

eISSN 2658-4204

МЕДИЦИНА: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

2022, TOM 7, № 4



MEDICINE: THEORY AND PRACTICE

2022, VOLUME 7, N 4

MEDICINE: THEORY AND PRACTICE

2022, VOLUME 7, N 4

SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL FOR DOCTORS

Рецензируемый
научно-практический журнал
MEDICINE: THEORY AND PRACTICE
МЕДИЦИНА: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

Основан в 2016 году
в Санкт-Петербурге

ISSN 2658-4190

eISSN 2658-4204

Выпускается 4 раза в год

Журнал входит в *Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК*, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук (Распоряжение № 239-р от 25.05.2022).

Журнал реферируется РЖ ВИНТИ

Издатели, учредители:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (адрес: 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2) Фонд НОИ «Здоровые дети — будущее страны» (адрес: 197371, Санкт-Петербург, ул. Парашютная, д. 31, к. 2, кв. 53).

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР)

ПИ № ФС77-74239 от 02 ноября 2018 г.

Проект-макет: Титова Л.А.

Электронная версия — <http://elibrary.ru>

Титова Л.А. (выпускающий редактор)
Варламова И.Н. (верстка)

Адрес редакции: Литовская ул., 2,
Санкт-Петербург, 194100;
тел./факс: (812) 295-31-55;
e-mail: annashapovalova@yandex.ru

Статьи просьба направлять по адресу:
annashapovalova@yandex.ru

Address for correspondence:

2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100,
Russia. Tel/Fax: +7 (812) 295-31-55.
E-mail: annashapovalova@yandex.ru.

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 13.

Тираж 100 экз. Распространяется бесплатно.

Оригинал-макет изготовлен

ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Отпечатано в ФГБОУ ВО СПбГПМУ

Минздрава России.

Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100.

Заказ 135. Дата выхода 28.12.2022.

Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в настоящем издании, допускается только с письменного разрешения редакции.

Ссылка на журнал «Medicine: theory and practice / Медицина: теория и практика» обязательна.

Редакционная коллегия: Editorial Board:

Главный редактор Head Editor

Д. м. н., профессор В.С. Василенко V.S. Vasilenko, Prof., MD, PhD

Ответственный редактор Executive Editor

К. м. н., доцент А.Б. Шаповалова A.B. Shapovalova, PhD, Associate Prof.

Члены редколлегии Members of the Editorial Board

Д. м. н., профессор М.В. Авдеева M.V. Avdeeva, Prof., MD, PhD

Д. п. н., профессор В.А. Аверин V.A. Averin, Prof., PhD

Д. м. н., профессор И.Н. Антонова I.N. Antonova, Prof., MD, PhD

Д. м. н., профессор Г.О. Багатурия G.O. Bagaturiya, Prof., MD, PhD

Д. м. н., профессор Prof., MD, PhD

С.Ю. Бартош-Зеленая S.Yu. Bartosh-Zelenaya

Д. м. н., ведущ. научн. сотр. MD, PhD, Leading Researcher

И.В. Вологодина I.V. Vologdina

Д. м. н., профессор Н.Н. Гладких I.N. Gladkikh, Prof., MD, PhD

Д. м. н., профессор А.В. Гостимский A.V. Gostimskiy, Prof., MD, PhD

Д. м. н., профессор М.С. Григорович M.S. Grigorovich, Prof., MD, PhD

Д. м. н., профессор Э.В. Земцовский E.V. Zemtsovskiy, Prof., MD, PhD

Д. м. н., профессор Р.К. Кантемирова R.K. Kantemirova, Prof., MD, PhD

Д. м. н., профессор М.П. Королев M.P. Korolev, Prof., MD, PhD

Д. м. н., профессор Н.Ю. Коханенко N.Yu. Kohanenko, Prof., MD, PhD

Д. б. н., профессор А.В. Лысенко A.V. Lysenko, MD, PhD (biology), Prof.

Д. м. н., профессор В.П. Новикова V.P. Novikova, Prof., MD, PhD

З. д. н., д. м. н., профессор В.И. Орел V.I. Orel, Prof., MD, PhD

Д. м. н., доцент О.А. Осипова O.A. Osipova, Associate Prof., MD, PhD

Д. м. н., профессор В.Н. Федоретц V.N. Fedorets, Prof., MD, PhD

Д. м. н., профессор Л.В. Щеглова L.V. Sheglova, Prof., MD, PhD

Д. м. н., профессор А.Н. Шишкин A.N. Shishkin, Prof., MD, PhD

Д. м. н., профессор Е.В. Эсауленко E.V. Esaulenko, Prof., MD, PhD

Д. м. н., профессор В.В. Яковлев V.V. Yakovlev, Prof., MD, PhD

2022, ТОМ 7, № 4

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

МЕДИЦИНА: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

CONTENT

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

А. Д. Зернюк, А. В. Миронова, С. А. Леонтьева
Персонализированный подход к тактике ведения
несовершеннолетних пациенток с аномальными
маточными кровотечениями4

О. В. Демчук, И. А. Сукманова, В. Л. Лукинов
Прогностическое значение острого повреждения
почек у пациентов с инфарктом миокарда 18

*В. С. Василенко, Е. А. Курникова,
В. А. Гостимский, Е. Л. Беляева,
С. В. Шендеров, О. П. Гурина, А. Е. Блинов,
О. Н. Варламова, Е. А. Дементьева,
Ю. С. Ананьева*

Острый коронарный синдром у мужчин среднего
возраста на фоне эндотелиальной дисфункции
и цитокинового ответа27

*А. В. Гордиенко, Б. Б. Тасыбаев,
А. В. Сотников, Д. В. Носович*
Состояние липидного обмена у мужчин моложе
60 лет в острый и подострый периоды инфаркта
миокарда, осложненного острым повреждением
почек.....35

*Л. К. Церцвадзе, М. В. Авдеева,
Д. С. Щеглов, В. С. Василенко*
Уровень биомаркеров эндотелиальной дисфункции
у юношей 18 лет — 21 года с абдоминальным
ожирением45

*М. В. Белавкина, А. В. Лысенко,
Д. С. Лысенко, В. Н. Федорен*
Медицинские и психолого-педагогические аспекты
организации физической культуры людей среднего
и пожилого возраста52

*А. В. Полунина, В. В. Дудурич, Л. Г. Данилов,
А. Е. Блинов, С. Л. Баннова, А. Л. Балашов,
В. П. Новикова, О. Н. Варламова*
Особенности кишечного микробиома у детей
при новой коронавирусной инфекции63

ОБЗОРЫ

*Н. Э. Прокопьева, В. П. Новикова,
А. И. Хавкин*
Ось кишечная микробиота — почки. Особенности
при заболеваниях мочевыделительной системы
и урогенитального тракта.....68

ORIGINAL PAPERS

A. D. Zernyuk, A. V. Mironova, S. A. Leontieva
Personalized approach to the management of underage
patients with abnormal uterine bleeding.....4

O. V. Demchuk, I. A. Sukmanova, V. L. Lukinov
Prognostic significance of acute kidney injury
in patients with myocardial infarction..... 18

*V. S. Vasilenko, E. A. Kournikova,
V. A. Gostimsky, E. L. Belyaeva,
S. V. Shenderov, O. P. Gurina, A. E. Blinov,
O. N. Varlamova, E. A. Dementieva,
Yu. S. Ananyeva*

Acute coronary syndrome, cytokine profile and
markers of endothelial dysfunction in middle-aged
men.....27

*A. V. Gordienko, B. B. Tasybayev,
A. V. Sotnikov, D. V. Nosovich*
Lipid metabolism in men under 60 years old in acute
and subacute periods of myocardial infarction
complicated by acute kidney injury35

*L. K. Tsertsvadze, M. V. Avdeeva,
D. S. Scheglov, V. S. Vasilenko*
Biomarker level of endothelial dysfunction in youth
18–21 years with abdominal obesity45

*M. V. Belavkina, A. V. Lysenko,
D. S. Lysenko, V. N. Fedorets*
Medical and psycho-pedagogical aspects of the
physical culture organization of the middle-aged
and elderly people52

*A. V. Polunina, V. V. Dudurich, L. G. Danilov,
A. E. Blinov, S. L. Bannova, A. L. Balashov,
V. P. Novikova, O. N. Varlamova*
Features of the intestinal microbiome in children
with a new coronavirus infection.....63

REVIEWS

*N. E. Prokopeva, V. P. Novikova,
A. I. Khavkin*
Gut microbiota — kidney axis. Features in diseases
of the urinary system and urogenital tract.....68

*В. Н. Федорец, Р. М. Жабина,
Д. Н. Майстренко, И. В. Вологодина,
Л. А. Красильникова, В. С. Василенко,
И. В. Овчинников*

Хроническая сердечная недостаточность
как проявление кардиотоксичности
у онкологических больных78

*V. N. Fedorets, R. M. Zhabina,
D. N. Maystrenko, I. V. Vologdina,
L. A. Krasil'nikova, V. S. Vasilenko,
I. V. Ovchinnikov*

Chronic heart failure as a manifestation
of cardiotoxicity in cancer patients78

СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ X ПЕТЕРБУРГСКОГО МЕЖДУНАРОДНОГО ФОРУМА ЗДОРОВЬЯ 25-27 ОКТЯБРЯ 2022 ГОДА, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

С. В. Баирова, П. С. Прасс

Питание детей, занимающихся спортом,
как важный фактор поддержания здоровья
в период пандемии COVID-1988

*Г. В. Сытник, С. М. Ашкинази,
Вит. В. Андреев, В. В. Андреев*

Социально-психологический тренинг
«Кризисные спортивные ситуации
как фактор развития личности спортсмена» —
инновационная форма психопрофилактики
девиантного поведения спортивного резерва
в условиях пандемии90

О. А. Ключевская, Н. А. Рагозина

Роль социального проектирования
в вопросах оздоровления в условиях пандемии
COVID-1992

*Л. П. Мамчиц, Я. А. Родцевич,
Ю. Н. Крупская, Д. В. Бабешко*

Клинико-эпидемиологические особенности
COVID-19 у детей и подростков, находящихся
на амбулаторном лечении в г. Гомеле93

*Т. О. Новикова, Д. Г. Пирогов,
Т. В. Маликова, Г. А. Мурза-Дер*

Практики родительской заботы в условиях
пандемии COVID-1995

А. В. Фадеева, А. В. Емельянова

Состояние здоровья детей первого года жизни,
рожденных от матерей, перенесших COVID-19
во время беременности96

Т. И. Юрченко, И. Г. Вечканова, А. Е. Жукова

Применение технологий здоровьесбережения
в инклюзивном ДОУ в условиях COVID-1997

ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов98

INFORMATION

Rules for authors98

ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ТАКТИКЕ ВЕДЕНИЯ НЕСОВЕРШЕННОЛЕТНИХ ПАЦИЕНТОК С АНОМАЛЬНЫМИ МАТОЧНЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ

© Анастасия Дмитриевна Зернюк^{1, 2}, Анна Валерьевна Миронова¹,
Светлана Алексеевна Леонтьева^{1, 2}

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

² Детская городская клиническая больница № 5 им. Н.Ф. Филатова. 192289, Санкт-Петербург, ул. Бухарестская, д. 134

Контактная информация: Анастасия Дмитриевна Зернюк — к.м.н., доцент кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО; врач — акушер-гинеколог гинекологического отделения № 5.
E-mail: Zernyuk@rambler.ru

Поступила: 21.07.2022

Одобрена: 17.10.2022

Принята к печати: 07.11.2022

РЕЗЮМЕ. Аномальные маточные кровотечения у девочек-подростков в последние годы отличаются заметной тенденцией к затяжному течению с частыми рецидивами. Важными условиями для получения хорошего клинического эффекта являются: тщательный отбор пациентов, динамическая оценка эффективности проводимой терапии, своевременная коррекция схемы лечения. **Цель исследования:** выявить основные причины неэффективности проводимого негормонального гемостаза и факторы, способствующие повышению дозы препарата для гормонального гемостаза; обосновать принципы персонализированного подхода к ведению несовершеннолетних пациенток с аномальными маточными кровотечениями. **Материалы и методы.** На базе гинекологического отделения № 5 Детской городской клинической больницы № 5 имени Н.Ф. Филатова г. Санкт-Петербурга в 2019–2021 годах методом случайной выборки проведен анализ 330 историй болезни пациенток в возрасте 9–18 лет с диагнозом «аномальное маточное кровотечение». Произведена выкопировка данных жалоб и анамнеза заболевания; гинекологического, соматического и перинатального анамнезов; общего и специализированного осмотров; клинико-лабораторно-инструментального обследования; проводимой терапии и ее эффективности. **Заключение.** Независимо от типа аномального маточного кровотечения, при выборе конкретной лекарственной терапии важное значение имеет персонализированный подход к каждой пациентке. Решение о проведении того или иного вида гемостаза должно основываться на тяжести кровотечения, состоянии пациентки, необходимости контрацепции, наличии гинекологической и экстрагенитальной патологии и пр. Удовлетворенность лечением и его продолжение будет зависеть не только от его эффективности, но и переносимости побочных эффектов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аномальные маточные кровотечения; несовершеннолетние.

PERSONALIZED APPROACH TO THE MANAGEMENT OF UNDERAGE PATIENTS WITH ABNORMAL UTERINE BLEEDING

© Anastasiya D. Zernyuk^{1, 2}, Anna V. Mironova¹, Svetlana A. Leontieva^{1, 2}

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. Litovskaya str. 2. Saint-Petersburg, Russia, 194100

² Children's City Clinical Hospital № 5 named after N.F. Filatova. Bucharestskaya str., 134. Saint-Petersburg, Russia, 192289

Contact information: Anastasiya D. Zernyuk — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Neonatology with courses in Neurology and Obstetrics-Gynecology of AF and FVE; doctor — obstetrician-gynecologist of the gynecological department No. 5. E-mail: Zernyuk@rambler.ru

Received: 21.07.2022

Revised: 17.10.2022

Accepted: 07.11.2022

ABSTRACT. Abnormal uterine bleeding in adolescent girls in recent years has a clear tendency to a protracted course with frequent relapses. Important conditions for obtaining a good clinical effect are: careful selection of patients, dynamic assessment of the effectiveness of therapy, timely correction of the treatment regimen. **The purpose of the study:** to identify the main causes of non-hormonal hemostasis inefficiency and factors contributing to the increase in the dose of the drug for hormonal hemostasis; substantiate the principles of a personalized approach to the management of juvenile patients with abnormal uterine bleeding. **Materials and methods.** On the basis of the gynecological department № 5 of the Children's City Clinical Hospital № 5 named after N.F. Filatov, St. Petersburg in 2019–2021, random sampling was used to analyze 330 case histories of patients aged 9–18 years with a diagnosis of Abnormal uterine bleeding. A copy of these complaints and anamnesis of the disease was made; gynecological, somatic and perinatal history; general and specialized examinations; clinical-laboratory-instrumental examination; therapy and its effectiveness. **Conclusion.** Regardless of the type of abnormal uterine bleeding, when choosing a specific drug therapy, a personalized approach to each patient is important. The decision to conduct one or another type of hemostasis should be based on the severity of bleeding, the patient's condition, the need for contraception, the presence of gynecological and extragenital pathology, etc. Satisfaction with treatment and its continuation will depend not only on its effectiveness, but also on the tolerance of side effects.

KEY WORDS: abnormal uterine bleeding; underage.

Трудности ведения больных с аномальными маточными кровотечениями (АМК) в пубертатном периоде обусловлены психологическими и физиологическими особенностями детского организма в периоде полового созревания, а также увеличением частоты гинекологических и экстрагенитальных заболеваний, при которых аномальные маточные кровотечения у подростков являются одним из клинических проявлений. В последние годы отмечается отчетливая тенденция к затяжному течению с частыми рецидивами [2, 3, 6–14, 19, 22–24].

Основной причиной сложностей, возникающих при наблюдении пациенток с аномальными маточными кровотечениями, является разница в тактике ведения пациенток с данной патологией. При анализе анамнеза пациенток, поступающих с аномальными маточными кровотечениями в гинекологическое отделение СПб ГБУЗ ДГКБ № 5 им. Н.Ф. Филатова наиболее частыми ошибками амбулаторного этапа являются:

- использование устаревших схем терапии аномальных маточных кровотечений с применением малоэффективных лекарственных препаратов (этамзилат, викасол, аскорутин, глюконат кальция, настойка водного перца);
- осторожность при назначении транексамовой кислоты, «боязнь» использования высоких доз данного препарата;
- назначение амбулаторно (в некоторых случаях без показаний) высокодозного гормо-

нального гемостаза при отсутствии динамического наблюдения за пациенткой, быстрое снижение дозы препарата и отказ от терапии в связи с развитием побочных эффектов (чаще диспептических);

- необоснованное назначение дидрогестерона (при умеренных и обильных кровянистых выделениях, отсутствие данных за достаточную пролиферацию эндометрия);
- недооценка анамнеза и состояния пациентки, позднее принятие решения в пользу госпитализации пациентки.

Лечение больных с аномальными маточными кровотечениями можно разделить на три этапа [6–8, 10, 12, 13, 16].

Первый этап — гемостатическая терапия в период кровотечения.

Решение о проведении того или иного вида гемостаза должно основываться не только на тяжести кровотечения и состоянии пациентки, но и на противопоказаниях, необходимости контрацепции, сопутствующей гинекологической и экстрагенитальной патологии.

Согласно Клиническим рекомендациям ведения пациенток с аномальными маточными кровотечениями пубертатного периода [5, 10, 15], к препаратам первого выбора относятся антифибринолитики [10, 12, 15, 17, 27]. Для негормонального гемостаза используются также нестероидные противовоспалительные препараты, антигеморрагические средства и утеротоники

в достаточных терапевтических дозах [2, 4, 7, 10, 12, 13, 15, 17, 20, 21, 26]. При этом существует ряд состояний, при которых терапия начинается с назначения гормонального гемостаза (А) [1, 2, 10–13, 19–25, 28]: рецидив аномального маточного кровотечения; осложненные формы АМК (на фоне анемии или бактериального эндометрита); отсутствие эффекта от проводимой негормональной гемостатической терапии в течение 7 дней; признаки гиперпластических изменений эндометрия, функциональных кист или мультифолликулярной трансформации яичников, выявленные при ультразвуковом сканировании.

Препаратами выбора для проведения гормонального гемостаза являются комбинированные эстроген-гестагенные препараты — низкодозированные монофазные комбинированные гормональные контрацептивы с прогестагенами с антипролиферативным эффектом.

Существуют различные схемы применения комбинированных контрацептивов в гемостатических целях [10, 12, 25, 28], при которых используется от 1 до 4 таблеток в сутки.

В ряде случаев выбор схемы гормонального гемостаза становится «камнем преткновения» для специалистов, оказывающих помощь несовершеннолетним, особенно на амбулаторном этапе. Часто именно высокодозный гемостаз (когда в сутки пациентка получает более одной среднесуточной дозы препарата) является основной причиной развития побочных эффектов (в основном диспептических) и, как результат, отказ от использования данного препарата на последующих этапах коррекции аномальных маточных кровотечений.

Второй этап — профилактика рецидива аномального маточного кровотечения в ближайшие 3–6 месяцев (то есть в период восстановления), где выбор медикаментозной терапии зависит от гемостаза, который был использован на первом этапе.

Третий этап — этиопатогенетическая коррекция развития аномального маточного кровотечения (нормализация функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, коррекция психоэмоциональной дисфункции, пролиферативных процессов, компенсация экстрагенитальной патологии и пр.), что является показанием для диспансерного наблюдения всех пациенток, перенесших аномальное маточное кровотечение.

Большинство девочек-подростков благоприятно реагируют на медикаментозную терапию. Особого внимания заслуживают пациентки, у которых имеются рецидивы аномального маточного кровотечения, носящие видимый дисфункциональный характер. Причина рецидивов у них, с одной стороны, связана с нарушением этапности ведения, с другой, отсутствием вери-

фикации основной причины кровотечения на предыдущих этапах обследования (табл. 1).

Несмотря на то что аномальные маточные кровотечения являются темой, часто освещаемой в литературе, тем не менее данная проблема вызывает трудности как на этапе диагностики, так и при остановке кровотечения и дальнейшем ведении пациенток.

В условиях ухудшения соматического здоровья детей и подростков, усиления лоббирования интересов фармацевтических компаний необходимо особое внимание уделять сдерживанию полипрагмазии и персонализированному подходу к ведению каждого пациента.

Эффективная терапия аномальных маточных кровотечений, профилактика рецидивирования, восстановления нормального менструального цикла, а также коррекция состояния, лежащего в основе развития аномального маточного кровотечения, чрезвычайно актуальны в свете дальнейшего прогнозирования детородной функции и являются важной задачей в работе лечащего врача девочек-подростков.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить основные причины неэффективности проводимого негормонального гемостаза и факторы, способствующие повышению дозы препарата для гормонального гемостаза; обосновать принципы персонифицированного подхода к ведению несовершеннолетних пациенток с аномальными маточными кровотечениями.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Оценка эффективности различных видов терапии аномальных маточных кровотечений у несовершеннолетних.
2. Выяснение причин неэффективности негормонального гемостаза.
3. Оценка факторов, приводящих к назначению высокодозного гормонального гемостаза.
4. Поиск оптимального алгоритма ведения пациенток с аномальными маточными кровотечениями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе гинекологического отделения № 5 Детской городской клинической больницы № 5 имени Н.Ф. Филатова г. Санкт-Петербурга в 2019–2021 годах методом случайной выборки проведен анализ 330 историй болезни пациенток в возрасте 9–18 лет с диагнозом «аномальное маточное кровотечение». Произведена выкопировка

Таблица 1

Дифференциальная диагностика при аномальных маточных кровотечениях

Table 1

Differential diagnosis for abnormal uterine bleeding

Диагноз	Обоснование дифференциальной диагностики	Исследования	Критерии исключения диагноза
Аномальные маточные кровотечения (АМК) пубертатного периода	АМК в первые три года менструальной функции	<ul style="list-style-type: none"> Гемостазиограмма. УЗИ органов малого таза (ОМТ) 	Наличие анатомических изменений в половой системе, обусловленных органическими заболеваниями или аномалиями развития, а также системных заболеваний
Первичные дефекты в системе гемостаза	АМК с менархе	Гемостазиограмма (активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время и индекс, активированное время рекальцификации) и оценка времени кровотечения	Отсутствие тромбоцитопении и удлинения времени кровотечения, протромбинового и активированного частичного тромбопластинового времени
Органические заболевания половой системы (лейомиома, аденомиоз, полипы, гормонопродуцирующие опухоли яичников)	<ul style="list-style-type: none"> Изменение характеристик менструального цикла (более обильные, более длительные менструации). Появление болевого синдрома. Наличие органической патологии 	<ul style="list-style-type: none"> УЗИ ОМТ. Гистероскопия. МРТ ОМТ. Диагностическая лапароскопия 	Отсутствие органической патологии
Воспалительные заболевания женских половых органов	<ul style="list-style-type: none"> Изменение характеристик менструального цикла (укорочение менструального цикла, симптом метроррагии). Появление болевого синдрома. Признаки общей интоксикации (общее недомогание, повышение температуры). Наличие сексуальных контактов 	<ul style="list-style-type: none"> Анализ крови развернутый. СРБ. Молекулярно-биологическое исследование отделяемого женских половых органов. УЗИ ОМТ 	Отсутствие <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Mycoplasma genitalium</i>
Травматические повреждения половой системы (в том числе наличие инородного тела)	<ul style="list-style-type: none"> Указание на возможное травматическое повреждение половых органов. Объективные данные за травматическое повреждение половых органов / наличие инородного тела 	Гинекологический осмотр (в том числе вагиноскопия)	Отсутствие объективных данных за травматическое повреждение половых органов / наличия инородного тела
Осложнения беременности	Наличие сексуальных контактов в анамнезе	<ul style="list-style-type: none"> Уровень хорионического гонадотропина в крови. УЗИ ОМТ 	Отсутствие признаков беременности
Ановуляторные кровотечения, обусловленные системной патологией	<ul style="list-style-type: none"> Наличие экстрагенитальной патологии в анамнезе. Изменения показателей клинико-лабораторных методов обследования 	<ul style="list-style-type: none"> Анализ крови развернутый. Биохимический анализ крови. Гемостазиограмма. Анализ мочи. Исследование уровней пролактина, тиреотропного гормона, свободного T_4 крови 	Отсутствие изменений показателей клинико-лабораторных методов обследования, характерных для той или иной экстрагенитальной патологии

данных жалоб и анамнеза заболевания; гинекологического, соматического и перинатального анамнезов; общего и специализированного ос-

мотров; клинико-лабораторно-инструментального обследования; проводимой терапии и ее эффективности.

Все случаи были разделены на четыре группы (табл. 2).

В первую группу включены 63 пациентки, для лечения которых использовался только негормональный гемостаз (группа НГ): транексам, дицинон, окситоцин.

Во вторую — 127 пациенток, у которых неэффективность проводимого негормонального гемостаза привела к дальнейшему назначению эстроген-гестагенных препаратов (группа НГ-ГГ).

В третью — 72 пациентки, которым по совокупности факторов изначально назначен гормональный гемостаз и для достижения эффекта потребовалось не более 1 таблетки препарата в сутки (группа ГГ). С этой целью использовался комбинированный эстроген-гестагенный контрацептив, содержащий 30 мкг этинилэстрадиола и 125 мкг левоноргестрела.

В четвертую — 68 пациенток, коррекция состояния которых потребовала высокодозного гормонального гемостаза (более одной таблетки в сутки) (группа ГГ+).

Персонализированный подход к выбору дозы гормонального гемостаза, заложенный в работах профессора, д.м.н. Юрия Александровича Гуркина, где он говорил об индивидуальном подходе к каждой пациентке, используется на нашем отделении со времен основания [7]. При легкой и средней степени тяжести течения аномального маточного кровотечения эффект от проводимой терапии оценивается в течение 2–3 суток, и только при его отсутствии изначальная среднесуточная доза 1 таблетка повышается на 1 таблетку каждые 1–2 суток до полной остановки кровянистых выделений («сухой» промежуток не менее 2 суток) с последующим уменьшением дозы на 30% каждые 2 дня до 1 таблетки в сутки. При АМК тяжелой степени используются две схемы [12]:

- по 1 таблетке каждые 4 часа до полной остановки кровотечения (максимально 4–5 таблеток), далее по 1 таблетке каж-

дые 6 часов, затем следует постепенно уменьшать дозу; каждые 8 часов — в течение 3 дней; каждые 12 часов — в течение 2 дней, и затем 1 раз в день до конца упаковки (не менее 21 дня);

- 1 таблетка 3 раза в сутки в течение 7 дней и далее по нисходящей схеме каждые 2–3 дня на 30% до 1 таблетки в сутки (не менее 21 дня).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Овуляторная дисфункция, в основе которой лежит незрелость гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, и особенности пубертатного периода являются наиболее частой причиной развития аномальных маточных кровотечений у несовершеннолетних [2, 6–8, 10–13, 15, 16, 21], которые возникают в первые три года менструальной функции, при этом отсутствуют анатомические изменения в половой системе, обусловленные наличием органических заболеваний или аномалий развития, а также системные заболевания [6–8, 10, 12, 13, 15].

В соответствии с основной причиной, вызвавшей кровотечение, для формирования диагноза у несовершеннолетних используется классификационная система PALM (полип, аденомиоз, лейомиома, малигнизация, гиперплазия), COEIN (коагулопатия, овуляторная дисфункция, эндометриальная, ятрогенная и еще не классифицированная, так как редко встречается или четко не определена).

На основании оценки жалоб, анамнеза, клинико-лабораторно-инструментального обследования пациенткам были установлены следующие диагнозы (табл. 3).

1. У большинства пациенток (38,9–66,7%) диагноз «аномальное маточное кровотечение пубертатного периода (АМК ПП)», так как анализируемая дисфункция наблюдалась в первые три года от менархе.

Таблица 2
Антропометрические данные пациенток, включенных в группы исследования

Table 2

Anthropometric data of patients included in the study groups

Всего	НГ	НГ-ГГ	ГГ	ГГ+
n=330	n=63	n=127	n=72	n=68
Возраст	13,4±3,8 (10–17 лет)	13,7±4,6 (9–17 лет)	14,6±4,1 (9–17 лет)	13,4±4,1 (9–17 лет)
Рост	159,1±12,8 (137–170 см)	162,7±15,5 (147–178 см)	165±17,5 (147–182 см)	162,7±10 (152–174 см)
Вес	56,3±26,3 (42–92 кг)	53,5±54,1 (38–131,6 кг)	57,8±58,1 (36–140 кг)	54,1±28,2 (39–90 кг)

2. Аномальные маточные кровотечения. Овуляторная дисфункция (АМК-О) наблюдались у 2,8–12,7% девочек.

3. Рецидивирующие аномальные маточные кровотечения в пубертатном периоде (РАМК ПП) наблюдались гораздо чаще (4,8–22,2%), чем у пациенток с менструальным возрастом более трех лет (2,8–12,7%) (РАМК).

4. Особая группа — аномальные маточные кровотечения с менархе (АМК с менархе), отмечены у 2,8–11,8%.

Тот факт, что период пубертата, то есть период налаживания гипоталамо-гипофизарно-яичниковых взаимоотношений, рецепторной активации и формирования обратной связи, достаточно сложен для организма, особенно если ранее (в перинатальный период, период раннего детства) его существование протекало в условиях недостаточной стабильности гомеостаза: высокий инфекционный индекс, экстрагенитальная патология, белково-калорийная / нутритивная недостаточность, еще раз подтвержден проведенным исследованием. Поскольку аномальные маточные кровотечения пубертатного периода в первичном своем проявлении, как и рецидивирующие аномальные маточные кровотечения пубертатного периода, — это диагнозы, которые встречаются в рассматриваемый промежуток жизни женщины гораздо чаще.

В этот же период выделяется особая группа — аномальные маточные кровотечения с менархе, относящиеся к аномальным маточным кровотечениям неуточненным, которые требуют обстоятельного подхода и тщательного обследования с целью исключения менометроррагии на фоне, прежде всего, врожденной и проявившейся в данный период жизни коагулопатии, а также другой экстрагенитальной патологии.

Одним из главных проявлений декомпенсации состояния пациенток с аномальными ма-

точными кровотечениями, приводящим к десоциализации — нарушению работоспособности, снижению мыслительных процессов и физической активности — является развитие постгеморрагической анемии, которая наблюдалась в 32,1% (n=106) случаев. При этом необходимо отметить, что уровень гемоглобина напрямую коррелировал с видом используемой терапии: чем чаще и сложнее регистрировалась анемия, тем более сложный вид терапии требовался для остановки кровотечения (в I группе постгеморрагическая анемия I степени наблюдалась только у 9,5%, во II группе — 19,7%, в то время как в III и IV группе — у 50% (p<0,05) и 57,4% (p<0,05) соответственно, при этом анемия средней и тяжелой степени в этих группах наблюдались значительно чаще в III группе — 27,8 и 5,6%, и в IV группе — 30,8 и 20,5% соответственно).

Необходимо отметить, что наличие хронической железодефицитной анемии, несомненно, утяжеляло состояния пациенток. Анамнестически данная патология наблюдалась у 7,9% пациенток (n=26), что составило 32,5% (p<0,05) пациенток с аномальными маточными кровотечениями, осложненными постгеморрагической анемией.

Именно наличие клинических и лабораторных проявлений анемии является основным показанием для назначения гормонального гемостаза как при первом контакте с пациенткой, так и при принятии решения о переводе пациентки с негормонального гемостаза на гормональный. И несомненна роль хронической анемии в дальнейшем течении аномального маточного кровотечения, с одной стороны, и необходимости применения более высокодозного гемостаза — с другой: в IV группе постгеморрагическая анемия отмечается у 45,6% (n=31) (p<0,05), при этом у 38,7% (n=12) этих пациенток АМК

Таблица 3

Структура диагнозов, установленных несовершеннолетним с АМК

Table 3

The structure of diagnoses established in minors with abnormal uterine bleeding

Всего	НГ	НГ-ГГ	ГГ	ГГ+
n = 330	n = 63	n = 127	n = 72	n = 68
АМК ПП	66,7% (n=42) p<0,05	60,6% (n=77) p<0,05	38,9% (n=28)	61,8% (n=42) p<0,05
РАМК ПП	4,8% (n=3)	11,02% (n=14)	22,2% (n=16) p<0,05	7,4% (n=5)
АМК-О	4,8% (n=3)	14,96% (n=19)	30,6% (n=22) p<0,05	16,2% (n=11)
РАМК	12,7% (n=8)	3,1% (n=4)	5,6% (n=4)	2,9% (n=2)
АМК с менархе	11,1% (n=7)	10,2% (n=13)	2,8% (n=2)	11,8% (n=8)

протекало на фоне хронической железодефицитной анемии. Этот факт необходимо учитывать всем специалистам, работающим с девочками-подростками — важно своевременно дообследовать и корректировать даже минимальные проявления снижения показателей красной крови.

Согласно имеющимся регламентирующим документам, все пациентки с длительностью кровотечения более 14 дней, а также при рецидиве или при наличии скомпрометированного преморбидного фона, получали антибиотикопрофилактику. При этом признаки течения эндометрита (требующие антибиотикотерапии) как результат активации условно-патогенной флоры были отмечены в 2,8–3,9% случаев в I, II и III группах наблюдения. В группе пациенток, подвергшихся терапии высокими дозами гормонального гемостаза, ни клинических, ни лабораторных проявлений эндометрита отмечено не было, что, вероятно, в ряде случаев связано с быстротой развития процесса — декомпенсации состояния на фоне кровотечения, потребовавшего срочного реагирования и назначения более высоких доз препаратов.

Несмотря на то что время очередной менструации является наиболее частым периодом развития аномального маточного кровотечения, именно нерегулярный менструальный цикл явился главной причиной развития АМК у 28,6–35,3% пациенток и неуспеха выбранного вида гемостаза, что требует особой работы с пациентками и их родителями, объяснения необходимости своевременного обращения к врачу — акушеру-гинекологу детского возраста для обследования и проведения своевременной коррекции менструального цикла.

Факт несвоевременного обращения за медицинской помощью даже в случае наличия кровотечения подтвержден и в нашем исследовании, так как на догоспитальном этапе к врачу обратились только 3,2–23,5% пациенток в различных группах. Необходимо также заметить, что только 25,4–51,4% пациенток когда-либо посещали врача — акушера-гинеколога детского возраста.

Кроме того, часто на амбулаторном этапе использовались устаревшие схемы лечения и недостаточные дозы или курсы используемых препаратов как негормонального (3,2–14,7%), так и гормонального гемостаза (0,8–4,7%), явившись причиной неэффективности проводимой на амбулаторном этапе терапии. Часто именно настороженное отношение к препаратам, используемым при гормональном гемостазе, не только со стороны пациенток и их

родителей, но и некоторых коллег, не дает возможности в полной мере своевременно использовать все преимущества комбинированных эстроген-гестагенных препаратов — быстро, эффективно и долговременно.

Средний возраст менархе у пациенток с аномальными маточными кровотечениями $12,1 \pm 2,9$ года. У 33,8–42,9% пациенток отмечен нормопонирующий менструальный цикл. Длительность менструального кровотечения 6,5–7,5 дней, в основном с удовлетворительными характеристиками (табл. 4).

При этом в группе пациенток, у которых использовался высокодозный гормональный гемостаз, чаще наблюдалась полименорея (менструации более 8 дней) (26,5%), а также неустановившийся менструальный цикл (26,5% пациенток IV группы) ($p < 0,05$).

Менструальный возраст в среднем составил 1,3–2,1 года, что еще раз подтверждает более частое развитие аномальных маточных кровотечений в период становления овуляторных циклов, то есть в пубертатный период, которые в нашем исследовании составили 63,9–82,5% ($p < 0,05$). При этом менструальный возраст до 6 месяцев наиболее сложен в выборе вида гемостаза, так как в этот период, с одной стороны, в равной доле показали свою эффективность как негормональный, так и гормональный гемостазы, с другой — у 38,8% потребовалось использование высокодозного гемостаза.

Перенесенное ранее аномальное маточное кровотечение является одним из отягощающих факторов в развитии АМК в будущем. И этот факт подтвержден и в нашем исследовании, так как от 9,5 до 31,9% пациенток ранее уже имели АМК, из которых 26–50% перенесли его в ближайшие 6 месяцев, то есть в момент исследования наблюдался факт рецидивирующего аномального маточного кровотечения. И несмотря на то что большинству пациенток гормональный гемостаз был назначен своевременно, тем не менее у половины из них потребовалось повышение среднесуточной дозы.

Органической основой развития дисфункциональных аномальных маточных кровотечений, в том числе и в пубертатном периоде, является развитие функциональных кист и, как следствие, пролиферативных процессов в матке — миоматозные узлы, гиперплазия и полипы эндометрия. При этом, учитывая возрастные особенности, именно функциональные состояния у несовершеннолетних встречаются гораздо чаще. Так, функциональные кисты в нашем исследовании отмечены в 3,2–15,3% случаев, а гиперплазия эндометрия выявлена у 1,6–17,6%

Таблица 4

Особенности менструальной функции пациенток с АМК

Table 4

Features of the menstrual function of patients with abnormal uterine bleeding

Всего	НГ	НГ–ГГ	ГГ	ГГ+
n = 330	n = 63	n = 127	n = 72	n = 68
Menarche	12,1 ± 2,7 (9–14 лет)	12,0 ± 3,0 (9–15 лет)	12,3 ± 2,9 (9–15 лет)	12,0 ± 2,9 (9–14 лет)
Менструальный возраст	1,3 ± 2,7 (0–6 лет)	1,8 ± 2,6 (0–6 лет)	2,1 ± 3,6 (0–6 лет)	1,6 ± 3,1 (0–5 лет)
до трех лет	82,5% (52) p < 0,05	81,9% (104) p < 0,05	63,9% (46) p < 0,05	80,9% (55) p < 0,05
в том числе до 6 месяцев	34,5% (19)	31,7% (33)	17,4% (8)	38,8% (19)
в том числе с менархе	11,1% (7)	10,2% (13)	2,8% (2)	11,8% (8)
Длительность menses	6,5 ± 5,9 дн. (2–18,5 дн.)	6,8 ± 7,9 дн. (2,5–17 дн.)	7,1 ± 7,8 дн. (3,5–18,5 дн.)	7,5 ± 8,8 дн. (2,5–18,5 дн.)
полименорея	19,04% (12)	24,4% (31)	26,4% (19)	26,5% (18)
Длительность м.ц.				
нормопонирующий	42,9% (27)	36,2% (46)	36,1% (26)	33,8% (23)
антепонирующий	7,9% (5)	6,3% (8)	8,3% (6)	7,4% (5)
постпонирующий	3,2% (2)	3,1% (4)	2,8% (2)	4,4% (3)
нерегулярный м.ц. (21–28–36–45)	19,04% (12)	20,5% (26)	20,8% (15)	26,5% (18)
олигоменорея	9,5% (6)	9,4% (12)	15,3% (11)	8,8% (6)
Особенности				
болезненные	9,5% (6)	10,2% (13)	18,1% (13)	2,9% (2)
обильные	4,8% (3)	4,7% (6)	5,6% (4)	8,8% (6)
скудные		1,6% (2)	1,4% (1)	

пациенток, явившись одной из причин перехода с негормонального вида гемостаза на гормональный (у 9,4% пациенток II группы), а у 17,6% пациенток IV группы — перехода на высокодозный гормональный гемостаз.

Тот факт, что только двум пациенткам (2,9%) IV группы, потребовалось хирургическое вмешательство с целью остановки кровотечения, ставит под сомнение необходимость широкого внедрения данного вида коррекции без наличия объективных данных.

Несмотря на то что нами отмечен достаточно высокий уровень экстрагенитальной патологии у пациенток, участвующих в исследовании (41,7–50,8%), наше исследование показало, что само по себе наличие указанной патологии не влияет как на выбор вида гемостаза, так и на дозу препаратов (при выборе гормонального гемостаза).

Особое значение имеет терапия, которую пациентки получают с целью коррекции основного заболевания. Причиной АМК чаще всего становятся не только нарушения менструального цикла, но и гепатобилиарные нарушения

как следствие приема некоторых препаратов (нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикоидов, антиконвульсантов, некоторых антибиотиков и пр.) [14, 28]. Например, в нашем исследовании наблюдались две пациентки по окончании антибактериальной терапии по поводу тубинфицирования.

Гипоталамический синдром периода полового созревания (ГСППС) отмечен у 11,1% пациенток (n=7) I группы, 4,7% пациенток (n=6) II группы, 13,9% (n=10) III группы и 8,8% (n=6) IV группы. Проблема ГСППС достаточно сложна. В большинстве случаев состояние транзиторное. И, несмотря на множество публикаций, практически — это «брошенные» пациенты. Поскольку, надеясь на транзиторность, они не получают динамического контроля и становятся объектом наблюдения только после формирования у них либо метаболического синдрома, либо гипертонической болезни, либо при наличии менструальных дисфункций, в частности аномальных маточных кровотечений. Здесь следует напомнить о необходимости диспансерного наблюдения данных пациентов с момента

постановки диагноза с целью комплексного обследования разносторонней коррекции и возможной профилактики формирования органической патологии.

По своим весоростовым показателям большинство пациенток соответствовали возрастным нормам. При этом мы считаем, что недостаток массы тела явился одной из причин неэффективности проводимого негормонального гемостаза, данный факт отмечен у 17,3% пациенток II группы (n=22). И, возможно, эта же причина лежит в основе необходимости использования высокодозного гемостаза, так как белково-калорийная недостаточность наблюдается у 14,7% пациенток IV группы (n=10).

По стадии полового развития в основном пациентки соответствовали стадии согласно возрасту (92,9–98,5%) (табл. 5). Несоответствие отмечено только у 6,3% (n=4) пациенток из I группы, 7,1% (n=9) — из II группы, 2,8% (n=2) — из III группы, 1,5% (n=1) — из IV группы, но эти отклонения если и легли в основу факторов развития аномального маточного кровотечения пубертатного периода, но никак не повлияли на вид и эффективность проводимой гемостатической терапии.

Все пациентки, вошедшие в исследование, находились на первом этапе коррекции аномальных маточных кровотечений, то есть получали один из видов гемостатической терапии.

У пациенток, вошедших в I группу, лечебный эффект достигнут назначением негормонального гемостаза по общепринятой в отделении схеме, а также антибактериальной терапии при признаках эндометрита или длительности кровотечения более 14 дней [10, 12, 15, 17, 26, 27]. С целью гемостаза они получали транексам (по 500 мг 4 раза в сутки), дицинон (внутривенно и внутримышечно по 2,0–4,0 мл 4–6 раз в сутки [4]), окситоцин (внутривенно и внутримышечно по 1,0 мл 2 раза в сутки).

Пациенткам из III группы по совокупности факторов изначально был назначен гормональный гемостаз, и лечебный эффект достигнут назначением средней суточной дозы действующего вещества — 30 мкг этинилэстрадиола и 125 мкг левоноргестрела, то есть одной таблетки, в состав которой входит 30 мкг этинилэстрадиола и 125 мкг левоноргестрела. Антибактериальная и антианемическая терапия использовались по соответствующим показаниям.

Согласно цели исследования, наибольший интерес для анализа представляли пациентки из II и IV групп (табл. 5).

Пациенткам из II группы при поступлении назначался негормональный гемостаз, который

Таблица 5

Персонализированный выбор дозы препарата для гормонального гемостаза

Table 5

Personalized choice of drug dose for hormonal hemostasis

Всего n = 330	НГ n = 63	НГ–ГГ n = 127	ГГ n = 72	ГГ + n = 68
КГК		119 (93,7%)	72 (100%)	
с 1-х суток			72 (100%)	
со 2-х суток		8 (6,3%)		
с 3-х суток		24 (18,9%)		
с 4-х суток		24 (18,9%)		
с 5-х суток		60 (47,2%) p < 0,05		
с 6-х суток		1 (0,8%)		
с 7-х суток		1 (0,8%)		
с 8-х суток		1 (0,8%)		
Гестагены		8 (6,3%)		
Подбор дозы высокодозного гормонального гемостаза				
ГГ +		n = 22 (17,3%)		n = 68
с 1-х суток			72 (100%)	27 (39,7%)
со 2-х суток		4 (3,1%)		16 (23,5%)
с 3-х суток		5 (3,9%)		13 (19,1%)
с 4-х суток		5 (3,9%)		5 (7,4%)
с 5-х суток		7 (5,5%)		5 (7,4%)
с 6-х суток				
с 7-х суток				2 (2,9%)
с 8-х суток		1 (0,8%)		
1 таблетка в сутки			72 (100%)	
2 таблетки в сутки		20 (15,7%)		47 (69,1%)
2,5 таблетки в сутки		2 (1,6%)		5 (7,4%)
3 таблетки в сутки		2 (1,6%)		11 (16,2%)
4 таблетки в сутки				4 (5,9%)
5 таблеток в сутки				1 (1,5%)

в различные сроки и по различным причинам был изменен на гормональный гемостаз: 119 пациенткам (93,7%) с целью окончательного гемостаза был назначен эстроген-гестагенный препарат, содержащий 30 мкг этинилэстрадиола и 125 мкг левоноргестрела, 8 пациенткам (6,3%) — дидрогестерон.

Чаще всего решение о переводе на гормональный гемостаз принималось на 5-е сутки наблюдения — 50,4% ($n=64$) ($p<0,05$). В основном это было связано с периодом принятия решения об эффективности проводимого негормонального гемостаза, согласно Алгоритму ведения пациенток с АМК, принятого на отделении. Необходимость изменения вида гемостаза также возникла у 22,04% пациенток ($n=28$) на 4-е сутки госпитализации, у 18,9% ($n=24$) — на 3-и сутки, у 6,3% ($n=8$) — на 2-е сутки и по 0,8% (по $n=1$) на 6-е, или 7-е, или 8-е сутки.

Основной причиной изменения вида гемостаза у 81,1% пациенток ($n=103$) ($p<0,05$) было сохранение кровянистых выделений на фоне проводимой терапии (на 5–8-е сутки). У остальных пациенток начало гормонального гемостаза было связано с появлением показаний после проведения клинко-лабораторно-инструментального обследования, а именно: при выявлении постгеморрагической анемии у 11,8% пациенток ($n=15$) решение принималось на 2-е сутки; при выявлении гиперплазии эндометрия (3,9% ($n=5$)) и эконегативных структур в яичниках (функциональные кисты, мультифолликулярная трансформация яичников) (3,1% случаев ($n=4$)) — решение принималось на 2–4-е сутки.

Необходимо отметить, что из 127 пациенток данной группы 22 пациенткам (17,3%) понадобился высокодозный гемостаз (2–3 таблетки в сутки), решение о котором у 3,1% пациенток ($n=4$) принималось на 2-е сутки, у 3,9% (по $n=5$) — на 3-и или 4-е сутки, у 5,5% ($n=7$) — на 5-е сутки, а у одной пациентки (0,8%) доза в 2 таблетки была назначена на 8-е сутки. Возможно, одной из причин явилось именно несвоевременное принятие решения в пользу эстроген-гестагенных препаратов.

Для достижения лечебного эффекта у пациенток IV группы использовался высокодозный гемостаз — более 1 таблетки, содержащей 30 мкг этинилэстрадиола и 125 мкг левоноргестрела. Всего в этой группе наблюдалось 68 пациенток. Разница в количестве необходимого препарата отражает действующий на отделении персонализированный подход к выбору терапии.

Чаще всего в этой группе использовались 2 таблетки эстроген-гестагенного препарата — 69,1% ($n=47$). 2,5 таблетки понадобились 7,4% ($n=5$) пациенткам; 3 таблетки — 16,2% ($n=11$); 4 таблетки — 5,9% ($n=4$); 5 таблеток — 1,5% ($n=1$).

При этом только у 39,7% пациенток ($n=27$) решение в пользу высокодозного гемостаза при-

нималось в первые сутки, что связано с состоянием, показателями красной крови и объемом кровянистых выделений, то есть у пациенток с тяжелой формой аномального маточного кровотечения. У остальных пациенток на дозу препарата повлияло отсутствие эффекта от проводимой терапии, и окончательная доза препарата (то есть доза, приведшая к окончательной остановке кровотечения) была достигнута у 23,5% ($n=16$) пациенток на вторые сутки, у 19,1% ($n=13$) — на третьи, у 7,4% ($n=5$) — на четвертые, еще у 7,4% ($n=5$) — на пятые и у 2,9% ($n=2$) — на седьмые сутки.

Итак, из 330 пациенток гормональному гемостазу подверглись 267 девочек (80,9%) ($p<0,05$). Из них высокодозный гемостаз понадобился только трети пациенток (90–33,7%).

На основании всего вышесказанного можно сделать следующие выводы.

Оценка эффективности различных видов терапии аномальных маточных кровотечений у несовершеннолетних выявила следующие закономерности:

- аномальные маточные кровотечения, наблюдаемые на первом году становления менструальной функции или в дни очередной менструации, при отсутствии показаний к гормональному гемостазу (постгеморрагическая анемия, эндометрит, гиперплазия эндометрия, кистозные включения яичников), в большинстве случаев требуют только негормонального гемостаза;
- аномальные маточные кровотечения у несовершеннолетних, возникшие на фоне острых респираторных заболеваний, либо у пациенток с высоким инфекционным индексом, хорошо корректируются негормональным гемостазом на фоне антибактериальной терапии;
- несмотря на то что согласно Клиническим рекомендациям, препаратами первого выбора являются антифибринолитики, решение в пользу негормонального гемостаза должно приниматься только после исключения показаний к гормональному гемостазу;
- основным фактором, который, с одной стороны, является причиной перевода пациентки с негормонального гемостаза на гормональный, а с другой — способствует применению более высоких доз гормонального гемостаза, является постгеморрагическая анемия; в основе развития постгеморрагической анемии лежит не только сам факт аномального маточного кровотечения, но и хроническая железодефицитная анемия, неоткорректированная своевременно;

- нарушения менструального цикла (имевшие место ранее олигоменорея или нерегулярные менструации неуточненные, или менструальная дисфункция, зафиксированная впервые) расширяют показания к назначению гормонального гемостаза;
- существует несколько периодов принятия решения об использовании гормонального гемостаза:
- при обращении пациентки за медицинской помощью — после оценки данных анамнеза: длительность, обильность кровянистых выделений, связь аномального маточного кровотечения с менструальным циклом (в период ожидаемой менструации, раньше или на фоне задержки), перенесенные ранее аномальные маточные кровотечения; при отсутствии эффекта от проводимой ранее терапии; при наличии клинических признаков анемии или переносимого бактериального эндометрита;
- при получении результатов клинко-лабораторно-инструментального обследования: лабораторные данные анемии — постгеморрагической, хронической гипохромной (независимо от степени), или гипокоагуляции; ультразвуковые признаки гиперпластических изменений эндометрия, наличие в яичниках жидкостных включений диаметром более 1,5 см или выраженных мультифолликулярных изменений;
- при неэффективности проводимого негормонального гемостаза в течение 5–7 суток;
- следует отметить, что независимо от типа аномального маточного кровотечения при назначении гормонального гемостаза важное значение имеет индивидуальный / персонифицированный / персонализированный подход к пациентке, то есть подбор / титрование дозы препарата каждой конкретной пациентке; недопустимо использование высокодозного гемостаза у каждой пациентки, «слепое» следование принятому в учреждении Протоколу ведения пациенток с АМК;
- в результате проведенного анализа выделены дополнительные показания для выбора гормонального гемостаза:
- дефицит массы тела;
- сексуальная активность;
- аномальное маточное кровотечение на фоне менструальной дисфункции (олигоменорея, полименорея и пр.) ранее или впервые зафиксированной;

• наличие персистенции фолликулов, выявленной при ультразвуковом исследовании. Среди причин неэффективности негормонального гемостаза выделены:

- основная причина неэффективности негормонального гемостаза — недооценка показаний для гормонального гемостаза на одном из этапов;
- недостаток массы тела является одной из причин неэффективности проводимого негормонального гемостаза, а также фактором, способствующим назначению высокодозного гормонального гемостаза;
- чем длительнее период кровянистых выделений из половых путей ввиду позднего обращения за медицинской помощью, тем вероятнее неэффективность проводимого негормонального гемостаза, с одной стороны, и повышение дозы гормонального гемостаза, с другой.

Оценивая факторы, приводящие к назначению высокодозного гормонального гемостаза, выяснено:

- объем кровянистых выделений не является единственным и абсолютным показанием для назначения гормонального гемостаза, тем более для выбора высокодозного;
- один из факторов перехода на высокодозный гормональный гемостаз — несвоевременное назначение гормонального гемостаза;
- причинами неэффективности проводимого гормонального гемостаза, требующего повышения дозы препарата, является наблюдаемая ранее полименорея (которую, согласно последним представлениям, следует относить к хроническим аномальным маточным кровотечениям).

В условиях отсутствия своевременного лечения, а также дальнейшего диспансерного наблюдения за пациентками, перенесшими аномальные маточные кровотечения в первые годы становления менструальной функции, отмечается отчетливая тенденция к затяжному течению аномальных маточных кровотечений у несовершеннолетних с частыми рецидивами. Оптимизации данной работы поможет Алгоритм ведения несовершеннолетних пациенток с аномальными маточными кровотечениями, разработанный на основании проведенного анализа, который будет представлен в следующей работе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Независимо от типа аномального маточного кровотечения, при выборе конкретной лекар-

ственной терапии важное значение имеет персонифицированный подход к каждой пациентке. Решение о проведении того или иного вида гемостаза должно основываться не только на тяжести кровотечения, состоянии пациентки, но и на противопоказаниях к используемым препаратам, а также на необходимости контрацепции, сопутствующей гинекологической и экстрагенитальной патологии. Удовлетворенность лечением и его продолжение будет зависеть не только от его эффективности, но и переносимости побочных эффектов.

Большинство девочек-подростков благоприятно реагируют на медикаментозную терапию, и в течение первого года у них устанавливаются регулярные умеренные менструации.

Пациентки, у которых аномальное маточное кровотечение явилось результатом воспалительных процессов или органической патологии половой системы и получающие этиопатогенетическое лечение, крайне редко имеют рецидивы.

Прогноз при аномальных маточных кровотечениях, связанных с патологией системы гемостаза или при системных хронических заболеваниях, зависит от степени компенсации имеющихся нарушений, необходимости специфической этиопатогенетической коррекции и вспомогательной терапии с учетом имеющихся нарушений менструального цикла.

Осложненные и рецидивирующие формы аномальных маточных кровотечений наиболее эффективно корректируются с помощью комбинированных гормональных препаратов, которые в дальнейшем регулируют цикл, влияя на основные этапы этиопатогенеза [2, 12, 13, 18–21, 25, 28].

Еще раз необходимо отметить, что особого внимания заслуживают пациентки, у которых рецидивы аномальных маточных кровотечений носят видимый дисфункциональный характер, и требуют тщательности соблюдения этапности ведения: остановка кровотечения, профилактика рецидивов, этиопатогенетическая коррекция.

Всем специалистам, работающим с девочками-подростками, необходимо своевременно дообследовать и далее проводить полноценную коррекцию (использование полноценных доз препаратов и сроков терапии) даже малых отклонений от нормы показателей красной крови, не говоря уже о динамическом / диспансерном наблюдении пациенток с хроническими формами анемий.

Только использование современных препаратов и схем лечения в достаточных дозах как негормонального, так и гормонального гемо-

стаза, строгое соблюдение показаний к выбору всех видов гемостаза, уверенность лечащего врача в возможности использования и эффективности проводимой терапии повысит приверженность лечению и вероятность его успеха.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аничкова И.В., Батракова И.В., Гембицкая Т.Е. и др. Подростковая медицина. СПб.: Питер; 2006.
2. Аномальные маточные кровотечения у женщин в пременопаузе. Клиническое практическое руководство Международной федерации гинекологов и акушеров, Общества акушеров и гинекологов Канады, 2013. Репродуктивная эндокринология. 2013;5(13). ISSN 2309-4117.
3. Васильев А.Г., Морозова К.В., Брус Т.В. и др. Патологические особенности массивных кровотечений в гинекологической и акушерской практике. Russian Biomedical Research. 2021; 6(4): 23–36.
4. Видадь. Лекарственные препараты в России. Справочник. М.: АстраФарм-Сервис; 2004.
5. Гинекология. Национальное руководство. Под редакцией В.И. Кулакова, Т.Г. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского, И.Б. Манухина. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019.
6. Гоготадзе И.Н., Кротин П.Н., Кожуховская Т.Ю., Богатырёва Е.М. Ведение пациенток с аномальными маточными кровотечениями пубертатного периода в амбулаторных условиях (опыт ГКДЦ «Ювента»). Педиатр. 2015;VI (1): 54–62.
7. Гуркин Ю.А. Детская и подростковая гинекология. Руководство для врачей. М.: МИА; 2009: 268–301.
8. Гуркин Ю.А., Рухляда Н.Н. Гинекология детского и подросткового возраста. Руководство для врачей. М.: МИА; 2019.
9. Гуркин Ю.А., Суслопаров Л.А., Островская Е.А. Основы ювенильного акушерства. СПб.: Фолиант; 2001.
10. Диагностика и лечение аномальных маточных кровотечений пубертатного периода. Клинические рекомендации. Под редакцией профессора Серова В.Н. и профессора Уваровой Е.В. 2014.
11. Доброхотова Ю.Э., Сапрыкина Л.В., Филатова Л.А., Нариманова М.Р. Аномальные маточные кровотечения: алгоритмы ведения, методы терапии. РМЖ. Мать и дитя. 2020; 1: 55–60.
12. Зернюк А.Д., Миронова А.В., Гоготадзе И.Н. и др. Аномальные маточные кровотечения у несовершеннолетних. Учебно-методическое пособие. СПб.: СПбГПМУ; 2021.
13. Коколина В.Ф. Детская и подростковая гинекология. М.: Медпрактика-М; 2006: 174–228.
14. Кулаков В.И., Уварова Е.В. Стандартные принципы обследования и лечения детей и подростков с гинекологическими заболеваниями и нарушениями полового развития. М.: Триада-Х; 2004.

15. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Аномальные маточные кровотечения. 2021.
16. Миронова А.В., Баласанян В.Г. Способ оценки и прогнозирования становления менструальной функции у девочек-подростков. Педиатр. 2017; 8(2): 56–61. DOI: 10.17816/PED8256-61.
17. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 декабря 2012 г. № 1274н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи несовершеннолетним при маточных кровотечениях пубертатного периода» (зарегистрирован в Минюсте РФ 13.02.2013 № 27057).
18. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 октября 2020 года № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “акушерство и гинекология”» (зарегистрирован в Минюсте РФ 12.11.2020 № 60869).
19. Татарчук Т.Ф., Булаченко О.В., Бодрягова О.И. Клинико-патогенетические варианты, диагностика и лечение дисфункциональных маточных кровотечений у женщин репродуктивного возраста. Ліки України. 2008; 4: 102–9.
20. Уварова Е.В. Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2018; 1: 64–91.
21. Чернуха Г.Е., Ильина Л.М., Иванов И.А. Аномальные маточные кровотечения: ставим диагноз и выбираем лечение. Гинекология. 2018; 20(4): 4–8.
22. ACOG Committee Opinion No. 651: Menstruation in girls and adolescents: Using the menstrual cycle as a vital sign. Obstet Gynecol. 2015; 126: 143–6.
23. Naamid F., Sass A.E., Dietrich J.E. Heavy menstrual bleeding in adolescents. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2017; 30: 335–40.
24. Heavy menstrual bleeding: assessment and management. NICE (National Institute for Health and Care Excellence) guideline. Published: 14 March 2018.
25. Hickey M., Higham J.M., Fraser I. Progestogens with or without oestrogen for irregular uterine bleeding associated with anovulation. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 9: CD001895.
26. Lethaby A., Duckitt K., Farquhar C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 1: CD000400.
27. Lukes A.S., Moore K.A., Muse K.N. et al. Tranexamic acid treatment for heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2010; 116(4): 865–75.
28. Robert J. Hoffman, Vincent J. WangFleisher & Ludwig's 5-Minute Pediatric Emergency Medicine Consult. 2nd Edition. 2019. ISBN/ISSN 978149639454.
2. Anomal'nyye matochnyye krvotecheniya u zhenshchin v premenopauze [Abnormal uterine bleeding in premenopausal women]. Klinicheskoye prakticheskoye rukovodstvo Mezhdunarodnoy federatsii ginekologov i akusherov, Obshchestva akusherov i ginekologov Kanady, 2013. Reproductivnaya endokrinologiya. 2013;5(13). ISSN 2309-4117. (in Russian).
3. Vasil'yev A.G., Morozova K.V., Brus T.V. i dr. Patofiziologicheskie osobennosti massivnykh krvotechenij v ginekologicheskoy i akusherskoj praktike [Pathophysiological features of massive bleeding in gynecological and obstetric practice]. Russian Biomedical Research. 2021; 6(4): 23–36. (in Russian).
4. Vidal'. Lekarstvennyye preparaty v Rossii [Medicines in Russia]. Spravochnik. Moskva: AstraFarm-Service Publ.; 2004. (in Russian).
5. Ginekologiya [Gynecology]. Natsional'noye rukovodstvo. Pod redaktsiyey V.I. Kulakova, T.G. Sukhikh, V.N. Serova, V.Ye. Radzinskogo, I.B. Manukhina. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2019. (in Russian).
6. Gogotadze I.N., Krotin P.N., Kozhukhovskaya T.Yu., Bogatyrova Ye.M. Vedeniye patsiyentok s anomal'nymi matochnymi krvotecheniyami pubertatnogo perioda v ambulatornykh usloviyakh (opyt GK DTS «Yuventa») [Management of patients with abnormal uterine bleeding during puberty on an outpatient basis (experience of the GKDC “Yuventa”)]. Pediatr. 2015; VI (1): 54–62. (in Russian).
7. Gurkin Yu.A. Detskaya i podrostkovaya ginekologiya [Pediatric and adolescent gynecology]. Rukovodstvo dlya vrachey. Moskva: MIA Publ.. 2009; 268–301. (in Russian).
8. Gurkin Yu.A., Rukhlyada N.N. Ginekologiya detskogo i podrostkovogo vozrasta [Gynecology of childhood and adolescence]. Rukovodstvo dlya vrachey. Moskva: MIA Publ.; 2019. (in Russian).
9. Gurkin Yu.A., Susloparov L.A., Ostrovskaya E.A. Osnovy yuvenil'nogo akusherstva [Fundamentals of juvenile obstetrics]. Sankt-Peterburg: Foliant Publ., 2001. (in Russian).
10. Diagnostika i lecheniye anomal'nykh matochnykh krvotechenij pubertatnogo perioda [Diagnosis and treatment of abnormal uterine bleeding during puberty]. Klinicheskiye rekomendatsii. Pod redaktsiyey professora Serova V.N. i professora Uvarovoy Ye.V. 2014. (in Russian).
11. Dobrokhotova Yu.E., Saprykina L.V., Filatova L.A., Narimanova M.R. Anomal'nyye matochnyye krvotecheniya: algoritmy vedeniya, metody terapii [Abnormal uterine bleeding: management algorithms, methods of therapy. breast cancer]. RMZH. Mat' i ditya. 2020; 1: 55–60. (in Russian).
12. Zernyuk A.D., Mironova A.V., Gogotadze I.N. i dr. Anomal'nyye matochnyye krvotecheniya u nesovershennoletnikh [Abnormal uterine bleeding in minors]. Uchebno-metodicheskoye posobiye. Sankt-Peterburg: SPbGPMU Publ.; 2021. (in Russian).

REFERENCES

1. Anichkova I.V., Batrakova I.V., Gembickaya T.E. i dr. Podrostkovaya medicina [Adolescent medicine]. Sankt-Peterburg: Piter Publ., 2006. (in Russian).

13. Kokolina V.F. Detskaya i podrostkovaya ginekologiya [Pediatric and adolescent gynecology]. Moskva: Medpraktika-M Publ.; 2006: 174–228. (in Russian).
14. Kulakov V.I., Uvarova Ye.V. Standartnyye printsipy obsledovaniya i lecheniya detey i podrostkov s ginekologicheskimi zabolevaniyami i narusheniyami polovogo razvitiya [Standard principles for the examination and treatment of children and adolescents with gynecological diseases and disorders of sexual development]. Moskva: Triada-X Publ.; 2004. (in Russian).
15. Klinicheskiye rekomendatsii Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii. Anomal'nyye matochnyye krvotечения [Abnormal uterine bleeding]. 2021. (in Russian).
16. Mironova A.V., Balasanyan V.G. Sposob otsenki i prognozirovaniya stanovleniya menstrual'noy funktsii u devochek-podrostkov [A method for assessing and predicting the formation of menstrual function in adolescent girls]. *Pediatr.* 2017; 8(2): 56–61. DOI: 10.17816/PED8256-61. (in Russian).
17. Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya RF ot 20 dekabrya 2012 g. № 1274n «Ob utverzhdenii standarta spetsializirovannoy meditsinskoy pomoshchi nesovershennoletnim pri matochnykh krvotечeniyakh pubertatnogo perioda» (zaregistrirovano v Minyuste RF 13.02.2013 № 27057). (in Russian).
18. Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya RF ot 20 oktyabrya 2020 goda № 1130n «Ob utverzhdenii Poryadka okazaniya meditsinskoy pomoshchi po profilu "akusherstvo i ginekologiya"» (zaregistrirovano v Minyuste RF 12.11.2020 № 60869). (in Russian).
19. Tatarchuk T.F., Bulavenko O.V., Bodryagova O.I. Kliniko-patogeneticheskiye varianty, diagnostika i lecheniye disfunktsional'nykh matochnykh krvotечeniy u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta [Clinical and pathogenetic variants, diagnosis and treatment of dysfunctional uterine bleeding in women of reproductive age]. *Liki Ukraïni Publ.* 2008; 4: 102–9. (in Russian).
20. Uvarova Ye.V. Anomal'nyye matochnyye krvotечения pubertatnogo perioda [Abnormal uterine bleeding during puberty]. *Reproduktivnoye zdorov'ye detey i podrostkov.* 2018; 1: 64–91. (in Russian).
21. Chernukha G.Ye., Il'ina L.M., Ivanov I.A. Anomal'nyye matochnyye krvotечения: stavim diagnoz i vybiryayem lecheniye [Abnormal uterine bleeding: making a diagnosis and choosing a treatment]. *Ginekologiya.* 2018; 20(4): 4–8. (in Russian).
22. ACOG Committee Opinion No. 651: Menstruation in girls and adolescents: Using the menstrual cycle as a vital sign. *Obstet Gynecol.* 2015; 126: 143–6.
23. Haamid F., Sass A.E., Dietrich J.E. Heavy menstrual bleeding in adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2017; 30: 335–40.
24. Heavy menstrual bleeding: assessment and management. NICE (National Institute for Health and Care Excellence) guideline. Published: 14 March 2018.
25. Hickey M., Higham J.M., Fraser I. Progestogens with or without oestrogen for irregular uterine bleeding associated with anovulation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 9: CD001895.
26. Lethaby A., Duckitt K., Farquhar C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 1: CD000400.
27. Lukes A.S., Moore K.A., Muse K.N. et al. Tranexamic acid treatment for heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2010; 116(4): 865–75.
28. Robert J. Hoffman, Vincent J. WangFleisher & Ludwig's 5-Minute Pediatric Emergency Medicine Consult. 2nd Edition. 2019. ISBN/ISSN 9781496394545.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

© Ольга Владимировна Демчук¹, Ирина Александровна Сукманова¹,
Виталий Леонидович Лукинов²

¹ Алтайский краевой кардиологический диспансер. 656055, г. Барнаул, ул. Малахова, д. 46

² Сибирский государственный университет телекоммуникаций и информатики. 630102, Сибирский федеральный округ, г. Новосибирск, ул. Кирова, д. 86

Контактная информация: Ольга Владимировна Демчук — врач-кардиолог отделения для лечения больных с острым коронарным синдромом. E-mail: demov88@bk.ru

Поступила: 20.09.2022

Одобрена: 17.10.2022

Принята к печати: 07.11.2022

РЕЗЮМЕ. Острое повреждение почек (ОПП) — частое сопутствующее состояние острого инфаркта миокарда (ОИМ), затрудняющее его диагностику и лечение. **Материал и методы.** На базе Алтайского краевого кардиологического диспансера исследовано 193 пациента с ОИМ после чрескожного коронарного вмешательства, разделенных на 2 группы: 123 пациента с ОИМ и признаками ОПП и 70 пациентов без ОПП. У всех определялись лабораторные показатели: С-реактивный белок (СРБ), тропонин I, натрийуретический пептид (NT-proBNT), микроальбуминурия (МАУ), СКФ (скорость клубочковой фильтрации). При наличии критериев ОПП оценивались КИМ-1 (Kidney Injury Molecule-1) и ИЛ-18 (интерлейкин-18). В течение года после индексного события изучались повторные сердечно-сосудистые события (ССС) и прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН). **Результаты.** У пациентов с ОИМ и ОПП уровни КИМ-1, ИЛ-18, СРБ, NT-proBNT, МАУ были статистически выше, чем в группе без ОПП. КИМ-1, ИЛ-18, СКФ взаимосвязаны с СРБ, тропонином I, МАУ, NT-proBNT; КИМ-1 с тропонином I и NT-proBNT ($r=0,21$, $p=0,022$ и $r=0,29$, $p=0,031$) и креатинином, показателем СКФ с NT-proBNT ($r=-0,22$, $p=0,015$), ИЛ-18 с NT-proBNT ($r=0,18$, $p=0,045$), МАУ с тропонином I и СРБ ($r=0,20$, $p=0,048$ и $r=0,29$, $p=0,001$). Повторные СССР в течение года после ОИМ встречались чаще в группе с ОПП: нестабильную стенокардию имели (26 (21,1%), $p=0,010$) пациентов, повторный ИМ (19 (15,4%), $p=0,006$) пациентов, прогрессирование ХСН (20 (16,2%), $p=0,013$) пациентов. Совокупностью факторов, вошедших в формулу расчета СССР, явились: уровень СРБ, NT-proBNT, КИМ-1, МАУ, ИМТ (индекс массы тела), инфаркт миокарда в анамнезе. ROC-анализом определены чувствительность 80% и специфичность 60%. **Заключение.** Определение КИМ-1, ИЛ-18 позволит диагностировать ОПП на «доклинической» стадии. Ассоциации между маркерами прогноза и показателями ОПП свидетельствуют о взаимосвязи сердечной и почечной дисфункции. Через год наблюдения повторные коронарные события, прогрессирование ХСН были чаще у пациентов с ОПП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острое почечное повреждение; острый инфаркт миокарда; сердечно-сосудистые события; биомаркеры; чрескожные вмешательства.

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF ACUTE KIDNEY INJURY IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION

© Olga V. Demchuk¹, Irina A. Sukmanova¹, Vitaliy L. Lukinov²

¹ Altai Regional Cardiology Dispensary. Malakhov str., 46. Barnaul, Russia, 656055

² Siberian State University of Telecommunications and Information Sciences. Kirova str., 86. Novosibirsk, Russia, 630102

Contact information: Olga V. Demchuk — cardiologist of the Department for the treatment of patients with acute coronary syndrome. E-mail: demov88@bk.ru

Received: 20.09.2022

Revised: 17.10.2022

Accepted: 07.11.2022

ABSTRACT. Acute kidney injury (AKI) is a common comorbid condition of acute myocardial infarction (AMI) that complicates the diagnosis and treatment of this disease. **Materials and methods.** 193 patients with AMI after PCI (percutaneous coronary intervention), divided into 2 groups: 123 patients with AMI and signs of AKI and 70 patients without AKI, were studied at the Altai Regional Cardiology Dispensary. All laboratory parameters were determined: C-reactive protein (CRP), troponin I, natriuretic peptide (NT-proBNP), microalbuminuria (MAU), GFR. In the presence of AKI criteria, KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1) and IL-18 (interleukin 18) were evaluated. During the year, repeated cardiovascular events (CVS) and progression of CHF were studied. **Results.** In patients with AMI and AKI, the levels of KIM-1, IL-18, CRP, NT-proBNP, MAU were statistically higher than in the group without AKI. KIM-1, IL-18, GFR are interconnected with CRP, troponin I, MAU, NT-proBNP; IMT-1 with troponin I and NT-proBNP ($r=0.21$, $p=0.022$ and $r=0.29$, $p=0.031$) and creatinine, GFR with NT-proBNP ($r=-0.22$, $p=0.015$), IL-18 with NT-proBNP ($r=0.18$, $p=0.045$), MAU with troponin I and CRP ($r=0.20$, $p=0.048$ and $r=0.29$, $p=0.001$). Repeated CV events within a year after AMI were more common in the group with AKI: unstable angina pectoris was (26 (21.1 %), $p=0.010$) patients, repeated MI was (19 (15.4 %), $p=0.006$), CHF progression was (20 (16.2 %), $p=0.013$) patients. The set of factors included in the formula for calculating the cardiovascular system were — the level of CRP, NT-proBNP, IMT-1, MAU, BMI, MI in history. ROC analysis determined sensitivity 80% and specificity 60%. **Conclusion.** the determination of KIM-1, IL-18 will allow diagnosing AKI at the “preclinical” stage. Associations between prognostic markers and AKI rates suggest an association between cardiac and renal dysfunction. After a year of observation, recurrent coronary events, progression of CHF were more common in patients with AKI.

KEY WORDS: acute kidney injury; acute myocardial infarction; cardiovascular events; biomarkers; percutaneous intervention.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из наиболее распространенных форм ИБС, характеризующейся высокой летальностью, является инфаркт миокарда (ИМ). Ежегодно в мире отмечается около 15 миллионов новых случаев данного заболевания [1]. Не вызывает сомнений, что повторный инфаркт миокарда характеризуется еще более высокими показателями летальности в сравнении с первичным [4]. Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) является ведущим методом диагностики и лечения, сроки которого могут повлиять на дальнейший прогноз больного [10, 12]. В связи с тем, что контрастные вещества, используемые при проведении коронароангиографии (КАГ) выводятся преимущественно почками, крайне важной является максимально ранняя оценка исходной функции почек для определения необходимости перипроцедурной подготовки пациента, так как прямое токсическое действие контраста также может вызывать повреждение почек, что является дополнительным фактором ухудшения прогноза пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) [8, 9]. Острое повреждение почек (ОПП) является частым сопутствующим со-

стоянием у пациентов с ОИМ [2, 11]. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ограничивает применение многих основных лекарственных препаратов для лечения ОКС [7]. На сегодняшний день активно проводится изучение биомаркеров ОПП, одними из кандидатов являются молекула KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1) и интерлейкин-18 (ИЛ-18), поскольку они первыми реагируют на ОПП в проксимальных канальцах и выделяются в просвет [3, 6, 12]. В настоящее время недостаточно данных о влиянии ОПП на прогноз пациентов с ОКС, в связи с чем дальнейшее изучение данного вопроса является актуальным [5].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить прогностическое значение острого повреждения почек у пациентов с инфарктом миокарда.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе Алтайского краевого кардиологического диспансера. Включено 193 пациента, с ОИМ с подъемом и без подъема сегмента ST после выполненного

ЧКВ в возрасте от 34 до 79 лет с наличием или без ОПП, средний возраст $61,1 \pm 0,9$ года. Критериями диагностики ОПП было: повышение сывороточного креатинина на $26,5$ мкмоль/л за 48 часов или в $1,5$ – 2 от исходного уровня креатинина, которое произошло в течение 7 суток, и снижение темпа диуреза $<0,5$ мл/кг в час за 6 ч.

Критериями исключения являлись: возраст старше 80 лет и моложе 18 лет, сахарный диабет, известный активный онкологический процесс, анемия тяжелой степени тяжести, активный воспалительный и аутоиммунный процесс, хроническая болезнь почек в анамнезе, хроническая сердечная недостаточность IIb стадии и выше; отказ от участия в исследовании. Проведение клинического исследования было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России (протокол № 1). Всеми пациентами было подписано одобренное локальным этическим комитетом добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

В зависимости от наличия или отсутствия ОПП пациенты были разделены на две группы: первую группу составили 123 пациента — 86 (70%) мужчин и 37 (30%) женщин в возрасте $64 \pm 0,9$ года с инфарктом миокарда и признаками острого повреждения почек, вторую — 70 пациентов с ИМ после ЧКВ, не имеющих признаков ОПП, средний возраст $62,4 \pm 1,3$ года, 17 (24,2%) женщин и 52 (75,7%) мужчины. У всех обследованных пациентов проводился сбор жалоб и анамнеза. Определялись общеклинический и биохимический анализы крови с оценкой уровня С-реактивного белка (СРБ), маркеров некроза миокарда (тропонина I), натрийуретического пептида (NT-proBNP), микроальбуминурии (МАУ), рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology) (KDIGO, 2012 г.) [7]. При наличии критериев диагностики ОПП на 3-и сутки госпитализации и перед выпиской методом конкурентного иммуноферментного анализа определялись уровень молекулы KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1) набором ELISA фирмы EnzoLife Scientific и ИЛ-18 набором ELISA фирмы Bender Medsystems. Из инструментальных методов обследования проводилась запись ЭКГ в 12 отведениях, Эхокардиография (ЭхоКГ) с оценкой размеров полостей, фракции выброса проводилась на аппарате УЗИ Siemens Acuson Antares (Германия, 2011 г.). Селективная коронароангиография (КАГ) осуществлялась бедренным или радиальным доступом с использованием ангиографа Innova 3100 (General

Electric, США), всем было выполнено стентирование инфарктзависимой артерии. Для проведения КАГ использовали низкоосмолярный контраст Ультравист 370, средний объем которого составил $163,7 \pm 4,2$ мл у пациентов группы с ОПП и $161,7 \pm 3,2$ мл группы без ОПП, $p=0,532$. У всех пациентов при поступлении и выписке оценивался риск по шкале GRACE.

Через год после выписки по поводу индексного события проводилась оценка жалоб, функции почек, ЭхоКГ, СМЭКГ, повторных сердечно-сосудистых событий, прогрессирования ХСН и исходов ОПП. Статистические расчеты проводились с помощью пакетов STATISTICA 12.0 корпорации StatSoft (США), Microsoft Office Excel 2017 (США) и программы RStudio (версия 2022.02.1 Build 461, США) на языке R (версии 4.1.3). Для оценки типа распределения признаков использовали критерий Шапиро–Уилка. Результаты анализа непрерывных величин, имеющих нормальное распределение, представлены в виде $M \pm m$. Непрерывные показатели между группами сравнивались U-критерием Манна–Уитни. Для выявления попарных числовых ассоциаций между непрерывными показателями рассчитывался коэффициент корреляции Спирмена r и достигнутый уровень значимости p . Значения качественных признаков представлены в виде наблюдаемых частот и процентов. Для сравнения качественных признаков использовали точный двусторонний критерий Фишера. Многомерная математическая модель, позволяющая выделять предикторы ССС и прогнозировать факты ССС, создана на основе многофакторного регрессионного анализа. Критический уровень значимости (p) при проверке нулевой гипотезы принимали равным 0,05. Во всех случаях использовали двусторонние варианты критериев. С помощью ROC-анализа определялись наилучшие показатели чувствительности и специфичности.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациенты первой и второй групп статистически значимо не различались по возрасту и полу, риск по шкале GRACE в обеих группах при поступлении был высоким. Пациенты в группе с ОПП и без ОПП с одинаковой частотой имели в прошлом инфаркт миокарда, ЧКВ и аортокоронарное шунтирование (АКШ). В основной группе чаще, чем в группе сравнения, встречалась в анамнезе пароксизмальная форма фибрилляции предсердий — 34 (27,6%) против 6 (8,5%), $p=0,001$. По другим клини-

ко-анамнестическим данным различий между исследуемыми группами не было. При выписке у пациентов сохранялся высокий риск по шкале GRACE у пациентов с ОИМ и ОПП и составил $141 \pm 3,1$ и $137 \pm 3,3$ у пациентов без ОПП, $p=0,006$ (табл. 1).

При изучении лабораторных показателей выявлено, что в первые сутки госпитализации по уровню креатинина различий между пациентами сравниваемых групп не было ($81,6 \pm 1,6$ и $77,7 \pm 1,5$ мкмоль/л, $p=0,078$), однако показатель СКД-ЕРІ у пациентов первой группы был несколько меньше, чем во второй ($81,7 \pm 1,6$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ и $93 \pm 2,08$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$, $p \leq 0,001$). На третий день госпитализации у пациентов первой группы уровень креатинина был статистически значимо выше в сравнении с группой без ОПП ($134,2 \pm 3,1$ и $80,5 \pm 1,5$ мкмоль/л,

$p \leq 0,001$), в этой же группе отмечено дальнейшее снижение показателя функции почек СКД-ЕРІ, который составил $49,6 \pm 1,4$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$, у пациентов второй группы — $89 \pm 2,0$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$, $p \leq 0,001$, соответственно. При выписке у пациентов с ИМ и ОПП уровень креатинина сохранялся выше соответствующего показателя группы без ОПП ($99,8 \pm 2,4$ и $78 \pm 1,5$ мкмоль/л, $p \leq 0,001$), кроме того, в первой группе также были выявлены более низкие, чем во второй, значения СКФ ($70,2 \pm 2,0$ и $91,4 \pm 1,8$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$, $p \leq 0,001$). У пациентов с ИМ и ОПП на 3-й день госпитализации выявлено статистически значимое повышение уровня КІМ-1 в сравнении с группой с ИМ без ОПП — $2211,3 \pm 123,2$ против $1153,9 \pm 95,8$ пг/мл, $p \leq 0,001$. Показатель ИЛ-18, взятый на 3-и сутки госпитализации, также

Таблица 1

Клинико-анамнестические показатели пациентов первой и второй групп, $M \pm m$, n (%)

Параметр		Группа 1 (пациенты с ОИМ и ОПП), $n=123$	Группа 2 (пациенты с ОИМ без ОПП), $n=70$	p
Возраст, лет, $M \pm m$		$64 \pm 0,9$	$62,4 \pm 1,3$	0,070
Пол	Ж, n (%)	37 (30)	17 (24)	0,388
	М, n (%)	86 (70)	53 (75,7)	0,388
ИМ в анамнезе, n (%)		28 (22,7)	12 (17,1)	0,354
ЧКВ в анамнезе, n (%)		19 (15)	9 (14,2)	0,623
АКШ в анамнезе, n (%)		2 (1,6)	3 (4,2)	0,263
Постоянная форма ФП, n (%)		14 (11,3)	3 (4,2)	0,094
Пароксизмальная форма ФП, n (%)		34 (27,6)	6 (8,5)	0,001*
АГ, n (%)		110 (89,4)	60 (85,7)	0,443
ХСН I степени, n (%)		51 (41,4)	58 (82,8)	$\leq 0,001^*$
ХСН IIa степени, n (%)		15 (16,4)	4 (5,7)	0,146
ХОБЛ, n (%)		18 (14,6)	10 (14,2)	0,947
ОНМК, n (%)		8 (6,5)	2 (2,8)	0,271
Бронхиальная астма, n (%)		9 (7,3)	7 (10)	0,515
ДГПЖ, n (%)		12 (9,7)	5 (7,1)	0,537
Хроническая язвенная болезнь, n (%)		25 (20,3)	11 (15,7)	0,429
МКБ, n (%)		7 (5,6)	6 (8,5)	0,442
ЖКБ, n (%)		9 (7,3)	11 (15,1)	0,065
ОИМпST, n (%)		81 (65,8)	44 (62,8)	0,675
ОИМбпST, n (%)		41 (33,3)	26 (37,1)	0,593
ТЛТ, n (%)	Догоспитально	16 (17,5)	15 (21,4%)	0,125
	Госпитально	12 (13,1)	7 (10)	0,956
Риск по GRACE		$161 \pm 3,5$	$163 \pm 3,3$	0,128

Примечания. АГ — артериальная гипертензия; АКШ — аортокоронарное шунтирование; ОИМбпST — острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST; ОИМпST — острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; ТЛТ — тромболитическая терапия; ФП — фибрилляция предсердий; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; n — объем выборки; p — достигнутый уровень статистической значимости. Символом «*» обозначены статистически значимые различия при $p < 0,05$.

был значительно выше в группе с ОПП в сравнении с группой без ОПП — $150,0 \pm 10,4$ против $97 \pm 8,3$ пг/мл, $p \leq 0,001$. При анализе маркеров прогноза выявлено, что уровень СРБ на 3-й день госпитализации у пациентов группы с ИМ и ОПП был статистически выше в сравнении с группой с ИМ без ОПП — $47,8 \pm 3,8$ и $35,4 \pm 3,8$ мг/л, $p = 0,022$. При выписке наблюдалось снижение уровня показателя СРБ в обеих группах пациентов с ИМ, без статистически значимых различий между группами. Уровень МАУ на 3-и сутки в группе с ИМ и ОПП превышал норму (0–25 мг/л) и был статистически значимо выше показателя группы сравнения — $35,5 \pm 4,5$ и $12,5 \pm 1,7$ мг/л, $p = 0,000$. Уровень NT-proBNP на 3-и сутки госпитализации также был статистически значимо выше в группе с ИМ и ОПП, $1614 \pm 218,6$ чем в группе без ОПП — $791,0 \pm 69,8$ пг/мл, $p \leq 0,001$. В динамике определено значительное снижение NT-proBNP, но тем не менее в

группе с ОПП при выписке сохранялся высокий его уровень в сравнении с группой пациентов без ОПП — $845 \pm 78,3$ и $220 \pm 59,1$ нг/мл, $p = 0,030$, соответственно. Уровень тропонина I группы с ОПП через 6 часов от поступления статистически значимо превышал показатель группы с нормальной функцией почек — $14,2 \pm 1,5$ и $12 \pm 1,6$ нг/мл, $p \leq 0,001$, что связано с преобладанием в первой группе большей площади повреждения миокарда (табл. 2).

Между показателями повреждения почек и маркерами сердечно-сосудистого риска выявлены корреляционные связи: показатель КИМ-1 (взятый на 3-и сутки госпитализации) был взаимосвязан с тропонином I (через 6 часов от поступления) и NT-proBNP: $r = 0,21$, $p = 0,022$ и $r = 0,29$, $p = 0,031$, соответственно; СКФ с NT-proBNP ($r = -0,22$, $p = 0,015$); выявлена положительная корреляционная связь NT-proBNP с ИЛ-18 ($r = 0,18$, $p = 0,045$), уровень МАУ коррелировал с тропонином I и СРБ ($r = 0,20$, $p = 0,048$ и $r = 0,29$, $p = 0,001$, соответственно).

Таблица 2

Клинико-биохимические показатели пациентов первой и второй групп в разные периоды госпитализации, $M \pm m$

Биохимические показатели	Сроки проведения	Группа 1 (ИМ+ОПП) $M \pm m$, n = 123	Группа 2 (ИМ без ОПП) $M \pm m$, n = 70	U-критерий Манна-Уитни, p
Креатинин, мкмоль/л	1-е сутки	$81,6 \pm 1,6$	$77,7 \pm 1,5$	0,078
СКФ 1 по CKD-EPI, мл/мин/1,73 м ²	1-е сутки	$81,7 \pm 1,6$	$93 \pm 2,08$	$\leq 0,001^*$
Креатинин, мкмоль/л	3-и сутки	$134,2 \pm 3,1$	$80,5 \pm 1,5$	$\leq 0,001^*$
СКФ 2 по CKD-EPI, мл/мин/1,73 м ²	3-и сутки	$49,6 \pm 1,4$	$89 \pm 2,0$	$\leq 0,001^*$
Креатинин, мкмоль/л	Выписка	$99,8 \pm 2,4$	$78 \pm 1,5$	$\leq 0,001^*$
СКФ 3 по CKD-EPI, мл/мин/1,73 м ²	Выписка	$70,2 \pm 2,0$	$91,4 \pm 1,8$	$\leq 0,001^*$
СРБ, мг/л	3-и сутки	$47,8 \pm 3,8$	$35,4 \pm 3,8$	0,022*
	Выписка	$30 \pm 2,3$	$32 \pm 3,1$	0,237
NT-proBNP, ЕД	3-и сутки	$1614 \pm 218,6$	$791,0 \pm 69,8$	$\leq 0,001^*$
	Выписка	$845 \pm 78,3$	$220 \pm 59,1$	0,030*
Тропонин I нг/мл	Через 6 ч от поступления	$14,2 \pm 1,5$	$12,0 \pm 1,6$	$\leq 0,001^*$
МАУ, мг/л	3-и сутки	$35,5 \pm 4,5$	$12,5 \pm 1,7$	$\leq 0,001^*$
КИМ-1, пг/мл	3-и сутки	$2211,3 \pm 123,2$	$1154 \pm 95,8$	$\leq 0,001^*$
	Выписка	$985,5 \pm 58,5$	$895 \pm 40,9$	0,037*
ИЛ-18, пг/мл	3-и сутки	$150,0 \pm 10,4$	$97 \pm 8,2$	$\leq 0,001^*$
	Выписка	$75,4 \pm 4,9$	$68 \pm 3,6$	0,022*

Примечания. p — достигнутый уровень значимости. Символом «*» обозначены статистически значимые различия при $p < 0,05$.

При наблюдении за пациентами в течение года после индексного события проанализированы повторные острые коронарные события, прогрессирование ХСН, случаи ОНМК и наличие летального исхода у обследованных пациентов. Среди повторных острых коронарных событий преобладала нестабильная стенокардия — 26 (21,1%) у пациентов группы с ОПП и 5 (7,1%) у пациентов группы без ОПП ($p=0,010$), повторный ИМ — 19 (15,4%) и 2 (2,8%), соответственно, $p=0,006$. Прогрессирование ХСН также чаще наблюдалось у пациентов первой группы — 20 (16,2%) в сравнении с группой без ОПП — 3 (4,2%), $p=0,013$. Прогрессирование ХСН до стадии IIa выявлено у 17 (13,8%) пациентов группы с ОИМ и ОПП, до стадии ХСН IIb у трех пациентов (2,4%). По развитию ОНМК достоверных различий между сравниваемыми группами не было выявлено. В группе пациентов с ОИМ и ОПП умерли два пациента, что составило (1,6%). У одного из них причиной смерти явился повторный ИМ вследствие тромбоза стента, у другого — фибрилляция желудочков. Во второй группе наблюдения летальных исходов за год не отмечено (табл. 3).

В результате проведения однофакторного корреляционного анализа выявлены наиболее значимые отдельные факторы риска, ассоциированные с развитием повторных CCC у пациентов с ОПП и ОИМ после ЧКВ. К таким относятся: возраст (увеличение возраста ассоциировано с повышением шансов повторных CCC в 1,05 [1,01; 1,09] раза, $p=0,014$; ожирение в 0,92 [0,85; 0,99] раза, $p=0,027$; уровень креатинина на 3-и сутки (рост креатинина увеличивает шансы развития повторных CCC у пациентов с ОИМ и ОПП в 1,01 [1,001; 1,03] раза, $p=0,040$; СКД-ЕР1 на 3-и сутки в 0,97 [0,95; 1] раза, $p=0,028$; СРБ на 3-и сутки в 1,01 [1,001; 1,01] раза, $p=0,027$). В результате построения многофакторной модели логистической регрессии выявлено, что наиболее неблагоприятными предикторами развития повторных CCC являются сочетание уровня ИМТ более 25 кг/м², наличие ранее в анамнезе ИМ, уровня СРБ, тропонина I, КИМ-1. Так, ожирение и избыточная масса тела увеличивают риск развития повторных CCC в 0,91 [0,83; 0,99] раза, $p=0,028$, наличие в анамнезе ранее ИМ в 3,32 [1,24; 9,86] раза, $p=0,022$. Повышение СРБ ассоциировано с риском развития CCC в течение года после события ОКС в 1,01 [1; 1,03] раза, $p=0,045$, тропонина I в 0,97 [0,94; 1] раза, $p=0,037$, а КИМ-1 в 1 [1; 1] раз, $p=0,030$. Согласно оптимальной многофакторной модели

Таблица 3

Сердечно-сосудистые события у пациентов с ИМ и ЧКВ в течение одного года наблюдения, n (%)

Сердечно-сосудистое событие	Группа с ИМ и ОПП, n=123	Группа с ИМ без ОПП, n=70	Точный двусторонний критерий Фишера, p
Нестабильная стенокардия, n (%)	26 (21,1)	5 (7,1)	0,010*
Повторный инфаркт миокарда, n (%)	19 (15,4)	2 (2,8)	0,006*
ОНМК, n (%)	2 (1,6)	0	0,283
ХСН прогрессирование, n (%)	20 (16,2)	3 (4,2)	0,013*
Летальный исход, n (%)	2 (1,6)	0	0,283

Примечания. p — достигнутый уровень значимости. Символом «*» обозначены статистически значимые различия при $p < 0,05$.

логистической регрессии построена формула определения риска развития повторных CCC:

$$P(\text{повторные CCC}) = \exp(z) / (1 + \exp(z)), \\ z = 1,4459664235 + 0,0142634301 \cdot \text{СРБ} - \\ - 0,0961435736 \cdot \text{ИМТ} + 0,0003791035 \times \\ \times \text{NTproBNP (при выписке)} + 0,0003511240 \times \\ \times \text{КИМ-1 (3-и сутки)} + 1,2002761171 \times \\ \times \text{повторный ИМ} - 0,0295248449 \times \\ \times \text{тропонин I} + 0,0087451921 \cdot \text{МАУ}.$$

С помощью ROC-анализа (receiver operating characteristic) определены наилучшие показатели чувствительности (80%) и специфичности (60%) для порогового значения вероятности рецидива CCC = 53%.

Таким образом, используя полученное пороговое значение, у пациентов с рассчитанной по формуле модели вероятностью повторных CCC > 53% прогнозировали развитие CCC в течение года наблюдения после острого коронарного события.

ОБСУЖДЕНИЕ

В первые сутки госпитализации уровень креатинина у пациентов обеих групп статистически значимо не различался. Но, тем не менее, уже в первый день госпитализации у пациентов с дальнейшим развитием ОПП показатель СКФ был несколько ниже, чем у пациентов второй группы, что говорит о начинающейся дисфункции почек у пациентов с ИМ уже при поступлении в стационар в остром периоде. Ввиду чего можно предположить, что креатинин является поздним

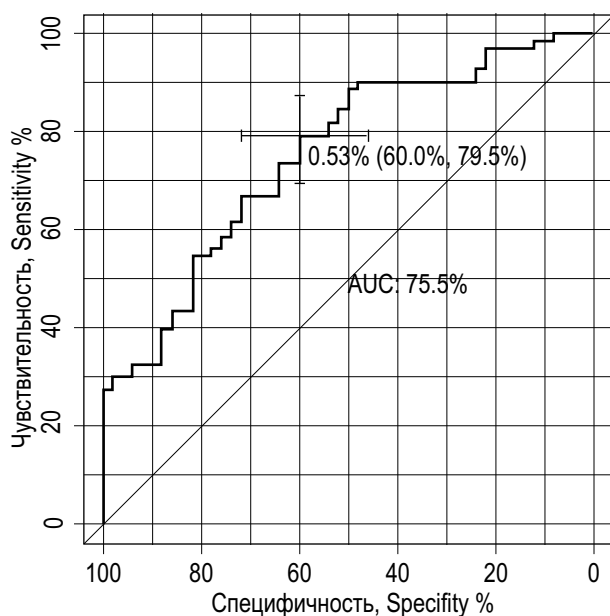


Рис. 1. ROC-кривая. Искомая многофакторная оптимальная модель повторных ССС в группе пациентов с ОИМ и ОПП

маркером ОПП и приводит к поздней диагностике данной патологии, этот факт подтверждается данными литературы [10]. На третьи сутки госпитализации уровень креатинина у пациентов с ОПП статистически значимо превышал, а показатель СКФ был ниже соответствующих показателей группы с нормальной функцией почек. По данным одного из исследований, включившего 506 пациентов с ОИМ и ОПП, выявлено, что ранняя фаза ОПП (в течении трех дней от начала ОИМ) ассоциируется с большей смертностью от всех причин, в отличие от поздней фазы развития ОПП (4–7 дней) [11]. Показатель КИМ-1 и ИЛ-18 достоверно выше в группе с ОПП, что свидетельствует об их значимости в ранней диагностике острой дисфункции почек [6, 7]. В группе с ОПП выявлено в различные периоды госпитализации значимое повышение NT-proBNP, тропонина I, СРБ и МАУ в сравнении с группой с сохранной почечной функцией. Выявлены корреляционные связи между маркерами прогноза и ССС. Показатели раннего почечного повреждения (КИМ-1, ИЛ-18) и СКФ взаимосвязаны с маркерами сердечно-сосудистого риска (СРБ, тропонина I, МАУ, NT-proBNP), что подтверждает взаимосвязь между почечным повреждением и ССС [12].

При анализе событий за год наблюдения у пациентов, имеющих ОИМ в сочетании с ОПП, выявлены более частые случаи повторных ОКС (нестабильная стенокардия, повторный ИМ) и прогрессирования ХСН. В результате однофакторного корреляционного анализа выявлены значимые факторы риска — возраст, ожирение

и избыточная масса тела, уровень креатинина, СКД-ЕПР и СРБ на 3-и сутки. При построении многофакторной модели логистической регрессии наиболее неблагоприятными предикторами развития повторных сердечно-сосудистых событий является сочетание: ожирения и избыточной массы тела, наличие ранее в анамнезе ИМ, уровня СРБ, тропонина I и КИМ-1. Согласно многофакторной модели логистической регрессии, построена формула (чувствительности 80% и специфичности 60% для порогового значения рецидив ССС=53%) определения риска развития повторных сердечно-сосудистых событий, включающая в себя показатель ИМТ, наличия в анамнезе ранее ИМ, уровень СРБ, NT-proBNP, КИМ-1, тропонина I, МАУ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенного исследования выявлено, что наряду с рутинным определением уровня сывороточного креатинина пациентам с ОИМ, особенно перед проведением КАГ, целесообразно определять уровень биомаркеров ОПП (КИМ-1 и ИЛ-18) для наиболее раннего «доклинического» определения почечного повреждения, что позволит провести профилактику развития острой дисфункции органа. Кроме того, полученные корреляции между маркерами прогноза и ОПП определяют тесную взаимосвязь почечной и сердечной дисфункции. В результате одногодичного наблюдения за пациентами с ИМ обеих групп было выявлено, что у пациентов первой группы (с ОПП) чаще встречались повторные острые коронарные события, случаи прогрессирования ХСН и смерть, что говорит о неблагоприятном влиянии ОПП на прогноз данных пациентов. Найденная формула многофакторной модели определения риска повторных ССС поможет уже при выписке определить группу высокого риска по развитию неблагоприятных исходов у пациентов с ОИМ и ОПП. Для персонализированного ведения пациентов с ИМ и ОПП с целью снижения риска повторных ССС необходима дальнейшая разработка алгоритма ведения на амбулаторном этапе таких пациентов с более частыми визитами и пересчетом рисков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гарганеева А.А., Округин С.А., Борель К.Н. Программа ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда» возможности и перспективы в изучении и прогнозировании исходов социально значимых патологий на

- популяционном уровне. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2015; 30(2): 125–30. DOI: 10.29001/2073-8552-2015-30-2-125-130.
2. Гаскина А.А., Майсков В.В., Мерай И.А. Распространенность, предикторы развития и исходы контраст-индуцированного острого повреждения почек у пациентов с острым коронарным синдромом и чрескожным коронарным вмешательством. Кардиология: новости, мнения, обучение. 2015; 4: 43–52. ISSN 2658-5006.
 3. Понасенко А.В., Цепочкина А.В., Хуторная М.В. и др. Полиморфизм генов семейства IL18 связан с риском инфаркта миокарда и концентрацией IL18 у пациентов с ишемической болезнью сердца. Иммунологические исследования. 2022; 51(4): 802–16. DOI: 10.1080/08820139.2021.1876085.
 4. Пономаренко И.В., Сукманова И.А. Ведущие факторы развития острого коронарного синдрома у пациентов молодого возраста. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019; 8(4): 72–81. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-72-81.
 5. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Каюков И.Г. Острое повреждение почек. М.: Медицинское информационное агентство; 2015. ISBN 978-5-9986-0228-3.
 6. Albert C., Haase M., Albert A. et al. Biomarker-Guided Risk Assessment for Acute Kidney Injury: Time for Clinical Implementation? *Ann Lab Med.* 2021; 41(1): 1–15. DOI: 10.3343/alm.2021.41.1.1.
 7. Joannidis M., Druml W., Forni L.G. et al. Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit: update 2017: Expert opinion of the Working Group on Prevention, AKI section, European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2017; 43(6): 730–49. DOI: 10.1007/s00134-017-4832-y.
 8. Kosaki R., Wakabayashi K., Sato S. et al. Onset time and prognostic value of acute kidney injury in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2021; 35: 100826. DOI: 10.1016/j.ijcha.2021.100826.
 9. Mehran R., Faggioni M., Chandrasekhar J. et al. Effect of a Contrast Modulation System on Contrast Media Use and the Rate of Acute Kidney Injury After Coronary Angiography. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018; 11(16): 1601–10. DOI: 10.1016/j.jcin.2018.04.007.
 10. Siontis G.C., Mavridis D., Greenwood J.P. et al. Outcomes of non-invasive diagnostic modalities for the detection of coronary artery disease: network meta-analysis of diagnostic randomised controlled trials. *BMJ.* 2018; 360: k504. DOI: 10.1136/bmj.k504.
 11. Sun Y.B., Tao Y., Yang M. Assessing the influence of acute kidney injury on the mortality in patients with acute myocardial infarction: a clinical trial. *Ren Fail.* 2018; 40(1): 75–84. DOI: 10.1080/0886022X.2017.1419969.
 12. Thind G.S., Loehrke M., Wilt J.L. Acute cardiorenal syndrome: Mechanisms and clinical implications.

Cleve Clin J Med. 2018; 85(3): 231–9. DOI: 10.3949/ccjm.85a.17019.

REFERENCES

1. Garganeyeva A.A., Okrugin S.A., Borel' K.N. Programma VOZ «Registr ostrogo infarkta miokarda» vozmozhnosti i perspektivy v izuchenii i prognozirovanii iskhodov sotsial'no znachimykh patologiy na populyatsionnom urovne [WHO Program “Registry of Acute Myocardial Infarction” opportunities and prospects in the study and prediction of outcomes of socially significant pathologies at the population level]. *Sibirskiy zhurnal klinicheskoy i eksperimental'noy meditsiny.* 2015; 30(2): 125–30. DOI: 10.29001/2073-8552-2015-30-2-125-130. (in Russian).
2. Gaskina A.A., Mayskov V.V., Meray I.A. Rasprostranennost', prediktory razvitiya i iskhody kontrast-indutsirovannogo ostrogo povrezhdeniya pochek u patsiyentov s ostrym koronarnym sindromom i chreskozhnym koronarnym vmeshatel'stvom [Prevalence, predictors of development and outcomes of contrast-induced acute kidney injury in patients with acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention]. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obucheniye.* 2015; 4: 43–52. ISSN 2658-5006. (in Russian).
3. Ponasenko A.V., Tsepokina A.V., Khutornaya M.V. i dr. Polimorfizm genov semeystva IL18 svyazan s riskom infarkta miokarda i kontsentratsiyey IL18 u patsiyentov s ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa [Polymorphism of IL18 family genes is associated with the risk of myocardial infarction and IL18 concentration in patients with coronary heart disease]. *Immunologicheskiye issledovaniya.* 2022; 51(4): 802–16. DOI: 10.1080/08820139.2021.1876085. (in Russian).
4. Ponomarenko I.V., Sukmanova I.A. Vedushchiye faktory razvitiya ostrogo koronarnogo sindroma u patsiyentov mladogo vozrasta [Leading factors in the development of acute coronary syndrome in young patients]. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistyykh zabolevaniy.* 2019; 8(4): 72–81. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-72-81. (in Russian).
5. Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Rumyantsev A.Sh., Kayukov I.G. Ostroye povrezhdeniye pochek [Acute kidney injury]. Moskva: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2015. ISBN 978-5-9986-0228-3. (in Russian).
6. Albert C., Haase M., Albert A. et al. Biomarker-Guided Risk Assessment for Acute Kidney Injury: Time for Clinical Implementation? *Ann Lab Med.* 2021; 41(1): 1–15. DOI: 10.3343/alm.2021.41.1.1.
7. Joannidis M., Druml W., Forni L.G. et al. Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit: update 2017: Expert opinion of the Working Group on Prevention, AKI section, European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2017; 43(6): 730–49. DOI: 10.1007/s00134-017-4832-y.

8. Kosaki R., Wakabayashi K., Sato S. et al. Onset time and prognostic value of acute kidney injury in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2021; 35: 100826. DOI: 10.1016/j.ijcha.2021.100826.
9. Mehran R., Faggioni M., Chandrasekhar J. et al. Effect of a Contrast Modulation System on Contrast Media Use and the Rate of Acute Kidney Injury After Coronary Angiography. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018; 11(16): 1601–10. DOI: 10.1016/j.jcin.2018.04.007.
10. Siontis G.C., Mavridis D., Greenwood J.P. et al. Outcomes of non-invasive diagnostic modalities for the detection of coronary artery disease: network meta-analysis of diagnostic randomised controlled trials. *BMJ.* 2018; 360: k504. DOI: 10.1136/bmj.k504.
11. Sun Y.B., Tao Y., Yang M. Assessing the influence of acute kidney injury on the mortality in patients with acute myocardial infarction: a clinical trial. *Ren Fail.* 2018; 40(1): 75–84. DOI: 10.1080/0886022X.2017.1419969.
12. Thind G.S., Loehrke M., Wilt J.L. Acute cardiorenal syndrome: Mechanisms and clinical implications. *Cleve Clin J Med.* 2018; 85(3): 231–9. DOI: 10.3949/ccjm.85a.17019.

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ У МУЖЧИН СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА НА ФОНЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ЦИТОКИНОВОГО ОТВЕТА

© Владимир Станиславович Василенко¹, Елена Анатольевна Курникова², Вадим Александрович Гостимский¹, Елена Леонидовна Беляева², Сергей Валерьевич Шендеров², Ольга Петровна Гурина¹, Александр Евгеньевич Блинов¹, Ольга Николаевна Варламова¹, Елена Александровна Дементьева¹, Юлия Сергеевна Ананьева³

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

² Городская больница № 26. 196247, Санкт-Петербург, ул. Костюшко, д. 2

³ Санкт-Петербургский государственный экономический университет. 191023, Санкт-Петербург, канал Грибоедова, д. 30/32

Контактная информация: Вадим Александрович Гостимский — аспирант кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии. E-mail: gostimsky@hotmail.com

Поступила: 15.08.2022

Одобрена: 17.10.2022

Принята к печати: 07.11.2022

РЕЗЮМЕ. В настоящее время установлено, что воспалительные цитокины участвуют во всех стадиях ишемической болезни сердца. Отдельная роль в атерогенезе отводится эндотелиальной дисфункции, а у пациентов с дефицитом уровня витамина D в организме риск развития сосудистых катастроф намного выше, чем у здоровых людей. Определены уровни цитокинов, эндотелина-1, VEGF-A, гомоцистеина и витамина D у 45 больных в возрасте от 45 до 59 лет с острым коронарным синдромом. Средний возраст пациентов составил $55,9 \pm 3,7$ года. Преобладали пациенты в возрасте 55–59 лет (73,3%). По сравнению с данными контрольной группы у пациентов с острым коронарным синдромом отмечается повышение уровней ИЛ-4 и ИЛ-8 ($244,0 \pm 29,7$ и $109,3 \pm 16,4$ пг/мл), при $p < 0,05$ и эндотелина-1 ($6,51 \pm 1,2$ пг/мл), при $p < 0,05$, в то время как показатели витамина D находятся ниже референсных значений ($21,88 \pm 2,2$ нг/мл), при $p < 0,05$.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острый коронарный синдром; хронический коронарный синдром; инфаркт миокарда; стентирование коронарных артерий; цитокины; эндотелиальная дисфункция.

ACUTE CORONARY SYNDROME, CYTOKINE PROFILE AND MARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN MIDDLE-AGED MEN

© Vladimir S. Vasilenko¹, Elena A. Kournikova², Vadim A. Gostimsky¹, Elena L. Belyaeva², Sergei V. Shenderov², Olga P. Gurina¹, Alexander E. Blinov¹, Olga N. Varlamova¹, Elena A. Dementieva¹, Yulia S. Ananyeva³

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. Litovskaya str., 2. Saint-Petersburg, 194100

² City hospital № 26. Kostyushko st., 2. Saint-Petersburg, 196247

³ Saint-Petersburg State University of Economics. Griboyedov Canal, 30/32. Saint-Petersburg, 191023

Contact information: Vadim A. Gostimsky — Postgraduate Student of the Department of Hospital Therapy with a Course of Endocrinology. E-mail: gostimsky@hotmail.com

Received: 15.08.2022

Revised: 17.10.2022

Accepted: 07.11.2022

ABSTRACT. It has now been established that inflammatory cytokines are involved in all stages of the development of coronary heart disease. Endothelial dysfunction also plays a separate role in atherogenesis, and in patients with vitamin D deficiency in the body, the risk of developing vascular accidents is much higher than in healthy patients. The levels of cytokines, endothelin-1, VEGF-A, homocysteine and vitamin D were determined in 45 patients aged 45 to 59 years with acute coronary syndrome. The mean age of the patients was 55.9 ± 3.7 years. Patients aged 55–59 years (73.3%) prevailed. Compared with the data of the control group, patients with acute coronary syndrome have an increase in the levels of IL-4 and IL-8 (244.0 ± 29.7 and 109.3 ± 16.4 pg/ml), at $p < 0.05$ and endothelin-1 (6.51 ± 1.2 pg/ml), at $p < 0.05$, while vitamin D values are below the reference values (21.88 ± 2.2 ng/ml), at $p < 0.05$.

KEY WORDS: acute coronary syndrome; chronic coronary syndrome; myocardial infarction; coronary artery stenting; cytokines; endothelial dysfunction.

АКТУАЛЬНОСТЬ

По данным ВОЗ ишемическая болезнь сердца (ИБС) в настоящее время является наиболее частой причиной смерти (16%) среди взрослого населения. В XXI веке именно на ИБС пришелся максимальный рост смертности, достигнув 8,9 млн случаев в 2019 году [28].

В структуре заболеваний в Российской Федерации болезни сердечно-сосудистой системы также находятся на лидирующих позициях, наблюдаясь в 19,1% от всех заболеваний [2], а в структуре смертности в РФ по данным Росстата в 2018 году пришлось более половины случаев на сердечно-сосудистые заболевания, а от инфаркта миокарда умерло 54 427 человек. По сравнению с США и Европой в РФ в 3 раза выше смертность от ИБС и в 2 раза выше распространенность данной патологии [21, 23].

Воспаление играет одну из основных ролей в развитии инфаркта миокарда (ИМ), а именно в формировании альтерации, некроза, репарации, атеротромбоза и исхода заболевания [11]. У пациентов с ИБС воспаление является локальным процессом, развивающимся в пределах сосудистой стенки, и характеризуется повышением в периферической крови медиаторов и маркеров воспаления [15].

К воспалительным маркерам, ассоциированным с атеросклерозом, относят ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО α , а к противовоспалительным — ИЛ-4, ИЛ-10 [10, 18, 24].

Цитокины регулируют воспалительный ответ, образование и дестабилизацию атеросклеротических бляшек [9]. Развитие острого коронарного синдрома (ОКС) характеризуется гиперэкспрессией провоспалительных цитокинов на фоне угнетения противовоспалительных цитокинов [14].

Фактор некроза опухоли α (ФНО α) является плеiotропным цитокином, который индуцирует

экспрессии провоспалительных генов ИЛ-1 β , ИЛ-8, MCP-1, ICAM-1, VCAM-1 и MMPs в различных клетках [3]. В первые сутки ИМ уровень ФНО α уже превышает нормальные значения и достигает своего пика к 7-м суткам от начала развития сосудистой катастрофы, постепенно снижаясь к 21-му дню [7]. При нестабильной стенокардии (НС) по сравнению со стабильной ИБС отмечается повышение ФНО α в 1,5–2,5 раза, причем уровень цитокина зависит от функционального класса стенокардии, чем тяжелее функциональный класс стенокардии, тем выше уровень ФНО α [7].

Интерлейкин-8 — хемоаттрактант для лейкоцитов и других типов клеток [33]. ИЛ-8 присутствует в атеросклеротической бляшке, и его уровень повышается у пациентов с гиперхолестеринемией и при ОКС без подъема сегмента ST [29]. За счет усиления экстравазации лейкоцитов и адгезивности эндотелиальных клеток, ИЛ-8 обладает выраженными проатерогенными свойствами, также за счет ингибирования TIMP-1, ИЛ-8 приводит к прогрессированию развития нестабильности атеросклеротической бляшки [29].

Интерлейкин-4 — плеiotропный Th2-интерлейкин, который усиливает аутокринное и паракринное иммунодемпфирующее действие на макрофаги и Т-лимфоциты [13]. ИЛ-4 подавляет синтез ФНО α и ИЛ-1 β , увеличивает экстравазацию лейкоцитов и их задержку в стенке артерий за счет экспрессии VCAM-1 в эндотелиальные клетки [13].

У пациентов с постинфарктным кардиосклерозом наблюдаются более высокие уровни ИЛ-4, чем у больных без ранее перенесенного ИМ [17]. Чем выше функциональный класс стенокардии, тем ниже уровень ИЛ-4, а при стенокардии покоя наблюдаются минимальные показатели ИЛ-4 в периферической крови [19]. У пациентов с ОКС наблюдаются более высокие

уровни ИЛ-4 по сравнению с пациентами с хроническим коронарным синдромом (ХКС) [4, 8].

Эндотелиальная дисфункция также является довольно значимым предиктором развития атеросклероза и агрегационных способностей тромбоцитов [6, 12, 16].

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) является одним из факторов ангиогенеза, регулирующим проницаемость сосудистой стенки, вызывает пролиферацию эндотелиальных клеток и неоваскуляризацию гладкомышечных тканей [34]. VEGF-A рассматривается как маркер нарушения ангиогенной функции эндотелия, который регулирует рост, гомеостаз, проницаемость и вазодилатацию сосудов [31]. Повышение уровня VEGF-A в периферической крови носит компенсаторный характер в ответ на системное воспаление [32].

В силу паракринных эффектов VEGF-A улучшает сердечную функцию после перенесенного ИМ. При стабильной ИБС повышение VEGF-A ассоциируется с повышением выживаемости. При плановом стентировании коронарных артерий (КА) нарастание уровня VEGF ассоциировано с имплантацией стента, а при экстренном — с воспалительным процессом [20].

Одним из маркеров определения прогноза у больных с ССЗ также является гомоцистеин [26]. Гомоцистеин имеет обширный спектр влияния на сосудистую стенку. Повышение уровня гомоцистеина в плазме крови увеличивает риск развития атеросклеротических процессов в интима артерий. У пациентов с ИМ при обструктивном поражении коронарных артерий наблюдаются более высокие уровни гомоцистеина в плазме крови, чем у пациентов без обструкции венечных артерий [1, 5].

За последние 15 лет подтверждена связь между уровнем витамина D и смертностью от ССЗ [22]. В исследовании NHANES, включающем 3408 человек, было выявлено увеличение смертности как от всех причин, так и от ССЗ [27]. Метаанализ клинических исследований показал, что у пациентов с пониженным уровнем витамина D риск развития ИМ и ранней сердечной смерти выше на 30 и 40% соответственно по сравнению с пациентами с повышенными уровнями витамина D [25]. При системном воспалении и ОКС наблюдается дефицит витамина D в организме человека [30].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование провоспалительных цитокинов ИЛ-8 и ФНО α , противовоспалительного ИЛ-4, маркеров дисфункции эндотелия, та-

ких как эндотелин-1, гомоцистеин и VEGF-A, а также оценка уровня витамина D у мужчин среднего возраста с ОКС, развившемся в нестабильную стенокардию.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice), принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. Протокол исследования одобрен этическими комитетами всех участвующих центров. До включения в исследование у всех пациентов получено письменное информированное согласие. Исследование проводилось в период с 2019 по 2021 год в условиях СПб ГБУЗ «Городская больница № 26» с постепенным набором материала с составлением итоговых групп пациентов.

В исследование были включены 45 мужчин в возрасте 45–59 лет с острым коронарным синдромом, не развившимся в инфаркт миокарда, которым выполнено по результатам коронароангиографии стентирование коронарных артерий, и 33 мужчины в возрасте 45–59 лет с хроническим коронарным синдромом, которым выполнено плановое (этапное) стентирование коронарных артерий. Группу контроля составили 36 практически здоровых мужчин среднего возраста (45–59 лет).

Критерии исключения: сахарный диабет 1-го и 2-го типов, хроническая болезнь почек, требующая проведения заместительной почечной терапии, текущие воспалительные заболевания, вазоспастический и некоронарогенный характер ИБС.

Всем пациентам осуществлено комплексное клиническое обследование. В соответствии с задачами исследования перед выполнением коронароангиографии пациентам проводилось определение в крови противовоспалительных цитокинов и противовоспалительного цитокина (ФНО α , ИЛ-8, ИЛ-4), эндотелина-1, VEGF-A, гомоцистеина и витамина D. Уровни ИЛ-8, ФНО α , ИЛ-4, эндотелина-1, VEGF-A, витамина D и эндотелина-1 в сыворотке крови у обследуемых больных определяли в первые сутки от поступления перед выполнением коронароангиографии. Забор крови у пациентов производили из локтевой вены в количестве 10 мл в пробирки, не содержащие антикоагулянт в день поступления. Сыворотку крови отделяли центрифугированием в течение 10 минут при 3000 оборотах в минуту. Хранили сыворотку при температуре –78 °C.

Использовался метод твердофазного иммуноферментного анализа с применением реактивов «ИФА-IL-4», «ИФА-IL-8» и «ИФА-TNF-alpha» фирмы ООО «Цитокин» Санкт-Петербург, Axis Homocysteine Enzyme Immunoassay (Axis-Shield, Соединенное королевство, поставщик ЗАО «БиоХимМак»), VEGF-A (eBioscience (Bender MedSystems) Австрия, поставщик ЗАО «БиоХимМак»), 25ОН Vitamin D Total ELIS (Diasource, Бельгия, поставщик ЗАО «БиоХимМак»), Quantikine ELISA Endothelin-1 Immunoassay (Enzo LifeScience, США, поставщик ЗАО «БиоХимМак»), на аппарате «Униплан» фирмы «Пикон».

Селективная коронароангиография проводилась в первые сутки от поступления в стационар по стандартной методике в условиях рентгеноперационной на аппарате Innova 3100 фирмы General Electric (США) трансрадиальным доступом. В качестве рентгеноконтрастного вещества использовался неионный низкоосмолярный (661 мОсм/кг) препарат. При анализе коронароангиографии оценивали тип кровоснабжения миокарда, диаметр, степень стенозирования коронарных артерий. Протяженность и степень стенозирования венечных артерий измерялись с помощью программно-аппаратного продукта INNOVA 3100.

Полученные данные были обработаны на персональном компьютере с использованием программы для исследования статистических данных IBM SPSS Statistics. Для оценки различий между двумя группами значений показателей, имеющих нормальное распределение, применяли t-критерий Стьюдента. Результаты представлены в процентном соотношении и в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$). Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$. Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна–Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В группу исследования вошли 45 пациентов с ОКС, в данной группе было выполнено первичное стентирование гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий. Средний возраст больных составил $55,9 \pm 3,7$ года. Преобладали пациенты в возрасте 55–59 лет (73,3%). У всех пациентов ОКС развился в нестабильную стенокардию со стабилизацией на уровне стенокардии напряжения I функционального класса. Все пациенты поступали в отделение кардиологической реанимации. Среднее значение систолического АД в момент поступления составило $136,14 \pm 25,45$ мм рт.ст., диастолического АД — $82,18 \pm 23,50$ мм рт.ст. Среднее значение ЧСС — $79,93 \pm 12,54$ ударов в минуту.

Пациенты данной группы имели сохраненную и промежуточную фракцию выброса ЛЖ (48–62%). Однако преобладала промежуточная фракция выброса (в 84,4% от всех наблюдений).

Группу сравнения составили 33 пациента с хроническим коронарным синдромом, в данной группе было выполнено плановое стентирование гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий. Средний возраст больных составил $55,2 \pm 1,05$ лет. Преобладали пациенты в возрасте 55–59 лет (72,7%). Все пациенты данной группы поступали в кардиологическое отделение. Среднее значение систолического АД в момент поступления составило $131,48 \pm 10,45$ мм рт.ст., диастолического АД — $76,73 \pm 9,41$ мм рт.ст. Среднее значение ЧСС — $70,00 \pm 7,47$ ударов в минуту.

Все пациенты данной группы имели сохраненную фракцию выброса ЛЖ.

В группу контроля вошли 36 практически здоровых мужчин среднего возраста без ИБС.

Результаты исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1

Показатели уровней цитокинов, эндотелина-1, VEGF-A, гомоцистеина и витамина D в исследовательской группе, группе сравнения и в группе контроля

	Группа исследования (n = 45)	Группа сравнения (n = 33)	Контрольная группа (n = 36)
ИЛ-4 (0–4 пг/мл*)	$244,0 \pm 29,7^{****}$	$3,73 \pm 0,12^{***}$	$1,87 \pm 0,10$
ИЛ-8 (0–10 пг/мл*)	$109,3 \pm 16,4^{****}$	$7,63 \pm 0,67^{**}$	$5,6 \pm 0,36$
ФНОα (0–6 пг/мл*)	$3,25 \pm 0,3^{***}$	$2,06 \pm 0,29$	$1,47 \pm 0,23$
Эндотелин-1 (1–3 пг/мл*)	$6,51 \pm 1,2^{**}$	$3,07 \pm 0,16^{***}$	$1,98 \pm 0,06$
VEGF-A (0–42,6 нг/мл*)	$43,65 \pm 10,26$	$34,5 \pm 5,3$	$24,77 \pm 1,43$
Гомоцистеин (5–15 ммоль/л*)	$14,20 \pm 0,7^{***}$	$15,6 \pm 0,74^{***}$	$9,66 \pm 0,44$
Витамин D (30–100 нг/мл*)	$21,88 \pm 2,2^{****}$	$21,6 \pm 0,8^{****}$	$64,4 \pm 2,15$

Примечания: различия относительно контрольной группы статистически значимы **** — при $p \leq 0,0001$; *** — при $p \leq 0,001$; ** — при $p \leq 0,01$, * — норма, по данным лаборатории.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В группе исследования, пациенты которой поступали в клинику с диагнозом острый коронарный синдром с развитием в последующем в нестабильную стенокардию, установлено статистически значимое повышение (относительно группы сравнения) как провоспалительных (ИЛ-8 $109,3 \pm 16,4$ относительно $7,63 \pm 0,67$ пг/мл ($p \leq 0,001$ при $t=7,5$) и ФНО α $3,25 \pm 0,3$ относительно $2,06 \pm 0,29$ пг/мл ($p \leq 0,01$ при $t=2,85$)), так и противовоспалительного ИЛ-4 ($244,0 \pm 29,7$ относительно $3,73 \pm 0,12$ пг/мл ($p \leq 0,001$ при $t=10,1$)). По сравнению с группой контроля в группе пациентов с ОКС также отмечается повышение уровня ИЛ-4, ИЛ-8 и ФНО α .

По сравнению с группой сравнения в группе исследования наблюдалось статистически значимое повышение уровня эндотелина ($6,51 \pm 1,2$ относительно $3,07 \pm 0,16$ пг/мл ($p \leq 0,01$, при $t=2,84$)). Средние уровни гомоцистеина и VEGF как в группе исследования, так и в группе сравнения находились в пределах референсных значений. А уровни витамина D в обеих группах пациентов с ИБС находились ниже референсных показателей ($p \leq 0,0001$ по сравнению с контрольной группой).

ВЫВОДЫ

1. Повышение провоспалительных цитокинов у пациентов с ОКС обусловлено активным воспалительным процессом, а повышение противовоспалительного цитокина ИЛ-4 носит компенсаторный характер и стабилизирует течение заболевания.

2. У пациентов с ишемической болезнью сердца как с острой, так и с хронической коронарной патологией, отмечается дефицит витамина D.

3. У пациентов с острым коронарным синдромом отмечается статистически значимое повышение эндотелина в сыворотке крови по сравнению с пациентами без ишемической болезни сердца.

ЛИТЕРАТУРА

- Алексеев В.В., Алипов А.Н., Андреев В.А. и др. Медицинские лабораторные технологии. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2013; 2.
- Алтарев С.С., Помешкина С.А., Барбараш О.Л. Недельные ритмы общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Клиническая медицина. 2012; 1: 35–7.
- Булаева Н.И., Голухова Е.З. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс: роль в развитии кардиоваскулярной патологии. Креативная кардиология. 2013; 1: 14–22.
- Василенко В.С., Курникова Е.А., Гостимский В.А. и др. Уровни ИЛ-4, ИЛ-8 и ФНО- α у мужчин среднего возраста со стентированными коронарными артериями после повторной реваскуляризации миокарда Педиатр. 2021; 12(3): 43–0. <https://doi.org/10.17816/PED12343-50>
- Воробьева Д.А., Лугачева Ю.Г., Капилевич Н.А. и др. Сравнительный анализ протромботической активности у пациентов с инфарктом миокарда при не-обструктивном и обструктивном атеросклеротическом поражении коронарных артерий. Российский кардиологический журнал. 2021; 26(2): 41–9. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-3939.
- Галенко А.С., Лосева К.А., Рыбин Е.В. Эндотелий — ключ к решению проблемы кардиоваскулярных заболеваний, так или нет? Университетский терапевтический вестник. 2021; 3(4): 115–28.
- Гордеева Е.К., Каде А.Х. Коррекция цитокинового и гормонального дисбаланса при лечении стабильной стенокардии напряжения. Кубанский научный медицинский вестник. 2018; 3: 26–34.
- Гостимский В.А., Василенко В.С., Курникова Е.А. и др. Цитокиновый статус у мужчин среднего возраста с острым коронарным синдромом после стентирования коронарных артерий. Педиатр. 2021; 12(2): 5–12. <https://doi.org/10.17816/PED1225-12>.
- Коненков В.И., Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф. и др. Комплекс генотипов цитокинов как генетический фактор риска развития инфаркта миокарда у мужчин европеоидного населения России. Кардиология. 2012; 7: 22–8.
- Кухарчук В.В., Зыков К.А., Масенко В.П. и др. Динамика воспалительного процесса у больных с острым коронарным синдромом и больных со стабильной стенокардией. Кардиологический вестник. 2007; 2(14): 48–55.
- Литвин Е.И. Роль медиаторов воспаления в патогенезе острого коронарного синдрома. Врачебная практика. 2005; 4: 31–4.
- Лопатин З.В., Василенко В.С., Карповская Е.Б. Роль повреждающих эндотелий факторов в патогенезе кардиомиопатии перенапряжения у спортсменов игровых видов спорта. Педиатр. 2018; 9(6): 57–62. DOI: 10.17816/PED9657-62.
- Николаева А.М., Бабушкина Н.П., Рябов В.В. Некоторые про- и противовоспалительные цитокины, полиморфные варианты их генов и постинфарктное ремоделирование сердца. Российский кардиологический журнал. 2020; 25(10): 232–9. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4007.
- Оганов Р.Г., Закирова Н.Э., Закирова А.Н. и др. Иммуновоспалительные реакции при остром коронарном

- синдроме. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2007; 5: 15–9.
15. Павлов О.Н. Связь воспаления с ростом титра антител к *Helicobacter pylori* при остром коронарном синдроме. Российский кардиологический журнал. 2011; 6(92): 43–6.
 16. Полозова Э.И., Пузанова Е.В., Сеськина А.А. Роль иммунологических нарушений, эндотелиальной дисфункции и гемостатических расстройств в генезе артериальной гипертензии при метаболическом синдроме. Медицинская иммунология. 2020; 22(2): 221–30. DOI: 10.15789/1563-0625-ROI-1926.
 17. Прасолов А.В., Князева Л.А., Князева Л.И. и др. Изменение показателей цитокинового статуса у больных ИБС: стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса в зависимости от терапии. Вестник новых медицинских технологий. 2009; 16(2): 146–7.
 18. Рагино Ю.И., Волков А.М., Чернявский А.М. Активность воспалительно-деструктивных изменений в процессе формирования нестабильной атеросклеротической бляшки. Российский кардиологический журнал. 2007; 9: 62–7.
 19. Рогаткина А.В., Никифоров В.С., Бондарь С.С. и др. Воспалительные цитокины и сигнальные системы мононуклеарных клеток периферической крови при ишемической болезни сердца. Клиническая медицина. 2017; 95(3): 238–44. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-3-238-244>.
 20. Сенькина Е.И., Козлов К.Л., Тишко В.В. и др. Роль васкулоэндотелиального фактора роста в развитии рестеноза в стенке. Клиническая геронтология. 2008; 24(7-8): 45–51.
 21. Шальнова С.А., Деев А.Д. Ишемическая болезнь сердца в России: распространенность и лечение (по данным клинико-эпидемиологических исследований). Терапевтический архив. 2011; 83(1): 7–12.
 22. Artaza J.N., Mehrotra R., Norris K.C. Vitamin D and the Cardiovascular System. Clinical Journal of American Society Nephrology. 2009; 4: 1515–22.
 23. Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A. et al. Heart disease and stroke statistics-2019 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2019; 139(10): 56–528. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000659.
 24. Boekholdt S.M., Peters R.J., Hack C.E. IL-8 plasma concentrations and the risk of future coronary artery disease in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study. Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. 2004; 24(8): 1503–8.
 25. Brondum-Jacobsen P., Benn M., Jensen G.B. et al. 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Ischemic Heart Disease, Myocardial Infarction, and Early Death: Population-Based Study and Meta-Analyses of 18 and 17 Studies. Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. 2012; 32(11): 2794–2802. DOI: 10.1161/ATV-BAHA.112.248039.
 26. Graham I.M., Daly L.E., Refsum H.M. et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. Journal of the American Medical Association. 1997; 277(22): 1775–81. DOI: 10.1001/jama.1997.03540460039030.
 27. Ginde A.A., Scragg R., Schwartz R.S. et al. Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin d level, cardiovascular disease mortality, and all-cause mortality in older U.S. adults. Journal of the American Geriatrics Society. 2009; 57: 1595–1603. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2009.02359.x.
 28. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
 29. Martins T.B., Anderson J.L., Muhlestein J.B. et al. Risk factor analysis of plasma cytokines in patients with coronary artery disease by a multiplexed fluorescent immunoassay. American Journal of Clinical Pathology. 2006; 125(6): 906–13.
 30. Murr C., Pilz S., Grammer T.B. et al. Vitamin D deficiency parallels inflammation and immune activation, the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2012; 50(12): 2205–12.
 31. Page A.V. Biomarkers of endothelial activation/dysfunction in infectious diseases. Virulence. 2013; 15(4): 507–16.
 32. Polverino F., Celli B.R., Owen C.A. COPD as an endothelial disorder: endothelial injury linking lesions in the lungs and other organs? Pulmonary Circulation. 2018; 8(1): 1–18.
 33. Reape T.J., Groot P.H.E. Chemokines and atherosclerosis. Atherosclerosis. 1999; 147(2): 213–25.
 34. Szabo P., Lantos J., Nagy L. et al. L-Arginine pathway metabolites predict need for intra-operative shunt during carotid endarterectomy. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2016; 52(6): 721–8. DOI: 10.1016/j.ejvs.2016.10.008.

REFERENCES

1. Alekseev V.V., Alipov A.N., Andreev V.A. i dr. Medicinskie laboratornye tekhnologii [Medical laboratory technologies]. Moskva: GEOTAR-Media Publ. 2013; 2. (in Russian).
2. Altarev S.S., Pomeschkina S.A., Barbarash O.L. Nedel'nyye ritmy obshchei smernosti i smernosti ot serdechno-sosudistykh zabolevaniy [Weekly rhythms of total mortality and mortality from cardiovascular diseases]. Klinicheskaya meditsina. 2012; 1: 35–7. (in Russian).
3. Bulaeva N.I., Goluhova E.Z. Jendotelial'naja disfunkcija i oksidativnyj stress: rol' v razvitanii kardiovaskul'noj patologii [Endothelial dysfunction and oxidative stress: role in the development of cardiovascular pathology]. Kreativnaja kardiologija. 2013; 1: 14–22. (in Russian).
4. Vasilenko V.S., Kurnikova E.A., Gostimskij V.A. i dr. Urovni IL-4, IL-8 i FNO- α u muzhchin srednego vozrasta

- so stentirovannymi koronarnymi arterijami posle povtornoj revaskuljarizacii miokarda [IL-4, IL-8, and TNF- α levels in middle-aged men with stented coronary arteries after repeated myocardial revascularization]. *Pediatr.* 2021; 12(3): 43–0. <https://doi.org/10.17816/PED12343-50>. (in Russian).
5. Vorob'eva D.A., Lugacheva Ju.G., Kapilevich N.A. i dr. Sravnitel'nyj analiz protromboticheskoj aktivnosti u pacientov s infarktom miokarda pri neobstruktivnom i obstruktivnom ateroskleroticheskom porazhenii koronarnyh arterij [Comparative analysis of prothrombotic activity in patients with myocardial infarction with non-obstructive and obstructive atherosclerotic lesions of the coronary arteries]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal.* 2021; 26(2): 41–9. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-3939. (in Russian).
 6. Galenko A.S., Loseva K.A., Rybin E.V. Endotelij — klyuch k resheniyu problemy kardiovaskulyarnyh zabolevanij, tak ili net? [Endothelium is the key to solving the problem of cardiovascular diseases, right or not?]. *Universitetskij terapevticheskij vestnik.* 2021; 3(4): 115–28. (in Russian).
 7. Gordeeva E.K., Kade A.H. Korrekciya citokinovogo i gormonal'nogo disbalansa pri lechenii stabil'noj stenokardii naprjazhenija [Correction of cytokine and hormonal imbalance in the treatment of stable exertional angina]. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik.* 2018; 3: 26–34. (in Russian).
 8. Gostimskij V.A., Vasilenko V.S., Kurnikova E.A. i dr. Citokinovyy status u muzhchin srednego vozrasta s ostrym koronarnym sindromom posle stentirovaniya koronarnyh arterij [Cytokine status in middle-aged men with acute coronary syndrome after coronary artery stenting]. *Pediatr.* 2021; 12(2): 5–12. <https://doi.org/10.17816/PED1225-12>. (in Russian).
 9. Kononkov V.I., Shevchenko A.V., Prokof'ev V.F. i dr. Kompleks genotipov citokinov kak geneticheskij faktor riska razvitiya infarkta miokarda u muzhchin evropeoidnogo naselenija Rossii [Complex of cytokine genotypes as a genetic risk factor for the development of myocardial infarction in men of the Caucasoid population of Russia]. *Kardiologija.* 2012; 7: 22–8. (in Russian).
 10. Kuharchuk V.V., Zykov K.A., Masenko V.P. i dr. Dinamika vospalitel'nogo processa u bol'nyh s ostrym koronarnym sindromom i bol'nyh so stabil'noj stenokardiej [Dynamics of the inflammatory process in patients with acute coronary syndrome and patients with stable angina pectoris]. *Kardiologicheskij vestnik.* 2007; 2(14): 48–55. (in Russian).
 11. Litvin E.I. Rol' mediatorov vospalenija v patogeneze ostrogo koronarnogo sindroma Vrachebnaja praktika [The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of acute coronary syndrome Medical practice]. 2005; 4: 31–4 (in Russian).
 12. Lopatin Z.V., Vasilenko V.S., Karpovskaya E.B. Rol' povrezhdajushchih endotelij faktorov v patogeneze kardiomiopatii perenapryazheniya u sportsmenov igrovyyh vidov sporta [The role of endothelial damaging factors in the pathogenesis of cardiomyopathy of overstrain in athletes of game sports]. *Pediatr.* 2018; 9(6): 57–62. DOI: 10.17816/PED9657-62. (in Russian).
 13. Nikolaeva A.M., Babushkina N.P., Rjabov V.V. Nekotorye pro- i protivovospalitel'nye citokiny, polimorfnye varianty ih genov i postinfarktnoe remodelirovanie serdca [Some pro- and anti-inflammatory cytokines, polymorphic variants of their genes and postinfarction heart remodeling]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal.* 2020; 25(10): 232–9. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4007. (in Russian).
 14. Oganov R.G., Zakirova N.Je., Zakirova A.N. i dr. Immunovospalitel'nye reakcii pri ostrom koronarnom sindrome [Immunoinflammatory reactions in acute coronary syndrome]. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii.* 2007; 5: 15–9. (in Russian).
 15. Pavlov O.N. Svjaz' vospalenija s rostom titra antitel k helicobacter pylori pri ostrom koronarnom sindrome [The relationship of inflammation with the increase in the titer of antibodies to helicobacter pylori in acute coronary syndrome]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal.* 2011; 6(92): 43–6. (in Russian).
 16. Polozova Je.I., Puzanova E.V., Ses'kina A.A. Rol' immunologicheskix narushenij, jendotelial'noj disfunkcii i gemostaticheskix rasstrojstv v geneze arterial'noj gipertenzii pri metabolicheskom sindrome [The role of immunological disorders, endothelial dysfunction and hemostatic disorders in the genesis of arterial hypertension in metabolic syndrome]. *Medicinskaja immunologija.* 2020; 22(2): 221–30. DOI: 10.15789/1563-0625-ROI-1926. (in Russian).
 17. Prasolov A.V., Knjazeva L.A., Knjazeva L.I. i dr. Izmenenie pokazatelej citokinovogo statusa u bol'nyh IBS: stabil'noj stenokardiej naprjazhenija II-III funkcionalnogo klassa v zavisimosti ot terapii [Changes in cytokine status in patients with coronary artery disease: stable exertional angina II-III functional class depending on therapy]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij.* 2009; 16(2): 146–7. (in Russian).
 18. Ragino Ju.I., Volkov A.M., Chernjavskij A.M. Aktivnost' vospalitel'no-destruktivnyh izmenenij v processe formirovaniya nestabil'noj ateroskleroticheskoj bljashki [The activity of inflammatory-destructive changes in the process of formation of an unstable atherosclerotic plaque]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal.* 2007; 9: 62–7. (in Russian).
 19. Rogatkina A.V., Nikiforov V.S., Bondar' S.S. i dr. Vospalitel'nye citokiny i signal'nye sistemy mononuklearnih kletok perifericheskoj krovi pri ishemichejskoj bolezni serdca [Inflammatory cytokines and signaling systems of peripheral blood mononuclear cells in ischemic heart disease]. *Klinicheskaja medicina.* 2017; 95(3): 238–44. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-3-238-244>. (in Russian).

20. Sen'kina E.I., Kozlov K.L., Tishko V.V. i dr. Rol' vaskulojendotelial'nogo faktora rosta v razvitii restenozov v stente Klinicheskaja gerontologija [The role of vasculo-endothelial growth factor in the development of restenosis in the stent]. 2008; 24(7-8): 45–51. (in Russian).
21. Shal'nova S.A., Deev A.D. Ishemicheskaja bolezn' serdca v Rossii: rasprostranennost' i lechenie (po dannym kliniko-jepidemiologicheskikh issledovanij) [Ischemic heart disease in Russia: prevalence and treatment (according to clinical and epidemiological studies)]. Tera-pevticheskij arhiv. 2011; 83(1): 7–12. (in Russian).
22. Artaza J.N., Mehrotra R., Norris K.C. Vitamin D and the Cardiovascular System. Clinical Journal of American Society Nephrology. 2009; 4: 1515–22.
23. Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A. et al. Heart disease and stroke statistics-2019 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2019; 139(10): 56–528. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000659.
24. Boekholdt S.M., Peters R.J., Hack C.E. IL-8 plasma concentrations and the risk of future coronary artery disease in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study. Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. 2004; 24(8): 1503–8.
25. Brondum-Jacobsen P., Benn M., Jensen G.B. et al. 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Ischemic Heart Disease, Myocardial Infarction, and Early Death: Population-Based Study and Meta-Analyses of 18 and 17 Studies. Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. 2012; 32(11): 2794–2802. DOI: 10.1161/ATV-BAHA.112.248039.
26. Graham I.M., Daly L.E., Refsum H.M. et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. Journal of the American Medical Association. 1997; 277(22): 1775–81. DOI: 10.1001/jama.1997.03540460039030.
27. Ginde A.A., Scragg R., Schwartz R.S. et al. Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin d level, cardiovascular disease mortality, and all-cause mortality in older U.S. adults. Journal of the American Geriatrics Society. 2009; 57: 1595–1603. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2009.02359.x.
28. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
29. Martins T.B., Anderson J.L., Muhlestein J.B. et al. Risk factor analysis of plasma cytokines in patients with coronary artery disease by a multiplexed fluorescent immunoassay. American Journal of Clinical Pathology. 2006; 125(6): 906–13.
30. Murr C., Pilz S., Grammer T.B. et al. Vitamin D deficiency parallels inflammation and immune activation, the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2012; 50(12): 2205–12.
31. Page A.V. Biomarkers of endothelial activation/dysfunction in infectious diseases. Virulence. 2013; 15(4): 507–16.
32. Polverino F., Celli B.R., Owen C.A. COPD as an endothelial disorder: endothelial injury linking lesions in the lungs and other organs? Pulmonary Circulation. 2018; 8(1): 1–18.
33. Reape T.J., Groot P.H.E. Chemokines and atherosclerosis. Atherosclerosis. 1999; 147(2): 213–25.
34. Szabo P., Lantos J., Nagy L. et al. l-Arginine pathway metabolites predict need for intra-operative shunt during carotid endarterectomy. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2016; 52(6): 721–8. DOI: 10.1016/j.ejvs.2016.10.008.

СОСТОЯНИЕ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У МУЖЧИН МОЛОЖЕ 60 ЛЕТ В ОСТРЫЙ И ПОДОСТРЫЙ ПЕРИОДЫ ИНФАРКТА МИОКАРДА, ОСЛОЖНЕННОГО ОСТРЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ ПОЧЕК

© Александр Волеславович Гордиенко, Болат Баязылданович Тасыбаев,
Алексей Владимирович Сотников, Дмитрий Владимирович Носович

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Контактная информация: Александр Волеславович Гордиенко — д.м.н., профессор, профессор кафедры (клиники) госпитальной терапии. E-mail: gord503@mail.ru

Поступила: 11.09.2022

Одобрена: 17.10.2022

Принята к печати: 07.11.2022

РЕЗЮМЕ. Введение. Изменения липидного обмена при инфаркте миокарда (ИМ), осложненном острым повреждением почек (ОПП), имеют важное значение для оценки эффектов терапии и расширения возможностей профилактики. **Цель и задачи.** Изучить показатели обмена липидов в острый и подострый периоды ИМ, осложненного ОПП, и их роль в развитии осложненного течения заболевания у мужчин моложе 60 лет для улучшения профилактики и исходов. **Методы.** Изучены результаты стационарного обследования и лечения мужчин 32–60 лет с ИМ. Пациенты разделены на две сравнимые по возрасту группы: исследуемую, с ОПП — 22 пациента, и контрольную, без такового — 141 пациент. Выполнено сравнение параметров липидного обмена и их динамики в первые часы (I) и в завершении третьей недели ИМ (II) в выделенных группах, оценка их влияния (анализ рисков по критерию Хи-квадрат Пирсона) на риск развития ОПП и осложнений ИМ в исследуемой группе. **Результаты.** В исследуемой группе отмечены более высокие уровни липопротеидов низкой плотности-2 (ЛНП2) ($5,53 \pm 2,50$ ммоль/л) в сравнении с контрольной ($3,33 \pm 2,45$ ммоль/л; $p=0,02$). В исследуемой группе зарегистрировано увеличение уровней липопротеидов очень низкой плотности, коэффициента и индекса атерогенности, снижение триглицеридов (ТГ) в завершении третьей недели заболевания. Риск развития ОПП ассоциировался с концентрацией $ТГ1 \geq 1,88$ ммоль/л ($p=0,007$). Для осложненного течения ИМ в исследуемой группе характерны уровни $ЛНП1 \geq 4,0$ ($p=0,02$), высокой ЛВП1 $<1,1$ ммоль/л ($p=0,02$), $ЛНП1/ЛВП1 \geq 4,5$ ($p=0,02$). **Выводы.** При ОПП усиливаются атерогенные изменения липидов как в остром, так и в завершении подострого периода ИМ. Риск развития ОПП увеличивается при уровнях $ТГ1 \geq 1,88$ ммоль/л, а осложненное течение ИМ в исследуемой группе ассоциируется с уровнями $ЛНП1 \geq 4,0$, ЛВП1 $<1,1$ (ммоль/л) и $ЛНП1/ЛВП1 \geq 4,5$. Их целесообразно использовать в прогностическом моделировании.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инфаркт миокарда; осложнения; мужчины молодого и среднего возраста; острое повреждение почек; обмен липидов; сердечная недостаточность; профилактика.

LIPID METABOLISM IN MEN UNDER 60 YEARS OLD IN ACUTE AND SUBACUTE PERIODS OF MYOCARDIAL INFARCTION COMPLICATED BY ACUTE KIDNEY INJURY

© Alexander V. Gordienko, Bolat B. Tasybayev, Alexey V. Sotnikov, Dmitry V. Nosovich

Military Medical Academy named after S.M. Kirov. Academician Lebedev str., 6. Saint-Petersburg, 194044

Contact information: Alexander V. Gordienko — PhD, Professor, Chair, Professor of Hospital Therapy. E-mail: gord503@mail.ru

Received: 11.09.2022

Revised: 17.10.2022

Accepted: 07.11.2022

ABSTRACT. Background. Lipid metabolism changes in myocardial infarction (MI) complicated by acute kidney injury (AKI) in men are important for evaluating the effects of therapy and expanding the possibilities of prevention. **Purposes and tasks.** To evaluate the lipid metabolism parameters in acute and subacute periods of MI complicated by AKI and their role in the complication development in men under than 60 years old (y.o.) to improve prevention and outcomes. **Materials and methods.** The results of in patient examination and treatment of men aged 32–60 y.o. with MI were studied. Patients were divided into two age-comparable groups: the study group, with AKI — 22 patients and the control group, without it — 141 patients. The lipid metabolism parameters and their dynamics were compared in the first hours (I) and at the end of the third week of MI (II) in selected groups. Their influence was assessed (risk analysis by Pearson's Chi-square test) on the risk of AKI development and MI complications in the study group. **The results.** In the study group, higher levels of low-density lipoprotein-2 (LDL2) (5.53 ± 2.50 mmol/l) were noted in comparison with the control group (3.33 ± 2.45 mmol/l; $p=0.02$). In the study group, an increase in the levels of very low-density lipoproteins, atherogenic coefficient and index, a decrease in triglycerides (TG) at the end of the third MI week were registered. The risk of AKI development was associated with the concentration of $TH1 \geq 1.88$ mmol/l ($p=0.007$). The complicated course of MI in the study group is characterized by levels of $LDL1 \geq 4.0$ ($p=0.02$), high $HDL1 < 1.1$ (mmol/l; $p=0.02$), $LDL1/HDL1 \geq 4.5$ ($p=0.02$). **Conclusions.** In AKI, atherogenic changes in lipids are enhanced both in the acute and at the end of the subacute period of MI. The risk of AKI development increases with $TG1 \geq 1.88$ mmol/l. The complicated course of MI in the study group is associated with $LDL1 \geq 4.0$, $HDL1 < 1.1$ (mmol/l) and $LDL1/HDL1 \geq 4.5$ levels. It is expedient to use them in predictive modeling.

KEY WORDS: myocardial infarction; complications; young and middle-aged men; acute kidneys injury; heart failure; lipid metabolism; prophylaxis.

ВВЕДЕНИЕ

Острое повреждение почек (ОПП) при инфаркте миокарда (ИМ) существенно ухудшает прогноз пациента и затраты на его лечение [5, 10, 11, 23]. В связи с этим важное значение приобретают проблемы профилактики этого состояния и его коррекции [3, 11, 23]. Особое место при этом отдается вопросам терапии липидного обмена имеющимися на сегодняшний день препаратами [11, 12, 16, 23, 27]. Однако закономерности изменений различных параметров липидного обмена в начальные периоды ИМ и их значение остаются не совсем понятными [4, 6, 9, 19]. В связи с чем их изучение признается важной задачей [4, 6, 9]. Предполагалось, что увеличение частоты использования коронарографии, чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), операций реваскуляризации коронарных артерий увеличит риск развития ОПП [5, 13], однако оказалось, что он обусловлен и другими причинами [11, 13, 14]. Все эти вопросы крайне актуальны для мужчин молодого и среднего возраста из-за высокой частоты ИМ, хронической сердечной недостаточности (СН) и ассоциированных с этим медико-социальных проблем [7].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Уточнить особенности изменений показателей липидного обмена у мужчин моложе 60 лет

с ОПП и ИМ в остром и подостром периодах заболевания, их роль в развитии ОПП и осложнений ИМ для улучшения профилактики этих состояний и исходов.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценены результаты стационарного лечения мужчин 32–60 лет по поводу ИМ I типа (согласно IV универсального определения этого заболевания) [26] и скоростью клубочковой фильтрации (СКД-EPI, 2011) 30 мл/мин/1,73 м² и более [3, 10]. Исследование одобрено независимым этическим комитетом Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова 27.04.2021 г., протокол № 249. Диагностический и лечебный алгоритмы соответствовали стандартам на момент госпитализации. Все пациенты, включенные в исследование, получали аторвастатин или розувастатин в максимально переносимой дозе от момента поступления в стационар. Участники исследования не принимали гиполипидемические препараты до развития ИМ. Пациентам при взятии образцов традиционным способом определяли в сыворотке крови уровни общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой (ЛВП), низкой (ЛНП) и очень низкой (ЛОНП) плотности, их соотношения ($КА = (ОХ - ЛВП)/ЛВП$) и индексы атерогенности ($ОХ/ЛВП$ и $ЛНП/ЛВП$) в первые 48 часов (I) и в

конце третьей недели ИМ (II). ОПП верифицировали при увеличении уровня креатинина на 26,5 мкмоль/л на протяжении не менее двух суток (и/или в 1,5 раза в течение семи суток) по сравнению с его исходным уровнем в первые 48 часов ИМ [3, 10]. В зависимости от верификации критериев ОПП, пациентов разделили на две группы: исследуемую и контрольную. В исследуемую группу, с ОПП, включены 22 пациента (средний возраст $50,6 \pm 5,3$ года). В контрольную (II), без ОПП — 141 пациент ($51,0 \pm 6,7$ года; $p=0,4$). Исследуемую группу в зависимости от наличия осложнений также делили на подгруппы с осложненным (1) и неосложненным (2) течением ($50,5 \pm 5,3$ года (15 пациентов) и $50,9 \pm 6,1$ год (7); $p=0,9$ соответственно). При анализе осложнений ИМ учитывали клинически значимые, в том числе внесердечные, состояния, возникающие вследствие ИМ, изменяющие прогноз и требующие дополнительного лечения [2]. Выполнена сравнительная оценка показателей липидного обмена ($M \pm S$), а также их динамики между точками исследования в выделенных группах. Значимость различий в группах определяли с помощью критериев Манна–Уитни (при сравнении) и Вилкоксона (при оценке динамики). Влияние изученных показателей на абсолютный (AP) и относительный (OP) риск развития осложнений ИМ изучено с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона (анализ рисков). Уровень статистической значимости принят при p менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты сравнения показателей липидного обмена в точках измерения в выделенных группах представлены в таблице 1.

При оценке полученных данных обнаружено, что в исследуемой группе значимо выше уровни ЛНП в сравнении с контрольной (табл. 1). Кроме того, средние значения атерогенных показателей ОХ, ТГ, ЛНП/ЛВП, ОХ/ЛВП выше, чем в контрольной в обе точки исследования, ЛНП — в первые часы, а КА — в завершении подострого периода ИМ. Однако эти значения не достигли уровней достоверности (рис. 1). Таким образом, из атерогенных параметров только уровни ЛОНП в исследуемой группе оказались несколько ниже, чем в контрольной (без достижения уровней достоверности) (рис. 1).

При изучении изменений параметров липидного обмена от первых часов до завершения третьей недели ИМ в исследуемой группе выявлена достоверная положительная динамика для ЛОНП, КА и отрицательная — для ТГ и ОХ/ЛВП (рис. 1). Для атерогенных фракций липидов ОХ, ЛНП, ЛНП/ЛВП и антиатерогенной (ЛВП) тоже зарегистрирована положительная динамика, не достигающая значений достоверности (рис. 1).

В то же время в контрольной группе отмечали достоверную динамику по всем изученным липидным параметрам (рис. 1). При этом отличной от динамики исследуемой группы она

Таблица 1

Показатели липидного обмена у обследованных в первые 48 часов (I) и завершении третьей недели заболевания (II) [$M \pm S$; M min– M max; p — критерий достоверности]

Показатели	Исследуемая группа		Контрольная группа	
	I, n=22	II, n=23	I, n=141	II, n=126
ОХ, ммоль/л	$5,65 \pm 1,31$ 3,43–7,93	$5,81 \pm 1,22$ 3,40–8,20	$5,49 \pm 1,30$ 1,90–8,22	$5,50 \pm 1,58$ 2,62–10,00
ТГ, ммоль/л	$3,27 \pm 1,54$ 1,88–6,70	$1,60 \pm 0,47$ 1,07–2,25	$2,64 \pm 1,87$ 0,48–9,90	$2,33 \pm 1,74$ 0,78–8,40
ЛНП, ммоль/л	$3,83 \pm 1,38$ 1,50–6,23	$5,53 \pm 2,50$ 1,25–8,40	$3,61 \pm 1,41$ 0,30–6,31	$3,33 \pm 2,45$ 1,10–13,40
P3–5=0,02				
ЛОНП, ммоль/л	$0,83 \pm 0,29$ 0,46–1,45	$2,53 \pm 1,71$ 0,95–4,35	$0,95 \pm 0,69$ 0,22–3,66	$2,87 \pm 1,14$ 0,95–5,42
ЛВП, ммоль/л	$0,94 \pm 0,26$ 0,62–1,55	$0,96 \pm 0,34$ 0,70–1,83	$1,01 \pm 0,56$ 0,50–4,64	$0,94 \pm 0,25$ 0,50–1,40
КА	$5,05 \pm 1,82$ 1,90–7,81	$5,17 \pm 1,88$ 2,04–7,57	$5,24 \pm 2,54$ 0,38–11,40	$5,00 \pm 2,87$ 1,18–12,40
ОХ/ЛВП	$6,35 \pm 2,13$ 2,90–9,11	$6,17 \pm 1,88$ 3,04–8,57	$6,29 \pm 2,90$ 1,38–13,35	$5,96 \pm 2,91$ 1,22–13,40
ЛНП/ЛВП	$4,47 \pm 2,00$ 0,97–6,92	$5,69 \pm 3,11$ 1,12–8,00	$4,41 \pm 2,78$ 0,27–11,38	$3,45 \pm 3,46$ 0,84–22,33

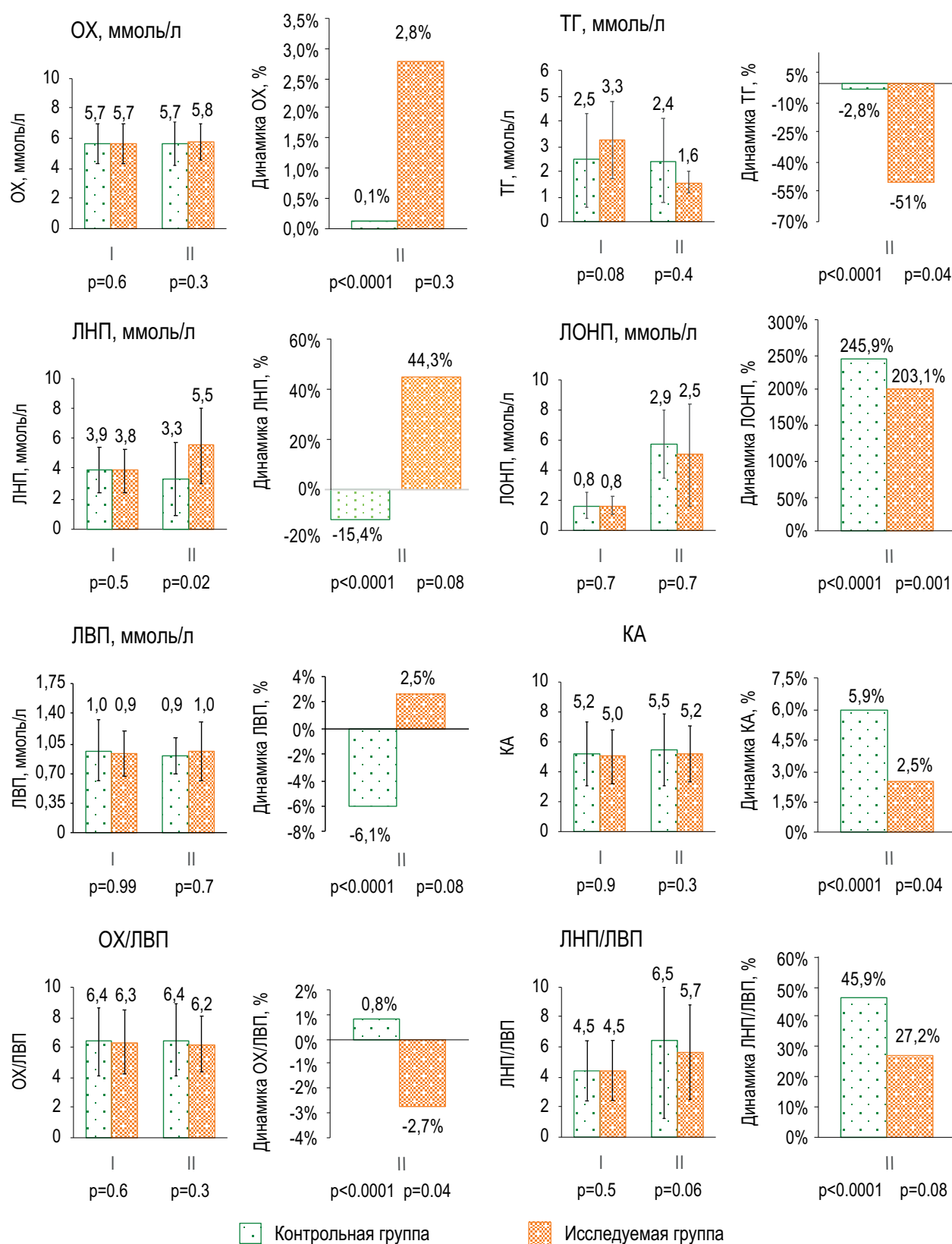


Рис. 1. Динамика уровней липидов в группах обследованных в первые 48 часов (I) и в завершении третьей недели ИМ (II)

оказалась для ключевых показателей липидного обмена, отражающих атерогенные изменения (ЛНП, OX/ЛВП и ЛВП) (рис. 1).

Таким образом, более выраженные изменения показателей липидного обмена характерны для завершения подострого периода заболевания

в исследуемой группе за счет увеличения ЛНП. Наибольшая динамика зарегистрирована для уровней ЛОНП, особенно в контрольной группе. Неблагоприятные изменения в исследуемой группе отмечены для ОХ, ЛНП, ЛОНП, КА и ЛНП/ЛВП. В контрольной — по уровням ЛОНП, ЛВП, КА и индексам атерогенности, менее выраженная — по ОХ (рис. 1).

Результаты изучения влияния параметров липидного обмена на риск развития ОПП при ИМ у обследованных методом анализа рисков с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона представлены в таблице 2.

Таким образом, выраженные атерогенные изменения параметров липидного обмена (ОХ, ТГ, ЛНП, ЛНП/ЛВП) второй точки измерения имеют статистически значимую связь с риском развития ОПП у обследованных. А уровни ТГ 1,88 ммоль/л и более указывают на высокий риск развития ОПП с первых часов ИМ.

Результаты изучения влияния параметров липидного обмена на риск развития осложнений ИМ в исследуемой группе с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона представлены в таблице 3.

Согласно полученным при анализе рисков данным, в исследуемой группе с развитием осложнений ИМ ассоциировались атерогенные изменения параметров липидного обмена как в первые часы ИМ, так и в завершении третьей недели заболевания (табл. 2). Большее значение в первые часы ИМ имели ЛНП, ЛВП и их соотношение. В завершении подострого периода ИМ с осложненным течением ассоциировались атерогенные изменения этих же параметров и ОХ (табл. 2).

Таким образом, для прогнозирования риска развития ОПП при ИМ у мужчин моложе 60 лет уровни ТГ в первые часы заболевания имеют важное значение, а для прогнозирования осложненного течения ИМ и ОПП — дополнительно ЛНП и ЛВП в первые часы ИМ. Именно эти показатели рекомендуется оценивать в дальнейшем для оценки возможностей прогностического моделирования.

Нет никаких сомнений в тесной взаимосвязи параметров липидного обмена и функции почек, в том числе при ИМ. Известно, что далеко не все жиры одинаковы, и, несмотря на обширную литературу, влияние потребления жиров является наиболее обсуждаемым вопросом в исследованиях ожирения, сердечно-сосудистых и кардиоренальных заболеваний [19]. Клеточные и молекулярные механизмы, лежащие в основе сердечной дисфункции и последующей СН в условиях ожирения, изуче-

Таблица 2

Взаимосвязи изученных показателей и риска развития острого повреждения почек при инфаркте миокарда у обследованных

Параметры липидного обмена	АР, %	ОР (95% ДИ)	P
ЛНП/ЛВП $\geq 7,88$	62,5	9,38 (2,77; 31,69)	<0,0001
ЛНП $\geq 3,41$ ммоль/л	33,3	10,67 (1,41; 80,55)	0,003
ТГ $\geq 1,88$ ммоль/л	23,0	—	0,007
ТГП $< 2,4$ ммоль/л	15,6	—	0,03
ОХ $\geq 5,64$ ммоль/л	21,6	2,32 (1,01; 5,30)	0,04

Таблица 3

Влияние изученных показателей на риск развития осложнений инфаркта миокарда в исследуемой группе

Параметры липидного обмена	АР, %	ОР (95% ДИ)	P
ЛНП $\geq 3,9$ ммоль/л	100	—	0,005
ЛВП $< 1,1$ ммоль/л	90,0	3,60 (0,65; 19,90)	0,02
ЛНП $\geq 4,0$ ммоль/л	100	2,33 (0,99; 5,49)	0,02
ЛНП/ЛВП $\geq 4,5$	100	2,33 (0,99; 5,49)	0,02
ЛНП/ЛВП $\geq 7,9$	100	3,00 (0,61; 14,86)	0,04
ОХ $\geq 6,0$ ммоль/л	91,7	1,68 (0,95; 2,96)	0,04

ны недостаточно. Понимание того, как жиры метаболически трансформируются после ИМ и каково значение этих процессов, считается неполным [19]. В экспериментах показано, что докозагексаеновая кислота снижает частоту повреждения почек и увеличивает выживаемость животных при ИМ, в отличие от сафлорового масла за счет уменьшения концентрации продуктов перекисного окисления липидов и провоспалительных цитокинов [19]. Активация последних в эксперименте преимущественно в печени, селезенке и почках связана с неблагоприятными исходами ИМ [8, 15]. В качестве ее блокады предлагаются различные направления, начиная от устранения разнообразных путей синтеза провоспалительных цитокинов до применения методов экстракорпоральной детоксикации. Об успешности последних в конкретных клинических ситуациях имеются отдельные сообщения [17].

В качестве одного из видов реперфузионного и ассоциированного почечного поражения при ИМ рассматривается активация ферроптоза, разновидности регулируемой гибели клеток на фоне накопления в них железа и активации перекисного окисления липидов [15]. Это заставляет искать пути воздействия на ферроптоз [15]. В качестве одного из возможных биомаркеров

поражения почек, а также дестабилизации ИБС изучается один из промежуточных регуляторов липидного обмена группы миокин/кардиокинов (мицугумин 53 или трехчленный повтор 72 участка (MG53/TRIM72)). Согласно исследованиям, он способен защищать миокард от ишемического повреждения [28].

Некоторые из известных липидных регуляторов в настоящее время дошли до этапа клинических исследований. Так, успешно определен диапазон доз и получены обнадеживающие данные параметров безопасности для применения препарата CSL112 (человеческого аполипопротеина А-I) у пациентов при сочетании ИМ и патологии почек для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений [18].

Изучен также другой представитель недавно открытого семейства высококонсервативных белков-паралогов адипонектина, родственных фактору некроза опухоли C1q (C1q/TNF), белок 1 (CTRP1) [21]. Он играет важную роль в регуляции гомеостаза энергии тела и чувствительности к инсулину. Исследования на животных моделях показали, что CTRP1 снижает концентрацию глюкозы крови [21]. Повышенные концентрации CTRP1 ингибируют увеличение веса и резистентность к инсулину, вызванную диетой [21]. CTRP1 ограничивает степень ишемически-реперфузионного повреждения при ИМ [21]. Он замедляет агрегацию тромбоцитов, блокируя связывание фактора фон Виллебранда с коллагеном [21]. У пациентов с хронической болезнью почек повышение уровня CTRP1 связано с меньшей скоростью прогрессирования заболевания [21]. CTRP1 стимулирует синтез альдостерона в коре надпочечников, влияя на экспрессию альдостеронсинтазы [21]. При обезвоживании увеличение концентрации CTRP1 способствует поддержанию нормотензии [21]. CTRP1 участвует в процессах, связанных с пролиферацией и созреванием хондроцитов [21]. Он также способствует развитию атеросклероза, а скачок его концентрации коррелирует с более высоким сердечно-сосудистым риском у пациентов с коронарным атеросклерозом [21]. В гладкомышечных клетках сосудов он индуцирует экспрессию провоспалительных цитокинов [21]. Повышение уровня CTRP1 коррелирует с прогрессированием неопластического процесса у больных глиобластомой [21].

Другим биоактивным липидным медиатором, образующимся после ИМ для устранения воспаления, является резолвин D-1 (RvD)-1 [20]. Двухнаправленное его блокирующее влияние на прогрессирование ремоделирования ле-

вого желудочка (ЛЖ) и дисфункцию почек, вызванную воспалением после ИМ, перспективно оценено для использования в терапии [20].

Несмотря на трудности, продолжается изучение способов воздействия на профилактику осложнений ИМ через различные микро-РНК. Так, доказано, что длинный транскрипт некодирующей рибонуклеиновой кислоты, ассоциированный с ИМ (LncRNA-MIAT), который служит ключевым регулятором различных физиологических и патологических процессов, включая обмен липидов, регулирует экспрессию микроРНК (miR)-29a, ответственную за повреждение почек в эксперименте у крыс с сепсисом и ИМ [29].

Таким образом, в настоящее время накоплено немало доказательств взаимосвязей между параметрами липидного обмена, его регуляторов различных уровней и воспалительных реакций, секреции гормонов, показателями артериального давления, углеводного, электролитного и водного обмена, параметрами ишемии, некроза, а также регуляторами онкогенеза.

Нередко ОПП при ИМ рассматривается исключительно как контраст-индуцированное поражение почек [5, 13, 14]. Однако проведенные исследования показали, что это не всегда так [5, 13]. Развитие ОПП у пациентов с ИМ и подъемом сегмента ST, перенесших ЧКВ, оказалось связано с пожилым возрастом, исходной расчетной СКФ, СН и гемодинамической нестабильностью, а риск ОПП оказался одинаков у пациентов с ИМ и подъемом сегмента ST, независимо от введения контрастного вещества [13].

Наиболее близким из оцененных в настоящем исследовании параметров липидного обмена с максимальным доказанным влиянием на риск развития ОПП после экстренного ЧКВ у пациентов с ИМ и подъемом сегмента ST являются производные ЛНП, малые и плотные ЛНП (sd-LDL) сыворотки крови [24]. Достоверно доказано, что повышение sd-LDL независимо связано с риском ОПП у пациентов с ИМ и подъемом сегмента ST, получавших первичное ЧКВ [24].

Снижение риска ОПП при ИМ достигается применением аторва- и розувастатина, эффективность и безопасность которых при сравнении оказалась почти одинаковой [16]. Объясняли это плеiotропным противовоспалительным эффектом статинов. Сообщается, что высокие дозы розувастатина или аторвастатина, начатые при поступлении в стационар, приводят к сходной частоте ОПП, 30-дневных изменений почечной функции и 12-месячной смерти или

ИМ у пациентов с ИМ без подъема сегмента ST, перенесших раннюю инвазивную стратегию [27]. Однако при детальном изучении этой терапии появились противоречия и ограничения. Так, анализ имеющихся в настоящее время больших массивов данных не доказал того, что применение статинов в предоперационном периоде снижало частоту ОПП у взрослых пациентов после операций шунтирования коронарных артерий [23]. Необходимо также помнить, что в целом статины эффективны и безопасны, но могут иногда привести к редким и крайне опасным побочным эффектам, диагностика и коррекция которых может потребовать серьезных усилий [25]. Появились рекомендации о необходимости краткосрочного применения статинов специально для профилактики ОПП у пациентов, перенесших коронарографию с ЧКВ [11], что, однако, противоречит существующим рекомендациям по кардиоваскулярной профилактике после ИМ [1]. Кроме того, доказано, что низкие уровни атерогенных параметров липидного обмена в острый и подострый периоды ИМ являются маркерами неблагоприятного течения заболевания [4, 6, 9]. Вместе с тем при изучении эффектов ингибитора SGLT2 канаглифлозина при экспериментальном ОПП при ИМ у животных доказан его нефропротективный эффект только при предшествующем голодании [22]. В дополнение этого, результаты анализа данных исследований SPRINT и ACCORD-BP для оценки риска сердечно-сосудистых событий и серьезных нежелательных явлений при терапии артериальной гипертензии показали, что успех приема статинов сильно зависел от других факторов (скорости снижения диастолического артериального давления, курения, возраста, пола, расы, уровней креатинина, и липидов). Так, мужской пол, курение, повышенные уровни креатинина и липидов ассоциировались с серьезными нежелательными явлениями при приеме статинов и снижением их эффективности [12].

Таким образом, остается масса неуточненных, довольно острых аспектов проблем терапии атерогенных изменений липидного обмена у пациентов с ИМ и ОПП, касающихся вопросов прогнозирования ОПП и его лечения, а также коррекции возникших в связи с ним осложнений, которые требуют своего разрешения [1].

ВЫВОДЫ

Наличие ОПП ухудшает метаболизм липидов как в остром, так и в завершении подострого периода ИМ. В исследуемой группе отмеча-

ется увеличение уровней ЛНП и связанных с ним индексов в завершении подострого периода заболевания. Развитие ОПП при ИМ у мужчин моложе 60 лет ассоциировано с уровнями ТГ $\geq 1,88$ ммоль/л, а с осложненным течением — ЛНП $\geq 4,0$, ЛВП $< 1,1$ (ммоль/л), ЛНП/ЛВП $\geq 4,5$. Их целесообразно использовать в прогностическом моделировании.

ЛИТЕРАТУРА

- 2021 Рекомендации ESC по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. Российский кардиологический журнал. 2022; 27(7): 5155. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5155>.
- Гордиенко А.В., Меньшикова А.Н., Сотников А.В. Особенности клинического течения инфаркта миокарда у мужчин моложе 60 лет с легочной гипертензией. Медико-фармацевтический журнал «Пульс». 2020; 22(9): 64–8. <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-9-64-68>.
- Демчук О.В., Сукманова И.А., Пономаренко И.В., Елыкомов В.А. Контраст-индуцированная нефропатия у пациентов с острым коронарным синдромом: клиническое значение, диагностика, методы профилактики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020; 19(2): 2255. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-2255.
- Литовский И.А., Гордиенко А.В., Сотников А.В. Достаточно ли обоснованы цели, к которым мы стремимся? Клиническая фармакология и терапия. 2019; 28(4):10–23. DOI: 10.32756/0869-5490-2019-4-10-23.
- Межонов Е.М., Вялкина Ю.А., Вакульчик К.А., Шалаев С.В. Острое повреждение почек, индуцированное контрастным веществом, у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после чрескожного коронарного вмешательства. Кардиология. 2018; 58(8): 5–11. <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.8.10157>.
- Меньшикова А.Н., Епифанов С.Ю., Година З.Н. и др. К вопросу о закономерностях липидного обмена у мужчин молодого и среднего возраста с легочной гипертензией, развившейся при инфаркте миокарда. Международный научно-исследовательский журнал. 2020; 9-1 (99): 126–32. DOI: 10.23670/IRJ.2020.99.9.021.
- Новиков В.А., Гуляев Н.И., Гречаник П.М., Сотников А.В. Динамика клинических проявлений признаков сердечной недостаточности у больных молодого и среднего возраста в отдаленный период инфаркта миокарда. Воен.-мед. журн. 2009; 330(5): 68–9.
- Сахин В.Т., Крюков Е.В., Григорьев М.А. и др. Значение эритропоэтина в патогенезе анемии хронических заболеваний у ревматических больных. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021; 23(4): 55–62. DOI: 10.17816/brmma71556.
- Сотников А.В., Батаев Х.М., Гордиенко А.В., Меньшикова А.Н. Состояние липидного обмена у мужчин

- моложе 60 лет с легочной гипертензией, возникшей при инфаркте миокарда. Медико-фармацевтический журнал «Пульс». 2020; 22(7): 97–101. DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-7-97-101.
10. Шутов А.М., Ефремова Е.В., Мензоров М.В. и др. Современная концепция — почечный континуум (острое повреждение почек, острая болезнь почек, хроническая болезнь почек). Архивъ внутренней медицины. 2021; 11(2): 94–7. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-2-94-97.
 11. Ball T., McCullough P.A. Statins for the prevention of contrast-induced acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2014; 127(1-4): 165–71. DOI: 10.1159/000363202. PMID: 25343843.
 12. Basu S., Sussman J.B., Rigdon J. et al. Benefit and harm of intensive blood pressure treatment: Derivation and validation of risk models using data from the SPRINT and ACCORD trials. *PLoS Med.* 2017; 14(10): e1002410. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002410. PMID: 29040268; PMCID: PMC5644999.
 13. Caspi O., Habib M., Cohen Y. et al. Acute Kidney Injury After Primary Angioplasty: Is Contrast-Induced Nephropathy the Culprit? *J Am Heart Assoc.* 2017; 6(6): e005715. DOI: 10.1161/JAHA.117.005715. PMID: 28647690; PMCID: PMC5669180.
 14. Chatterjee S., Kundu A., Mukherjee D. et al. Risk of contrast-induced acute kidney injury in ST-elevation myocardial infarction patients undergoing multi-vessel intervention-meta-analysis of randomized trials and risk prediction modeling study using observational data. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2017; 90(2): 205–12. DOI: 10.1002/ccd.26928. PMID: 28112470.
 15. Chen Y., Fan H., Wang S. et al. Ferroptosis: A Novel Therapeutic Target for Ischemia-Reperfusion Injury. *Front Cell Dev Biol.* 2021; 9: 688605. DOI: 10.3389/fcell.2021.688605. PMID: 34447746; PMCID: PMC8384466.
 16. Dai Y., Huang J., Zeng L. et al. Comparison of the preventive efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin in post-contrast acute kidney injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. *Biomed Pharmacother.* 2020; 128: 110336. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110336. PMID: 32521452.
 17. De Rosa S., Samoni S., Ronco C. Sequential Extracorporeal Therapy Collaborative Device and Timely Support for Endotoxic, Septic, and Cardiac Shock: A Case Report. *Blood Purif.* 2020; 49(4): 502–8. DOI: 10.1159/000505146. PMID: 31865323.
 18. Gibson C.M., Kerneis M., Yee M.K. et al. The CSL112-2001 trial: Safety and tolerability of multiple doses of CSL112 (apolipoprotein A-I [human]), an intravenous formulation of plasma-derived apolipoprotein A-I, among subjects with moderate renal impairment after acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2019; 208: 81–90. DOI: 10.1016/j.ahj.2018.11.008. PMID: 30580130.
 19. Halade G.V., Kain V., De La Rosa X., Lindsey M.L. Metabolic transformation of fat in obesity determines the inflammation resolving capacity of splenocardiac and cardiorenal networks in heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2022; 322(6): H953–70. DOI: 10.1152/ajpheart.00684.2021. PMID: 35333119; PMCID: PMC9054267.
 20. Halade G.V., Kain V., Serhan C.N. Immune responsive resolvin D1 programs myocardial infarction-induced cardiorenal syndrome in heart failure. *FASEB J.* 2018; 32(7): 3717–29. DOI: 10.1096/fj.201701173RR. PMID: 29455574; PMCID: PMC5998972.
 21. Janowska J.D. C1q/TNF-related Protein 1, a Multifunctional Adipokine: An Overview of Current Data. *Am J Med Sci.* 2020; 360(3): 222–8. DOI: 10.1016/j.amjms.2020.05.036. PMID: 32591091.
 22. Kimura Y., Kuno A., Tanno M. et al. Canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, normalizes renal susceptibility to type 1 cardiorenal syndrome through reduction of renal oxidative stress in diabetic rats. *J Diabetes Investig.* 2019; 10(4): 933–46. DOI: 10.1111/jdi.13009. PMID: 30663266; PMCID: PMC6626958.
 23. Lewicki M., Ng I., Schneider A.G. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for preventing acute kidney injury after surgical procedures requiring cardiac bypass. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; (3): CD010480. DOI: 10.1002/14651858.CD010480.pub2. PMID: 25758322.
 24. Li Y., Ma K., Shen G. et al. Impact of small and dense low-density lipoprotein (sd-LDL) on contrast-induced acute kidney injury in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Int Urol Nephrol.* 2021; 53(12): 2611–7. DOI: 10.1007/s11255-021-02821-x. PMID: 33675477.
 25. Mohamed MFH., Salameh O.K., Saeed AAM. Statin-Induced Rhabdomyolysis, Acute Kidney Injury, and Hepatitis Leading to Death. *Am J Case Rep.* 2019; 20: 709–12. DOI: 10.12659/AJCR.914707. PMID: 31101801; PMCID: PMC6537756.
 26. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J.* 2019; 40(3): 237–69. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy462.
 27. Toso A., Leoncini M., Maioli M. et al. A Prospective, Randomized, Open-Label Trial of Atorvastatin versus Rosuvastatin in the Prevention of Contrast-Induced Acute Kidney Injury, Worsened Renal Function at 30 Days, and Clinical Events After Acute Coronary Angiography: the PRATO-ACS-2 Study. *Cardiorenal Med.* 2020; 10(5): 288–301. DOI: 10.1159/000506857. PMID: 32434204.
 28. Xie H., Wang Y., Zhu T. et al. Serum MG53/TRIM72 Is Associated With the Presence and Severity of Coronary Artery Disease and Acute Myocardial Infarction. *Front Physiol.* 2020; 11: 617845. DOI: 10.3389/fphys.2020.617845. PMID: 33391037; PMCID: PMC7773634.

29. Zhang Y., Zhang Y.Y., Xia F. et al. Effect of lncRNA-MIAT on kidney injury in sepsis rats via regulating miR-29a expression. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019; 23(24): 10942–9. DOI: 10.26355/eurrev_201912_19797. PMID: 31858562.

REFERENCES

- 2021 Rekomendacii ESC po profilaktike serdechno-sosudistyh zabolevanij v klinicheskoy praktike [2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice]. *Russian Journal of Cardiology.* 2022; 27(7): 5155. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5155>. (in Russian).
- Gordienko A.V., Men'shikova A.N., Sotnikov A.V. Osobennosti klinicheskogo techeniya infarkta miokarda u muzhchin molozhe 60 let s legochnoj gipertenziej [The clinical course of myocardial infarction peculiarities in men under 60 years old with pulmonary hypertension]. *Mediko-farmatsevticheskij zhurnal «Pul's».* 2020; 2(9): 64–8. <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-9-64-68>. (in Russian).
- Demchuk O.V., Sukmanova I.A., Ponomarenko I.V., Elykomov V.A. Kontrastinducirovannaya nefropatiya u pacientov s ostrym koronarnym sindromom: klinicheskoe znachenie, diagnostika, metody profilaktiki [Contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndrome: clinical significance, diagnosis, prophylaxis]. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020; 19(2): 2255. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-2255. (in Russian).
- Litovskij I.A., Gordienko A.V., Sotnikov A.V. Dostatochno li obosnovany celi, k kotorym my stremimsya? [Controversial issues of pathogenesis and lipid-lowering therapy of atherosclerosis]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2019; 28(4): 10–23. DOI: 10.32756/0869-5490-2019-4-10-23. (in Russian).
- Mezhonov E.M., Vyalkina Y.A., Vakulchik K.A., Shalaev S.V. Ostroe povrezhdenie pochetk, inducirovannoe kontrastnym veshchestvom, u bol'nyh infarktom miokarda s pod'emom segmenta ST posle chreskozhnogo koronarnogo vmeshatel'stva [Contrast-Induced Acute Renal Injury After Percutaneous Coronary Intervention in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction]. *Kardiologiya.* 2018; 58(8): 5–11. <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.8.10157>. (in Russian).
- Menshikova A.N., Epifanov S.Yu., Godina Z.N. et al. K voprosu o zakonornostyah lipidnogo obmena u muzhchin molodogo i srednego vozrasta s legochnoj gipertenziej, razvivshejsya pri infarkte miokarda [On the matter of lipid metabolism patterns typical for the young and middle-aged men having pulmonary hypertension formed in the setting of myocardial infarction]. *Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal.* 2020; 9-1 (99): 126–32. DOI: 10.23670/IRJ.2020.99.9.021. (in Russian).
- Novikov V.A., Gulyaev N.I., Grechanik P.M., Sotnikov A.V. Dinamika klinicheskikh proyavlenij priznakov serdechnoj nedostatochnosti u bol'nyh molodogo i srednego vozrasta v otdalennyj period infarkta miokarda [Dynamics of clinical manifestation of signs of heart failure in patient in young and middle age during a long period of myocardial infarction]. *Military-medical journal.* 2009; 330(5): 68–9. (in Russian).
- Sakhin V.T., Kryukov E.V., Grigoriev M.A. et al. Znachenie eritropoetina v patogeneze anemii hronicheskikh zabolevanij u revmaticheskikh bol'nyh [The value of erythropoietin in the pathogenesis of anemia of chronic diseases in the rheumatic patients]. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2021; 23(4): 55–62. DOI: 10.17816/brmma71556. (in Russian).
- Sotnikov A.V., Bataev Kh.M., Gordienko A.V., Men'shikova A.N. Sostoyanie lipidnogo obmena u muzhchin molozhe 60 let s legochnoj gipertenziej, voznikshej pri infarkte miokarda [The state of lipid metabolism in men under 60 years old with pulmonary hypertension after myocardial infarction]. *Medical & pharmaceutical journal "Pulse".* 2020; 22(7): 97–101. DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-7-97-101. (in Russian).
- Shutov A.M., Efremova E.V., Menzorov M.V. et al. Sovremennaya koncepciya — pochechnyj kontinuum (ostroe povrezhdenie pochetk, ostraya bolezнь pochetk, hronicheskaya bolezнь pochetk) [Modern concept — renal continuum (acute kidney injury, acute kidney disease, chronic kidney disease)]. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2021; 11(2): 94–7. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-2-94-97. (in Russian).
- Ball T., McCullough P.A. Statins for the prevention of contrast-induced acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2014; 127(1-4): 165–71. DOI: 10.1159/000363202. PMID: 25343843.
- Basu S., Sussman J.B., Rigdon J. et al. Benefit and harm of intensive blood pressure treatment: Derivation and validation of risk models using data from the SPRINT and ACCORD trials. *PLoS Med.* 2017; 14(10): e1002410. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002410. PMID: 29040268; PMCID: PMC564999.
- Caspi O., Habib M., Cohen Y. et al. Acute Kidney Injury After Primary Angioplasty: Is Contrast-Induced Nephropathy the Culprit? *J Am Heart Assoc.* 2017; 6(6): e005715. DOI: 10.1161/JAHA.117.005715. PMID: 28647690; PMCID: PMC5669180.
- Chatterjee S., Kundu A., Mukherjee D. et al. Risk of contrast-induced acute kidney injury in ST-elevation myocardial infarction patients undergoing multi-vessel intervention-meta-analysis of randomized trials and risk prediction modeling study using observational data. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2017; 90(2): 205–12. DOI: 10.1002/ccd.26928. PMID: 28112470.
- Chen Y., Fan H., Wang S. et al. Ferroptosis: A Novel Therapeutic Target for Ischemia-Reperfusion Injury. *Front Cell Dev Biol.* 2021; 9: 688605. DOI:

- 10.3389/fcell.2021.688605. PMID: 34447746; PMCID: PMC8384466.
16. Dai Y., Huang J., Zeng L. et al. Comparison of the preventive efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin in post-contrast acute kidney injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. *Biomed Pharmacother.* 2020; 128: 110336. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110336. PMID: 32521452.
 17. De Rosa S., Samoni S., Ronco C. Sequential Extracorporeal Therapy Collaborative Device and Timely Support for Endotoxic, Septic, and Cardiac Shock: A Case Report. *Blood Purif.* 2020; 49(4): 502–8. DOI: 10.1159/000505146. PMID: 31865323.
 18. Gibson C.M., Kerneis M., Yee M.K. et al. The CSL112-2001 trial: Safety and tolerability of multiple doses of CSL112 (apolipoprotein A-I [human]), an intravenous formulation of plasma-derived apolipoprotein A-I, among subjects with moderate renal impairment after acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2019; 208: 81–90. DOI: 10.1016/j.ahj.2018.11.008. PMID: 30580130.
 19. Halade G.V., Kain V., De La Rosa X., Lindsey M.L. Metabolic transformation of fat in obesity determines the inflammation resolving capacity of splenocardiac and cardiorenal networks in heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2022; 322(6): H953–70. DOI: 10.1152/ajpheart.00684.2021. PMID: 35333119; PMCID: PMC9054267.
 20. Halade G.V., Kain V., Serhan C.N. Immune responsive resolvins D1 programs myocardial infarction-induced cardiorenal syndrome in heart failure. *FASEB J.* 2018; 32(7): 3717–29. DOI: 10.1096/fj.201701173RR. PMID: 29455574; PMCID: PMC5998972.
 21. Janowska J.D. C1q/TNF-related Protein 1, a Multifunctional Adipokine: An Overview of Current Data. *Am J Med Sci.* 2020; 360(3): 222–8. DOI: 10.1016/j.amjms.2020.05.036. PMID: 32591091.
 22. Kimura Y., Kuno A., Tanno M. et al. Canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, normalizes renal susceptibility to type 1 cardiorenal syndrome through reduction of renal oxidative stress in diabetic rats. *J Diabetes Investig.* 2019; 10(4): 933–46. DOI: 10.1111/jdi.13009. PMID: 30663266; PMCID: PMC6626958.
 23. Lewicki M., Ng I., Schneider A.G. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for preventing acute kidney injury after surgical procedures requiring cardiac bypass. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; (3): CD010480. DOI: 10.1002/14651858.CD010480.pub2. PMID: 25758322.
 24. Li Y., Ma K., Shen G. et al. Impact of small and dense low-density lipoprotein (sd-LDL) on contrast-induced acute kidney injury in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Int Urol Nephrol.* 2021; 53(12): 2611–7. DOI: 10.1007/s11255-021-02821-x. PMID: 33675477.
 25. Mohamed MFH., Salameh O.K., Saeed AAM. Statin-Induced Rhabdomyolysis, Acute Kidney Injury, and Hepatitis Leading to Death. *Am J Case Rep.* 2019; 20: 709–12. DOI: 10.12659/AJCR.914707. PMID: 31101801; PMCID: PMC6537756.
 26. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J.* 2019; 40(3): 237–69. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy462.
 27. Toso A., Leoncini M., Maioli M. et al. A Prospective, Randomized, Open-Label Trial of Atorvastatin versus Rosuvastatin in the Prevention of Contrast-Induced Acute Kidney Injury, Worsened Renal Function at 30 Days, and Clinical Events After Acute Coronary Angiography: the PRATO-ACS-2 Study. *Cardiorenal Med.* 2020; 10(5): 288–301. DOI: 10.1159/000506857. PMID: 32434204.
 28. Xie H., Wang Y., Zhu T. et al. Serum MG53/TRIM72 Is Associated With the Presence and Severity of Coronary Artery Disease and Acute Myocardial Infarction. *Front Physiol.* 2020; 11: 617845. DOI: 10.3389/fphys.2020.617845. PMID: 33391037; PMCID: PMC7773634.
 29. Zhang Y., Zhang Y.Y., Xia F. et al. Effect of lncRNA-MIAT on kidney injury in sepsis rats via regulating miR-29a expression. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019; 23(24): 10942–9. DOI: 10.26355/eurrev_201912_19797. PMID: 31858562.

УРОВЕНЬ БИОМАРКЕРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ЮНОШЕЙ 18 ЛЕТ — 21 ГОДА С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

© Лана Кахаберовна Церцвадзе¹, Марина Владимировна Авдеева^{1, 2},
Дмитрий Сергеевич Щеглов¹, Владимир Станиславович Василенко¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова. 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

Контактная информация: Марина Владимировна Авдеева — д.м.н., профессор кафедры семейной медицины факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования; профессор кафедры общественного здоровья, экономики и управления здравоохранением. E-mail: Lensk69@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4334-5434>

Поступила: 04.09.2022

Одобрена: 17.10.2022

Принята к печати: 07.11.2022

РЕЗЮМЕ. Обоснование исследования. Эндотелиальная дисфункция, развивающаяся в юношеском возрасте на фоне абдоминального ожирения, может быть причиной ускоренного развития сердечно-сосудистых заболеваний во взрослом периоде жизни. **Цель исследования:** изучить уровень биомаркеров эндотелиальной дисфункции в зависимости от степени абдоминального ожирения у юношей 18 лет — 21 года. **Методы.** Обследовано 197 лиц мужского пола юношеского возраста с абдоминальным ожирением, которые были разделены на III группы — с ожирением I степени, II степени и III степени. Изучен уровень маркеров эндотелиальной дисфункции: интерлейкин-6; Р-селектин; циркулирующие эндотелиальные клетки, высокочувствительный С-реактивный белок. **Результаты.** В группе юношей с ожирением III степени по сравнению с группами юношей с ожирением II и I степени отмечен более высокий уровень биологических маркеров эндотелиальной дисфункции, включая уровень интерлейкина-6 ($5,3 \pm 1,3$ пг/мл; $4,7 \pm 0,9$ пг/мл; $3,7 \pm 0,8$ пг/мл; $F = 3,6$; $p < 0,05$); высокочувствительного С-реактивного белка ($13,7 \pm 2,8$ мг/л; $6,2 \pm 1,9$ мг/л; $4,4 \pm 0,9$ мг/л; $F = 75,4$; $p < 0,001$); количество клеток, экспрессирующих на поверхности Р-селектин ($20,3 \pm 3,5\%$, $17,1 \pm 2,0\%$, $11,8 \pm 3,3\%$; $F = 22,3$; $p < 0,001$) и количество циркулирующих эндотелиальных клеток ($9,3 \pm 2,8$; $6,0 \pm 0,5$; $2,3 \pm 0,5$ на 300 000 лейкоцитов). **Заключение.** По мере прогрессирования абдоминального ожирения отмечается ухудшение эндотелиальной функции у юношей. Полученные данные свидетельствуют об активации разных путей системной воспалительной реакции и эндотелиальной дисфункции у юношей с абдоминальным ожирением.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение у юношей; эндотелиальная дисфункция; абдоминальное ожирение; дисфункция эндотелия.

BIOMARKER LEVEL OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN YOUTH 18–21 YEARS WITH ABDOMINAL OBESITY

© Lana K. Tsertsvadze¹, Marina V. Avdeeva^{1, 2}, Dmitry S. Scheglov¹, Vladimir S. Vasilenko¹

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. Litovskaya str., 2. Saint-Petersburg, 194100

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. Piskarevsky pr., 47. Saint-Petersburg, 195067

Contact information: Marina V. Avdeeva — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor of the Family; Professor of the Department of Public Health, Economics and Health Management. E-mail: Lensk69@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4334-5434>

Received: 04.09.2022

Revised: 17.10.2022

Accepted: 07.11.2022

ABSTRACT. Background. Endothelial dysfunction, which develops in adolescence against the background of abdominal obesity, may be the cause of the accelerated development of cardiovascular diseases in adulthood. **Aims:** to study the level of biomarkers of endothelial dysfunction depending on the degree of abdominal obesity in young men aged 18–21 years. **Materials and methods.** 197 obese adolescent males were examined, which were divided into groups III — with abdominal obesity of 1st degree, 2nd degree and 3rd degree. The level of markers of endothelial dysfunction was studied: interleukin-6; P-selectin; circulating endothelial cells, highly sensitive C-reactive protein. **Results.** In the group of boys with grade 3 abdominal obesity, compared with the groups of boys with grade 2 and 1 obesity, a higher level of biological markers of endothelial dysfunction, including the level of interleukin-6 (5.3 ± 1.3 pg/ml; 4.7 ± 0.9 pg/ml, 3.7 ± 0.8 pg/ml, $F=3.6$, $p<0.05$); highly sensitive C-reactive protein (13.7 ± 2.8 mg/l; 6.2 ± 1.9 mg/l; 4.4 ± 0.9 mg/l; $F=75.4$; $p<0.001$); the number of cells expressing P-selectin on the surface ($20.3 \pm 3.5\%$, $17.1 \pm 2.0\%$, $11.8 \pm 3.3\%$; $F=22.3$; $p<0.001$) and the number of circulating endothelial cells (9.3 ± 2.8 ; 6.0 ± 0.5 ; 2.3 ± 0.5 per 300,000 leukocytes). **Conclusions.** As abdominal obesity progresses, there is a deterioration in endothelial function in young men. The data obtained indicate the activation of different pathways of the systemic inflammatory response and endothelial dysfunction in abdominal obese boys.

KEY WORDS: obesity in youth; endothelial dysfunction; abdominal obesity; endothelial dysfunction.

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение — растущая проблема для современного общества, поскольку этим заболеванием страдают более 711,4 млн человек во всем мире [9, 13, 18], среди которых 107,7 млн детей. Ожирение является одним из основных факторов риска различных хронических заболеваний и приводит к гипертензии, инсулинорезистентности и диабету [2, 11, 14]. С ростом распространенности детского ожирения эти сопутствующие заболевания начали развиваться в раннем детстве. Первичными признаками сердечно-сосудистых заболеваний являются эндотелиальная дисфункция и субклиническое воспаление у взрослых [5, 15]. Известно, что у детей с ожирением определяется повышенный уровень различных биомаркеров эндотелиальной дисфункции, включая фактор некроза опухоли- α , С-реактивный белок и молекулы клеточной адгезии [6, 12, 16]. Это повышение указывает на наличие сосудистого воспаления и эндотелиальной дисфункции в детском возрасте. Появление эндотелиальной дисфункции и субклинического воспаления в детском возрасте считается первым признаком развития сердечно-сосудистых заболеваний во взрослом периоде жизни [17]. Вместе с тем исследований, посвященных оценке состояния функции эндотелия сосудов у юношей в зависимости от степени выраженности абдоминального ожирения, практически не проводилось [19].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить уровень биомаркеров развития эндотелиальной дисфункции в зависимости от

степени абдоминального ожирения у юношей 18 лет — 21 года.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Протокол исследования одобрен на заседании этического комитета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» (протокол № 01123 от 01.11.2017 г.). Набор пациентов в исследование осуществлялся среди лиц мужского пола, направленных райвоенкоматами для обследования в эндокринологическое отделение СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница». *Критерии включения в исследование:* мужской пол; европеоидная раса; возраст 18 лет — 21 год; признаки абдоминального ожирения; добровольное информированное согласие на участие в исследовании. *Критерии невключения в исследование:* сахарный диабет (глюкоза плазмы венозной крови натощак ≥ 7 ммоль/л и/или через 2 часа после проведения орального глюкозотолерантного теста $\geq 11,1$ ммоль/л); индекс массы тела < 30 кг/м²; синдром Иценко–Кушинга; отсутствие добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Обследовано 197 пациентов (средний возраст $19,4 \pm 1,2$ года). В зависимости от степени выраженности ожирения все участники исследования были разделены на три группы: I группа — пациенты с ожирением I степени ($n=27$; средний возраст $18,9 \pm 0,5$ года); II группа — пациенты с ожирением II степени ($n=90$; средний возраст $19,3 \pm 0,9$ года); III группа — пациенты с ожирением III степени ($n=80$; средний возраст $19,5 \pm 1,1$ года). Па-

циенты в группах не отличались по возрасту ($F=1,35$; $p=0,23$).

Определялся индекс массы тела (ИМТ) и измерялся объем талии. ИМТ рассчитывали по формуле Кетле: вес (кг) / рост (м)².

Для оценки функции эндотелия сосудов проводили лабораторные исследования с определением уровня циркулирующих эндотелиальных клеток, интерлейкина-6; высокочувствительного С-реактивного белка; количества клеток, экспрессирующих на поверхности Р-селектин. Уровень циркулирующих эндотелиальных клеток определяли методом проточной цитофлуориметрии с использованием моноклональных антител CD146 PE, CD45 PC 500 на проточном цитометре Beckman Coulter Cytomics FC 500 (референсные значения 0–5 на 300 000 лейкоцитов). Определение количества клеток, экспрессирующих на поверхности Р-селектин, проводили методом проточной цитофлуориметрии с использованием моноклональных антител CD62 PE и индуктора активации АДФ 20 мкмоль/л на проточном цитометре Beckman Coulter Cytomics FC 500 (референсные значения 0,1–4% до активации АДФ). Уровень интерлейкина-6 определяли методом электрохемилюминесценции на анализаторе Roche Cobas c411 (референсные значения 0–7 пг/мл). Высокочувствительный С-реактивный белок определяли в сыворотке крови методом иммунотурбидиметрии на анализаторе Architect c800 с нижним пределом обнаружения 0,1 мг/л. При уровне высокочувствительного С-реактивного белка менее 1,0 мг/л сердечно-сосудистый риск расценивали как низкий; при 1–3 мг/л — средний; при уровне более 3 мг/л — повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Статистический анализ осуществлялся в программе Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Нормальность распределения количественных признаков оценивалась с помощью критерия Шапиро–Уилка. При описании переменных указывалось среднее и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$) или 95% доверительный интервал (ДИ). Проверка гипотез о равенстве двух средних для параметрических данных производилась с помощью t-критерия Стьюдента. Для выявления межгрупповых различий в ≥ 3 группах использовали однофакторный дисперсионный анализ (модуль ANOVA пакета STATISTICA 10.0). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. По коэффициенту Спирмена оценивали силу связи между переменными (r).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе уровня интерлейкина-6 как одного из маркеров хронического сосудистого воспаления и эндотелиальной дисфункции установлено, что во всех обследованных группах пациентов его среднее значение находилось в пределах референсных границ. Однако межгрупповое сравнение показало, что в группе юношей с III степенью ожирения уровень интерлейкина-6 достоверно выше, чем у юношей со II и I степенями ожирения (соответственно: $5,3 \pm 1,3$ пг/мл; $4,7 \pm 0,9$ пг/мл; $3,7 \pm 0,8$ пг/мл; $F=3,6$; $p < 0,05$) (рис. 1).

Возраст юношей с абдоминальным ожирением не был связан с уровнем интерлейкина-6 ($r=0,02$; $p > 0,05$). Однако уровень интерлейкина-6 находился в достоверной взаимосвязи с другими маркерами хронического сосудистого воспаления и эндотелиальной дисфункции — высокочувствительным С-реактивным белком ($r=0,36$; $p < 0,05$) и Р-селектином ($r=0,61$; $p < 0,05$).

При анализе уровня маркера хронического сосудистого воспаления и сердечно-сосудистого риска установлено, что в группе юношей с абдоминальным ожирением III степени отмечается наиболее высокий уровень высокочувствительного С-реактивного белка. При этом у пациентов с III степенью абдоминального ожирения концентрация высокочувствительного С-реактивного белка оказалась в 2 раза выше, чем при II степени ожирения и в 3 раза выше, чем при I степени ожирения (соответственно: $13,7 \pm 2,8$ мг/л; $6,2 \pm 1,9$ мг/л; $4,4 \pm 0,9$ мг/л; $F=75,4$; $p < 0,001$) (рис. 2).

Независимо от степени абдоминального ожирения у всех обследованных юношей уровень высокочувствительного С-реактивного белка соответствовал повышенному риску сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку превышал

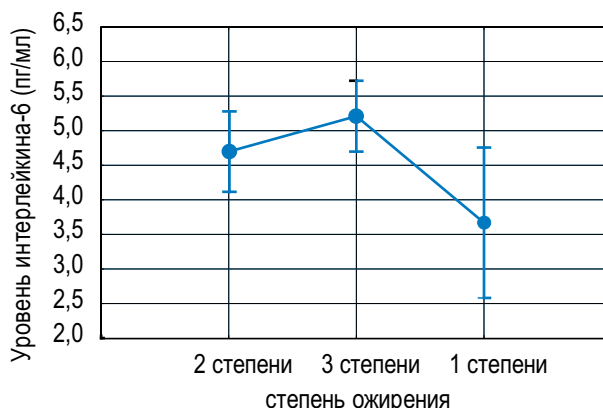


Рис. 1. Средний уровень интерлейкина-6 у юношей с разной степенью абдоминального ожирения

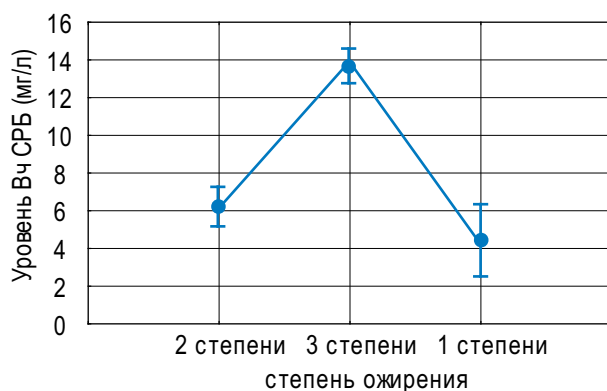


Рис. 2. Средний уровень высокочувствительного С-реактивного белка у юношей с разной степенью абдоминального ожирения

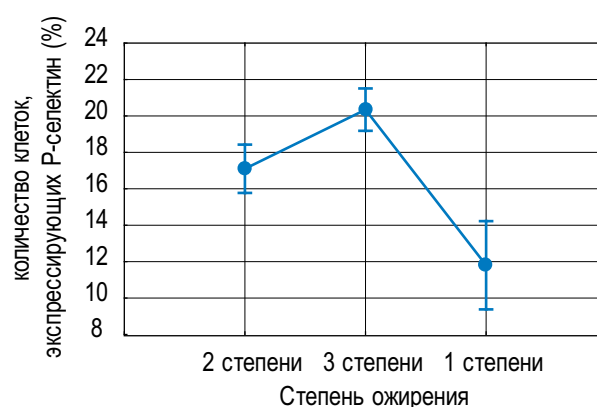


Рис. 3. Среднее количество клеток, экспрессирующих на поверхности Р-селектин, у юношей с разной степенью ожирения

3 мг/л. Статистически значимой взаимосвязи концентрации высокочувствительного С-реактивного белка с возрастом обследованных юношей в настоящем исследовании не установлено ($r=0,27$; $p>0,05$).

На рисунке 3 представлены результаты межгруппового сравнительного анализа количества клеток, экспрессирующих на поверхности Р-селектин, в зависимости от степени ожирения юношей. Наибольшее количество клеток, экспрессирующих на поверхности Р-селектин, зафиксировано в группе юношей с III степенью ожирения (соответственно: $20,3 \pm 3,5\%$; $17,1 \pm 2,0\%$; $11,8 \pm 3,3\%$; $F=22,3$; $p<0,001$). Во всех трех группах юношей с ожирением среднее количество клеток, экспрессирующих на поверхности Р-селектин, оказалось выше референсных значений. Как правило, повышенная экспрессия Р-селектина ассоциирована с ухудшением эндотелиальной функции и ускоренным развитием атеросклероза. Следовательно, полученные в исследовании данные можно расценивать как ухудшение эндотелиальной функции по мере прогрессирования ожирения у юношей.

Анализ взаимосвязей между количеством клеток, экспрессирующих на поверхности Р-селектин, с концентрацией высокочувствительного С-реактивного белка выявил наличие достоверной корреляции анализируемых биомаркеров ($r=0,41$; $p<0,05$). Полученные данные свидетельствуют об активации разных путей системной воспалительной реакции и эндотелиальной дисфункции у юношей с ожирением.

Сравнительный анализ уровня циркулирующих эндотелиальных клеток показал, что в группе юношей с I степенью ожирения его среднее значение находилось в пределах референсных границ ($2,3 \pm 0,5$ на 300 000 лейкоцитов), а при ожирении II и III степени определялся

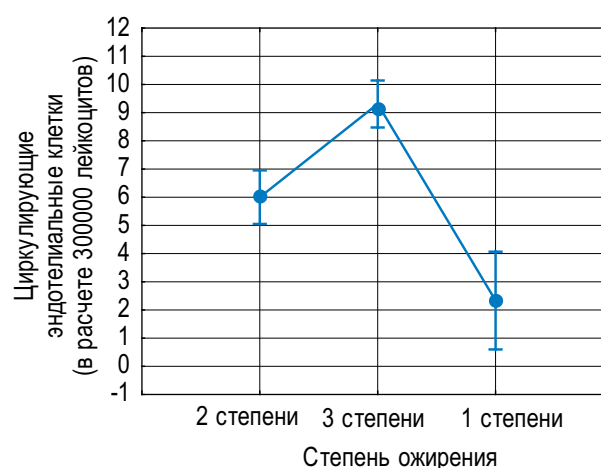


Рис. 4. Уровень циркулирующих эндотелиальных клеток у юношей с разной степенью абдоминального ожирения

повышенный уровень этого маркера эндотелиальной дисфункции (соответственно: $6,0 \pm 0,5$ и $9,3 \pm 2,8$ на 300 000 лейкоцитов) (рис. 4).

Установлены статистически значимые корреляционные связи между индексом массы тела и показателями эндотелиальной дисфункции (табл. 1). Исследование выявило сильную положительную корреляционную связь между значением индекса массы тела и количеством клеток, экспрессирующих на поверхности Р-селектин ($r=69$; $p<0,05$); уровнем циркулирующих эндотелиальных клеток ($r=67$; $p<0,05$); концентрацией высокочувствительного С-реактивного белка ($r=77$; $p<0,05$). Средняя по силе связь установлена между индексом массы тела и уровнем интерлейкина-6 ($r=41$; $p<0,05$). Таким образом, получены доказательства того, что ухудшение эндотелиальной функции напрямую связано с прогрессированием ожирения.

Таблица 1

Статистически значимые корреляции между индексом массы тела и биомаркерами эндотелиальной дисфункции

Переменная, коррелирующая с индексом массы тела	Коэффициент корреляции Пирсона (r)	p
Циркулирующие эндотелиальные клетки, N на 300 000 лейкоцитов	0,67	<0,05
Количество клеток, экспрессирующих на поверхности Р-селектин, %	0,69	<0,05
Интерлейкин-6, пг/мл	0,41	<0,05
Высокочувствительный С-реактивный белок, мг/л	0,75	<0,05

Существуют разные методы оценки эндотелиальной дисфункции, при этом каждый из методов оценки маркеров эндотелиальной дисфункции имеет свои преимущества и недостатки. На протяжении последнего десятилетия особое внимание уделяется оценке биомаркеров эндотелиальной дисфункции как альтернативе традиционным методам диагностики и стратификации риска сердечно-сосудистых заболеваний на самой ранней стадии заболевания [1]. Вместе с тем большинство исследований по изучению структурно-функционального состояния сосудистой стенки у детей и подростков с ожирением проводилось с помощью неинвазивных методов диагностики [4]. Анализ частоты эндотелиальной дисфункции у детей и подростков с абдоминальным ожирением показывает, что ее выявляемость варьирует от 66 до 77% при использовании в качестве диагностического маркера индекса реактивной гиперемии [3, 7, 10]. Частота выявления эндотелиальной дисфункции у подростков с конституционально-экзогенным ожирением возрастает до 83,7% при использовании в качестве диагностического маркера утолщение комплекса интима-медиа [8]. В представленном исследовании у всех юношей с абдоминальным ожирением имелись признаки эндотелиальной дисфункции, однако в качестве диагностического критерия использовалось повышение концентрации биомаркеров. Данные различия можно объяснить тем, что инвазивные методы определения эндотелиальной дисфункции являются более точными по сравнению с неинвазивными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повышение уровня биомаркеров эндотелиальной дисфункции выявлено у всех обследованных юношей независимо от степени абдо-

минального ожирения. Наиболее выраженное повышение уровня биомаркеров ожирения характерно для юношей с III степенью ожирения. Таким образом, по мере прогрессирования ожирения отмечается ухудшение эндотелиальной функции у юношей. Полученные данные свидетельствуют об активации разных путей системной воспалительной реакции и эндотелиальной дисфункции у юношей с ожирением. Результаты исследования показали важность оценки эндотелиальной дисфункции для определения тактики профилактических вмешательств и снижения сосудистого риска у юношей с ожирением.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдурахманов З.М., Умаров Б.Я., Абдурахманов М.М. Современные биомаркеры эндотелиальной дисфункции при сердечно-сосудистых заболеваниях. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021; 17 (4): 612–8.
2. Барановский А.Ю., Ворохобина Н.В., Белоногов Л.И. и др. Ожирение (клинические очерки). СПб.: Диалект; 2007.
3. Бочарова О.В., Теплякова Е.Д., Игошина Н.О. и др. Возможности оценки кардиометаболических нарушений у детей и подростков с ожирением в условиях детской поликлиники. Тезисы VIII Общероссийского конференц-марафона «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству». 2022: 58–9.
4. Бочарова О.В., Теплякова Е.Д., Шкурят Т.П. и др. Особенности кардиометаболических нарушений при ожирении на примере детской популяции Ростовской области. Медицинский вестник Юга России. 2022; 13 (2): 102–12.
5. Булавко Я.Э., Успенский Ю.П., Александрович Ю.С. и др. Формирование метаболического синдрома в детском возрасте: теоретические и прикладные клинические аспекты. Педиатр. 2019; 10(4): 67–78. DOI: 10.17816/PED10467-78.
6. Галенко А.С., Лосева К.А., Рыбин Е.В. Эндотелий — ключ к решению проблемы кардиоваскулярных заболеваний, так или нет? Университетский терапевтический вестник. 2021; 3(4): 115–28.
7. Маскова Г.С., Черная Н.Л., Дадаева О.Б. Патогенетические варианты развития дисфункции эндотелия сосудов у подростков с ожирением. Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015; (4): 13.
8. Мирошниченко О.М. Ранние признаки сосудистых нарушений у подростков с конституционально-экзогенным ожирением в катамнезе. Актуальные вопросы

- фундаментальной, клинической медицины и фарма-
ции. 2020: 32–6.
9. Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Бельгов А.Ю., Черно-
ва Л.А. Ожирение у подростков. СПб.: ЭЛБИ; 2003.
 10. Тодиева А.М., Звартау Н.Э., Никитина И.Л. Характери-
стика и оценка эндотелиальной дисфункции у подрост-
ков с ожирением и сниженной обеспеченностью витами-
ном D. Педиатрия. Consilium Medicum. 2022; (1): 46–52.
 11. Cornier M.A., Dabelea D., Hernandez T.L. et al. The
metabolic syndrome. *Endocr Rev.* 2008; 29: 777–822.
 12. Daniels S.R., Pratt C.A., Hayman L.L. Reduction of risk
for cardiovascular disease in children and adolescents.
Circulation. 2011; 124 (15): 1 673–86.
 13. GBD 2015 Obesity Collaborators. Health effects of
overweight and obesity in 195 countries over 25 years.
N Engl J Med. 2017; 377: 13–27.
 14. James W.P. The epidemiology of obesity: the size of the
problem. *J Intern Med.* 2008; 263: 336–52.
 15. Loader J., Roustit M., Baltzis D. et al. Vascular dysfunc-
tion, inflammation, and exercise in diabetes. *Diabetes
and Exercise.* Humana Press, Cham. 2018; 137–50.
 16. Nadeau K.J., Mahs D.M., Daniels S.R. et al. Childhood
obesity and cardiovascular disease: links and prevention
strategies. *Nat Rev Cardiol.* 2011; 8: 513–25.
 17. Patel S.R., Bellary S., Karimzad S., Gherghel D. Over-
weight status is associated with extensive signs of micro-
vascular dysfunction and cardiovascular risk. *Sci Rep.*
2016; 6: 32282.
 18. Skinner A.C., Perrin E.M., Skelton J.A. Prevalence of
obesity and severe obesity in US children, 1999–2014.
Obesity. 2016; 24: 1116–23.
 19. Yin C., Hu W., Wang M., Xiao Y. The role of the adi-
pocytokines vaspin and visfatin in vascular endothelial
function and insulin resistance in obese children. *BMC
endocrine disorders.* 2019; (1): 1–8.
 4. Bocharova O.V., Teplyakova E.D., Shkurat T.P. et al.
Osobennosti kardiometabolicheskikh narushenij pri
ozhirenii na primere detskoj populyacii Rostovskoj
oblasti [Features of cardiometabolic disorders in obe-
sity on the example of the children’s population of the
Rostov region]. *Medical Herald of the South of Russia.*
2022; 13(2): 102–12. (in Russian).
 5. Bulavko Ya.E., Uspenskiy Yu.P., Aleksandrovich Yu.S.
i dr. Formirovanie metabolicheskogo sindroma v dets-
kom vozraste: teoreticheskie i prikladnye klinicheskie
aspekty [Formation of metabolic syndrome in childhood:
theoretical and applied clinical aspects]. *Pediatr.* 2019;
10(4): 67–78. DOI: 10.17816/PED10467-78. (in Rus-
sian).
 6. Galenko A.S., Loseva K.A., Rybin E.V. Endotelij —
klyuch k resheniyu problemy kardiovaskulyarnyh
zabolevanij, tak ili net? [Endothelium is the key to sol-
ving the problem of cardiovascular diseases, right or
not?] *Universitetskij terapevticheskij vestnik.* 2021;
3(4): 115–28. (in Russian).
 7. Maskova G.S., Chernaya N.L., Dadaeva O.B. Patogene-
ticheskie varianty razvitiya disfunkcii endoteliya sosu-
dov u podrostkov s ozhireniem [The pathogenic variants
in the development of endothelial dysfunction of blood
vessels among adolescents with obesity]. *Vestnik novyh
medicinskih tekhnologij. Elektronnoe izdanie.* 2015; (4):
13. (in Russian).
 8. Miroshnichenko O.M. Rannie priznaki sosudistyh
narushenij u podrostkov s konstitucional’no-ekzogen-
nym ozhireniem v katamneze [Early signs of vascular
disorders in adolescents with constitutional exogenous
obesity in the catamnesis]. *Aktual’nye voprosy fun-
damental’noj, klinicheskoy mediciny i farmacii.* 2020:
32–6. (in Russian).
 9. Stroeв Yu.I., Churilov L.P., Bel’gov A.Yu., Chernova
L.A. Ozhirenie u podrostkov [Obesity in adoles-
cents]. Sankt-Peterburg: ELBI Publ., 2003. (in Rus-
sian).
 10. Todiєva A.M., Zvartau N.E., Nikitina I.L. Harakteristika
i ocenka endotelial’noj disfunkcii u podrostkov s ozhire-
niem i snizhennoj obespechennost’yu vitaminom D
[Characterization and assessment of endothelial dys-
function in adolescents with obesity and vitamin D de-
ficiency]. *Pediatriya. Consilium Medicum.* 2022; (1):
46–52. (in Russian).
 11. Cornier M.A., Dabelea D., Hernandez T.L. et al. The
metabolic syndrome. *Endocr Rev.* 2008; 29: 777–
822.
 12. Daniels S.R., Pratt C.A., Hayman L.L. Reduction of risk
for cardiovascular disease in children and adolescents.
Circulation. 2011; 124 (15): 1 673–86.
 13. GBD 2015 Obesity Collaborators. Health effects of
overweight and obesity in 195 countries over 25 years.
N Engl J Med. 2017; 377: 13–27.
 14. James W.P. The epidemiology of obesity: the size of the
problem. *J Intern Med.* 2008; 263: 336–52.

REFERENCES

1. Abdurakhmanov Z.M., Umarov B.Y., Abdurakhma-
nov M.M. Sovremennye biomarkery endotelial’noj dis-
funkcii pri serdechno-sosudistyh zabolevaniyah [Novel
Biomarkers of Endothelial Dysfunction in Cardiovascu-
lar Diseases]. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.*
2021; 17 (4): 612–8. (in Russian).
2. Baranovskij A.Yu., Vorohobina N.V., Belonogov L.I. i dr.
Ozhirenie (klinicheskie ocherki) [Obesity (clinical es-
says)]. Sankt-Peterburg: Dialekt Publ., 2007. (in Russian).
3. Bocharova O.V., Teplyakova E.D., Igoshina N.O. et al.
Vozmozhnosti ocenki kardiometabolicheskikh narushenij
u detej i podrostkov s ozhireniem v usloviyah detskoj
polikliniki [Possibilities for assessing cardiometabolic
disorders in children and adolescents with obesity in a
children’s clinic]. Tezisy VIII Obshcherossiyskogo kon-
ferenc-marafona «Perinatal’naya medicina: ot pregravid-
idarnoj podgotovki k zdorovomu materinstvu i detstvu». 2022:
58–9. (in Russian).

15. Loader J., Roustit M., Baltzis D. et al. Vascular dysfunction, inflammation, and exercise in diabetes. *Diabetes and Exercise*. Humana Press, Cham. 2018; 137–50.
16. Nadeau K.J., Mahs D.M., Daniels S.R. et al. Childhood obesity and cardiovascular disease: links and prevention strategies. *Nat Rev Cardiol*. 2011; 8: 513–25.
17. Patel S.R., Bellary S., Karimzad S., Gherghel D. Overweight status is associated with extensive signs of microvascular dysfunction and cardiovascular risk. *Sci Rep*. 2016; 6: 32282.
18. Skinner A.C., Perrin E.M., Skelton J.A. Prevalence of obesity and severe obesity in US children, 1999–2014. *Obesity*. 2016; 24: 1116–23.
19. Yin C., Hu W., Wang M., Xiao Y. The role of the adipocytokines vaspin and visfatin in vascular endothelial function and insulin resistance in obese children. *BMC endocrine disorders*. 2019; (1): 1–8.

МЕДИЦИНСКИЕ И ПСИХОЛОГО-ПЕДАГОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОРГАНИЗАЦИИ ФИЗИЧЕСКОЙ КУЛЬТУРЫ ЛЮДЕЙ СРЕДНЕГО И ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

© *Марина Валерьевна Белавкина¹, Алла Викторовна Лысенко¹,
Дмитрий Сергеевич Лысенко¹, Виктор Николаевич Федорец²*

¹ Академия физической культуры и спорта Южного федерального университета. 344065, г. Ростов-на-Дону, ул. Р. Зорге, д. 5

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

Контактная информация: Алла Викторовна Лысенко — д.б.н., профессор кафедры теоретических основ физического воспитания. E-mail: alysenko@sfedu.ru

РЕЗЮМЕ. В статье представлен анализ истории использования физических упражнений в лечении и профилактике заболеваний. Определены задачи, которые сегодня стоят перед физической культурой в контексте сохранения здоровья трудоспособного населения и prolongation «активного долголетия». Рассмотрены некоторые проблемные вопросы подготовки специалистов и возможные пути их решения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: активное долголетие; средний и пожилой возраст; двигательная активность; физическая культура; подготовка специалистов.

MEDICAL AND PSYCHO-PEDAGOGICAL ASPECTS OF THE PHYSICAL CULTURE ORGANIZATION OF THE MIDDLE-AGED AND ELDERLY PEOPLE

© *Marina V. Belavkina¹, Alla V. Lysenko¹, Dmitry S. Lysenko¹, Victor N. Fedorets²*

¹ Academy of Physical Culture and Sports of Southern Federal University. R. Zorge str., 5. Rostov-on-Don, 344065

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. Litovskaya str., 2. Saint-Petersburg, 194100

Contact information: Alla V. Lysenko — Doctor of Biological Sciences, Full Professor, the Theoretical Foundations of Physical Education Department. E-mail: alysenko@sfedu.ru

ABSTRACT. The article presents a historical analysis of the physical exercises using in the treatment and prevention of diseases. The tasks that today face physical culture in the context of maintaining the health of the able-bodied population and prolonging “active longevity” are determined. Some problematic issues of training specialists and possible ways to solve them are considered.

KEY WORDS: active longevity; middle and old age; physical activity; physical culture; training of specialists.

ВВЕДЕНИЕ

Стремление человека познать особенности развития и старения собственного тела, связать осознанное отношение к жизни, желание продлить земное существование с количеством прожитых лет прослеживается еще в трудах

мыслителей Древнего Востока, Греции и Рима. Древневосточная философия делает акцент на необходимости осознания человеком собственного тела, его особенностей и гармоничного существования со средой обитания [7]. Похожие взгляды встречаются в источниках Древней Индии. В Аюрведе указывается на необходимость

уравновешивать сознание, а затем переключать состояние равновесия на тело [7]. Философы Древней Греции (которую рассматривают основой современной европейской цивилизации) предполагают активное участие человека в сохранении и укреплении собственного здоровья. Изучая строение тела и основы его функционирования, греки отмечали важное воздействие на здоровье и продолжительность жизни посильной физической нагрузки, умеренности в питании, образования и развития духовности. Поскольку наблюдение за природой привело ученых древности к выводам, что все живое находится в движении, следовательно, оно есть необходимое условие нормальной жизнедеятельности человека как части природы. Пифагор посвятил вопросу здоровья следующие строки: «Должно оставить беспечность, коль дело пойдет о здоровье. Мера важно во всем соблюдать... в упражнениях для тела и мера есть то, что не в тягость» [15].

Вопрос о необходимости использовать двигательную активность для сохранения здоровья и продления жизни развивал в своих трудах Аристотель. Гиппократ доказывал оздоровительный эффект двигательной активности на практике, принимая участие в Олимпийских играх. Источники содержат информацию о том, что Гиппократ завоевал титул олимпийца по борьбе и, возможно, показал свое мастерство в гонках на колесницах [11]. Интерес к физической активности в античные времена был связан с представлением о необходимости развивать тело, доводить его до совершенства, что привело к пониманию необходимости использования движений не только в профилактике, но и в лечебных целях. Античные медики, в частности Геродик, живший в V веке до нашей эры, заложили основы оздоровительной физкультуры. Данные об этом мы находим в сочинениях Платона, который писал: «Геродик же был учителем гимнастики. Когда он заболел, он применил для лечения гимнастические приемы; сперва он терзал этим главным образом самого себя, а затем, впоследствии, и многих других» [16].

Идеи необходимости использования правильно подобранных движений для укрепления здоровья рассматривали мыслители эпохи Возрождения. Открытия в области анатомии и физиологии в XIX веке позволили подвести научную основу в процесс построения занятий физической культурой. Большинство специалистов XIX–XX столетий делали акцент на важности правильного дозирования физических нагрузок для растущего организма и уделяли внимание поиску оптимальных форм организации занятий. Однако слабой стороной теорий и

практических рекомендаций до недавнего времени был вопрос об организации физической активности людей старшей возрастной группы. К объективным причинам такой ситуации можно отнести проблемы с продолжительностью и качеством жизни в нашей стране на рубеже I–II тысячелетий, низкую социальную активность людей, завершивших трудовую деятельность, несовершенный уровень медицинского сопровождения, а также отсутствие стройной научно обоснованной системы характеристик данной возрастной группы с учетом не только показателей заболеваемости и культурно-образовательного уровня граждан старшего возраста, но и особенностей социально-экономического развития районов их проживания [1]. **Проблема** недостаточно частого и эффективного использования физических упражнений для профилактики раннего развития возраст-ассоциированных заболеваний людей среднего и пожилого возраста, на наш взгляд, обусловлена организационными **противоречиями**:

Если человек на приеме у врача описывает определенные симптомы, то в дополнение к основным лечебным и оздоровительным мероприятиям пациенту могут назначить специальный комплекс лечебной физкультуры (ЛФК) для устранения проблем в работе определенных органов и систем организма, возникших в результате выявленного заболевания [5]. Но в случае отсутствия жалоб необходимость в посещении доктора отпадает, и тогда уже не совсем понятно кто, где и когда должен принимать решение или давать рекомендации о необходимости посещения общеукрепляющих комплексов ЛФК, направленных на улучшение функционального состояния организма с целью достижения активного и здорового долголетия.

Если современные упражнения ЛФК для многих нозологических единиц разработаны с учетом возрастных особенностей и иногда даже профессиональной принадлежности пациентов, то сведения о наличии и эффективности таких комплексов для условно здоровых людей предпенсионного и пенсионного возраста крайне незначительны [3, 12, 13].

В связи с изложенным **целью работы** стала систематизация подходов к организации физической активности людей среднего и пожилого возраста как важнейшей части социума (носители профессионального опыта, культурных традиций, нравственных ценностей и т.п.). Это **актуально** и в контексте изменений возрастной структуры работающего населения на фоне проведенной пенсионной реформы, а также в связи с необходимостью оптимизации

бюджетного финансирования, направляемого на поддержку граждан старшего поколения [2].

ФИЗИЧЕСКАЯ КУЛЬТУРА ЛЮДЕЙ СРЕДНЕГО И ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА В КОНТЕКСТЕ УВЕЛИЧЕНИЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ

Старение является естественным процессом, который при наличии общих характеристик имеет индивидуальный для каждого человека спектр проявления социальных, психологических и физиологических показателей. Данный период жизни отличается частичным нарушением работы организма, что в итоге приводит к множеству ассоциированных с возрастом болезней и биологической смерти. Еще в древности люди стремились познать сущность старения и найти способ продления жизни. Особое значение уделялось организации жизни и отношению к собственному телу. Наряду с правильным питанием, подчеркивалось особое значение физической активности. Безусловно, представители уже античного мира осознавали разные этапы развития организма, а значит, необходимость по-разному выстраивать собственную жизнь в период старения.

В трудах русских ученых XIX века четко прослеживалась необходимость учитывать особенности возраста как для выбора упражнений, так и для определения нагрузки. В работах Н.И. Пирогова, И.М. Сеченова, Е.А. Покровского мы встречаем обоснование необходимости ступенчатого построения занятий физическими упражнениями для людей разных возрастных групп. Особая роль в разработке этого вопроса принадлежит основоположнику отечественной теории физического воспитания П.Ф. Лесгафту. В работах И.И. Мечникова, А.А. Богомольца, И.П. Павлова, А.В. Нагорного, И.В. Давыдовского изучались механизмы старения, связанные с нарушением межклеточных регуляторных связей, нарастающим накоплением в организме токсичных метаболитов. Были раскрыты важнейшие закономерности изменений в высшей нервной деятельности в процессе старения [4]. На сегодняшний день ученые, занимающиеся данным вопросом, выделяют следующие виды старения:

- физиологическое (естественное);
- преждевременное (ускоренное);
- замедленное (ретардированное) [10].

Физиологическое старение характеризуется установленным темпом и последовательностью возрастных изменений, которые соответствуют биологическим и адаптационно-регуляторным

возможностям сообщества людей в определенных условиях исторической реальности. Процесс старения протекает без дополнительного отягощения болезнями. Однако для того, чтобы данный процесс протекал успешно и не преждевременно, необходимо создавать оптимальные условия для жизни людей, связанные, в том числе, с адекватной двигательной активностью. Преждевременное старение, особенно у жителей мегаполисов, является наиболее часто встречающейся формой, которая характеризуется более ранним наступлением возрастных изменений. Преждевременное старение выражается в ограничении эффективности адаптационных реакций, что приводит к резкому сокращению резервных возможностей функционирования органов и систем. Проявление такой формы старения вызвано влиянием неблагоприятных факторов природной и социальной среды. Определенно негативную роль играют перенесенные заболевания. Можно выделить наиболее частые проявления преждевременного старения человека: легкая утомляемость, снижение трудоспособности, ранние изменения памяти, ухудшение эмоциональной сферы, прекращение репродуктивных способностей, снижение адаптационных возможностей сердечно-сосудистой, дыхательной систем и др. [10]. Напротив, замедленное старение характеризуется отдаленным характером проявлений возрастных изменений, что может объясняться как индивидуальными особенностями человека, так и его образом жизни.

Современный уровень развития медицины, доступность информации и скорость ее распространения могут как способствовать, так и препятствовать каждому человеку выстроить собственную траекторию достижения активного долголетия из-за огромного количества противоречивой информации и отсутствия стройной системы использования физических упражнений людьми среднего и пожилого возраста именно в профилактических целях [14]. Действительно, многие специалисты указывают на необходимость при построении дорожных карт продления жизни учитывать факторы, лимитирующие скорость старения:

- индивидуальные факторы как врожденные (пол, наследственность), так и приобретенные (образование, культурные традиции);
- микросоциальные факторы (круг непосредственного социального взаимодействия индивида);
- макросоциальные факторы как комплексная характеристика общества — экономическая, социальная, культурная и т.д. [9, 14].

Отечественные и зарубежные специалисты определяют тенденцию увеличения как количественного состава, так и доли пожилых людей во всем мире, а значит, процесс старения населения становится глобальным. Это означает, что доля людей трудоспособного возраста сокращается, в то время как число пожилых увеличивается. Трансформация возрастной структуры населения планеты наряду с изменением отношения геронтологов к процессу старения (многие авторы рассматривают его как болезнь, которую можно и должно лечить) привело к тому, что Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в конце 20-х годов XXI века пересмотрела критерии принадлежности к различным возрастным группам (табл. 1).

Прогнозы ВОЗ связаны с увеличением не только численности, но и соотношения разных возрастных групп (рис. 1):

Приведенные данные определяют повышение значимости людей среднего и пожилого возраста в развитии современного общества. В этой связи важно, чтобы государством было выработано такое отношение самих граждан и всех заинтересованных структур в формировании образа жизни человека, которое будет способствовать развитию модели «замедленного старения». Безусловно, необходимы исследования в области правильного питания, обустройства жизни и организации рабочих мест, приемы, направленные на сохранение интеллектуальной активности и т.п. [17].

Такой подход определился в контексте концепции «активного долголетия». Впервые данный термин был официально представлен Всемирной мадридской ассамблеей по проблемам старения, проходившей в 2002 году. В Российской Федерации идея приобрела концептуальную направленность, были определены основные векторы:

- здоровье граждан старшего поколения;
- обеспеченность и достойная жизнь людей старшей возрастной группы;
- активность и участие в жизни общества [9].

В комплексе мер, связанных с «отсрочкой» старения, преодоления преждевременного снижения функциональных возможностей организма, в отдалении ослабления здоровья и упадка физических сил большую роль играет правильно организованная двигательная активность. Занятия физической культурой, особенно проводимые в группах, носят важный социальный контекст. Это связано с тем, что люди среднего и особенно пожилого возраста с выходом на пенсию сталкиваются с проблемой включенности в жизнь общества, востре-

Таблица 1

Возрастная периодизация ВОЗ с учетом современных дополнений [18]

Возрастной период	Возраст
До 44 лет	Молодой
45–59 лет	Средний
60–74 лет	Пожилый
75–89 лет	Старческий
90–100 лет и старше	Долгожители

Численность населения старше 60 лет к 2030 году возрастет до 1, 4 млрд. чел. К 2050 году - 2.1 млрд. чел

К 2050 году численность населения в возрасте 60 лет и старше превысит численность подростков и молодых людей 15-24 лет

Доля пожилых людей от общей численности населения возрастет к 2030 году до каждого шестого, к 2050 году - до каждого пятого

Прогнозируется рост количества женщин пожилого возраста относительно мужчин

Рис. 1. Прогноз демографических изменений по данным Всемирной организации здравоохранения [4]

бованности в собственной семье и организации досуга [8].

Признавая наличие разработанных и физиологически обоснованных комплексов, форм занятий физической культурой с людьми среднего возраста и старше, можно определить ряд причин низкой эффективности их применения, которые сегодня вновь заставляют обратиться к вопросу организации физической культуры для выбранной категории населения.

1. Продление трудовой деятельности, связанное с повышением возраста выхода на пенсию, заставляет рассмотреть условия сохранения активного поведения людей среднего и пожилого возраста. Кроме того, данные Федеральной службы государственной статистики за 2021 год свидетельствуют о том, что каждый пятый россиянин после выхода на пенсию продолжает трудовую деятельность [9].

2. Рост числа работающих пенсионеров заставляет активизировать работу, связанную с построением профессионально-прикладной физической культуры. Задачами данного

вида деятельности теперь является не только подготовка организма к выполнению трудовых функций, но и оптимальное сохранение функционального состояния для обеспечения здорового старения.

3. Каждый прожитый год должен стимулировать как работника, так и работодателя к необходимости поиска новых форм привлечения людей старшей возрастной группы в двигательную активность, подбора доступных для выполнения в условиях производства упражнений;

4. Наконец, развитие физкультурно-спортивной отрасли, фитнес-индустрии, появление новых тренажеров, приборов и устройств контроля физического состояния открывает возможности в изучении эффективности новых организационных форм работы с людьми обозначенного возраста.

Анализ научной и учебно-методической литературы позволил нам выявить возможные перспективы и риски, сильные и слабые стороны работы по достижению активного долголетия и здорового старения путем модернизации физического воспитания людей среднего и старшего возраста на основе сохранения позитивного опыта советских медицинских работников, специалистов в области физической культуры, спорта, психологии и педагогики (табл. 2).

Становление нынешних людей среднего и пожилого возраста связано с периодом, когда существовали государственные спортивные секции, большинство предприятий имело оздоровительные центры, повсеместно использовался потенциал рекреационных санаториев, профилакториев. Таким образом, физическая

культура была нормой жизни большинства людей, проживающих в Советском Союзе. Физическое состояние населения трудоспособного и предпенсионного возраста было под пристальным контролем государства: изучались физкультурно-спортивные потребности и интересы трудящихся, систематически проводились спортивно-массовые, а также физкультурно-оздоровительные мероприятия, строились спортивные объекты. В 60–70-е годы XX века работа основывалась на потребностях различных групп здоровья, проводились спартакиады здоровья и многое другое. Наряду с организованными занятиями, имели место и самостоятельные: утренняя гимнастика в формате передач на радио, по телевидению, походы выходного дня и т.д. Данный практический опыт может быть изучен, модернизирован и использован в наши дни.

К одной из сильных сторон предлагаемого нами проекта можно отнести присущий людям выбранной возрастной группы высокий уровень дисциплинированности, организованности и умение подчинять личные интересы общественным. Сформированная у большинства представителей данного поколения мотивация выполнять обязанности, возложенные обществом, будет способствовать пониманию важности и необходимости занятий физической культурой для сохранения здоровья, социальной активности и профессиональной востребованности. Фактором, усиливающим привлекательность групповых занятий физическими упражнениями, является возможность общения, что положительно влияет на эмоциональное состояние, помогает успешно справляться

Таблица 2

Возможности и риски проекта модернизации организационно-методических моделей включения оздоровительной и адаптивной физической культуры в комплексную систему продления периода активного долголетия

Сильные стороны:	Слабые стороны:
физическая культура была неотъемлемой частью жизни нынешних людей среднего и пожилого возраста, так как их трудовая деятельность начиналась еще в Советском Союзе, поэтому можно использовать такой позитивный прошлый опыт для воссоздания высокой мотивации к занятиям	<ul style="list-style-type: none"> люди старшего поколения не признают тот факт, что физическая нагрузка должна меняться соответственно возрастным физиологическим изменениям; отсутствие специалистов, подготовленных к работе с выбранной возрастной группой; неопределенность форм работы; недостаточность материальных ресурсов для занятий физической культурой в физкультурно-спортивных центрах, ориентированных на людей среднего и пожилого возраста
Возможности:	Риски (угрозы):
оптимальная физическая нагрузка позволит продлить период активного «долголетия» и улучшить качество жизни по сравнению с малоподвижными сверстниками	<ul style="list-style-type: none"> предполагается готовность людей среднего и пожилого возраста к занятиям, что может не соответствовать действительности; низкая востребованность данного направления деятельности среди специалистов в области физической культуры

с различными задачами, способствуют более высокому уровню производительности труда и препятствуют развитию депрессии и концентрации на негативных аспектах жизнедеятельности граждан старшего поколения. Следовательно, правильно построенная работа позволит решить проблемы социального дистанцирования людей обозначенной возрастной группы. По данным исследовательского центра НАФИ, полученным в 2018 году, число россиян, проживающих в одиночестве, составляет около 7 млн человек. Большинство из них (около 70%) не ведут активную социальную жизнь, замыкаясь на вопросах быта, находясь дома. Только 25% имеют хобби и увлечения [9]. Такое соотношение демонстрирует отстраненность пожилых людей от процессов, происходящих в обществе, снижение их активной жизненной позиции и, как следствие, снижение интеллектуальных и физических показателей. Именно поэтому создание возможностей групповых занятий физическими упражнениями будут способствовать решению этой проблемы.

Безусловным достижением организации физкультурно-спортивного движения в нашей стране является сохранение до настоящего времени обязательных урочных форм в образовательных учреждениях. Это дает представление о психофизиологических и педагогических основах выполнения физических упражнений и, что немаловажно, формирует привычку к систематическим занятиям на протяжении жизни.

Повышение возраста выхода на пенсию связано с необходимостью «продления» профессионального долголетия. Работники старшей возрастной группы имеют большой стаж и опыт, и это является сильной стороной. Опытные сотрудники востребованы в любой отрасли, нужны коллективу, однако это возможно лишь при оптимальном функционировании организма, отсутствии болезней и положительном эмоциональном состоянии, и этому способствуют, в том числе, занятия физической культурой и спортом. В связи с этим в организации занятий с людьми обозначенной возрастной группы нужны новые подходы к построению профессионально-прикладной и рекреационной физической культуры, при которых будут учитываться показатели возрастных изменений.

Признавая востребованность и необходимость организованного процесса физического воспитания людей старшего возраста, необходимо определить слабые стороны. Одной из таких является рискованная «привычка» использования набора «любимых» упражнений и сохранение определенного в более молодом возрасте

уровня нагрузок (табл. 2). Необходимость пересмотра вида и интенсивности двигательной активности обусловлена возрастными изменениями в организме: утрачивается эластичность мышц и связок, изнашиваются и обезживаются суставы, уменьшается количество костной ткани, истончаются суставные хрящи, уменьшается подвижность позвоночника, происходят изменения в дыхательной, кровеносной системах и т.д. Однако многие не понимают и не признают этот факт, поэтому для снижения рисков необходимо выстраивать психолого-педагогическую работу с людьми данной возрастной категории [6], а значит специалисты, задействованные в такой деятельности, должны владеть основами возрастной психологии, андрагогики.

Необходимо отметить аспект, связанный с тем, что люди старшей возрастной группы имеют затруднения, связанные с контролем функционального состояния во время занятий физическими упражнениями, а также определением допустимой нагрузки. Такие навыки являются обязательными. В качестве положительного варианта решения проблемы можно рассмотреть разработанный и внедренный в 2014 году комплекс «Готов к труду и обороне (ГТО)». Оздоровительная и личностно-ориентированная направленность предполагает обязательную составляющую профилактического и развивающего характера программ комплекса ГТО, которые отвечают как индивидуальным возможностям, так и потребностям каждого человека при занятиях физической культурой и спортом. Важно также отметить, что данная программа предполагает обеспечение медицинского наблюдения на каждом этапе подготовки и выполнения нормативов согласно требованиям комплекса ГТО. Можно также предусмотреть обучение занимающихся навыкам использования доступных технических средств контроля, например, фитнес-браслета.

Для организации занятий физической культурой с людьми среднего и пожилого возраста требуется соответствующая организация и методическое обеспечение, инвентарь. Закон № 329-ФЗ «О физической культуре и спорте в Российской Федерации» (последняя редакция от 04.12.2007 г.) предполагает при построении физической культуры с населением использовать:

- а) потенциал корпоративного спорта и обязывает работодателей создавать работникам условия для занятий физической культурой и спортом;
- б) в действующем законодательстве сохранилась традиция советского периода, предполагающая использование потенциала физической культуры в санаторно-курортных учреждениях,

домах отдыха в контексте рекреационных мероприятий;

- в) органам местного самоуправления предписывается создание условий для развития физической культуры и спорта по месту жительства и месту отдыха граждан, в том числе путем привлечения специалистов в области физической культуры и спорта.

При построении занятий с лицами старшего и пожилого возраста существуют определенные правила, на основании которых должна строиться деятельность специалистов:

- отбор упражнений должен быть направлен на предупреждение активной инволюции наиболее страдающих показателей двигательных и вегетативных функций;
- важно применять методики, которые оказывают положительное влияние на высшую нервную деятельность и которые создают широкую возможность для различного рода переключений;
- особое внимание занимают групповые формы работы, предполагающие высокий уровень социализации;
- принимая во внимание факт наличия индивидуальных особенностей как генетически детерминированных, так и обусловленных образом жизни и видами трудовой деятельности, необходимо обучить занимающихся навыкам самоконтроля, так как каждый человек должен осознавать воздействие нагрузки на организм.

Мы отмечаем определенную неготовность человека изменять привычки, связанные с двигательной деятельностью. В целом нет ничего вредного в том, что занимающийся использует привычный набор упражнений или виды занятий. Однако важно осознавать происходящие в организме изменения и соответственно им подбирать степень нагрузки, а, возможно формы и содержание занятий.

Немаловажным вопросом является доступность занятий для людей предпенсионного и пенсионного возраста с точки зрения стоимости имеющихся услуг. Согласно данным проведенных специалистами исследований, большинство людей пенсионного возраста оценивают свои доходы как «низкие» [9]. Тем не менее качественные продукты, оплата досуговых занятий, в том числе связанных с физкультурной деятельностью, требуют достаточных вложений. В этой связи необходимы меры государственной поддержки. Это может быть предоставление компенсации организациям, работающим с данной категорией населения. Возможен путь создания специализированных центров, финансирование

которых строится целенаправленно из бюджетов различного уровня. Таким образом, содержание и формы занятий физическими упражнениями с людьми средней и пожилой возрастной групп должны полностью соответствовать состоянию организма и тем процессам, которые характерны для современных реалий.

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ И МЕЖВЕДОМСТВЕННАЯ ИНТЕГРАЦИЯ ПРИ ПОДГОТОВКЕ СПЕЦИАЛИСТОВ ДЛЯ ВКЛЮЧЕНИЯ ФИЗИЧЕСКОЙ КУЛЬТУРЫ В КОМПЛЕКСНУЮ СИСТЕМУ ДОСТИЖЕНИЯ АКТИВНОГО ДОЛГОЛЕТИЯ

Важной задачей при решении ранее описанных проблем является подготовка кадров, способных проводить работу, направленную на формирование двигательной культуры людей среднего и пожилого возраста. В нашей стране существует достаточное количество профильных высших учебных заведений и факультетов, где ежегодно выпускаются специалисты, способные проводить как тренировочные занятия со спортсменами, так и мероприятия физкультурной направленности. Сегодня федеральные образовательные стандарты предполагают формирование компетенций, направленных на способность выпускников профильных вузов вести работу в различных сферах физической культуры и спорта. Однако, по нашему мнению, для работы с людьми среднего и пожилого возраста необходимы дополнительные знания, умения и навыки, поскольку большинство предметов учебных планов ориентированы на детей и подростков. Несомненно, организация физиологически обоснованной системы развития двигательной деятельности детей — это важнейшая задача всей системы физической культуры и спорта. Но при этом выпускники вузов, специализирующихся в области физической культуры и спорта, недостаточно владеют знаниями в области физиологии старшего возраста, психологических основ общения с людьми данной группы, а ведь именно граждане предпенсионного и пенсионного возраста менее подвержены изменениям, отличаются консерватизмом взглядов, сложившимися привычками и стойкими представлениями.

Решить проблему возможно путем расширения использования междисциплинарного подхода в подготовке бакалавров (44.03.01 — Педагогическое образование, профиль «Физическая культура», 49.03.00 — Гуманитарные науки, Физическая культура и спорт). В качестве примера можно предложить следующие элективные и

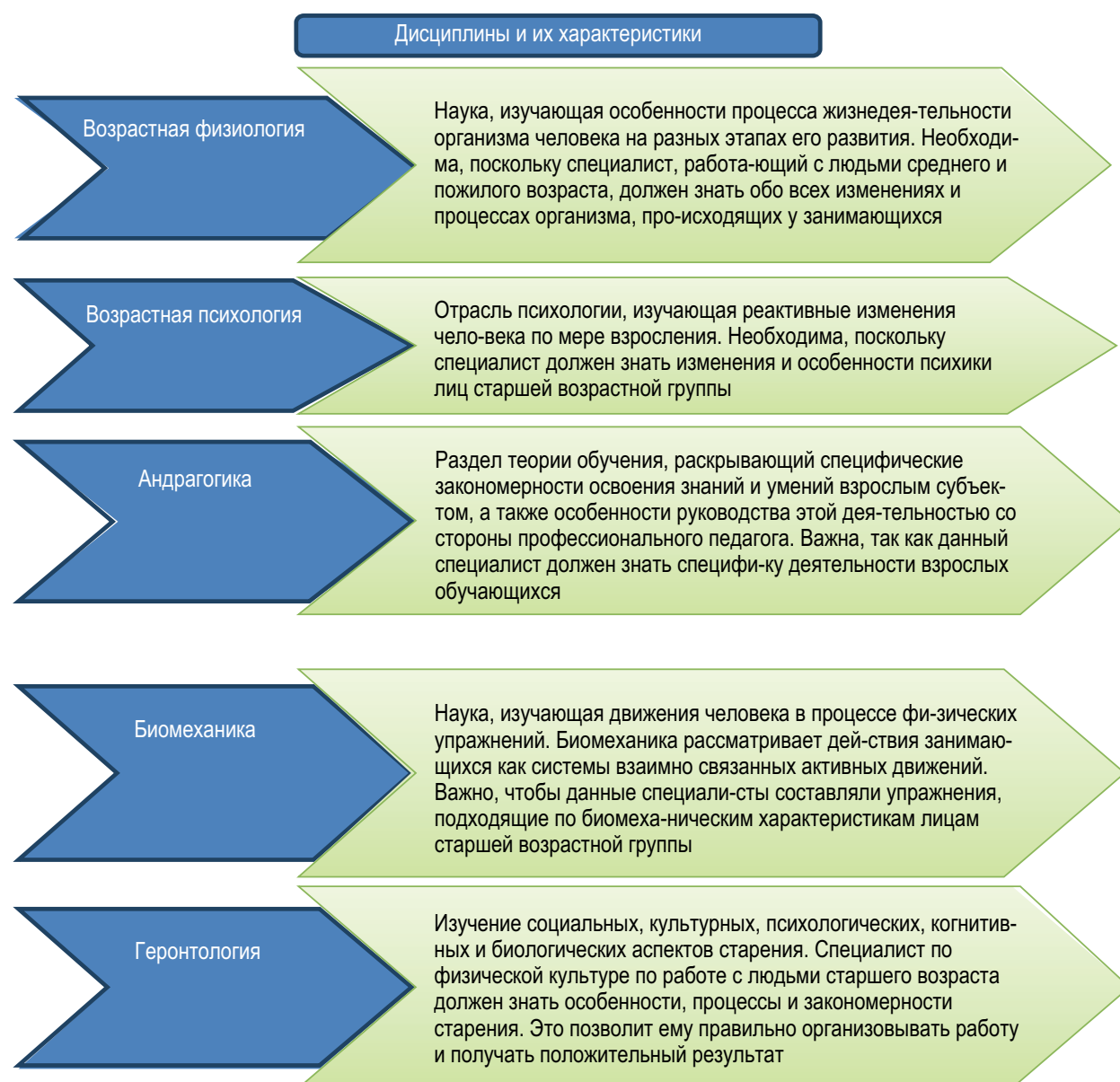


Рис. 2. Примерные дисциплины вариативной части учебных планов

факультативные дисциплины (рис. 2). Самостоятельным направлением может стать разработка программ магистерской подготовки в области физической культуры и спорта с акцентом на профилактику преждевременного старения и достижение активного долголетия. К реализации описанных программ бакалавриата и магистратуры необходимо шире привлекать специалистов с биологическим и медицинским образованием, а также профессионалов в области социальной работы, что, как отмечают некоторые авторы, потребует перестройки системы межведомственных коммуникаций [2].

Полагаем, что такие модернизированные программы будут востребованы для выпускников, которые заинтересованы в работе по

организации физической культуры и спорта на предприятиях. Спрос на таких специалистов может быть вызван повышением пенсионного возраста, а также стремлением пенсионеров продолжить выполнение трудовых функций (что является актуальным в контексте динамики соотношения людей старше 60 лет и молодежи, о чем указывалось выше). Считаем, что выпускники могут рассматриваться как имеющие приоритет для трудоустройства в органах местного самоуправления в качестве организаторов спортивно-массовой работы с населением. Как известно, именно люди среднего и пожилого возраста составляют наиболее активную аудиторию такой работы. Говоря о формах работы, можно отметить возможность прове-

дения групповых занятий в оздоровительных спортивных центрах для групп людей среднего и пожилого возраста (особенно в регионах с их значительным количеством).

Достижением отечественной системы подготовки физкультурно-спортивных кадров является не только наличие профильных учебных заведений и факультетов, но и созданная и эффективно действующая система дополнительного образования. Разрабатывая программы повышения квалификации, связанные с особенностями работы с людьми определенной возрастной группы, можно расширить рынок труда для специалистов, гарантировать получение ими новых востребованных компетенций.

Программы профессиональной переподготовки в качестве целевой аудитории слушателей предполагают людей, имеющих высшее образование по различным специальностям, а через систему переобучения имеется возможность получить навыки работы с людьми близкого им возраста. Не отрицая возможность прохождения таких программ молодыми специалистами, отметим, что люди старшего поколения, пройдя данное обучение, смогли бы самостоятельно грамотно организовывать свой тренировочный процесс. Таким образом, эти люди сумеют не только заниматься своим здоровьем, стремиться к социальной коммуникации, получать знания, но и научиться организовывать занятия по физической культуре, благодаря чему смогут давать нужные советы своим сверстникам.

Появление специалистов, владеющих указанными компетенциями, сможет развивать как относительно самостоятельное направление физкультурно-спортивную работу среди людей предпенсионного и пенсионного возрастов, а также способствовать появлению специализированных фитнес-центров. Востребованность специалистов может быть в производственном секторе, поскольку большинство руководителей хорошо понимает важность средств физической культуры для сохранения жизненно важных навыков и профессиональных компетенций. Кроме того, важно, чтобы человек, работающий на производстве, преждевременно не истощал свои силы, а, напротив, выйдя на пенсию, вел активный образ жизни. Также потребность в специалистах, имеющих навыки работы с гражданами среднего и пожилого возраста, прогнозируется в органах местного самоуправления для организации и проведения массовых физкультурно-спортивных мероприятий.

В соответствии с Федеральной целевой программой «Старшее поколение» в России создана сеть экспериментальных площадок

по апробации оздоровительных технологий и организационно-управленческих моделей физкультурно-оздоровительной и профилактической работы с лицами старшего возраста [7]. Однако для работы на этих экспериментальных площадках также нужны специалисты, имеющие углубленное образование: возможно, врач-гериатр, психолог и фитнес-тренер в таком случае будут иметь сходный набор компетенций, связанных с работой с представителями старших возрастных групп. Эти же специалисты могут быть привлечены к работе на площадках комплекса «Готов к труду и обороне» и для повышения качества социального обслуживания лиц пожилого и старческого возраста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенный анализ литературных данных и результатов собственных исследований позволяет говорить о перспективности междисциплинарной и межведомственной интеграции при подготовке специалистов для включения физической культуры в комплексную систему достижения активного долголетия.

Самостоятельным направлением организации двигательной активности лиц среднего и пожилого возраста должна быть работа, направленная на усиление собственной мотивации, формирование осознанного отношения к занятиям и способности самоконтроля. Поскольку сегодня цифровые технологии доступны широким слоям населения, потенциально возможно использовать формат видеозанятий, дистанционных курсов, онлайн-тренировок. Однако здесь важно отметить необходимость проверки качества предлагаемого контента, а также обязательность консультации медиков.

Считаем, что организованная работа специалистов, имеющих компетенции в вопросах возрастной психологии, педагогики, физиологии людей старшей возрастной группы, может способствовать новому качеству жизни людей среднего и пожилого возраста. Можно предположить, что люди данных возрастных категорий будут относиться к физической культуре заинтересованно и осознанно. Сами занятия, выстроенные подготовленным специалистом правильно, структурировано и индивидуализировано, позволят подобрать наиболее подходящий вид физической активности, определить дозировку упражнений в соответствии с уровнем физического развития и состояния организма, следить за правильностью выпол-

нения двигательного действия. В целом можно говорить о новом направлении в области физической культуры и спорта, ориентированном на работу с гражданами старших возрастных групп.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимов В.Н., Бордовский Г.А., Финагентов А.В., Шабров А.В. Инновационная концепция профилактики старения для современной России. Успехи геронтологии. 2022; 3(35): 324–32.
2. Анисимов В.Н., Эргашев О.Н., Финагентов А.В. и др. Структура и основные этапы процесса долгосрочной государственной поддержки граждан старшего поколения. Успехи геронтологии. 2022; 1(35): 10–24.
3. Асланов В.А., Линник С.А., Пономаренко Г.Н. и др. Оптимизация реабилитации пациентов пожилого и старческого возраста с первичным травматическим вывихом плеча. Успехи геронтологии. 2022; 3(35): 429–34.
4. Белавкина М.В., Балык Е.Ю. Проблема безопасности жизнедеятельности и активного долголетия как фактор развития физической культуры. Труды Ростовского государственного университета путей сообщения. 2022; 1(58): 13–8.
5. Билютин-Асланян Р.В., Васильев А.Г., Родичкин П.В. и др. Комбинированные атеросклеротические повреждения сосудов головного мозга и сердца: факторы риска. Педиатр. 2015; 6(1): 105–14. DOI: 10.17816/PED61105-114.
6. Бобунов Д.Н., Овасапян Э.Д., Матвеева Д.В. и др. Физическая реабилитация при остеохондрозе шейного и грудного отделов позвоночника у лиц пожилого и старческого возраста (второй этап). Успехи геронтологии. 2022; 1(35): 126–33.
7. Борщевский А.А. Педагогические проблемы физической культуры людей старшего и пожилого возраста. Вестник Томского государственного педагогического университета. 2005; 5: 90–2.
8. Валеева Г.В. Проблема здоровья человека в античной философской мысли. Human health as a problem of medical sciences and humanities. Materials of the III international scientific conference. 2017; 7–9.
9. Еремин М.В., Милуков А.И., Демидова Т.Е., Пачин А.Ю. Активный образ жизни лиц старшего возраста как путь к долголетию. Актуальные проблемы теории и практики спортивной тренировки и оздоровительной физической культуры. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. 2022; 85–93.
10. Ермилова А.В., Исакова И.А. Концепция активного долголетия или концепция выживания пожилых. В кн.: Старшее поколение современной России. Монография. Нижний Новгород; 2022: 111–30.
11. Каган В.Е. Внутренняя картина здоровья — термин или концепция? Вопросы психологии. 1993; 1: 86–8.
12. Кривиня Е.Н., Мосунов Д.В. Старение и задачи физической культуры в пожилом возрасте. Адаптивная физическая культура. 2015; 1(16): 46–9.
13. Кутя С.А., Мороз Г.А., Сугрובה Ю.Ю., Лукавенко А.В. Медики — участники игр I Олимпиады. Международный журнал экспериментального образования. 2015; 11-4: 541–5.
14. Лысенко А.В., Лысенко Д.С., Буйнов Л.Г., Сорокина Л.А. Влияние самомассажа в сочетании с препаратом «ноопепт» на профессиональную работоспособность преподавателей пожилого возраста. Успехи геронтологии. 2018; 6 (31): 996–1001.
15. Лысенко А.В., Лысенко Д.С., Буйнов Л.Г., Сорокина Л.А. Работоспособность пожилых преподавателей вуза при сочетанном влиянии дыхательных упражнений и пептидного биорегулятора «кортексин». Успехи геронтологии. 2020; 2(33): 307–12.
16. Лысенко Д.С., Лысенко А.В., Сорокина Л.А. и др. Ускоренное старение как риск цифровизации образования: возможности профилактики. Успехи геронтологии. 2022; 1 (35): 61–7.
17. Пифогорейские Золотые стихи с комментарием Гиерокла. М.; 2000: 76–77.
18. Платон. Государство. М.: АСТ; 2019.
19. Седлов С.И., Белавкина М.В., Лысенко Д.С., Шейхова Р.Г. Концепт здоровье и методы оценки предрасположенности к заболеваниям. В кн.: Физическая культура, спорт, здоровье и долголетие: сборник материалов седьмой международной научной конференции. 2018: 17–22.
20. Таева А.М., Кузнецова О.А., Сатаева Ж.И., Тапалова Д.Б. К вопросу о здоровом питании пожилых людей в республике Казахстан. Вестник ВСГУТУ. 2019; 4(75): 11–7.
21. Хорошинина Л.П., Федорев В.Н. Некоторые особенности липидного спектра и риски развития кардиоваскулярных заболеваний у пожилых и старых людей. Университетский терапевтический вестник. 2021; 3(3): 152–8.

REFERENCES

1. Anisimov V.N., Bordovskiy G.A., Finagentov A.V., Shabrov A.V. Innovatsionnaya kontseptsiya profilaktiki stareniya dlya sovremennoy Rossii [Innovative concept of aging prevention for modern Russia]. Uspekhi gerontologii. 2022; 3(35): 324–32. (in Russian).
2. Anisimov V.N., Ergashev O.N., Finagentov A.V. i dr. Struktura i osnovnye etapyy protsessa dolgovremennoy gosudarstvennoy podderzhki grazhdan starshego pokoleniya [Structure and main stages of the process of long-term state support by the state of elderly generation]. Uspekhi gerontologii. 2022; 1(35): 10–24. (in Russian).
3. Aslanov V.A., Linnik S.A., Ponomarenko G.N. i dr. Optimi-zatsiya reabilitatsii patsientov pozhilogo i starcheskogo vozrasta s pervichnym travma-ticheskim vyvikhom plecha

- [Optimization of rehabilitation of elderly and senile patients with primary traumatic dislocation of the shoulder]. *Uspekhi gerontologii*. 2022; 3(35): 429–34. (in Russian).
4. Belavkina M.V., Balyk E.Yu. Problema bezopasnosti zhiznedeyatel'nosti i aktivnogo dolgoletiya kak faktor razvitiya fizicheskoy kul'tury [The problem of life safety and active longevity as a factor in the development of physical culture]. *Trudy Rostovskogo gosudarstvennogo universiteta putej soobshheniya*. 2022; 1(58): 13–8. (in Russian).
 5. Bilyutin-Aslanyan R.V., Vasil'ev A.G., Rodichkin P.V. i dr. Kombinirovannye ateroskleroticheskie povrezhdeniya sosudov golovnogo mozga i serdca: faktory riska [Combined atherosclerotic damage to the vessels of the brain and heart: risk factors]. *Pediatr*. 2015; 6(1): 105–14. DOI: 10.17816/PED61105-114. (in Russian).
 6. Bobunov D.N., Ovasapyan E.D., Matveeva D.V. i dr. Fizicheskaya reabilitatsiya pri osteokhondroze shejnogo i grudnogo otdelov pozvonochnika u lits pozhilogo i starcheskogo vozrasta (vtoroy etap) [Physical rehabilitation for osteochondrosis of the cervical and thoracic spine in elderly and senile people (stage 2)]. *Uspekhi gerontologii*. 2022; 1(35): 126–33. (in Russian).
 7. Borshhevskij A.A. Pedagogicheskie problemy fizicheskoy kul'tury lyudej starshego i pozhilogo vozrasta [Pedagogical problems of physical culture of older and elderly people]. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta*. 2005; 5: 90–2. (in Russian).
 8. Valeeva G.V. Problema zdorov'ya cheloveka v antichnoj filosofskoj mysli [The problem of human health in ancient philosophical thought]. Human health as a problem of medical sciences and humanities. Materials of the III international scientific conference. 2017; 7–9. (in Russian).
 9. Eremin M.V., Milyukov A.I., Demidova T.E., Pachin A.Yu. Aktivnyj obraz zhizni lits starshego vozrasta kak pust' k dolgoletiyu [Active lifestyle of older people as a path to longevity]. Aktual'nye problemy teorii i praktiki sportivnoj trenirovki i ozdorovitel'noj fizicheskoy kul'tury. Materialy Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem. 2022; 85–93. (in Russian).
 10. Ermilova A.V., Isakova I.A. Kontseptsiya aktivnogo dolgoletiya ili kontseptsiya vyzhivaniya pozhilykh [The concept of active longevity or the concept of survival of the elderly]. V kn.: Starshее pokolenie sovremennoj Rossii. Monografiya. Nizhnij Novgorod, 2022: 111–30. (in Russian).
 11. Kagan V.E. Vnutrennyaya kartina zdorov'ya — termin ili koncepciya? [Internal picture of health — a term or a concept?] *Voprosy psichologii*. 1993; 1: 86–8. (in Russian).
 12. Kryvinya E.N., Mosunov D.V. Starenie i zadachi fizicheskoy kul'tury v pozhilom vozraste [Aging and tasks of physical culture in old age]. *Adaptivnaya fizicheskaya kul'tura*. 2015; 1 (16): 46–9. (in Russian).
 13. Kutya S.A., Moroz G.A., Sugrobova Yu.Yu., Lukavenko A.V. Mediki — uchastniki igr I Olimpiady [Medics — participants of the games of the I Olympiad]. *Mezhdunarodnyj zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya*. 2015; 11-4: 541–5. (in Russian).
 14. Lysenko A.V., Lysenko D.S., Bujnov L.G., Sorokina L.A. Vliyanie samomassazha v sochetanii s preparatom «noopept» na professional'nuyu rabotosposobnost' prepodavatelej pozhilogo vozrasta [The influence of self-massage combined with drug noopept on the professional performance of teachers older]. *Uspekhi gerontologii*. 2018; 6 (31): 996–1001. (in Russian).
 15. Lysenko A.V., Lysenko D.S., Bujnov L.G., Sorokina L.A. Rabotosposobnost' pozhilykh prepodavatelej vuza pri sochetannom vliyatii dykhatel'nykh uprazhnenij i peptidnogo bioregulyatora «korteksina» [Working ability of elderly university teachers under the combined influence of breathing exercises and peptide bioregulator “cortexin”]. *Uspekhi gerontologii*. 2020; 2(33): 307–12. (in Russian).
 16. Lysenko D.S., Lysenko A.V., Sorokina L.A. i dr. Uskorennoe starenie kak risk tsifrovizatsii obrazovaniya: vozmozhnosti profilaktiki [Accelerated aging as a risk of the education digitalization: possibilities for prevention]. *Uspekhi gerontologii*. 2022; 1(35): 61–7. (in Russian).
 17. Pifogorejskie Zolotyie stikhi s kommentariem Gierokla [Pythagorean Golden Verses with commentary by Hierocles]. Moskva, 2000: 76–7. (in Russian).
 18. Platon. Gosudarstvo. [Plato. State]. Moskva: AST Publ.; 2019. (in Russian).
 19. Sedlov S.I., Belavkina M.V., Lysenko D.S., Shekhova R.G. Kontsept zdorov'ya i metody otsenki predispozitsionnosti k zabolevaniyam [The concept of health and methods of predisposition to diseases assessment in the historical aspect]. V kn.: Fizicheskaya kul'tura, sport, zdorov'ye i dolgoletie: sbornik materialov sed'moj mezhdunarodnoj nauchnoj konferentsii. 2018: 17–22. (in Russian).
 20. Taeva A.M., Kuznetsova O.A., Sataeva Zh.I., Tapalova D.B. K voprosu o zdorovom pitanii pozhilykh lyudej v respublike Kazakhstan [On the issue of healthy nutrition of elderly people in the Republic of Kazakhstan]. *Vestnik VSGUTU*. 2019; 4(75): 11–7. (in Russian).
 21. Horoshinina L.P., Fedorec V.N. Nekotorye osobennosti lipidnogo spektra i riski razvitiya kardiovaskulyarnykh zabolevanij u pozhilykh i starykh lyudej [Some features of the lipid spectrum and the risk of cardiovascular diseases in the elderly and old people]. *Universitetskij terapevticheskij vestnik*. 2021; 3(3): 152–8. (in Russian).

ОСОБЕННОСТИ КИШЕЧНОГО МИКРОБИОМА У ДЕТЕЙ ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

© Анна Владимировна Полунина¹, Василиса Валерьевна Дудурич², Лаврентий Глебович Данилов^{2, 3}, Александр Евгеньевич Блинов¹, Светлана Леонидовна Баннова¹, Алексей Львович Балашов¹, Валерия Павловна Новикова¹, Ольга Николаевна Варламова¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

² CerbaLab Ltd, Санкт-Петербург, Россия. 199106, Санкт-Петербург, Большой пр. В.О., д. 90, корп. 2, литер 3

³ Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра генетики и биотехнологии. 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9

Контактная информация: Анна Владимировна Полунина — аспирант кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. E-mail: anna.polunina.doc@icloud.com

Поступила: 27.09.2022

Одобрена: 17.10.2022

Принята к печати: 07.11.2022

РЕЗЮМЕ. Изменения состава микробиоты кишечника оказывают серьезное влияние на здоровье человека. Существует большой интерес к выявлению изменений состава микробиоты, характеристике и пониманию факторов, которые инициируют эти изменения. Обнаружено, что у детей частота гастроэнтерологических симптомов при этом заболевании, по данным разных авторов, составляет от 5 до 66 %. У взрослых диарея встречается с частотой 7,2–8,2 %, тошнота или рвота — 7,1–8,5 %, боль в животе — 2,0–3,4 %. Предполагается, что вирус SARS-CoV-2 повреждает кишечную стенку и повышает кишечную проницаемость, благодаря чему вирусные частицы попадают в кровь и вызывают тяжелое течение заболевания и изменение микробиоты. Это связывают с обнаружением вируса в кишечнике и нарушением состава кишечной микробиоты. В статье представлены результаты секвенирования 16S рРНК кала для оценки микробного разнообразия кишечника и ПЦР кала у детей при новой коронавирусной инфекции. Проведена оценка микробиома кала и ПЦР кала к SARS-CoV-2 у 35 детей от 3 до 14 лет с положительным ПЦР-мазком из зева и носа к SARS-CoV-2, из них 21 мальчик и 14 девочек. Забор кала для исследования проводился при установлении диагноза, через 2 недели после начала наблюдения и через 1 месяц.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дети; вирус SARS-CoV-2; коронавирусная инфекция; микробиота кишечника; COVID-19.

FEATURES OF THE INTESTINAL MICROBIOME IN CHILDREN WITH A NEW CORONAVIRUS INFECTION

© Anna V. Polunina¹, Vasilisa V. Dudurich², Lavrenty G. Danilov^{2, 3}, Alexander E. Blinov¹, Svetlana L. Bannova¹, Alexei L. Balashov¹, Valeria P. Novikova¹, Olga N. Varlamova¹

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. Litovskaya st., 2. Saint-Petersburg, 194100

² CerbaLab Ltd, Saint-Petersburg, Russia. Bolshoy pr. V.O., 90, letter 3, building 2. Saint-Petersburg, 199106

³ Saint-Petersburg State University, Department of Genetics and Biotechnology. Universitetskaya emb., 7–9. Saint-Petersburg, 199034

Contact information: Anna V. Polunina — PhD student of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases with a course in general childcare. E-mail: anna.polunina.doc@icloud.com

Received: 27.09.2022

Revised: 17.10.2022

Accepted: 07.11.2022

ABSTRACT. Changes in the composition of the gut microbiota have a major impact on human health. There is great interest in identifying changes in the composition of the microbiota, characterizing and

understanding the factors that initiate these changes. It was found that in children the frequency of gastroenterological symptoms in this disease, according to different authors, ranges from 5 to 66%. In adults, diarrhea occurs with a frequency of 7.2–8.2%, nausea or vomiting 7.1–8.5%, abdominal pain 2.0–3.4%. The SARS-CoV-2 virus is thought to damage the intestinal wall and increase intestinal permeability, allowing viral particles to enter the bloodstream and cause severe disease and alteration of the microbiota. This is associated with the detection of the virus in the intestine and the disruption of the composition of the intestinal microbiota. The article presents the results of fecal 16S rRNA sequencing to assess intestinal microbial diversity and fecal PCR in children with a new coronavirus infection. The fecal microbiome and stool PCR for SARS-CoV-2 were assessed in 35 children from 3 to 14 years old with a PCR-confirmed throat swab of a new coronavirus infection, including 21 boys and 14 girls. Fecal sampling for the study was carried out at the time of diagnosis, 2 weeks after the start of observation, and 1 month later.

KEY WORDS: children; SARS-CoV-2 virus; coronavirus infection; intestinal microbiota; COVID-19.

ВВЕДЕНИЕ

Изучение особенностей течения инфекции COVID-19 у детей сегодня крайне актуально [2]. Обнаружено, что у детей частота гастроэнтерологических симптомов при этом заболевании, по данным разных авторов, составляет от 5 до 66% [4, 6–8]. У взрослых диарея встречается с частотой 7,2–8,2%, тошнота или рвота — 7,1–8,5%, боль в животе — 2,0–3,4% [11]. Это связывают с обнаружением вируса в кишечнике и нарушением состава кишечной микробиоты [3, 5, 13]. Предполагается, что вирус SARS-CoV-2 повреждает кишечную стенку и повышает кишечную проницаемость, благодаря чему вирусные частицы попадают в кровь и вызывают тяжелое течение заболевания и изменения проницаемости кишечной стенки [10].

Микробиота кишечника человека состоит из 10^{13} – 10^{14} микроорганизмов, коллективный геном которых («микробиом») содержит, по крайней мере, в 100 раз больше генов, чем наш собственный геном [9]. В первую очередь, в кишечных бактериях здоровых людей преобладают *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* и *Bacteroidetes* [1, 12]. В толстой кишке находится чрезвычайно высокая плотность бактерий из семейств *Bacteroidaceae*, *Prevotellaceae*, *Rikenellaceae*, *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae*. Микробиота кишечника играет ключевую роль в здоровье человека благодаря своим защитным, трофическим и метаболическим действиям. Изменения состава микробиоты кишечника оказывают серьезное влияние на здоровье человека. Существует большой интерес к выявлению изменений состава микробиоты, характеристике и пониманию факторов, которые иницируют эти изменения. Только недавно начались исследования, в которых изучается, как вирусные инфекции легких оказывают влияние на микробиоту кишечника. Ученые также заинтересо-

ны в двунаправленности связи — существует ли возможность воздействия на микробиоту, и вследствие изменения состава микробиоты опосредованно воздействовать на вирус в легких. В 2018 году группа ученых во главе с Helen T. Groves провела строго контролируемое исследование, в котором продемонстрировали, как микробиота и среда кишечника изменяются после вирусных инфекций легких, и эти изменения не наблюдаются после вакцинации против такого же вируса [5].

ЦЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основании секвенирования 16S рРНК кала оценить микробное разнообразие кишечника и ПЦР кала к SARS-CoV-2 при новой коронавирусной инфекции у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведена оценка микробиома кала и ПЦР кала к SARS-CoV-2 у 35 детей от 3 до 14 лет с подтвержденной ПЦР мазка из зева новой коронавирусной инфекцией, из них 21 мальчик и 14 девочек. Забор кала для исследования проводился при установлении диагноза, через 2 недели после начала наблюдения и через 1 месяц. Исследования кала на микробиоту методом секвенирования 16S рРНК и ПЦР диагностика кала проводились на базе генетической лаборатории «СЕРБАЛАБ».

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате сравнения микробиоты здоровых детей и детей с новой коронавирусной инфекцией методом микробного разнообразия (индекса Шеннона) с использованием теста Вилкоксона были найдены статистически достоверные различия (p -value=0,003979) (рис. 1).

Проведено выявление таксонов, преобладание которых характерно на уровне ро-

дов, в результате: для группы детей, переносящих COVID-19, характерно преобладание групп организмов *trichaseae_UCG-033*, *Family_XIII_UCG-001*; для группы здоровых детей характерно преобладание групп организмов *Anaerofilum*, *Isobaculum*, *Orrella*, *Necropsobacter* (рис. 2).

У 27 детей из 35 был выявлен SARS-CoV-2 в кале на фоне острого течения новой коронавирусной инфекции, на момент выздоровления у 5 детей был обнаружен вирус SARS-CoV-2 в стуле методом ПЦР. Не было найдено статистически значимого биоразнообразия (индекса Шеннона) между группами детей, выделяющих вирус SARS-CoV-2 и не выделяющих вирус на фоне острого течения COVID-19, однако при сравнении микробиоты детей, выделяющих SARS-CoV-2 в стуле и не выделяющих SARS-CoV-2 на 14-е сутки от момента заболевания COVID-19 методом микробного разнообразия (индекса Шеннона) с использованием теста Вилкоксона были найдены статистически достоверные различия. ($p\text{-value} = 0,008431$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У детей, переносящих легкую и средне-тяжелые формы новой коронавирусной инфекции, отмечены значимые различия на уровне

родов и повышение микробного разнообразия в сравнении со здоровыми детьми.

2. На фоне течения новой коронавирусной инфекции значимых изменений кишечной микробиоты не наблюдается.

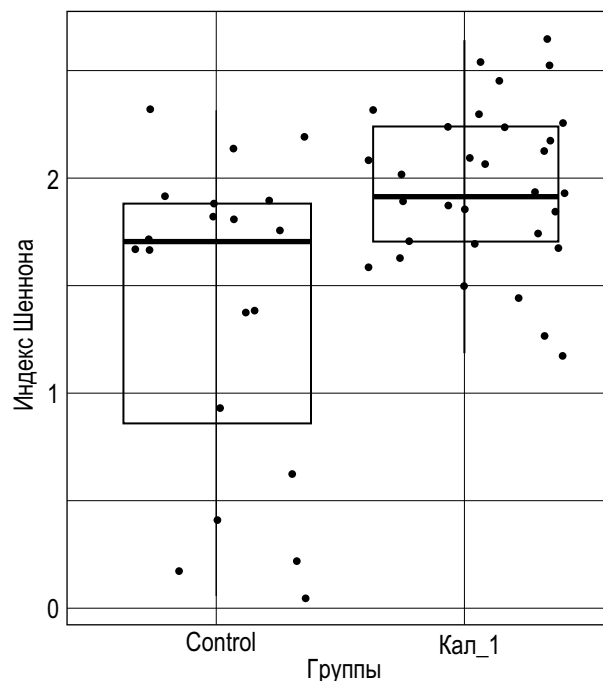


Рис. 1. Сравнение индексов разнообразия микробиоты здоровых детей и детей, переносящих инфекцию SARS-CoV-2

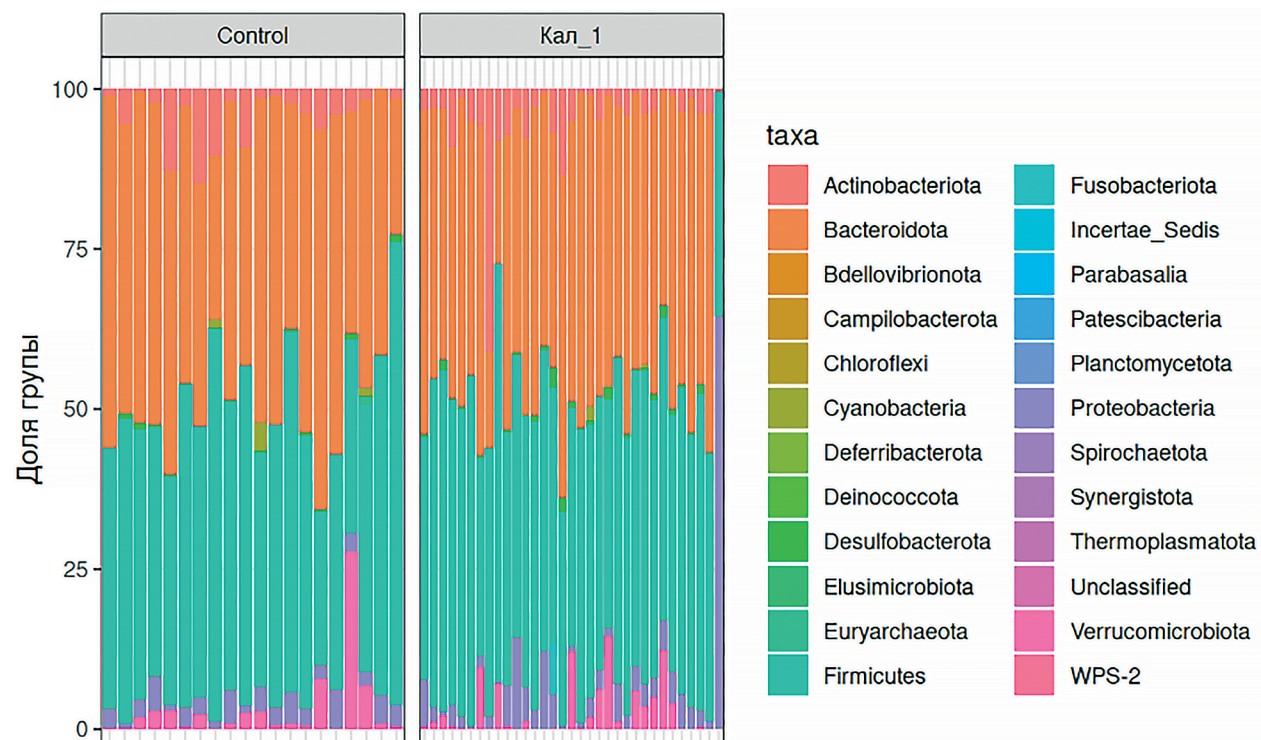


Рис. 2. Сравнение микробиома здоровых детей с микробиомом детей, переносящих инфекцию SARS-CoV-2

3. Значимые изменения кишечной микробиоты отмечены через месяц после выздоровления.

4. Наличие вируса SARS-CoV-2 в стуле вызывает значимые изменения микробиоты, проявляющиеся в снижении микробного разнообразия.

5. Требуется дальнейшие исследования для выявления факторов, оказывающих воздействие на изменение кишечной микробиоты при COVID-19 у детей.

ВКЛАД АВТОРОВ / AUTHORS' CONTRIBUTIONS

Все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

All authors equally contributed to the manuscript, reviewed its final version, and agreed to publication.

ИНФОРМАЦИЯ О ФИНАНСИРОВАНИИ / FUNDING INFORMATION

Исследование проводилось при финансовой поддержке АО «Биннофарм Групп».

The study was conducted with the financial support of Binnopharm Group JSC.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богданова Н.М., Пеньков Д.Г., Кравцова К.А., Волкова И.С. Состояние микроэкологии кишечника и активность местного иммунного ответа в возрастном аспекте. *Детская медицина Северо-Запада*. 2021; 9(3): 40–53.
2. Иванов Д.О., Чернова Т.М., Павлова Е.Б. и др. Коронавирусная инфекция. *Педиатр*. 2020; 11 (3):109–17. DOI: 10.17816/PED113109-117.
3. Новикова В.П., Полунина А.В. Состав кишечной микробиоты при COVID-инфекции (научный обзор). *Профилактическая и клиническая медицина*. 2020; 4 (77): 81–6.
4. Новикова В.П., Полунина А.В., Кликунова К.А. Желудочно-кишечные проявления при новой коронавирусной инфекции. *Обзор литературы и метаанализ*. *Университетский терапевтический вестник*. 2022; 4(4): 5–15.
5. Новикова В.П., Хавкин А.И., Горелов А.В., Полунина А.В. Ось «легкие-кишечник» и COVID-инфекция. *Инфекционные болезни*. 2021;19 (1): 91–6.
6. Полунина А.В., Шакмаева М.А., Иванов Д.О. и др. Гастроэнтерологические симптомы при новой коронавирусной инфекции у детей зависят от цитокинового статуса. В сборнике: *Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей*. Под общей редакцией проф. С.В. Бельмера и проф. Л.И. Ильенко. 2022: 66–8.
7. Попова Р.В., Руженцова Т.А., Хавкина Д.А. и др. Нарушения функции желудочно-кишечного тракта при COVID-19 у детей. *Проблемы особо опасных инфек-*

ций. 2020; (3): 154–7. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-3-154-157>.

8. Gupta R., Beg S., Jain A., Bhatnagar S. Paediatric COVID-19 and the GUT. *Indian J Med Microbiol*. 2020; 38(3 & 4): 261–4. DOI: 10.4103/ijmm.IJMM_20_331.
9. Perlot T., Penninger J. M. ACE2 — from the renin-angiotensin system to gut microbiota and malnutrition. *Microbes Infect*. 2013; 15: 866–73. DOI: 10.1016/j.micinf.2013.08.003
10. Stefany Guimarães Sousa, Antônio Kleiton de Sousa, Cynthia Maria Carvalho Pereira et al. SARS-CoV-2 infection causes intestinal cell damage: Role of interferon's imbalance. *Cytokine*. 2022 Apr; 152: 155826. Published online 2022 Feb 10. DOI: 10.1016/j.cyto.2022.155826.
11. Sultan S., Altayar O., Siddique S.M. et al. AGA Institute rapid review of the gastrointestinal and liver manifestations of COVID-19, meta-analysis of international data, and recommendations for the consultative management of patients with COVID-19. *Gastroenterology*. 2020; 159(1): 320–34. e27.
12. Villanueva-Millán M.J., Pérez-Matute P., Oteo J.A. Gut microbiota: a key player in health and disease. A review focused on obesity. *J. Physiol. Biochem*. 2015; 71 (3): 509–25. DOI: 10.1007/s13105-015-0390-3.
13. Zhendong Wang, Chen Bai, Tingyao Hu et al. Emerging trends and hotspot in gut — lung axis research from 2011 to 2021: a bibliometrics analysis. *Biomed Eng Online*. 2022; 21: 27. Published online 2022 Apr 21. DOI: 10.1186/s12938-022-00987-8.

REFERENCES

1. Bogdanova N.M., Pen'kov D.G., Kravcova K.A., Volkova I.S. Sostoyanie mikroekologii kishechnika i aktivnost' mestnogo immunnogo otveta v vozrastnom aspekte [The state of intestinal microecology and the activity of the local immune response in the age aspect]. *Detskaya medicina Severo-Zapada*. 2021; 9(3): 40–53. (in Russian).
2. Ivanov D.O., Chernova T.M., Pavlova E.B. i dr. Koronavirusnaya infekciya [Coronavirus infection]. *Pediatr*. 2020; 11(3): 109–17. DOI: 10.17816/PED113109-117. (in Russian).
3. Novikova V.P., Polunina A.V. Sostav kishechnoj mikrobioty pri COVID-infektsii (nauchnyj obzor). *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina*. 2020; 4(77): 81–6. (in Russian).
4. Novikova V.P., Polunina A.V., Klikunova K.A. Zheludochno-kishechnye proyavleniya pri novoj koronavirusnoj infekcii. *Obzor literatury i metaanaliz* [Gastrointestinal manifestations in a new coronavirus infection]. *Universitetskij terapevticheskij vestnik*. 2022; 4(4): 5–15. (in Russian).
5. Novikova V.P., Khavkin A.I., Gorelov A.V., Polunina A.V. Os' «legkie-kishechnik» i COVID-infektsiya [The lung-gut axis and COVID infection]. *Infektsionnye bolezni*. 2021; 19 (1): 91–6. (in Russian).

6. Polunina A.V., Shakmaeva M.A., Ivanov D.O. i dr. Gastroenterologicheskie simptomy pri novoj koronavirusnoj infektsii u detej zavisyat ot tsitokinovogo statusa [Gastroenterological symptoms in children with a new coronavirus infection depend on the cytokine status]. V sbornike: Aktual'nye problemy abdominal'noj patologii u detej. Pod obshhej redaktsiej prof. S.V. Bel'mera i prof. L.I. Il'enko. 2022: 66–8. (in Russian).
7. Popova R.V., Ruzhentsova T.A., Khavkina D.A. i dr. Narusheniya funktsii zheludочно-kishechnogo trakta pri COVID-19 u detej [Gastrointestinal disorders in children with COVID-19]. Problemy osobo opasnykh infektsij. 2020; (3): 154–7. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-3-154-157>. (in Russian).
8. Gupta R., Beg S., Jain A., Bhatnagar S. Paediatric COVID-19 and the GUT. Indian J Med Microbiol. 2020; 38(3 & 4): 261–4. DOI: 10.4103/ijmm.IJMM_20_331.
9. Perlot T., Penninger J. M. ACE2 — from the renin-angiotensin system to gut microbiota and malnutrition. Microbes Infect. 2013; 15: 866–73. DOI: 10.1016/j.micinf.2013.08.003
10. Stefany Guimarães Sousa, Antônio Kleiton de Sousa, Cynthia Maria Carvalho Pereira et al. SARS-CoV-2 infection causes intestinal cell damage: Role of interferon's imbalance. Cytokine. 2022 Apr; 152: 155826. Published online 2022 Feb 10. DOI: 10.1016/j.cyt.2022.155826.
11. Sultan S., Altayar O., Siddique S.M. et al. AGA Institute rapid review of the gastrointestinal and liver manifestations of COVID-19, meta-analysis of international data, and recommendations for the consultative management of patients with COVID-19. Gastroenterology. 2020; 159(1): 320–34. e27.
12. Villanueva-Millán M.J., Pérez-Matute P., Oteo J.A. Gut microbiota: a key player in health and disease. A review focused on obesity. J. Physiol. Biochem. 2015; 71 (3): 509–25. DOI: 10.1007/s13105-015-0390-3.
13. Zhendong Wang, Chen Bai, Tingyao Hu et al. Emerging trends and hotspot in gut — lung axis research from 2011 to 2021: a bibliometrics analysis. Biomed Eng Online. 2022; 21: 27. Published online 2022 Apr 21. DOI: 10.1186/s12938-022-00987-8.

ОСЬ КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА – ПОЧКИ. ОСОБЕННОСТИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ И УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА

© Наталья Эдуардовна Прокопьева^{1, 2}, Валерия Павловна Новикова¹, Анатолий Ильич Хавкин^{3, 4}

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

² Детская городская больница № 2 Святой Марии Магдалины. 199004, Санкт-Петербург, Васильевский остров, 1-я линия, д. 58

³ Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области. 115093, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 62

⁴ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова». 125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2

Контактная информация: Наталья Эдуардовна Прокопьева — лаборант-исследователь лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии Научно-исследовательского центра. E-mail: Shkunat93@gmail

Поступила: 08.08.2022

Одобрена: 17.10.2022

Принята к печати: 07.11.2022

РЕЗЮМЕ. В последние годы вызывает повышенный интерес взаимодействие микробиоты кишечника и различных органов, растет количество данных, свидетельствующих о важности оси кишечник–почки при почечных заболеваниях. Достижения в области секвенирования кишечного микробиома, связанных метаболитов, определения проницаемости кишечника и воспаления обеспечивают новые терапевтические стратегии, нацеленные на кишечник при заболеваниях почек.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ось микробиота–почки; ХБП; IgA-нефропатия; нефролитиаз.

GUT MICROBIOTA – KIDNEY AXIS. FEATURES IN DISEASES OF THE URINARY SYSTEM AND UROGENITAL TRACT

© Natalia E. Prokopeva^{1, 2}, Valeria P. Novikova¹, Anatoliy I. Khavkin^{3, 4}

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. Litovskaya str., 2. Saint-Petersburg, 194100

² Children's City Hospital No. 2 of St. Mary Magdalene. 1st line, Vasilievsky Island, 58. Saint-Petersburg, 199004

³ Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region. St. Bolshaya Serpuhovskaya, 62. Moscow, 115093

⁴ Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Yu.E. Veltishchev Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Professional Education "Russian National Research Medical University. N.I. Pirogov. St. Taldomskaya, 2. Moscow, 125412

Contact information: Natalia E. Prokopeva — research assistant at the Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics at the Research Center. E-mail: Shkunat93@gmail.com

Received: 08.08.2022

Revised: 17.10.2022

Accepted: 07.11.2022

ABSTRACT. In recent years, there has been increased interest in the interaction between the gut microbiota and various organs, and there is growing evidence of the importance of the gut-kidney axis in renal disease. Advances in gut microbiome sequencing, associated metabolites, gut permeability, and inflammation provide novel therapeutic strategies targeting the gut in kidney disease.

KEY WORDS: microbiota–kidney axis; CKD; IgA-nephropathy; nephrolithiasis.

ВВЕДЕНИЕ

Микробиом кишечника здорового человека представляет собой сложное сообщество из более чем 100 триллионов микробных клеток, среди которых более 1500 различных видов [2, 18]. В здоровом состоянии эти микробы живут в комменсальных отношениях со своим хозяином, модулируя иммунную систему [3, 12], защищая от патогенов и регулируя эндогенный метаболизм углеводов и липидов, тем самым способствуя балансу питания [13]. В последние годы вызывает повышенный интерес взаимодействие микробиоты кишечника и различных органов: оси микробиота–мозг, микробиота–легкие, микробиота–сердце и др. [4, 14, 18, 23, 25]. Нарушение нормальной микробиоты кишечника может привести к дисбактериозу кишечника, дисфункции кишечного барьера и транслокации бактерий [13, 15]. Дисбактериоз кишечника определяется как нарушение микробиоты кишечника и нарушение барьерной целостности, которые встречаются повсеместно при патологических состояниях и связаны с развитием различных заболеваний [22, 23, 35, 36]. Благодаря тесной анатомо-физиологической взаимосвязи кишечника и почек, заболевания мочевой системы сопровождаются дисбиозом кишечника и нарушением обмена веществ, а дисбиоз кишечника, в свою очередь, способствует возникновению и прогрессированию заболеваний почек [1, 26].

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДИСБАКТЕРИОЗА КИШЕЧНИКА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК

Взаимосвязь между кишечным микробиомом и почками можно представить в виде двунаправленной оси микробиота–кишечник–почки. С одной стороны, заболевания почек сопровождаются дисбактериозом кишечника, что является иницирующим и стимулирующим фактором прогрессирования заболеваний.

С другой стороны, по мере прогрессирования воспалительных проявлений в органах мочевой системы становится актуальным вопрос о влиянии этих заболеваний на усугубление дисбиоза кишечника. Развитие новых молекулярно-генетических методов и методы метаболомики помогают исследовать структуру перекрестных нарушений между кишечником и почками. Комбинированный мультиомический анализ показал, что измененные виды микробов кишечника связаны с кишечными, циркулирующими и почечными метаболитами, включая уремические токсины, короткоцепочечные жирные кислоты и триметиламин (ТМ) [6, 9, 27, 35].

МИКРОБИОМ КИШЕЧНИКА У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЧЕК

Заболевания почек сочетаются с гиперемией кишечной стенки, отеком кишечной стенки, медленным транзитом толстой кишки, метаболическим ацидозом, частым использованием антибиотиков, снижением потребления пищевых волокон и пероральным приемом железа, которые воздействуют на плотные соединения кишечника, приводят к увеличению кишечной проницаемости и способствуют транслокации продуктов метаболизма бактерий через кишечный барьер [2, 15, 30, 39, 46]. Как следствие, реализуется иммунный ответ, объясняющий системное воспаление, способствующее ухудшению состояния почек [8, 11, 22, 36]. Кроме того, повышенная секреция мочевины в желудочно-кишечном тракте приводила к дисбактериозу кишечника и повышенному образованию токсического аммиака. В экспериментальных работах добавление мочевины в питьевую воду способствовало изменению микробиоты кишечника [30]. Воспаление кишечника и разрушение эпителиального барьера ускоряют системную транслокацию уремических токсинов бактериального происхождения, включая индоксилсульфат, п-крезилсульфат и триметиламин n-оксид (ТМАО) и вызывают окислительный

стресс, поражающий почки, сердечно-сосудистую и эндокринную системы.

МИКРОБИОМ КИШЕЧНИКА КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ ИСТОЧНИК УРЕМИЧЕСКИХ ТОКСИНОВ

Уремические токсины традиционно классифицируют на основе физико-химических характеристик, влияющих на их клиренс во время диализа. Уремические токсины также можно классифицировать в зависимости от места их происхождения: эндогенные (метаболизм млекопитающих), экзогенные (диета) или микробные. В настоящее время известные уремические токсины кишечного происхождения включают индоксилсульфат, п-крезилсульфат, индол-3-уксусную кислоту, ТМАО и фенилацетилглутамин [26, 35]. Выявлена их взаимосвязь с сердечно-сосудистыми заболеваниями, смертностью при хронической болезни почек (ХБП) и другими токсическими действиями на органы-мишени.

Индоксилсульфат и *индол-3-уксусная кислота* образуются в результате метаболизма триптофана пищи в индол триптофаназы кишечных бактерий, таких как *Escherichia coli*; после всасывания в кишечнике индол сульфатируется в печени до индоксилсульфата. Индоксилсульфат обычно выводится с мочой, он не может быть эффективно выведен обычным гемодиализом из-за его высокого сродства к альбумину [6, 27, 39].

П-крезол/П-крезилсульфат образуется в результате катаболизма фенилаланина и тирозина анаэробными кишечными бактериями, с помощью которых конъюгируется с п-крезилсульфатом и п-крезилглюкуронидом. П-крезилсульфат является токсином по своему биохимическому воздействию на организм [2, 5, 27]. П-крезол конъюгируется в печени. Он может конкурировать с ксенобиотиками, которые имеют аналогичную структуру, что может влиять на их соответствующие фармакокинетические/фармакодинамические профили (включая токсичность/побочные эффекты) [46].

Триметиламин n-оксид (ТМАО) — токсичный метаболит кишечного происхождения в результате бактериального метаболизма четвертичных аминов, включая бетаин, l-карнитин или фосфатидилхолин, которые выделяют триметиламин [44]. Триметиламин абсорбируется и превращается в ТМАО ферментами флавиномоноксигеназы в печени. В отличие от связанных с белком токсичных метаболитов, таких как индоксилсульфат и п-крезилсульфат, ТМАО можно эффективно удалить диализом.

Фенилацетилглутамин является еще одним микробным продуктом толстой кишки, образующимся в результате ферментации фенилаланина. Микробы метаболизируют фенилаланин в фенилуксусную кислоту, которая подвергается конъюгации с глутамином с образованием фенилацетилглутамина. Как и ТМАО, он поддается диализу. Продemonстрировано, что уремия вызывает изменения микробиоты кишечника. Несмотря на отсутствие значительных различий в общем количестве микроорганизмов, было описано разрушение аэробных бактерий анаэробными бактериями (особенно *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*) [9, 52]. Увеличение количества анаэробных бактерий способствует расщеплению соединений азота при деградирующем уремическом состоянии [11].

МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Все больше данных свидетельствует об изменении микробиома кишечника у пациентов с ХБП: выявлено снижение количества семейств *Lactobacillaceae* и *Prevotellaceae* (оба считаются нормальной микробиотой толстой кишки) и в 100 раз больше видов *Enterobacteria* и *Enterococci* (которые обычно присутствуют в меньшей пропорции) [23]. Количество аэробных бактерий, в том числе *энтерококков* и *энтеробактерий*, было выше у пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН), чем у здоровых людей [24]. Дисбактериоз кишечника у пациентов с ХБП способствует повышению концентрации уремических токсинов, что, в свою очередь, ведет к прогрессированию ХБП [26, 37]. Дисбаланс кишечной микробиоты при ХБП происходит как количественно, так и качественно, часто сопровождается увеличением количества *Lachnospiraceae*, *Enterobacteriaceae* и некоторых *Ruminococcaceae* и снижением содержания некоторых *Prevotellaceae*, *Bacteroidaceae* и отдельных видов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* [27]. Абсолютное количество общих бактерий значительно снижено у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности. *Prevotella* преобладает у здоровых людей, тогда как *Bacteroides* более представлена у пациентов с терминальной почечной недостаточностью. Бактерии, продуцирующие бутират (*Roseburia*, *Faecalibacterium*, *Clostridium*, *Coprococcus* и *Prevotella*) также снижены у пациентов с терминальной почечной недостаточностью [28, 29]. Показано, что нарушения регуляции окислительного стресса и воспаления связаны с нарушениями метабо-

лизма аминокислот, липидов, пуринов и липидов в сыворотке крови при ХБП [7, 12, 47, 48], которые связаны с метаболизмом кишечной микробиоты.

Недавние клинические исследования показали, что уровень триглицеридов в крови и уровень холестерина ЛПВП, а также прогноз метаболической реакции на диету и лекарство связаны с составом микробиоты кишечника [31]. Нарушение функции почек и дисбактериоз кишечной микробиоты способствуют увеличению ТМАО у пациентов с ХБП [32, 34]. Аммиак метаболизируется из мочевины микробной уреазой. Аммиак может вызывать массивное нарушение структуры и функции кишечного эпителиального барьера, что приводит к перемещению кишечных уремиических токсинов, антигенов, эндотоксинов и кишечных микробных организмов/продуктов в кровоток [42, 45]. Индоксилсульфат и п-крезилсульфат связаны с увеличением воспалительных биомаркеров глутатионпероксидаза и интерлейкин-6 (IL-6) при ХБП III–IV стадии [46].

Выявлено, что из 19 семейств микробов, которые были доминирующими у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, 12 обладали уреазой, 5 уриказой и 3 индол- и п-крезилообразующими ферментами. *Prevotellaceae* и *Lactobacillaceae*, два семейства, которые обладают ферментами, образующими КЦЖК (бутират), были среди четырех семейств микробов, которые были истощены у пациентов с ХПН [39, 41].

МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА У БОЛЬНЫХ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ И ПЕРИТОНЕАЛЬНОМ ДИАЛИЗЕ

Замещающая выделительную функцию почек, диализ необходим для устранения симптомокомплекса, известного как уремический синдром. Гемодиализ сделал возможным выживание более миллиона человек во всем мире с ХПН с ограниченной функцией почек или без нее [40, 43, 49]. Анализ данных продемонстрировал, что микробиом кишечника пациентов с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, в сравнении со здоровыми людьми показал увеличение *Proteobacteria* (прежде всего *Gamma*proteobacteria), *Actinobacteria* и *Firmicutes* (подтип *Clostridia*) [43]. Однако у пациентов, находящихся на гемодиализе, выявляются более высокие воспалительные биомаркеры и уремические токсины, чем у пациентов без диализа [50]. IL-6 и MCP-1 (Monocyte

chemoattractant protein 1 — цитокин, относится к группе СС-хемокинов), два воспалительных биомаркера, положительно коррелируют с индоксилсульфатом и п-крезилсульфатом [37, 51, 52]. Снижение уровня уремиических токсинов приводит к снижению экспрессии воспалительных биомаркеров [50]. В исследовании, сравнивающем микробиом кишечника у детей, находящихся на гемодиализе, с микробиомом здоровых детей, *Bacteroidetes* были значительно увеличены у здоровых, в то время как количество *Proteobacteria* было значительно снижено у пациентов, находящихся на гемодиализе [52, 55, 59]. Кроме того, анализ кала показал, что у пациентов на диализе было снижено количество бактерий, способных продуцировать бутират [43].

МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА ПРИ IGA-НЕФРОПАТИИ

Установлено, что дисбиоз играет важную роль в патогенезе IgA-нефропатии [7, 10, 44]. Хроническое воспаление усиливает секрецию фактора активации В-клеток и лиганда, индуцирующего пролиферацию, что ускоряет синтез IgA. Установлены различия состава кишечной микробиоты у пациентов с IgA-нефропатией и здоровых людей. Микробиота кишечника и метаболиты мочи (включая свободные аминокислоты и органические летучие метаболиты) были значительно изменены у пациентов с прогрессирующей и не прогрессирующей IgA-нефропатией [52, 54, 59]. Высказано предположение, что повышенное содержание свободных аминокислот в сыворотке способствовало прогрессированию IgA-нефропатии, что, возможно, было связано со сниженным всасыванием белков в тонкой кишке. Это, в свою очередь, усиливало микробный протеолиз и способствовало повышению фекального уровня п-крезола. Существует потенциальная связь между бактериальным липополисахаридом (ЛПС) и гипогалактозилированием IgA. ЛПС может стимулировать системный воспалительный ответ, способствуя гиперпродукции и гипогалактозилированию IgA1, важном в патогенезе IgA-нефропатии [58].

МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА ПРИ НЕФРОЛИТИАЗЕ

Нефролитиаз — заболевание, в основе которого лежат генетические факторы и факторы окружающей среды. Конкременты в почках состоят из кальция, фосфатов и других компонентов.

75% конкрементов в почках содержат оксалат кальция [38, 53, 60]. *Oxalobacter formigenes*, расщепляя оксалаты в кишечнике, оказывает положительное действие на здоровье благодаря метаболизму щавелевой кислоты [50, 52]. Продemonстрирована обратная связь между рецидивирующим нефролитиазом и колонизацией кишечника *Oxalobacter formigenes*, которые снижают концентрацию оксалатов, доступных для всасывания в кишечнике. *Oxalobacter formigenes* может снижать экскрецию оксалатов с мочой и предупреждать образование камней из оксалата кальция [55, 63]. Пациенты с нефролитиазом обладают специфической кишечной микробиотой по сравнению со здоровым контролем [57]. Кроме того, циануровая кислота получена из меламина в кишечнике путем микробной трансформации и служит неотъемлемым компонентом камней [16, 56]. *Klebsiella* также может напрямую преобразовывать меламина в циануровую кислоту. При колонизации *Klebsiella terrigena* отмечаются проявления нефротоксичности, вызванной меламинами [61]. Имеющиеся в настоящее время данные подтверждают, что изменения кишечного микробиома перспективны для лечения мочекаменной болезни.

МИКРОБИОМ КИШЕЧНИКА ПРИ ОСТРОМ ПОЧЕЧНОМ ПОВРЕЖДЕНИИ

Недавно несколько исследований показали, что кишечная микробиота может регулировать острое почечное повреждение (ОПП). Одним из возможных механизмов ренопротективного действия микробиоты при ОПП является эффект короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) при ишемически-реперфузионном повреждении [20, 26, 62]. Использование ацетата, пропионата и бутирата приводило к улучшению функции почек и уменьшило воспаление.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕ- И ПРОБИОТИКОВ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК

Пилотное многонациональное исследование у пациентов с ХБП III и IV стадии показало значительное снижение уровня мочевины в крови и улучшение качества жизни после лечения препаратом, содержащим *Lactobacillus acidophilus*, *Streptococcus thermophilus* и *Bifidobacterium longum* в течение 6 месяцев [19, 56]. Однако последующее рандомизированное контролируемое исследование с участием 22 пациентов не привело к снижению уровня уремических токсинов в плазме и не улучшило качество жизни [63]. Не-

значительные преимущества пробиотиков можно объяснить стойкими, вызванными уремией изменениями в кишечнике, диетическими и лекарственными вмешательствами, которые явились неблагоприятными средовыми факторами для симбиотической микробиоты [21, 48]. Чтобы устранить это препятствие, в исследовании изучалась комбинация пробиотической и пребиотической терапии в течение 6 недель у пациентов с ХБП до диализа. Было показано снижение уровня п-крезилсульфата в сыворотке крови и изменение микробиома кишечника [15]. Уровень п-крезола и индоксилсульфата в сыворотке снижается при пероральном приеме п-инулина у пациентов, находящихся на гемодиализе [17, 59]. Устойчивый к амилазе кукурузный крахмал также может улучшать клиренс креатинина и уменьшить воспаление и почечный фиброз [61]. При лечении синбиотиками в течение 4 недель выявлено снижение общего количества п-крезола в плазме без улучшения желудочно-кишечных симптомов у 30 пациентов с III–IV стадиями ХБП [24, 33, 37]. Исследование SINERGY показало снижение уровня п-крезилсульфата в сыворотке крови, но не индоксилсульфата, а также благоприятное изменение микробиома стула у 37 пациентов с ХБП IV–V стадии [26]. Лечение в течение 2 недель комбинацией штаммов *Lactobacillus casei* Shirota, *Bifidobacterium breve* штамма Yakult и галактоолигосахаридов показало значительное снижение уровня п-крезола, улучшение качества стула у девяти пациентов, находящихся на гемодиализе [62]. Многоцентровое исследование с участием 42 пациентов, находящихся на гемодиализе, показало улучшение желудочно-кишечных симптомов и снижение С-реактивного белка через 2 месяца лечения [16, 21, 63].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все больше данных свидетельствуют о двусторонней связи между кишечным микробиомом и течением патологического процесса у пациентов с заболеваниями почек. Воспаление кишечника и разрушение эпителиального барьера ускоряют системную транслокацию уремических токсинов бактериального происхождения, включая индоксилсульфат, п-крезилсульфат и ТМАО, которые вызывают окислительный стресс, поражающий почки, сердечно-сосудистую и эндокринную системы. Изучение оси микробиота–кишечник–почки открыло новые терапевтические возможности для лечения болезней почек, предотвращения неблагоприятных исходов у пациентов с ХБП, а выбор

конкретных видов пробиотиков с хорошо известными метаболическими функциями может облегчить состояние пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аничкова И.В., Архипов В.В., Бенамень Ж.П. и др. Клиническая нефрология детского возраста. СПб.: Сотис; 1997.
2. Бельмер С.В., Хавкин А.И., Алешина Е.О. и др. Кишечная микробиота у детей: норма, нарушения, коррекция. Второе издание, переработанное и дополненное. М.; 2020.
3. Богданова Н.М., Пеньков Д.Г., Кравцова К.А., Волкова И.С. Состояние микробиоты кишечника и активность местного иммунного ответа в возрастном аспекте. Детская медицина Северо-Запада. 2021; 9(3): 40–53.
4. Горлова Е.А. Микробиота кишечника и интеллект человека. Университетский терапевтический вестник. 2021; 3(2): 39–47.
5. Карпеева Ю.С., Новикова В.П., Хавкин А.И. и др. Микробиота и болезни человека: возможности диетической коррекции. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020; 65(5): 116–25.
6. Карпеева Ю.С., Новикова В.П., Хавкин А.И. Микробиота и болезни человека. Вопросы диетологии. 2020; 10(4): 45–53.
7. Нестеренко З.В., Хавкин А.И., Новикова В.П., Листопадова А.П. Кишечная микробиота и болезни сердечно-сосудистой системы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022; 3(199): 125–33.
8. Новикова В.П., Богданова Н.М., Прокопьева Н.Э. и др. Анатомо-физиологические особенности, методы непосредственного обследования и диагностики органов мочеобразования и мочеыведения у детей. Семиотика и синдромы поражения мочевой системы. Учебно-методическое пособие для студентов 3 курса педиатрического факультета. Сер. Библиотека педиатрического университета. СПб.; 2022.
9. Новикова В.П., Яковенко А.Е., Воронцов П.В., Кликунова К.А., Платонова А.Г. Микробиота тонкой кишки у детей с расстройствами аутистического спектра. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022; 2(198): 5–11.
10. Новикова В.П., Хавкин А.И., Горелов А.В., Полунина А.В. Ось «легкие–кишечник» и COVID-инфекция. Инфекционные болезни. 2021; 19(1): 91–6.
11. Шаповалова Н.С., Новикова В.П. Ось кишечник–мозг и ее роль в развитии функциональных гастроинтестинальных расстройств. Children's medicine of the North-West. 2021; 9(4): 33–51.
12. Al-Sadi R., Boivin M., Ma T. Mechanism of cytokine modulation of epithelial tight junction barrier. Front Biosci. 2009; 14: 2765–78. DOI: 10.2741/3413.
13. Borges N.A., Barros A.F., Nakao L.S. et al. Protein-bound uremic toxins from gut microbiota and inflammatory markers in chronic kidney disease. J Ren Nutr. 2016; 26: 396–400. DOI: 10.1053/j.jrn.2016.07.005.
14. Cario E., Gerken G., Podolsky D.K. Toll-like receptor 2 controls mucosal inflammation by regulating epithelial barrier function. Gastroenterology. 2007; 132: 1359–74. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.02.056.
15. Chaves L.D., McSkimming D.I., Bryniarski M.A. et al. Chronic kidney disease, uremic milieu, and its effects on gut bacterial microbiota dysbiosis. Am J Physiol Renal Physiol. 2018; 315: F487–F502. DOI: 10.1152/ajprenal.00092.2018.
16. Chen D.Q., Chen H., Chen L. et al. The link between phenotype and fatty acid metabolism in advanced chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2017; 32: 1154–66. DOI: 10.1093/ndt/gfw415.
17. Chen D.Q., Feng Y.L., Cao G., Zhao Y.Y. Natural products as a source for antifibrosis therapy. Trends Pharmacol Sci. 2018; 39: 937–52. DOI: 10.1016/j.tips.2018.09.002.
18. Chen H., Cao G., Chen D.Q. et al. Metabolomics insights into activated redox signaling and lipid metabolism dysfunction in chronic kidney disease progression. Redox Biol. 2016; 10: 168–78. DOI: 10.1016/j.redox.2016.09.014.
19. Chen H., Chen L., Liu D. et al. Combined clinical phenotype and lipidomic analysis reveals the impact of chronic kidney disease on lipid metabolism. J Proteome Res. 2017; 16: 1566–78. DOI: 10.1021/acs.jproteome.6b00956.
20. Crespo-Salgado J., Vehaskari V.M., Stewart T. et al. Intestinal microbiota in pediatric patients with end stage renal disease: a Midwest Pediatric Nephrology Consortium study. Microbiome. 2016; 4: 50. DOI: 10.1186/s40168-016-0195-9.
21. De Sordi L., Khanna V., Debarbieux L. The gut microbiota facilitates drifts in the genetic diversity and infectivity of bacterial viruses. Cell Host Microbe. 2017; 22(801–808): e803.
22. Dou F., Miao H., Wang J.W. et al. An integrated lipidomics and phenotype study reveals protective effect and biochemical mechanism of traditionally used *Alisma orientale*. Juzepzuk in chronic renal disease. Front Pharmacol. 2018; 9: 53. DOI: 10.3389/fphar.2018.00053.
23. Eghbalnia H.R., Romero P.R., Westler W.M. et al. Increasing rigor in NMR-based metabolomics through validated and open source tools. Curr Opin Biotechnol. 2017; 43: 56–61. DOI: 10.1016/j.copbio.2016.08.005.
24. Ehsan A., Lone A., Sabir O. et al. Refractory anaemia with hyperoxaluria. J Nephrol Adv. 2015; 1: 1–5. DOI: 10.14302/issn.2574-4488.jna-14-614.
25. El Bardai G., Dami F., Hanin H. et al. Bedside lung ultrasound in the assessment of volume status in chronic hemodialysis patients. J Nephrol Adv. 2015; 1: 48–57.
26. Hida M., Aiba Y., Sawamura S. et al. Inhibition of the accumulation of uremic toxins in the blood and their precursors in the feces after oral administration of *Lebenin*, a lactic acid bacteria preparation, to uremic patients undergoing hemodialysis. Nephron. 1996; 74: 349–55. DOI: 10.1159/000189334.

27. Himmelfarb J., Ikizler T.A. Hemodialysis. *N Engl J Med.* 2010; 363: 1833–45. DOI: 10.1056/NEJMra0902710.
28. Jiang S., Xie S., Lv D. et al. Alteration of the gut microbiota in Chinese population with chronic kidney disease. *Sci Rep.* 2017; 7: 2870. DOI: 10.1038/s41598-017-02989-2.
29. Lau W.L., Savoj J., Nakata M.B., Vaziri N.D. Altered microbiome in chronic kidney disease: systemic effects of gut-derived uremic toxins. *Clin Sci.* 2018; 132: 509–22. DOI: 10.1042/CS20171107.
30. Li D.Y., Tang WHW. Contributory role of gut microbiota and their metabolites toward cardiovascular complications in chronic kidney disease. *Semin Nephrol.* 2018; 38: 193–205. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2018.01.008.
31. Maciel R.A., Rempel L.C., Boschetti B. et al. p-cresol but not p-cresyl sulfate stimulate MCP-1 production via NF-kappaB p65 in human vascular smooth muscle cells. *J Bras Nefrol.* 2016; 38: 153–60. DOI: 10.5935/0101-2800.20160024.
32. Mahmoodpoor F., Rahbar Saadat Y., Barzegari A. et al. The impact of gut microbiota on kidney function and pathogenesis. *Biomed Pharmacother.* 2017; 93: 412–9. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.06.066.
33. Nakabayashi I., Nakamura M., Kawakami K. et al. Effects of synbiotic treatment on serum level of p-cresol in haemodialysis patients: a preliminary study. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26: 1094–8. DOI: 10.1093/ndt/gfq624.
34. Odenwald M.A., Turner J.R. The intestinal epithelial barrier: a therapeutic target? *Nat Rev Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 14: 9–21. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.169.
35. Ramezani A., Raj D.S. The gut microbiome, kidney disease, and targeted interventions. *J Am Soc Nephrol.* 2014; 25: 657–70. DOI: 10.1681/ASN.2013080905.
36. Rooks M.G., Garrett W.S. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat Rev Immunol.* 2016; 16: 341–52. DOI: 10.1038/nri.2016.42.
37. Rossi M., Campbell K.L., Johnson D.W. et al. Protein-bound uremic toxins, inflammation and oxidative stress: a cross-sectional study in stage 3–4 chronic kidney disease. *Arch Med Res.* 2014; 45: 309–17. DOI: 10.1016/j.arcmed.2014.04.002.
38. Sabatino A., Regolisti G., Brusasco I. et al. Alterations of intestinal barrier and microbiota in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2015; 30: 924–33. DOI: 10.1093/ndt/gfu287.
39. Sampaio-Maia B., Simoes-Silva L., Pestana M. et al. The role of the gut microbiome on chronic kidney disease. *Adv Appl Microbiol.* 2016; 96: 65–94. DOI: 10.1016/bs.aambs.2016.06.002.
40. Shen W-C., Liang C-J., Huang T-M. et al. Indoxyl sulfate enhances IL-1 β -induced E-selectin expression in endothelial cells in acute kidney injury by the ROS/MAPKs/NF κ B/AP-1 pathway. *Arch Toxicol.* 2016; 90: 2779–92. DOI: 10.1007/s00204-015-1652-0.
41. Szeto C.C., Chow V.C., Chow K.M. et al. Enterobacteriaceae peritonitis complicating peritoneal dialysis: a review of 210 consecutive cases. *Kidney Int.* 2006; 69: 1245–52. DOI: 10.1038/sj.ki.5000037.
42. Ulluwishewa D., Anderson R.C., McNabb W.C. et al. Regulation of tight junction permeability by intestinal bacteria and dietary components. *J Nutr.* 2011; 141: 769–76. DOI: 10.3945/jn.110.135657.
43. Vaziri N.D. CKD impairs barrier function and alters microbial flora of the intestine: a major link to inflammation and uremic toxicity. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2012; 21: 587–92. DOI: 10.1097/MNH.0b013e328358c8d5.
44. Vaziri N.D., Goshtasbi N., Yuan J. et al. Uremic plasma impairs barrier function and depletes the tight junction protein constituents of intestinal epithelium. *Am J Nephrol.* 2012; 36: 438–43. DOI: 10.1159/000343886.
45. Vaziri N.D., Wong J., Pahl M. et al. Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora. *Kidney Int.* 2013; 83: 308–15. DOI: 10.1038/ki.2012.345.
46. Vaziri N.D., Yuan J., Nazertehrani S. et al. Chronic kidney disease causes disruption of gastric and small intestinal epithelial tight junction. *Am J Nephrol.* 2013; 38: 99–103. DOI: 10.1159/000353764.
47. Vaziri N.D., Yuan J., Norris K. Role of urea in intestinal barrier dysfunction and disruption of epithelial tight junction in chronic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2013; 37: 1–6. DOI: 10.1159/000345969.
48. Vaziri N.D., Yuan J., Rahimi A. et al. Disintegration of colonic epithelial tight junction in uremia: a likely cause of CKD-associated inflammation. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27: 2686–93. DOI: 10.1093/ndt/gfr624.
49. Wang I.K., Lai H.C., Yu C.J. et al. Real-time PCR analysis of the intestinal microbiotas in peritoneal dialysis patients. *Appl Environ Microbiol.* 2012; 78: 1107–12. DOI: 10.1128/AEM.05605-11.
50. Wang Z., Koonen D., Hofker M., Fu J.Y. Gut microbiome and lipid metabolism: from associations to mechanisms. *Curr Opin Lipidol.* 2016; 27: 216–24. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000308.
51. Wing M.R., Patel S.S., Ramezani A., Raj D.S. Gut microbiome in chronic kidney disease. *Exp Physiol.* 2016; 101: 471–7. DOI: 10.1113/EP085283.
52. Wong J., Piceno Y.M., DeSantis T.Z. et al. Expansion of urease- and uricase-containing, indole- and p-cresol-forming and contraction of short-chain fatty acid-producing intestinal microbiota in ESRD. *Am J Nephrol.* 2014; 39: 230–7. DOI: 10.1159/000360010.
53. Xu K.Y., Xia G.H., Lu J.Q. et al. Impaired renal function and dysbiosis of gut microbiota contribute to increased trimethylamine-N-oxide in chronic kidney disease patients. *Sci Rep.* 2017; 7: 1445. DOI: 10.1038/s41598-017-01387-y.
54. Xu X., Su J., Diao Z., Wei W. Reduction in estimated glomerular filtration rate in patients with elevated blood urea nitrogen but normal for any other markers of kidney damage. *J Nephrol Adv.* 2015; 1: 58–61.
55. Zeisel S.H., Warrier M. Trimethylamine N-oxide, the microbiome, and heart and kidney disease. *Annu Rev Nutr.* 2017; 37: 157–81. DOI: 10.1146/annurev-nutr-071816-064732.q.

56. Zhang Z.H., Chen H., Vaziri N.D. et al. Metabolomic signatures of chronic kidney disease of diverse etiologies in the rats and humans. *J Proteome Res.* 2016; 15: 3802–12. DOI: 10.1021/acs.jproteome.6b00583.
57. Zhao Y.Y., Cheng X.L., Wei F. et al. Serum metabonomics study of adenine-induced chronic renal failure in rats by ultra performance liquid chromatography coupled with quadrupole time-of-flight mass spectrometry. *Biomarkers.* 2012; 17: 48–55. DOI: 10.3109/1354750X.2011.637180.
58. Zhao Y.Y., Feng Y.L., Bai X. et al. Ultra performance liquid chromatography-based metabonomic study of therapeutic effect of the surface layer of *Poria cocos* on adenine-induced chronic kidney disease provides new insight into anti-fibrosis mechanism. *PLoS ONE.* 2013; 8: e59617. DOI: 10.1371/journal.pone.0059617.
59. Zhao Y.Y., Feng Y.L., Du X. et al. Diuretic activity of the ethanol and aqueous extracts of the surface layer of *Poria cocos* in rat. *J Ethnopharmacol.* 2012; 144: 775–8. DOI: 10.1016/j.jep.2012.09.033.
60. Zhang Z.H., Mao J.R., Chen H. et al. Removal of uremic retention products by hemodialysis is coupled with indiscriminate loss of vital metabolites. *Clin Biochem.* 2017; 50: 1078–86. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2017.09.012.
61. Zhang Z.H., Vaziri N.D., Wei F. et al. An integrated lipidomics and metabolomics reveal nephroprotective effect and biochemical mechanism of Rheum officinale in chronic renal failure. *Sci Rep.* 2016; 6: 22151. DOI: 10.1038/srep22151.
62. Zhao Y.Y., Wang H.L., Cheng X.L. et al. Metabolomics analysis reveals the association between lipid abnormalities and oxidative stress, inflammation, fibrosis, and Nrf2 dysfunction in aristolochic acid-induced nephropathy. *Sci Rep.* 2015; 5: 12936. DOI: 10.1038/srep12936.
63. Zhao Y.Y., Zhang L., Long F.Y. et al. UPLC-Q-TOF/HSMS/MSE-based metabolomics for adenine-induced changes in metabolic profiles of rat faeces and intervention effects of ergosta-4,6,8(14),22-tetraen-3-one. *Chem Biol Interact.* 2013; 201: 31–8. DOI: 10.1016/j.cbi.2012.12.002.
4. Gorlova E.A. Mikrobiota kishchnika i intellekt cheloveka [Gut microbiota and human intelligence]. *Universitetskij terapevticheskij vestnik.* 2021; 3(2): 39–47. (in Russian).
5. Karpeeva Yu.S., Novikova V.P., Khavkin A.I. i dr. Mikrobiota i bolezni cheloveka: vozmozhnosti dieticheskoi korrektsii [Microbiota and human diseases: possibilities of dietary correction]. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii.* 2020; 65(5): 116–25. (in Russian).
6. Karpeeva Yu.S., Novikova V.P., Khavkin A.I. Mikrobiota i bolezni cheloveka [Microbiota and human diseases]. *Voprosy dietologii.* 2020; 10(4): 45–53. (in Russian).
7. Nesterenko Z.V., Khavkin A.I., Novikova V.P., Listopadova A.P. Kishchnaya mikrobiota i bolezni serdechno-sosudistoi sistemy [Gut microbiota and diseases of the cardiovascular system]. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2022; 3(199): 125–33. (in Russian).
8. Novikova V.P., Bogdanova N.M., Prokop'eva N.E. i dr. Anatomico-fiziologicheskie osobennosti, metody neposredstvennogo obsledovaniya i diagnostiki organov mocheobrazovaniya i mochevyvedeniya u detei [Anatomical and physiological features, methods of direct examination and diagnosis of the organs of uropoiesis and urination in children]. *Semiotika i sindromy porazheniya mochevoi sistemy. Uchebno-metodicheskoe posobie dlya studentov 3 kursa pediatricheskogo fakul'teta.* Ser. Biblioteka pediatricheskogo universiteta. Sankt-Peterburg; 2022. (in Russian).
9. Novikova V.P., Yakovenko A.E., Vorontsov P.V. i dr. Mikrobiota tonkoi kishki u detei s rasstroistvami autisticheskogo spectra [Microbiota of the small intestine in children with autism spectrum disorders]. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2022; 2(198): 5–11. (in Russian).
10. Novikova V.P., Khavkin A.I., Gorelov A.V., Polunina A.V. Os' "legkie-kishchnik" i COVID-infektsiya [The lung-gut axis and COVID infection]. *Infektsionnye bolezni.* 2021; 19(1): 91–6. (in Russian).
11. Shapovalova N.S., Novikova V.P. Os' kishchnik–mozg i ee rol' v razvitii funktsional'nykh gastrointestinal'nykh rasstroistv [The gut-brain axis and its role in the development of functional gastrointestinal disorders]. *Children's medicine of the North-West.* 2021; 9(4): 33–51. (in Russian).
12. Al-Sadi R., Boivin M., Ma T. Mechanism of cytokine modulation of epithelial tight junction barrier. *Front Biosci.* 2009; 14: 2765–78. DOI: 10.2741/3413.
13. Borges N.A., Barros A.F., Nakao L.S. et al. Protein-bound uremic toxins from gut microbiota and inflammatory markers in chronic kidney disease. *J Ren Nutr.* 2016; 26: 396–400. DOI: 10.1053/j.jrn.2016.07.005.
14. Cario E., Gerken G., Podolsky D.K. Toll-like receptor 2 controls mucosal inflammation by regulating epithelial local immune response in the age aspect]. *Detskaya medicina Severo-Zapada.* 2021; 9(3): 40–53. (in Russian).

REFERENCES

1. Anichkova I.V., Arhipov V.V., Benamen'o Zh.P. i dr. Klinicheskaya nefrologiya detskogo vozrasta [Clinical nephrology of childhood]. Sankt-Peterburg: Sotis Publ.; 1997. (in Russian).
2. Bel'mer S.V., Khavkin A.I., Aleshina E.O. i dr. Kishchnaya mikrobiota u detei: norma, narusheniya, korrektsiya [Intestinal microbiota in children: norm, disorders, correction]. Vtoroe izdanie, pererabotannoe i dopolnennoe. Moskva; 2020. (in Russian).
3. Bogdanova N.M., Pen'kov D.G., Kravcova K.A., Volkova I.S. Sostoyanie mikroekologii kishchnika i aktivnost' mestnogo immunnogo otveta v vozrastnom aspekte [The state of intestinal microecology and the activity of the

- barrier function. *Gastroenterology*. 2007; 132: 1359–74. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.02.056.
15. Chaves L.D., McSkimming D.I., Bryniarski M.A. et al. Chronic kidney disease, uremic milieu, and its effects on gut bacterial microbiota dysbiosis. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2018; 315: F487–F502. DOI: 10.1152/ajprenal.00092.2018.
 16. Chen D.Q., Chen H., Chen L. et al. The link between phenotype and fatty acid metabolism in advanced chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2017; 32: 1154–66. DOI: 10.1093/ndt/gfw415.
 17. Chen D.Q., Feng Y.L., Cao G., Zhao Y.Y. Natural products as a source for antifibrosis therapy. *Trends Pharmacol Sci*. 2018; 39: 937–52. DOI: 10.1016/j.tips.2018.09.002.
 18. Chen H., Cao G., Chen D.Q. et al. Metabolomics insights into activated redox signaling and lipid metabolism dysfunction in chronic kidney disease progression. *Redox Biol*. 2016; 10: 168–78. DOI: 10.1016/j.redox.2016.09.014.
 19. Chen H., Chen L., Liu D. et al. Combined clinical phenotype and lipidomic analysis reveals the impact of chronic kidney disease on lipid metabolism. *J Proteome Res*. 2017; 16: 1566–78. DOI: 10.1021/acs.jproteome.6b00956.
 20. Crespo-Salgado J., Vehaskari V.M., Stewart T. et al. Intestinal microbiota in pediatric patients with end stage renal disease: a Midwest Pediatric Nephrology Consortium study. *Microbiome*. 2016; 4: 50. DOI: 10.1186/s40168-016-0195-9.
 21. De Sordi L., Khanna V., Debarbieux L. The gut microbiota facilitates drifts in the genetic diversity and infectivity of bacterial viruses. *Cell Host Microbe*. 2017; 22(801–808): e803.
 22. Dou F., Miao H., Wang J.W. et al. An integrated lipidomics and phenotype study reveals protective effect and biochemical mechanism of traditionally used. *Alisma orientale*. *Juzepzuk* in chronic renal disease. *Front Pharmacol*. 2018; 9: 53. DOI: 10.3389/fphar.2018.00053.
 23. Eghbalnia H.R., Romero P.R., Westler W.M. et al. Increasing rigor in NMR-based metabolomics through validated and open source tools. *Curr Opin Biotechnol*. 2017; 43: 56–61. DOI: 10.1016/j.copbio.2016.08.005.
 24. Ehsan A., Lone A., Sabir O. et al. Refractory anaemia with hyperoxalurea. *J Nephrol Adv*. 2015; 1: 1–5. DOI: 10.14302/issn.2574-4488.jna-14-614.
 25. El Bardai G., Dami F., Hanin H. et al. Bedside lung ultrasound in the assessment of volume status in chronic hemodialysis patients. *J Nephrol Adv*. 2015; 1: 48–57.
 26. Hida M., Aiba Y., Sawamura S. et al. Inhibition of the accumulation of uremic toxins in the blood and their precursors in the feces after oral administration of Lebe-nin, a lactic acid bacteria preparation, to uremic patients undergoing hemodialysis. *Nephron*. 1996; 74: 349–55. DOI: 10.1159/000189334.
 27. Himmelfarb J., Ikizler T.A. Hemodialysis. *N Engl J Med*. 2010; 363: 1833–45. DOI: 10.1056/NEJMra0902710.
 28. Jiang S., Xie S., Lv D. et al. Alteration of the gut microbiota in Chinese population with chronic kidney disease. *Sci Rep*. 2017; 7: 2870. DOI: 10.1038/s41598-017-02989-2.
 29. Lau W.L., Savoj J., Nakata M.B., Vaziri N.D. Altered microbiome in chronic kidney disease: systemic effects of gut-derived uremic toxins. *Clin Sci*. 2018; 132: 509–22. DOI: 10.1042/CS20171107.
 30. Li D.Y., Tang WHW. Contributory role of gut microbiota and their metabolites toward cardiovascular complications in chronic kidney disease. *Semin Nephrol*. 2018; 38: 193–205. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2018.01.008.
 31. Maciel R.A., Rempel L.C., Bosquetti B. et al. p-cresol but not p-cresyl sulfate stimulate MCP-1 production via NF-kappaB p65 in human vascular smooth muscle cells. *J Bras Nefrol*. 2016; 38: 153–60. DOI: 10.5935/0101-2800.20160024.
 32. Mahmoodpoor F., Rahbar Saadat Y., Barzegari A. et al. The impact of gut microbiota on kidney function and pathogenesis. *Biomed Pharmacother*. 2017; 93: 412–9. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.06.066.
 33. Nakabayashi I., Nakamura M., Kawakami K. et al. Effects of synbiotic treatment on serum level of p-cresol in haemodialysis patients: a preliminary study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26: 1094–8. DOI: 10.1093/ndt/gfq624.
 34. Odenwald M.A., Turner J.R. The intestinal epithelial barrier: a therapeutic target? *Nat Rev Gastroenterol. Hepatol*. 2017; 14: 9–21. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.169.
 35. Ramezani A., Raj D.S. The gut microbiome, kidney disease, and targeted interventions. *J Am Soc Nephrol*. 2014; 25: 657–70. DOI: 10.1681/ASN.2013080905.
 36. Rooks M.G., Garrett W.S. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat Rev Immunol*. 2016; 16: 341–52. DOI: 10.1038/nri.2016.42.
 37. Rossi M., Campbell K.L., Johnson D.W. et al. Protein-bound uremic toxins, inflammation and oxidative stress: a cross-sectional study in stage 3–4 chronic kidney disease. *Arch Med Res*. 2014; 45: 309–17. DOI: 10.1016/j.arcmed.2014.04.002.
 38. Sabatino A., Regolisti G., Brusasco I. et al. Alterations of intestinal barrier and microbiota in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2015; 30: 924–33. DOI: 10.1093/ndt/gfu287.
 39. Sampaio-Maia B., Simoes-Silva L., Pestana M. et al. The role of the gut microbiome on chronic kidney disease. *Adv Appl Microbiol*. 2016; 96: 65–94. DOI: 10.1016/bs.aambs.2016.06.002.
 40. Shen W.-C., Liang C.-J., Huang T.-M. et al. Indoxyl sulfate enhances IL-1 β -induced E-selectin expression in endothelial cells in acute kidney injury by the ROS/MAPKs/NF κ B/AP-1 pathway. *Arch Toxicol*. 2016; 90: 2779–92. DOI: 10.1007/s00204-015-1652-0.
 41. Szeto C.C., Chow V.C., Chow K.M. et al. Enterobacteriaceae peritonitis complicating peritoneal dialysis: a review of 210 consecutive cases. *Kidney Int*. 2006; 69: 1245–52. DOI: 10.1038/sj.ki.5000037.
 42. Ulluwishewa D., Anderson R.C., McNabb W.C. et al. Regulation of tight junction permeability by intestinal bacteria and dietary components. *J Nutr*. 2011; 141: 769–76. DOI: 10.3945/jn.110.135657.

43. Vaziri N.D. CKD impairs barrier function and alters microbial flora of the intestine: a major link to inflammation and uremic toxicity. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2012; 21: 587–92. DOI: 10.1097/MNH.0b013e328358c8d5.
44. Vaziri N.D., Goshtasbi N., Yuan J. et al. Uremic plasma impairs barrier function and depletes the tight junction protein constituents of intestinal epithelium. *Am J Nephrol.* 2012; 36: 438–43. DOI: 10.1159/000343886.
45. Vaziri N.D., Wong J., Pahl M. et al. Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora. *Kidney Int.* 2013; 83: 308–15. DOI: 10.1038/ki.2012.345.
46. Vaziri N.D., Yuan J., Nazertehrani S. et al. Chronic kidney disease causes disruption of gastric and small intestinal epithelial tight junction. *Am J Nephrol.* 2013; 38: 99–103. DOI: 10.1159/000353764.
47. Vaziri N.D., Yuan J., Norris K. Role of urea in intestinal barrier dysfunction and disruption of epithelial tight junction in chronic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2013; 37: 1–6. DOI: 10.1159/000345969.
48. Vaziri N.D., Yuan J., Rahimi A. et al. Disintegration of colonic epithelial tight junction in uremia: a likely cause of CKD-associated inflammation. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27: 2686–93. DOI: 10.1093/ndt/gfr624
49. Wang I.K., Lai H.C., Yu C.J. et al. Real-time PCR analysis of the intestinal microbiotas in peritoneal dialysis patients. *Appl Environ Microbiol.* 2012; 78: 1107–12. DOI: 10.1128/AEM.05605-11.
50. Wang Z., Koonen D., Hofker M., Fu J.Y. Gut microbiome and lipid metabolism: from associations to mechanisms. *Curr Opin Lipidol.* 2016; 27: 216–24. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000308.
51. Wing M.R., Patel S.S., Ramezani A., Raj D.S. Gut microbiome in chronic kidney disease. *Exp Physiol.* 2016; 101: 471–7. DOI: 10.1113/EP085283.
52. Wong J., Piceno Y.M., DeSantis T.Z. et al. Expansion of urease- and uricase-containing, indole- and p-cresol-forming and contraction of short-chain fatty acid-producing intestinal microbiota in ESRD. *Am J Nephrol.* 2014; 39: 230–7. DOI: 10.1159/000360010.
53. Xu K.Y., Xia G.H., Lu J.Q. et al. Impaired renal function and dysbiosis of gut microbiota contribute to increased trimethylamine-N-oxide in chronic kidney disease patients. *Sci Rep.* 2017; 7: 1445. DOI: 10.1038/s41598-017-01387-y.
54. Xu X., Su J., Diao Z., Wei W. Reduction in estimated glomerular filtration gate in patients with elevated blood urea nitrogen but normal for any other markers of kidney damage. *J Nephrol Adv.* 2015; 1: 58–61.
55. Zeisel S.H., Warrier M. Trimethylamine N-oxide, the microbiome, and heart and kidney disease. *Annu Rev Nutr.* 2017; 37: 157–81. DOI: 10.1146/annurev-nutr-071816-064732.q.
56. Zhang Z.H., Chen H., Vaziri N.D. et al. Metabolomic signatures of chronic kidney disease of diverse etiologies in the rats and humans. *J Proteome Res.* 2016; 15: 3802–12. DOI: 10.1021/acs.jproteome.6b00583.
57. Zhao Y.Y., Cheng X.L., Wei F. et al. Serum metabolomics study of adenine-induced chronic renal failure in rats by ultra performance liquid chromatography coupled with quadrupole time-of-flight mass spectrometry. *Biomarkers.* 2012; 17: 48–55. DOI: 10.3109/1354750X.2011.637180.
58. Zhao Y.Y., Feng Y.L., Bai X. et al. Ultra performance liquid chromatography-based metabolomic study of therapeutic effect of the surface layer of *Poria cocos* on adenine-induced chronic kidney disease provides new insight into anti-fibrosis mechanism. *PLoS ONE.* 2013; 8: e59617. DOI: 10.1371/journal.pone.0059617.
59. Zhao Y.Y., Feng Y.L., Du X. et al. Diuretic activity of the ethanol and aqueous extracts of the surface layer of *Poria cocos* in rat. *J Ethnopharmacol.* 2012; 144: 775–8. DOI: 10.1016/j.jep.2012.09.033.
60. Zhang Z.H., Mao J.R., Chen H. et al. Removal of uremic retention products by hemodialysis is coupled with indiscriminate loss of vital metabolites. *Clin Biochem.* 2017; 50: 1078–86. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2017.09.012.
61. Zhang Z.H., Vaziri N.D., Wei F. et al. An integrated lipidomics and metabolomics reveal nephroprotective effect and biochemical mechanism of *Rheum officinale* in chronic renal failure. *Sci Rep.* 2016; 6: 22151. DOI: 10.1038/srep22151.
62. Zhao Y.Y., Wang H.L., Cheng X.L. et al. Metabolomics analysis reveals the association between lipid abnormalities and oxidative stress, inflammation, fibrosis, and Nrf2 dysfunction in aristolochic acid-induced nephropathy. *Sci Rep.* 2015; 5: 12936. DOI: 10.1038/srep12936.
63. Zhao Y.Y., Zhang L., Long F.Y. et al. UPLC-Q-TOF/HSMS/MSE-based metabolomics for adenine-induced changes in metabolic profiles of rat faeces and intervention effects of ergosta-4,6,8(14),22-tetraen-3-one. *Chem Biol Interact.* 2013; 201: 31–8. DOI: 10.1016/j.cbi.2012.12.002.

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

© Виктор Николаевич Федорец¹, Рази́фа Мидхатовна Жабина², Дмитрий Николаевич Майстренко², Ирина Владиславовна Вологодина², Лариса Анатольевна Красильникова², Владимир Станиславович Василенко¹, Игорь Владимирович Овчинников²

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

² Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова. 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, Ленинградская ул., д. 70

Контактная информация: Виктор Николаевич Федорец — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии. E-mail: victor.fedorets@gmail.com

Поступила: 28.06.2022

Одобрена: 17.10.2022

Принята к печати: 07.11.2022

РЕЗЮМЕ. Применение современных методов химиолучевой терапии привело к значительному увеличению продолжительности жизни онкологических больных. При этом все чаще как онкологи, так и врачи терапевтических специальностей сталкиваются с проблемами осложнений от проводимого противоопухолевого лечения. Одним из распространенных побочных эффектов является кардиотоксичность, которая существенно влияет на прогноз в ближайшей и долгосрочной перспективе. К наиболее тяжелым и прогностически неблагоприятным осложнениям относятся патология миокарда, хроническая сердечная недостаточность и дисфункция эндотелия. Проблема заключается и в том, что эти осложнения длительно могут протекать бессимптомно, и при появлении кардиологических жалоб такие пациенты не считают нужным сообщать о проведенном в прошлом противоопухолевом лечении кардиологу.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: противораковая терапия; кардиотоксичность; хроническая сердечная недостаточность.

CHRONIC HEART FAILURE AS A MANIFESTATION OF CARDIOTOXICITY IN CANCER PATIENTS

© Victor N. Fedorets¹, Rasifa M. Zhabina², Dmitriy N. Maystrenko², Irina V. Vologdina², Larisa A. Krasil'nikova², Vladimir S. Vasilenko¹, Igor V. Ovchinnikov²

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. Litovskaya str., 2. Saint-Petersburg, 194100

² Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granova. Leningradskaya str., 70. Pesochny settlement, Saint-Petersburg, 197758

Contact information: Victor N. Fedorets — Doctor of Medical Science, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with the course of Endocrinology. E-mail: victor.fedorets@gmail.com

Received: 28.06.2022

Revised: 17.10.2022

Accepted: 07.11.2022

ABSTRACT. The use of modern methods of chemoradiotherapy has led to a significant increase in the life expectancy of cancer patients. At the same time, oncologists and physicians of therapeutic specialties are increasingly faced with problems of complications from ongoing antitumor treatment. One of the most common side effects is cardiotoxicity, which significantly affect the prognosis in the short and long term. The most severe and prognostically unfavorable complications include myocardial dysfunction and chronic heart failure. The problem also lies in the fact

that this complication can be asymptomatic for a long time and when cardiac complaints appear, such patients do not consider it necessary to report the antitumor treatment carried out in the past to a cardiologist.

KEY WORDS: cancer therapy; cardiotoxicity; chronic heart failure.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на то что в последние годы проблеме кардиотоксичности уделяется повышенное внимание, многие аспекты сердечно-сосудистых последствий лучевой или медикаментозной терапии остаются до конца не выяснены. Применение современных высокотехнологичных методов диагностики и лечения на ранних стадиях развития опухолевого процесса позволило достичь значительных успехов в увеличении продолжительности жизни онкологических больных [4, 33]. Однако химиотерапевтические препараты не обладают абсолютной избирательностью действия. Многие виды рака успешно излечиваются на ранних стадиях, но при этом кардиоваскулярные осложнения, возникающие на фоне противоопухолевого лечения, сокращают ожидаемую продолжительность и качество жизни этих пациентов [5, 6, 13, 14, 24, 36]. В настоящее время рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности входят в раздел рекомендаций по сопроводительной и поддерживающей терапии Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) и лежат в основе стандартов лечения многих онкологических заболеваний [3, 10].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ И ВАРИАНТЫ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ

На сегодняшний день нет единого, общепринятого определения кардиотоксичности. Термин «кардиотоксичность» включает в себя различные нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы у онкологических больных на фоне и после проведенного противоопухолевого лечения. Выделяют следующие варианты кардиотоксичности: дисфункция миокарда и хроническая сердечная недостаточность (ХСН), тромбоэмболия, ишемия миокарда, болезни коронарных артерий, заболевания периферических сосудов, перикардит, патология клапанов, аритмии и артериальная гипертензия [9, 11, 17]. В отечественной и зарубежной литературе последних лет большое внимание уделяется факторам риска развития сердечно-сосудистых осложнений у онкологических больных. Факторы риска, от которых зависит развитие осложне-

ний вследствие кардиотоксичности, связывают как с клиническими особенностями пациента, так и с проводимым противоопухолевым лечением. К клиническим особенностям относятся возраст, наличие сердечно-сосудистых факторов риска, сопутствующая сердечно-сосудистая патология, предшествующая лучевая терапия на органы средостения. К проводимому противоопухолевому лечению относятся применяемый препарат, доза, введенная во время каждого цикла, кумулятивная доза, режим введения [2, 15, 21, 22]. Адекватный и постоянный контроль факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний значительно повышает выживаемость [16, 25]. Современные представления о стратификации риска развития кардиотоксичности у онкологических пациентов, получающих химиотерапию, подробно изложены еще в одном документе, а именно в Позиционном письме ESC (2020) [25]. Разработаны чек-листы, в которых перечислены основные факторы риска сердечно-сосудистых осложнений для наиболее часто используемых химиопрепаратов, в первую очередь антрациклинов [8, 27]. Дисфункция миокарда и сердечная недостаточность являются наиболее известными и распространенными кардиоваскулярными осложнениями противоопухолевого лечения, приводящими к росту сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

В опубликованном в 2016 году Европейским обществом кардиологов (ESC) Меморандуме большое значение придается именно предупреждению развития дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [37]. В этом документе проявление кардиотоксичности было определено как снижение сократительной функции миокарда, характеризующееся уменьшением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) более чем на 10% от исходного уровня или если ее значение меньше, чем 50% при исключении других причин, влияющих на сократимость миокарда. Европейская ассоциация по визуализации в

кардиологии (EACVI) в 2020 году внесла уточнение в виде снижения ФВ ЛЖ в абсолютном выражении менее чем 53%. Точность расчета объемов камер сердца и их ФВ значительно повышается при трехмерной (3D) эхокардиографии (ЭхоКГ), позволяющей получить объемное изображение левого желудочка. При отсутствии 3D-ЭхоКГ, наилучшей для измерения ФВ ЛЖ, если эндокард определяется четко, для измерения объема ЛЖ и ФВ у онкологических больных рекомендуется двухмерный (2D) биплановый метод Симпсона [1, 7, 18, 30]. Наиболее ранним признаком кардиотоксичности считается снижение глобальной продольной деформации левого желудочка (GLS) — укорочение мышечных волокон в направлении от основания до верхушки в систолу. Относительное процентное снижение продольной деформации $GLS > 15\%$ от исходной считается патологическим и является маркером ранней субклинической дисфункции ЛЖ. Пока не будет достигнута полная стандартизация показателей GLS между различными производителями, рекомендуется использовать одно и то же оборудование для длительного наблюдения за онкологическими больными, чтобы облегчить интерпретацию результатов [26, 29, 31]. Таким образом, можно выделить три основных ЭхоКГ-признака кардиотоксичности:

- 1) снижение ФВ в абсолютном выражении менее чем на 53%;
- 2) снижение ФВ левого желудочка ФВ более чем на 10% от исходного уровня;
- 3) процентное снижение продольной деформации GLS более чем на 15% от исходного уровня.

Другие полезные ЭхоКГ-методики включают контрастную ЭхоКГ, которая показана пациентам для улучшения контрастирования границ эндокарда ЛЖ. Стресс-ЭхоКГ может быть полезна для пациентов с промежуточным или высоким риском ишемической болезни сердца (ИБС), но данные о прогнозе сердечной недостаточности (СН) у больных раком отсутствуют. Допплеровская визуализация миокарда и оценка деформации — многообещающий метод, который при возможности должен использоваться.

Оценка функции ЛЖ с помощью радионуклидной ангиографии в течение многих лет использовалась для диагностики кардиотоксичности, вызванной химиотерапией, с высокой точностью, воспроизводимостью и небольшими техническими ограничениями. Однако все «плюсы» омрачаются воздействием радиации и ограниченностью получаемой дополнительной информации о структуре сердца и его гемодина-

мике, поскольку большинство пациентов помимо химиотерапии получают лучевую терапию. Магнитно-резонансная томография (МРТ) выявления причин дисфункции ЛЖ является точным и воспроизводимым методом, в том числе, если ФВ ЛЖ на нижней границе нормы или имеются противоречивые результаты других методов визуализации. К недостаткам относятся ограниченная доступность и возможные личностные особенности пациента (клаустрофобия, задержка дыхания, длительное время пребывания).

Сердечные биомаркеры (натрийуретические пептиды (НУП) или тропонины) могут рассматриваться в качестве дополнения, отдавая предпочтение тому же анализу, который применяется во время последующих измерений, чтобы увеличить сравнимость. Крайне важно выявить проявления субклинического поражения сердца, которые могут повлиять на клинические решения относительно выбора химиотерапии, назначения кардиопротекторов или увеличения кратности контрольных визитов (например, бессимптомная дисфункция ЛЖ). К преимуществам относятся точность, воспроизводимость, широкая доступность, высокая чувствительность. К недостаткам можно отнести ограниченность доказательной базы для динамического наблюдения, неспецифические изменения и отличия референсных значений в разных диагностических наборах. Для ранней диагностики кардиотоксичности в настоящее время начали применять новые биомаркеры развития ХСН и фиброза миокарда: миелопероксидаза (биомаркер повреждения миокарда), гелектин 3 (биомаркер фиброза миокарда) и растворимый супрессор туморогенности 2 (ST2), который отражает тяжесть таких неблагоприятных изменений в сердце, как ремоделирование и фиброз на фоне инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома или прогрессирования ХСН [28, 32].

С середины прошлого века антрациклиновые антибиотики (АЦ) прочно вошли в лечебные режимы как неотъемлемый компонент высокоэффективной терапии онкологических заболеваний. Однако очень скоро выяснилось, что химиотерапия АЦ (доксорубицином и его аналогами) вызывает снижение сократимости миокарда. Не обладая абсолютной избирательностью и останавливая рост раковых клеток, противоопухолевые препараты вызывают также повреждение кардиомиоцитов, эндокарда, эндотелиальных клеток.

Наибольшим повреждающим воздействием на сердечно-сосудистую систему помимо АЦ обладают алкилирующие агенты, таксаны, фторпиримидины, трастузумаб (табл. 1). Некоторые противоопухолевые методы лечения могут непосредственно вызывать ХСН из-за их кардиотоксических

Таблица 1

Противоопухолевые препараты, вызывающие хроническую сердечную недостаточность
(адаптировано по Visseren F.L.J. et al., 2021)

Противораковая терапия	Назначение
Терапия антрациклинами: дохорубицин, эпирубицин, даунорубицин, идарубицин	Рак молочной железы, лимфома, острая лейкемия, саркома
HER2-таргетная терапия: трастузумаб, пертузумаб, трастузумаб эмтанзин, лапатиниб, нератиниб	HER2 + рак молочной железы HER2 + рак желудка
VEGF: TKIs (сунитиниб, пазопаниб, сорafenиб, акситиниб, тивозаниб, кабозантиниб, регорафениб, ленватиниб, ван-детиниб) и антитела (бевацизумаб, рамуцирумаб)	VEGF TKIs: почечно-клеточный рак, гепатоцеллюлярный рак, рак щитовидной железы, колоректальный рак, саркома, гастроинтестинальная стромальная опухоль. Антитела: рак молочной железы, рак яичников, рак желудка, рак пищевода, колоректальный рак
Мультитаргетные ингибиторы киназ: второе и третье поколение BCR-ABL TKIs (понатиниб, нилотиниб, дасатиниб, босутиниб)	Хронический миелолейкоз; острый лимфобластный лейкоз
Ингибиторы протеасом: карфилзомиб, бортезомиб, иесазомиб. Иммуномодуляторы: леналиномид, помелидомид	Множественная миелома
Комбинация RAF и MEK ингибиторов: дабрафениб + траметиниб, вемурафениб + кобиметиниб, энкорафениб + бениметиниб	Нерезектабельная или метастатическая меланома с мутацией гена BRAF V600.
Андроген-депривационная терапия: • GnRH агонисты (гозерелин, лейпрорелин); • антиандрогены (абиратерон)	Рак предстательной железы, рак молочной железы
Ингибиторы конечных точек иммунного ответа: • ингибитор PD-1 (ниволумаб, пембролизумаб); • ингибитор CTLA 4 (ипилиумаб); • ингибитор PDL1 (авелумаб, атезолизумаб, дурвалумаб)	Меланома (метастатическая и адьювантная), метастатический рак почки, местнораспространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого, рефрактерная лимфома Ходжкина, метастатический трижды негативный рак молочной железы, рак печени, микросателлитная нестабильность рака

Примечание: ингибитор PD-1 — рецептор программируемой смерти Т-клеток; ингибитор PDL1 — ингибитор лиганда программируемой клеточной смерти; BCR-ABL TKIs — ингибиторы кластерного региона точечного разрыва онкогена Абельсона (BCR-ABL) тирозинкиназы; CTLA 4 — цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный антиген 4; GnRH — гонадотропин-рилизинг гормон; HER2 — ингибиторы эпидермального фактора роста, тип 2; MEK — митоген-активированная протеиновая киназа; RAF — семейство из трех серин / треонин-специфических протеинкиназ; TKIs — тирозинкиназный ингибитор; VEGF — ингибиторы факторов роста эндотелия сосудов.

эффектов и/или косвенно, через другие механизмы, такие как миокардит, ишемия, системная или легочная гипертензия, аритмии или заболевания клапанов. В зависимости от повреждения миокарда выделяют два типа кардиотоксичности.

Кардиотоксичность I типа (необратимая) обусловлена химиопрепаратами, которые вызывают непосредственную гибель кардиомиоцитов, что приводит к необратимому повреждению миокарда (некроз, апоптоз). В первую очередь к таким препаратам относятся антрациклины. Степень повреждения зависит от кумулятивной дозы препарата. Хотя кардиотоксичность АЦ часто описывается как острая, ранняя и поздняя хроническая, вполне вероятно, что истинная АЦ кардиотоксичность возникает вскоре после введения препарата, при этом отличия проявлений отража-

ют лишь время ее выявления, а не их выраженность. В случае поздней токсичности отражается постепенное ремоделирование ЛЖ, формирующееся с течением времени [17].

Кардиотоксичность II типа (обратимая) приводит к обратимой дисфункции кардиомиоцитов после прекращения приема лекарственного средства. Второй тип кардиотоксичности обусловлен митохондриальными и протеиновыми повреждениями и не зависит от кумулятивной дозы препарата. Этот вариант кардиотоксичности может быть связан с препаратами разных групп, типов, классов, которые способны вызывать дозозависимые обратимые нарушения миокарда. К таким препаратам относится трастузумаб, сунитиниб, иматиниб, лапатиниб и другие [34]. Следует отметить, что такое деление условно, так как в

значительной степени результат зависит от того, насколько рано выявлены изменения и начато лечение кардиоваскулярных осложнений.

Как правило, пациенты получают несколько противоопухолевых препаратов в сочетании с лучевой терапией. Данное разделение не учитывает также другие факторы риска развития кардиотоксичности, в частности, имеющуюся сопутствующую патологию. Осложнения применяемых противоопухолевых препаратов в большинстве своем предсказуемы, дозозависимы и характеризуются способностью к потенцированию при назначении нескольких противоопухолевых препаратов. Все это необходимо учитывать при проведении мероприятий по предупреждению кардиотоксичности.

ПРОФИЛАКТИКА КАРДИТОКСИЧНОСТИ

Выделяют первичную и вторичную профилактику кардиотоксичности. К первичной профилактике относятся мероприятия по предотвращению кардиотоксичности в зависимости от уровня риска. Вторичная профилактика направлена на снижение прогрессирования уже имеющихся осложнений. К первичной профилактике можно отнести следующие методы:

- уменьшение дозы используемых препаратов;
- использование пролонгированных инфузий;
- применение определенных лекарственных форм, например, липосомальная форма доксорубина;
- использование экранирования при лучевой терапии;
- конформная лучевая терапия, облучение с активным контролем дыхания [37, 38].

Профилактические мероприятия в зависимости от уровня риска предполагают оценку риска и обследование с применением ЭКГ, ЭхоКГ с определением продольной деформации (при возможности), определение высокочувствительного тропонина.

С.М. Larsen и S.L. Mulvagh в 2017 году предложили ESC использование репринта материалов клиники Мейо для оценки риска, мониторинга и ведения пациентов, проходящих химиотерапию [26]. Данная модель отличается простотой и доступностью, может использоваться в любом лечебном учреждении соответствующего профиля, в том числе и на территории РФ [23]. Согласно этой модели, риск кардиотоксичности разделяется на 5 уровней от очень высокого до очень низкого (табл. 2).

В зависимости от суммарного риска пациентам рекомендован комплекс основных методов исследования, включающий ЭКГ, ЭхоКГ с определением продольной деформации и определение уровня высокочувствительного тропонина до начала лечения, во время проведения и после окончания курса терапии (табл. 3). Используются также дополнительные методы, о которых говорилось ранее. Европейское общество онкологов (ESMO) в 2020 году опубликовало алгоритм мониторинга и лечения ХСН у больных раком потенциально кардиотоксичными препаратами в зависимости от ФВ [19]. При развитии нарушения сократимости вследствие кардиотоксичности в процессе противоопухолевого лечения прежде всего следует приостановить противоопухолевую терапию, после чего начать лечение ХСН. В 2022 году ESC опубликовала рекомендации по лечению кардиотоксичности у онкологических больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ отечественной и зарубежной литературы позволяет сделать вывод, что предупреждение и лечение хронической сердечной недостаточности является чрезвычайно важной и актуальной проблемой, требующей дальнейшего изучения. На сегодняшний день как в профилактике, так и в лечении хронической сердечной

Таблица 2

Оценка уровней риска кардиотоксичности у онкологических больных
(адаптировано по Herrmann J. et al., 2014)

Риск, связанный с противоопухолевым лечением	Риск, связанный с пациентом
<p>Высокий риск — 4 балла:</p> <ul style="list-style-type: none"> • антрациклины, циклофосфан, ифосфамид, клофарабин, герцептин. <p>Промежуточный риск — 2 балла:</p> <ul style="list-style-type: none"> • доцетаксел, пертузумаб, сунитиб, сорафенид. <p>Низкий риск — 1 балл:</p> <ul style="list-style-type: none"> • девацизумаб, дазатиниб, иматиниб, лапатиниб. <p>Отсутствие риска (0 баллов):</p> <ul style="list-style-type: none"> • этопозид, ритуксимаб, талидомид 	<p>Каждый из перечисленных факторов — 1 балл:</p> <ul style="list-style-type: none"> • кардиомиопатия или ХСН; • ИБС/эквивалент (заболевания периферических сосудов); • артериальная гипертензия; • сахарный диабет; • предшествующее лечение антрациклинами; • предшествующая или одновременная лучевая терапия; • возраст младше 15 или старше 65 лет; • женский пол

Примечание. Уровень риска — сумма баллов всех рисков: более 6 — очень высокий; 5–6 — высокий; 3–4 — промежуточный; 1–2 — низкий; 0 — очень низкий.

Таблица 3

Раннее выявление и профилактика кардиотоксичности в зависимости от уровня риска
(адаптировано по Herrmann J. et al. 2014)

Мониторинг обследования	
Риск	Рекомендации
Очень высокий риск	Контроль ЭКГ исходно, ЭхоКГ с определением продольной деформации перед каждым курсом и при окончании, через 3–6 месяцев и через 1 год после ХТ. ЭКГ и определение уровня высокочувствительного тропонина во время лечения.
Высокий риск	Контроль ЭКГ исходно, ЭхоКГ с определением продольной деформации перед 3 курсами ХТ, в конце, через 3–6 месяцев и через год. ЭКГ и определение уровня высокочувствительного тропонина во время лечения по показаниям.
Промежуточный риск	Контроль ЭКГ исходно. ЭхоКГ с определением продольной деформации во время ХТ, в конце, через 3–6 месяцев и через год. ЭКГ и определение уровня высокочувствительного тропонина во время лечения по показаниям.
Низкий риск	Контроль ЭКГ исходно. ЭхоКГ с определением продольной деформации и/или ЭКГ и определение уровня высокочувствительного тропонина в конце лечения.
Очень низкий риск	Контроль ЭКГ исходно. Дополнительное обследование по показаниям
Рекомендации по медикаментозной профилактике	
Очень высокий риск	Начать иАПФ/БРА, карведилол, статины в низких дозах за 1 неделю до химиотерапии. На фоне ХТ при стабильном состоянии титровать до переносимости.
Высокий риск	Начать иАПФ/БРА, карведилол и/или статины.
Промежуточный риск	Обсудить риски и преимущество медикаментозной профилактики.
Низкий риск	Только мониторинг.
Очень низкий риск	Только мониторинг

Примечание: БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II; иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; ХТ — химиотерапия; ЭхоКГ — эхокардиография.

недостаточности вследствие отсутствия рекомендаций остаются пробелы, которые заставляют врача в большинстве случаев действовать, основываясь на небольших исследованиях и ограниченных собственных данных, полученных в работе с такими пациентами [9]. Снижение показателя основных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений на уровне популяции может предотвратить до 40% смертей от онкологических заболеваний [20]. Отечественным и зарубежным исследователям представляется перспективным создание междисциплинарных команд, включающих как онкологов, так и кардиологов с четким распределением обязанностей как во время лечения, так и на этапе дальнейшей маршрутизации больных, что позволит оказывать своевременную помощь таким пациентам в плане предупреждения кардиоваскулярных осложнений [9, 12, 19, 35, 39]. Высокая смертность больных с данной патологией привлекает внимание к обсуждаемой проблеме. Дальнейшее ее изучение позволит совершенствовать методы лечения и тактику ведения таких пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

- Васюк Ю.А., Несветов В.В., Школьник Е.Л. и др. Возможности современных эхокардиографических технологий в ранней диагностике кардиотоксического действия химиотерапевтических препаратов антрациклинового ряда у онкологических больных. Кардиология. 2017; 57(S4): 31–7. DOI: 10.18087/cardio.2417.
- Вологодина И.В., Жабина Р.М. Оценка возрастных особенностей риска кардиоваскулярных осложнений у женщин с раком левой молочной железы при сохраненной фракции выброса на этапе проведения химиолучевой терапии. Кардиология. 2019; 59 (7S): 23–30. DOI: 10.18087/cardio.2573.
- Давыдов М.И., Ганцев Ш.Х., Вельшер Л.З. и др. Онкология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
- Заридзе Д.Г., Каприн А.Д., Стилиди И.С. Динамика заболеваемости злокачественными новообразованиями и смертности от них в России. Вопросы онкологии. 2018; 64(5): 578–91.
- Каприн А.Д., Мацкеплишвили С.Т., Потиевская В.И. и др. Сердечно-сосудистые заболевания у онкологических пациентов. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2019; 8(2): 139–47. DOI: 10.17116/onkolog20198021139.
- Кулева С.А., Семиглазова Т.Ю., Звягинцева Д.А. и др. Кардиоваскулярная токсичность противоопухолевого лечения у детей. Педиатр. 2017; 8(3): 130–41. DOI: 10.17816/PED83130-141.
- Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН — РКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018; 58(S6). DOI: 10.18087/cardio.2475.

8. Мурашева К.Д., Кондратьев Г.В. Осложнения химиотерапии. Кардиотоксичность антрациклиновых антибиотиков. *FORCIPE*. 2021; 4(S1): 625–6.
9. Плохова Е.В., Дундуа Д.П. Кардиоонкология. Основные принципы профилактики и лечения кардиотоксичности на фоне химиотерапии у онкологических пациентов. *Клиническая практика*. 2019; 10(1): 30–40. DOI: 10.17816/clinpract10130-40.
10. Снеговой А.В., Вицера М.В., Копп М.В., Ларионова В.Б. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности, индуцированной химиотерапией и таргетными препаратами. Злокачественные опухоли. 2016; (4-S2): 418–27. DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s2-418-427.
11. Федорец В.Н., Вологодина И.В., Жабина Р.М., Красильникова Л.А. Оценка бессимптомных нарушений ритма сердца у пациенток с раком молочной железы на этапе проведения лучевой терапии. *Медицина: теория и практика*. 2020; 5(4): 44–51.
12. Федорец В.Н., Вершинина С.Ф., Вологодина И.В., Жабина Р.М., Красильникова Л.А., Овчинников И.В., Василенко В.С. Кардиоонкология: прошлое, настоящее и перспективы развития. *Медицина: теория и практика*. 2022; 7(1): 3–12. EDN: OCBCSG.
13. Alexandre J., Cautela J., Ederhy S. et al. Cardiovascular Toxicity Related to Cancer Treatment: A Pragmatic Approach to the American and European CardioOncology Guidelines. *J. Am. Heart Assoc.* 2020; 9(18): e018403. DOI: 10.1161/JAHA.120.018403 EDN: OCBBJE.
14. de Boer R.A., Meijers W.C., van der Meer P., van Veldhuisen D.J. Cancer and heart disease: associations and relations. *Eur. J. Heart Fail.* 2019; 21: 1515–25. DOI: 10.1002/ejhf.1539.
15. Boyd A., Stoodley P., Richards D. et al. Anthracyclines induce early changes in left ventricular systolic and diastolic function: A single centre study. *PLoS One*. 2017; 12(4): e0175544. DOI: 10.1371/journal.pone.0175544.
16. Cardinale D., Caruso V., Cipolla C.M. The breast cancer patient in the cardiooncology unit. *Review. J. Thorac. Dis.* 2018; 10(Suppl35): S4306–22. DOI: 10.21037/jtd.2018.10.06.
17. Cardinale D., Lacopo F., Cipolla C.M. Cardiotoxicity of Anthracyclines. *Front Cardiovasc Med.* 2020; 7: 26. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00026.
18. Celutkienė J., Pudil R., López-Fernández T. et al. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council *Eur. J. Heart Fail.* 2020; 22(9): 1504–24. DOI: 10.1002/ejhf.1957.
19. Curigliano G., Lenihan D., Fradley M. et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: Esmo consensus recommendations. *Annals of Oncology*. 2020; 31(2): 71–190. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.10.023. EDN: RNCZEN.
20. Darby S.C., Ewertz M., McGale P. et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 987–98 DOI: 10.1056/NEJMoa1209825.
21. Dempsey N., Rosenthal A., Dabas N. et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: a review of clinical risk factors, pharmacologic prevention, and cardiotoxicity of other HER2-directed therapies. *Breast Cancer Res Treat.* 2021; 188(1): 21–36. DOI: 10.1007/s10549-021-06280-x.
22. Farmakis D., Mantzourani M., Filippatos G. Anthracycline-induced cardiomyopathy: secrets and lies. *Eur. J. Heart Fail.* 2018; 20: 907–9. DOI: 10.1002/ejhf.1172.
23. Herrmann J., Lerman A., Sandhu N. P. et al. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. *Mayo Clin. Proc.* 2014; 89: 1287–130 DOI: 10.1016/j.mayocp.2014.05.013.
24. Kai-Hung Cheng, Yen-Wen Wu, Charles Jia-Yin Hou, Chao-Ming Hung An Overview of Cardio-Oncology, a New Frontier to Be Explored *Acta Cardiol Sin.* 2021; 37(5): 457–63. DOI: 10.6515/ACS.202109_37(5).20210706A.
25. Lancellotti P., Suter T.M., Lopez-Fernandez T. et al. Cardio-oncology services: rationale, organization, and implementation. *Eur. Heart J.* 2019; 40: 1756–63. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy453.
26. Larsen C.M., Mulvagh S.L. Cardio-oncology: what you need to know now for clinical practice and echocardiography. *Echo Res. Prat.* 2017; 4(1): 33–41. DOI: 10.1530/ERP-17-0013.
27. Lyon A., Dent S., Stanway S. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur. J. Heart Fail.* 2020; 22(11): 1945–60. DOI: 10.1002/ejhf.1920.
28. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M. et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2021; 42(36): 3599–3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
29. Negishi T., Thavendiranathan P., Negishi K., Marwick T.H. SUCCOUR investigators. Rationale and design of the strain surveillance of chemotherapy for improving cardiovascular outcomes: The SUCCOUR Trial. *Journal of American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging*. 2018; 11(8): 1098–2105. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.03.019.
30. Plana J.C., Galderisi M., Barac A. et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal: Cardiovascular Imaging*. 2014; 15: 1063–93. DOI: 10.1016/j.echo.2014.07.012.

31. Potter E., Marwick T.H. Assessment of Left Ventricular Function by Echocardiography: The Case for Routinely Adding Global Longitudinal Strain to Ejection Fraction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018; 11(2 Pt 1): 260–74. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.11.017.
32. Pudil R., Mueller C., Celutkiene J. et al. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. *Eur J. Heart Fail*. 2020; 22(11): 1966–83. DOI: 10.1002/ehfj.2017.
33. Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E. and Jemal A. Cancer Statistics, 2021 *CA Cancer J Clin*. 2021; 71(1): 7–33. DOI: 10.3322/caac.21654.
34. Suter T.M., Ewer M.S. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur. Heart J*. 2013; 34(15): 1102–11. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs181.
35. Totzeck M., Schuler M., Stuschke M. et al. Cardiooncology — strategies for management of cancer-therapy related cardiovascular disease. *Int. J. Cardiol*. 2019; 280: 163–75. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.01.038 EDN: LTEOIL.
36. Visseren F.L.J., Mach Franc M., Smulders Y.M. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*. 2021; 42: 3227–337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484.
37. Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodrigues Munoz D. 2016 ESC Position Paper on cancer treatment and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatment and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) *Eur. Heart J*. 2016; 37(36): 2768–801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211 EDN: XTXUXL.
38. Zamorano J.L., Gottfridsson C., Asteggiano R. et al. The cancer patient and cardiology. *Eur. J. Heart Fail*. 2020; 22(12): 2290–309. DOI: 10.1002/ehfj.1985.
39. Zheng J.Y., Mixon A.C., McLarney M.D. Safety, Precautions, and Modalities in Cancer Rehabilitation: an Updated Review. *Curr Phys Med Rehabil Rep*. 2021; 19: 1–12. DOI: 10.1007/s40141-021-00312-9.
- shchin c rakom levoj molochnoj zhelezy pri sohranennomj frakcii vybrosa na etape provedeniya hi-mioluchevoj terapii [Age characteristics of risk cardiovascular complications in women with left breast cancer with preserved ejection fraction at the stage of chemotherapy and radiotherapy]. *Kardiologiya*. 2019; 59 (7S): 23–30. DOI: 10.18087/cardio.2573. (in Russian).
3. Davydov M.I., Gancev Sh.H., Vel'sher L.Z. i dr. *Onkologiya [Oncology]*. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2010. (in Russian).
4. Zaridze D.G., Kaprin A.D., Stilidi I.S. Dinamika zabolevaemosti zlokachestvennymi novoobrazovaniyami i smernosti ot nih v Rossii [Dynamics of morbidity and mortality from malignant tumors in Russia]. *Voprosy onkologii*. 2018; 64(5): 578–91. (in Russian).
5. Kaprin A.D., Mackeplichvili S.T., Potievskaya V.I. i dr. Serdechno-sosudistye zabolevaniya u onkologicheskikh pacientov [Cardiovascular diseases in cancer patients]. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gercena*. 2019; 8(2): 139–47. DOI: 10.17116/onkolog2019021139. (in Russian).
6. Kuleva S.A., Semiglazova T.Yu., Zvyaginceva D.A. i dr. Kardiovaskulyarnaya toksichnost' protivopuholevogo lecheniya u detej [Cardiovascular toxicity of antitumor treatment in children]. *Pediatr*. 2017; 8(3): 130–41. DOI: 10.17816/PED83130-141. (in Russian).
7. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T. i dr. Klinicheskie rekomendacii OSSN — RKO — RNMOT. Serdechnaja nedostatochnost': hronicheskaja (HSN) i ostraja dekompenirovannaja (ODSN). Diagnostika, profilaktika i lechenie [Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment]. *Kardiologiya*. 2018; 58(S6): 158. DOI: 10.18087/cardio.2475. (in Russian).
8. Murasheva K.D., Kondrat'ev G.V. Oslozhneniya himioterapii. Kardiotoksichnost' antraciklinovykh antibiotikov [Complications of chemotherapy. Cardiotoxicity of anthracycline antibiotics]. *FORCIPE*. 2021; 4(S1): 625–6. (in Russian).
9. Plokhova E.V., Dundua D.P. Kardiionkologiya. Osnovnye principy profilaktiki i lecheniya kardiotoksichnosti na fone himioterapii u onkologicheskikh pacientov [Cardiooncology. Basic principles of prevention and treatment of cardiotoxicity in cancer patients]. *Klinicheskaya praktika*. 2019; 10(1): 30–40. DOI: 10.17816/clin-pract10130-40. (in Russian).
10. Snegovoj A.V., Vicensya M.V., Kopp M.V., Larionova V.B. Prakticheskie rekomendacii po korekcii kardiovaskulyarnoj toksichnosti, inducirovannoj himioterapij i targetnymi preparatami [Practical guidelines for corrections of cardiovascular toxicity induced by chemotherapy and target drugs]. *Zlokachestvennye opuholi*. 2016; (4-S2): 418–27. DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s2-418-427. (in Russian).
11. Fedorets V.N., Vologdina I.V., Zhabina R.M., Krasil'nikova L.A. Ocenka bessimptomnyh narushenij ritma

REFERENCES

1. Vasyuk Yu.A., Nesvetov V.V., Shkolnik E.L. i dr. Vozmozhnosti sovremennykh ekhokardiograficheskikh tekhnologij v rannej diagnostike kardiotoksicheskogo dejstva himioterapevticheskikh preparatov antraciklinovogo ryada u onkologicheskikh bol'nyh [Possibilities of modern echocardiographic technologies in the early diagnosis of the cardiotoxic effect of chemotherapy drugs anthracycline series in cancer patients]. *Kardiologiya*. 2017; 57(S4): 119–25. DOI: 10.18087/cardio.2417. (in Russian).
2. Vologdina I.V., Zhabina R.M. Ocenka vozrastnyh osobennostej riska kardiovaskulyarnykh oslozhnenij u zhen-

- serdca u pacientok s rakom molochnoj zhelezy na etape provedeniya luchevoj terapii [Estimation of asymptomatic arrhythmias cardiac in patients with left breast cancer at the stage of radiotherapy]. *Medicina: teoriya i praktika*. 2020; 5(4): 44–51. (in Russian).
12. Fedorets V.N., Vershinina S.F., Vologdina I.V., Zhabina R.M., Krasil'nikova L.A., Ovchinnikov I.V., Vasilenko V.S. Kardionkologiya: proshloye, nastoyashcheye i perspektivy razvitiya [Cardioncology: past, present and development prospects]. *Medsina: teoriya i praktika*. 2022; 7(1): 3–12. EDN: OCBCSG. (in Russian).
 13. Alexandre J., Cautela J., Ederhy S. et al. Cardiovascular Toxicity Related to Cancer Treatment: A Pragmatic Approach to the American and European CardioOncology Guidelines. *J. Am. Heart Assoc.* 2020; 9(18): e018403. DOI: 10.1161/JAHA.120.018403 EDN: OCBBJE.
 14. de Boer R.A., Meijers W.C., van der Meer P., van Veldhuisen D.J. Cancer and heart disease: associations and relations. *Eur. J. Heart Fail.* 2019; 21: 1515–25. DOI: 10.1002/ejhf.1539.
 15. Boyd A., Stoodley P., Richards D. et al. Anthracyclines induce early changes in left ventricular systolic and diastolic function: A single centre study. *PLoS One*. 2017; 12(4): e0175544. DOI: 10.1371/journal.pone.0175544.
 16. Cardinale D., Caruso V., Cipolla C.M. The breast cancer patient in the cardioncology unit. *Review. J. Thorac. Dis.* 2018; 10(Suppl 35): S4306–22. DOI: 10.21037/jtd.2018.10.06.
 17. Cardinale D., Lacopo F., Cipolla C.M. Cardiotoxicity of Anthracyclines. *Front Cardiovasc Med.* 2020; 7: 26. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00026.
 18. Celutkienė J., Pudil R., López-Fernández T. et al. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council *Eur. J. Heart Fail.* 2020; 22(9): 1504–24. DOI: 10.1002/ejhf.1957.
 19. Curigliano G., Lenihan D., Fradley M. et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: Esmo consensus recommendations. *Annals of Oncology*. 2020; 31(2): 71–190. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.10.023. EDN: RNCZEN.
 20. Darby S.C., Ewertz M., McGale P. et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 987–98 DOI: 10.1056/NEJMoal209825.
 21. Dempsey N., Rosenthal A., Dabas N. et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: a review of clinical risk factors, pharmacologic prevention, and cardiotoxicity of other HER2-directed therapies. *Breast Cancer Res Treat.* 2021; 188(1): 21–36. DOI: 10.1007/s10549-021-06280-x.
 22. Farmakis D., Mantzourani M., Filippatos G. Anthracycline-induced cardiomyopathy: secrets and lies. *Eur. J. Heart Fail.* 2018; 20: 907–9. DOI: 10.1002/ejhf.1172.
 23. Herrmann J., Lerman A., Sandhu N.P. et al. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. *Mayo Clin. Proc.* 2014; 89: 1287–130 DOI: 10.1016/j.mayocp.2014.05.013.
 24. Kai-Hung Cheng, Yen-Wen Wu, Charles Jia-Yin Hou, Chao-Ming Hung An Overview of Cardio-Oncology, a New Frontier to Be Explored *Acta Cardiol Sin.* 2021; 37(5): 457–63. DOI: 10.6515/ACS.202109_37(5).20210706A.
 25. Lancellotti P., Suter T.M., Lopez-Fernandez T. et al. Cardio-oncology services: rationale, organization, and implementation. *Eur. Heart J.* 2019; 40: 1756–63. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy453.
 26. Larsen C.M., Mulvagh S.L. Cardio-oncology: what you need to know now for clinical practice and echocardiography. *Echo Res. Prat.* 2017; 4(1): 33–41. DOI: 10.1530/ERP-17-0013.
 27. Lyon A., Dent S., Stanway S. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur. J. Heart Fail.* 2020; 22(11): 1945–60. DOI: 10.1002/ejhf.1920.
 28. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M. et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2021; 42(36): 3599–3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
 29. Negishi T., Thavendiranathan P., Negishi K., Marwick T.H. SUCCOUR investigators. Rationale and design of the strain surveillance of chemotherapy for improving cardiovascular outcomes: The SUCCOUR Trial. *Journal of American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging*. 2018; 11(8): 1098–2105. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.03.019.
 30. Plana J.C., Galderisi M., Barac A. et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal: Cardiovascular Imaging*. 2014; 15: 1063–93. DOI: 10.1016/j.echo.2014.07.012.
 31. Potter E., Marwick T.H. Assessment of Left Ventricular Function by Echocardiography: The Case for Routinely Adding Global Longitudinal Strain to Ejection Fraction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018; 11(2 Pt 1): 260–74. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.11.017.
 32. Pudil R., Mueller C., Celutkienė J. et al. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. *Eur. J. Heart Fail.* 2020; 22(11): 1966–83. DOI: 10.1002/ejhf.2017.
 33. Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E. and Jemal A. Cancer Statistics, 2021 *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(1): 7–33. DOI: 10.3322/caac.21654.

34. Suter T.M., Ewer M.S. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur. Heart J.* 2013; 34(15): 1102–11. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs181.
35. Totzeck M., Schuler M., Stuschke M. et al. Cardiooncology — strategies for management of cancer-therapy related cardiovascular disease. *Int. J. Cardiol.* 2019; 280: 163–75. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.01.038 EDN: LTEOIL.
36. Visseren F.L.J., Mach Franc M., Smulders Y.M. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal.* 2021; 42: 3227–337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484.
37. Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodrigues Munoz D. 2016 ESC Position Paper on cancer treatment and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatment and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) *Eur. Heart J.* 2016; 37(36): 2768–801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211. EDN: XTXUXL.
38. Zamorano J.L., Gottfridsson C., Asteggiano R. et al. The cancer patient and cardiology. *Eur. J. Heart Fail.* 2020; 22(12): 2290–309. DOI: 10.1002/ejhf.1985.
39. Zheng J.Y., Mixon A.C., McLarney M.D. Safety, Precautions, and Modalities in Cancer Rehabilitation: an Updated Review. *Curr Phys Med Rehabil Rep.* 2021; 19: 1–12. DOI: 10.1007/s40141-021-00312-9.

СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ Х ПЕТЕРБУРГСКОГО МЕЖДУНАРОДНОГО ФОРУМА ЗДОРОВЬЯ

25–27 октября 2022 года, Санкт-Петербург

ПИТАНИЕ ДЕТЕЙ, ЗАНИМАЮЩИХСЯ СПОРТОМ, КАК ВАЖНЫЙ ФАКТОР ПОДДЕРЖАНИЯ ЗДОРОВЬЯ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19

Баирова С.В., Прасс П.С.

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, г. Санкт-Петербург,
ул. Литовская, д. 2

E-mail: svbairova@mail.ru

Ключевые слова: питание; спорт; дети.

Актуальность. Целью федерального проекта «Спорт — норма жизни», рассчитанного на 2019–2024 гг., является пропаганда здорового образа жизни и питания, улучшение условий для занятий физической культурой, в первую очередь для детского населения. По данным Минспорта в России систематически (25 часов в неделю) занимаются спортом 85% детей. Из них 41% детей в возрасте от 6 до 15 лет занимаются в специализированных спортивных учреждениях, 44% — в различных спортивных учреждениях, то есть наблюдение за ними осуществляют участковые педиатры. Регулярные занятия спортом значительно улучшают состояние здоровья детского населения, способствуют полноценному физическому и интеллектуальному развитию, прививают культуру здорового образа жизни. Однако повышенные физические и психологические нагрузки на фоне активного роста ребенка могут приводить к неблагоприятным последствиям для здоровья юного спортсмена. В период пандемии наблюдение за детьми, активно занимающимися спортом, приобрело особое значение.

Необходима тщательная оценка состояния здоровья и возможность восстановления полного объема тренировок после перенесенного заболевания, т.е. постоянное медицинское наблюдение с проведением периодических медицинских осмотров и подбором индивидуальных рекомендаций, в первую очередь по рациональному питанию.

Цель работы. Оценить рацион питания детей, занимающихся в спортивных школах. Сравнить с рекомендациями, принятыми в РФ для детей-спортсменов.

Материалы и методы. В сентябре–ноябре 2021 г. было проведено анкетирование 135 спортсменов в возрасте от 9 до 17 лет, занимающихся в спортивных школах г. Санкт Петербурга. Анкета содержала 40 вопросов. Проводилось также анкетирование тренерского состава (10 чел.), по вопросам знания нормативов питания юных спортсменов.

Результаты. Среди видов спорта преобладали силовые — 49% опрошенных, игровые составили 32% и циклические — 19%.

При оценке режима питания были выявлены значимые нарушения, лишь 23% спортсмена питались 4–5 раз в день. Остальные получали пищу лишь 2–3 раза в день. Выявлено, что 47% опрошенных 1 раз в неделю, а 14% — 3–4 раза в неделю тренируются натощак.

В рационе питания юных спортсменов отмечалось значительное снижение потребления мясных и рыбных продуктов. Всего 54% опрошенных употребляют мясо ежедневно (из них 27% — курицу, 19% — индейку, 22% — говядину), а 75% употребляют рыбу 1 раз в неделю и реже, у 11% спортсменов рыба не входит в их рацион. В то же время в рационе спортсменов в достаточном количестве присутствуют овощи и фрукты, молочные продукты и крупы.

Питьевой режим соблюдается у основной массы опрошенных.

Продукты фастфуда, сладкие газированные напитки, сладости употребляются юными спортсменами редко. Однако 48% детей употребляют кофеинсодержащие напитки ежедневно. Всего 26% спортсменов употребляют витаминно-минеральные комплексы, 11% — биологически активные добавки (коллаген, лецитин) и лекарственные препараты (элькар).

Среди продуктов спортивного питания на первом месте стоит использование протеиновых батончиков (19% детей), протеиновых коктейлей (17%), спортивных напитков (изолятов) — 7% спортсменов.

При опросе тренерского состава все отметили нехватку знаний по питанию спортсменов, особенно по использованию спортивного питания и витаминно-минеральных добавок.

Выводы. Проведенное исследование показывает, что юные спортсмены имеют несбалансированное питание.

Грамотно составленный индивидуальный рацион спортсмена позволит улучшить спортивную работоспособность, процессы восстановления, адаптации к физическим нагрузкам после перенесенного заболевания COVID-19 и достичь высоких результатов в спорте при сохранении здоровья юного спортсмена.

Необходимо широкое внедрение информации об основах рационального питания юных спортсменов как среди родителей и тренерского состава, так и врачей педиатров.

СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ ТРЕНИНГ «КРИЗИСНЫЕ СПОРТИВНЫЕ СИТУАЦИИ КАК ФАКТОР РАЗВИТИЯ ЛИЧНОСТИ СПОРТСМЕНА» — ИННОВАЦИОННАЯ ФОРМА ПСИХОПРОФИЛАКТИКИ ДЕВИАНТНОГО ПОВЕДЕНИЯ СПОРТИВНОГО РЕЗЕРВА В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ

Сытник Г.В., Ашкинази С.М., Андреев Вит.В., Андреев В.В.

НГУ им. П.Ф. Лесгафта, Россия, 190121, Санкт-Петербург, ул. Декабристов, 35

E-mail: galya2828@mail.ru

Ключевые слова: психопрофилактика; спортсмены; девиантное поведение.

Актуальность. В спортивных школах Санкт-Петербурга в период пандемии у тренеров возникло чувство беспокойства, что у спортивного резерва резко снизилась результативность тренировочной деятельности, ухудшилась самооценка, спортсмены постоянно находятся в нервном напряжении на грани срыва, в связи с чем участились случаи проявления девиантного поведения.

Цель работы. Психопрофилактика девиантного поведения спортсменов с помощью внедрения в учебно-тренировочный процесс социально-психологического тренинга (СПТ).

Материалы и методы. Теоретико-методологический анализ исследований по данной проблематике, психодиагностика, структурированное интервью, анкетирование, наблюдение, программа СПТ «Кризисные спортивные ситуации как фактор развития личности спортсмена».

Результаты. В рамках совместного проекта между НГУ им. П.Ф. Лесгафта, Санкт-Петербург, и ГБОУ «Балтийский берег» «Психолого-педагогическое сопровождение спортивного резерва и тренерского состава СДЮСШ ГБОУ «Балтийский берег» в период подготовки к соревновательной деятельности с помощью инкорпорирования в учебно-тренировочный процесс инновационных психотехнологий» была разработана и внедрена в учебно-тренировочный процесс спортивного резерва отделения «рафтинг» программа СПТ «Кризисные спортивные ситуации как фактор развития личности спортсмена». В программе приняли участие 14 рафтеров 16–18 лет.

Потенциальное преимущество психологической превенции девиантного поведения в команде с помощью СПТ заключается в возможности получения обратной связи и содействия участников тренинга, имеющих аналогичные проблемы или переживания. В процессе группового взаимодействия при моделировании кризисных и конфликтных ситуаций происходит трансформация негативного состояния в личностный рост, принятие ценностей и потребностей других членов группы [1]. Особо стоит отметить, что в процессе тренинга у каждого участника протекает психический процесс рефлексии и интроспекции, т.е. самопознание, вследствие которого происходит идентификация себя с другими, появляется возможность использовать эмоциональную связь при оценке собственных переживаний и поведения, в результате происходит:

- 1) избавление от разрушительных мыслей;
- 2) повышение контроля над собственными поступками;
- 3) осознание своей уникальности и недостатков;
- 4) формирование навыков анализа поступков и последствий;
- 5) развитие эмпатии и навыков рефлексии;
- 6) выявление скрытых талантов и способностей;
- 7) личностный рост.

Результатом проведенного психолого-педагогического сопровождения команды рафтеров послужило успешное выступление спортсменов на значимых соревнованиях. Наряду с этим необходимо отметить, что был зафиксирован отставной эффект через 1 год после проведенного СПТ, который показал, что единственная команда в СДЮСШ ГБОУ «Балтийский берег», которая за время пандемии сохранила полностью свой состав — это спортсмены отделения «рафтинг».

Выводы. Обобщая все вышесказанное, приходим к следующему выводу: программа СПТ «Кризисные спортивные ситуации как фактор развития личности спортсмена», направленная на создание чувства единства, открытости в команде, формирования представлений о коммуникативной культуре, о психологических правах спортсмена, о психологических кризисах и эффективных способах их преодоления, выработки уверенного поведения в кризисных ситуациях с целью личностного роста в структуре «Я — концепции» спортсмена, актуальна и своевременна для психопрофилактики девиантного поведения спортивного резерва в условиях пандемии.

РОЛЬ СОЦИАЛЬНОГО ПРОЕКТИРОВАНИЯ В ВОПРОСАХ ОЗДОРОВЛЕНИЯ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

Ключевская О.А., Рагозина Н.А.

Санкт-Петербургский государственный экономический университет, 191023, Санкт-Петербург, наб. канала Грибоедова д. 30–32, литер А

E-mail: ragozina777@bk.ru

Ключевые слова: социальное проектирование; пандемия COVID-19.

Актуальность. В быстро меняющемся мире системе управления необходимо подстраиваться под вызовы, которые им преподносят современные реалии в виде социальных проблем, одной из которых, наиболее распространенной, является поддержание баланса между здоровьем физическим и ментальным, что подтверждается основными направлениями решения задач Стратегии формирования здорового образа жизни населения, профилактики и контроля неинфекционных заболеваний на период до 2025 года. Согласно официальной статистике Росстата: естественная убыль населения за последний год достигла рекордных показателей в объеме 1,04 млн человек, что выводит государство в так называемые «рекордсмены» наравне с другими государствами, уровень жизни в которых намного ниже, чем в Российской Федерации, но показатели существенно ниже. Не стоит сразу говорить про пандемию коронавируса, которая, безусловно, отразилась на здоровье граждан, в существующих причинах также имеются: приобретенные и хронические заболевания вследствие неправильного питания и отсутствия систематической физической активности, стресс и внешние факторы. Невозможно искоренить существующие причины полностью одновременно, но возможно модернизировать и находить новые способы борьбы и сдерживания возрастания их количества, а также выявлять современные административные методы, которые позволят доносить стратегические идеи оздоровления до широких масс населения. Именно одним из таких инновационных методов и является социальное проектирование, назначение и роль которого предлагаем рассмотреть более подробно.

Вследствие этого целью исследования логично является описание административного метода оздоровления в виде социального проектирования и научный анализ применимости и эффективности рассматриваемого метода в условиях повседневной жизни современного общества.

Основными материалами выступают нормативные программы и положения, а также научные работы по теме исследования. Используемые по ходу работы **методы** сконцентрированы и объединены в две крупных группы: общетеоретические (анализ, сравнение и моделирование), а также конкретно научные (анализ результатов деятельности и понятийно-терминологической системы).

Результаты. Предлагаем рассмотреть понятие «социальное проектирование». Исследуя его суть, было выявлено, что само по себе оно представляет продуманное улучшение социальной ситуации, позволяющее создавать и эффективно реализовывать социально-ориентированные проектные идеи и замыслы в конкретной области. Интересным является то, что с 2022 года муниципальные учреждения, образовательные и добровольческие организации внедрили в работу социальное проектирование, и в единой системе Добро.ру уже зарегистрировано более тысячи участников-учреждений, занимающихся вопросами здравоохранения, оздоровления и ЗОЖ. Особое место в системе оздоровления в рамках волонтерской деятельности занимает такое всероссийское общественное движение, как «Волонтеры-медики». Свою работу движение начало еще в 2013 году, а позже, в 2016, получило официальный статус всероссийской общественной организации, став одной из крупнейших добровольческих организаций в сфере здравоохранения в Европе. Деятельность волонтеров-медиков оказывает значительную поддержку в сфере здравоохранения, направляя усилия на борьбу с социальными значимыми проблемами, одной из которых является профилактика. Деятельность в виде социальных проектов направления «Санитарно-профилактическое просвещение» состоит в системной работе и проведении информационной компании в виде социальных реклам.

В заключение хотелось бы отметить, что данный метод организует целенаправленную деятельность, при этом не навязывая определенных правил игры, что позволяет раскрывать творческий потенциал, выявлять инициативу и, главное — демонстрировать населению, что их мнение важно в принятии решений государственного масштаба.

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ COVID-19 У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, НАХОДЯЩИХСЯ НА АМБУЛАТОРНОМ ЛЕЧЕНИИ В Г. ГОМЕЛЕ

Мамчиц Л.П.¹, Родцевич Я.А.², Крупская Ю.Н.², Бабешко Д.В.¹

¹ Гомельский государственный медицинский университет, ул. Ланге, 5, г. Гомель, Республика Беларусь

² Гомельская центральная городская детская клиническая поликлиника, ул. Мазурова, 10В, г. Гомель, Республика Беларусь

E-mail: luda-gomel77@list.ru

Ключевые слова: пандемия; инфекция COVID-19; дети и подростки; распространенность COVID-19; клинико-эпидемиологические особенности.

Актуальность. В начале пандемии COVID-19, объявленной ВОЗ 11 марта 2020 г., доля заболевших детей не превышала 1%. В течение 2021 г. и в начале 2022 г. распространение новой коронавирусной инфекции у детей превысило 9,5%, резко увеличилась госпитализация детей и подростков.

Ведущим звеном патогенеза новой коронавирусной инфекции является поражение бронхолегочной системы с развитием дыхательной недостаточности (ДН) различной степени тяжести и формированием у 10–15% детей и подростков сочетанной патологии.

Цель исследования: выявление клинико-эпидемиологических особенностей течения COVID-19 у детей и подростков, проходивших амбулаторное лечение на базе ГУЗ «Гомельская центральная городская детская клиническая поликлиника», оценка состояния здоровья детей и подростков, перенесших COVID-19.

Материалы и методы. Проанализированы данные 2726 пациентов, находящихся на амбулаторном лечении за период с октября 2020 года по май 2022 года, из них 1450 (53,1%) — мальчики и 1276 (46,9%) — девочки ($p=0,042$).

Верификацию диагноза COVID-19 производили с помощью мазков в назофарингеальных смывах, взятых у пациентов методом ОТ-ПЦР. Для оценки степени клинических проявлений синдромов использовали наиболее выраженные проявления COVID-19: степень интоксикационного и катарального синдромов, лихорадки, одышки. Анализировались основные жалобы и симптомы новой коронавирусной инфекции, состояние ЭКГ, биохимические и клинические показатели крови, рентгенография органов грудной клетки. Для обработки данных использованы общепринятые статистические методы с применением программ STATISTICA 8.0, Microsoft Excel.

Результаты. Среди всех обратившихся пациентов с инфекцией COVID-19 минимальное количество отмечалось в возрастных группах до 1 года (1,1%) и 1–3 года (8,9%), удельный вес детей от 3 до 6 лет составил 15,5%, наибольший удельный вес составили дети 7–14 лет (50,0%) и 15–18 лет (24,5%). Заболевания детей в большинстве случаев происходили вследствие семейного контакта с инфицированными коронавирусной инфекцией по месту жительства. Наибольшее число заболеваний представлено легкими формами инфекции у 1787 пациентов (94,1%), среднетяжелые формы отмечались у 82 детей и составили 4,3% и бессимптомные формы имели 29 человек (1,5%). Количество обратившихся в 1–2-й день от начала заболевания не превысило 18,0%, наибольшее число обратившихся было на 6–7-е сутки от начала появления симптомов (34,9%). Медиана дня, на который обращались дети, составила 5-й день болезни [4,0;8,5], что соответствовало периоду разгара заболевания.

Основные жалобы и клинические проявления пациентов с легкой формой новой коронавирусной инфекции: у 1377 (77,1%) детей отмечалась выраженная слабость, у 816 (45,7%) — потливость, у 611 (34,2%) — лихорадка до 38 °С, у 561 (31,4%) — головная боль в сочетании с болезненностью в суставах и мышечными парестезиями, у 715 детей (40,0%) отмечалась аносмия. Специфических проявлений COVID-19 у детей с легкой формой заболевания нами обнаружено не было. Продолжительность течения легких форм заболевания составляла до 7 дней. Среди пациентов со средней степенью новой коронавирусной инфекции преобладали дети с избыточной массой тела и ожирением (ИМТ > 30), у них период выздоровления протекал медленно и затя-

гивался до 14 дней. Постковидный синдром отмечался у переболевших подростков возрастной группы 14–17 лет через 2–6 недель, в большинстве случаев у пациентов, имевших в анамнезе сопутствующую хроническую патологию сердечно-сосудистой системы и пищеварительного тракта (96,1%). Наиболее частыми были слабость (99%), тахикардия (60,0%), повышение АД (60,0%), ухудшение памяти (40,0%), нарушение сна (1,5%), длительный субфебрилитет (80,0%), увеличение глюкозы в крови (6,7%).

Заключение. Группами риска по развитию коронавирусной инфекции были дети с избыточной массой тела, наличием сопутствующей хронической патологии и возрастной группы 14–17 лет. У 96,7% пациентов выявлялась клиническая тетрада симптомов, включающая в себя выраженную слабость с нарушением сна, головную боль, значительную потливость, повышение температуры до 38,5 °С.

ПРАКТИКИ РОДИТЕЛЬСКОЙ ЗАБОТЫ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

Новикова Т.О., Пирогов Д.Г., Маликова Т.В., Мурза-Дер Г.А.

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

E-mail: fclimpsy@gmail.com

Ключевые слова: практики заботы; COVID-19; ребенок; родители; информирование; неопределенность.

Введение. В конце марта 2020 года люди переживали «напряженное чувство «тотальной не-надежности мира», неясности и размытости границ наличного бытия и неспособность влиять на ход собственной жизни. В этом смысле забота может пониматься как основополагающее отношение, раскрывающее специфику человеческого бытия-в-мире. В ситуации неопределенности забота родителей — это не только активность в отношении собственной жизни, но и заботливость по отношению к детям. В условиях пандемии COVID-19 (С-19) уязвимость ребенка ассоциируется с недостаточным пониманием опасности, с невниманием (в силу возраста) к соблюдению гигиенических мероприятий и поддержанию социальной дистанции. Информация о С-19 воспринимается родителями как негативная, и им необходимо решить для себя, насколько следует знакомить детей с этой информацией, каким образом изменившаяся реальность может / должна быть объяснена ребенку.

Целью настоящего исследования стало изучение практик родительской заботы и информирования детей в условиях пандемии С-19.

Материалы и методы. Эмпирическое исследование проводилось в период с 21 по 27 марта 2020 г. среди граждан РФ путем online-анкетирования. В исследовании приняли участие 302 родителя несовершеннолетних детей (253 женщины и 49 мужчин). Средний возраст респондентов составил $39,04 \pm 7,1$ года. В основном у респондентов 1–2 ребенка. У большинства респондентов дети младшего школьного и подросткового возраста. Ниже представлены результаты, полученные с помощью авторских шкал: 1) изменение повседневных практик заботы (внимание к гигиене и использованию средств индивидуальной защиты (СИЗ); забота о здоровье; ограничение социальных контактов и самоизоляция), 2) информирование детей о С-19.

Результаты. Основные изменения в практиках заботы связаны с увеличением внимания родителей к собственной гигиене и гигиене детей, особенно младшего возраста. В целом отмечается акцент респондентов на чистоте. Если раньше родители обращали внимание на тщательность уборки детского пространства, то в условиях пандемии тщательнее убирается весь дом.

Родители стали ограничивать своих детей от посещения мест массового скопления людей (73%). Более 40% опрошенных стали ограничивать поездки детей на общественном транспорте, ограничивали посещение детских образовательных учреждений. В большей степени ограничения социальных контактов и самоизоляция коснулись детей подросткового возраста.

43,4% респондентов указывают, что ограничивали контакты детей с родственниками. Более 50% опрошенных не допускали общения детей с лицами, приехавшими из-за границы. Респонденты также отмечают повышение внимания к состоянию собственного здоровья. Они стали внимательнее относиться к симптомам ОРВИ и при их возникновении ограничивали собственные социальные контакты.

Информация о С-19 не скрывалась от детей. Детям рассказывали о способах передачи заболевания (74,8%), а также о мерах по ограничению распространения С-19.

Выводы. Практики родительской заботы в условиях С-19 изменяются в зависимости от возраста детей: чем младше ребенок, тем больше внимания уделяется вопросам гигиены, чем старше, тем больше ограничиваются социальные контакты и социальная активность. Одной из практик заботы о детях выступает ограничение собственной свободы и внимание родителей к своему здоровью.

СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ, РОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID 19 ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Фадеева А.В., Емельянова А.В.

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

E-mail: emeljanova.nura@yandex.ru

Ключевые слова: дети; беременность с COVID-19.

Актуальность. Согласно опубликованным данным, подтвержденный лабораторно COVID-19 составил у детей 1–5% случаев от всех случаев заражения в мире. Состояние здоровья новорожденных, рожденных от матерей, инфицированных COVID-19 во время беременности, по данным исследователей: нуждались в интенсивной терапии в 3,1% случаев, респираторный дистресс-синдром наблюдался в 1,2% случаев среди новорожденных, в 1,2% случаев диагностировалась неонатальная пневмония.

Материалы и методы. В исследовании проанализированы данные медицинских карт детей первого года жизни, рожденных от матерей в 2020–2021 г., перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 во время беременности (основная группа, n=20), и детей, рожденных в период до пандемии (контрольная группа, n=20).

Результаты. В основной группе дети, рожденные в срок (38–41 нед) составили 90% случаев, недоношенные новорожденные (36 нед) 5%, переношенные (42 нед) 5%. В контрольной группе дети от срочных родов составили 95%, недоношенные (34 нед) 5%, фактов переношенности выявлено не было. Среди матерей основной группы 40% страдали гестационным сахарным диабетом.

Средний вес новорожденных детей в основной группе составил $3241,58 \pm 109,57$ г, в контрольной — $3420 \pm 178,67$ г. МУМТ в основной группе составил 7,07%, тогда как в контрольной группе 6,17%. Окружность головы у новорожденных основной группы составила $35,05 \pm 0,35$ см, в контрольной группе $33,94 \pm 0,60$ см.

В возрасте 1 месяц жизни средний вес детей основной группы составил $4467 \pm 192,3$ г, в контрольной группе $3912 \pm 256,0$ г. Окружность головы в возрасте 1 месяца жизни у детей основной группы соответствовала $36,96 \pm 0,58$ см, в контрольной группе $35,8 \pm 1,3$ см.

Дети основной группы имели дебют заболевания ОРВИ с возраста 2 нед жизни, тогда как дети из контрольной группы впервые заболевали ОРВИ с 5–6 месяцев.

В основной группе дети первого года жизни имели отставание в психомоторном развитии в 15,0% (n=3) случаев, тогда как в контрольной группе такие данные отсутствовали. Среди перенесенных заболеваний у детей основной группы преобладали аллергодерматит в 15,0% (n=3) случаев, заболевания органов дыхания в 10,0% (n=2) случаев. Множественные врожденные пороки развития (поликистоз почек, ДМЖП, ОАП, НК 0 ст) имелись у одного ребенка.

Выводы. Дети, рожденные от матерей, перенесших COVID-19, имеют группы риска по патологии центральной нервной системы, эндокринной системы, аллергическим заболеваниям и патологии органов дыхания.

ПРИМЕНЕНИЕ ТЕХНОЛОГИЙ ЗДОРОВЬЕСБЕРЕЖЕНИЯ В ИНКЛЮЗИВНОМ ДООУ В УСЛОВИЯХ COVID-19

Юрченко Т.И., Вечканова И.Г., Жукова А.Е.

ГБОУ «Детский сад № 83» Фрунзенского района, 192238, Санкт-Петербург, ул. Белы Куна, д. 20, к. 4, литера А

E-mail: dou083@edu-frn.spb.ru

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция; профилактика; дошкольное образовательное учреждение (ДООУ); вакцинация; изоляция; физкультурно-оздоровительная работа.

Актуальность. Одним из основных показателей работы ДООУ является здоровье воспитанников. Мониторинг заболеваемости, эффективная организация профилактических мероприятий входит в обязанности сотрудников детских садов. С целью снижения порога общей острой заболеваемости разрабатываются специализированные программы профилактики.

Цель. Предупреждение и снижение рисков распространения новой коронавирусной инфекции среди воспитанников и их семей, работников ДООУ в 2020/21 и в 2021/22 учебных годах.

Материалы и методы. Произведен анализ состояния здоровья детей на основании посещаемости, справок из поликлиники, выписок из медицинских карт. Применены методы математико-статистической обработки данных.

Результаты. Пандемия COVID-19 внесла существенные коррективы в нашу жизнь. В последние годы в работу всех ОУ были внесены значительные изменения. Следуя рекомендациям ВОЗ, СП 2.4.3648-20 от 28.09.2020 г. необходимо организовывать пребывание детей в строго определенной группе без перемещения по зданию. В нашем ДООУ общение воспитанников было ограничено и не выходило за пределы одной группы. Усилены санитарно-гигиенические меры профилактики согласно Приказу заведующего о санитарно-эпидемиологическом режиме и проведении дезинфекции. Введен утренний фильтр — двойная термометрия: в холлах у родителей и в группах у детей рекомендовано пользование эвакуационными выходами для разделения потоков и уменьшения контактов. Были исключены все мероприятия с массовым скоплением детей и родителей до весны 2022 г. Чтобы минимизировать контакт сотрудников из разных групп при получении пищи, составлено расписание получения еды строго по времени, чередуя 1, 2, 3-й этажи.

Работа медицинского блока была оптимизирована. Врачи проводили работу по своевременному выявлению заболевших и организовывали их незамедлительную изоляцию. Проводился дополнительный контроль за детьми и взрослыми в группах, где был выявлен COVID-19. С поликлиникой № 56 велось взаимодействие по вопросам наблюдения заболевших семей. Медицинский персонал четко контролировал организацию медицинского отвода детей от прививок, физических нагрузок и оздоровления в бассейне. Проводилась активная работа по проведению вакцинации сотрудников и родителей. На сентябрь 2021 г. количество привитых сотрудников составило 96%. В качестве профилактических мер все группы в течение года курсами посещали соляную пещеру, в помещениях работали бактерицидные облучатели, очистители, увлажнители воздуха.

Значительные изменения внесены в годовой учебный план, рабочую программу воспитания. С сентября 2021 г. введены два проекта: познавательно-исследовательский для старших дошкольников «Укрепляй иммунитет»; физкультурно-оздоровительный для детей всех возрастов «5 спутников здоровья».

По результатам медицинских статистических данных, обработанных главным врачом Н.А. Мяленковой, проведен сравнительный анализ общей острой заболеваемости воспитанников за 2 учебных года. Выявленные данные указывают на стабильность показателей общей заболеваемости — 1420 случаев на 615 воспитанников за 2020/21 учебный год против 1481 случая на 628 детей — за 2021/22 учебный год. При этом нельзя не отметить, что показатели оказались выше на 20 случаев по инфекции ветряной оспы, и на 114 — по НКВИ / COVID-19, при этом количество диагностируемых респираторных заболеваний и инфекций стало ниже на 74 случая.

Выводы. Вышеописанные меры позволили не допустить в 2021/22 учебном году закрытия групп на карантин, не увеличить порог общей заболеваемости, сохранить хороший уровень посещения. Оздоровительная, профилактическая, абилитационная работа в ДООУ успешно осуществляется в структуре междисциплинарного взаимодействия через интеграцию воспитательно-образовательного процесса с физкультурно-оздоровительной работой и при сотрудничестве с медицинскими специалистами.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

*Утв. приказом и.о. ректора
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России от 23.06.16*

НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРОМ

Условия настоящего Договора (далее «Договор») являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «Medicine: theory and practice / Медицина: теория и практика» (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР) свидетельство ПИ № ФС77-74239 от 02 ноября 2018 г., именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора.

Автор передает Редакции для издания авторский оригинал или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделах «Представление рукописи в журнал», «Оформление рукописи». При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals // Ann. Intern. Med. 1997; 126: 36–47).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие печатные или электронные средства

массовой информации. Представляя статью, автор всегда должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы и предоставить ссылки на предыдущую, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации. Не принимаются к печати статьи, представляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением «Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований».

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

Все статьи, в том числе статьи аспирантов и докторантов, публикуются бесплатно.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ В ЖУРНАЛ

Авторский оригинал принимает редакция. Подписанная Автором рукопись должна быть отправлена в адрес редакции по электронной почте на адрес annashapovalova@yandex.ru. Автор должен отправить конечную версию рукописи и дать файлу название, состоящее из фамилии первого автора и первых 2–3 сокращенных слов из названия статьи.

СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

К авторскому оригиналу необходимо приложить экспертное заключение о возможности опубликования в открытой печати (бланк можно запросить annashapovalova@yandex.ru).

Рукопись считается поступившей в Редакцию, если она представлена комплектно и оформлена в соответствии с описанными требованиями. Предварительное рассмотрение рукописи, не заказанной Редакцией, не является фактом заключения между сторонами издательского Договора.

При представлении рукописи в Журнал Авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе), а также другое финансовое или личное участие.

АВТОРСКОЕ ПРАВО

Редакция отбирает, готовит к публикации и публикует переданные Авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Авторский гонорар за публикации статей в Журнале не выплачивается. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

- 1) Редакции передается право на оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНТИ, РНИЦ и базах данных, распространение Журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации в интерактивном режиме любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке;
- 2) территория, на которой разрешается использовать авторский материал, — Российская Федерация и сеть Интернет;
- 3) срок действия Договора — 5 лет. По истечении указанного срока Редакция оставляет за собой, а Автор подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет;
- 4) Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с Автором заключать договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;
- 5) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настояще-

му Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц;

- 6) Автор оставляет за собой право использовать предоставленный по настоящему Договору авторский материал самостоятельно, передавать права на него по договору третьим лицам, если это не противоречит настоящему Договору;
- 7) Редакция предоставляет Автору возможность безвозмездного получения справки с электронными адресами его официальной публикации в сети Интернет;
- 8) при перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна.

ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА И ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО УСЛОВИЙ

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи данного Автора в журнале «Medicine: theory and practice / Медицина: теория и практика» и размещение его текста в сети Интернет. Заключением Договора со стороны Автора, т.е. полным и безоговорочным принятием Автором условий Договора, является передача Автором рукописи и экспертного заключения.

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

Статья должна иметь (НА РУССКОМ И АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКАХ):

1. Заглавие (Title) должно быть кратким (не более 120 знаков), точно отражающим содержание статьи.
2. Сведения об авторах (публикуются). Для каждого автора указываются: фамилия, имя и отчество, место работы, почтовый адрес места работы, e-mail. Фамилии авторов рекомендуется транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях.
3. Резюме (Abstract) (1500–2000 знаков, или 200–250 слов) помещают перед текстом статьи. Резюме не требуется при публикации рецензий, отчетов о конференциях, информационных писем.

Авторское резюме к статье является основным источником информации в отечественных и зарубежных информационных системах и базах данных, индексирующих журнал. Резюме доступно на сайте журнала «Medicine: theory and practice / Медицина: теория и практика» и индексируется сетевыми поисковыми системами. Из аннотации должна быть понятна суть исследования, нужно ли обращаться к полному тексту статьи для получения более подробной, интересующей его ин-

формации. Резюме должно излагать только существенные факты работы.

Рекомендуемая структура как аннотации, так и самой статьи IMRAD (для оригинальных исследований структура обязательна): введение (Introduction), материалы и методы (Materials and methods), результаты (Results), обсуждение (Discussion), выводы (Conclusion). Предмет, тему, цель работы нужно указывать, если они не ясны из заглавия статьи; метод или методологию проведения работы целесообразно описывать, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы. Объем текста авторского резюме определяется содержанием публикации (объемом сведений, их научной ценностью и/или практическим значением) и должен быть в пределах 200–250 слов (1500–2000 знаков).

4. Ключевые слова (Key words) от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи, помещаются под резюме с подзаголовком «ключевые слова». Используйте термины из списка медицинских предметных заголовков (Medical Subject Headings), приведенного в Index Medicus (если в этом списке еще отсутствуют подходящие обозначения для недавно введенных терминов, подберите наиболее близкие из имеющихся). Ключевые слова разделяются точкой с запятой.

5. Литература (References). Список литературы должен представлять полное библиографическое описание цитируемых работ в соответствии с NLM (National Library of Medicine) Author A. A., Author B. B., Author C. C. Title of article. Title of Journal. 2005;10(2):49–53. Фамилии и инициалы авторов в пристатейном списке приводятся в алфавитном порядке, сначала русского, затем латинского алфавита. В описании указываются ВСЕ авторы публикации. Библиографические ссылки в тексте статьи даются цифрой в квадратных скобках. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

Книга: Автор(ы) название книги (знак точка) место издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания.

Если в качестве автора книги выступает редактор, то после фамилии следует ред.

Преображенский Б. С., Темкин Я. С., Лихачев А. Г. Болезни уха, горла и носа. М.: Медицина; 1968.

Радзинский В. Е., ред. Перинеология: учебное пособие. М.: РУДН; 2008.

Brandenburg J. H., Ponti G. S., Worring A. F. eds. Vocal cord injection with autogenous fat. 3rd ed. NY: Mosby; 1998.

Глава из книги: Автор (ы) название главы (знак точка) В кн.: или In: далее описание книги [Автор (ы) название книги (знак точка) место издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания] (двоеточие) стр. от и до.

Коробков Г. А. Темп речи. В кн.: Современные проблемы физиологии и патологии речи: сб. тр. Т. 23. М.; 1989: 107–11.

Статья из журнала

Автор (ы) название статьи (знак точка) название журнала (знак точка) год издания (знак точка с запятой) том (если есть в круглых скобках номер журнала) затем знак (двоеточие) страницы от и до.

Кирющенков А. П., Совчи М. Г., Иванова П. С. Поликистозные яичники. Акушерство и гинекология. 1994; N 1: 11–4.

Brandenburg J. H., Ponti G. S., Worring A. F. Vocal cord injection with autogenous fat: a long-term magnetic resonance. Laryngoscope. 1996; 106 (2, pt 1): 174–80.

Тезисы докладов, материалы научных конф.

Бабий А. И., Левашов М. М. Новый алгоритм нахождения кульминации экспериментального нистагма (миниметрия). III съезд оториноларингологов Респ. Беларусь: тез. докл. Минск; 1992: 68–70.

Салов И. А., Маринушкин Д. Н. Акушерская тактика при внутриутробной гибели плода. В кн.: Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». М.; 2000; ч. 1: 516–9.

Авторефераты

Петров С. М. Время реакции и слуховая адаптация в норме и при периферических поражениях слуха. Автореф. дис... канд. мед. наук. СПб.; 1993.

Описание Интернет-ресурса

Щеглов И. Насколько велика роль микрофлоры в биологии вида-хозяина? Живые системы: научный электронный журнал. Доступен по: http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576 (дата обращения 02.07.2012).

Kealy M. A., Small R. E., Liamputtong P. Recovery after caesarean birth: a qualitative study of women's accounts in Victoria, Australia. BMC Pregnancy and Childbirth. 2010. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/10/47/>. (accessed 11.09.2013)

Для всех статей, имеющих DOI, индекс необходимо указывать в конце библиографического описания.

По новым правилам, учитывающим требования международных систем цитирования, библиографические списки (References) входят в англоязычный блок статьи и, соответственно, должны даваться не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом). Поэтому авторы статей должны давать список литературы в двух вариантах: один на языке оригинала (русскоязычные источники кириллицей, англоязычные латиницей), как было принято ранее, и отдельным блоком тот же список литературы (References) в романском алфавите для Scopus и других международных баз данных, повторяя в нем все источники литературы, независимо от того, имеются ли среди них иностранные. Если в списке есть ссылки на иностранные публикации, они полностью повторяются в списке, готовящемся в романском алфавите.

В романском алфавите для русскоязычных источников требуется следующая структура библиографической ссылки: автор(ы) (транслитерация), перевод названия книги или статьи на английский язык, название источника (транслитерация), выходные данные в цифровом формате, указание на язык статьи в скобках (in Russian).

Технология подготовки ссылок с использованием системы автоматической транслитерации и переводчика.

На сайте <http://www.transliter.ru> можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу. Программа очень простая.

1. Входим на сайт, вставляем в специальное поле весь текст библиографии на русском языке и нажимаем кнопку «в транслит».
2. Копируем транслитерированный текст в готовящийся список References.
3. Переводим с помощью автоматического переводчика название книги, статьи, постановления и т.д. на английский язык, переносим его в готовящийся список. Перевод, безусловно, требует редактирования, поэтому данную часть необходимо готовить человеку, понимающему английский язык.
4. Объединяем описания в соответствии с принятыми правилами и редактируем список.
5. В конце ссылки в круглых скобках указывается (in Russian). Ссылка готова.

Примеры транслитерации русскоязычных источников литературы для англоязычного блока статьи

Книга: Avtor (y) Nazvanie knigi (znak tochka) [The title of the book in english] (znak tochka)

Mesto izdaniya (dvoetochie) Nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya.

Preobrazhenskiy B. S., Temkin Ya. S., Likhachev A. G. Bolezni ukha, gorla i nosa. [Diseases of the ear, nose and throat]. M.: Meditsina; 1968. (in Russian).

Radzinskiy V. E., ed. Perioneologiya: uchebnoe posobie. [Perineology tutorial]. M.: RUDN; 2008. (in Russian).

Глава из книги: Avtor (y) Nazvanie glavy (znak tochka) [The title of the article in english] (znak tochka) In: Avtor (y) Nazvanie knigi (znak tochka) Mesto izdaniya (dvoetochie) Nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya]. (dvoetochie) stranisi ot i do.

Korobkov G. A. Temp rechi. [Rate of speech]. V kn.: Sovremennye problemy fiziologii i patologii rechi: sb. tr. T. 23. M.; 1989: 107–11. (in Russian).

Статья из журнала: Avtor (y) Nazvanie stat'i (znak tochka) [The title of the article in english] (znak tochka) Nazvanie zhurnala (znak tochka) god izdaniya (znak tochka s zapyatoy) tom (esli est' v kruglykh skobkakh nomer zhurnala) zatem (znak dvoetochie) stranitsy ot i do.

Kiryushchenkov A. P., Sovchi M. G., Ivanova P. S. Polikistoznye yaichniki. [Polycystic ovary]. Akusherstvo i ginekologiya. 1994; N 1: 11–4. (in Russian).

Тезисы докладов, материалы научных конф.

Babiy A. I., Levashov M. M. Novyy algoritm nakhozheniya kul'minatsii eksperimental'nogo nistagma (minimetriya). [New algorithm of finding of the culmination experimental nystagmus (minimetriya)]. III s'ezd otorinolaringologov Resp. Belarus': tez. dokl. Minsk; 1992: 68–70. (in Russian).

Salov I. A., Marinushkin D. N. Akusherskaya taktika pri vnutriutrobnoy gibeli ploda. [Obstetric tactics in intrauterine fetal death]. V kn.: Materialy IV Rossiyskogo foruma «Mat' i ditya». M.; 2000; ch.1:516–9. (in Russian).

Авторефераты

Petrov S. M. Vremya reaktsii i slukhovaya adaptatsiya v norme i pri perifericheskikh porazheniyakh slukha. [Time of reaction and acoustical adaptation in norm and at peripheral defeats of hearing]. PhD thesis. SPb.; 1993. (in Russian).

Описание Интернет-ресурса

Shcheglov I. Naskol'ko velika rol' mikroflory v biologii vida-khozyaina? [How great is the microflora role in type-owner biology?]. Zhivye sistemy: nauchnyy elektronnyy zhurnal. Available at: http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576 (accessed 02.07.2012). (in Russian).

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.

Остальные материалы предоставляются либо на русском, либо на английском языке, либо на обоих языках по желанию.

Структура основного текста статьи.

Введение, изложение основного материала, заключение, литература. Для оригинальных исследований — введение, методика, результаты исследования, обсуждение результатов, литература (IMRAD).

В разделе «методика» обязательно указываются сведения о статистической обработке экспериментального или клинического материала. Единицы измерения даются в соответствии с Международной системой единиц — СИ. Фамилии иностранных авторов, цитируемые в тексте рукописи, приводятся в оригинальной транскрипции.

Объем рукописей.

Объем рукописи обзора не должен превышать 25 стр. машинописного текста через два интервала, 12 кеглем (включая таблицы, список литературы, подписи к рисункам и резюме на английском языке), поля не менее 25 мм. Нумеруйте страницы последовательно, начиная с титульной. Объем рукописи статьи экспериментального характера не должен превышать 15 стр. машинописного текста; кратких сообщений (писем в редакцию) — 7 стр.; отчетов о конференциях — 3 стр.; рецензий на книги — 3 стр. Используйте колонтитул — сокращенный заголовок и нумерацию страниц, для помещения вверху или внизу всех страниц статьи.

Иллюстрации и таблицы. Число рисунков рекомендуется не более 5. В подписях под рисунками должны быть сделаны объяснения значений всех кривых, букв, цифр и прочих условных обозначений. Все графы в таблицах

должны иметь заголовки. Повторять одни и те же данные в тексте, на рисунках и в таблицах не следует. Рисунки, схемы, фотографии должны быть представлены в расчете на печать в черно-белом виде или уровнями серого в точечных форматах tif, bmp (300–600 dpi), или в векторных форматах pdf, ai, eps, cdr. При оформлении графических материалов учитывайте размеры печатного поля Журнала (ширина иллюстрации в одну колонку — 90 мм, в две — 180 мм). Масштаб 1:1.

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала на каждую опубликованную статью вне зависимости от числа авторов. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородным Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора по запросу от автора. Экземпляры спецвыпусков не отправляются авторам.

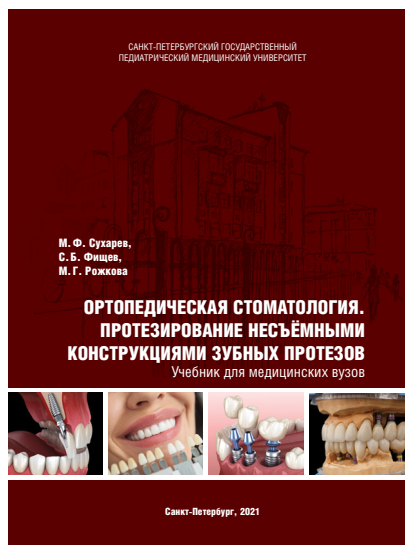
АДРЕС РЕДАКЦИИ

194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2
e-mail: annashapovalova@yandex.ru.

ИЗДАТЕЛЬСТВО ПЕДИАТРИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ПРЕДСТАВЛЯЕТ

ОРТОПЕДИЧЕСКАЯ СТОМАТОЛОГИЯ. ПРОТЕЗИРОВАНИЕ НЕСЪЕМНЫМИ КОНСТРУКЦИЯМИ ЗУБНЫХ ПРОТЕЗОВ

М. Ф. Сухарев, С. Б. Фицев, М. Г. Рожкова



Учебник соответствует программе Министерства здравоохранения Российской Федерации по ортопедической стоматологии, предназначен и будет полезным для преподавателей курсов и стоматологических кафедр, студентов стоматологических факультетов, ординаторов, аспирантов, врачей-стоматологов.

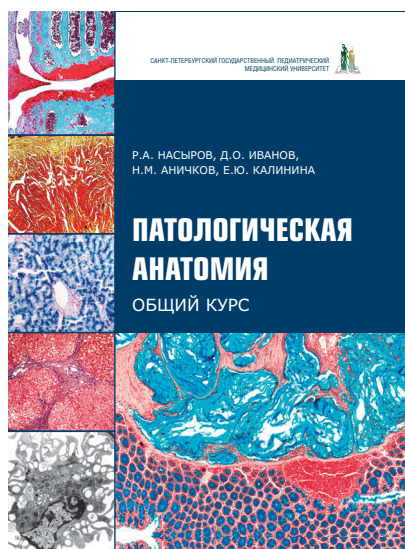
Авторы будут признательны за критические замечания и дополнения.

Твердый переплет, цветные иллюстрации, 464 страницы.

Приобрести издание можно в интернет-магазине Лабиринт:
<https://www.labirint.ru/books/877708/>

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ. ОБЩИЙ КУРС

Р.А. Насыров, Д.О. Иванов, Н.М. Аничков, Е.Ю. Калинина



В общем курсе патологической анатомии (клинической патоморфологии) рассмотрены вопросы общей патологической анатомии: методы исследования в патоморфологии, повреждение и гибель клеток и тканей, в том числе старение; нарушения кровообращения и иных сред организма, воспаление, репарация и регенерация, заживление ран, иммунная патология, адаптация, патология роста клеток и их дифференцировки, опухоли, генетические заболевания, учение о диагнозе в патологической анатомии, патология и факторы окружающей среды, патология, вызванная питанием, констатация смерти и др.

Учебник рассчитан на студентов-медиков всех факультетов, а также на врачей, интересующихся вопросами общей патологической анатомии.

Твердый переплет, цветные иллюстрации, 280 страниц.

Приобрести издание можно в интернет-магазине Лабиринт:
<https://www.labirint.ru/books/777658/>

ИЗДАТЕЛЬСТВО ПЕДИАТРИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ПРЕДСТАВЛЯЕТ

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Под ред. акад. РАН А.В. Шаброва



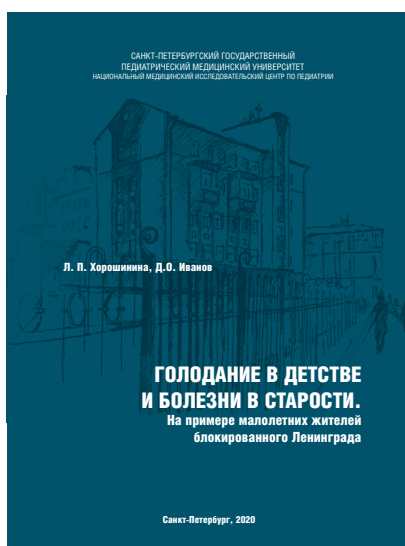
Монография посвящена одной из ведущих проблем современного здравоохранения — метаболическому синдрому. Представлены исторические аспекты изучения метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний сердечно-сосудистой системы, критерии диагностики, эпидемиологические данные, проанализирована роль таких факторов, как микробиом кишечника, адипокины, оксидативный стресс, нарушение пищевого поведения в патогенезе метаболического синдрома. Рассмотрено влияние метаболического синдрома на бронхолегочную патологию, гастроэнтерологическую патологию, половые дисфункции. Описаны перспективные методы обследования пациентов с метаболическим синдромом, современные подходы к терапии. Монография будет интересна врачам терапевтических специальностей, научным работникам, преподавателям, аспирантам, студентам медицинских вузов.

Твердый переплет, 496 страниц.

Приобрести издание можно в интернет-магазине Лабиринт:
<https://www.labirint.ru/books/777643/>

ГОЛОДАНИЕ В ДЕТСТВЕ И БОЛЕЗНИ В СТАРОСТИ

Л.П. Хорошнина, Д.О. Иванов



Книга посвящена малоизученным медицинским проблемам у людей старших возрастных групп, переживших в детстве длительные периоды голодания. Авторами изучаются отдаленные последствия длительного голодания детей и подростков в блокированном Ленинграде (1941–1944). Литературный обзор и полученные данные свидетельствуют об особенностях соматических заболеваний у бывших малолетних жителей блокадного Ленинграда, ставших ныне взрослыми. Книга переиздается повторно, текст её дополнен и исправлен.

Издание может быть интересно патологам, врачам-клиницистам, специалистам по организации здравоохранения и всем гражданам, интересующимся историей блокады Ленинграда.

2-е издание, переработанное и дополненное.

Твердый переплет, 176 страниц.

Приобрести издание можно в интернет-магазине Лабиринт:
<https://www.labirint.ru/books/777647/>
