

ISSN 2304-0882

Верхневолжский МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Межрегиональный
научно-практический рецензируемый журнал



4

Том 21
2022

ВЕРХНЕВОЛЖСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

UPPER VOLGA MEDICAL JOURNAL

Том 21 • Вып. 4 • 2022

Volume 21 • Issue 4 • 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 (*ответственный секретарь*)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

председатель редакционной коллегии – ректор Л. В. Чичановская, д-р мед. наук, проф.
А. В. Асеев, д-р мед. наук, доц.
Ю. А. Алексеева, д-р мед. наук, проф.
В. В. Аникин, д-р мед. наук, проф.
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)
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. Шапов (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: rrc.tver@mail.ru
Подписано в печать 19.12.22. Дата выхода 22.12.22
Формат 60 × 84/8. Усл.-печ. л. 6,93.
Тираж 500 экз. (1-й завод, с 1 по 30 экз.) Заказ 40.
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 style="text-align: center;">КАРДИОЛОГИЯ</p> <p>Е. Н. Матвиевская, С. В. Колбасников Возможности использования метода фотоплетизмографии для оценки состояния сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией с гиперурикемией на участке врача общей практики</p>	3	<p style="text-align: center;">CARDIOLOGY</p> <p>E. N. Matvievskaia, S. V. Kolbasnikov Possibilities of using the method of photoplethysmography for assessing the vascular wall status in patients with arterial hypertension with hyperuricemia at the general practitioner's site</p>
<p style="text-align: center;">СТОМАТОЛОГИЯ</p> <p>В. А. Румянцев, Ш. Л. Шиманский, В. Г. Шестакова, С. А. Донсков, А. В. Блинова, Д. Д. Теремов, Р. С. Оганесян Новая методика клинического репрограммирования макрофагов: морфологические изменения в тканях пародонта</p> <p>А. Ж. Петрикас, Е. В. Честных, И. О. Ларичкин, М. В. Юсуфова, Е. И. Орешкина, Д. И. Орешкина Клиническая оценка эффективности холодого теста льдом и «Cold Spray» при диагностике витальности зубов</p> <p>К. А. Кошелев, С. А. Игнатович, Н. А. Нечаева Взаимосвязь окклюзионных нарушений с сопутствующей латентной стоматологической патологией у студентов стоматологического факультета Тверского государственного медицинского университета</p>	7 12 18	<p style="text-align: center;">STOMATOLOGY</p> <p>V. A. Rumyantsev, Sh. L. Shymansky, V. G. Shestakova, S. A. Donskov, A. V. Blinova, D. D. Teremov, R. C. Oganesyana A new method of clinical reprogramming of macrophages: morphological changes in periodontal tissues</p> <p>A. Zh. Petrikas, E. V. Chestnyh, I. O. Larichkin, M. V. Yusufova, D. I. Oreshkina, E. I. Oreshkina Clinical evaluation of the effectiveness of the cold test with ice and «Cold Spray» in the diagnosis of dental vitality</p> <p>K. A. Koshelev, S. A. Ignatovich, N. A. Nechaeva The relationship of occlusive disorders with concomitant latent dental pathology in students of the faculty of dentistry of Tver State Medical University</p>
<p style="text-align: center;">COVID-19: НАША ОБЩАЯ ПРОБЛЕМА</p> <p>Г. С. Джулай, Т. Е. Джулай COVID-19 и воспалительные заболевания кишечника</p> <p>Л. А. Фомина, М. П. Сорокина, А. М. Набиева Течение коронавирусной инфекции у больных, вакцинированных и невакцинированных от SARS-CoV-2</p>	23 28	<p style="text-align: center;">COVID-19: OUR COMMON PROBLEM</p> <p>G. S. Dzhulay, T. E. Dzhulay COVID-19 and inflammatory bowel diseases</p> <p>L. A. Fomina, M. P. Sorokina, A. M. Nabieva Coronavirus infection in patients vaccinated and unvaccinated from SARS-CoV-2</p>
<p style="text-align: center;">РАЗНОЕ</p> <p>Е. Ю. Бибик, Н. А. Токарь, Ю. С. Вендиктова, А. А. Самокиш, А. А. Панков, К. А. Фролов, В. В. Доценко, С. Г. Кривоколыско Изучение антипиретической активности производных 1,4-дигидротиопиридина</p> <p>С. И. Ситкин, О. Б. Поздняков Перспективы использования галогенсодержащих анестетиков off label при воспалении: обзор международных исследований</p> <p>А. В. Сунгурова, О. К. Лысенко, А. М. Звягинцев, В. В. Жигулина Качество жизни и продолжительность ночного сна студентов Тверского государственного медицинского университета в период зимней и летней экзаменационной сессий</p>	32 36 44	<p style="text-align: center;">MISCELLANIOUS</p> <p>E. Yu. Bibik, N. A. Tokar, Yu. S. Venidiktova, A. A. Samokish, A. A. Pankov, K. A. Frolov, V. V. Dotsenko, S. G. Krivokolisko Study of antipyretic activity derivatives of 1,4-dihydrothiopyridine</p> <p>S. I. Sitkin, O. B. Pozdnyakov Prospects for the use of halogen-containing anesthetics off label in inflammation: review of international studies</p> <p>A. V. Sungurova, O. K. Lysenko, A. M. Zvyaginzev, V. V. Zhigulina Quality of life and duration of night sleep of students of Tver State Medical University during the winter and summer exam sessions</p>
<p style="text-align: center;">ВЫСШЕЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ</p> <p>А. А. Юсуфов, Н. В. Цветкова, М. В. Шнейвайс, А. О. Шнейвайс, В. А. Шнейвайс, З. А. Юсуфов История кафедры лучевой диагностики Тверского государственного медицинского университета</p>	49	<p style="text-align: center;">HIGHER MEDICAL EDUCATION</p> <p>A. A. Yusufov, N. V. Tsvetkova, M. V. Shneivays, A. O. Shneivays, V. A. Shneivays, Z. A. Yusufov History of the department of radiation diagnostics of Tver State Medical University</p>
<p style="text-align: center;">ПАМЯТНЫЕ ДАТЫ</p> <p>Д. В. Баженов Дети войны — жить и помнить...</p>	56	<p style="text-align: center;">MEMORABLE DATES</p> <p>D. V. Bazhenov Children of the war — to live and remember...</p>

Е. Н. Матвиевская, С. В. Колбасников

*Кафедра общей врачебной практики и семейной медицины
ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России*

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА ФОТОПЛЕТИЗМОГРАФИИ ДЛЯ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С ГИПЕРУРИКЕМИЕЙ НА УЧАСТКЕ ВРАЧА ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ

У 105 больных артериальной гипертонией 2 стадии с нормальным уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови и гиперурикемией изучена жесткость сосудистой стенки методом фотоплетизмографии в амбулаторно-поликлинических условиях на сельском врачебном участке. У больных артериальной гипертонией с гиперурикемией установлено значимое нарастание жалоб церебрального характера, увеличение индекса Соколова — Лайона. Ангиосканирование обнаружило высокозначимые статистические различия показателей фотоплетизмометрии RI, Alp, проба с реактивной гиперемией показала выраженную эндотелиальную дисфункцию. Использование портативного аппарата АнгиоСкан-01 для изучения состояния сосудистой стенки у больных артериальной гипертонией на сельском врачебном участке позволяет оптимизировать работу участкового врача при осуществлении лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: артериальная гипертония, гиперурикемия, артериальная жесткость, эндотелиальная дисфункция.

E. N. Matvievskaya, S. V. Kolbasnikov

Tver State Medical University

POSSIBILITIES OF USING THE METHOD OF PHOTOPLETHYSMOGRAPHY FOR ASSESSING THE VASCULAR WALL STATUS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION WITH HYPERURICEMIA AT THE GENERAL PRACTITIONER'S SITE

In 105 patients with stage 2 arterial hypertension with a normal level of uric acid in the blood serum and hyperuricemia, the stiffness of the vascular wall was studied by photoplethysmography in outpatient conditions at a rural medical site. In patients with arterial hypertension with hyperuricemia, a significant increase in cerebral complaints and an increase in the Sokolov — Lyon index were found. Angioscanning revealed highly significant statistical differences in photoplethysmometry parameters RI, Alp, a test with reactive hyperemia showed pronounced endothelial dysfunction. The use of AngioScan-01 portable device to check the state of the vascular wall in patients with arterial hypertension at a rural medical site allows optimizing the work of a district doctor in the implementation of therapeutic and preventive measures.

Key words: arterial hypertension, hyperuricemia, arterial stiffness, endothelial dysfunction.

Введение

Согласно последним клиническим рекомендациям по лечению артериальной гипертонии (АГ), гиперурикемию выделяют как независимый и значимый фактор риска сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ [1]. Наряду с этим высокий уровень мочевой кислоты обсуждается в аспекте метаболического синдрома [2], выявляется у 25–50 % больных АГ [3] и рассматривается как значимый фактор ее прогрессирования [4]. Число лиц с повышенным уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови увеличилось втрое в течение последних десяти лет. При этом у части лиц подагра прогрессирует, у остальных состояние протекает «бессимптомно» — без типичных болевых приступов. Мочевая кислота в этом случае может выступать как активный метаболит в отношении прогрессирования АГ [5].

Деятельность сельских врачебных участков максимально приближена к населению, при этом они зачастую удалены от крупных амбулаторий, поликлиник, диагностических центров, что создает дополнительные трудности в полноценном обследовании пациентов. Разработка и применение доступных методов качественного обследования этой категории больных представляют собой большую актуальность.

Цель: показать возможность оценки состояния сосудистой стенки у больных АГ с гиперурикемией на сельском врачебном участке методом фотоплетизмографии.

Материалы и методы исследования

Проведено сплошное одномоментное исследование 105 больных (мужчин 27, женщин 78, возраст $62 \pm 1,3$ года) с АГ 2 стадии, находившихся на дис-

пансерном наблюдении и лечении у врача общей практики, работающего в сельской местности. Критерии отбора: наличие АГ 2 стадии. Критерии исключения: наличие аритмий различного генеза, сахарного диабета, патологии почек, а также прием препаратов, оказывающих существенное влияние на обмен мочевой кислоты в течение последних 3-х месяцев.

Больные были рандомизированы по уровню мочевой кислоты на 2 группы: 1-ю (контрольная) составили 65 больных (16 мужчин, 49 женщин; возраст $61,3 \pm 1,3$ года) АГ с нормальным уровнем мочевой кислоты; 2-ю (основная) представили 40 больных (11 мужчин, 29 женщин; возраст $62,5 \pm 1,5$ года) АГ с гиперурикемией (уровень мочевой кислоты 360 мкмоль/л и более, согласно рекомендациям Российского общества по Артериальной гипертензии).

Всем больным проводилась антропометрия с расчетом индекса массы тела (ИМТ). Согласно классификации ВОЗ (1997 г.), значение ИМТ менее $24,9 \text{ кг/м}^2$ соответствовало нормальной массе тела, $25,0\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$ свидетельствовало об избыточной массе тела; $30,0\text{--}34,9 \text{ кг/м}^2$ — ожирение I степени; $35,0\text{--}39,9 \text{ кг/м}^2$ — II степени; более 40 кг/м^2 — III степени [6]. Абдоминальное ожирение диагностировалось при окружности талии (ОТ) у мужчин более 102 см , у женщин — более 88 см [7].

Определение уровня глюкозы, мочевой кислоты и холестерина сыворотки крови осуществлялось с помощью аппарата Easy Touch® GCU (Bioptik Technology, Inc., Тайвань). Исследование проводилось утром натощак. Пациенты с показателями гликемии, отличными от нормальных, исключались из исследования и направлялись для углубленного обследования с целью выявления нарушений углеводного обмена. Лица с повышенным уровнем мочевой кислоты направлялись на лабораторное подтверждение полученных результатов. Гиперхолестеринемия диагностировалась у лиц с уровнем холестерина более $5,0 \text{ ммоль/л}$ (согласно рекомендациям ВОЗ).

Кроме общеклинического обследования (сбор жалоб, анамнеза заболевания, пальпация, перкуссия, аускультация по органам и системам), больным предлагался опросник для определения физической активности, составленный на основе материалов International Physical Activity Study [8]. Гиподинамия распознавалась при сумме баллов менее 14 для лиц среднего возраста; для лиц пожилого возраста — менее 7.

Проводилось электрокардиографическое исследование в покое при помощи 12-канального аппарата Heart Screen 80 D (INNOMEDMEDICAL Inc., Венгрия). Гипертрофия миокарда левого желудочка выявлялась при помощи индекса Соколова — Лайона — $S_{V1} + R_{V5/V6} > 37 \text{ мм}$.

Жесткость сосудистой стенки изучалась фотоплетизмографическим методом (рис. 1) с использованием аппарата АнгиоСкан-01 (АнгиоСкан-Электроникс, Россия) в утренние часы в тихом затемненном помещении, строго натощак; перед процедурой пациенты не курили и не употребляли чай, кофе [9]. Метод заключается в регистрации фотоплетизмограммы в интерфейсной части устройства после наложения на дистальную фалангу пальца руки датчика-прищепки и активации программы. Выполнение процедуры не требует специального обучения и сертификации. На основании контурного анализа полученной фотоплетизмограммы оценивались: индекс жесткости (SI, м/с), индекс отражения (RI, %), индекс аугментации (AIp 75, %), нормализованный для частоты пульса (ЧП=75). Для оценки эндотелиальной дисфункции проводилась проба с реактивной гиперемией с расчетом индекса окклюзии по амплитуде (ИОА, %) и сдвиг фаз (СФ, мс) между каналами [10].

Пациенты давали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом Тверского государственного медицинского университета.

Результаты полученных данных обрабатывались в программах Excel, медицинская статистика — peri4windows, программа статистической обработ-

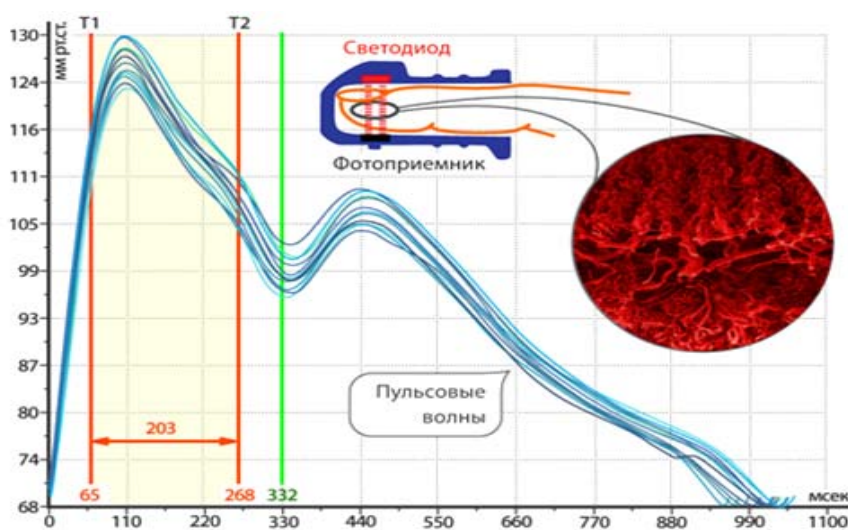


Рис. 1. Схематическое изображение оптического сенсора, установленного на концевой фаланге пальца

ки IBM SPSSv.22. При обработке данных для количественных признаков рассчитывалось среднее арифметическое значение и стандартная ошибка средней ($M \pm m$), для качественных — выборочная доля (P) и их 95 % доверительные интервалы (95 % ДИ). Влияние группирующего фактора на количественные признаки оценивалось с помощью χ^2 . В случае статистически значимого влияния группирующего фактора на результирующий признак межгрупповые значения средних оценивались по методу Ньюмена — Кейлса, а выборочных долей — по методу угловой трансформации Фишера с внесением поправки Бонферрони. Для выявления взаимосвязи между количественными признаками использовался коэффициент корреляции Пирсона и коэффициент корреляции рангов Спирмена. Уровни максимально допустимой α -ошибки — 0,05; β -ошибки — 0,2.

Результаты исследования

Нормальная масса тела регистрировалась у 45 больных (69 %) 1-й группы, избыточная — у 18 больных (27 %), ожирение 1 степени — у 2 (4 %). Величина ИМТ составила $24,2 \pm 0,3$ кг/м²; ОТ у мужчин — $84,1 \pm 2,3$ см, у женщин — $81,8 \pm 1,7$ см. Гиперхолестеринемия встречалась у 18 больных (27 %); гиподинамия — у 39 (60 %). В числе жалоб преобладали быстрая утомляемость (40; 61,5 % больных) и периодические головные боли (30; 46,1 %), реже — головокружение (34; 52,3 %), шум в ушах (36; 55,3 %), шаткость походки (44; 67,6 %), снижение остроты зрения (43; 66,1 %), снижение остроты слуха (39; 60 %), ухудшение памяти (45; 69 %). Среднее количество жалоб на одного пациента составило $4,2 \pm 0,4$. По данным прибора Easy Touch® GCU, уровень урикемии был $285 \pm 6,8$ мкмоль/л. Методом электрокардиографии признаки гипертрофии миокарда левого желудочка выявлены у 17 человек (26 %), индекс Соколова — Лайона составил $31,9 \pm 0,5$ мм.

По данным контурного анализа фотоплетизмограммы, SI составил $7,6 \pm 0,1$ м/с; RI — $37,7 \pm 2,4$ %; Alp75 — $9,5 \pm 1,9$ %. Показатели окклюзионной пробы ИОА — $1,7 \pm 0,07$ %, сдвиг фаз — $9,4 \pm 4,7$ мс.

Таким образом, у больных АГ с нормальным уровнем мочевого кислоты при наличии умеренно выраженных жалоб церебрального характера чаще выявляются такие факторы риска, как гиподинамия, гиперхолестеринемия и избыточная масса тела, которые сочетаются с повышенной жесткостью сосудистой стенки и умеренной эндотелиальной дисфункцией.

В отличие от пациентов 1-й группы, у больных 2-й группы нормальная масса тела выявлялась в 2 случаях (5 %), избыточная масса тела — у 24 (60 %) человек, ожирение 1 степени — у 12 (33 %), 2-й степени — у 2 (5 %) пациентов; ИМТ составил $29,9 \pm 0,7$ кг/м² ($p < 0,001$); ОТ у мужчин — $97,8 \pm 5,3$ см ($p < 0,05$), у женщин — $93,1 \pm 2,3$ см ($p < 0,05$). Гиподинамия выявлялась у 25 (62 %) человек, гиперхолестеринемия имела место в 24 (60 %) случаях. Также отмечалось прогрессирование жалоб церебрального характера. Так, головокружение регистрировалось у 23 (57,5 %) больных, шум в ушах — у 33 (82,5 %), быстрая утомляемость — у 35 (87,5 %), шаткость походки — у 27 (67,5 %), снижение остроты зрения — у 35 (87,5 %), снижение остроты слуха — у 28 (70,0 %), ухудшение памяти — у 35 (87,5 %) обследованных. Среднее количество жалоб на одного пациента — $5,4 \pm 0,3$ ($p < 0,001$). Уровень урикемии, по данным прибора Easy Touch® GCU, составил $377,1 \pm 2,9$ мкмоль/л. Показатель мочевого кислоты в сыворотке крови зарегистрирован на уровне $378,4 \pm 3,0$ мкмоль/л ($p < 0,001$). Признаки гипертрофии миокарда левого желудочка вдвое выявлялись чаще (23; 57 %), индекс Соколова — Лайона составил $35,8 \pm 0,45$ мм ($p < 0,05$). Отношение шансов развития гипертрофии миокарда ЛЖ составило 2,1 (1,3–3,5) при 95 % ДИ.

По данным контурного анализа фотоплетизмограммы, SI составил $8,1 \pm 0,1$ м/с; RI — $30,6 \pm 2,1$ % ($p < 0,05$); Alp75 — $15,58 \pm 1,8$ % ($p < 0,05$) (рис. 2).

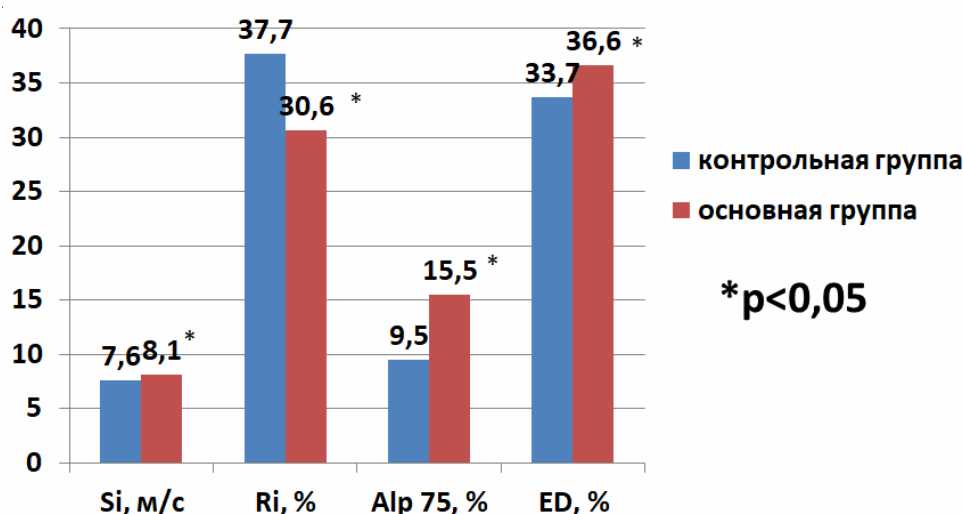


Рис. 2. Данные контурного анализа пульсовой волны у больных артериальной гипертонией

Показатели окклюзионной пробы ИОА — $1,5 \pm 0,1$ %, сдвиг фаз — $6,7 \pm 0,7$ мс, что свидетельствует о значительном повышении жесткости сосудистой стенки и выраженной дисфункции эндотелия.

При проведении корреляционного анализа была установлена положительная умеренная корреляционная связь между ОТ, ИМТ, индексом Соколова — Лайона и уровнем урикемии ($r=0,46$; $r=0,43$; $r=0,45$, соответственно).

Обсуждение

По данным нашего исследования, гиперурикемия встречалась у 40 % больных АГ. При этом следует отметить, что с учетом выбранных нами критериев отбора пациентов в исследование доля распространенности нарушения пуринового обмена с повышением уровня мочевой кислоты в сыворотке крови в популяции больных АГ может отличаться от наших данных. Так, значительное число больных с гиперурикемией было исключено из исследования на этапе формирования выборки из-за наличия у них сахарного диабета, патологии почек. Также были исключены больные ревматоидным артритом, которые получали глюкокортикостероиды (преднизолон) в составе базисной терапии последние 3 месяца.

У больных АГ с гиперурикемией статистически значимо был выше ИМТ ($p < 0,01$), и чаще встречались жалобы церебрального характера ($p < 0,001$). Гипертрофия миокарда левого желудочка, по данным ЭКГ, чаще регистрировалась в группе больных АГ с гиперурикемией, при этом индекс Соколова — Лайона был значимо выше ($p < 0,005$), чем у больных с нормальным уровнем мочевой кислоты. Индекс жесткости сосудистой стенки (SI) изменялся в обеих группах, что соответствует сосудистой картине АГ II стадии, при этом показатели фотоплетизмографии Si, RI и $Alp75$ у больных АГ с гиперурикемией оказались выше, чем у больных АГ с нормальными показателями мочевой кислоты ($p < 0,05$). Данный факт демонстрирует вклад гиперурикемии в повышение сердечно-сосудистого риска у больных АГ. Кроме того, по данным окклюзионной пробы, у больных АГ с повышенным уровнем урикемии регистрировалась выраженная эндотелиальная дисфункция. Стоит отметить, что методика ангиосканирования проста в использовании и не требует высокотехнологичных затрат и специального обучения медперсонала. Единственное необходимое условие — наличие аппаратуры на врачебном участке.

Заключение

У больных АГ гиперурикемия чаще сочетается с ожирением, гиперхолестеринемией, гиподинамией, сопровождается гипертрофией миокарда левого желудочка, эндотелиальной дисфункцией и значительным нарушением эласто-тонических свойств сосудистой стенки, что необходимо учитывать в процессе диспансерного наблюдения и при проведении лечебных мероприятий. Простота использования и информативность фотоплетизмографии дает основания рекомендовать внедрение этого метода на участках амбулаторно-поликлинического звена в сель-

ской местности с целью повышения качества и объемов медицинской помощи в соответствии с медико-экономическими стандартами.

Литература/References

1. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (3): 3786. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
2. Oh J.S., Choi W.J., Lee M.K., Han S.W., Song S.H., Yun J.W., Han S.H. The association between shift work and hyperuricemia in steelmaking male workers. Ann Occup Environ Med. 2014; 26 (1): 42. doi: 10.1186/s40557-014-0042-z.
3. Елисеев М.С., Елисеева М.Е. Современные аспекты патогенеза и коррекции гиперурикемии, а также ассоциированных с ней состояний. Эффективная фармакотерапия. 2019; 15 (8); 32-40. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-8-32-40.
4. Блинова Н.В., Чазова И.Е. Гиперурикемия и артериальная гипертензия: взаимосвязи и риски. Лечебное дело. 2021; 1: 45-49. doi: 10.24412/2071-5315-2021-12290.
5. XIV Национальный конгресс терапевтов. Гиперурикемия — эволюция значимости в популяции больных с сердечно-сосудистым риском (пост-релиз). РМЖ. 2019; 12: 18-21.
6. Самородская И.В. Индекс массы тела и парадокс ожирения. РМЖ. 2014; 2: 170.
7. Ляпина М.В., Дороднева Е.Ф., Курмангулов А.А., Петелина Т.И., Валеева Л.Л., Наймушина А.Г. Патогенетические аспекты нарушений метаболизма кишечника и эндотоксемии у лиц высокого кардио-метаболического риска. Медицинская наука и образование Урала. 2021; 4: 25-33.
8. Eckert K.G., Lange M.A. Comparison of physical activity questionnaires for the elderly with the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF)—an analysis of content. BMC Public Health. 2015; 15: 249. doi: 10.1186/s12889-015-1562-3.
9. Мельникова А.А., Колбасников С.В., Мокунин А.А. Динамика жесткости сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией с избыточной массой тела в зависимости от типа физической нагрузки. Врач-аспирант. 2013; 2.2(57): 315–320.
10. АнгиоСкан-01. Диагностический комплекс для анализа состояния сердечно-сосудистой системы. Руководство пользователя. Москва: ООО «АнгиоСкан-Электроникс». 2012: 119.

Матвиевская Екатерина Николаевна (контактное лицо) — к.м.н., ассистент кафедры общей врачебной практики и семейной медицины ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России; 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4; Тел. 8-920-157-42-71; e-mail: e.matvievskaya@list.ru.

Поступила 21.09.2022.

В. А. Румянцев¹, Ш. Л. Шиманский³, В. Г. Шестакова², С. А. Донсков², А. В. Блинова¹,
Д. Д. Теремов¹, Р. С. Оганесян¹

¹ Кафедра пародонтологии

ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России,

² Кафедра гистологии, эмбриологии и цитологии

ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России,

³ ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет

им. А. И. Евдокимова Минздрава России

НОВАЯ МЕТОДИКА КЛИНИЧЕСКОГО РЕПРОГРАММИРОВАНИЯ МАКРОФАГОВ: МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ТКАНЯХ ПАРОДОНТА

Проведено гистоморфологическое и морфометрическое изучение срезов тканей десны 20 добровольцев в возрасте от 35 до 44 лет — больных хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести — в начале и спустя месяц консервативной подготовки к хирургическому лечению. В основной группе в течение 1 месяца реализовывали новый метод клинического репрограммирования макрофагов *in vivo*. Выявили высокую эффективность этой методики, позволяющей репрограммировать провоспалительный фенотип М1 макрофагов тканей пародонта в противовоспалительный фенотип М2. Новая методика может быть эффективна в дополнение к традиционному комплексному лечению воспалительных заболеваний пародонта.

Ключевые слова: пародонтит, репрограммирование макрофагов, гистоморфология.

V. A. Romyantsev¹, Sh. L. Shymansky², V. G. Shestakova¹, S. A. Donskov¹, A. V. Blinova¹,
D. D. Teremov¹, R. C. Oganesyanyan¹

¹ Tver State Medical University,

² Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Evdokimov

A NEW METHOD OF CLINICAL REPROGRAMMING OF MACROPHAGES: MORPHOLOGICAL CHANGES IN PERIODONTAL TISSUES

A histomorphological and morphometric study of gingival tissue sections of 20 volunteers aged 35 to 44 years, patients with chronic generalized periodontitis of moderate severity, was carried out at the beginning and after a month of conservative preparation for surgical treatment. In the main group, a new method of clinical reprogramming of macrophages *in vivo* was implemented for 1 month. The high efficiency of this technique was revealed, which allows reprogramming the pro-inflammatory phenotype M1 of macrophages of periodontal tissues into the anti-inflammatory phenotype M2. The new technique may be effective in addition to the traditional complex treatment of inflammatory periodontal diseases.

Key words: periodontitis, macrophage reprogramming, histomorphology.

Введение

При воспалении в тканях пародонта развивается неадекватная извращенная иммунологическая реакция, обусловленная выраженной васкуляризацией десны. Эта особенность гингивита и пародонтита приводит к хронизации процесса или, наоборот, к его бурному течению. С клеточным компонентом непосредственно связана первая линия защиты, реализуемая, в частности, нейтрофилами и макрофагами в участках воспаления.

Макрофаги образуются из моноцитов периферической крови и представляют собой довольно крупные клетки, которые, в отличие от округлых и более мелких моноцитов, морфологически полиморфны и имеют неправильную полигональную форму [1]. Механизм активации макрофагов достаточно хорошо изучен при

такой частой общей хронической патологии, как атеросклероз кровеносных сосудов и обструктивная болезнь легких [2–3]. Известна способность макрофагов, исходя из характеристик окружающей среды, проявлять про- или противовоспалительную активность [4–5]. Выделяют два основных полярных типа активированных макрофагов: М1 и М2 [6]. Фенотип М1 способствует увеличению секреции провоспалительных цитокинов [7]. Такие макрофаги, проявляя цитотоксическую и бактерицидную активность, инициируют воспаление. А под влиянием иммунных комплексов и интерлейкинов IL-1 β , IL-4, IL-10, IL-13, а также грибковой и гельминтной инфекции, происходит альтернативная активация макрофагов в фенотип М2 [8–10]. Известны биотехнологии культивирования активных макрофагов, их репрограммирования *in vitro* [11–12].

Основываясь на ранее проведенных экспериментальных исследованиях, мы предположили, что репрограммирование макрофагов возможно непосредственно в тканях организма *in vivo*. Принимая во внимание извращенность иммунологических реакций в тканях пародонта, мы разработали клиническую технологию репрограммирования макрофагов из провоспалительного фенотипа М1 в противовоспалительный фенотип М2, исключаящую необходимость использования длительно реализуемых биотехнологий *in vitro* [13]. Суть технологии состоит в получении аутологичной обедненной клеточными элементами сыворотки венозной крови с большим количеством факторов репрограммирования макрофагов и дальнейшем ее инъекционном введении в ткани пародонта. Для получения сыворотки забирают венозную кровь у больного в количестве до 10 мл и проводят двойное центрифугирование с «мягким стартом» при 10 000 об/мин и сразу же вводят подслизисто в области переходной складки в зонах воспаления тканей пародонта. Под влиянием такой аутосыворотки изменяется среда обитания макрофагов в ткани и происходит постепенное репрограммирование макрофагов в фенотип М2.

Целью исследования явилась оценка морфологических изменений в тканях пародонта под влиянием новой клинической методики репрограммирования макрофагов.

Материал и методы исследования

Для достижения цели осуществили экспериментальное клинко-морфологическое исследование с участием 20 добровольцев (в возрасте от 35 до 44 лет, средняя возрастная группа ВОЗ) — больных хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести (код по МКБ: K05.31). После традиционного пародонтологического обследования и постановки диагноза больным проводили комплексное пародонтологическое лечение. Но период наблюдения за больными длился только месяц, в течение которого у них осуществляли подготовку к последующему хирургическому лечению, направленному на устранение патологических пародонтальных карманов. Такая подготовка включала коррекцию индивидуальной гигиены полости рта и профессиональную гигиену, при необходимости избирательное шлифовывание зубов и их временное шинирование, а также местное консервативное лечение в соответствии с клиническими рекомендациями, утвержденными Стоматологической ассоциацией России (СтАР) 30.09.2014 г. Произвольно больных разделили на две группы: основную и группу сравнения (по 4 мужчин и 6 женщин в каждой). У больных группы сравнения проводили только традиционное лечение. А у пациентов основной группы дополнительно к нему еще реализовывали метод клинического репрограммирования макрофагов *in vivo*. Каждый доброволец давал письменное информированное согласие. Исследование одобрено Этическим комитетом Тверского ГМУ 25.04.2016 г.

Перед началом лечения и в конце периода наблюдения за больными (через месяц) проводили биопсийное морфологическое исследование тканей десны. Иссекали мелкие фрагменты многослойного плоского

ороговевающего эпителия десны с подлежащими тканями в тех участках, где это не могло принести ощутимого ущерба для больного. Биопсийный материал фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина (рН=7,2), затем проводили в изопропиловом спирте с добавлением «IsoPrep» (ООО «ЭргоПродакшн», Россия) и заливали в гомогенизованную парафиновую среду «HISTOMIX» (ООО «ЭргоПродакшн», Россия), формируя блоки. Из парафиновых блоков изготавливали гистологические препараты толщиной 5–6 мкм и окрашивали гематоксилином и эозином. Также применяли гистохимическую окраску по Вейгерту — Ван-Гизону.

Морфологический материал разделили на три группы: от всех больных до начала лечения (А), через месяц от его начала от больных группы сравнения (В) и основной группы (С). При микроскопировании препаратов оценивали динамику воспалительной реакции и характер регенерации тканей. Микроскопическое и морфометрические исследования, фоторегистрацию проводили с применением: исследовательского тринокулярного микроскопа «Nikon Eclipse 50i» (Nikon, Япония), специализированной цифровой фотокамеры «Nikon DS-Fi2» (Nikon, Япония) и персонального компьютера с использованием специализированных морфометрических программ «NIS-Elements» (Nikon Instruments Inc., США) и «BioVision Professional» (BioVision Inc., США).

При морфометрическом исследовании материала определяли: плотность воспалительного инфильтрата (путем подсчета количества клеток в 10 полях зрения в препаратах при увеличении $\times 400$); состав клеточного инфильтрата с подсчетом нейтрофильных лейкоцитов, лимфоцитов, фибробластов, фиброцитов, плазматических клеток и макрофагов (в %) — в 10 полях зрения с каждого микропрепарата при увеличении $\times 400$. Кроме того, определяли процентное соотношение макрофагов фенотипов М1 и М2. Отличительными морфологическими признаками этих фенотипов макрофагов являются округлая форма — для фенотипа М1 и фибробластоподобная — для фенотипа М2. Морфологический индекс М1/М2 в норме для тканей пародонта — от 0,09 до 1,13. Статистический анализ цифровых показателей, имеющих нормальное распределение, проводили с помощью критерия *t*. Проверку на нормальность распределения оценивали при помощи критерия Шапиро — Уилка. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследований

Морфологическая характеристика гистопрепаратов десны, полученных от обеих групп больных, до лечения не отличалась. В многослойном плоском ороговевающем эпителии выявлялись акантоз и паракератоз. Имелись эрозивные дефекты с тканевым детритом на поверхности. В подлежащей соединительнотканной строме имелась выраженная воспалительная инфильтрация, отек, полнокровные сосуды и очаговые кровоизлияния (рис. 1А). Морфометрические исследования показали, что плотность клеточного инфильтрата составляла $483 \pm 12,4$ клеток в поле зрения (рис. 1Б), и он

на $34,7 \pm 1,6$ % состоял из нейтрофильных лейкоцитов, на $37,1 \pm 1,2$ % — из лимфоцитов, на $10,7 \pm 0,8$ % был представлен плазматическими клетками, на $6,1 \pm 0,3$ % — фибробластами. Макрофагов было обнаружено $11,4 \pm 0,4$ %. При этом значительно преобладали макрофаги фенотипа M1 (74,4 %) в сравнении с фенотипом M2 (25,6 %, рис. 1B).

При оценке гистопрепаратов, полученных через месяц от начала лечения, в группе сравнения в строме под эпителием выявляли полнокровные сосуды (рис. 2A), а также гиперкератоз эпителия (рис. 2Б) и липоматоз в подлежащей строме (рис. 2B). Среди коллагеновых волокон было обнаружено значительное количество сосудов, что является признаком неполного созревания соединительной ткани (рис. 2Г, Д).

Морфометрические исследования показали плотность клеточного инфильтрата — $127 \pm 3,2$ клеток в поле зрения, а изменения его состава по сравнению с первичным исследованием заключалось в уменьшении числа нейтрофильных лейкоцитов (на 13,2 %), лимфоцитов (на 10,5 %), плазматических клеток (на 8,4 %), макрофагов (на 5,8 %). Число фибробластов, напротив, увеличилось на 9,5 % и появились фиброциты — $44,2 \pm 1,5$ %. Соотношение макрофагов M1/M2 фенотипов составило 36,2 % к 63,8 % соответственно. Таким образом, в группе сравнения без применения новой методики через месяц от начала традиционного лечения наблюдали стихание воспалительной реакции и формирование соединительнотканного матрикса в строме с преобладанием M2 (ремоделирующего)

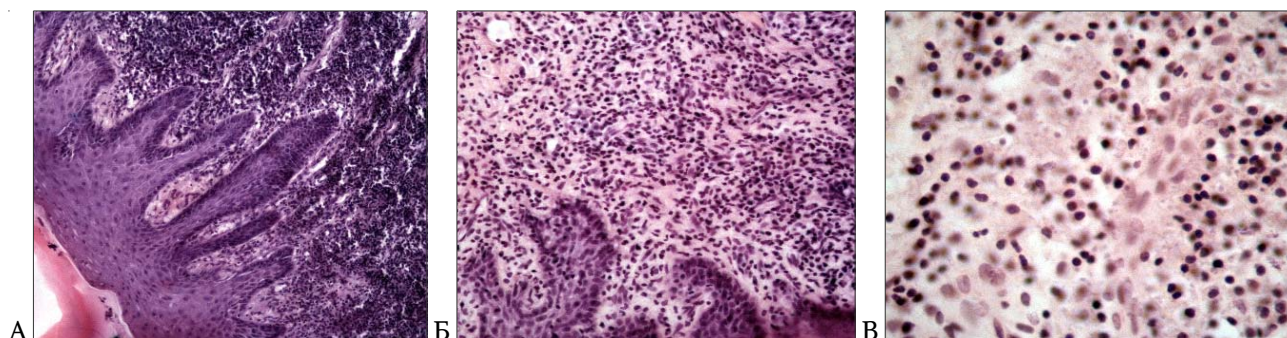


Рис. 1. Морфологические изменения в начале исследования. Акантоз и паракаротоз в многослойном плоском ороговевающем эпителии. Выраженная воспалительная инфильтрация стромы, отек, полнокровные сосуды (А, Б). Преобладание макрофагов фенотипа M1 в воспалительном инфильтрате (B). Окраска гематоксилином и эозином. Ув.: А $\times 150$; Б $\times 200$; B $\times 400$

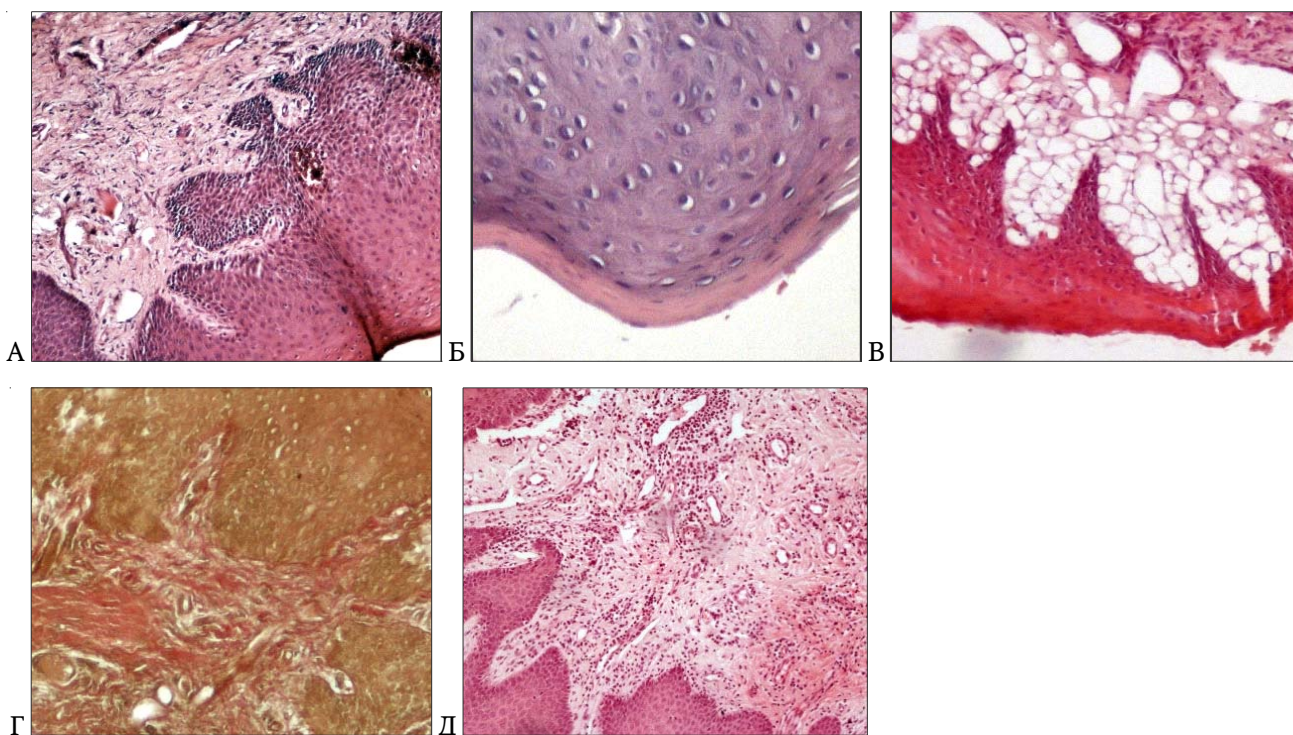


Рис. 2. Морфологические изменения в конце исследования без репрограммирования макрофагов. Акантоз (А) и гиперкератоз (Б) многослойного ороговевающего эпителия, полнокровные сосуды в строме (А). Липоматоз и расширенные сосуды под эпителием (B). Большое количество сосудов в соединительной ткани (неполное созревание, Г), грануляционная ткань с обилием сосудов (Д). Окраска гематоксилином и эозином (А, Б, B, Д), по Вейгерт — Ван-Гизону (Г). Ув.: А, B, Г, Д $\times 100$; B $\times 200$

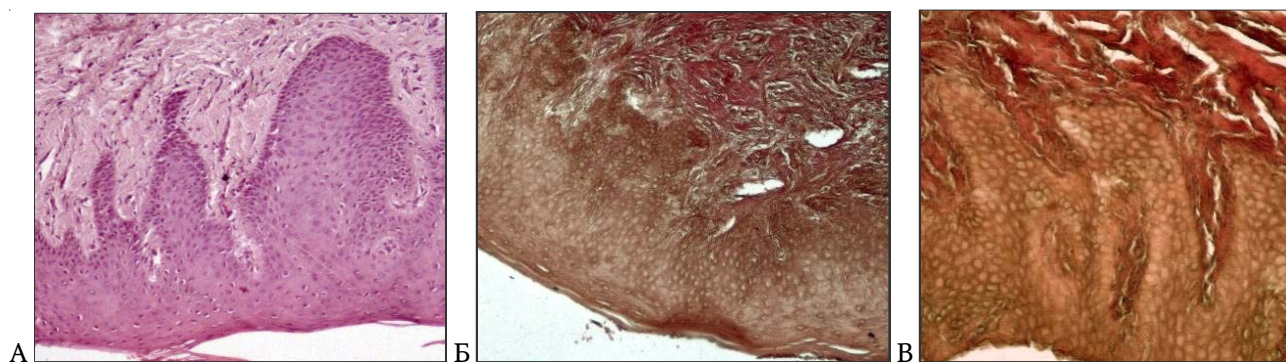


Рис. 3. Морфологические изменения в конце исследования после клинического репрограммирования макрофагов. Отсутствие воспалительной реакции в строме (А). Зрелая соединительная ткань в строме (Б, В). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$

фенотипа макрофагов. В то же время отмечены морфологические признаки неполного созревания соединительной ткани.

В основной группе пациентов через месяц от начала лечения патологических изменений в эпителии не было выявлено. В подлежащей строме не наблюдали воспалительной инфильтрации (рис. 3А). При окраске по Вейгерт – Ван-Гизону обнаруживали зрелые коллагеновые волокна и фиброциты (рис. 3Б, В).

Морфометрические исследования показали отсутствие воспалительной инфильтрации. Плотность клеточного инфильтрата в соединительнотканном матриксе стромы составила в среднем $85 \pm 2,7$ клеток в поле зрения. В составе инфильтрата в сравнении с первичным исследованием уменьшилось число нейтрофильных лейкоцитов (на 31,0 %), лимфоцитов (на 11,2 %), плазматических клеток (на 6,2 %), макрофагов (на 4,8 %). Число фибробластов увеличилось на 6,8 %, а число фиброцитов достигло $49,4 \pm 1,9$ %. Значительно преобладали макрофаги фенотипа М2 (82,3 %) против 17,7 % фенотипа М1. Таким образом, в биоптатах основной группы больных гистологическая картина характеризовалась отсутствием изменений со стороны эпителия и воспалительной реакции, полным созреванием соединительной ткани с формированием полноценного соединительнотканного матрикса в подлежащей строме и значительным преобладанием М2 фенотипа макрофагов.

Проведенное контролируемое исследование подтвердило нашу гипотезу о возможности искусственного клинического репрограммирования макрофагов *in vivo* в тканях пародонта, то есть в очаге хронического воспаления в условиях реального времени и реальной среды функционирования этих клеток. Тот факт, что под влиянием обедненной клеточными элементами аутосыворотки крови в основной группе больных в течение месяца произошло существенное увеличение пропорции макрофагов фенотипа М2 при одновременном уменьшении пропорции М1 фенотипа, соответствует имеющимся в литературе предположениям [12, 14] и свидетельствует о высокой эффективности новой предложенной методики.

Следует также указать, что выявленные морфологические различия в состоянии тканей пародонта в обеих группах больных полностью коррелировали с клинической картиной.

Заключение

Таким образом, полученные результаты позволяют рекомендовать разработанную новую клиническую методику репрограммирования макрофагов тканей пародонта *in vivo* в качестве дополнительного метода коррекции иммунного ответа в составе комплексного пародонтологического лечения хронического пародонтита. В отличие от известных клеточных биотехнологий репрограммирования макрофагов *in vitro*, эта методика существенно менее трудозатратна и реализуется непосредственно в присутствии больного.

Литература/References

1. Ярилин А.А. Основы иммунологии. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2010: 744.
2. Gleissner C.A. Macrophage phenotype modulation by CXCL4 in atherosclerosis. *Front. Physiology*. 2012; 13 (3): 1. doi: 10.3389/fphys.2012.00001.
3. Moore K.J., Tabas I. Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis. *Cell*. 2011; 145: 341-355. doi: 10.1016/j.cell.2011.04.005.
4. Лямина С.В., Мальшев И.Ю. Поляризация макрофагов в современной концепции формирования иммунного ответа. *Фундаментальные исследования*. 2014; 10: 930–935.
5. Varol C., Mildner A., Jung S. Macrophages: development and tissue specialization. *Annu Rev Immunol*. 2015; 33: 643-675. doi: 10.1146/annurev-immunol-032414-112220.
6. Lugo-Villarino G., Verollet C., Maridon-neau-Parini I., Neyrolles O. Macrophage polarization: convergence point targeted by mycobacterium tuberculosis and HIV. *Front. Immunol*. 2011; 2: 43. doi: 10.3389/fimmu.2011.00043.
7. Tarique A.A., Logan J., Thomas E., Holt P.G., Sly P.D., Fantino E. Phenotypic, functional, and plasticity features of classical and alternatively activated human macrophages. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol*. 2015; 53 (5): 676-688. doi: 10.1165/rcmb.2015-00120C.
8. Мальшев И.Ю. Эпигенетические, посттранскрипционные и метаболические механизмы репрограммирования макрофагов. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2015; 3: 118–127.

9. Мусина Л.А., Муслимов С.А., Лебедева А.И., Волгарева Е.А. Ультраструктура макрофагов, выявляемых при имплантации аллогенного биоматериала Аллоплант. Морфология. 2006; 129 (1): 53–56.
10. Murray P.J., Allen J.E., Biswas S.K., Fisher E.A., Gilroy D.W., Goerdts S., Gordon S., Hamilton J.A., Ivashkiv L.B., Lawrence T., Locati M., Mantovani A., Martinez F.O., Mege J.L., Mosser D.M., Natoli G., Saeij J.P., Schultze J.L., Shirey K.A., Sica A., Suttles J., Udalova I., van Ginderachter J.A., Vogel S.N., Wynn T.A. Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines. *Immunity*. 2014; 41 (1): 14-20. doi: 10.1016/j.immuni.2014.06.008.
11. Gao J., Scheenstra M.R., van Dijk A., Veldhuizen E.J.A., Haagsman H.P. A new and efficient culture method for porcine bone marrow-derived M1 and M2-polarized macrophages. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2018; 200: 7-15. doi: 10.1016/j.vetimm.2018.04.002.
12. Schneider A., Wood H.N., Geden S., Greene C.J., Yates R.M., Masternak M.M., Rohde K.H. Growth hormone-mediated reprogramming of macrophage transcriptome and effector functions. *Sci Rep.* 2019; 9 (1): 19348. doi: 10.1038/s41598-019-56017-6.
13. Шиманский Ш.Л., Суворова И.А., Чиликин В.Н., Малышев И.Ю., Румянцев В.А. Роль фенотипа и пластичности макрофагов в развитии воспалительной реакции при экспериментальном гингивите у мышей разных генетических линий. *Dental forum.* 2015; 1: 21-24.
14. Сарбаева Н.Н., Пономарева Ю.В., Милякова М.Н. Макрофаги. Разнообразие фенотипов и функций, взаимодействие с чужеродными материалами. *Гены & Клетки.* 2016; 11 (1): 9–17.

Румянцев Виталий Анатольевич (контактное лицо) – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пародонтологии ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинской университет Минздрава России; 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4; Тел. 8-906-554-35-07; e-mail: rutyancev_v@tvgtmu.ru.

Поступила 14.09.2022.

**А. Ж. Петрикас, Е. В. Честных, И. О. Ларичкин, М. В. Юсуfoва,
 Е. И. Орешкина, Д. И. Орешкина**

*Кафедра терапевтической стоматологии
 ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинский университет Минздрава России*

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ХОЛОДОВОГО ТЕСТА ЛЬДОМ И «COLD SPRAY» ПРИ ДИАГНОСТИКЕ ВИТАЛЬНОСТИ ЗУБОВ

В статье представлены результаты исследования диагностических характеристик хладагентов (лед и пропан-бутановая смесь «Cold Spray») при проведении холодого теста у 52 пациентов (22 мужчины и 30 женщин в возрасте 19–26 лет). У каждого пациента оценивали шесть зубов: 2 резца, 2 премоляра и 2 моляра. Лед в качестве хладагента протестирован на 151 зубе, спрей «Cold Spray» — на 141 зубе. Время отклика пульпы на хладагенты регистрировалось по звуковому или визуальному сигналу пациента после ощущения боли. Установлено, что зависимость времени до ответной реакции на холодого раздражитель и частота этой реакции определяются групповой принадлежностью зубов как при тестировании льдом, так и «Cold Spray». Факторами, влияющими на реакцию зубов на холодого раздражитель, являются наличие кариеса, пломб и зубных отложений. Точность диагностики витальности зуба с помощью льда и «Cold Spray» составила 72,5 % и 86 % соответственно. Исследование продемонстрировало преимущество использования хладагента «Cold Spray» в сравнении со льдом при оценке витальности зуба, за исключением использования его на зубах с кариесом и зубными отложениями.

Ключевые слова: холодого тест, лёд, «Cold Spray».

**A. Zh. Petrikas, E. V. Chestnyh, I. O. Larichkin, M. V. Yusufova, D. I. Oreshkina,
 E. I. Oreshkina**

Tver State Medical University

CLINICAL EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF THE COLD TEST WITH ICE AND «COLD SPRAY» IN THE DIAGNOSIS OF DENTAL VITALITY

The article presents the results of a study of the diagnostic characteristics of refrigerants (ice and propane-butane mixture «Cold Spray») during a cold test in 52 patients (22 men and 30 women aged 19–26 years). Six teeth were evaluated in each patient: 2 incisors, 2 premolars and 2 molars. Ice coolant tested on 151 teeth, «Cold Spray» on 141 teeth. Pulp response time to refrigerants was recorded by the patient's audible or visual signal after experiencing pain. It has been established that the dependence of the time to a response to a cold stimulus and the frequency of this reaction are determined by the group affiliation of the teeth both when testing with ice and «Cold Spray». Factors affecting the reaction of teeth to a cold stimulus are the presence of caries, fillings and dental deposits. The accuracy of diagnosing tooth vitality using ice and «Cold Spray» was 72,5 % and 86 %, respectively. The study demonstrated the advantage of using the «Cold Spray» refrigerant in comparison with ice in assessing the vitality of the tooth, with the exception of using it on teeth with caries and dental deposits.

Key words: cold test, ice, «Cold Spray».

Введение

При лечении кариеса и его осложнений врач должен оценить состояние пульпы зуба для постановки правильного диагноза и выбора плана лечения. Однако диагностика состояния пульпы может вызывать значительные трудности [1]. Для оценки статуса пульпы врачи-стоматологи используют две группы тестов: первая группа представляет собой тесты по оценке чувствительности (состояния нервных элементов) пульпы зуба, вторая группа — по оценке витальности (наличию кровотока). Одним из методов оценки состояния нервных элементов пульпы зуба является хо-

лодовой тест. Холодовая проба является наиболее точной при оценке витальности пульпы зуба [2]. Она намного проще электроодонтометрии и лазерной доплеровской флоуметрии, не требует специального оборудования и легка в интерпретации.

В соответствии с клиническими рекомендациями Стоматологической Ассоциации России обязательным этапом диагностики кариеса и болезней пульпы зуба является использование термических тестов, однако там отсутствуют данные об используемых раздражителях и интерпретации результатов [3]. Учебная литература для проведения холодого теста предлагает

использовать различные раздражители — поток воздуха из пюстера, холодная вода, лёд, специальные хладагенты [4–9]. Тест с прохладным воздухом из пюстера нельзя отнести к термическим, так как ощущения у пациента возникают из-за давления струи воздуха на участки дентина. В настоящее время для проведения холодовой пробы используют специальные источники холода — 1,1,1,2-тетрафторэтан (Endo-Ice Green), пропан-бутановая смесь (Endo-Frost), 1,1-дихлор-1-фторэтан (Coolermatic), 1,1-дихлор-1-фторэтан (Tuner Cleaner).

На сегодняшний день наиболее распространена гидродинамическая теория чувствительности дентина, которая объясняет возникновение болевого импульса активацией внутризубных А-волокон. Температурные колебания приводят к изменению объема содержимого дентинных канальцев, из-за чего возникает механическая деформация ткани на границе пульпы и дентина, где расположено большинство нервных окончаний. Стимуляция низкими температурами более эффективна, чем высокими, потому что она вызывает движение жидкости, направленное наружу, но колебание температуры должно быть быстрым, чтобы вызвать необходимую скорость потока жидкости [10].

Независимо от используемых хладагентов, точность холодовых тестов не является стопроцентной [1–2].

Цель исследования — оценить диагностические характеристики хладагентов — льда и пропан-бутановой смеси «Cold Spray» — и сравнить возможности их клинического использования для проведения холодового теста.

Материалы и методы исследования

Было проведено рандомизированное, открытое исследование в параллельных группах 52 человек — 22 мужчин и 30 женщин в возрасте 19–26 лет. В исследование включались пациенты старше 18 лет, имеющие 1 класс здоровья по ASA, у которых обследовались зубы с индексом разрушения окклюзионной поверхности зуба (ИРОПЗ) по Миликевичу не более 30 % (к ним относились интактные зубы; зубы с наличием хронического среднего кариеса, твёрдых наддесневых зубных отложений; зубы с состоятельными композитными пломбами с хорошим краевым прилеганием и отсутствием видимых дефектов, которые не затрагивали вестибулярную поверхность).

В исследование не включались зубы с ортопедическими конструкциями (вкладками, искусственными коронками, мостовидными протезами), зубы с пломбами из амальгамы, некариозными поражениями, аномалиями развития, а также зубы с заболеваниями пародонта. Также не включались в исследование зубы, в совокупности имеющие более одного изучаемого фактора (например, кариес и пломбу, зубные отложения и кариес и т.д.). К критериям исключения относили отказ от участия в исследовании на любом этапе.

Невитальные зубы учитывались только при анализе четырехпольных таблиц сопряженности.

Клиническое исследование было проведено на базе кафедры терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России с сентября по октябрь 2021 года. Всем пациентам проводился ежегодный стоматологический осмотр полости рта.

Рандомизацию проводили по таблицам случайных чисел. Рандомизация зубов на две группы исследования проводилась у каждого пациента: 2 зуба каждой групповой принадлежности (резец, премоляр и моляр) были случайным образом распределены по одному в группу тестирования льда и «Cold Spray».

Обследование пациента начиналось с осмотра зубных рядов и выбора исследуемых зубов. У каждого пациента оценивали шесть зубов: 2 резца, 2 премоляра и 2 моляра верхней или нижней челюсти. В протокол вносились данные о наличии на зубах кариозных поражений, пломб, зубных отложений. Лёд изготавливали замораживанием фильтрованной водопроводной воды в пластиковом стакане при температуре -5°C и раскалывали шпателем до необходимого размера. Пациенту разъясняли характер процедуры, просили подать звуковой и визуальный сигнал при появлении четких ощущений в зубе. Для проведения холодовой пробы льдом исследуемый зуб изолировали хлопковыми валиками, высушивали протиранием ватным тампоном от шейки к режущему краю или окклюзионной поверхности. Затем пинцетом прикладывали кубик льда размером 5×5 мм к средней трети вестибулярной поверхности исследуемого зуба на 10 сек или до реакции пациента. Промежуток времени от начала экспозиции хладагента до появления ответной реакции у пациента измеряли с помощью двух секундомеров Stopwatch XL-5853. Результат рассчитывали как среднее значение двух измерений, округленное до полусекунды (0,5; 1,0; 1,5 и т.д.). При использовании «Cold Spray» зуб также изолировали хлопковыми валиками и высушивали ватными тампонами. Спрей распыляли на ватный шарик 3×3 мм в течение 2 сек, который затем пинцетом прикладывали к средней трети вестибулярной поверхности исследуемого зуба на 10 сек или до реакции пациента. Если реакция на холод отсутствовала, для оценки витальности зуба проводилась электроодонтометрия. Невитальные зубы учитывали только при оценке диагностических характеристик холодового теста.

Основным исходом исследования считали ответную реакцию зуба на холодовой раздражитель в виде появления болевых ощущений, о чем пациент сообщал с помощью звукового или визуального сигнала. Дополнительным исходом считалось отсутствие реакции зуба на хладагент в течение 10 сек. В этом случае проводили оценку витальности зуба с помощью электроодонтометрии.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.4.8. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, вы-

полнялось с помощью U-критерия Манна – Уитни. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела – Уоллиса. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона.

При оценке четырёхпольных таблиц сопряженности оценивались такие диагностические характеристики холодого теста, как:

- чувствительность (Se) – показывает, насколько хорошо холодовой тест определяет витальность зуба среди действительно витальных зубов, рассчитывается по формуле: $Se = \frac{a}{a+c}$, где a – число истинно положительных результатов, c – число ложноотрицательных результатов;
- специфичность (Sp) – показывает, насколько хорошо холодовой тест определяет невитальность у невитальных зубов, рассчитывается по формуле: $Sp = \frac{d}{b+d}$, где b – число ложноположительных результатов, d – число истинно отрицательных результатов;
- точность (Ac) – показывает, насколько хорошо холодовой тест определяет витальность зуба среди действительно витальных зубов и невитальность у невитальных зубов (аккумулирует в себе чувствительность и специфичность), рассчитывается по формуле: $Ac = \frac{a+d}{a+b+c+d}$, где a – число истинно положительных результатов, b – число ложноположительных результатов, c – число ложноотрицательных результатов, d – число истинно отрицательных результатов;
- положительная прогностическая ценность (PPV) – показывает вероятность наличия витальности зуба при положительном результате холодого теста, рассчитывается по формуле: $PPV = \frac{a}{a+b}$, где a – число истинно положительных результатов, b – число ложноположительных результатов;
- отрицательная прогностическая ценность (NPV) – показывает вероятность невитальности зуба при отрицательном результате холодого теста, рассчитывается по формуле:

$NPV = \frac{d}{c+d}$, где c – число ложноотрицательных результатов, d – число истинно отрицательных результатов.

Исследование было одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинской университет Минздрава России. От каждого пациента было получено добровольное информированное согласие.

Результаты исследования

В первоначальный скрининг исследования было включено 310 зубов. Согласно критериям исключения, из исследования выбыли 18 зубов.

В первой группе исследования, где в качестве хладагента использовали лёд, был протестирован 151 зуб. В эту группу вошли 64 зуба пациентов-мужчин и 87 зубов пациентов-женщин, среди которых 8 зубов имели зубные отложения, 14 – кариес, а 36 – пломбы. Во второй группе холодовой тест был проведен спреем «Cold Spray» на 141 зубе. В эту группу были включены 45 зубов пациентов-мужчин и 96 зубов пациентов-женщин, у 4 из которых были диагностированы зубные отложения, у 15 – кариес, а у 35 – пломбы. Распределение зубов по группам исследования было однородным.

В первой группе исследования из 151 витального зуба только 107 продемонстрировали ответную реакцию на тестирование льдом, что составило 71 % всех зубов. Из 51 витального фронтального зуба 47 продемонстрировали положительную реакцию на раздражитель (92,2 %). Частота ответной реакции на тестирование льдом у витальных премоляров была значительно ниже (32 из 49, 65,3 %). Витальные моляры показали самую низкую частоту ответной реакции среди всех групп зубов – 54,9 %. Лишь 28 из 51 зуба отреагировали на стимуляцию льдом. Во второй группе реакция на тестирование спреем «Cold Spray» была получена у 120 витальных зубов из 141 (85 %). Часте ответная реакция наблюдалась во фронтальных зубах. Из 46 протестированных витальных резцов 45 (97,8 %) отреагировали на хладагент. Витальные премоляры реагировали реже остальных групп зубов. Только 36 из 47 зубов (76,6 %) дали ответную реакцию. Частота реакции витальных моляров была немного выше – 81,2 % (табл. 1). В обеих группах исследования среди зубов одинаково-

Таблица 1. Частота ответной реакции витальных зубов разной групповой принадлежности на хладагент

	Лёд		«Cold Spray»	
	наличие реакции	отсутствие реакции	наличие реакции	отсутствие реакции
Фронтальные зубы	47 (92,2 %)	4 (7,8 %)	45 (97,8 %)	1 (2,2 %)
Премоляры	32 (65,3 %)	17 (34,7 %)	36 (76,6 %)	11 (23,4 %)
Моляры	28 (54,9 %)	23 (45,1 %)	39 (81,2 %)	9 (18,8 %)
P	<0,001* P _{Фронтальные зубы – Премоляры} = 0,002 P _{Фронтальные зубы – Моляры} < 0,001		0,010* P _{Фронтальные зубы – Премоляры} = 0,007 P _{Фронтальные зубы – Моляры} = 0,018	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

вой групповой принадлежности не была установлена зависимость появления ответной реакции от расположения зуба на верхней или нижней челюсти.

Скорость возникновения ответной реакции зависела от хладагента и групповой принадлежности зубов. Фронтальные зубы отвечали в среднем за 1 сек на тестирование как льдом, так и «Cold Spray». Время до ответа премоляров при тестировании льдом было в полтора раза больше (1,5 сек), чем при тестировании «Cold Spray» (1 сек) (табл. 2).

Среднее время экспозиции хладагента до появления реакции у моляров было одинаковым в обеих группах, однако разброс показателей в группе «Cold Spray» был меньше (рис. 1).

При анализе четырехпольных таблиц сопряженности были рассчитаны такие диагностические характеристики холодого теста льдом и спреем «Cold Spray», как чувствительность, специфичность, точность, положительное и отрицательное прогностическое значение (табл. 3).

Точность оценки витальности зуба холодого тестом, проводимым льдом, составила 72,5 %, что оказалось ниже точности теста, проводимого спреем «Cold Spray» (86 %). Чувствительность при тестировании льдом и спреем «Cold Spray» была 70,9 % и 85,1 % соответственно. Специфичность и положительная прогностическая ценность (PPV) в обеих группах составили 100 %. Отрицательная прогностическая ценность (NPV) в группе «Cold Spray» была почти в 2 раза выше: 30 % против 17 % в группе со льдом.

Анализ факторов, влияющих на реакцию зубов на холодого раздражитель, показал, что зубам с наличием пломбы требовалось большее время экспозиции льда для положительного ответа (2 сек), чем зубам без пломбы (1 сек). Присутствие зубных отложений сокращало время ответа пульпы при тестировании льдом. В свою очередь, наличие кариозных поражений не изменяло время ответной реакции на стимуляцию льдом. При тестировании спреем

Таблица 2. Зависимость времени ответа зубов на хладагент от групповой принадлежности зубов

	Лёд			«Cold Spray»		
	фронтальные зубы	премоляры	моляры	фронтальные зубы	премоляры	моляры
Me (сек)	1,00	1,50	2,00	1,00	1,00	2,00
Q ₁ –Q ₃	1,00–1,00	1,00–2,00	1,00–3,00	1,00–1,00	1,00–2,00	1,00–2,50
N	47	32	28	45	36	39
P	0,002* P _{Преомолыры — Фронтальные зубы} = 0,021 P _{Моляры — Фронтальные зубы} = 0,004			< 0,001* P _{Моляры — Фронтальные зубы} < 0,001		

Примечание: * — различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

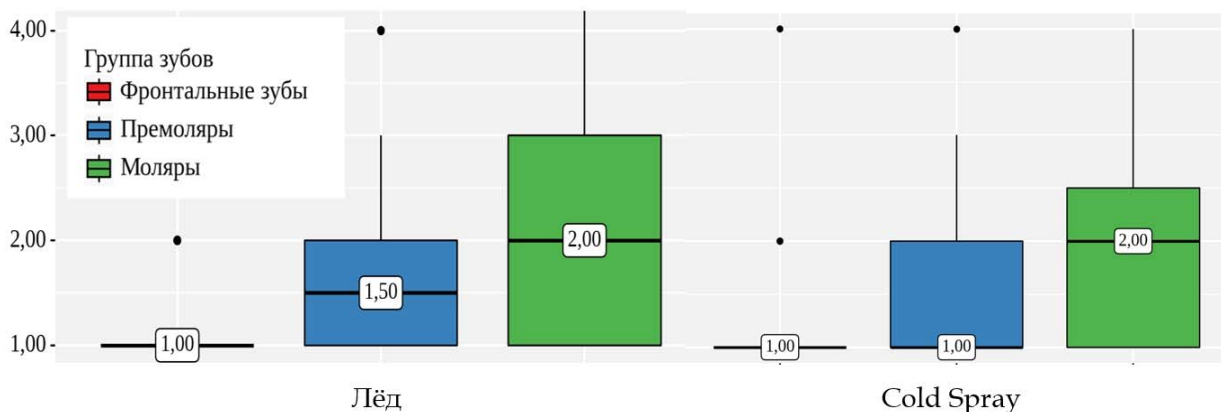


Рис. 1. Время ответа на лед и «Cold Spray» зубов разных групп

Таблица 3. Диагностические характеристики холодого теста льдом и спреем «Cold Spray» при оценке витальности зубов

Критерий	Лёд	«Cold Spray»
Точность	0,725	0,860
Чувствительность	0,709	0,851
Специфичность	1,000	1,000
Положительная прогностическая ценность (PPV)	1,000	1,000
Отрицательная прогностическая ценность (NPV)	0,170	0,300

Таблица 4. Влияние различных факторов на время ответа зубов на лед и «Cold Spray»

Хладагент		Лёд		«Cold Spray»
Фактор		пломба	зубные отложения	кариес
Наличие фактора	Me	2,00	1,00	2,00
	Q ₁ –Q ₃	1,00–3,00	1,00–1,00	1,00–2,25
	N	23	7	12
Отсутствие фактора	Me	1,00	1,00	1,00
	Q?–Q?	1,00–2,00	1,00–2,00	1,00–2,00
	N	84	100	107
P		0,038*	0,040*	0,017*

Примечание: * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

«Cold Spray» были получены обратные результаты. В зубах, пораженным кариесом, время до реакции на воздействие спреем «Cold Spray» увеличивалось, по сравнению с интактными зубами с 1 до 2 сек (табл. 4). Наличие пломбы или зубных отложений не влияло на время экспозиции «Cold Spray» до появления чувствительности.

Обсуждение результатов

Полученные результаты свидетельствуют о более высокой диагностической точности спрея «Cold Spray» в сравнении со льдом при оценке витальности пульпы зубов.

В клиническом исследовании было проведено сравнение диагностических характеристик холодого теста при проведении его с помощью льда и хладагента «Cold Spray» (пропан-бутановая смесь). Была установлена диагностическая точность теста при использовании «Cold Spray», которая составила 86 %, что является неплохим показателем и соответствует данным литературы [11–12]. Точность холодого теста при использовании льда была ниже (72,5 %) и немного отличалась от результатов ранее проводимых исследований в меньшую сторону [2]. Чувствительность теста при использовании спрея «Cold Spray» составила 85,1 %, при исследовании со льдом — 70,9 %, в то время как специфичность была одинаковой — 100 %. Эти данные указывают на преимущество «Cold Spray» в определении витальности зуба. PPV при использовании обоих хладагентов была на одном уровне — 100 %, что позволяет ожидать наличие витальной пульпы во всех зубах с положительным результатом теста. NPV при использовании льда составила 17 %, при применении спрея она была выше — 30 %. Эти значения ниже результатов, полученных другими авторами [14], однако ввиду зависимости показателя NPV от числа истинно отрицательных результатов (количества невитальных зубов), сравнение хладагентов по данному показателю мы считали нецелесообразным.

Было установлено, что время до ответной реакции на холодогой раздражитель как в группе со льдом, так и в группе с «Cold Spray», зависело от групповой принадлежности зубов и увеличивалось

от фронтальных зубов к боковым не зависимо от челюсти. Наличие ответной реакции на раздражитель также зависело от группы зубов. При воздействии льдом и спреем «Cold Spray» больше положительных реакций было во фронтальной группе зубов — 92,2 % и 97,8 % соответственно. В группе со льдом премоляры дали ответную реакцию в 65,3 % случаев, моляры показали наименьшую чувствительность к раздражителю (54,9 %). При использовании спрея наблюдалась обратная ситуация: моляры дали больше положительных реакций (81,2 %), чем премоляры (76,6 %). Предположительно такие результаты связаны с толщиной эмали и дентина, которая увеличивается от фронтальных зубов к боковым, а также с разницей температур хладагентов и их способностью охлаждать твердые ткани зуба.

В ходе исследования были выявлены факторы, влияющие на реакцию зубов на холодогой раздражитель: наличие кариеса, пломб и зубных отложений. При использовании льда зубам с пломбой требовалось большее время воздействия холодогого стимула до появления чувствительности, чем интактным, что, возможно, связано с нарушением эмалево-дентинного соединения на определенную глубину и теплопроводностью пломбирочного материала. Присутствие зубных отложений сокращало время ответа пульпы при тестировании льдом. Данное явление можно объяснить наличием патогенных микроорганизмов в минерализованных зубных отложениях. Они продуцируют кислоты, вызывающие деминерализацию эмали, что приводит к повышенной чувствительности. В группе, где использовался «Cold Spray», зубы, пораженные кариесом, отвечали на стимуляцию спустя большее время экспозиции хладагента, чем интактные зубы. Вероятно, это связано с поражением эмалево-дентинной границы зуба, образованием полостей, заполненных деминерализованными тканями, которые имеют значительно более низкую теплопроводность.

Результаты исследования были получены на группах пациентов молодого возраста. Аналогичное исследование среди пациентов всех возрастных групп поможет точнее определить диагностические характеристики холодогого теста различными хла-

дагентами, а также влияние состояния твердых тканей зуба на чувствительность пульпы к холодным раздражителям.

Заключение

Исследование продемонстрировало преимущество использования хладагента «Cold Spray» в сравнении со льдом при оценке витальности зуба, кроме случаев использования его на зубах с кариесом и зубными отложениями. В этих клинических ситуациях результаты проведения холодного теста льдом будут меньше зависеть от наличия названных факторов.

Литература/Reference

1. Mainkar A., Kim S.G. Diagnostic Accuracy of 5 Dental Pulp Tests: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Endod.* 2018; 44 (5): 694-702. doi: 10.1016/j.joen.2018.01.021.
2. Valevi B. Cold pulp testing is the simplest and most accurate of all dental pulp sensibility tests. *Evid Based Dent.* 2019; 20 (1): 22-23. doi: 10.1038/s41432-019-0004-y.
3. Янушевич О.О., Кузьмина Э.М., Максимовский Ю.М., Малый А.Ю., Волков А.Г., Эктова А.И. Клинические рекомендации (протоколы лечения) при диагнозе «Болезни пульпы зуба». URL: <https://diseases.medelement.com/disease/болезнь-пульпы-зуба-общие-клинические-рекомендации-кр-рф-2018/16567> (дата обращения: 19.01.2022).
4. Дмитриева Л.А., Максимовский Ю.М. *Терапевтическая стоматология: национальное руководство.* Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2008: 912.
5. Петрикас А.Ж. Пульпэктомия. Учебное пособие для стоматологов и студентов. Москва: Альфа-Пресс. 2006: 300.
6. Боровской Е.В. *Терапевтическая стоматология: учебник для студентов медицинских вузов.* Москва: ООО «Медицинское информационное агентство». 2011: 797.
7. Максимовский Ю.М., Митронин А.В. *Терапевтическая стоматология: руководство к практическим занятиям: учебное пособие.* Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2011: 432.
8. Янушевич О.О., Максимовский Ю.М., Максимовская Л.Н., Орехова Л.Ю. *Терапевтическая стоматология.* Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2019: 768.
9. Митронин А.В., Останина Д.А., Митронин Ю.А. Обзор современных методов диагностики состояния пульпы зуба. *Эндодонтия today.* 2020;18 (1): 42-45. doi: 10.36377/1683-2981-2020-18-1-42-45
10. Бердженхолц Г., Рейт К., Хорстед-Биндслев П. *Эндодонтология.* Москва: Таркомм. 2013: 408.
11. Hazard M.L., Wicker C., Qian F., Williamson A.E., Teixeira F.B. Accuracy of cold sensibility testing on teeth with full-coverage restorations: a clinical study. *Int Endod J.* 2021; 54 (7): 1008-1015. doi: 10.1111/iej.13490.
12. Castillo-Silva B.E., Alegria-Torres J.A., Martinez-Castacyn G.A., Medina-Solís C.E., Zavala-Alonso N.V., Nico-Martinez N., Aguirre-Lopez E.C., Patricio-Marin N. Diagnostic accuracy of three placement sites for the cold test in subjects amongst different age groups. *BMC Oral Health.* 2019; 19 (1): 189. doi: 10.1186/s12903-019-0878-2.
13. Jespersen J.J., Hellstein J., Williamson A., Johnson W.T., Qian F. Evaluation of dental pulp sensibility tests in a clinical setting. *J Endod.* 2014; 40 (3): 351-354. doi: 10.1016/j.joen.2013.11.009.

Честных Елена Валерьевна (контактное лицо) — к.м.н., доцент, заведующая кафедрой терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России; 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4; Тел. (4822) 34-86-41; e-mail: elenachestnyh@mail.ru.

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования и конфликта интересов.

Поступила 07.09.2022.

К. А. Кошелев¹, С. А. Игнатович¹, Н. А. Нечаева²

¹ Кафедра ортопедической стоматологии

ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России,

² Кафедра ортопедической стоматологии

ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет
 им. А. И. Евдокимова Минздрава России

ВЗАИМОСВЯЗЬ ОККЛЮЗИОННЫХ НАРУШЕНИЙ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ЛАТЕНТНОЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ У СТУДЕНТОВ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА ТВЕРСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

В статье приведены данные о встречаемости симптомов скрытого течения заболеваний пародонта и височно-нижнечелюстного сустава у студентов с наличием и отсутствием окклюзионных нарушений. Рассмотрены данные 20 студентов, не имеющих значимых суперконтактов между зубами-антагонистами (группа контроля), и 60 студентов с выявленными нарушениями окклюзии (исследовательская группа). Оценивали наличие ранних клинических симптомов рассматриваемой патологии и состояние окклюзии с помощью аппарата T-Scan III. Определено, что статистически значимая разница распространенности симптомов в группах характерна только для латентного течения заболеваний пародонта. Данное явление указывает на то, что компенсаторные возможности суставов молодых лиц способны длительное время компенсировать наличие окклюзионных нарушений без какой-либо симптоматики, тогда как состояние пародонта является одним из первых маркеров, сигнализирующих о проблемах с межзубными контактами.

Ключевые слова: суперконтакты зубов, латентное течение заболеваний пародонта и височно-нижнечелюстного сустава, оценка динамической окклюзии, жевательная эффективность.

K. A. Koshelev¹, S. A. Ignatovich¹, N. A. Nechaeva²

¹ Tver State Medical University,

² Moscow State Medical University named after A. I. Evdokimov

THE RELATIONSHIP OF OCCLUSIVE DISORDERS WITH CONCOMITANT LATENT DENTAL PATHOLOGY IN STUDENTS OF THE FACULTY OF DENTISTRY OF TVER STATE MEDICAL UNIVERSITY

The article presents data on the occurrence of symptoms of the latent course of periodontal and temporomandibular joint diseases in students with and without occlusal disorders. The data of 20 students who did not have significant supercontacts between antagonist teeth (control group) and 60 students with identified occlusion disorders (research group) were considered. The presence of early clinical symptoms of the pathology in question and the state of occlusion were assessed using the T-Scan III device. It was determined that the statistically significant difference in the prevalence of symptoms in the groups is typical only for the latent course of periodontal diseases. This phenomenon indicates that the compensatory capabilities of the joints of young people are able to compensate for the presence of occlusal disorders for a long time without any symptoms, while the condition of the periodontium is one of the first markers that signal problems with interdental contacts.

Key words: tooth supercontacts, latent course of periodontal and temporomandibular joint diseases, assessment of dynamic occlusion, masticatory efficiency.

Введение

Одними из наиболее распространенных и низкоуровневых стоматологических заболеваний по праву считаются заболевания пародонта и височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС). По данным 2-го Национального эпидемиологического обследования населения в РФ, частота распространенности заболеваний пародонта по гендерным признакам и воз-

расту различна. Здоровый пародонт встречается у 10 % населения России. У 52 % населения наблюдаются воспалительные проявления начального характера, у 24 % — имеются проявления средней и у 14 % — тяжелой степени [1].

Следует отметить, что эффективность современной терапии данных заболеваний напрямую зависит от стадии, на которой начато лечение [2–3]. По дан-

ным ряда авторов, первые признаки рассматриваемой патологии определяются у большинства пациентов в возрасте от 20 до 30 лет, при этом выраженные клинические проявления отсутствуют достаточно длительное время, до запуска провоцирующего фактора [4–5]. Несмотря на очевидную разницу заболеваний ВНЧС и пародонта, сказывается общность зубочелюстной системы и действие единообразных этиологических факторов, провоцирующих их развитие. К ним относится некоторая общесоматическая патология, индивидуальные особенности анатомии и физиологии, нарушения прикуса и т.д. [6–8]. Отдельным пунктом стоит фактор окклюзионных нарушений при смыкании зубов в физиологических окклюзиях. Тезис о влиянии нарушений окклюзии и заболеваний пародонта и ВНЧС доказан давно и не требует дополнительного рассмотрения [9–11]. При этом нам не удалось обнаружить убедительных данных о том, какие структуры страдают в первую очередь у молодых лиц, что послужило основанием для изучения данного вопроса, так как это поможет внести ясность относительно этиологической роли окклюзионных нарушений.

Цель исследования: определение встречаемости окклюзионных нарушений у молодых лиц и их взаимосвязи с начальными формами заболеваний пародонта и височно-нижнечелюстного сустава.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 80 студентов в возрасте 20–22 лет. Обследование проводилось с помощью аппарата T-Scan III, предназначенного для цифровой регистрации и цифрового анализа окклюзии. Данная система состоит из датчика, наконечника и программного обеспечения, разработанного компанией Tekscan Inc., США.

Датчик — сетка сенселей квадратной формы, образованных путем наложения друг на друга чувствительных элементов верхнего и нижнего слоев (рис. 1).



Рис. 1. Датчик T-Scan

Толщина датчика — 0,1 мм. Верхний и нижний слои сенселей подают энергию на слой полимерного полупроводника, расположенный между ними. Полупроводник способен передавать даже минимальную деформацию, которая регистрируется как разница сопротивления между верхним и нижним сенселями.

Регистрация окклюзии происходит следующим образом: после нажатия кнопки «старт» на наконечнике или в программе Tekscan происходит активация датчика. Пациент сжимает зубы в положении центральной окклюзии, при этом его голова должна располагаться прямо. На компьютере сохраняются данные в графическом формате. Графики отображают соотношение силы ко времени, вектор силы, распределение нагрузки по сегментам, окклюзионное время.

Так, на рисунке 2 можно оценить окклюзиограмму пациентки А. в 2D (слева) и 3D (справа) форматах.

Отметим, что распределение жевательной нагрузки составляет 44,3 % и 55,7 % на левую и правую стороны соответственно. При этом нагрузка на отдельные зубы распределяется неравномерно. К примеру, на зуб 2.6 и его антагонисты приходится 16,9 % от общей нагрузки, тогда как на зуб 2.5 — 3,9 %. Клинически это проявляется рецессией десневого края и наличием локализованного катарального гингивита зуба 2.6 (рис. 3).

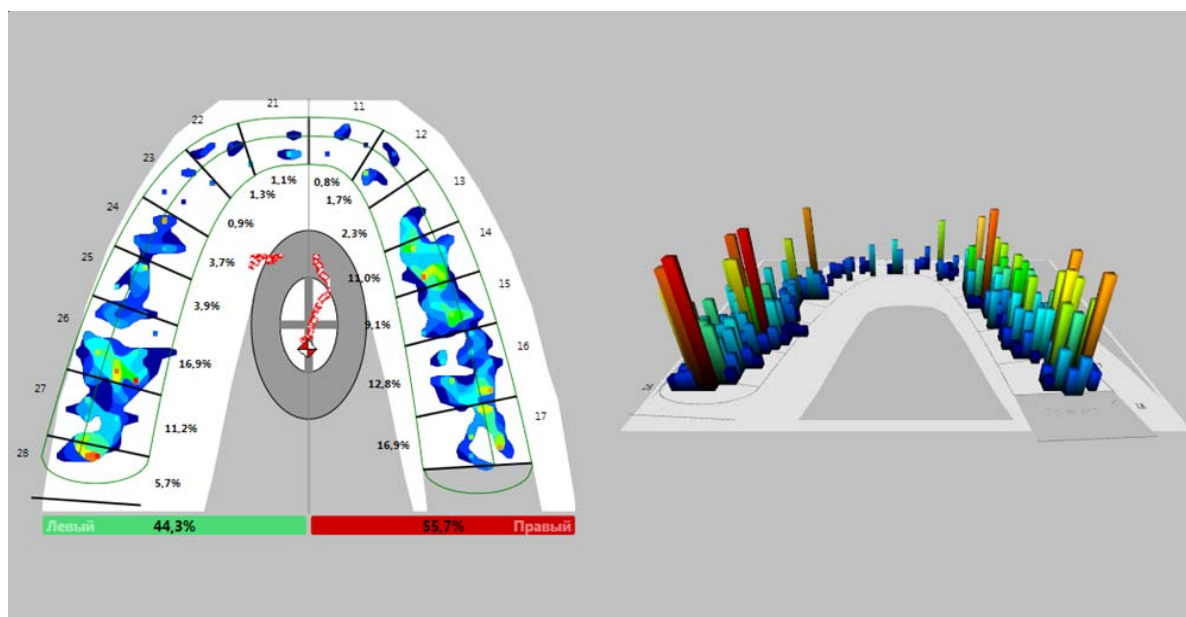


Рис. 2. Окклюзиограмма пациента А.



Рис. 3. Визуальное состояние десневого края в области зуба 2.6 у пациента А.

После осмотра, сканирования и анализа информации участники были разделены на две группы: первую группу (группа контроля) составили 20 человек без выраженных окклюзионных нарушений (до двух суперконтактов в зубном ряду); вторую — пациенты с наличием окклюзионных нарушений (60 человек). Объективно отмечались recession десневого края, клиновидные дефекты, локализованные воспалительные процессы в тканях пародонта. Обращалось внимание на хруст, щелканье и девиации в височно-нижнечелюстном суставе, привычку одностороннего жевания. Информация о каждом пациенте заносилась в базу данных, которая впоследствии подверглась анализу.

От всех пациентов получено информированное добровольное согласие на исследование. Для статистического анализа использовались методики, рекомендовавшие себя надежными инструментами в медицине с применением лицензионного пакета Statistica 6.1.

Результаты исследования и обсуждение

В результате обследования студентов из группы контроля отмечено, что локализованный гингивит и recession десневого края встречалась в 5 % случаев. В исследуемой группе признаки латентной стоматологической патологии были распространены значимо чаще: 53,3 % имели локализованный гингивит, 10 % — сочетание локализованного гингивита и recession десны. У 5 % recession сочетались с клиновидными дефектами, 8,3 % имели recession десны (табл. 1).

Нами был проведен анализ встречаемости преждевременных окклюзионных контактов в зависимости от наличия установленных на зубах пломб без группового деления. В боковом отделе встречаемость суперконтактов составила 58 %, в переднем отделе — 10 %, сочетанных — 30 % (рис. 4).

Таблица 1. Распространенность признаков латентной патологии пародонта у пациентов исследуемых групп, %

Симптом	Частота выявления	
	первая группа	вторая группа
Локализованный гингивит	5	53,3
Рецессия десны	5	8,3
Клиновидные дефекты и recession десны	—	5
Локализованный гингивит и recession десны	—	10



Рис. 4. Диаграмма распространенности суперконтактов у пациентов обеих групп

Чаще всего преждевременные контакты встречались в боковой группе зубов у 54 % обследованных в сочетании с реставрациями, причём при опросе пациентов контрольной группы выяснялось, что терапевтическое лечение проводилось не более двух месяцев назад. У пациентов исследуемой группы с момента установки пломб прошло не менее полугод, и, хотя коэффициенты стираемости пломбировочных материалов и твердых тканей зубов различны, мы обнаружили, что регулярная нагрузка не приводит к быстрой адаптации пломб под окклюзионные условия. Таким образом, увеличение нагрузки на зуб с неверно установленной реставрацией, завышающей окклюзию, может способствовать развитию латентной патологии пародонта. Следует отметить, что встреченные нами различия в группах по признакам скрытого прогрессирования заболеваний пародонта оказались статистически значимыми ($p < 0,01$).

При изучении состояния ВНЧС у 8 % студентов в группе контроля отмечались функциональные нарушения. Во второй группе частота встречаемости дисфункции составила 10 %. Вероятно, суперконтакты усугубляют действие других патогенных факторов, вызывая дополнительное напряжение в височно-нижнечелюстном суставе. Но времени действия травмирующего фактора у обследуемых недостаточно для развития видимых проявлений. Статистически разница между исследуемыми группами в заданных условиях не прослеживается. Также суперкон-

такты встречались в сочетании со скученностью в боковом отделе (6 %). Преждевременные контакты на передних зубах встречались у людей с ортодонтической патологией в соответствующем отделе. При сочетании описанных признаков выявлялись множественные суперконтакты. Распространенность симптомов патологии ВНЧС представлена в таблице 2.

Таблица 2. Распространенность симптомов патологии ВНЧС у пациентов исследуемых групп, %

Симптом	Частота выявления	
	первая группа	вторая группа
Хруст ВНЧС	25	30
Щелканье ВНЧС	25	33,3
Девиации ВНЧС	65	90

Отмечено, что встречаемость симптомов латентного течения заболевания ВНЧС была примерно одинаковой в обеих группах. Статистически значимых различий в распространенности симптомов в группах не обнаружено, за исключением девиаций ВНЧС при широком открывании рта. Отличия имели характер тенденции ($p = 0,04$). При анализе деталей полученного результата, при котором единственный симптом заболеваний ВНЧС «выбивается» из общей картины, нами сделано заключение, что это обусловлено не наличием патологии в суставе, а другой причиной. Поскольку наличие преждевременного контакта на одной из сторон жевания мешает адекватному распределению мышечных усилий, девиации являются адаптационным механизмом, позволяющим оптимизировать схему жевания у конкретного пациента и повысить жевательную эффективность.

Неравномерное распределение жевательной нагрузки по сторонам жевания в контрольной группе лиц составило 2 %, в исследуемой — 18 %. Статистически значимая разница распространенности неравномерного распределения жевания в группах обусловлена, по всей видимости, банальным удобством окклюзии пациента на той или иной стороне. Наличие симптома одностороннего жевания должно насторожить стоматолога. Своевременное решение означенной проблемы носит важный профилактический характер. Впоследствии эта привычка может привести как к неравномерному тону мышечных мышц и дисфункции височно-нижнечелюстного сустава, так и к патологии пародонта зубов «рабочей» стороны. Первыми клиническими симптомами при этом становятся болезненность при накусывании на перегруженный зуб и субъективное неудобство жевания.

Заключение

Наличие окклюзионных нарушений у молодых лиц провоцирует, в первую очередь, возникновение симптомов заболеваний пародонта. Чаще всего

встречается воспаление в виде гингивита, рецессия десневого края. Распространенность симптомов начальных стадий заболеваний ВНЧС у пациентов с окклюзионными нарушениями и у здоровых лиц статистически значимо не отличалась, что говорит о потенциально большем компенсаторном ресурсе ВНЧС у лиц молодого возраста, хотя нельзя исключить наличие изменений на структурном уровне. Дальнейшее изучение поднятого вопроса может идти по линии клинического исследования по избирательному пришлифовыванию супраконтактов зубов под контролем аппаратов T-Scan и аксиографии, а также мониторинга динамики течения латентных форм заболеваний пародонта.

Литература/References

1. Микляев С.В., Леонова О.М., Сущенко А.В. Анализ распространенности хронических воспалительных заболеваний тканей пародонта. Современные проблемы науки и образования. 2018; 2: 15.
2. Матвийкив Т.И. Оценка эффективности лечения генерализованного пародонтита на основании изучения патологической подвижности зубов с помощью методики периостеометрии. Клинический срез. Запорожский медицинский журнал. 2017; 5 (104): 658–662.
3. Чиркова Н.В., Плутахина А.А., Петросян А.Э., Андреева Е.А., Бобешко М.Н. Оценка эффективности комплексного лечения и комплаентности пациентов с заболеваниями тканей пародонта. Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2020; 4 (19): 42–55. doi: 10.36622/VSTU.2020.19.4.006.
4. Кустрь Т. Анализ медико-социальных и общеклинических предикторов генерализованного пародонтита у молодых людей с непереносимостью глутена. Deutsche Internationale Zeitschrift für zeitgenössische Wissenschaft. 2021; 22: 30–34. doi: 10.24412/2701-8369-2021-22-30-34.
5. Волошина И.В., Макурдумян Д.А. Ортопедическое лечение внутренних нарушений височно-нижнечелюстного сустава. Медико-фармацевтический журнал Пульс. 2020; 12 (22): 44–48. doi: 10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-12-44-48.
6. Дзампаева Ж.В. Особенности этиологии и патогенеза воспалительных заболеваний пародонта. Кубанский научный медицинский вестник. 2017; 5: 103–110.
7. Кошелев К.А., Белоусов Н.Н. Прогнозирование результатов стоматологического ортопедического лечения у пациентов с сахарным диабетом. Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2020; 5: 59–64. doi: 10.24411/2075-4094-2020-16680.
8. Кошелев К.А., Белоусов Н.Н., Соколова И.В., Соколов Д.О. Прогнозирование сроков пользования различных видов зубных протезов у пациентов с гипертонической болезнью. Проблемы стоматологии. 2020; 1 (16): 143–148. doi: 10.18481/2077-7566-20-16-1-143-148.

9. Шербоева М.Х., Охунжонова Х.Х., Расулова М.М., Садикова И.Я. Диагностика травматической окклюзии при генерализованном пародонтите. *Стоматология*. 2020; 3: 26-29. doi:: 10.34920/2091-5845-2020-61.
10. Цуканова Т.С. Воздействие травматической окклюзии на пародонт. *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки*. 2020; 2: 148–151.
11. Костромин Б.А., Лазарев С.А., Элибиев М.К.Р., Сафин Т.И., Аверьянов С.В. Методы диагностики ранних изменений ВНЧС, связанных с окклюзией. *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки*. 2019; 9: 144–148.

Кошелев Константин Александрович (контактное лицо) — к.м.н., доцент кафедры ортопедической стоматологии ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинской университет Минздрава России; 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4; Тел. 8-906-549-10-10; e-mail: dr.kkoshelev@yandex.ru.

Поступила 11.09.2022.

Г. С. Джулай, Т. Е. Джулай

Кафедра факультетской терапии
ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинский университет Минздрава России

COVID-19 И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА

Статья посвящена анализу публикаций по проблеме взаимосвязи перенесенной инфекции SARS-CoV-2 и воспалительных заболеваний кишечника — язвенного колита и болезни Крона. Приведены собственные клинические наблюдения авторов, демонстрирующие основные тенденции выявленной взаимосвязи — развитие болезни Крона de novo и срыв длительной ремиссии язвенного колита после перенесенного COVID-19.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, воспалительные заболевания кишечника, клинические наблюдения.

G. S. Dzhulay, T. E. Dzhulay

Tver State Medical University

COVID-19 AND INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

The article is devoted to the analysis of publications on the problem of the relationship between past infection with SARS-CoV-2 and inflammatory bowel diseases — ulcerative colitis and Crohn's disease. The authors' own clinical observations are presented, demonstrating the main trends in the identified relationship — the development of Crohn's disease de novo and the failure of a long-term remission of the ulcerative colitis after suffering COVID-19.

Key words: coronavirus infection, inflammatory bowel disease, clinical observations.

Введение

Одним из вариантов осложнений инфекции SARS-CoV-2 со стороны желудочно-кишечного тракта, с которыми столкнулись гастроэнтерологи в разных странах мира, явились поражения кишечника, сопровождавшиеся преимущественно диареей и абдоминальными болями [1]. Они регистрировались как в разгар болезни SARS-CoV-2, так и в период реабилитации — уже после исчезновения вируса в мазках из носоглотки и респираторных симптомов [2–5].

При этом с тревожной частотой повсеместно регистрируется всплеск воспалительных заболеваний кишки (ВЗК) — язвенного колита и болезни Крона [6]. Однако в многочисленных эпидемиологических исследованиях показано, что пациенты с ВЗК не имеют большего риска заражения вирусом SARS-CoV-2 сравнительно с популяцией в целом и пациентами с другой соматической патологией, даже с учетом проводимой иммуносупрессивной терапией [7–9]. На большом клиническом материале показано, что в период пандемии COVID-19 срыв продолжительной ремиссии ранее существовавшего язвенного колита происходил вдвое чаще (15,9 % против 8,9 %), чем при наблюдении пациентов в годы, предшествующие пандемии [10–12].

При этом корреляции тяжести перенесенного COVID-19, проведенной вакцинации и тяжести развившегося ВЗК не отмечено: тяжелое течение язвенного колита описано у пациентов с субклиническим и даже бессимптомным течением COVID-19 [13].

Возможность поражения желудочно-кишечного тракта при COVID-19 обусловлена высокой пред-

ставленностью ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) и сериновой протеазы (TMPRSS2) в эпителии тонкой кишки, а ACE2 — также и в верхних отделах пищевода, печени и толстой кишке. Вирус SARS-CoV-2 способен использовать эти ферменты для праймирования S-белка и, соответственно, для проникновения в ткани. Фактически внелегочные проявления с вовлечением в клиническую картину желудочно-кишечных и гепатологических симптомов имеют место у каждого пятого пациента с COVID-19 [14]. Более того, накоплено достаточно данных о возможности фекально-орального пути передачи вируса SARS-CoV-2 вследствие его присутствия в просвете кишки [15–17].

Важным механизмом действия вируса SARS-CoV-2 является выделение провоспалительных цитокинов, в ряде случаев достигающее интенсивности «цитокинового шторма», что способствует воспалению стенки желудочно-кишечного тракта [17]. При этом коронавирус выступает в качестве триггера развития язвенного колита [18], однако его патогенная роль в формировании ВЗК, вероятно, усугубляется и механизмом психосоциального стресса [6, 19].

Есть мнение, что функциональные нарушения моторики и секреции кишечника способствуют поддержанию воспалительных изменений в кишечной стенке [1]. Получены убедительные свидетельства того, что инфекция SARS-CoV-2 и связанное с ней воспаление слизистой оболочки влияют на функцию энтеральной нервной системы и активацию сенсорных волокон, передающих информацию в центральную нервную систему, что, по крайней мере, частич-

но может способствовать возникновению моторно-тонических расстройств пищеварительного тракта, в том числе диареи [14].

Международные экспертные сообщества на основании изучения вопроса о тактике ведения больных с ВЗК в период пандемии разработали алгоритм действий, основанный на следующих положениях [20]: пациенты с ВЗК, очевидно, не имеют повышенного риска инфицирования SARS-CoV-2 или развития COVID-19; пациенты с ВЗК, не инфицированные SARS-CoV-2, не должны прерывать лечение заболевания и должны продолжать программы лечения в соответствующих медицинских центрах; пациенты с ВЗК, инфицированные SARS-CoV-2, но не имеющие клинических проявлений COVID-19 должны получать тиопуринол, метотрексат и тофацитиниб. Биологическая терапия должна быть отложена на 2 недели для мониторинга симптомов COVID-19; пациенты с ВЗК с проявлениями COVID-19 должны получать тиопуринол, метотрексат и тофацитиниб в течение всего периода вирусного заболевания. Терапия может быть возобновлена после полного разрешения вирусного заболевания или, если возможно, тогда, когда тесты на присутствие вируса или серологические тесты продемонстрируют стадию выздоровления; тяжесть COVID-19 и тяжесть ВЗК должны привести к тщательной оценке соотношения риска и пользы в отношении лечения COVID-19 и активизации лечения ВЗК. Нельзя не отметить, что рекомендации по вакцинации больных ВЗК основаны на изучении эффектов как вакцин, основанных на технологиях на основе mRNA (Pfizer, Moderna), так вакцин на основе аденовирусных векторов с экспрессией S-протеина (AstraZeneca/Oxford, J&J, Sinovac, Sputnik V). При этом экспертные сообщества отмечают, что положения консенсуса скорее призваны информировать медицинское сообщество, чем исключать возможность индивидуальных решений в конкретных клинических случаях, а также призывают к анализу накапливающейся информации для дальнейшей верификации рекомендаций в отношении данной категории пациентов [21].

Показано, что у пациентов с ВЗК использование кортикостероидов и месалазина ассоциировано со значимо худшими результатами лечения, чем при использовании терапии anti-TNFs [22].

По данным Л. М. Купкиной и соавт. [23], почти у половины пациентов с ВЗК наиболее частым проявлением постковидного синдрома являлась астения (47,8–63,6 % случаев). Наряду с другими проявлениями постковидного синдрома ее выраженность нарастала вплоть до 6 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции, а обратное развитие симптоматики претерпевала не ранее 9–12 месяцев после Covid-19. При этом частота обострения ВЗК достигала максимума также через полгода после перенесенного вирусного заболевания, что у данной категории пациентов требует тщательного динамического наблюдения на срок не менее 6–9 месяцев.

Поскольку COVID-19 может прямо или косвенно влиять на физиологические процессы в кишеч-

нике, вполне вероятно, что его функциональные заболевания могут возникнуть после выздоровления из-за потенциальных патогенетических изменений (дисбактериоз, нарушение кишечного барьера, микровоспаление слизистой оболочки, постинфекционные состояния, нарушение иммунной регуляции и психологический стресс). Соответственно, по мнению С. R. Settanni et al., есть основания связывать развитие синдрома раздраженного кишечника с перенесенным COVID-19 [24].

Клиническое наблюдение 1

Пациент Е. 1997 г.р., машинист лакировальной машины, 18.01.2021 г. обратился к гастроэнтерологу с жалобами на многократный (8–10 раз в сутки) жидкий стул с обильной примесью слизи без крови в дневные и ночные часы; боли в животе спастического характера, предшествующие дефекации. Болен в течение недели, температура тела не повышалась.

В 10-летнем возрасте диагностирован неспецифический язвенный колит, диагноз был подтвержден типичной эндоскопической и гистологической картиной в ГБУЗ Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ (Москва), после достижения ремиссии получал рекомендованную поддерживающую терапию сульфасалазином (1,0/сут). Последние два года никаких проявлений колита не отмечал, в течение последнего года по собственной инициативе лечение сульфасалазином не проводил, самочувствие оставалось удовлетворительным.

Заболеванию предшествовал контакт с заболевшим COVID-19 в декабре 2020 г. (за полтора месяца до обращения), явных признаков перенесенной коронавирусной инфекции у себя не отмечал, но в течение суток имели место легкие катаральные явления без повышения температуры тела и нарушения общего самочувствия. ПЦР-диагностика присутствия SARS-CoV-2 не проводилась. Вакцинации от коронавируса не проводил. Непереносимости лекарственных препаратов нет. Сразу при появлении диареи самостоятельно возобновил прием сульфасалазина по 4,0/сут.

При осмотре: общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски, отеков нет. Язык влажный, с налетом у корня. Живот мягкий, не вздут. Пальпация чувствительна по ходу левой половины ободочной кишки. Печень и селезенка не увеличены. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, частота сердечных сокращений 78 в мин. АД 120/80 мм рт. ст.

В протоколе видеокколоноскопии (21.01.2021) отмечено: аппарат введен в купол слепой кишки. Баугиниева заслонка не дифференцируется на фоне воспаления, устье не видно. В подвздошную кишку аппарат ввести не удалось. Слизистая оболочка толстой кишки на всем протяжении резко отечна, гиперемирована, с наложением фибрина, крипт-абсцессами, мелкими язвочками до 0,3 см. Контактная кровоточивость выраженная. Гаустры скруглены, утолщены. В сигмовидной кишке складки нивелированы, еле заметны. Сосудистый рисунок не прослеживается. В прямой кишке воспалительные явления менее выражены, на некоторых участках

сосудистый рисунок сохранен. Взяты множественные биоптаты слизистой оболочки из купола слепой кишки, печеночного и селезеночного углов ободочной кишки, сигмовидной и прямой кишок. Заключение: эндоскопическая картина неспецифического язвенного колита высокой степени активности.

Гистологическое заключение: в биоптатах из разных отделов кишки выявлена сходная картина: фрагменты слизистой оболочки толстой кишки с атрофией желез, более выраженной в слепой кишке и зоне печеночного угла ободочной кишки, эрозивные дефекты, выраженная лимфоплазмоцитарная инфильтрация в строме с наличием эозинофилов и сегментоядерных лейкоцитов. Заключение: гистологическая картина типична для неспецифического язвенного колита (в верхних отделах толстой кишки с выраженной степенью активности, в нижних — с умеренной степенью активности). Наличие эозинофильной инфильтрации во всех отделах кишечника делает целесообразным исключение эозинофильного колита.

Местный статус в динамике лечения (03.02.2021): в перианальной области расчесов и мацерации нет. Анус сомкнут. Рефлекс с перианальной кожи сохранен. При разведении краев заднего прохода дефектов анодермы не выявлено. При пальцевом исследовании прямой кишки тонус и волевые усилия сфинктера удовлетворительные. На 3, 7 и 11 часах имеются увеличенные внутренние геморроидальные узлы.

В клиническом анализе крови (17.01.21): гемоглобин 165 г/л, число эритроцитов $5,29 \times 10^{12}$ /л, лейкоцитов — $7,93 \times 10^9$ /л, тромбоцитов — 264×10^9 /л. Лейкоцитарная формула: базофилы 0,9 %, эозинофилы 4,5 %, нейтрофилы 57,5 %, лимфоциты 24,5 %, моноциты 12,6 %. СОЭ 6 мм/ч.

Копрологическое исследование (17.01.2021) выявило: стул кашицеобразной консистенции с большим количеством слизи, без примеси крови и с единичными лейкоцитами в препарате.

Уровень фекального кальпротектина (17.01.2021) 1154,7 мкг/г, копрологической эластазы — 500 мкг/г.

Диагноз основного заболевания: Язвенный колит с тотальным поражением ободочной кишки высокой степени активности.

Проводилось лечение комбинацией препаратов: 5-АСК — сульфасалазин (4,0/сут), алверин+симетикон, смектит диоктаэдрический, рифаксимин, которое в течение двух недель привело к исчезновению болей, уменьшению частоты дефекации до 2–3 в сутки.

Для согласования лечебной тактики был направлен на консультацию во ФГБУ НМИЦ колопроктологии им. А. Н. Рыжих Минздрава России: диагноз язвенного колита подтвержден (шифр по МКБ К51.9). Рекомендовано: перевод на прием месалазина по 4,0/сут в сочетании с использованием ректальных свечей по 500 мг однократно в сутки в течение 2-х месяцев, микроклизмы с суспензией гидрокортизона в течение 2-х недель.

На фоне проводимого лечения (сроки нетрудоспособности с 18.01.2021 по 01.03.2021) нормализовалось самочувствие с полным исчезновением болей в животе, стул стал однократным, оформленным без примесей, восстановил сниженную с начала обострения

заболевания на 5 мг массу тела. При повторном копрологическом исследовании (14.02.2021) выявлен оформленный кал без примесей и лейкоцитов. В клиническом анализе крови (13.02.2021): гемоглобин 160 г/л, число эритроцитов $4,90 \times 10^{12}$ /л, лейкоцитов — $7,02 \times 10^9$ /л, тромбоцитов — 236×10^9 /л. Лейкоцитарная формула: эозинофилы 5,0 %, нейтрофилы 54,0 %, лимфоциты 29,0 %, моноциты 12,0 %. СОЭ 1 мм/ч.

Клиническое наблюдение 2

Пациент М., 1989 года рождения, специалист Голосавторнадзора, обратился к гастроэнтерологу 15.11.2021 г. с жалобами на жидкий стул 3–4 раза в сутки с примесью слизи без крови в дневные и ночные часы, ноющие боли в надлобковой области, метеоризм и флатуленцию. Симптомы появились за 4 дня до обращения, их появление связал с пищевой погрешностью (употреблял фастфуд). При этом температура тела не повышалась, самостоятельно принимал лоперамид и ферментные препараты. За 3 недели до обращения перенес обострение хронического тонзиллита и получал антибактериальные препараты.

Известно, что в двухлетнем возрасте проведена левосторонняя нефрэктомия в связи с аномалией почки и восходящей инфекцией. В возрасте 23-х лет выявлена подагра, протекающая с 1–2 приступами артрита в год, последний — в августе 2021 года, в межприступный период лечения не проводится.

В ноябре 2020 года (за год до обращения к гастроэнтерологу) переносил COVID-19, подтвержденный положительным ПЦР-тестом на SARS-CoV-2. Заболевание протекало без признаков поражения легких (по данным КТ-диагностики) и проявлялось только катаральными явлениями и аносмией в течение недели. Вакцинации от коронавируса не проходил.

При осмотре: состояние удовлетворительное. Температура тела нормальная. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски и влажности. Язык с белым налетом, влажный. Живот мягкий, не вздут, при пальпации болезненный в правой подвздошной области, там же пальпируется плотный инфильтрат. Печень и селезенка не увеличены. В легких дыхание везикулярное, ЧД 17 в мин, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, частота сердечных сокращений 84 в мин. АД 125/80 мм рт. ст.

В день обращения пациенту проведено УЗИ органов брюшной полости, выявившее только признаки спленомегалии: размеры селезенки 134 × 51 мм, селезеночный индекс 64,61 см², структура селезенки не изменена, селезеночная вена не расширена (6 мм).

Учитывая наличие спленомегалии и пальпаторных признаков инфильтрата в правой подвздошной области, гастроэнтерологом рекомендовано проведение КТ брюшной полости с контрастированием. В протоколе исследования (18.11.21) отмечено утолщение стенки дистального отдела подвздошной кишки с увеличением мезентериальных лимфоузлов преимущественно в правой половине брюшной полости; викарное увеличение единственной почки; единичная

мелкая киста правой доли печени. Высказано диагностическое предположение о наличии болезни Крона.

Уровень фекального кальпротектина (16.11.2021) 800 мкг/г, при посеве кала на (16.11.2021) роста патогенной флоры не установлено, отмечается снижение уровня бифидобактерий (10^7 КОЕ/г фекалий) и лактобактерий (10^5 КОЕ/г фекалий).

Совокупность клинической картины и данных лабораторных и инструментальных исследований не исключала болезни Крона (терминальный илеит), впервые выявленной.

Назначенное лечение включало 7-дневный курс рифаксимина- α , сахаромицеты буларди, альверина цитрат с симетиконом, пробиотик, содержащий лакто- и бифидобактерии. После получения результатов исследования лечение дополнено месалазином в суточной дозе 1200 мг.

К 25.11.2021 наметилось некоторое улучшение самочувствия — боли в животе исчезли, значительно уменьшился метеоризм и флатуленция, однако жидкий стул 1–3 раза в сутки сохранялся.

Учитывая особенности преморбидного фона пациента (наличие единственной почки), для согласования лечебной тактики пациент М. был направлен на консультацию во ФГБУ НМИЦ колопроктологии им. А. Н. Рыжих МЗ России, где были выполнены колоноскопия и гистологическое исследование биоптатов из зоны терминального отдела подвздошной кишки: диагноз болезни Крона подтвержден (шифр по МКБ К50.0). Также была согласована терапия месалазином.

В динамике лечения по состоянию на январь 2022 г. нормализовалось самочувствие: стул стал однократным, оформленным, без примесей, рецидива боли и диспепсических нарушений не наблюдалось.

Заключение

Проведенный анализ современных публикаций по проблеме взаимосвязи перенесенной инфекции SARS-CoV-2 и воспалительных заболеваний кишечника свидетельствует об абсолютном росте числа случаев язвенного колита и болезни Крона в популяции, причем тяжесть клинического течения COVID-19 не играет определяющей роли в развитии патологии кишечника. Приведенные клинические наблюдения демонстрируют основные особенности выявленной взаимосвязи — развитие болезни Крона de novo и срыв длительной ремиссии язвенного колита после перенесенного COVID-19.

Сегодня очевидно, что инфекцию SARS-CoV-2 следует принимать в расчет в долгосрочной перспективе ее участия в структуре заболеваемости и смертности в популяции человека. При этом, учитывая тенденцию к увеличению частоты малосимптомного течения COVID-19, можно не только регистрировать, но и предполагать дальнейший рост числа заболеваний с иммунными механизмами патогенеза, в частности, воспалительных заболеваний кишечника, а, следовательно, обобщение клинических данных остается столь же актуальным, как и в начале пандемии.

Литература/References

- Villapol S. Gastrointestinal symptoms associated with COVID-19: impact on the gut microbiome. *Transl Res.* 2020; 226: 57-69. doi: 10.1016/j.trsl.2020.08.004.
- Сарсенбаева А.С., Лазебник Л.Б. Диарея при COVID-19 у взрослых. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2020; 6 (178): 42–54.
- Щикота А.М., Погонченкова И.В., Турова Е.А., Стародубова А.В., Носова Н.В. Диарея, ассоциированная с COVID-19. *Вопросы питания.* 2021; 90 (6): 18-30. doi: 10.33029/0042-8833-2021-90-6-18-30.
- Zuo T., Zhang F., Lui G.C.Y., Yeoh Y.K., Li A.Y.L., Zhan H., Wan Y., Chung A.C.K., Cheung C.P., Chen N., Lai C.K.C., Chen Z., Tso E.Y.K., Fung K.S.C., Chan V., Ling L., Joynt G., Hui D.S.C., Chan F.K.L., Chan P.K.S., Ng S.C. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology.* 2020; 159 (3): 944-955.e8. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.048.
- Gaber Y. Diarrhoea and the COVID-19 pandemic. *Arab J Gastroenterol.* 2020; 21 (3): 146-150. doi: 10.1016/j.ajg.2020.06.001.
- Suda T., Takahashi M., Katayama Y., Tamano M. COVID-19 pandemic and exacerbation of ulcerative colitis. *World J Clin Cases.* 2021; 9 (36): 11220-11227. doi: 10.12998/wjcc.v9.i36.11220.
- Anikhindi S.A., Kumar A., Arora A. COVID-19 in patients with inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020; 14 (12): 1187-1193. doi: 10.1080/17474124.2020.1816822.
- de Leyn-Rendyn J.L., Hurtado-Salazar C., Yamamoto-Furusho J.K. Aspects of inflammatory bowel disease during the COVID-19 pandemic and general considerations. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed).* 2020; 85 (3): 295-302. doi: 10.1016/j.rgm.2020.05.001.
- Singh A.K., Jena A., Kumar M.P, Sharma V., Sebastian S. Risk and outcomes of coronavirus disease in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol J.* 2021; 9 (2): 159-176. doi: 10.1177/2050640620972602.
- Sebastian S., Walker G.J., Kennedy N.A., Conley T.E., Patel K.V., Subramanian S., Kent A.J., Segal J.P., Brookes M.J., Bhala N., Gonzalez H.A., Hicks L.C., Mehta S.J., Lamb C.A. PROTECT-ASUC Study Group Assessment, endoscopy, and treatment in patients with acute severe ulcerative colitis during the COVID-19 pandemic (PROTECT-ASUC): a multicentre, observational, case-control study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021; 6 (4): 271-281. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00016-9.
- Carvalho A., Alqusairi R., Adams A., Paul M., Kothari N., Peters S., DeBenedet A.T. SARS-CoV-2 Gastrointestinal Infection Causing Hemorrhagic Colitis: Implications for Detection and Transmission of COVID-19 Disease. *Am J*

- Gastroenterol. 2020; 115 (6): 942-946. doi: 10.14309/ajg.000000000000667.
12. Stawinski P., Dziadkowiec K.N., Marcus A. COVID-19-Induced Colitis: A Novel Relationship During Troubling Times. *Cureus*. 2021; 13 (6): e15870. doi: 10.7759/cureus.15870.
 13. Fonseca Mora M.C., Abushahin A., Gupta R., Winters H., Khan G.M. Severe Ulcerative Colitis as a Complication of Mild COVID-19 Infection in a Vaccinated Patient. *Cureus*. 2022; 14 (6): e25783. doi: 10.7759/cureus.25783.
 14. Marasco G., Lenti M.V., Cremon C., Barbaro M.R., Stanghellini V., Di Sabatino A., Barbara G. Implications of SARS-CoV-2 infection for neurogastroenterology. *Neurogastroenterol Motil*. 2021; 33 (3): e14104. doi: 10.1111/nmo.14104.
 15. Zhang W., Du R.H., Li B., Zheng X.S., Yang X.L., Hu B., Wang Y.Y., Xiao G.F., Yan B., Shi Z.L., Zhou P. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect*. 2020; 9 (1): 386-389. doi: 10.1080/22221751.2020.1729071.
 16. Suryana K.D., Simadibrata M., Renaldi K. Impact of COVID-19 on the Gut: A Review of the Manifestations, Pathology, Management, and Challenges. *Acta Med Indones*. 2021; 53 (1): 96-104. PMID: 33818412.
 17. D'Amico F., Baumgart D.C., Danese S., Peyrin-Biroulet L. Diarrhea During COVID-19 Infection: Pathogenesis, Epidemiology, Prevention, and Management. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020; 18 (8): 1663-1672. doi: 10.1016/j.cgh.2020.04.001.
 18. Aydin M.F., Tasdemir H. Ulcerative Colitis in a COVID-19 Patient: A Case Report. *Turk J Gastroenterol*. 2021; 32 (6): 543-547. doi: 10.5152/tjg.2021.20851.
 19. Nass B.Y.S., Dibbets P., Markus C.R. Impact of the COVID-19 pandemic on inflammatory bowel disease: The role of emotional stress and social isolation. *Stress Health*. 2022; 38 (2): 222-233. doi: 10.1002/smi.3080.
 20. Rubin D.T., Feuerstein J.D., Wang A.Y., Cohen R.D. AGA Clinical Practice Update on Management of Inflammatory Bowel Disease During the COVID-19 Pandemic: Expert Commentary. *Gastroenterology*. 2020; 159 (1): 350-357. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.012.
 21. Siegel C.A., Melmed G.Y., McGovern D.P., Rai V., Krammer F., Rubin D.T., Abreu M.T., Dubinsky M.C., SARS-CoV-2 vaccination for patients with inflammatory bowel diseases: recommendations from an international consensus meeting. *Gut*. 2021. 70 (4): 635-640. doi: 10.1136/gutjnl-2020-324000.
 22. Tripathi K., Godoy Brewer G., Nguyen M.T., Singh Y., Ismail M.S., Sauk J.S., Parian A.M., Limketkai B.N. COVID-19 and Outcomes in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2021; izab236. doi: 10.1093/ibd/izab236.
 23. Купкенова Л.М., Шамсутдинова Н.Г., Одинцова А.Х., Черемина Н.А., Исхакова Д.Г., Абдулганиева Д.И. Постковидный синдром у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2022; 6 (5): 227-231. doi: 10.32364/2587-6821-2022-6-5-227-231.
 24. Settanni C.R., Ianiro G., Ponziani F.R., Bibbt S., Segal J.P., Cammarota G., Gasbarrini A. COVID-19 as a trigger of irritable bowel syndrome: A review of potential mechanisms. *World J Gastroenterol*. 2021; 27 (43): 7433-7445. doi: 10.3748/wjg.v27.i43.7433.

Джулай Татьяна Евгеньевна (контактное лицо) — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинской университет Минздрава России; 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4; Тел. 8-904-009-11-29; e-mail: tdzhulay@mail.ru.

Поступила 28.08.2022.

Л. А. Фомина, М. П. Сорокина, А. М. Набиева

Кафедра факультетской терапии

ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России

ТЕЧЕНИЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ, ВАКЦИНИРОВАННЫХ И НЕВАКЦИНИРОВАННЫХ ОТ SARS-COV-2

Произведено сравнение течения COVID-19 у двух групп пациентов ковидария с доказанной ПЦР-тестами коронавирусной инфекцией, ранее вакцинированных и невакцинированных от SARS-CoV-2 отечественными вакцинами. Показано, что пациенты, отказавшиеся от вакцинации от COVID-19, имеют более высокий риск тяжелого течения коронавирусной инфекции, протекающей с большим объемом поражения легочной ткани, выраженной дыхательной недостаточностью, гипоксией и слабостью при госпитализации сравнительно с ранее привитыми больными. У невакцинированных больных повышается частота поражения печени и несколько увеличивается риск развития тромбозов.

Ключевые слова: инфекция SARS-CoV-2, течение COVID-19, вакцинация, объем поражения легких, сатурация кислорода в крови, цитолитический синдром, коагулограмма.

L. A. Fomina, M. P. Sorokina, A. M. Nabieva

Tver State Medical University

CORONAVIRUS INFECTION IN PATIENTS VACCINATED AND UNVACCINATED FROM SARS-COV-2

A comparison was made of the course of COVID-19 in two groups of covidaria patients with coronavirus infection proven by PCR tests, previously vaccinated against SARS-CoV-2 with domestic vaccines and unvaccinated. It has been shown that patients who refuse vaccination against COVID-19 have a higher risk of a severe course of coronavirus infection, which occurs with a larger lung tissue damage, severe respiratory failure, hypoxia and weakness during hospitalization compared with previously vaccinated patients. In unvaccinated patients, the incidence of liver damage increases and the risk of thrombosis increases slightly.

Key words: SARS-CoV-2 infection, course of COVID-19, vaccination, volume of lung injury, blood oxygen saturation, cytolytic syndrome, coagulogram.

Введение

В конце 2019 года человечество столкнулось с пандемией, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Несмотря на разработанные, достаточно жесткие противоэпидемические мероприятия, коронавирусная инфекция быстро распространилась по многим странам [1]. Изучение особенностей ее течения доказало полиорганный характер поражения с частым и достаточно выраженным постковидным синдромом, длительность и выраженность которого весьма вариабельны и требуют дальнейшего уточнения [2–3]. Летальность при ковидной инфекции четко связана с преморбидным фоном пациента, его возрастом, полом и состоянием иммунной системы [4]. За короткий период пандемии несколько раз пересматривались подходы к терапии, однако лечение COVID-19 опирается в основном на патогенетические и симптоматические принципы, конкретная этиотропная терапия пока не разработана, что существенно снижает эффективность лечения [5]. За время пандемии отмечалось несколько «волн» коронавирусной инфекции и, хотя с марта 2022 года заболеваемость существенно снизилась, и противоэпидемиологические мероприятия были приостановлены,

прогнозируются новые пики заболеваемости и смертности, что свидетельствует о серьезности ситуации.

Одним из значимых достижений медицины, направленных на снижение заболеваемости и смертности от различных патологий, является вакцинация. Очевидно, что разработка вакцин и их применение — важный этап профилактического направления. В настоящее время исследования в этом направлении не просто актуальны, а жизненно необходимы не только в связи с появлением новых инфекционных патогенов, но и с изменением социально-экономических и экологических факторов, что требует совершенствования уже созданных препаратов [6]. Современной медицине посредством вакцинации удалось ликвидировать или четко контролировать возникновение и течение многих опасных инфекционных заболеваний. Новые достижения в биотехнологии, биологии, иммунологии и других дисциплинах позволили существенно ускорить процесс создания новых вакцин и повысить их эффективность, а также существенно снизить частоту побочных эффектов при их использовании [7].

Настоящая ситуация с SARS-CoV-2 достаточно остро поставила вопросы создания эффективной

вакцины и ее применения. Исследования в этом направлении были начаты с первых дней пандемии, что привело к разработке большого количества биопрепаратов, показавших свою эффективность *in vitro*, однако многие из них так и не дошли до клинических испытаний [8].

Большинство разработанных на данный момент вакцин от COVID-19 не содержат живых патогенов, а базируются только на использовании их антигенных частей, что позволяет стимулировать протективный иммунитет. Эти вакцины безопасны, эффективны, не содержат дополнительных веществ, способных вызвать нежелательные побочные реакции при их использовании [9–10].

В настоящее время в России применяются несколько вакцин, успешно прошедших все этапы испытаний и показавших свою эффективность, их создание было строго регламентировано едиными требованиями ВОЗ [11–13].

Гам-КОВИД-Вак — векторная двухкомпонентная вакцина на основе аденовируса человека, несущего ген S-белка вируса SARS-CoV-2. По результатам III фазы клинических испытаний препарата, его эффективность составила 91,6 %, а среди добровольцев старше 60 лет — 91,8 %. Иммунитет после вакцинации в 1,3–1,5 раза выше, чем после перенесенной инфекции, риск серьезных побочных эффектов самый низкий по сравнению с другими вакцинами и составляет 0,27 % [14].

ЭпиВакКорона содержит только короткие участки вирусного белка — пептиды, которые необходимы для формирования иммунного ответа, характеризуется ареактогенностью, безопасностью и высокой эффективностью против генетически и антигенно разнородных штаммов SARS-CoV-2.

КовиВак представляет цельновирионную инактивированную вакцину, способствующую активной выработке антител и усилению клеточного звена иммунного ответа [15–16].

Цель настоящего исследования: выяснить влияние вакцинации от SARS-CoV-2 на течение коронавирусной инфекции у вакцинированных и невакцинированных больных.

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 62 пациента, находящихся на лечении в инфекционном госпитале на базе городской клинической больницы № 6 г. Твери. От всех пациентов было получено письменное добровольное информированное согласие на госпитализа-

цию, исследования и обработку персональных данных. Критерием включения в исследование была подтвержденная коронавирусная инфекция (выделение РНК SARS-CoV-2 из зева/носа пациентов методом ПЦР).

Пациенты были разделены на две равные группы (по 31 человеку, включая 16 женщин и 15 мужчин, средний возраст $58,7 \pm 11,8$ лет): вакцинированные от SARS-CoV-2 с применением вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) и соответствующие им по полу и возрасту невакцинированные больные. При формировании групп использовался метод псевдорандомизации (подбор пар), что позволило уменьшить искажение полученных результатов исследования [17].

У всех обследованных выяснялись клинические симптомы болезни, анамнестические данные по ее развитию, перенесенным заболеваниям (коморбидность оценивали при наличии двух и более сопутствующих патологий), вычислялся индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кетле. Изучались результаты пульсоксиметрии и компьютерной томографии (КТ) грудной клетки. Проводилось исследование показателей клинического анализа крови и гемостаза: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), фибриноген, международное нормализованное отношение (МНО). Состояние печени оценивалось по наличию цитолитического синдрома с определением уровня аминотрансфераз — аланинаминотрансферазы (АлТ) и аспартатаминотрансферазы (АсТ).

При статистической обработке полученных данных использовалась программа Statistica 10,0, достоверность результатов оценивалась при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ клинических симптомов госпитализированных больных показал, что выраженность повышения температуры тела и наличие кашля статистически не различалась в группах, у большинства госпитализированных преобладала фебрильная температура тела и сухой кашель. Однако в первой группе (вакцинированные больные) жалобы на выраженную слабость, затруднение дыхания встречались только у 11 пациентов, а во второй группе (невакцинированные лица) — у 24 больных ($p < 0,05$). При объективном обследовании одышка с частотой дыхательных движений более 24 в минуту отмечалась у 13 лиц первой и у 26 обследованных второй группы ($p < 0,05$).

Уточнение преморбидного фона пациентов установило (рис. 1), что у вакцинированных больных

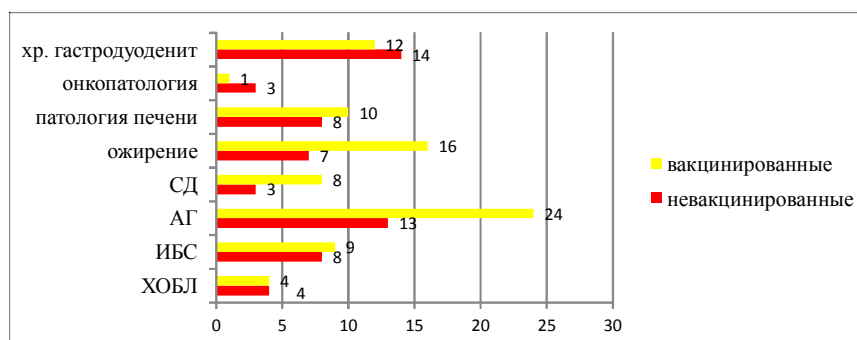


Рис. 1. Частотный анализ сопутствующей патологии в группах (абс. значения)

преобладала ($p < 0,05$) частота встречаемости артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД) и ожирения (соответственно 24, 8 и 16 пациентов) по сравнению со второй группой (13, 3 и 7 больных соответственно), что свидетельствует о существенно большей частоте сопутствующей патологии среди вакцинированных больных.

Известно, что ИМТ служит маркером наличия сопутствующей патологии. Установлено, что в группе вакцинированных больных ИМТ составил $30,4 \pm 7,2$ кг/м², а в группе невакцинированных — $27,6 \pm 5,7$ кг/м² ($p = 0,087$).

Анализ результатов пульсоксиметрии установил (табл. 1), что у вакцинированных лиц среднее значение насыщения крови кислородом при госпитализации составило 94,1 %, у невакцинированных — 90,3 %. Через 4 дня этот показатель был в норме у 29 человек первой группы и только у 18 — второй ($p < 0,05$).

Результаты проведения КТ грудной клетки показали (табл. 2), что в первой группе больных объем поражения легочной ткани был существенно ниже, чем во второй (27,4 % и 49,6 % соответственно, $p > 0,05$). Кроме того, обращает на себя внимание динамика данного показателя: при выписке объем поражения легочной ткани среди вакцинированных также был значимо ($p < 0,05$) меньше, чем в группе непривитых (14,2 % и 31,7 % соответственно).

Изучение показателей клинического анализа крови установило, что уровень тромбоцитов в пределах референсных значений при госпитализации отмечался у 24 больных первой и 16 лиц второй группы ($p < 0,05$), тромбоцитопения выявлялась у 4 и 9 пациентов, тромбоцитоз — у 3 и 6 соответственно группам ($p < 0,05$). После лечения при выписке больных количество тромбоцитов увеличивалось в обеих группах (табл. 3). Уровень лейкоцитов значимо не различался в группах, однако у вакцинированных больных процентное содержание лимфоцитов было выше, чем в группе не выполнявших вакцинацию (44,6 % и 32,3 % соответственно).

Увеличение активности АлТ отмечалось у 17 обследованных первой и у 20 — второй группы ($p < 0,1$). Однако количество больных с уровнем фермента, превышающим две верхние границы нормы (ВГН), значимо ($p < 0,05$) преобладало у невакцинированных пациентов. Сходная тенденция отмечалась и в отношении активности АсТ. Эти данные могут свидетельствовать о более низкой частоте полиорганной патологии у вакцинированных лиц.

Анализ показателей коагулограммы установил, что более высокий уровень фибриногена отмечался у больных второй группы, остальные показатели существенно не различались. Повышенный показатель фибриногена, вероятно, ассоциирован с большим объемом поражения легочной ткани в группе невакцинированных больных.

Таблица 1. Динамика уровня сатурации кислорода в крови больных с COVID-19

Насыщение крови кислородом	Частота выявления			
	1 группа, n = 31 (вакцинированные от COVID-19)		2 группа, n = 31 (невакцинированные от COVID-19)	
	госпитализация		госпитализация	
	1-й день	5-й день	1-й день	5-й день
95 % и более	24	29	14 *	18 *
90–94 %	7	2	12	9 *
Менее 90 %	0	0	5 *	4 *

Примечание: * выделена статистическая значимость различий между группами ($p < 0,05$).

Таблица 2. Динамика данных компьютерной томографии грудной клетки больных с COVID-19

Результаты компьютерной томографии грудной клетки		Частота выявления			
		1 группа, n=31 (вакцинированные от COVID-19)		2 группа, n=31 (невакцинированные от COVID-19)	
		на день госпитализации	на день выписки	на день госпитализации	на день выписки
Объем поражения легких	до 25 %	21	27	12 *	17 *
	25–50 %	9	4	13	14 *
	50–75 %	1	—	4	—
	более 76 %	—	—	2 *	—

Примечание: * выделена статистическая значимость различий между группами ($p < 0,05$).

Таблица 3. Динамика лабораторных показателей больных с COVID-19

Лабораторные тесты	1 группа, n = 31 (вакцинированные от COVID-19)		2 группа, n = 31 (невакцинированные от COVID-19)	
	на день госпитализации	на день выписки	на день госпитализации	на день выписки
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	245,4	310,2	379,7 *	413,9 *
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	5,7	5,4	5,8	5,1
Лимфоциты, $\times 10^9$ /л	1,7	1,9	1,4	1,3
АлТ, Ед/л	71	65	112 *	110 *
АсТ, Ед/л	59	61	83 *	81 *
Фибриноген, г/л	5,2	3,9	6,8 *	4,6
ПТИ, %	88	92	80	89
АЧТВ, сек	32	34	29	33
МНО	1,1	1,0	1,1	1,1

Примечание: * выделена статистическая значимость различий между группами ($p < 0,05$).

Заключение

Пациенты, отказавшиеся от вакцинации от COVID-19, имеют более высокий риск тяжелого течения коронавирусной инфекции, протекающей с большим объемом поражения легочной ткани, выраженной дыхательной недостаточностью, гипоксией и слабостью при госпитализации. У невакцинированных больных повышается частота поражения печени и несколько увеличивается риск развития тромбозов.

Вакцинация от коронавирусной инфекции не исключает развития болезни, но существенно снижает частоту тяжелого ее течения и показана практически всем лицам, что необходимо разъяснять при диспансеризации и обращении пациентов в лечебные учреждения.

Литература/References

- Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H., Wang W., Song H., Huang B., Zhu N., Bi Y., Ma X., Zhan F., Wang L., Hu T., Zhou H., Hu Z., Zhou W., Zhao L., Chen J., Meng Y., Wang J., Lin Y., Yuan J., Xie Z., Ma J., Liu W.J., Wang D., Xu W., Holmes E.C., Gao G.F., Wu G., Chen W., Shi W., Tan W. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020; 395 (10224): 565-574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
- Абдурахимов А.Х., Хегай Л.Н., Юсупова Ш.К. COVID-19 и его осложнения. *RE-Health J*. 2021; 4 (12): 61–74.
- Фомина Л.А., Немиров К.Е., Сахарова Е.М. Гастроэнтерологические проявления SARS-COV-2 и возможные последствия перенесенной инфекции. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022; 4 (200): 9-13. doi: 10.31146/1682-8658-ЭКГ-200-4-9-13.
- Смирнов А.Ю. Анализ смертности от коронавирусной инфекции в России. *Народонаселение*. 2021; 24 (2): 76-86. doi: 10.19181/population.2021.24.2.7.
- Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 16» (утв. Министерством здравоохранения РФ 18 августа 2022 г.). URL: <https://base.garant.ru/405166405> (дата обращения: 30.08.2022).
- Мякинкова Л.Л., Букач О.В., Логунова А.В. Современные проблемы, вызовы и перспективные направления в области вакцинологии. *Инноватика и экспертиза: научные труды*. 2015; 1(14): 96–109.
- Zhao J., Perera R.A., Kayali G., Meyerholz D., Perlman S., Peiris M. Passive immunotherapy with dromedary immune serum in an experimental animal model for Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *J Virol*. 2015; 89 (11): 6117-6120. doi: 10.1128/JVI.00446-15.
- de Alwis R., Chen S., Gan E.S., Ooi E.E. Impact of immune enhancement on Covid-19 polyclonal hyperimmune globulin therapy and vaccine development. *EBioMedicine*. 2020; 55: 102768. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102768.
- Горенков Д.В., Хантиминова Л.М., Щевцов В.А., Рукавишников А.В., Меркулов В.А., Олефир Ю.В. Вспышка нового инфекционного заболевания COVID-19: в-коронавирусы как угроза глобальному здравоохранению. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2020; 20 (1): 6-20. doi: 10.30895/2221-996X-2020-20-1-6-20.
- Song Z., Xu Y., Bao L., Zhang L., Yu P., Qu Y., Zhu H., Zhao W., Han Y., Qin C. From SARS to MERS, Thrusting Coronaviruses into the Spotlight. *Viruses*. 2019; 11 (1): 59. doi: 10.3390/v11010059.
- WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. *WHO Technical Report Series*. 2005; 927.
- WHO guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations. Replacement of Annex 1 of WHO Technical Report Series, № 924. *WHO Technical Report Series*. 2017; 1004.
- WHO target product profiles for covid-19 vaccines. Revised version. 2022.
- Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Shcheblyakov D.V., Tukhvatulin A.I., Zubkova O.V., Dzharullaeva A.S., Kovyrshina A.V., Lubenets N.L., Grousova D.M., Erokhova A.S., Botikov A.G., Izhaeva F.M., Popova O., Ozharovskaya T.A., Esmagambetov I.B., Favorskaya I.A., Zrelkin D.I., Voronina D.V., Shcherbinin D.N., Semikhin A.S., Simakova Y.V., Tokarskaya E.A., Egorova D.A., Shmarov M.M., Nikitenko N.A., Gushchin V.A., Smolyarchuk E.A., Zyryanov S.K., Borisevich S.V., Naroditsky B.S., Gintsburg A.L.; Gam-COVID-Vac Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2021; 397 (10275): 671-681. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8.
- Костинов М.П., Маркелова Е.В., Свитич О.А., Полищук В.Б. Иммуные механизмы SARS-CoV-2 и потенциальные препараты для профилактики и лечения COVID-19. *Пульмонология*. 2020; 30(5): 700-708. doi: 10.18093/0869-0188-2020-30-5-700-708.
- Семенова Н.В., Ашвиц И.В., Путин А.В. Вакцинопрофилактика COVID-19. *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2021; 2: 52-56. URL: <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=1179> (дата обращения: 30.08.2022).
- Некаева Е.С., Большакова А.Е., Малышева Е.С., Галова Е.А. Гендерные особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у лиц зрелого возраста. *Современные технологии в медицине*. 2021; 13 (4): 16-26. doi: 10.17691/stm 2021.13.4.02.

Фомина Людмила Артуровна (контактное лицо) — д.м.н., доцент, профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России; 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4; Тел. 8-910-938-44-52; e-mail: ludmifom@mail.ru.

Поступила 11.06.2022.

Е. Ю. Биби́к¹, Н. А. Токарь¹, Ю. С. Венидиктова¹, А. А. Самокиш¹, А. А. Панков²,
 К. А. Фролов^{1,2}, В. В. Доценко^{2,3}, С. Г. Кривоколыско^{1,2}

¹ Кафедра фундаментальной и клинической фармакологии

ГУ Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки, Луганск,

² Научно-исследовательская лаборатория «Химэкс»

ГОУ ВПО Луганский национальный университет им. Владимира Даля, Луганск,

³ Кафедра органической химии и технологий

ФГБОУ ВО Кубанский государственный университет, Краснодар

ИЗУЧЕНИЕ АНТИПИРЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ 1,4-ДИГИДРОТИОПИРИДИНА

В статье представлены результаты эксперимента по изучению жаропонижающей активности 7 образцов новых производных 1,4-дигидротиопиридина, производных цианотиоацетамида, синтезированных авторами в НИЛ «Химэкс» ЛГУ им. Владимира Даля. Все они обладают низкой острой пероральной токсичностью и рядом важных фармакодинамических эффектов, в частности, выраженных болеутоляющих свойств. Их антипиретическая активность изучалась в эксперименте на 90 белых беспородных крысах на модели «дрожжевой» лихорадки. После индукции лихорадки исследуемые вещества вводили внутривентрикулярно в дозе 5 мг/кг. Антипиретический эффект оценивали через 2, 4, 6, 8 и 18 часов, измеряя ректальную температуру электронным термометром. Исследования жаропонижающего эффекта проводились в сравнении с препаратом-референтом («Парацетамол») и показали наибольшую активность образцов mar-033, mar-014, mar-035, mar-040 (в порядке повышения их эффективности).

Ключевые слова: антипиретическая активность, производные цианотиоацетамида, 1,4-дигидротиопиридины, парацетамол.

E. Yu. Bibik¹, N. A. Tokar¹, Yu. S. Venidiktova¹, A. A. Samokish¹, A. A. Pankov²,
 K. A. Frolov^{1,2}, V. V. Dotsenko^{2,3}, S. G. Krivokolisko^{1,2}

¹ Lugansk State Medical University named after Saint Luke, Lugansk,

² Lugansk National University named after Vladimir Dahl, Lugansk,

³ Kuban State University, Krasnodar

STUDY OF ANTIPYRETIC ACTIVITY DERIVATIVES OF 1,4-DIHYDROTHIOPYRIDINE

The article presents the results of an experiment on the study of the antipyretic activity of 7 samples of new derivatives of 1,4-dihydrothiopyridine, cyanothioacetamide derivatives, synthesized by the authors at the research laboratory «Khimeks» of Lugansk State University named after Vladimir Dahl. All of them have low acute oral toxicity and a number of important pharmacodynamic effects, in particular, pronounced analgesic properties. Their antipyretic activity was studied in an experiment on 90 white outbred rats on a yeast fever model. After the induction of fever, the test substances were administered intragastrically at a dose of 5 mg/kg. The antipyretic effect was assessed after 2, 4, 6, 8 and 18 hours by measuring the rectal temperature with an electronic thermometer. Studies of the antipyretic effect were carried out in comparison with the reference drug (Paracetamol) and showed the highest activity of samples mar-033, mar-014, mar-035, mar-040 (in order of increasing their effectiveness).

Key words: antipyretic activity, cyanothioacetamide derivatives, 1,4-dihydrothiopyridines, paracetamol.

Введение

Лихорадочным синдромом сопровождается большинство заболеваний, он часто является причиной обращения за медицинской помощью. Лихорадка — неспецифическая защитная реакция организма, развивающаяся на фоне действия пирогенов как экзогенных, так и эндогенных. Характеризуется активизацией терморегуляторного центра головного мозга, который расположен в гипоталамусе.

Лихорадка может наблюдаться при различных стоматологических заболеваниях, таких как абсцессы и флегмоны челюстно-лицевой области. Все это связано с распространением инфекционного агента — экзогенного пирогена. Лихорадка также может быть индуцирована внутренними процессами организма. Например, при нарушении мозгового кровообращения, травме непосредственно терморегуляторного центра гипоталамуса может наблюдаться так называемая «центральная» лихорадка.

К адаптивным эффектам лихорадки относят прямые и опосредованные бактериостатический и бактерицидные эффекты, потенцирование специфических и неспецифических факторов защиты, активацию неспецифической стресс-реакции. Бактериостатический и бактерицидные эффекты лихорадки достигаются подавлением жизнедеятельности микроорганизмов в температурном диапазоне 39–40°C. Повышение эффективности неспецифических (лизоцима, факторов комплемента, интерферонов, фагоцитоза, катионных белков и др.) и специфических (синтез иммуноглобулинов, образование Т-лимфоцитов, их активация и др.) механизмов защиты обеспечивает обнаружение, инактивацию/деструкцию и элиминацию чужеродных агентов инфекционного и неинфекционного происхождения.

Лихорадка имеет и биологически отрицательное значение — патогенное. Основные повреждающие эффекты оказывают микробные эндо- и экзотоксины, чужеродные белки и другие соединения, которые могут вызывать иммунопатологические процессы (аллергию, иммунодефициты, болезни иммунной аутоагрессии), а также биологически нецелесообразные реакции (артериальную гипер- или гипотензию, изменение чувствительности к нейромедиаторам и гормонам, повышение проницаемости стенки сосудов и др.).

Функциональная перегрузка органов и физиологических систем, непосредственно включающихся в механизм развития лихорадки, может привести к развитию патологических состояний. Так, при значительном повышении температуры тела, а также при её критическом падении могут развиваться коллапс, обморок или сердечная недостаточность; при инфекционной лихорадке с гипогидратацией (например, при холере) или массивном гемолизе эритроцитов (при малярии) может нарушиться состояние системы гемостаза с развитием гиперкоагуляции белков крови, микротромбов и даже ДВС-синдрома. Возможно и опосредованное расстройство функций органов и систем, непосредственно не участвующих в реализации лихорадочной реак-

ции (например, системы пищеварения, что сопровождается снижением аппетита, нарушениями пищеварения, всасывания питательных веществ и похуданием пациента; нервной системы, сопровождающееся головной болью, иногда судорогами и галлюцинациями, нарушением рефлексов).

Таким образом, лихорадка может оказывать как положительное, так и отрицательное влияние на организм [1–3].

Для снижения температуры в настоящее время часто применяется ненаркотический анальгетик с выраженным антипиретическим свойством — парацетамол, который селективно ингибирует циклооксигеназу-3, находящуюся в центральной нервной системе. Таким образом, он не оказывает гастропатического эффекта, однако не исключена его гепатотоксичность. Ряд нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) оказывают множество побочных эффектов, таких как ulcerогенность, гиперчувствительность; почечная недостаточность после длительного применения; нарушение функций центральной нервной системы.

Именно поэтому поиск новых жаропонижающих средств с минимальными побочными реакциями является актуальной проблемой фармакологии в данный момент.

Цель исследования — изучить жаропонижающую активность новых производных 1,4-дигидро-2-пиридина, ранее проявивших выраженные болеутоляющие свойства, синтезированных нами в НИЛ «Химэкс» ЛГУ им. Владимира Даля.

Материалы и методы исследования

Для исследования были отобраны 7 образцов новых производных 1,4-дигидро-2-пиридина с лабораторными шифрами mar-014, mar-033, mar-035, mar-036, mar-037, mar-040 и mar-075, синтезированные на базе НИЛ «Химэкс» Луганского национального университета им. Владимира Даля, с потенциальным антипиретическим эффектом [4–5]. На рисунке 1 представлены структурные формулы данных образцов. Препаратом сравнения был выбран Парацетамол, оказывающий выраженное жаропонижающее действие.

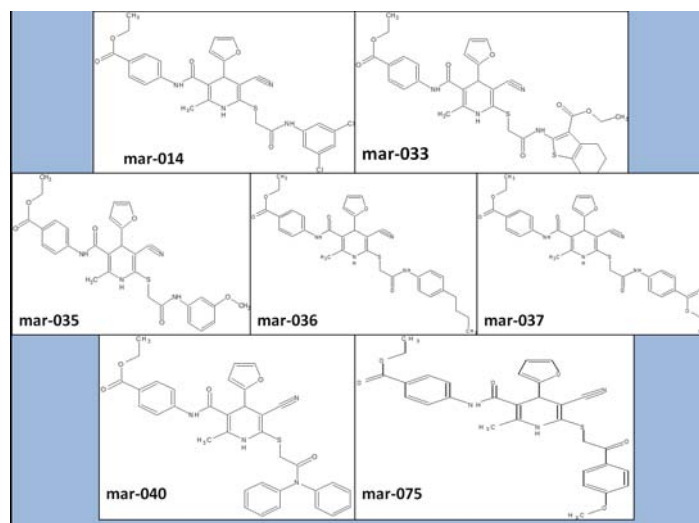


Рис. 1. Структурные формулы исследуемых образцов новых производных 1,4-дигидро-2-пиридина

Экспериментальные исследования проводились на 90 белых беспородных половозрелых крысах обоего пола массой 160–200 г в осенне-зимний период в сертифицированной фармакологической лаборатории ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки».

Животные в течение всего срока исследования содержались в условиях вивария на стандартном рационе не более шести особей в клетке, в соответствии с правилами работы с лабораторными животными. Условия содержания животных и манипуляции, проводившиеся с ними, соответствовали требованиям, содержащимся в методических рекомендациях по этической экспертизе биомедицинских исследований [6].

Перед началом эксперимента все животные были тщательно осмотрены, учитывались их вес, возраст, двигательная активность и состояние шерстяного покрова. Крысы были распределены на контрольную («дрожжевая» лихорадка), группу сравнения (парацетамол) и 7 подопытных групп по количеству исследуемых оригинальных производных цианоацетамида, в каждой по 10 особей.

Определение антипиретической активности проводилось на модели «дрожжевой» лихорадки, которую моделировали подкожным введением 20 % суспензии пекарских дрожжей [7]. Ректальную температуру измеряли электронным термометром до введения пирогена и через 18 часов после введения. После индукции лихорадки вводили исследуемые вещества внутривенно в дозе 5 мг/кг. Животные контрольной группы в эквивалентном количестве получали 0,9 % раствор хлорида натрия. В качестве препарата сравнения использовали парацетамол в аналогичной дозе.

Антипиретический эффект оценивали через 2, 4, 6, 8 и 18 часов после введения исследуемых веществ по изменению ректальной температуры тела животных.

Результаты исследования и их обсуждение

Как показали исследования, введение 20 % взвеси пекарских дрожжей привело к стойкой лихорадке у крыс. Через 2 часа ректальная температура подопытных животных контрольной группы составила 38,8 °С. Еще через 2 часа ректальная температура крыс этой группы возросла до 39,0 °С, сохраняя достигнутый уровень в 39,0 °С еще через 2 часа. Спустя 8 часов после индукции лихорадки температура

крыс контрольной группы составила 38,8 °С, а через 18 часов – 39,0 °С.

В группе сравнения зарегистрированы следующие показатели: через 2 часа после введения дрожжей температура составляла 39,0 °С, столько же через 4 часа. Через 6 часов зарегистрирована температура 38,6 °С, через 8 часов – 38,1 °С. Через 18 же часов наблюдалось повышение температуры до 38,9 °С. Таким образом, парацетамол наиболее активен через 6 и 8 часов после применения.

Как видно из приведенных ниже данных (табл. 1), все исследуемые образцы вновь синтезированных 1,4-дигидротиопиридинов проявляли антипиретическую активность.

Таблица 1. Результаты изучения антипиретической активности новых производных 1,4-дигидротиопиридина

№	Группа	Ректальная температура крыс (°С)				
		Время после введения дрожжей (ч)				
		2	4	6	8	18
1	Контрольная	38,8	39,0	39,0	38,8	38,9
2	Парацетамол	39,0	39,0	38,6	38,1	38,9
3	mar-035	38,4	38,2	38,0	37,6	38,6
4	mar-014	38,4	38,2	38,0	37,8	38,5
5	mar-075	38,7	38,9	38,5	38,3	38,9
6	mar-033	38,5	38,3	38,3	38,1	38,7
7	mar-037	38,8	38,8	38,7	38,6	38,8
8	mar-040	38,7	37,9	37,7	37,5	38,9
9	mar-036	38,7	38,5	38,3	38,0	38,8

Наибольшей активностью (рис. 2) через 2 часа после введения дрожжей обладают образцы mar-035, mar-014 (38,4 °С) и mar-033 (38,5 °С). Через 4 часа после индукции лихорадки наилучшие показатели проявляют те же образцы: mar-035, mar-014 (38,2 °С) и mar-033 (38,3 °С). Через 6 часов с момента вызова искусственной лихорадки показатели почти всех производных 1,4-дигидротиопиридинов превосходят таковые у парацетамола. Через 8 часов с начала лихорадки у всех образцов проявляется пик антипиретической активности. Наилучшими показателями обладают mar-040 (37,5 °С), mar-035 (37,6 °С) и mar-014 (37,8 °С).

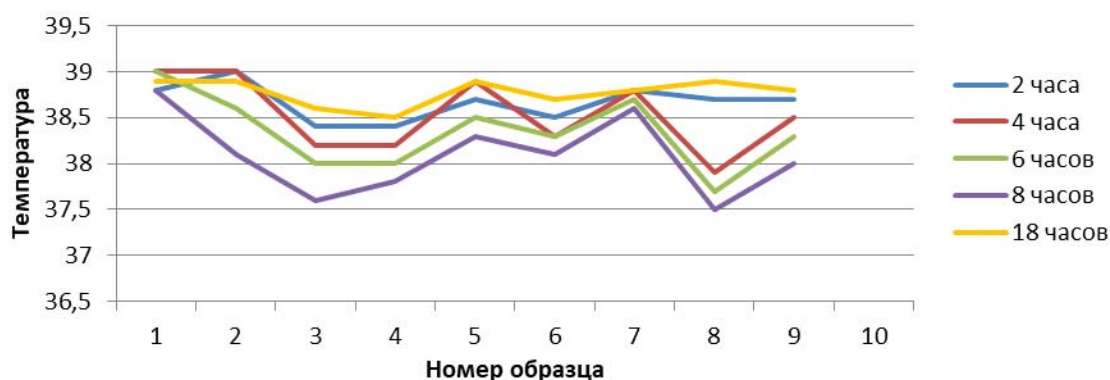


Рис. 2. Динамика воздействия образцов новых производных 1,4-дигидротиопиридина по периоду времени

Заключение

На основе обнаруженной динамики воздействия рассматриваемых образцов новых производных 1,4-дигидропиридина установлено, что наилучший результат в течение почти любого рассмотренного периода времени проявляют в порядке повышения эффективности: mag-033, mag-014, mag-035, mag-040. Активность образца mag-040 оптимальна в течение 4–8 часов после введения дрожжей.

Литература/Reference

1. Мазур И.П., Ставская Д.М. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов в парадонтологии. Современная стоматология. 2015; 3: 30–37.
2. Орлова Т.В., Панкрушева Т.А., Покровский М.В., Артюшкова Е.Б., Гладченко М.П. Сравнительное изучение жаропонижающего действия нестероидных противовоспалительных средств при внутрижелудочном и ректальном введении. Кубанский научный медицинский вестник. 2012; 2 (131); 134–137.
3. Низов А.А., Асфандиярова Н.С., Колдынская Э.И. Лихорадка неясного генеза: учебно-методическое пособие для студентов лечебного факультета. Рязань: РИО РязГМУ. 2015: 137.
4. Доценко В.В., Фролов К.А., Чигорина Е.А., Хрусталева А.Н., Бибик Е.Ю., Кривоколыско С.Г. Новые возможности реакции Манниха в синтезе S,Se,N-содержащих гетероциклов. Известия Академии наук. Серия химическая. 2019; 4: 691–707.

5. Доценко В.В. Метиленактивные тиамиды в синтезе S,N-содержащих гетероциклов: дис. ... д-ра хим. наук: 02.00.03 «Органическая химия» / Доценко Виктор Викторович; [Место защиты: Юж. федер. ун-т]. Краснодар. 2015: 574.
6. Каркищенко Н.Н., Грачев С.В. Альтернативы биомедицины. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских технологиях. Москва: Профиль. 2010: 173.
7. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических средств. Москва: Медицина. 2005: 832.

Бибик Елена Юрьевна (контактное лицо) — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фундаментальной и клинической фармакологии ГУ Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки»; 91045, Луганск, кв. 50-летия Оборона Луганска, 1г; Тел. +380997113371; e-mail: helen_bibik@mail.ru.

Поступила 03.10.2022.

С. И. Ситкин, О. Б. Поздняков

*Кафедра анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии
 ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России*

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГАЛОГЕНСОДЕРЖАЩИХ АНЕСТЕТИКОВ OFF LABEL ПРИ ВОСПАЛЕНИИ: ОБЗОР МЕЖДУНАРОДНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Обзорная статья посвящена анализу публикаций, касающихся исследований противовоспалительных эффектов ингаляционных анестетиков. И хотя их противовоспалительный и противовирусный эффекты убедительно доказаны в эксперименте и клинике, механизмы этих влияний в деталях не ясны. Они реализуются через процессы снижения выброса активных форм кислорода, блокирования активации ядерного фактора NF-каппа В. Не исключено, что благодаря высокой липофильности ингаляционных анестетиков, они проникают в мембраны клеток, изменяют архитектуру каналов и рецепторов, расположенных на ее поверхности, и оказывают влияние на их функционирование.

Ключевые слова: ингаляционные анестетики, воспаление, активные формы кислорода, ядерный фактор NF-κB, севофлуран.

S. I. Sitkin, O. B. Pozdnyakov

Tver State Medical University

PROSPECTS FOR THE USE OF HALOGEN-CONTAINING ANESTHETICS OFF LABEL IN INFLAMMATION: REVIEW OF INTERNATIONAL STUDIES

The review article is devoted to the analysis of publications concerning studies of the anti-inflammatory effects of inhalation anesthetics. And although their anti-inflammatory and antiviral effects have been convincingly proven in experiment and clinic, the mechanisms of these effects are not clear in detail. They are implemented through the processes of reducing the release of reactive oxygen species, blocking the activation of the nuclear factor NF-κappa B. It is possible that due to the high lipophilicity of inhalation anesthetics, they penetrate into cell membranes, change the architectonics of channels and receptors located on its surface and affect their functioning.

Key words: inhalation anesthetics, inflammation, reactive oxygen species, nuclear factor NF-κB, sevoflurane.

Введение

Воспаление — важнейший защитно-приспособительный, генетически детерминированный процесс, возникающий в ответ на повреждение или действие патогенных факторов, таких как бактерии, грибы и вирусы. В основе данной защитной реакции лежит активация иммунных клеток (нейтрофильных гранулоцитов, моноцитов, макрофагов) с последующим выбросом активных форм кислорода (АФК) активацией ядерного фактора каппа-би (NF-каппа В), вызывающего экспрессию генов воспаления и, как следствие, выработку провоспалительных цитокинов. В их числе интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-2, (IL-2), интерлейкин-3 (IL-3), интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-8 (IL-8), фактор некроза опухоли (TNF) [1].

Врожденный или первичный иммунитет, который запускает воспалительную реакцию, основан на выбросе лейкоцитами АФК, таких как пероксиды, супероксид, гидроксильный радикал, синглетный кислород и гипохлорит. АФК генерируются окислительными ферментами, локализованными в мито-

хондриях. АФК необходимы для повреждения чужеродного антигена (мембран микробов), кроме того они обеспечивают завершённость фагоцитоза [1]. Помимо этого АФК участвуют в передаче сигналов внутри клетки и способствуют активации ядерного фактора NF-каппа В, контролирующего экспрессию генов воспаления, иммунного ответа и апоптоза [2]. Однако чрезмерная воспалительная реакция наносит серьёзный вред организму. Известно, что избыточная выработка АФК приводит к повреждению собственных клеток и тканей, так как они повреждают липиды и белки мембран клеток. Именно неконтролируемый окислительный стресс является одним из важных компонентов в патогенезе сепсиса [3–5].

Ингаляционные анестетики за последние 30 лет завоевали большую популярность во всем мире как средство общей анестезии [6–7]. Из всех ингаляционных анестетиков севофлуран стал препаратом выбора в детской анестезиологии за счет отсутствия раздражающего эффекта на дыхательные пути и более низкого коэффициента газ/кровь, что приводит

к быстрой индукции в анестезию и быстрому пробуждению после анестезии [8–10].

Цель обзора заключалась в анализе современных экспериментальных и клинических исследований, посвященных противовоспалительным эффектам ингаляционных анестетиков.

Материалы и методы

Поиск отечественных публикаций проводился в базе данных на сайте РИНЦ, зарубежных — в базе данных National Library of Medicine (PubMed) в период с 1 февраля 2022 г. до 3 мая 2022 г. за 2010–2021 гг., а также среди ранее опубликованных работ, не имеющих современных аналогов в последние 30–40 лет. Критерием для включения в обзор являлось наличие полнотекстового варианта статьи или подробного резюме, позволяющего сделать вывод о соответствии работы цели данного обзора — изучению влияния ингаляционных анестетиков на воспаление. Критериями исключения являлись работы, в которых не изучалось влияние ингаляционных анестетиков на воспаление. Блок-схема включения в обзор публикаций представлена на рисунке (рис. 1).

Использовались следующие поисковые запросы: «воспаление», «ингаляционные анестетики и воспаление», «галотан», «изофлуран», «севофлуран», «десфлуран», «активные формы кислорода», «ядерный фактор каппа-би» «цитокины», «лейкоциты», «inflammation», «inhalational anesthetics and inflammation», «halothane», «isoflurane», «sevoflurane», «desflurane», «reactive oxygen species», «NF-каппа В», «cytokines», «leukocytes».

Результаты

В последние 15 лет во всем мире активно ведутся исследования по изучению влияния ингаляционных анестетиков на воспалительную реакцию [11–16]. Согласно данным Т. Kawamura et al., севофлуран подавлял выработку провоспалительных

цитокinov IL-6 и IL-8 у пациентов после операций аортокоронарного шунтирования [17]. Авторы предположили, что блокирование синтеза провоспалительных цитокинов является важным механизмом защиты миокарда при данном типе операций.

В последние годы было выявлено иммуномодулирующее действие ингаляционных анестетиков. В частности, они обладают способностью модулировать распознавание антигенов, рекрутировать провоспалительные клетки и изменять антигенный ответ [18–19].

В исследовании I. K. Herrmann et al. использование севофлурана в экспериментальной модели абдоминального сепсиса у мышей повысило суточную выживаемость до 66 %, против 17 % в контрольной группе животных [20].

В аналогичном исследовании Yi Huang et al. изучалось влияние комбинированной терапии изофлураном и кислородом на повреждение легких в экспериментальных моделях сепсиса у мышей, вызванного перевязкой и пункцией слепой кишки. Изофлуран в дозе 0,5 минимальной альвеолярной концентрации (МАК) с 60 % кислородом ингибировал провоспалительные цитокины в жидкости перитонеального лаважа животных и, кроме того, подавлял активацию в макрофагах ядерного фактора NF-каппа В [21]. Авторы сделали вывод, что субанестетические дозы изофлурана с 60 % кислородом улучшают выживаемость животных с септическим состоянием за счет уменьшения воспалительной реакции.

В отдельных исследованиях была доказана возможность ингаляционных анестетиков снижать аллергическое воспаление с блокированием активации таких ферментов, как каспаза-1 [21]. В исследовании S. M. Burburan et. al. задались вопросом, ослабляют ли ингаляционные анестетики, такие как изофлуран, галотан и севофлуран, воспалительную реакцию в экспериментальной модели бронхальной



Рис. 1. Блок-схема включения публикаций в обзор

астмы. Как оказалось, севофлуран сводил к минимуму бронхоконстрикцию и клеточную инфильтрацию, а также уменьшал выработку фактора некроза опухоли. Севофлуран подавлял воспалительные, фиброгенные, ангиогенные медиаторы и модулировал окислительно-антиокислительную активность, что улучшало функцию легких при экспериментальной модели астмы [23].

Влияние ингаляционных анестетиков на окислительный стресс. Окислительный стресс может быть вызван дисбалансом между производством кислородсодержащих свободных радикалов, известных как АФК, и их устранением. Хотя АФК необходимы для нормального метаболизма в процессах уничтожения внешних вредных факторов и поддержания клеточной передачи сигналов в клетках, перепроизводство АФК может привести к клеточной дисфункции [24–25].

Избыточная выработка АФК (окислительный стресс) лабораторно может быть подтверждена по перекисному окислению липидов, биомаркером которого является продукция малонового диальдегида [26]. Уровни АФК в клетках можно непосредственно измерить с помощью флуоресцентного окрашивания [27].

В исследованиях *in vitro* окислительный стресс (выработка АФК) снижался под воздействием севофлурана и изофлурана в экспериментальных моделях сепсиса, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), воспаления [28–32]. Есть данные, что образование АФК и хемотаксис снижались после воздействия севофлураном, десфлураном, галотаном и энфлураном. Кроме того изофлуран и севофлуран в клинических концентрациях уменьшали адгезию нейтрофилов к эндотелиальным клеткам человека [33].

В одном из последних экспериментальных исследований [34] изучалось влияние севофлурана на генерацию АФК в экспериментальной модели вентилятор-индуцированного повреждения легких (Ventilator-induced lung injury – VILI). У 5 групп мышей

моделировали синдром VILI с помощью искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в течение 6 часов с дыхательным объемом 12 мл/кг. Группа 1 во время ИВЛ получала кетамин для наркоза. Во второй группе использовали кетамин в течение 5 часов и затем севофлуран – 1 час. Группа 3 получала кетаминовый наркоз в течение 3 часов, затем наркоз севофлураном в течение 3 часов. Группа 4 – кетаминовый наркоз в течение 1 часа и севофлурановый наркоз – 5 часов. Группа 5 все 6 часов получала севофлурановый наркоз. Контрольная группа животных была без ИВЛ. АФК оценивались по интенсивности флуоресценции – свечение белым светом (рис. 2).

Максимальный окислительный стресс регистрировался в группах 1 и 2. Даже отсроченное назначение севофлурана минимизировало выброс АФК. Авторы убедительно показали, что чем раньше применялся севофлуран, тем более была выражена защита легких от вентилятор-индуцированного повреждения. Авторы впервые доказали, что севофлурановый наркоз может обеспечить терапевтический эффект для снижения степени синдрома VILI.

Аналогичное исследование было выполнено с десфлураном [35]. В нем изучалось влияние десфлурана на синдром VILI на модели ОРДС у крыс. Выявлено, что общее количество макрофагов, нейтрофилов и провоспалительных факторов было значительно снижено под действием десфлурана, в то время как противовоспалительный цитокин IL-10 был повышен. Гистопатологические изменения и уровни белка NF-каппа В в легочной ткани снижались под действием десфлурана. Результаты показали, что десфлуран ослаблял синдром VILI в экспериментальной модели ОРДС.

Влияние ингаляционных анестетиков на ядерный фактор NF-каппа В. Ядерный фактор NF-каппа В является главным триггером воспаления, апоптоза и канцерогенеза. Именно активация ядерного фактора запускает транскрипцию генов воспаления в лейкоцитах с последующим синтезом цито-

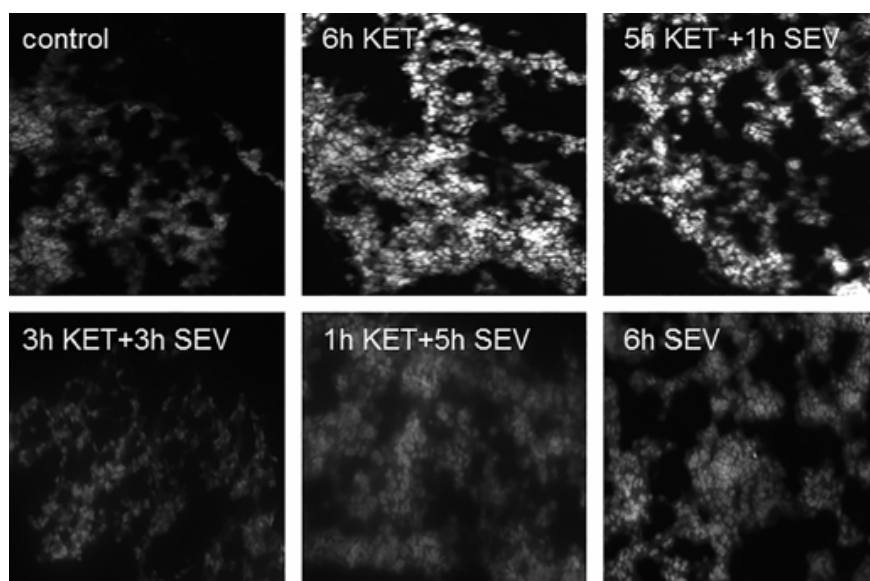


Рис. 2. Влияние севофлурана на окислительный стресс. Адаптировано: J. Wagner et al. [34]

кинов (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF). Ядерный фактор NF-карра В находится в цитоплазме в неактивном состоянии благодаря специфическому ингибиторному белку (inhibitor of nuclear factor kappa B — IκB) [36]. Освободившись от своего ингибитора, NF-карра В поступает в ядро клетки, где участвует в активации генов, ответственных, в том числе за синтез провоспалительных цитокинов [37]. В ряде исследований было показано, что севофлуран защищает от дисфункции эндотелия сосудов, вызванной окислительным стрессом и воспалением, посредством ингибирования ядерного фактора NF-карра В [38].

В исследовании К. А. Boost et al. было продемонстрировано, что 1 МАК севофлурана и изофлурана подавляет воспалительную реакцию в моноцитарных клетках человека за счет уменьшения воспалительных каскадов. При воздействии севофлураном и изофлураном на TNF-стимулированные иммунные клетки ядерная транслокация NF-карра В блокировалась, и данный фактор оставался со своим ингибитором (IκB) в цитоплазме, что приводило к ограниченной продукции провоспалительных цитокинов [39].

В исследовании Jun-tang Li et al. изучалось влияние 1,4 % изофлурана на развитие воспаления и апоптоза в экспериментальной модели ОРДС у мышей [40]. Было обнаружено, что изофлуран ингибировал вызванную воспалением экспрессию и активацию ядерного фактора NF-карра В. Кроме того, изофлуран заметно предотвращал апоптоз легочных клеток у мышей, о чем свидетельствует снижение экспрессии ферментов группы каспаз.

Имеются данные, что севофлуран оказывал прямое ингибирующее действие на передачу сигнала с толл-подобных рецепторов (toll-like receptors — TLR4) на ядерный фактор NF-карра В. Толл-подобный рецептор — мембранный белок, передающий сигнал от антигена внутрь клетки. Таким образом, севофлуран блокирует активацию ядерного фактора NF-карра В как через внутриклеточный путь активации посредством блокирования АФК, так и через внеклеточный путь — через TLR4. Было также показано, что севофлуран снижал воспалительную реакцию, блокируя толл-подобные рецепторы TLR4 и TLR2 [42]. Важно отметить, что толл-подобный рецептор динамически модулируется на разных стадиях сепсиса, и экспериментальные данные показывают, что подавляя TLR-индуцированные воспалительные пути, можно препятствовать прогрессированию сепсиса [43–44].

В исследовании T.J. Gerber et al. показано, что севофлуран усиливал фагоцитоз макрофагов против *E. coli* на 49 % по сравнению с контрольной группой. Авторы сделали вывод, что севофлуран усиливает бактерицидные и противовоспалительные механизмы защиты хозяина при эндотоксемии [45].

Противовирусный эффект ингаляционных анестетиков. В середине 80-х годов прошлого века у ингаляционных анестетиков были выявлены противовирусные свойства [46]. Согласно исследованию E. Vedows et al., вирусы болезни Ньюкасла и кори оказались наиболее чувствительными к воздействию

галотана. Полное ингибирование репликации этих вирусов происходило при 1,6–2,0 % концентрации галотана. Хотя ингибирование репликации всех вирусов было обратимым, полного восстановления синтеза вируса не наблюдалось и после удаления галотана. В другом исследовании было выявлено, что репликацию вируса кори лучше всего подавлял изофлуран [47]. Восстановление синтеза вируса после прекращения воздействия галотана и энфлюрана было быстрым и полным. При изофлуране восстановление синтеза вируса происходило медленнее и не достигало исходных титров.

В исследовании А. М. Penna et al. мышей, инфицированных сублетальной дозой вируса гриппа А, анестезировали галотаном на 2 ч [48]. При сравнении с контрольной группой мышей, которую аналогичным образом заражали и проводили седацию кетаминном, животные, подвергшиеся анестезии галотаном, показали более легкое течение болезни и меньшую гистопатологию легких. Титры вируса через 12 ч после заражения были снижены в группе животных, подвергшихся воздействию галотана. Эти результаты свидетельствуют о том, что галотан снижает легочное повреждение, вызванное вирусом гриппа А, изменяя рекрутирование иммунологических эффекторных клеток в ходе данной инфекции.

К сожалению, в последние десятилетия исследований, посвященных изучению противовирусного действия ингаляционных анестетиков, не проводилось. Имеются только единичные публикации, так в работе N. Togashi et al. (case report) было показано, что после общей анестезии севофлураном у 53-летнего мужчины с герпетическим энцефалитом зафиксировано ускорение восстановления высших функций мозга [49]. В обзоре, посвященном седации севофлураном, у пациентов, находящихся на ИВЛ с ОРДС вследствие новой коронавирусной инфекции, отмечался противовирусный эффект ингаляционных анестетиков [50].

Клинические исследования противовоспалительного действия ингаляционных анестетиков. Клинические исследования, изучающие противовоспалительное действие ингаляционных анестетиков, достаточно малочисленны. В проспективном рандомизированном исследовании лиц, перенесших торакальные операции с одноплеменной искусственной вентиляцией, 40 пациентов были случайным образом распределены на две равные группы, получавшие либо пропофол, либо севофлуран [51]. Выявлено, что уровни IL-6 были значительно выше в группе пропофола, чем в группе севофлурана ($P=0,014$). Индекс оксигенации был значительно ниже в группе пропофола (339 ± 139 ед. против 465 ± 140 ед. $P = 0,021$ соответственно). Количество послеоперационных нежелательных явлений было достоверно выше в группе пропофола. Авторы сделали вывод, что наркоз севофлураном обеспечивает противовоспалительный эффект у пациентов, перенесших торакотомии с одноплеменной ИВЛ.

В другом рандомизированном исследовании 30 пациентов изучался уровень про- и противовоспа-

лительных цитокинов. Всем пациентам было выполнено плановое коронарное шунтирование с использованием искусственного кровообращения в условиях сбалансированной анестезии ксеноном или севофлураном [52]. Было выявлено, что ксенон усиливал послеоперационное повышение уровня провоспалительного цитокина IL-6 по сравнению с севофлураном. Авторы сделали вывод, что по сравнению с севофлураном сбалансированная ксеноновая анестезия вызывает провоспалительные эффекты и подавляет противовоспалительную реакцию у кардиохирургических пациентов, хотя клиническое значение данного феномена остается неизвестным.

В одном из последних исследований [53] изучалось иммуномодулирующее действие севофлурана и десфлурана при трансплантации почки. Авторы исходили из того, что регуляторные Т-клетки (Tregs), т.е. Т-лимфоциты, играют решающую роль в толерантности к трансплантату, а высокий уровень Tregs в периферической крови связан со стабильной функцией почечного трансплантата. Известно, что Т-лимфоциты контролируют силу и продолжительность иммунного ответа через регуляцию функции Т-хелперов и Т-киллеров. Для супрессии иммунного ответа Т-лимфоциты выделяют цитокины, в частности, противовоспалительный цитокин IL-10. Авторы изучали влияние анестезии десфлураном и севофлураном на индукцию Tregs в периферической крови у пациентов, перенесших трансплантацию почки от живого донора. Использовалась 1,0–1,5 минимальная альвеолярная концентрация ингаляционного анестетика в обеих группах. Было выявлено, что десфлуран значимо больше индуцировал увеличение количества Treg в периферической крови после 24-часового воздействия по сравнению с севофлураном, что может быть полезным для использования при трансплантации почки.

В сходном исследовании изучалось влияние прекодиционирования десфлураном на воспалительные показатели у пациентов, перенесших гепатэктомию [54]. Сорок шесть пациентов были рандомизированы в группу лечения десфлураном с помощью фармакологического прекодиционирования путем замены пропофола на десфлуран, вводимого за 30 мин до индукции ишемии с минимальной альвеолярной концентрацией, равной 1. В контрольной группе использовался только пропофол. Авторы сделали выводы, что прекодиционирование десфлураном может уменьшить воспалительную реакцию, связанную с ишемически-реперфузионным повреждением, и сократить продолжительность госпитализации.

В обзоре J. L. Guerrero-Orriach et al. проанализировано, оказывает ли продолжительное использование галогенированных анестетиков в ближайшем послеоперационном периоде кардиопротекторное действие за счет снижения оксидативного стресса, аналогичное тому, которое наблюдалось при интраоперационном их использовании [55]. Были получены обнадеживающие результаты в отношении кондиционирования миокарда, вызванного галоген-

содержащими агентами (севофлураном) при интраоперационном введении и поддерживаемом в ближайшем послеоперационном периоде, по сравнению с использованием внутривенного анестетика пропофола. Продолжительное введение севофлурана в течение первых шести часов после операции, по видимому, является определяющим для достижения послеоперационной кардиопротекции [56].

С апреля 2014 г. по февраль 2016 г. было проведено открытое одноцентровое рандомизированное контролируемое исследование в трех отделениях интенсивной терапии университета Клермон-Ферран (Франция) [57]. Пациенты с ОРДС находились на ИВЛ и получали седацию в течение 48 часов либо мидазоламом, либо севофлураном. Первичным результатом были значения индекса оксигенации на 2-й день. Вторичные конечные точки включали альвеолярные и плазменные уровни цитокинов. В каждой группе было по 25 пациентов. На 2-й день значения индекса оксигенации были выше в группе севофлурана сравнительно с группой мидазолама (205 ± 56 ед. против 166 ± 59 ед. соответственно; $p = 0,04$). Выявлено значительное снижение провоспалительных цитокинов в группе севофлурана по сравнению с группой мидазолама. Серьезных побочных эффектов при применении севофлурана не наблюдалось.

В апреле 2020 г. в университете Цюриха стартовало рандомизированное контролируемое мультицентровое исследование по влиянию севофлурана на течение ОРДС, вызванного новой коронавирусной инфекцией [58]. Результаты планируют опубликовать в 2022 году.

Исследование серии случаев было опубликовано А. Imbernon-Moya et al. по использованию аппликации севофлурана у 30 пациентов с хроническими язвами, вызванными варикозной болезнью [59]. После аппликации севофлураном болевой синдром при очистке ран снизился с $8 \pm 1,3$ см до $0,8 \pm 0,3$ см по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Продолжительность обезболивания колебалась от 8 до 18 часов (в среднем 12 ± 3 ч). Размер раны прогрессивно уменьшался у всех пациентов после двух недель лечения севофлураном. Авторы считают, что эти первоначальные многообещающие результаты будут способствовать дальнейшему изучению местного анальгетического и противовоспалительного использования севофлурана в клинике.

Заключение

В настоящее время экспериментальными исследованиями доказан мощный противовоспалительный эффект ингаляционных анестетиков. Противовоспалительное действие заключается как в снижении выброса АФК, так и в блокировании активации ядерного фактора NF-каппа В. Чем обусловлен столь многогранный противовоспалительный эффект ингаляционных анестетиков, не совсем ясно. Не исключено, что эффект может быть связан с высокой липофильностью данных препаратов. Ингаляционные анестетики, проникая в мембраны клеток, возмож-

но, изменяют архитектуру каналов и рецепторов, расположенных на ее поверхности. Все это может изменять функционирование рецепторов и каналов. Требуется проведение больших клинических рандомизированных, контролируемых исследований по изучению противовоспалительного эффекта ингаляционных анестетиков.

Литература/References

- Новиков В. Е., Левченкова О. С., Пожилова Е. В. Роль активных форм кислорода в физиологии и патологии клетки и их фармакологическая регуляция. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2014; 12: 13-21. doi: 10.17816/RCF12413-21.
- Долинная Н.Г., Кубарева Е.А., Казанова Е.В., Зигангирова Н.А., Народицкий Б.С., Гинцбург А.Л., Орецкая Т.С. Низкомолекулярные ингибиторы различных компонентов сигнального каскада фактора транскрипции NF-κB. *Успехи химии* 2008; 77 (11): 1036-1052.
- Никитин Е.А., Клейменов К.В., Батиенко Д.Д., Акуленко Д.А., Селиверстов П.В., Добрица В.П., Радченко В.Г. Новые подходы к воздействию на патогенетические звенья сепсиса. *Медицинский Совет*. 2019; (21): 240-246. doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-240-246.
- Zhao S., Chen F., Yin Q., Wang D., Han W., Zhang Y. Reactive Oxygen Species Interact With NLRP3 Inflammasomes and Are Involved in the Inflammation of Sepsis: From Mechanism to Treatment of Progression. *Front Physiol*. 2020; 11: 571810. doi: 10.3389/fphys.2020.571810.
- Galley H.F. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis. *Br J Anaesth*. 2011; 107 (1): 57-64. doi: 10.1093/bja/aer093.
- Лихванцев В.В., Скрипкин Ю.В., Ильин Ю.В., Гребенчиков О.А., Шапошников Б.А., Мироненко А.В. Механизмы действия и основные эффекты галогенсодержащих анестетиков. *Вестник интенсивной терапии*. 2013; 3:44-51.
- Лихванцев В.В., Ядгаров М.Я., Di Piazza M., Каданцева К.К. Ингаляционная vs тотальная внутривенная анестезия: где маятник сейчас? (мета-анализ и обзор). *Общая реаниматология*. 2020; 16 (6): 91-104. doi:10.15360/1813-9779-2020-6-91-104.
- Esper T., Wehner M., Meinecke C.D., Rueffert H. Blood/Gas partition coefficients for isoflurane, sevoflurane, and desflurane in a clinically relevant patient population. *Anesth Analg*. 2015; 120 (1): 45-50. doi: 10.1213/ANE.0000000000000516.
- Золотарева Л. С., Папонов О. Н., Степаненко С. М., Исаков А.В. Сравнительная оценка экономической эффективности применения десфлурана и севофлурана в ЛОР-хирургии. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2019; 9 (4): 69-77. doi: 10.30946/2219-4061-2019-9-4-69-77.
- Delgado-Herrera L., Ostroff R.D., Rogers S.A. Ideal Inhalational Anesthetic A Pharmacologic, Pharmacoeconomic, and Clinical Review. *CNS Drug Rev*. 2001; 7 (1): 48-120. doi: 10.1111/j.1527-3458.2001.tb00190.x.
- Mitsuhashi H., Shimizu R., Yokoyama M. Suppressive effects of volatile anesthetics on cytokine release in human peripheral blood mononuclear cells. *International Journal of Immunopharmacology*. 1995; 17 (6): 529-534. doi: 10.1016/0192-0561(95)00026-x.
- Potočnik I., Novak Janković V., Љostarić M., Jerin A., Љtupnik T., Skitek M., Marković-Bohinc J., Klokočičnik T. Antiinflammatory effect of sevoflurane in open lung surgery with one-lung ventilation. *Croat Med J*. 2014; 55 (6): 628-37. doi: 10.3325/cmj.2014.55.628.
- Yue T., Roth Z'graggen B., Blumenthal S., Neff S.B., Reyes L., Booy C., Steurer M., Spahn D.R., Neff T.A., Schmid E.R., Beck-Schimmer B. Postconditioning with a volatile anaesthetic in alveolar epithelial cells in vitro. *Eur Respir J*. 2008; 31 (1):118-125. doi: 10.1183/09031936.00046307.
- Bedirli N., Demirtas C.Y., Akkaya T., Salman B., Alper M., Bedirli A., Pasaoglu H. Volatile anesthetic preconditioning attenuated sepsis induced lung inflammation. *J Surg Res*. 2012; 178 (1): e17-23. doi: 10.1016/j.jss.2011.12.037.
- Plachinta R.V., Hayes J.K., Cerilli L.A., Rich G.F. Isoflurane pretreatment inhibits lipopolysaccharide-induced inflammation in rats. *Anesthesiology*. 2003; 98 (1): 89-95. doi: 10.1097/0000542-200301000-00017.
- Hofstetter C., Boost K.A., Flondor M., Basagan-Mogol E., Betz C., Homann M., Muhl H., Pfeilschifter J., Zwissler B. Anti-inflammatory effects of sevoflurane and mild hypothermia in endotoxemic rats. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007; 51 (7): 893-899. doi: 10.1111/j.1399-6576.2007.01353.x.
- Kawamura T., Kadosaki M., Nara N., Kaise A., Suzuki H., Endo S., Wei J., Inada K. Effects of sevoflurane on cytokine balance in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2006; 20 (4): 503-508. doi: 10.1053/j.jvca.2006.01.011.
- Sedghi S., Kutscher H.L., Davidson B.A., Knight P.R. Volatile Anesthetics and Immunity. *Immunol Invest*. 2017; 46 (8): 793-804. doi: 10.1080/08820139.2017.1373905.
- Mübert J., Zahler S., Becker B.F., Conzen P.F. Inhibition of neutrophil activation by volatile anesthetics decreases adhesion to cultured human endothelial cells. *Anesthesiology*. 1999; 90 (5): 1372-1381. doi: 10.1097/0000542-199905000-00022.
- Herrmann I.K., Castellon M., Schwartz D.E., Hasler M., Urner M., Hu G., Minshall R.D., Beck-Schimmer B. Volatile anesthetics improve survival after cecal ligation and puncture. *Anesthesiology*. 2013; 119 (4): 901-906. doi: 10.1097/ALN.0b013e3182a2a38c.
- Huang Y., Wang X.X., Sun D.D., Zhang Z.X., Yang W.W., Shao T., Han H., Zhang E.F., Pu Z.S., Hou Z.X., Dong H.L., Xiong L.Z., Hou L.C. Sub-anesthesia Dose of Isoflurane in 60 % Oxygen

- Reduces Inflammatory Responses in Experimental Sepsis Models. *Chin Med J (Engl)*. 2017; 130 (7): 840-853. doi: 10.4103/0366-6999.202734.
22. Wang L., Zha B., Shen Q., Zou H., Cheng C., Wu H., Liu R. Sevoflurane Inhibits the Th2 Response and NLRP3 Expression in Murine Allergic Airway Inflammation. *J Immunol Res*. 2018; 2018: 9021037. doi: 10.1155/2018/9021037.
 23. Burburan S.M., Silva J.D., Abreu S.C., Samary C.S., Guimarres I.H., Xisto D.G., Morales M.M., Rocco P.R. Effects of inhalational anaesthetics in experimental allergic asthma. *Anaesthesia*. 2014; 69 (6): 573-582. doi: 10.1111/anae.12593.
 24. Reuter S., Gupta S.C., Chaturvedi M.M., Aggarwal B.B. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? *Free Radic Biol Med*. 2010; 49 (11): 1603-1616. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.09.006.
 25. Vincent H.K., Taylor A.G. Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. *International Journal of Obesity*. 2006; 30 (3): 400-418. doi: 10.1038/sj.ijo.0803177.
 26. Pizzimenti S., Toaldo C., Pettazzoni P., Dianzani M.U., Barrera G. The «two-faced» effects of reactive oxygen species and the lipid peroxidation product 4-hydroxynonenal in the hallmarks of cancer. *Cancers (Basel)*. 2010; 2 (2): 338-363. doi: 10.3390/cancers2020338.
 27. Коленчукова О.А., Савченко А.А., Смирнова С.В. Особенности люминол- и люцегинин-зависимой хемилюминисценции нейтрофильных гранулоцитов у больных хроническим риносинуситом. *Медицинская иммунология*. 2010; 12 (4-5): 437-440.
 28. Minguet G., Franck T., Joris J., Serteyn D. Sevoflurane modulates the release of reactive oxygen species, myeloperoxidase, and elastase in human whole blood: Effects of different stimuli on neutrophil response to volatile anesthetic in vitro. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2017; 30 (4): 362-370. doi: 10.1177/0394632017739530.
 29. Lee Y.M., Song B.C., Yeum K.J. Impact of Volatile Anesthetics on Oxidative Stress and Inflammation. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 242709. doi: 10.1155/2015/242709.
 30. Lee H.T., Emala C.W., Joo J.D., Kim M. Isoflurane improves survival and protects against renal and hepatic injury in murine septic peritonitis. *Shock*. 2007; 27 (4): 373-379. doi: 10.1097/01.shk.0000248595.17130.24.
 31. Wang H., Wang L., Li N.L., Li J.T., Yu F., Zhao Y.L., Wang L., Yi J., Wang L., Bian J.F., Chen J.H., Yuan S.F., Wang T., Lv Y.G., Liu N.N., Zhu X.S., Ling R., Yun J. Subanesthetic isoflurane reduces zymosan-induced inflammation in murine Kupffer cells by inhibiting ROS-activated p38 MAPK/NF-κB signaling. *Oxid Med Cell Longev*. 2014; 2014: 851692. doi: 10.1155/2014/851692.
 32. Mu J., Xie K., Hou L., Peng D., Shang L., Ji G., Li J., Lu Y., Xiong L. Subanesthetic dose of isoflurane protects against zymosan-induced generalized inflammation and its associated acute lung injury in mice. *Shock*. 2010; 34 (2): 183-189. doi: 10.1097/SHK.0b013e3181cffc3f.
 33. Stollings L.M., Jia L.J., Tang P., Dou H., Lu B., Xu Y. Immune Modulation by Volatile Anesthetics. *Anesthesiology*. 2016; 125 (2): 399-411. doi: 10.1097/ALN.0000000000001195.
 34. Wagner J., Strosing K.M., Spassov S.G., Lin Z., Engelstaedter H., Tacke S., Hoetzel A., Faller S. Sevoflurane posttreatment prevents oxidative and inflammatory injury in ventilator-induced lung injury. *PLoS One*. 2018; 13 (2): e0192896. doi: 10.1371/journal.pone.0192896.
 35. Lin X., Ju Y.N., Gao W., Li D.M., Guo C.C. Desflurane Attenuates Ventilator-Induced Lung Injury in Rats with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Biomed Res Int*. 2018; 2018: 7507314. doi: 10.1155/2018/7507314.
 36. Thompson J.E., Phillips R.J., Erdjument-Bromage H., Tempst P., Ghosh S. I kappa B-beta regulates the persistent response in a biphasic activation of NF-kappa B. *Cell*. 1995; 80 (4): 573-82. doi: 10.1016/0092-8674(95)90511-1.
 37. Bates P.W., Miyamoto S. Expanded Nuclear Roles for IκBs. *Science*. 2004; 254: 48. doi: 10.1126/stke.2542004pe48.
 38. Cruz F.F., Rocco P.R., Pelosi P. Anti-inflammatory properties of anesthetic agents. *Crit Care*. 2017; 21: 67. doi: 10.1186/s13054-017-1645-x.
 39. Boost K.A., Leipold T., Scheiermann P., Hoegl S., Sadik C.D., Hofstetter C., Zwissler B. Sevoflurane and isoflurane decrease TNF-alpha-induced gene expression in human monocytic THP-1 cells: potential role of intracellular IκappaBα regulation. *Int J Mol Med*. 2009; 23 (5): 665-671. doi: 10.3892/ijmm_00000178.
 40. Li J.T., Wang H., Li W., Wang L.F., Hou L.C., Mu J.L., Liu X., Chen H.J., Xie K.L., Li N.L., Gao C.F. Anesthetic isoflurane posttreatment attenuates experimental lung injury by inhibiting inflammation and apoptosis. *Mediators Inflamm*. 2013; 2013:108928. doi: 10.1155/2013/108928.
 41. Sun X.J., Li X.Q., Wang X.L., Tan W.F., Wang J.K. Sevoflurane inhibits nuclear factor-κB activation in lipopolysaccharide-induced acute inflammatory lung injury via toll-like receptor 4 signaling. *PLoS One*. 2015; 10 (4): e0122752. doi: 10.1371/journal.pone.0122752.
 42. Rodríguez-González R., Baluja A., Veiras Del Río S., Rodríguez A., Rodríguez J., Taboada M., Brea D., Blvarez J. Effects of sevoflurane postconditioning on cell death, inflammation and TLR expression in human endothelial cells exposed to LPS. *J Transl Med*. 2013; 11: 87. doi: 10.1186/1479-5876-11-87.
 43. Sabroe I., Parker L.C., Dower S.K., Whyte M.K. The role of TLR activation in inflammation. *J Pathol*. 2008; 214 (2): 126-135. doi: 10.1002/path.2264.
 44. Sriskandan S., Altmann D.M. The immunology of sepsis. *J Pathol*. 2008; 214 (2): 211-232. doi: 10.1002/path.2274.
 45. Gerber T.J., Fehr V.C.O., Oliveira S.D.S., Hu G., Dull R., Bonini M.G., Beck-Schimmer B., Minshall R.D.

- Sevoflurane Promotes Bactericidal Properties of Macrophages through Enhanced Inducible Nitric Oxide Synthase Expression in Male Mice. *Anesthesiology*. 2019; 131 (6): 1301-1315. doi: 10.1097/ALN.0000000000002992.
46. Bedows E., Davidson B.A., Knight P.R. Effect of halothane on the replication of animal viruses. *Antimicrob Agents Chemother*. 1984; 25 (6): 719-724. doi: 10.1128/aac.25.6.719.
 47. Knight P.R., Nahrwold M.L., Bedows E. Inhibiting Effects of Enflurane and Isoflurane Anesthesia on Measles Virus Replication: Comparison with Halothane. *Antimicrob Agents Chemother*. 1981; (3): 298-306. doi: 10.1128/AAC.20.3.298.
 48. Penna A.M., Johnson K.J., Camilleri J., Knight P.R. Alterations in influenza A virus specific immune injury in mice anesthetized with halothane or ketamine. *Intervirology*. 1990; 31 (2-4): 188-196. doi: 10.1159/000150153.
 49. Togashi N., Kaida K., Hongo Y., Ogawa G., Ishikawa Y., Takeda K., Kamakura K. A 53-year-old man with herpes encephalitis showing acceleration of improvement in higher brain function after general anesthesia with sevoflurane: a case report. *Rinsho Shinkeigaku*. 2014; 54 (9): 743-746. doi: 10.5692/clinicalneuro.54.743.
 50. Alnouti M., Yousef M., Suleiman B., Jarbeh M.E., Alshawabkeh G., Bsisu I., Santarisi A., Ababneh M. Sedating Mechanically Ventilated COVID-19 Patients with Volatile Anesthetics: Insights on the Last-Minute Potential Weapons. *Sci. Pharm*. 2021; 89: 6. doi: 10.3390/scipharm89010006.
 51. Potočnik I., Novak-Jankovič V., Љостарић М., Jerin A. Antiinflammatory effect of sevoflurane in open lung surgery with one-lung ventilation. *Croat Med J*. 2014; 55 (6): 628-637. doi: 10.3325/cmj.2014.55.628.
 52. Breuer T., Emontz pohl C., Coburn M., Benstoem C., Rossaint R., Marx G., Schdlte G., Bernhagen J., Bruells C.S., Goetzenich A., Stoppe C. Xenon triggers pro-inflammatory effects and suppresses the anti-inflammatory response compared to sevoflurane in patients undergoing cardiac surgery. *Crit Care*. 2015; 19: 365. doi: 10.1186/s13054-015-1082-7.
 53. Chutipongtanate A., Prukviwat S., Pongsakul N., Srisala S., Kamanee N., Arpornsujaritkun N., Gesprasert G., Apiwattanakul N., Hongeng S., Ittichaikulthol W., Sumethkul V., Chutipongtanate S. Effects of Desflurane and Sevoflurane anesthesia on regulatory T cells in patients undergoing living donor kidney transplantation: a randomized intervention trial. *BMC Anesthesiol*. 2020; 20 (1): 215. doi: 10.1186/s12871-020-01130-7.
 54. Koraki E., Mantzoros I., Chatzakis C., Gkiouliava A., Cheva A., Lavrentieva A., Sifaki F., Argiriadou H., Kesisoglou I., Galanos-Demiris K., Bitsianis S., Tsalis K. Metalloproteinase expression after desflurane preconditioning in hepatectomies: A randomized clinical trial. *World J Hepatol*. 2020; 12 (11): 1098-1114. doi: 10.4254/wjh.v12.i11.1098.
 55. Guerrero-Orriach J.L., Carmona-Luque M.D., Gonzalez-Alvarez L. Heart Failure after Cardiac Surgery: The Role of Halogenated Agents, Myocardial Conditioning and Oxidative Stress. *Int J Mol Sci*. 2022; 23 (3): 1360. doi: 10.3390/ijms23031360.
 56. Guerrero Orriach J.L., Galón Ortega M., Ramirez Aliaga M., Iglesias P., Rubio Navarro M., Cruz Macas J. Prolonged sevoflurane administration in the off-pump coronary artery bypass graft surgery: beneficial effects. *J Crit Care*. 2013; 28 (5): 879.e13-8. doi: 10.1016/j.jcrc.2013.06.004.
 57. Jabaudon M., Boucher P., Imhoff E., Chabanne R., Faure J.S., Roszyk L., Thibault S., Blondonnet R., Clairefond G., Guйrin R., Perbet S., Cayot S., Godet T., Pereira B., Sapin V., Bazin J.E., Futier E., Constantin J.M. Sevoflurane for Sedation in Acute Respiratory Distress Syndrome. A Randomized Controlled Pilot Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 195 (6):792-800. doi: 10.1164/rccm.201604-0686OC.
 58. Sevoflurane in COVID-19 ARDS (SevCov): [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04355962). 2020. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04355962> (accessed on 16 October 2020).
 59. Imbernon-Moya A., Ortiz-de Frutos F.J., Sanjuan-Alvarez M., Portero-Sanchez I., Merinero-Palomares R., Alcazar V. Treatment of chronic venous ulcers with topical sevoflurane: a retrospective clinical study. *Br J Anaesth*. 2017; 119 (4): 846-847. doi: 10.1093/bja/aex269.

Ситкин Сергей Иванович (контактное лицо) — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинской университет Минздрава России; 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4; Тел. 8-903-631-284-43; e-mail: sergei_sitkin@mail.ru.

Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки статьи и конфликта интересов.

Поступила 01.10.2022.

А. В. Сунгурова, О. К. Лысенко, А. М. Звягинцев, В. В. Жигулина

*Кафедра биохимии с курсом клинической лабораторной диагностики
 ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинский университет Минздрава России*

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ НОЧНОГО СНА СТУДЕНТОВ ТВЕРСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА В ПЕРИОД ЗИМНЕЙ И ЛЕТНЕЙ ЭКЗАМЕНАЦИОННЫХ СЕССИЙ

В статье приведены результаты исследования качества жизни с использованием опросника SF-36 и продолжительности ночного сна 140 студентов Тверского ГМУ в период зимней и летней экзаменационных сессий. Анализ результатов проведен в двух группах студентов, получивших оценки «4» и «5» и оценки «2» и «3» с учетом выработки мелатонина и осведомленности респондентов о гормоне мелатонине и его препаратах. Показано, что качество жизни студентов в период зимней и летней экзаменационных сессий зависит от их эмоционального состояния, а также от степени усталости, которая накапливается к концу учебного года, в связи с чем возрастает потребность во сне.

Ключевые слова: студенты, экзаменационная сессия, мелатонин, сон, качество жизни.

A. V. Sungurova, O. K. Lysenko, A. M. Zvyaginzev, V. V. Zhigulina

Tver State Medical University

QUALITY OF LIFE AND DURATION OF NIGHT SLEEP OF STUDENTS OF TVER STATE MEDICAL UNIVERSITY DURING THE WINTER AND SUMMER EXAM SESSIONS

The article presents the results of a study of the quality of life using the SF-36 questionnaire and the duration of night sleep of 140 students of the Tver State Medical University during the winter and summer examination sessions. The analysis of the results was carried out in two groups of students — those who received grades «4» and «5» and grades «2» and «3», taking into account the production of melatonin and the respondents' awareness of the hormone melatonin and its preparations. It is shown that the quality of life of students during the winter and summer examination sessions depends on their emotional state, as well as on the degree of fatigue that accumulates by the end of the academic year, and therefore, the need for sleep increases.

Key words: students, examination session, melatonin, sleep, quality of life.

Введение

Полноценный ночной сон — один из важнейших факторов, обеспечивающих работоспособность человека, который определяется метаболизмом ряда веществ, в частности мелатонином — гормоном эпифиза. Он вырабатывается в организме из аминокислоты триптофана в темное время суток под действием смены дня и ночи [1–3]. Наибольшая концентрация гормона отмечена с часу ночи до 5 утра. Мелатонин действует на рецепторы двух типов — MT₁ и MT₂ (в первом случае угнетает электрическую активность мозга, во втором — сдвигает фазы цикла сон-бодрствование), поэтому его влияние является как снотворным, там и хронобиологическим [4–5]. Мелатонин играют ведущую роль в регуляции циркадианных ритмов [6–8].

Действие мелатонина на человеческий организм необычайно многогранно и продолжает активно изучаться. Так, установлено, что гормон проявляет сильные антиоксидантные свойства и влияет на иммунную систему: контролирует врожденный и адаптивный иммунный ответ, регулирует аутофагию [2,

4]. Эти свойства мелатонина могут помочь в терапии пациентов с COVID-19 за счет подавления цитокинового шторма. Выявлен бактерицидный эффект нейрого르몬а в отношении микобактерий туберкулеза грамположительных и грамотрицательных бактерий, устойчивых ко многим лекарственным средствам, в том числе и возбудителей госпитальной инфекции [2].

Мелатонин играет важную роль при неврологических расстройствах — у пациентов с различными патологиями его уровень в организме снижен, а также нарушены циркадные ритмы. Нарушение режима сна может способствовать развитию ожирения и инсулинорезистентности в связи с ночным подъёмом выработки лептина — регулятора обмена углеводов. Гормон эффективен против вирусов, воспалений, гипертонии, стресса [2, 4]. Исследуется взаимосвязь мелатонина с формированием метастазов раковых опухолей. Так, доказано подавление им молекулярных механизмов метастазирования, предотвращение попадания измененных клеток в кровеносное русло [1].

Целью исследования стала оценка зависимости качества жизни студентов, обучающихся на «хорошо» и «отлично» и получающих оценки «удовлетворительно» и «неудовлетворительно», от продолжительности ночного сна в период летней и зимней экзаменационных сессий, также уровня их осведомленности о мелатонине и его препаратах.

Материалы и методы исследования

Проведен опрос 140 студентов Тверского ГМУ второго-шестого курсов педиатрического, стоматологического, лечебного и фармацевтического факультетов. Были собраны данные о времени их отхода ко сну, продолжительности ночного сна, результатах экзаменационных сессий (зимней сессии 2022 года и летней сессии 2021 года), а также об их осведомленности о роли мелатонина в организме, препаратах мелатонина и их применении. Для оценки качества жизни студентов был использован адаптированный опросник SF-36 (Medical Outcomes Study 36-item short form health survey), содержащий сведения о 8 сферах здоровья, которые наиболее часто измеряют в популяционных исследованиях для общей самооценки здоровья в динамике. Опросник включает в себя 36 пунктов, сведенных в 8 шкал, каждая из которых объединяет в себе от 2 до 10 пунктов. Предусмотрена специальная система обработки баллов: максимальное число баллов (100) характеризует наилучшее состояние качества жизни, а минимальное (0 баллов) свидетельствует о наихудшем состоянии параметров качества жизни. Значение в 50 баллов принято за среднее. Обработка данных осуществлялась методами описательной медицинской статистики.

Анкеты опрошенных студентов были разделены на 2 группы. К первой группе отнесли студентов, получивших оценки «4» и «5», ко второй группе отнесли студентов, получивших оценки «2» и «3» по итогам летней и зимней сессий. В соответствии с опросником SF-36 было подсчитано 8 критериев и общий уровень качества жизни (в баллах) для студентов обеих групп в период зимней и летней сессий.

Показатель качества жизни рассчитывался как сумма критериев «общее физическое благополучие» и «общее душевное благополучие».

Результаты и обсуждение

Для студентов обеих групп показатели качества жизни заметно не различались при исследовании в период зимней и летней сессий (рис. 1). При этом показатели качества жизни у студентов, получивших оценки «2» и «3», был несколько ниже.

Продолжительность ночного сна у студентов первой группы в период зимней сессии в среднем составила $6,42 \pm 0,32$ час, в период летней — $7,23 \pm 0,36$ час; у студентов второй группы — $5,29 \pm 0,27$ час и $6,75 \pm 0,34$ час соответственно (рис. 2).

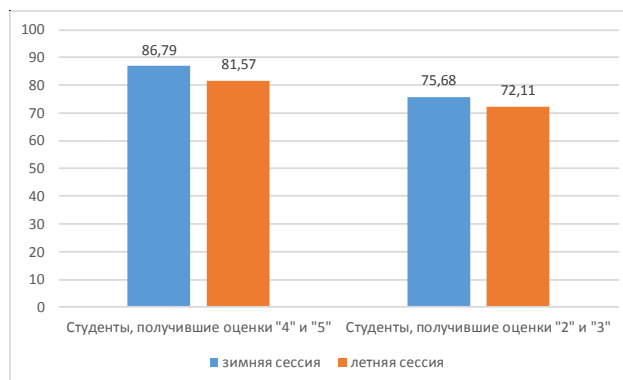


Рис. 1. Показатели качества жизни студентов в период зимней и летней сессии

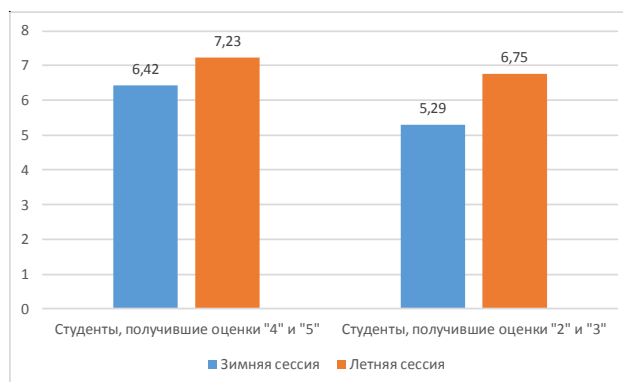


Рис. 2. Продолжительность ночного сна у студентов в период зимней и летней сессии

При этом показано, что студенты и первой, и второй групп в период летней сессии имели большую продолжительность ночного сна, чем в период зимней. Данное явление противоречит зависимости выработки мелатонина от уровня освещенности: в зимнее время длительность выработки мелатонина в организме больше в связи с коротким световым днём. В летнее время из-за увеличения светового дня снижается длительность выработки мелатонина клетками организма. Однако студенты тратили летом больше времени на сон, чем зимой.

Также наблюдается прямая зависимость полученных оценок от продолжительности сна: чем меньше длительность сна, тем ниже были оценки, полученные в период экзаменационной сессии. Можно предположить, что на оценку студента в большей степени влияло качество жизни (как в период зимней, так и летней сессии), а не продолжительность сна. Вероятно, к концу учебного года (период летней сессии) качество жизни ухудшалось в связи с накопившейся за оба семестра усталостью, в связи с чем и наблюдается потребность в увеличении продолжительности ночного сна в период летней сессии.

Для более детальной оценки качества жизни была произведена интерпретация 8 шкал опросника SF-36. В ходе обработки данных анкетирования по итогам зимней сессии были получены следующие результаты (рис. 3).

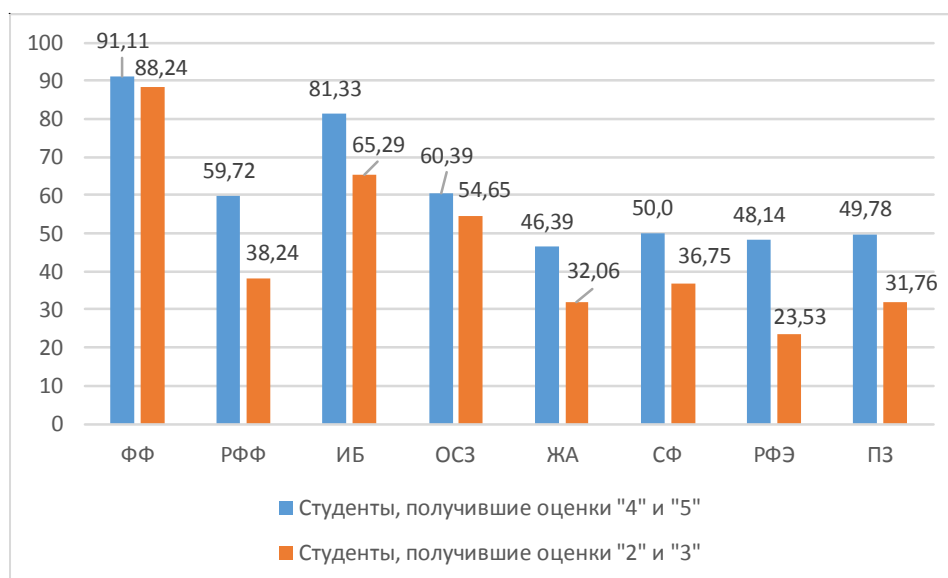


Рис. 3. Показатели качества жизни по шкалам опросника SF-36 у студентов в период зимней сессии

У студентов наблюдаются высокие показатели физического функционирования, свидетельствующие, что физическая активность студентов не ограничивается уровнем здоровья. Высокие показатели интенсивности боли указывают на значительную выраженность боли, ограничивающую повседневную деятельность, что в молодежной среде требует специальной детализации ее характеристик. Показатели, характеризующие общее состояние здоровья студентов, демонстрируют уровень выше среднего значения. Уровень ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием для студентов, получивших оценки «4» и «5» (59,72 баллов) выше, чем для успевающих на «2» и «3» (38,24 баллов), что свидетельствует о значительном ограничении физического состояния последних в период зимней сессии. По шкалам, характеризующим жизненную активность, социальное функционирование, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, психическое здоровье, студенты первой группы продемонстрировали средние уровни значений, в отличие от студентов второй группы, показатели которых были существенно ниже. Это указывает на утомление, чувство обесценивания, ограничение социальных контактов, ограничение в выполнении повседневной работы, ухудшение эмоционального состояния, наличие депрессивных, тревожных переживаний, психическое неблагополучие последних. В целом отмечается снижение всех показателей у студентов, имеющих оценки «2» и «3», по сравнению с теми, кто учится с оценками «4» и «5». Это свидетельствует, что экзаменационная сессия является стрессовой ситуацией для студентов второй группы в большей степени, чем для первой, либо их стрессоустойчивость находится на более низком уровне.

Анализ данных анкетирования по летней сессии представлен на рисунке 4.

Уровень физического функционирования студентов в период летней сессии также остался высоким. Повысился уровень индекса боли — с 81,33 до 84,0 для студентов первой группы и с 65,29 до 85,5 для студентов второй группы. Для студентов, получивших «4» и «5» в период летней экзаменационной сессии, на более низком уровне зарегистрированы показатели ролевого функционирования, социального функционирования, свидетельствующие об ограничении повседневной деятельности, ограничении социальных контактов вследствие физического и эмоционального состояния. В то же время для студентов, получивших «2» и «3», указанные показатели значительно возросли по сравнению с зимней сессией (РФФ — с 38,24 до 56,82 баллов; РФЭ — с 23,53 до 51,52 баллов, СФ — с 36,75 до 66,48 баллов соответственно). Студенты данной группы в период летней сессии более активно занимались повседневной деятельностью, больше взаимодействовали с окружающими людьми. В период летней сессии жизненная активность у студентов обеих групп была выше (её уровень поднялся для успевающих на «4» и «5» с 46,39 до 53,85 баллов, а для успевающих на «2» и «3» с 32,06 до 52,27 баллов). Это свидетельствует, что респонденты в этот период чувствовали себя более бодрыми, полными сил и энергии. Также увеличились и показатели, характеризующие общее состояние здоровья (с 60,39 до 63,92 баллов для успевающих на «4» и «5» и с 54,65 до 60,78 баллов для успевающих на «2» и «3»). Выравнивание показателя, оценивающего психическое здоровье, у студентов обеих групп (56,92 и 56,73 баллов соответственно) свидетельствует об их хорошем настроении, преобладании положительных эмоций. Вероятно, что повышение качества жизни студентов в период летней сессии связано с их эмоциональным состоянием, обусловленным природными и погодными условиями и ожиданием предстоящего периода отдыха.

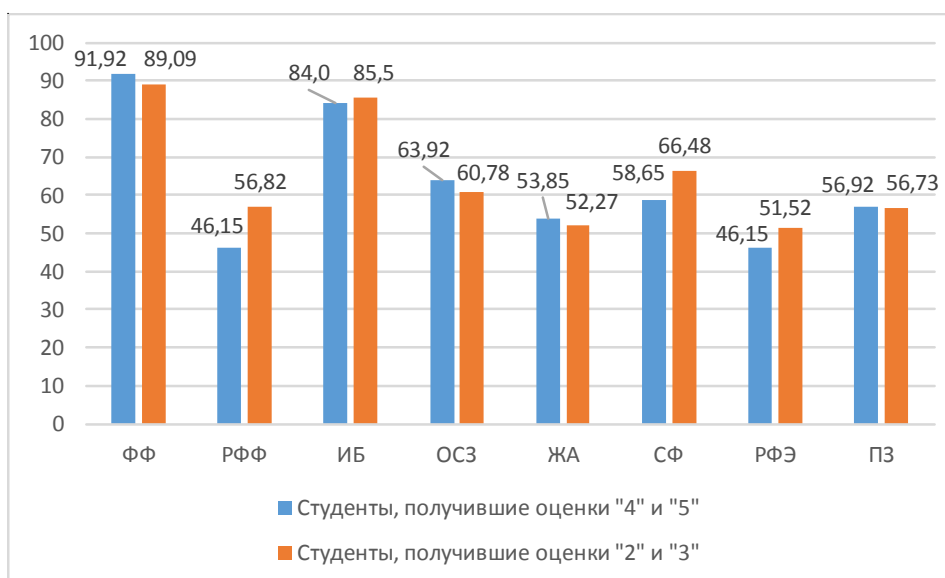


Рис. 4. Показатели качества жизни по шкалам опросника SF-36 у студентов в период зимней сессии

В ходе анкетирования также был установлен уровень распространенности знаний среди студентов Тверского ГМУ о препаратах мелатонина. Так, 56 студентов (40 % опрошенных) знакомы с участием мелатонина в формировании ночного сна, но назвать конкретные препараты смогли только 44 студента (31,4 %). Студенты, не имевшие знаний о мелатонине и его действии, получали разнообразные оценки — от «2» до «5» (рис. 5).

Самыми известными студентам препаратами мелатонина являются: Мелаксен, Циркадин, Мелатонин-С3, Меларена, Меладепт, Гармония сна, Мелатонин, Мелатонин Эвалар (рис. 6).

Для улучшения качества сна и засыпания препараты мелатонина по медицинским показаниям применяли 8 студентов (5,7 % респондентов). Примечательно, что 4 человека (2,9 % опрошенных) считают применение данного препарата в обычных для человека условиях неоправданным, а его действие на организм негативным (нарушение работы эндокринной системы), что значимо в случаях чрезмерного употребления препарата.

В целом уровень знаний студентов о гормоне мелатонине и его действии на организм, по данным анкетирования, был оценен как высокий: студентам известно не только о его влиянии на сон, но и его противоопухолевом, иммуностимулирующем, антиоксидантном действии и влиянии на метаболизм организма, артериальное давление. При этом 24 человека (17,1 % респондентов) не имеют знаний о гормоне мелатонине. Данные студенты в ходе зимней и летней сессии получили оценки «3», «4» и «5», то есть, уровень распространенности знаний студентов о мелатонине и его препаратах на качество жизни студентов влияния не оказывает.



Рис. 5. Показатели осведомленности студентов о препаратах мелатонина

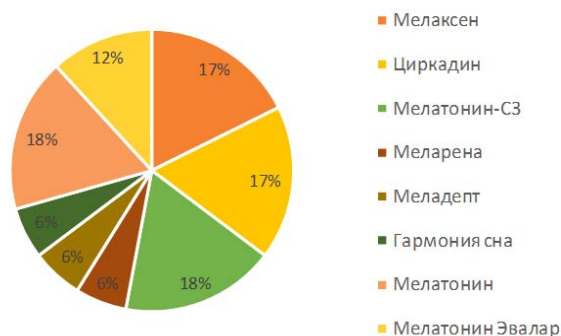


Рис. 6. Самые известные студентам препараты мелатонина

Заключение

Исследования показали, что качество жизни студентов в период зимней и летней экзаменационных сессий зависит от их эмоционального состояния, степени усталости, которая накапливается к концу учебного года, в связи с чем, возрастает потребность во сне. В целом уровень показателей качества жизни студентов Тверского ГМУ в период летней сессии выше, чем в период зимней сессии. Причем в зимнюю сессию показатели по всем 8 шкалам опросника SF-36 у студентов, получивших оценки «удовлетворительно» и «неудовлетворительно» ниже, чем у тех, кто обучается на «хорошо» и «отлично», а в летнюю сессию значительно повышаются. Осведомленность студентов об эффектах мелатонина и его препаратах не превышает 40 %.

Литература/References

1. Захаров А.В., Хивинцева Е.В., Пятин В.Ф., Сергеева М.С., Антипов О.И. Мелатонин — известные и новые области клинического применения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017; 117 (4-2): 74-78.
2. Лебеденко А.А., Семерник О.Е., Емельянова В.В., Казимурзаева К.С., Рудякова В.С. Роль мелатонина в регуляции иммунного ответа. Вестник ВолгГМУ. 2021; 78 (2): 3-8.
3. Мичурина С.В., Васендин Д.В., Ищенко И.Ю. Физиологические и биологические эффекты мелатонина: некоторые итоги и перспективы изучения. Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. 2018; 104 (3): 257-271.
4. Самойлов А.С., Рылова Н.В., Жолинский А.В. Применение мелатонина для профилактики и лечения нарушения циркадных ритмов. Практическая медицина. 2021; 19 (2): 34-38.
5. Belloch F.B., Beltrón E., Venzala E., Montalt-Tordera J., Diaz-Perdigyn T., Cecon E., Puerta E., Delagrangre P., Tordera R.M. Primary role for melatonin MT₂ receptors in the regulation of anhedonia and circadian temperature rhythm. Eur Neuropsychopharmacol. 2021; 44: 51-65. doi: 10.1016/j.euroneuro.2020.12.012.
6. Ma Q., Reiter R.J., Chen Y. Role of melatonin in controlling angiogenesis under physiological and pathological conditions. Angiogenesis. 2020; 23(2): 91-104. doi: 10.1007/s10456-019-09689-7.
7. Mirza-Aghazadeh-Attari M., Reiter R.J., Rikhtegar R., Jalili J., Hajalioghli P., Mihanfar A., Majidinia M., Yousefi B. Melatonin: An atypical hormone with major functions in the regulation of angiogenesis. IUBMB Life. 2020; 72 (8):1560-1584. doi: 10.1002/iub.2287.
8. Reiter R.J., Rosales-Corral S., Sharma R. Circadian disruption, melatonin rhythm perturbations and their contributions to chaotic physiology. Adv Med Sci. 2020; 65(2): 394-402. doi: 10.1016/j.advms.2020.07.001.

Жигулина Вероника Валентиновна (контактное лицо) — к.б.н., доцент кафедры биохимии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России; 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4; Тел. 8-905-601-11-72; e-mail: jerlan-1991-2006@list.ru.

Поступила 28.05.2022.

А. А. Юсуфов¹, Н. В. Цветкова¹, М. В. Шнейвайс¹, А. О. Шнейвайс², В. А. Шнейвайс³,
З. А. Юсуфов⁴

¹ Кафедра лучевой диагностики

ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России,

² ГБУЗ «Детская областная клиническая больница», Тверь,

³ ООО «Клиника Эксперт Тверь»,

⁴ МОУ «Тверской лицей»

ИСТОРИЯ КАФЕДРЫ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ ТВЕРСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Статья посвящена истории становления и развития кафедры лучевой диагностики в Тверском государственном медицинском университете с момента ее создания до настоящего времени. Особое внимание уделено биографии и научной деятельности заведующих кафедрой.

Ключевые слова: Тверской государственный медицинский университет, история, кафедра лучевой диагностики, рентгенология, ультразвуковая диагностика, преподавание.

A. A. Yusufov¹, N. V. Tsvetkova¹, M. V. Shneivays¹, A. O. Shneivays², V. A. Shneivays³,
Z. A. Yusufov⁴

¹ Tver State Medical University,

² Children's Regional Clinical Hospital, Tver,

³ Clinic «Expert-Tver»,

⁴ Tver Lyceum

HISTORY OF THE DEPARTMENT OF RADIATION DIAGNOSTICS OF TVER STATE MEDICAL UNIVERSITY

The article is devoted to the history of the formation and development of the Department of Radiation Diagnostics at the Tver State Medical University from its inception to the present. Particular attention is paid to the biography and scientific activities of the heads of the department.

Key words: Tver State Medical University, history, department of radiation diagnostics, radiology, ultrasound diagnostics, teaching.

Введение

История Калининского государственного медицинского института (КГМИ) начинается с переезда в 1954 году в город Калинин Ленинградского Государственного медицинского стоматологического института (ЛГМСИ) [1–6]. Кафедра лучевой диагностики является преемницей кафедры медицинской рентгенологии и радиологии ЛГМСИ. В 50-е годы наряду с расширением лечебной сети продолжалось и восстановление разрушенных во время Великой Отечественной войны больниц. Так, вводится в строй областная больница № 1. Рост количества медицинских учреждений обострил проблему нехватки медицинских кадров, а именно — врачей [5, 6]. В связи с этим заведующий облздравотделом В. Н. Курушин выступил инициатором открытия в городе Калинине медицинского института с двумя факультетами — стоматологическим и лечебным. Огромную работу по переезду ЛГМСИ в Калинин возглавил его ректор Рафаил Иванович Гаврилов, который был директором вновь создаваемого вуза в 1954–1957 годах [2, 3, 5].

Цель исследования: изучение истории кафедры лучевой диагностики Тверского государственного медицинского университета (ТГМУ) от момента ее создания до настоящего времени.

Материалы и методы

Проведено обзорно-аналитическое исследование материалов архивов, научной литературы, публикаций, фотодокументов, характеризующих деятельность кафедры лучевой диагностики Тверского ГМУ, проанализированы и обобщены данные биографий заведующих и сотрудников кафедры.

Результаты и обсуждение

В первые годы существования КГМИ преподавание рентгенологии проводилось на кафедре пропедевтики внутренних болезней в качестве модуля. В 1956 г. заведующим курсом рентгенологии стал профессор Владимир Петрович Грацианский (1900–1963), который организовал самостоятельную кафедру рентгенологии и радиологии с проведением обучения студентов и повышения квалификации

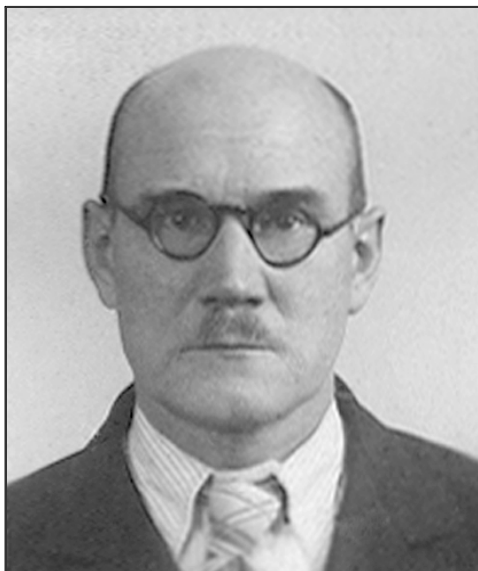


Рис. 1. Владимир Петрович Грацианский



Рис. 2. Воскресенский
 Михаил Николаевич



Рис. 3. Кочергин Владимир
 Николаевич

врачей. В то время кафедра располагалась на первом этаже главного корпуса института, где проводились практические занятия по рентгенологии. Заслугой В.П. Грацианского является организация клинических баз кафедры в рентгеновских кабинетах онкологического диспансера г. Калинина, 1-й городской больницы и санатория «Черногубово» [5].

Владимир Петрович Грацианский (1900–1963) родился в 1900 году в г. Рославле Смоленской области. В 1926 году окончил Военно-медицинскую академию в г. Ленинграде и был направлен в Бобруйский военный госпиталь, где работал ординатором, а затем заведующим рентгеновским кабинетом, выполняя одновременно обязанности врача 22-го стрелкового полка. С 1930 г. по 1936 г. заведовал рентгеновским кабинетом в Институте хирургического туберкулеза. С 1936 г. по 1948 г. работал в 1-ом Ленинградском медицинском институте, где занимал должности ассистента, а затем доцента и исполняющего обязанности заведующего курсом рентгенологии (рис. 1).

С 1948 года — заведующий рентгенологическим отделением Института хирургического туберкулеза и костно-суставных заболеваний (г. Ленинград). С 14 ноября 1955 г. он начал работать в КГМИ, сначала в должности профессора кафедры пропедевтики внутренних болезней по курсу рентгенологии и радиологии, а с 1 сентября 1956 г. — в должности заведующего кафедрой рентгенологии с медицинской радиологией. Профессор занимался повышением квалификации врачей-рентгенологов города Калинина и области, в течение 1,5 лет являлся Ученым секретарем Совета института. Профессор В.П. Грацианский обладал прекрасным бархатным тембром голоса, ему поручали чтение ректорских приказов на ученых советах. В 1939 г. после защиты диссертации присвоена ученая степень кандидата медицинских наук. В 1952 г. присвоена ученая степень доктора медицинских наук, в 1955 г. был утвержден в ученом звании профессора. Профессор В. П. Грацианский — автор множества научных статей и трех

монографий. Он был крупным специалистом в области рентгенологии, за время работы в институте выполнил ряд исследований, имеющих большое научное значение в области рентгенодиагностики костной патологии, и в частности, костно-суставного туберкулеза. В соавторстве с Г. А. Зедгенидзе и Ф. Ф. Сивенко выпустил в 1958 г. руководство «Рентгенодиагностика костно-суставного туберкулеза», а в 1966 году в соавторстве с Хохловым — «Диагностика начальных форм костно-суставного туберкулеза». Им был создан ряд монографий по костной патологии, в частности «Рентгенодиагностика варусных деформаций шейки бедра» (1958 г.).

Позднее на кафедре начали проводиться практические занятия не только по рентгенологии, но и по радиологии. Основным преподавателем радиологии, работающим на базе онкологического диспансера, был Николай Николаевич Мазовка, автор ряда методик лучевого лечения рака мочевого пузыря. Техническое обеспечение занятий на кафедре и клинических базах обеспечивал высококвалифицированный рентгентехник А. М. Медведев.

С 1960 г. заведующим кафедрой стал ветеран Великой отечественной войны **Воскресенский Михаил Николаевич (1895–1980)**. Он родился в г. Кашине Калининской области 18 июля 1895 года. В 1919 г. окончил Военно-медицинскую академию в Ленинграде и был зачислен в ряды РККА в качестве военного врача и служил в армии до 1931 г. С 1919 г. по 1922 г. был ординатором полевых запасных госпиталей 907-й и 426-й армий, действовавших на Северном фронте. В 1921 г. был направлен на курсы усовершенствования при Военно-медицинской академии и после окончания курсов был назначен ординатором, а затем заведующим рентгенологического отделения Гурзуфской военно-курортной станции РККА. В 1931 г. после увольнения из рядов РККА работал заведующим рентгенологическим отделением горбольницы в г. Новом Петергофе. В 1935 г. М. Н. Воскресенский — заведующий рентгеновским отделением больницы в г. Актюбинске, откуда



Рис. 4. Кочергин В.Н. Работа над докторской диссертацией



Рис. 5. Кафедра рентгенологии и радиологии 07.11.1984 г. Первый ряд: лаб. О. И. Борисова, ст. лаб. Е. М. Соколова, внучка и дочь проф. Кочергина. Второй ряд: доц. В. Ю. Доманский, доц. Ю. К. Сорокин, проф. В. Н. Кочергин

в июле 1941 г. был призван на фронт и назначен начальником рентгенотделения эвакогоспиталя № 3601. В 1948 г. он переведен на должность заместителя директора по научной части Воронежского научно-исследовательского рентгено-радиологического и онкологического института. В 1948 г. Михаил Николаевич защитил кандидатскую диссертацию «Течение первичной атипичной пневмонии у амбулаторных больных по данным рентгенологических наблюдений» и в период с 1953 по 1955 г. читал курс лекций по рентгенологии в Воронежской государственном медицинском институте, в 1957 г. перешел на работу в КГМИ на должность ассистента кафедры рентгенологии и медицинской радиологии. С 1959 г. назначен временно исполняющим обязанности заведующего кафедрой. Награжден медалями «За победу над Германией» и «За доблестный труд в ВОВ 1941–45 гг.». Также награжден значком «Отличник здравоохранения» (рис. 2).

Особое внимание Михаил Николаевич уделял улучшению рентгенодиагностики остеогенных сарком, что нашло отражение в его многочисленных публикациях (всего 16 публикаций). Это был высокообразованный врач, истинный подвижник своего дела и настоящий русский интеллигент. По его инициативе был расширен преподавательский состав кафедры, в частности, им был подготовлен через целевую аспирантуру ассистент кафедры Владимир Алексеевич Шевченко [5, 6].

В период с 1967 по 1988 гг. кафедру возглавлял **Кочергин Владимир Николаевич (1922–2013)**. Он родился 9 июня 1922 года в г. Белорецке (Башкирия). До призыва в ряды РККА в 1942 г. работал преподавателем в школе, по окончании бронетанковой школы участвовал в боях на Северо-Западном фронте. В конце 1943 г. получил тяжелое ранение, по выздоровлении в 1944 г. поступил и в 1949 г. окончил Ташкентский государственный медицинский институт по специальности «лечебное дело» с отличием. От студенческих лет остался интересный документ: конспекты по военной топографии, медицинской службе строевого пол-

ка, тактике и стратегии введения боя. С 1949 по 1952 гг. работал практическим врачом. В 1953 г. Владимир Николаевич поступил в клиническую ординатуру московского ЦИУ. Его кандидатская диссертация «Профессиональные дерматиты» защищена в 1957 г. в Ташкентском медицинском институте. В мае 1957 г. он организовал и в течение 10 лет был заведующим кафедрой рентгенологии и радиологии Андижанского медицинского института. С 1967 по 1988 гг. работал заведующим кафедрой рентгенологии и медицинской радиологии КГМИ (рис. 3).

Докторская диссертация «Эндемический гипотиреоз и его влияние на течение костно-суставного туберкулеза у детей и подростков» защищена в 1970 г. в Московском НИИ рентгенодиагностики (рис. 4).

С 1989 г. В. Н. Кочергин — профессор-консультант кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии Тверской медицинской академии. Его научные исследования посвящены разработке методов раннего выявления костно-суставного туберкулеза и его лечения. Профессор В. Н. Кочергин — автор 142 научных публикаций, 2 изобретений. В.Н. Кочергин — участник Великой Отечественной войны, награжден орденами Красной Звезды и Отечественной войны 1 степени и 7 медалями.

В этот период существования кафедры следует отметить работу целой группы рентгенолаборантов — Н. Д. Левинской, С. С. Некрасовой, В. А. Синициной, О. И. Борисовой, Е. М. Соколовой, З. В. Волконской (рис. 5).

Сменяя друг друга, они трудились в условиях профессиональной вредности, вели большую общественную работу. В этот период увеличился и штат преподавателей. На кафедру пришел Ю. К. Сорокин, который защитил кандидатскую диссертацию «Применение электрорентгенографии в диагностике ХНЗЛ», и В. Ю. Доманский, который значительно модернизировал преподавание медицинской радиологии. В 1984 г. в очную аспирантуру на кафедру по-



Рис. 6. Доманский Виктор Юрьевич

ступил рентгенолог-ангиолог А. А. Соколов, защитивший кандидатскую диссертацию в 1988 г. «Рентгеноэндоваскулярная окклюзия опухолей почек и профилактика возможных осложнений», а в 2002 г. — докторскую диссертацию «Варикозное расширение гонадных вен и его рентгеноэндоваскулярное лечение» [5, 6].

В 1988 г. кафедру возглавил **Виктор Юрьевич Доманский (1936–2002)**. Родился в селе Соболевка Винницкой области 28 октября 1936 г. В 1960 г. после окончания общемедицинского факультета Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова служил врачом на кораблях Тихоокеанского флота. С 1961 по 1964 г. работал рентгенологом в Рыбинском госпитале для инвалидов Отечественной войны. В 1964–1967 гг. обучался в аспирантуре при Центральном рентгено-радиологическом институте МЗ СССР (Ленинград) и до 1969 г. работал в нем в должности младшего научного сотрудника. В 1969–1975 годах — ассистент, а затем старший преподаватель кафедры патологической физиологии КГМИ; с 1975 года — ассистент, с 1983 года — доцент и с 1988 года — заведующий кафедрой рентгенологии и медицинской радиологии Тверской медицинской академии. Его научные исследования посвящены патофизиологическим и биофизическим аспектам лучевых воздействий и проблемам клинического применения новых методов лучевой диагностики. Кандидатскую диссертацию «Состояние пристеночного пищеварения при воздействии на организм ионизирующей радиации по данным исследования инвертазной и амилолитической активности» защитил в 1967 году. Докторскую диссертацию «Мембранные феномены опосредованного типа в клетках периферической крови после лучевой терапии злокачественных новообразований» защитил в ЦНИРРИ МЗ РФ в 1993 году. Он автор 100 публикаций и 3 изобретений (рис. 6).

Перейдя на кафедру рентгенологии и медицинской радиологии, Виктор Юрьевич значительно улучшил преподавание медицинской радиологии, создав методическое пособие для самостоятельной работы студентов по лучевой терапии и радионуклидной диагностике. Он также ввел в практику преподавания обязатель-

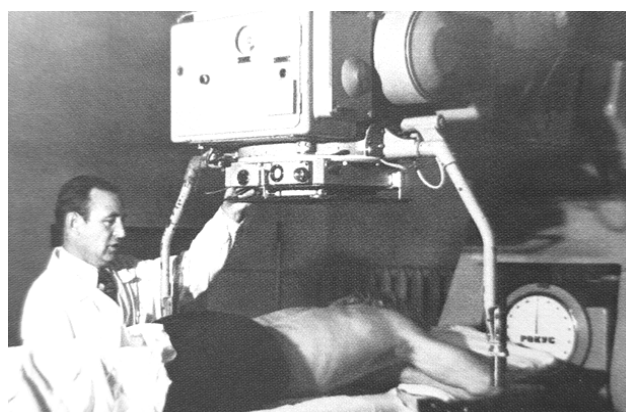


Рис. 7. В.Ю. Доманский на теоретических и практических занятиях по радиологии

ную курацию студентами онкологических больных с оформлением предполагаемого плана лечения в виде кураторского листа. При нем впервые на кафедре было введено преподавание лучевой диагностики заболеваний, встречающихся в странах с жарким и тропическим климатом. Опыт преподавания этого раздела лучевой диагностики иностранным студентам был опубликован в литературе. Под его руководством кафедра рентгенологии и радиологии значительно расширилась. В частности, был организован спецкурс для студентов стоматологического факультета по рентгеностоматологии, а также в 1994 году был открыт курс лучевой диагностики постдипломного образования и повышения квалификации для врачей лучевой диагностики. Виктор Юрьевич первым увидел перспективу и необходимость преподавания на кафедре кроме рентгенодиагностики всех методов лучевой диагностики в их интеграции. По его инициативе кафедра рентгенологии и медицинской радиологии была переименована в кафедру лучевой диагностики и лучевой терапии. Виктор Юрьевич много лет возглавлял методический совет вуза (рис. 7).

Виктор Юрьевич Доманский явился инициатором появления и использования компьютерной техники на кафедре и организатором компьютерного класса. Помимо преподавания он уделял много внимания обучению среднего звена рентгенологической службы в Тверском медицинском колледже и был председателем экзаменационной комиссии. Он пользовался большим уважением медицинской общественности Тверской области и за ее пределами. Виктор Юрьевич Доманский активно занимался научной работой сам и руково-

дил научной работой коллектива кафедры. Под его руководством на кафедре было защищено 5 кандидатских и 3 докторских диссертации. Виктор Юрьевич возглавлял заседания Областного научного общества рентгенологов, успешно обобщая научный и практический материал кафедральных работников и практических врачей. Научной и учебной базой кафедры является отделение лучевой диагностики в Клинике ТГМУ. Доманский В. Ю. принял непосредственное участие в организации отделения лучевой диагностики в открывшемся в 2004 году лечебно-диагностическом центре академии, приобретении оборудования для отделения лучевой диагностики, в то время это было самое совершенное оборудование, включая МРТ открытого типа.

Сотрудники кафедры лучевой диагностики помнят и чтят заветы Виктора Юрьевича Доманского, сохраняют заложенные им демократические принципы руководства кафедрой, методический и научный потенциал в преподавании лучевой диагностики и лечении онкологических больных. Профессор В. Ю. Доманский награжден значком «Отличник здравоохранения».

В интересах улучшения лучевой диагностики в практическом здравоохранении Виктор Юрьевич успешно освоил совершенно новый для того времени метод ультразвуковой диагностики и внедрил курсы преподавания данной дисциплины на кафедре для врачей-слушателей. Пионером в области освоения ультразвуковой диагностики в Калининской области совместно с Виктором Юрьевичем является **Надежда Васильевна Цветкова**.

Н. В. Цветкова в 1977 г. окончила Читинский государственный медицинский институт и с 1977 по 1979 гг. обучалась в клинической ординатуре по акушерству и гинекологии. В 1993 г. была принята ассистентом на кафедру лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом лучевой диагностики ФПДО, ПК и ППС Тверской ГМА, с 1998 г. — доцент кафедры. В 1997 г. защитила кандидатскую диссертацию «Выявляемость гинекологических заболеваний при различных вариантах клинико-эхографического скрининга женских производственных коллективов». С 2004 по 2021 гг. работала заведующей диагностическим отделением Клиники Тверского ГМУ. Надежда Васильевна одна из первых в Твери и Тверской области в 80-х гг. прошлого столетия начала заниматься ультразвуковой диагностикой, а в последующем и подготовкой кадров по ультразвуковой диагностике для города и области (рис. 8).

С 1993 г. Н. В. Цветкова является ответственной на кафедре за постдипломную подготовку, повышение квалификации врачей по ультразвуковой диагностике. Ежегодно под руководством Надежды Васильевны новую специальность «Ультразвуковая диагностика» осваивают более ста врачей смежных специальностей. При непосредственном участии Н. В. Цветковой впервые в Твери внедрены трехэтапный ультразвуковой скрининг беременных женщин и ультразвуковой скрининг при проведении профилактических осмотров населения.



Рис. 8. Цветкова Надежда Васильевна

Большой вклад в развитии кафедры внес к.м.н., доцент **Владимир Алексеевич Шевченко**, избранный на должность доцента кафедры рентгенологии в 2000 году. В 1972 г. после окончания целевой аспирантуры при Саратовском медицинском институте он защитил кандидатскую диссертацию «Рентгенологические наблюдения за течением остеомиелита у детей». В 70-е годы дважды был в заграничных командировках в республике Ангола в качестве врача-рентгенолога. Под руководством Владимира Алексеевича в течение 20 лет осуществлялась подготовка врачей рентгенологов на курсах первичной профессиональной переподготовки и курсах повышения квалификации по классической рентгенологии (рис. 9).

Многие годы он курировал работу областного общества врачей лучевой диагностики, на заседаниях которого врачи-рентгенологи Твери и Тверской области ежемесячно заслушивали доклады по актуальным вопросам лучевой диагностики, разбирали поучительные клинические случаи [5, 6].

В июне 2002 г. кафедру лучевой диагностики и лучевой терапии возглавил **Александр Анатольевич Соколов**. Он родился 5 апреля 1952 г. в Бежецке (Калининская область). В период с 1969 г. по 1975 г. учился в КГМИ по специальности «лечебное дело». С 1975 по 1979 гг. работал заведующим хирургическим отделением Жарковской ЦРБ Калининской области, в 1979–1984 годах — врачом-рентгенологом Центра контрастных внутрисосудистых и внутрисердечных методов исследования. С 1984 по 1987 гг. обучался в очной аспирантуре КГМИ при кафедре медицинской радиологии и рентгенологии. В 1989 году защитил кандидатскую диссертацию «Артериальная окклюзия при раке почки и профилактика возможных осложнений». С 1987 г. работал ассистентом кафедры рентгенологии и медицинской радиологии КГМИ, с 1994 года — в должности доцента, с 2002 по 2019 г. — заведующего. Докторскую диссертацию «Варикозное расширение гонадных вен и его рентгеноэндоваскулярное лечение» защитил в РНЦРР МЗ РФ в 2002 г. Автор 121 публикации, 1 изобретения и 12 рационализаторских предложений (рис. 10).



Рис. 9. Шевченко Владимир Алексеевич



Рис. 11. Кафедра лучевой диагностики. 2017г.
 Первый ряд слева направо: асс. Е.И. Кочергина,
 доц. В.А. Шевченко, доц. Н.В. Цветкова.
 Второй ряд: доц. А.А. Юсуфов, проф. А.А. Соколов,
 асс. А.А. Плюхин.

До 2019 года являлся внештатным сотрудником Минздрава Твери по лучевой диагностике и инструментальным методам исследования, возглавлял аттестационную комиссию по лучевой диагностике. В 1998 году совместно с ассистентом Н. В. Цветковой разработали критерии диагностики и степени варикозного расширения вен малого таза у женщин при проведении трансвагинального ультразвукового исследования, а также ультразвуковые признаки эффективности рентгено-эндоваскулярной окклюзии



Рис. 10. Соколов Александр Анатольевич

вен малого таза и сроки послеоперационного наблюдения (рис. 11). Исследования А. А. Соколова также были посвящены профилактике осложнений использования интервенционной радиологии. Под его руководством проводились исследования по теме «Комплексная лучевая диагностика заболеваний репродуктивной системы» и были защищены 2 кандидатские диссертации [5, 6].

С 2019 года по настоящее время кафедру возглавляет д.м.н. **Акиф Арифович Юсуфов**. Родился 31 января 1976 г в с. Хнов (Дагестан). В 1992 г. окончил среднюю школу в пос. Оленино Тверской области и поступил на педиатрический факультет ТГМА. После окончания вуза с отличием в 1999 г. и клинической ординатуры по детской хирургии в 2001 г. прошел специализацию по ультразвуковой диагностике на базе РМАПО г. Москвы. С 2001 г. работал врачом-урологом и врачом ультразвуковой диагностики в ДОКБ г. Твери. С 2006 года читал курс лекций по ультразвуковой диагностике в педиатрии, ургентной и малоинвазивной хирургии курсантам кафедры, проводил занятия со студентами педиатрического факультета по лучевой диагностике. С 2009 года по настоящее время является главным внештатным специалистом по детской инструментальной диагностике МЗ Тверской области. С 2009 по 2021 г. возглавлял отделение лучевой диагностики ДОКБ. Под руководством А. А. Юсуфова значительно расширилось отделение лучевой диагностики ДОКБ, были открыты кабинеты МРТ и КТ (рис. 12).

В практику хирургических отделений были внедрены и активно применяются малоинвазивные вмешательства под ультразвуковым контролем. В 2011 г. А. А. Юсуфов защитил докторскую диссертацию «Ультразвуковые критерии диагностики и оценки лечения хирургических заболеваний пахово-мошоночной области у детей» в ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России. Акиф Арифович является автором более 150 печатных работ по вопросам ультразвуковой диагностики и детской хирургии, 7 учебных пособий, 6 патентов РФ на изобретения и 17 рационализаторских предложений. В 2019 г. он возглавил кафедру лучевой диагностики Тверского ГМУ, а также отделение лучевой диагностики Клиники университета с 2021 г. С приходом на кафедру А. А. Юсу-



Рис. 12. Юсуфов Акиф Арифович

фова практически полностью обновлен лекционный и учебно-методический материал, расширены клинические базы для прохождения ординатуры по рентгенологии, активизировалась работа кружка СНО. Под совместным руководством с заведующей кафедрой детской хирургии профессором Г. Н. Румянцевой защищены две диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, продолжается работа над докторской диссертацией. Под руководством А. А. Юсуфова проводятся поисковые научные изыскания по актуальным проблемам современной медицины для оптимизации диагностики и лечения патологических состояний внепеченочных желчных путей, варикоцеле, компрессионного стеноза чревного ствола, в том числе с использованием малоинвазивных вмешательств под ультразвуковым контролем.

В настоящее время штатный состав кафедры состоит из врачей-рентгенологов и врачей-УЗД. В их числе к.м.н., доценты Зинченко Мария Владимировна и Цветкова Надежда Васильевна, ассистенты Кочергина Елена Ивановна, Плюхин Алексей Александрович, Штукина Евгения Витальевна.

Для преподавания на курсах повышения квалификации и первичной переподготовки по рентгенологии привлечены специалисты по лучевой диагностике из практического здравоохранения — заведующие отделениями лучевой диагностики лечебных учреждений Твери А. М. Поспелова, И. А. Черкасова, О. Б. Сорокина, а также ведущие специалисты клиник Т. С. Богданова, П. Н. Казорин.

Сотрудники кафедры регулярно участвуют и выступают с докладами на конференциях и конгрессах страны, В июне 2022 г. в Тверском ГМУ прошел второй Национальный конгресс «Лучевая диагностика в педиатрии. Практические аспекты». Президентом конгресса был А. А. Юсуфов (рис. 13).

Заключение

Кафедра лучевой диагностики Тверского ГМУ с 1956 г. является преемницей кафедры медицинской рентгенологии и радиологии ЛГМСИ. В разные годы ее возглавляли известные ученые, каждый из которых внес огромный вклад в становление и развитие кафедры, формирование коллектива, создание учебно-методической и практической базы подготовки студентов,



Рис. 13. Второй Национальный конгресс «Лучевая диагностика в педиатрии. Практические аспекты». Тверь, 01.06.2022 г.

ординаторов, аспирантов и слушателей. На протяжении многих лет коллектив кафедры проводит значимую работу по подготовке врачебных кадров по специальностям «Рентгенология» и «Ультразвуковая диагностика». Вся деятельность кафедры лучевой диагностики направлена на подготовку высококвалифицированных специалистов с учетом современных представлений о принципах и методах лучевой диагностики. Бывшие аспиранты и слушатели кафедры работают в настоящее время во многих регионах России, а также в странах Африки, Азии и Европы.

Литература/References

1. Давыдов Б.Н. Тверской государственной медицинской академии — 70 лет. Морфология. 2006; 130 (5): 7–10.
2. Давыдов Б.Н., Улупова Г.А. Тверская Государственная медицинская академия — 70 лет. Тверь: Издательство «Триада». 2007: 392.
3. Жмакин И.А. Ленинградский стоматологический институт в годы Великой Отечественной войны. Верхневолжский медицинский журнал. 2019; 2: 3–13.
4. Калинин М.Н., Жмакин И.А., Виноградова П.А., Гаврашенко Я.Е., Корчагов С.И. История создания «Книга памяти», посвященной сотрудникам Тверской государственной медицинской академии — участникам Великой Отечественной войны. Тверской медицинский журнал. 2015; 3: 9–13.
5. История Тверской медицинской академии. — URL: <https://tvgm.ru/content/42/1299>. (дата обращения: 01.07.2022).
6. Жмакин И.А., Улупова Г.А. Подвиг мужества и стойкости. Тверь: РИЦ ТГМУ; 2021: — 251 с.

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 21.07.2022.

Д. В. Баженов

Кафедра анатомии

ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России

ДЕТИ ВОЙНЫ — ЖИТЬ И ПОМНИТЬ...

Статья, приуроченная к 80-летию Юбилею, содержит воспоминания доктора медицинских наук, профессора, член-корреспондента Российской академии наук Д. В. Баженова — человека из поколения детей войны. Трудное военное и послевоенное детство, годы учебы и постижения медицинской науки, страшный опыт ликвидации последствий мощного землетрясения в Республике Перу, многогранная общественная и научная деятельность отражены в мемуарах. И главное — сила духа, неиссякаемый оптимизм, целеустремленность и выносливость, свойственные поколению детей войны.

Ключевые слова: *Дмитрий Васильевич Баженов, поколение детей войны, мемуары.*

D. V. Bazhenov

Tver State Medical University

CHILDREN OF THE WAR — TO LIVE AND REMEMBER...

The article, dedicated to the 80th anniversary, contains the memoirs of Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences D. V. Bazhenov — a man from the generation of children of the war. Difficult military and post-war childhood, years of study and comprehension of medical science, the terrible experience of eliminating the consequences of a powerful earthquake in the Republic of Peru, multifaceted social and scientific activities are reflected in the memoirs. And most important — fortitude, inexhaustible optimism, sense of purpose and endurance — characteristics of the generation of children of war.

Key words: *Dmitry Vasilyevich Bazhenov, generation of war children, memoirs.*

Дети войны... Какое страшное выражение! Война искалечила тысячи детских судеб, отняла светлое и радостное детство. Дети войны испили горя полной чашей, может быть, слишком большой для маленького человека, ведь начало войны совпало для них с началом жизни...

Считаю ли я себя ребенком войны? Конечно! Война отняла у меня младенчество, детство. У моей мамы не было информации, такой важной для всех молодых мам: с каким весом я родился, какого роста, когда прорезался первый зуб, когда я сделал первые шаги... Все это забрала у нас война.

Война всегда напоминает мне о себе местом моего рождения. В моем паспорте написано: Тамбовская область, Платоновский район, село Саюкино. В этих строках заключается весь ужас моего украденного детства.

В августе 1942 года в Тамбовской области был разбомблен поезд, направляющийся за Урал. В этом поезде ехала в эвакуацию моя мама, Баженова Софья Васильевна. До войны она жила в Брянске и работала в библиотеке и, когда город был захвачен фашистами, ее эвакуировали. В то время она уже была беременна мной.

Мама смогла спастись во время бомбежки поезда, она доползла до ближайшего села, где ее приютили добрые люди. 22 августа без медицинской помощи в антисанитарных условиях она родила меня. Как мы выживали в Саюкино мама никогда не расска-

зывала. Единственный ее рассказ был о том, что люди, у которых мы жили, варили картошку, а ей отдавали кожуру. Она ее пережевывала, разводила молоком и давала мне. Она всегда считала, что эта картофельная кожура позволила мне выжить. Так мы прожили год.

Как только Брянск был освобожден от фашистов, мама со мной отправилась домой.

Мое первое детское воспоминание — это очередь за хлебом. Уже закончилась война. Мне 4 года... Послевоенный Брянск постепенно залечивает раны, нанесенные войной. Хлеб выдают по карточкам и очередь нужно занимать с ночи. Ночью в очереди дежурят взрослые, а утром мама укутывает меня потеплее и оставляет «держат» очередь. Я хорошо помню голод, холод, чувство страха и одиночества в этой нескончаемой очереди.

Через несколько лет мы переехали на родину отца в город Ейск Краснодарского края. После голодного Брянска в Ейске был просто рай на Земле! Мы жили в частном секторе, у всех были фруктовые сады, мы, мальчишки, ловили бычков в Азовском море.

В 1959 году после окончания средней школы я поступил в Брянское медицинское училище, которое окончил в 1962 году с дипломом «фельдшер». После службы в Советской Армии появилось желание продолжить медицинское образование, и я поступил в Калининский государственный медицинский институт, который в 1970 г. окончил с красным дипломом.



Эмблема сводного молодежного медицинского отряда СССР по оказанию помощи народу Республики Перу в ликвидации последствий землетрясения



Сводный молодежный медицинский отряд СССР по оказанию помощи народу Республики Перу в ликвидации последствий землетрясения

Самое яркое событие моей молодости — это, конечно, экспедиция в Республику Перу. В далекой горной стране Перу 31 мая 1970 года произошло сильное землетрясение. 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 окончании института я был рекомендован в аспирантуру. Однако по представлению обкома ВЛКСМ оказался среди 55 членов сводного молодежного медицинского отряда СССР по оказанию помощи народу Республики Перу в ликвидации последствий землетрясения и вылетел в Южную Америку.

Это была хорошая школа для нас, как будущих врачей. Кстати, многие из нас в дальнейшем достигли больших профессиональных успехов: один бывший студент стал академиком РАН, я — член-корреспондентом РАН, 5 человек защитили диссертации и получили звание доктора медицинских наук, 7 человек — кандидата медицинских наук.

Через неделю отряд был полностью экипирован и готов к вылету. Персонал полевого госпиталя и молодежный отряд вылетали специальным рейсом пассажирского Ил-62. В этот же день должен вылететь транспортный самолет Ан-22 «Антей», самый мощный в мире, который доставит все наше снаряжение — палатки, раскладушки, хирургические наборы и другое медицинское оборудование. В тот момент еще никто не знал, что произойдет через несколько часов.

На следующий день мы узнали страшную новость: второй самолет не приземлился в Перу, пропав в небе над Атлантикой. В сообщении ТАСС говорилось: «18 июля с.г. около 14:45 по Гринвичу в районе Северной Атлантики была потеряна связь с советским самолетом Ан-22 («Антей»), бортовой № 09303, вылетевшим

с аэродрома Кефлавик (Исландия) в Перу. Ни на один из аэродромов трассы указанный самолет не прибыл. В результате проводимых поисков советскими самолетами и кораблями установлено, что Ан-22 потерпел катастрофу. Находившиеся на нем члены экипажа и сотрудники госпиталя в количестве 22 человек погибли».

Позднее один из перуанских военных летчиков, работавших с советской миссией, рассказывал: «Вслед за землетрясением произошла другая трагедия, которая коснулась не только наших сограждан, но и тех великодушных и готовых к самопожертвованию людей, которые с далеких широт протянули нам руку помощи. Она произошла в то самое время, когда мы уже готовились к приему очередного Ан-22. Однако в предусмотренное планом полета время в небе над Перу самолет не появился. Были приведены в действие системы поиска, но безуспешно. Шли часы, чувство тревоги нарастало, но Ан-22 не появлялся. Он так и не прилетел. Он был в полете без возврата, конечным пунктом которого было небо для избранных. Но в сознании перуанцев навечно осталась бесконечная признательность этим отважным людям».

По прибытии мы сразу отправились в эпицентр землетрясения, где по неполным данным, погибло 80 000 человек. Эпицентр землетрясения располагался в районе горы Уаскаран, это высшая точка Перуанских Кордильер (6768 м). Прямо с вершины произошел гигантский обвал из-за землетрясения. Обвалились, как подсчитали, миллионы кубометров грунта, они пошли вниз и снесли поселок Ранрайку с населением 5000 жителей. Этот обвал вытеснил несколько озер перед городом Юнгай и уже в виде селевого потока пошел на город. Наша штаб-квартира располагалась в городе Уарасе на высоте более 3000 метров над уровнем океана. Оперативные группы по 5–7 человек отправлялись вертолетом и пешком в «горячие точки», где требовалась срочная помощь. В провинции Анкаш наши оперативные группы побывали более чем в 50 городах и поселках.

Юнгай... О трагедии этого города мы знали, но то, что увидели, поразило: из застывшей массы селевого потока торчали огромные глыбы серого гранита. Ни малейших признаков жизни, только чудом уцелевшие четыре пальмы напоминали, что здесь стоял цветущий город с многовековой историей, город фиест и коррид, город ритуальных танцев и маскарадных шествий. От населения города осталось несколько сот человек, которые были на выезде или на представлении цирка.

В это время там гастролировал цирк «Шапито». Он стоял на горе, селевой поток не дошёл до этого возвышения. Кое-где видны одинокие фигуры в траурной одежде и с крестами, медленно бредущие по бывшему городу. Родственники погибших пытались определить, где стоял их дом, и где остались их близкие.

Сохранилась на возвышенности статуя Иисуса Христа, высеченная из белоснежного мрамора. Он стоял над бывшим городом с распростертыми руками.

А дальше над «городом» возвышается сверкающий, ослепительно белый двуглавый Уаскаран, гордость всех жителей провинции Анкаш. Именно с этой вершины и произошёл обвал. Смотришь на эту вершину и на то, что осталось от города, и поражаешься контрасту красоты и ужаса.

Чтобы не терять драгоценное время, отряд сразу же разделили на группы и распределили по удалённым селениям для оказания экстренной помощи. Надо сказать, что условия для работы были крайне тяжёлыми, и дело даже не в высокогорье, а в том, что некоторые болезни, в том числе и смертельные, элементарно не были известны советской медицине. Например, перуанская бородавка, напоминающая проказу. Передается через укус комара. Ткани начинают понемногу отмирать, что нередко приводит к летальному исходу. Европейцы обычно погибают спустя 1–2 дня. Имелись и другие заболевания, лечению которых приходилось обучаться непосредственно на практике. К тому же бытовые условия в горах были, мягко говоря, аскетичными. Местные жители без раздумий питались, чем придется, например, полевой крысой, однако для советских граждан эта еда совершенно непривычная. Хорошо, что у нас с собой имелся запас консервов.

Русские люди отличаются удивительной приспособляемостью. Вот и в этот раз мы — молодые доктора — достаточно быстро прониклись местной специ-

фикой, с легкостью выполняя хирургические операции при свете свечей и карманных фонариков. Причем, если сначала перуанцы относились к советским врачам с недоверием и называли нас гринго, как они презрительно именуют американцев, то уже через несколько дней советские врачи стали амиго — друзьями. Местные жители привыкли думать, что бесплатное лечение всегда плохое, поэтому первоначально отказывались от него. Никакие уговоры не действовали, и тогда вместо местных денег они стали приносить скромные дары природы.

Из экспедиций нас встречали все жители деревни от мала до велика. Подходят к каждому из нас, пожи-



Фигура Иисуса Христа над разрушенным Юнгаем



Развалины города Юнгай, оставшиеся после схождения селевого потока



мают руки, обнимают, просят приехать еще, а если возможно, то и остаться навсегда. Небольшой митинг. Директор школы, сухошавый темнолицый человек, благодарит за оказанную помощь: «Мы привыкли бояться и ненавидеть белых людей. Со времен испанских завоевателей они несли нам только смерть и нищету. Вы первые медики в этих местах. Со словом «врач» индейцы узнали и слово «советский».

Удивительно, в этой поездке собрались абсолютно незнакомые друг другу люди, и ни разу не случилось каких-либо конфликтов в отношениях между ними. Пятьдесят пять человек разных по возрасту, по жизненному опыту, по взглядам жили весело и спокойно. Люди были объединены одним большим делом.

Четыре месяца продолжалась наша гуманитарная миссия. Вот сухие строки отчетности:

«Из отчета о работе советской миссии, оказывавшей помощь населению Перу, пострадавшему от землетрясения, в которую входил молодежный медицинский отряд:

- врачебных приемов — 32 665;
- госпитализаций — 988;
- эвакуировано больных — 432;
- проведено вакцинаций — 86 552;
- захоронено трупов — 2 829».

Достаточно вдуматься в эти скупые цифры и попытаться представить, что за ними стоит — всего нас было 55 человек, из них часть альпинисты, переводчики, руководители штаба. А медиков-студентов старших курсов, фельдшеров, медсестер и врачей — было 44 человека!

Торжественные проводы на Родину нашего медицинского отряда состоялись на площади перед советским полевым госпиталем в середине сентября. Мы стояли у сооруженного нами из гранитных глыб памятника 22 нашим соотечественникам, погибшим в авиакатастрофе Ан-22. На стальном квадрате, при-

крепленном к памятнику, выведено по-испански и по-русски: «Вы спешили на помощь народу, пострадавшему от землетрясения. Мы работали здесь, помня о Вас». Были залпы салюта, цветы, слова благодарности... Двадцати двум из нас было не суждено их услышать.

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.

У меня много различных наград, но эта — особенная! Одновременно мы были награждены 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, после нашего посещения республики Перу, 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 благородство русского человека, его бескорыстие и доброту...».

Возвращаясь к теме детей войны, хочу отметить, что практически все наши члены отряда относились к этой категории. Требования к многочисленным кандидатам были жесткие: прежде всего — высокая квалификация, помимо того, было желательно, чтобы человек проявил себя в стройотрядах, в активной комсомольской деятельности, владел хотя бы в минимальной степени иностранным языком, занимался спортом, умел фотографировать, рисовать,

петь, плясать, т. е. независимо от ситуации мог быть душой любой компании. Вот такая сжатая характеристика нас — Детей войны.

А потом началась «мирная» жизнь. Я поступил в аспирантуру на кафедру гистологии КГМИ, которую окончил в 1973 г. с досрочной защитой кандидатской диссертации «Гистогенез и восстановительные способности мышечной ткани толстой кишки». Затем работал на этой же кафедре ассистентом, старшим преподавателем, а с 1980 г. — доцентом. 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)» возглавил кафедру анатомии, основанную профессором И. С. Кудриным. В 1990 году мне было присвоено ученое звание профессора, а в 2004 году я был избран членом-корреспондентом РАН. Под моим руководством защищено 11 докторских и более 20 кандидатских диссертаций.

Долгие годы я занимался общественной работой, являлся Президентом Международной ассоциации морфологов (МАМ), выполнял обязанности члена медико-биологического экспертного совета ВАК РФ. Сегодня — Почетный Президент МАМ, член Президиума и вице-президент Научного медицинского общества анатомов, гистологов и эмбриологов России, член редакционных коллегий журналов «Морфология», «Журнал анатомии и гистопатологии», «Морфологические ведомости».

В студенческие годы я был старостой курса, капитаном сборной команды института по баскетболу, потом — секретарем парткома нашего вуза, членом бюро райкома и горкома КПСС, депутатом и председателем Тверской городской Думы.

Тверской государственный медицинский университет уже давно и справедливо называют одним из самых интернациональных вузов нашей страны. Именно наш вуз в числе первых в России создал структуру международного медицинского образования, благодаря которой тысячи студентов более чем из 100 стран мира стали квалифицированными дипломированными врачами. Я очень горд тем, что

в этом успехе есть и частичка моего труда. Я был первым деканом иностранного факультета и более 20 лет проработал в ранге проректора по международной деятельности. За время моей работы на посту проректора наш вуз добился высоких профессиональных успехов: он традиционно занимал одно из первых мест в стране по количеству иностранных обучающихся; при моем непосредственном участии были заключены долгосрочные договоры о сотрудничестве с университетами и клиниками Германии, Индии, Ливана, Сирии, Иордании, Египта. По рейтингу Минздрава России университет неоднократно получал 1-е место по разделу «Обучение иностранных студентов» в нашей стране. Мне удалось создать дружный, работоспособный коллектив, многие из моих коллег до сих пор занимаются международной деятельностью в нашем университете.

Я очень люблю нашу молодёжь. У нас прекрасно работает студенческое научное общество. Я горд будущими учёными от медицины. С первого курса мы начинаем студентам говорить: «Ребята, не теряйте себя, не бойтесь идти в науку!». И сегодня студенческая наука переживает возрождение.

Оглядывая свою жизнь с высоты прожитых лет, точно могу сказать, что я прожил счастливую жизнь. Я воспитал детей, внуков, правнука... Моя работа продолжается моими учениками, я востребован на кафедре. Войне не удалось сломать мою судьбу, мы — дети войны — оказались очень выносливыми, работоспособными, сильными духом. Но никому я не пожелал бы такого детства, как у меня — детства, перечеркнутого штампом в паспорте «Тамбовская область, Платоновский район, село Саюкино».

Баженов Дмитрий Васильевич (контактное лицо) — д.м.н., проф., член-корр. РАН, профессор кафедры анатомии ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России; 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4; Тел. 8-910-647-10-22; e-mail:katrintver@mail.ru.

Поступила 28.08.2022.