки и области илеоцекального угла. Препараты изготовлены особым способом пластинации, включающим в себя алгоритм химических процессов, когда кровь



Рис. 4. Пластинированные препараты: органокомплекс органов грудной и брюшной полостей взрослого человека

трупа замещается сначала ацетоном, который при очень низкой температуре и высоком давлении замещается затем на жидкий постепенно отвердевающий силикон. При этом сохраняются натуральные цвет и формы органов. Этот метод создания анатомических препаратов в настоящее время широко распространен в вузах России и Европы. Преимуществом пластинированных препаратов является то, что они могут использоваться длительное время, не меняя натуральный цвет структур под действием света, не требуют специальных условий хранения, безвредны, не имеют запаха. В 1998 году доцент И. О. Благонравова освоила метод пластинации органов у его автора — доктора фон Хагенса в институте пластинации медицинского Университета г. Гейдельберг (Германия). В 2001 г. кафедра анатомии представила выездную экспозицию наиболее редких и демонстрационных препаратов своего музея (включая пластинированные) в выставочном зале Тверского Императорского Путевого дворца. Выставка вызвала большой интерес у жителей города (рис. 4).

Особый интерес в экспозициях музея вызывает витрина с препаратами, изготовленными коррозионным методом профессором Ю. Л. Золотко (рис. 5). Этот метод является одним из старейших в изучении строения человека. Коррозионные препараты — это слепки полостей сосудов и трубчатых (полых) органов. Коррозионным методом можно получить препараты невидимых снаружи внутриорганных кровеносных сосудов, а также полостей сердца, бронхиального дерева, желчного пузыря и желчных протоков, мочевыводящих путей и мочевого пузыря, матки. Ю. Л. Золотко экспериментировал с разработкой и совершенствованием методик изготовления полихроматических (многоцветных) коррозионных препаратов сосудистой системы и полых органов из самотвердеющих пластмасс акрилового ряда, лаков ПВХ, полиэфирных и эпоксидных смол, натурального и синтетического каучука с добавлением к ним разных пигментов. Результаты этих исследований Ю. Л. Золотко представлены наглядными разноцветными коррозионными препаратами сердечно-легоч-



Рис. 5. Препараты, изготовленные коррозионным методом профессора Ю. Л. Золотко

ного комплекса и отдельных его органов, печени и желчного пузыря, поджелудочной железы, почки и мочеточника, стенок желудка и разных отделов кишечника, артериального русла плода [2]. Здесь же посетители музея могут познакомиться с методом изготовления коррозионных препаратов и краткой биографической справкой о Юрии Леонидовиче Золотко (1923–1972) — докторе медицинских наук, профессоре, анатоме-художнике, заведующем кафедрой (1972 г.) нормальной анатомии человека Калининского государственного медицинского института. Его основным научным направлением было изучение вариантной, топографической и возрастной анатомии сосудистой системы человека.

Ю. Л. Золотко — автор первого отечественного «Атласа топографической анатомии человека» в трех томах. Часть первая — «Голова и шея»; часть вторая — «Грудь, живот, таз»; часть третья — «Верхняя и нижняя конечности». Все, начиная с текста, препаратов и рисунков с них, выполнено самим автором. Первые две части Ю. Л. Золотко подготовил на кафедре топографической анатомии и оперативной хирургии (будучи кандидатом медицинских наук, ассистентом) КГМИ, а третью часть — уже как доктор медицинских наук, доцент, и позднее, с 1967 г., — профессор кафедры нормальной анатомии. При этом его рабочим местом был заширменный уголок анатомического музея перед левым окном на улицу Советскую. Здесь он препарировал фиксированную к невысокой лестнице-стремянке верхнюю или нижнюю конечность, морфометрировал, протоколировал, делал эскизы, зарисовки к будущим рисункам-иллюстрациям третьей части своего «Атласа». А рядом, у соседнего окна, выполнял кандидатскую диссертацию В. М. Калиниченко — первый (и последний) аспирант профессора Ю. Л. Золотко. 29 декабря 1972 г. Ю. Л. Золотко трагически погиб в автокатастрофе, и третья часть его «Атласа» вышла из печати в издательстве Венгрии (Будапешт) посмертно в 1976 г.

Музей кафедры анатомии — это постоянно и динамично развивающаяся структура. Под руководством профессора, член-корреспондента РАН Д. В. Баженова в музее были подготовлены профильные экспозиции для студентов педиатрического (по возрастной анатомии органов и систем) и стоматологического факультетов (по нормальной, вариантной, возрастной и сравнительной анатомии органов головы и шеи, зубов и прикусов), а также обширная выставка препаратов, иллюстрирующих развитие человека в норме и патологии. Постоянными посетителями нашего музея являются студенты I–II курсов, изучающие анатомию человека по учебному плану, нередко студенты старших курсов и врачи, посещающие музей кафедры анатомии для повторения и более глубокого изучения частных разделов анатомии.

Начиная с младших курсов, студенты активно работают в научном кружке кафедры над изучением ряда тем, некоторые из которых носят междисциплинарный характер, занимаются препарированием, изготовлением и реставрацией музейных препаратов, подготовкой выставок и новых экспозиций. Это позволяет им в течение нескольких лет плодотворно работать по выбранной теме, получая еще в период обучения в университете определенные результаты. Студенты 1 и 2 курса под руководством преподавателей кафедры ежегодно занимаются подготовкой новой конкурсной, выставочной экспозиции анатомических учебных и музейных препаратов, моделей, рисунков [3].

В настоящее время в системе здравоохранения большое внимание уделяется внимание пропаганде здорового образа жизни и санитарно-просветительской работе. В связи с этим в 2018 году в нашем музее была организована новая экспозиция «Влияние неблагоприятных факторов на организм человека». Под руководством заведующей кафедрой д.м.н. С. А. Ульяновской и доцента А. А. Бибиковой студен-

ты-кружковцы подготовили для нее макропрепараты легких курильщика, ракового поражения легких, камней желчного пузыря различного генеза, патологических состояний сердца и др. Благодаря сотрудничеству кафедры с учреждениями практического здравоохранения и кафедрой патологической анатомии (заведующая — доцент О. Н. Гуськова) экспозиция музея постоянно пополняется.

В последнее время в музее стали активно проводиться экскурсии для учащихся школ, гимназий, лицеев, колледжей Тверского региона. Экскурсии проводят заведующая кафедрой С. А. Ульяновская, доценты В. М. Калиниченко, А. А. Медведева, Н. В. Блинова, А. А. Бибикина, И. О. Благодирова, старший преподаватель И. Н. Шабанова. Посетители музея могут выбрать интересующую тему: 1) «Обзорная экскурсия по музею кафедры анатомии, посещение экспозиции выставки анатомических моделей. Анатомия здорового и нездорового образа жизни человека»; 2) «Функциональная анатомия пищеварительной системы в норме и патологии»; 3) «Развитие плода, врожденные пороки развития и их профилактика»; 4) «Функциональная анатомия мочевой и половых систем»; 5) «Тайны головного мозга»; 6) «Анатомия опорно-двигательного аппарата».

Во время экскурсий в анатомическом музее мы стараемся повысить информированность населения о необходимости ответственного отношения к своему здоровью, обращаем внимание на предрасполагающие и неблагоприятные факторы, такие как курение, наркомания, хроническая интоксикация алкоголем и его суррогатами, неправильное питание, социальные условия, экологические загрязнения [4–6].

Следует отметить, что музей играет важную роль в профориентационной работе и ежегодно в нем проводятся занятия с учащимися медицинского Предупреждения, курса «Профессиональная проба» и школы «Юный медик». В проведении экскурсий принимают активное участие и студенты-участники СНО кафедры, что позволяет формировать у обучающихся личностные и коммуникативные качества. При этом студенты более подробно знакомятся с определенными разделами анатомии, работают с научной литературой, изучают историю кафедры, учатся выступать перед школьной (молодежной) аудиторией.

С развитием новых образовательных технологий и в условиях пандемии коронавирусной инфекции преподаватели выходят на новый уровень представления информации, занимаясь вместе со студентами подготовкой виртуальной экскурсии в анатомический музей.

Анатомический музей способствует развитию интереса студентов к учебной и научно-исследовательской работе. Некоторые уникальные препараты изготовлены преподавателями кафедры при выполнении диссертационных и поисковых исследований. Например, препарат аспиранта 1970 г. (ныне доцента) В. М. Калиниченко «Нижние губные ветви подбородочных нервов и верхние губные ветви подглазничных нервов (с внутренней поверхности мягких тканей лица)». Исключительность этого препарата

в том, что автор препарировал эти нервы не через кожные разрезы (как общепринято), а изнутри. При этом нервы и отходящие от них кожные чувствительные ветви выделялись последовательно, по их ходу, что обеспечивало максимальную их сохранность и реальную топографию, отличную от изображений на рисунках в учебниках и атласах. Наличие таких препаратов в музее — это хорошая мотивация для молодых ученых [3, 7–11].

Анатомический музей является важной составляющей частью образовательного процесса, источником новых знаний о строении органов и систем человека в норме и патологии. Его экспозиции востребованы как на довузовском этапе обучения абитуриентов, у студентов, а также и на этапе постдипломного усовершенствования ординаторов, аспирантов и практикующих врачей. Музей является незаменимой профориентационной площадкой для школьников, помогающей правильно выбрать будущую профессию, местом для пропаганды здорового образа жизни и профилактики вредных привычек. Деятельность анатомического музея является неотъемлемой частью работы кафедры анатомии и создает условия для мотивации и развития познавательной деятельности и формирования профессиональных компетенций у студентов.

Литература/References

1. Баженов Д. В., Ульяновская С. А., Шестакова В. Г. Интегрированный подход в преподавании морфологических дисциплин. Журнал анатомии и гистопатологии. 2017; 1: 21.
2. Киларджева А. А., Исмаилова А. А. Роль музея кафедры анатомии ТГМУ в пропаганде здорового образа жизни. В сборнике: Молодежь — практическому здравоохранению. Материалы XII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых-медиков. 2018; 480–483.
3. Рогочий С. З., Бородин К. М. Значимость и целесообразность проведения экскурсий в анатомическом музее. Интегративные тенденции в медицине и образовании. 2018; 1: 95–97.
4. Алешкина О.Ю., Гладили Ю.А., Фомкина О.А. Подготовка врачей кафедрой нормальной анатомии Саратовского университета до начала и в период Первой мировой войны. Саратовский научно-медицинский журнал. 2015; 11 (3): 354–359.
5. Московченко О. Н., Катцин О. А. Модель ориентирования студента вуза на формирование здорового образа жизни. Вестник КемГУ. 2013; 3 (55): 90–94.
6. Ульяновская С. А., Баженов Д. В., Бибикина А. А., Киларджева А. А., Исмаилова А. А. Роль музея кафедры анатомии Тверского ГМУ. Морфология. 2019; 155 (2): 287–288.
7. Еремеева О.А. Роль музейного пространства в образовательном процессе вуза. Научно-методический электронный журнал «Концепт». 2013; 3: 2411–2415.

8. Ульяновская С. А., Баженов Д.В. Организация и методическое обеспечение самостоятельной работы студентов по анатомии человека в медицинском вузе. Журнал анатомии и гистопатологии. 2015; 4 (4): 73–79.
9. Ульяновская С. А., Баженов Д. В., Клочкова С. В. Вопросы планирования и организации элективных курсов и регионального компонента образовательных программ на морфологических кафедрах в рамках действующих федеральных государственных образовательных стандартов. Морфология. 2017; 152 (4): 79–82.
10. Ульяновская С. А., Баженов Д. В., Коновалова С. Г. Особенности научно-исследовательской работы студентов на кафедрах морфологического профиля в медицинском вузе. Морфология. 2017; 151 (3):111.
11. Шилкова Т. В., Ефимова Н. В., Соколова Т. Л. Роль анатомического музея в образовательной деятельности вуза. Самарский научный вестник. 2020; 2 (31): 300–307.

Бибикова Анна Александровна (контактное лицо) — к.м.н., доцент кафедры анатомии ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинской университет Минздрава России; 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4; Тел. 8-910-536-08-80; e-mail: bibikovaaa@mail.ru.

Поступила 29.06.2022.

А. Г. Иванов, В. М. Калиниченко, Е. Д. Аксенова, Н. Д. Баженов

ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России

СЛОВО О ДМИТРИИ ВАСИЛЬЕВИЧЕ БАЖЕНОВЕ (К 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

Статья освещает основные направления многогранной научной, педагогической и общественной деятельности член-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора Дмитрия Васильевича Баженова и приурочена к 80-летию со дня рождения.

Ключевые слова: Д.В. Баженов, факты биографии, научная, педагогическая и общественная деятельность.

A. G. Ivanov, V. M. Kalinichenko, E. D. Aksenova, N. D. Bazhenov

Tver State Medical University

A WORD ABOUT DMITRY VASILIEVICH BAZHENOV (ON THE 80-TH ANNIVERSARY)

The article highlights the main directions of the multifaceted scientific, pedagogical and social activities of Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor Dmitry Vasilievich Bazhenov and is dedicated to the 80th anniversary of his birth.

Key words: D.V. Bazhenov, biography, scientific, pedagogical and social activities.



22 августа 2022 г. исполнилось 80 лет со дня рождения профессора кафедры анатомии Тверского государственного медицинского университета, член-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора Дмитрия Васильевича Баженова — выдающегося ученого, педагога и общественного деятеля.

Д.В. Баженов родился в с. Саюкино Платоновского района Тамбовской области, куда была эвакуирована из г. Брянска его мама — библиотекарь Брянского лесного института. В 1943 г. семья вновь вернулась в г. Брянск, а после войны переехала в Ейск, где он закончил в 1959 г. среднюю школу. После окончания школы Дмитрий Васильевич поступил в Брянское медицинское училище, по окончании которого в 1962 г. получил специальность фельдшера и начал работать на водно-спасательной станции, но вскоре был призван в ряды Советской Армии (1962–1964 гг.). После прохождения курса молодого бойца Дмитрию Васильевичу присваивается звание младшего сержанта, и он продолжает службу фельдшером в Таманской дивизии. Здесь, по стечению обстоятельств, произошла судьбоносная встреча Дмитрия Васильевича с преподавателем военной кафедры Калининского государственного медицинского института (КГМИ) подполковником И.Я. Керницким, который и посоветовал ему продолжить медицинское образование именно в этом вузе. В день своего рождения, 22 августа 1964 г., Дмитрий Васильевич стал студентом лечебного факультета КГМИ и окончил его с «красным» дипломом в 1970 г.

Именно в годы обучения в институте у Дмитрия Васильевича окончательно формируются личностные качества и жизненная позиция, которые помогли ему в дальнейшем стать ученым, педагогом и общественным деятелем. С I курса он начал занимать-

ся в кружке СНО кафедры гистологии. Активная научно-исследовательская работа под руководством заведующего кафедрой профессора А.П. Гладкого и доцента Н.И. Вержбицкой повлияли на становление Дмитрия Васильевича как ученого, на развитие его способностей и формирование научного фундамента будущих исследований, а также позволила ему выполнить целый ряд научных работ, которые легли в основу будущей кандидатской диссертации.

Следует отметить, что уже в студенческие годы проявились и в дальнейшем раскрылись многосторонние лидерские способности Д.В. Баженова. Он являлся бессменным старостой курса, капитаном сборной команды института по баскетболу, членом партбюро лечебного факультета и института, секретарем парткома института, членом бюро райкома и горкома партии, позднее — депутатом и председателем Тверской городской Думы. Принципиальность и справедливость, доброжелательность и добросовестность — вот те качества, которые делают Дмитрия Васильевича лидером, безусловным авторитетом в коллективе.

Завершив обучение в институте, Дмитрий Васильевич решил продолжить образование в аспирантуре, но Великое землетрясение в Перу 1970 г. изменило эти планы. Целые города и поселки были сметены с лица земли, погибли десятки тысяч людей. В числе первых, кто протянул руку помощи перуанцам, были советские люди. В считанные дни комитет молодежных организаций СССР и ЦК ВЛКСМ сформировал из добровольцев молодежный медицинский отряд, в который вошли врачи различных специальностей, студенты старших курсов медицинских вузов, фельдшера скорой помощи, альпинисты, переводчики. По представлению обкома ВЛКСМ Калининской области в этот отряд был зачислен Дмитрий Васильевич. Члены отряда оказывали различные виды медико-профилактической помощи населению, а именно: принимали роды, делали прививки, проводили профилактические осмотры, лечили и удаляли зубы.

Спустя 30 лет правительство Перу высоко оценило вклад советских медиков в интернациональную гуманитарную акцию, наградив 13 членов отряда орденом «За заслуги и выдающуюся деятельность с титулом Командора» — высшим почетным званием, присваиваемым деятелям науки, культуры, экономики за особые достижения. В числе награжденных был и Д.В. Баженов. Одновременно он был награжден медалью МЧС России «Участнику чрезвычайных гуманитарных операций».

Высоко оценил труд команды медиков-добровольцев Министр обороны РФ С.К. Шойгу. В 2000 году, через 30 лет после землетрясения, он в предисловии к книге «Сошедшие с неба» написал: «Вы прекрасно выполнили свой профессиональный долг, и до сегодняшнего дня вас вспоминают с благодарностью и уважением. По сути, вы стали создателями первого российского спасательного отряда, продемонстрировав миру не только высочайшее мастерство русской школы медицины, но и благород-

ство русского человека, его бескорыстие и доброту...».

Вернувшись из командировки в Перу, Д.В. Баженов продолжил обучение в аспирантуре на кафедре гистологии. Темой своей кандидатской диссертации он выбрал «Гистогенез и восстановительные способности мышечной оболочки толстой кишки», которую выполнил под руководством профессора А.П. Гладкого и досрочно защитил в 1973 г. Затем он работал на этой кафедре ассистентом, старшим преподавателем, а с 1980 г. — доцентом.

Многие ученые института повлияли на становление Дмитрия Васильевича как ученого, на развитие его способностей и формирование научного фундамента его будущих исследований. Нельзя не вспомнить здесь профессора И. С. Кудрина — основателя Тверской анатомической школы, в те годы заведующего кафедрой нормальной анатомии (ныне — анатомии). И. С. Кудрин — замечательный ученый и прекрасный человек, разносторонне и глубоко образованный, из когорты Ленинградской врачебной профессуры, основавшей в 1954 г. Калининский государственный медицинский институт.

В 1989 году после защиты диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему «Мышечные ткани пищевода (актуальные вопросы гистогенеза, структурной организации и регенерации)» Д.В. Баженов возглавил кафедру анатомии, основанную профессором И. С. Кудриным, а в 1990 г. ему присвоено звание профессора.

Дмитрий Васильевич принимал активное участие в развитии экспорта образовательных услуг и подготовке высококвалифицированных медицинских кадров для зарубежных стран, интеграции университета в международное научно-образовательное пространство. Руководство подготовкой врачебных кадров для зарубежных стран он начал в 1989 г. будучи деканом. С 1991 по 2013 гг. Дмитрий Васильевич являлся проректором по работе с иностранными учащимися и международным связям. В 1998 г. университет (в то время академия) по рейтинговым показателям Минздрава России занял I место среди всех медицинских вузов по разделу «Обучение иностранных студентов». Под его руководством и при непосредственном участии закладывались и успешно развивались международные связи нашего вуза. Так, в соответствии с Договором о сотрудничестве с Саарбрюкенским университетом (Германия, 1992 г.) осуществлялась стажировка преподавателей университета в его клиниках, были созданы и работали российско-германские центры по эндоскопической хирургии и офтальмологии. Кроме того, университет принимал участие в программах международного сотрудничества, таких как «Темпус-Тасис», «Икарус», «Синди», в программе Всемирного банка по проекту «Реформа здравоохранения».

В настоящее время администрация университета активно продолжает традиции международного сотрудничества и организации деятельности университета, заложенные в свое время Дмитрием Васильевичем, делая акцент на повышение международного

престижа, укрепление позиций университета в образовательном и научном сообществе с целью создания международного бренда современного инновационного университета.

Дмитрий Васильевич хорошо известен в России и за рубежом как ученый, педагог и общественный деятель. Отмечая заслуги профессора Д.В. Баженова, нельзя не отметить, что он является действительным членом РАЕН (1997 г.), с 2004 г. — членом-корреспондентом РАМН (с 2015 г. — РАН). Д. В. Баженов — член-корреспондент академии медико-технических наук, действительный член национальной академии ювенологии. В 2007–2016 гг. являлся Президентом Международной ассоциации морфологов (ныне — Почетный президент); был председателем оргкомитетов пяти Конгрессов МАМ в Бухаре (2008), Ярославле (2010), Самаре (2012), Тюмени (2014), Петрозаводске (2016). В разные годы профессор Д. В. Баженов являлся членом Экспертного Совета ВАК РФ по медицине, членом Координационно-консультативного Совета по международной деятельности Минздравсоцразвития России, членом Координационного Совета центров довузовской подготовки иностранных граждан при Минобрнауки России. В настоящее время он является членом Ученого и Диссертационного советов; членом проблемной комиссии Научного совета при НИИ морфологии человека; членом УМК УМО по анатомии человека; членом бюро секции медико-биологических наук отделения медицинских наук РАН; вице-президентом Всероссийского научного общества анатомов, гистологов, эмбриологов (АГЭ); членом правления Российского общества нейроморфологов; членом Российской анатомической номенклатурной комиссии Минздрава РФ; членом редколлегий журналов: «Морфология», «Российские морфологические ведомости», «Верхневолжский медицинский журнал»; научным редактором «Журнала анатомии и гистопатологии».

Научные заслуги, плодотворная педагогическая и общественная деятельность профессора Д.В. Баженова высоко оценены и отмечены многими наградами и званиями нашей страны: знаком «Отличник здравоохранения СССР», орденом «Знак Почета», медалью «За заслуги перед отечественным здравоохранением», почетным званием «Заслуженный ра-

ботник Высшей школы Российской Федерации», высшей наградой Тверской области — Почетным знаком Губернатора Тверской области «Крест святого Михаила Тверского», а также дипломом премии РАМН им. В.П. Воробьева за лучшую научную работу по нормальной анатомии (2009).

В 2014 г. во время работы Объединенного XII конгресса Международной Ассоциации морфологов и VII съезда Российского научного медицинского общества анатомов, гистологов и эмбриологов (г. Тюмень) за большой вклад в развитие морфологии Д. В. Баженов был награжден памятной медалью «За большие заслуги в морфологии».

В течение 29 лет Д.В. Баженов возглавлял кафедру анатомии наряду с выполнением многообразных общественных обязанностей, высокими должностями, званиями и наградами. Его отличает необыкновенная доброжелательность и внимательность, с которой он относится к людям. Эти качества и профессионализм во всех сферах деятельности снискали ему заслуженный авторитет и уважение коллег и студентов.

В настоящее время Дмитрий Васильевич является профессором кафедры, неутомимо продолжая научную деятельность и занимая активную жизненную позицию. Дмитрий Васильевич поддержал кандидатуру Л. В. Чичановской при избрании ее на должность ректора университета и продолжает принимать участие в инновационно-поступательном развитии и реформировании вуза.

Дмитрий Васильевич реализовал себя в качестве прекрасного отца, деда и прадеда, вместе со своей супругой он вырастил замечательных детей — сына и дочь, которые, в свою очередь, подарили ему четырех внуков. Дети Д. В. Баженова продолжили прекрасную традицию — работать на благо Тверского государственного медицинского университета.

Юбиляр имеет все основания гордиться своими достижениями, которых хватило бы на целый коллектив. Широкая эрудиция и профессиональная память, способность преодолевать трудности, смелость и дух постоянного научно-исследовательского поиска, умение организовать и сплотить вокруг себя преданный делу коллектив — вот черты, характеризующие Д.В. Баженова как ученого, педагога и общественного деятеля.

Руководство и коллектив

*Тверского государственного медицинского университета,
 редакционная коллегия Верхневолжского медицинского журнала,
 многочисленные ученики, друзья и коллеги сердечно поздравляют
 Дмитрия Васильевича с Юбилеем
 и желают крепкого здоровья, долголетия,
 активной врачебной и научной деятельности, творческих успехов
 и свершений, личного благополучия и оптимизма!*

К 70-ЛЕТИЮ ПРОФЕССОРА Н. А. СЕРГЕЕВА

ON THE 70-TH ANNIVERSARY OF PROFESSOR N. A. SERGEEV



В июне 2022 года у доктора медицинских наук, профессора кафедры общей хирургии Николая Александровича Сергеева — Юбилей.

Николай Александрович Сергеев в 1975 году с отличием окончил лечебный факультет Калининского государственного медицинского института (КГМИ). После прохождения интернатуры по хирургии на базе Кимрской ЦРБ работал районным хирургом и заведующим хирургическим отделением Краснохолмской ЦРБ Калининской области. После окончания аспирантуры на кафедре хирургических болезней стоматологического факультета КГМИ (1978–1981 гг.) работал на этой же кафедре старшим научным сотрудником и ассистентом. В 1983 году он защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Аутопластическое подкрепление толстокишечных швов полнослойным брыжеечным лоскутом». В 1992 году Николаю Александровичу присвоено ученое звание доцента по кафедре хирургических болезней, а в 1998 году он был избран на должность заведующего кафедрой хирургических болезней Тверской государственной медицинской академии (ныне — университет) и работал в этой должности до структурной реорганизации кафедр в 2019 г.

Все это время на базе хирургического отделения «Городской больницы №4» (ныне — Клиническая больница скорой медицинской помощи) Н. А. Сергеев — хирург высшей квалификации — активно занимался лечебной работой: дежурил в качестве хирурга и эндоскописта, оперировал, консультировал пациентов. Николай Александрович является одним из основоположников эндоскопической службы КБ СМП. Им был расширен и внедрен в клинику спектр эндоскопических манипуляций, а также организова-

но преподавание студентам основ эндоскопии. Сотни интернов-хирургов и ординаторов подготовлены на кафедре. Ее сотрудниками успешно разрабатывалось направление научной работы, посвященное разработке методов комплексного лечения больных с хронической венозной недостаточностью нижних конечностей. В практику здравоохранения Твери внедрены методы ультразвуковой диагностики (доплерография, дуплексное флебоангиосканирование), инновационные методы консервативного (лазеротерапия) и хирургического лечения (мини- и микрофлебэктомии, эндоскопическая подфасциальная диссекция перфорантных вен голени, коррекция клапанного аппарата магистральных вен нижних конечностей), оригинальный венэкстрактор.

В 2007 году Н. А. Сергеев защитил докторскую диссертацию на тему «Комплексное лечение венозных трофических язв нижних конечностей» в диссертационном совете при Институте хирургии им. А. В. Вишневского (Москва). Результаты научной деятельности Николая Александровича опубликованы в авторитетных советских, российских и зарубежных журналах: «Вестник хирургии им. И. И. Грекова», «Клінічна хірургія», «Acta chirurgiae plasticae», «Московский хирургический журнал», «Вестник экспериментальной и клинической хирургии», «Российский журнал кожных и венерических болезней», «Клиническая геронтология», «Морфология», «Лазерная медицина», «Российский медицинский журнал», «Казанский медицинский журнал», «Сибирское медицинское обозрение», «Медицинский вестник Северного Кавказа», «Archiv EuroMedica» и многих других. Его многолетний труд в сфере флебологии и лечения длительно незаживающих ран наиболее

полно изложен в монографии «Лечение венозных трофических язв нижних конечностей». Николай Александрович является автором нескольких патентов на изобретения, среди которых особое значение имеют «Венэкстрактор Сергеева Н. А.», «Способ обработки язвенных и раневых дефектов низкочастотным ультразвуком», «Способ лечения трофических язв гелий-неоновым лазером», «Способ лечения трофических язв и длительно незаживающих ран».

На протяжении ряда лет Николай Александрович являлся членом Ученого совета Тверской государственной медицинской академии (ныне — университета), членом Ученого совета педиатрического факультета, секретарем и членом Центральной проблемной комиссии, членом Диссертационного совета, редакционного совета Редакционно-издательского центра университета, а также добросовестно выполнял другие возложенные на него общественные поручения.

Николаем Александровичем поддерживаются тесные связи с представителями практического здравоохранения: совместная диагностическая, лечебная и преподавательская работа на клинических базах

кафедры, совместные научные публикации и участие в научно-практических форумах. В настоящее время Николай Александрович работает профессором на кафедре общей хирургии на базе «Клинической больницы скорой медицинской помощи». Он много работает со студентами, проводит клинические практические занятия, читает лекции, проводит консультации перед курсовыми экзаменами.

Большое внимание Николай Александрович уделяет методической работе: готовит новые учебно-методические пособия, перерабатывает рабочие программы дисциплин, лекционный материал и фонд оценочных средств для промежуточной аттестации. Николай Александрович принимает активное участие в реализации научно-исследовательской работы кафедры, публикуется в рецензируемых научных изданиях, является незаменимым наставником для молодых сотрудников кафедры и базовых хирургических отделений.

В 2003 году Н. А. Сергеев награжден Почетной грамотой Министерства здравоохранения Российской Федерации.

*Сотрудники кафедры общей хирургии
 Тверского государственного медицинского университета
 сердечно поздравляют
 глубокоуважаемого Николая Александровича,
 желают ему благополучия, творческих успехов и крепкого здоровья!
 К поздравлениям со славным Юбилеем присоединяются
 ректорат, сотрудники университета,
 редакция «Верхневолжского медицинского журнала».*