

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

№ 26 / 2023



Modern
POLYCLINIC

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

Современная ПОЛИКЛИНИКА (2)



- Оригинальные статьи
- Клинические исследования
- Школа практикующих врачей
- Конгрессы, конференции
- Новости медицины



www.medalfavit.ru
www.med-alphabet.com

Научный сайт журнала
www.med-alfavit.com

Медицинский портал
издательства
www.medalfavit.ru

Издательство медицинской
литературы

ООО «Альфамед»
+7 (495) 616-48-00

medalfavit@mail.ru
Россия, 129515, Москва, а/я 94

Учредитель и главный редактор
издательства
Татьяна Владимировна Синица

Адрес редакции
Москва, ул. Академика
Королева, 13, стр. 1, оф. 720 Б

Главный редактор журнала
Сергей Сергеевич Петриков
д.м.н., проф., член-корр. РАН

Руководитель проекта
«Современная поликлиника»
klimova.medalfavit@mail.ru

Технический редактор
Александр Сергеевич Савельев

Руководитель отдела
продвижения, распространения
и выставочной деятельности
Борис Борисович Будович
medalfavit_pr@mail.ru

Журнал включен в перечень ВАК.
Публикуемые материалы могут
не отражать точку зрения редакции.
Исключительные (имущественные)
права с момента получения
материалов принадлежат редакции
журнала «Медицинский алфавит».
Любое воспроизведение материалов
и иллюстраций допускается
с письменного разрешения издателя
и указанием ссылки на журнал.
Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных
материалов. К публикации
принимаются статьи, подготовленные
в соответствии с правилами
редакции.

За точность сведений
об авторах, правильность цитат
и библиографических данных
ответственность несут авторы.
В научной электронной библиотеке
elibrary.ru доступны полные тексты
статей. Каждой статье присвоен
идентификатор цифрового
объекта DOI.

Журнал зарегистрирован
Министерством РФ по делам
печати, теле-, радиовещания
и средств массовых коммуникаций.
Свидетельство о регистрации
средства массовой информации
ПИ № 77-11514 от 04.01.2002.

Подписка: на портале
www.medalfavit.ru, e-mail: podpiska.ma@mail.ru, «Почта России»,
«Урал-Пресс» индекс 014517.

Периодичность: 36 номеров в год.

Подписано в печать 28.10.2023.

Формат А4. Цена договорная.

© Медицинский алфавит, 2023

Содержание

7 Психокогнитивная дисфункция у коморбидных больных в постковидном периоде

Л. Д. Хидирова, А. А. Старичкова, В. Л. Лукинов

13 Эффективность метабиотиков в лечении острых респираторных заболеваний

Н. В. Барышникова

21 Остеопороз и композиционный состав тела у больных пожилого и старческого возраста с ампутированными нижними конечностями

С. В. Тополянская, Л. И. Бубман, Д. С. Кошурников, В. В. Карпов, А. И. Нечаев, С. О. Хан, К. А. Лыткина, Г. Г. Мелконян, Л. И. Дворецкий, С. А. Рачина

27 Отдаленные последствия химиотерапии у пациентов, перенесших острый лейкоз в детском возрасте

Н. В. Орлова, Н. Д. Карселадзе, О. А. Тиганова, Л. И. Ильенко

31 Анализ факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у трудовых мигрантов с острым коронарным синдромом

Н. В. Щепетин, Н. В. Орлова, Ю. Н. Федулаев, С. Э. Аракелов, И. Ю. Титова

35 Анализ влияния интенсивной терапии недоношенных на развитие ретинопатии новорожденных

А. И. Лопатин, В. В. Андреев, Н. А. Пасатецкая, М. Г. Соколова, Е. В. Лопатина

41 Влияние амиодарона на спектральные показатели вариабельности сердечного ритма у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий

О. Т. Богова, А. В. Свириденко, С. С. Пузин, А. С. Маркова, С. Н. Пузин

46 Изучение приверженности к физической активности студентов медицинского университета

С. А. Сапожников

52 Подписка

Журнал «Медицинский алфавит» включен в перечень научных рецензируемых изданий, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук (II квартал) по специальностям:

- 3.1.4 Акушерство и гинекология (медицинские науки),
- 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки),
- 3.1.7. Стоматология (медицинские науки),
- 3.1.9. Хирургия (медицинские науки),
- 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки),
- 3.1.20. Кардиология (медицинские науки),
- 3.1.23. Дерматовенерология (медицинские науки),
- 3.1.24. Неврология (медицинские науки),
- 3.1.27. Ревматология (медицинские науки),
- 3.1.29. Пульмонология (медицинские науки),
- 3.2.1. Гигиена (медицинские науки),
- 3.2.2. Эпидемиология (медицинские науки),
- 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки),

- 3.1.2. Челюстно-лицевая хирургия (медицинские науки),
- 3.1.17. Психиатрия и наркология (медицинские науки),
- 3.1.19. Эндокринология (медицинские науки),
- 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки),
- 3.1.22. Инфекционные болезни (медицинские науки),
- 3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки),
- 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология (медицинские науки),
- 3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия (медицинские науки).

В связи с продвижением контента журнала в международном научном сообществе и расширением его индексирования в наукометрических базах данных Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref и т.п., просим оформлять ссылки для цитирования строго по образцу.

Образец для цитирования: Остроумова О. Д., Аляутдинова И. А., Остроумова Т. М., Ебзеева Е. Ю., Павлова Е. Е. Выбор оптимальной стратегии церебропротекции у полиморбидного пациента, перенесшего инсульт. Медицинский алфавит. 2020; (2): 15–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-2-15-19>



Journal's Website

www.med-alphabet.com

Publishing House's Website

www.medalfavit.ru

Founder and Editor-in-Chief

Tatyana Siniitska

Alfmed Publishing

+7 (495) 616-4800

medalfavit@mail.ru

Box 94, Moscow, 129515, Russia

Editorial Office

Office 720, Bldg. 1, 13

Academician Korolev Str.,

Moscow, Russia

Editor-in-Chief

Sergey Petrikov

Corr. Member of RAS, Doctor

of Medical Sciences (habil.), Professor

'Modern Polyclinic' Project Manager

klimova.medalfavit@mail.ru

Technical Editor

Alexander Savelyev

Promotion and Distribution

Boris Budovich

medalfavit_pr@mail.ru

The Medical Alphabet is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences. Authors' materials do not necessarily reflect the opinion of the Editorial Office.

All exclusive (property) rights on materials printed belong to the Editorial Office from the time of their receipt. Any reproduction of materials is allowed with a reference to the Medical Alphabet after a written permission of the publisher.

The Editorial Office is not responsible for the content of ads. Only articles prepared in accordance with the Editorial Office's rules are accepted for publication. Authors are responsible for the accuracy of information, the correctness of citations and bibliographic data.

The full texts of our articles are available at elibrary.ru. DOI is assigned to each article. Registered at the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage. Registration ПИ № 77-11514 of 04.01.2002.

Frequency of publication: 36 issues per year.

Subscription: podpiska.ma@mail.ru
Free price.

Signed for press: 28 October 2023.

© 2023 Medical Alphabet

Contents

- 7 **Psychocognitive dysfunction in comorbid patients in the post-COVID period**
L. D. Khidirova, A. A. Starichkova, V. L. Lukinov
- 13 **The effectiveness of metabiotics in the treatment of acute respiratory diseases**
N. V. Baryshnikova
- 21 **Osteoporosis and body composition in old patients with amputated lower limbs**
S. V. Topolyanskaya, L. I. Bubman, D. S. Koshurnikov, V. V. Karpov, S. O. Khan, A. I. Nechaev, K. A. Lytkina, G. G. Melkonyan, L. I. Dvoretzkiy, S. A. Ratchina
- 27 **Long-term effects of chemotherapy in patients with acute leukemia in childhood**
N. V. Orlova, N. D. Karseladze, O. A. Tiganova, L. I. Ilyenko
- 31 **Analysis of risk factors for cardiovascular diseases in migrant workers with acute coronary syndrome**
N. V. Shchepetin, N. V. Orlova, Yu. N. Fedulaev, S. E. Arakelov, I. Yu. Titova
- 35 **Analysis of the effect of intensive therapy of premature infants on the development of neonatal retinopathy**
A. I. Lopatin, V. V. Andreev, N. A. Pasatetskaya, M. G. Sokolova, E. V. Lopatina
- 41 **The effect of amiodarone on the spectral parameters of heart rate variability in patients with various forms of atrial fibrillation**
O. T. Bogova, A. V. Sviridenko, S. S. Puzin, A. S. Markova, S. N. Puzin
- 46 **Studying the commitment to physical activity of medical university students**
S. A. Sapozhnikov
- 52 **Subscription**

The Medical Alphabet is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences (II q) in the following specialties:

- 3.1.4 Obstetrics and gynecology (Medical sciences),
- 3.1.6 Oncology, radiation therapy (Medical sciences),
- 3.1.7 Dentistry (Medical sciences),
- 3.1.9 Surgery (Medical sciences),
- 3.1.18 Internal medicine (Medical sciences),
- 3.1.20 Cardiology (Medical sciences),
- 3.1.23 Dermatovenereology (Medical sciences),
- 3.1.24 Neurology (Medical sciences),
- 3.1.27 Rheumatology (Medical sciences),
- 3.1.29 Pulmonology (Medical sciences),
- 3.2.1 Hygiene (Medical sciences),
- 3.2.2 Epidemiology (Medical sciences),
- 3.3.8 Clinical laboratory diagnostics (Medical sciences),
- 3.1.2 Oral and maxillofacial surgery (Medical sciences),
- 3.1.17 Psychiatry and narcology (Medical sciences),

- 3.1.19 Endocrinology (Medical sciences),
- 3.1.21 Pediatrics (Medical sciences),
- 3.1.22 Infectious diseases (Medical sciences),
- 3.1.25 Radiation diagnostics (Medical sciences),
- 3.1.30 Gastroenterology and dietology (Medical sciences),
- 3.1.33 Rehabilitation medicine, sports medicine, exercise therapy, balneology and physiotherapy (Medical sciences).

Due to promotion of the journal's content in the international scientific community and indexing it in scientific databases i.e., Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref, etc., we ask authors to provide links for citations according to the sample.

Citation sample: Ostroumova O. D., Alyautdinova I. A., Ostroumova T. M., Ebzeeva E. Yu., Pavleeva E. E. Choosing optimal cerebroprotection strategy for polymorbid stroke patient. *Medical alphabet*. 2020; (2): 15–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-2-15-19>

Главный редактор журнала

Петриков Сергей Сергеевич, д.м.н., проф., член-корр. РАН,
директор ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» (Москва)

Редакционный совет журнала

Акимкин Василий Геннадьевич («Эпидемиология, инфекционные болезни, гигиена»), д.м.н., проф., акад. РАН, директор ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (Москва)

Артамонова Елена Владимировна («Диагностика и онкотерапия»), д.м.н., проф., НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ (Москва)

Бабаева Аида Руфатовна («Ревматология»), д.м.н., проф., кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Волгоград)

Балан Вера Ефимовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., вице-президент Российской ассоциации по менопаузе, ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии» (Москва)

Барбараш Ольга Леонидовна («Коморбидные состояния»), д.м.н., проф., ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (Кемерово)

Берестень Наталья Федоровна («Современная функциональная диагностика»), д.м.н., проф., кафедра клинической физиологии и функциональной диагностики Академического образовательного центра фундаментальной и трансляционной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ (Москва)

Голубев Валерий Леонидович («Неврология и психиатрия»), д.м.н., проф., кафедра нервных болезней ФППОВ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Москва)

Евдокимов Евгений Александрович («Неотложная медицина»), д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, почетный зав. кафедрой анестезиологии и неотложной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Круглова Лариса Сергеевна («Дерматология»), д.м.н., проф., ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (Москва)

Кузнецова Ирина Всеволодовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., кафедра акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Москва)

Кулаков Анатолий Алексеевич («Стоматология»), д.м.н., проф., акад. РАН, отделение клинической и экспериментальной имплантологии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИ стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава РФ (Москва)

Минушкин Олег Николаевич («Практическая гастроэнтерология»), д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России (Москва)

Орлова Наталья Васильевна («Современная поликлиника»), д.м.н., проф., кафедра поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ (Москва)

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ (Москва)

Падюков Леонид Николаевич, проф. отделения ревматологии медицинского отдела Каролинского института (г. Стокгольм, Швеция)

Сандриков Валерий Александрович, акад. РАН, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» (Москва)

Щербо Сергей Николаевич («Современная лаборатория»), д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Москва)

Редакционная коллегия серии «Современная поликлиника»

Главный редактор серии «Современная поликлиника»

Орлова Наталья Васильевна (Москва), д.м.н., врач высшей категории, проф. кафедры факультетской терапии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, гл. терапевт ЮВАО Москвы

Барбараш Ольга Леонидовна (г. Кемерово), д.м.н., проф., член-корр. РАН, директор ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

Бодня Ольга Сергеевна (Москва), к.м.н., доцент кафедры клинической аллергологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Верткин Аркадий Львович (Москва), д.м.н., проф., заслуженный деятель науки РФ, зав. кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Визель Александр Андреевич (г. Казань), д.м.н., проф., заслуженный врач и лауреат Государственной премии Республики Татарстан, зав. кафедрой фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «КГМУ» г. Казань

Воробьева Ольга Владимировна (Москва), д.м.н., проф. кафедры нервных болезней ИПО ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Гендлин Геннадий Ефимович (Москва), д.м.н., проф. кафедры госпитальной терапии № 2 ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Громова Ольга Алексеевна (Москва), д.м.н., проф., клинический фармаколог, научный руководитель Института фармакоинформатики ФГУ «Федеральный исследовательский центр „Информатика и управление“» РАН

Журавлева Марина Владимировна (Москва), д.м.н., проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Корсунская Ирина Марковна (Москва), д.м.н., проф. ГБУЗ «Московский НПЦ дерматовенерологии и косметологии ДЗ Москвы»

Мкртумян Ашот Мусаелович (Москва), д.м.н., проф., заслуженный врач России, зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Никифорова Галина Николаевна (Москва), д.м.н., проф. кафедры болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Остроумова Ольга Дмитриевна (Москва), д.м.н., проф. кафедры факультетской терапии и пропедевтики внутренних болезней, проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Остроумова Татьяна Максимовна (Москва), к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Свиштукин Валерий Михайлович (Москва), д.м.н., проф., гл. внештатный оториноларинголог Центрального федерального округа России, зав. кафедрой болезней уха, горла и носа ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Сизова Жанна Михайловна (Москва), д.м.н., проф., зав. кафедрой медико-социальной экспертизы и поликлинической терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Стрюк Раиса Ивановна (Москва), д.м.н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Чесникова Анна Ивановна (г. Ростов-на-Дону), д.м.н., проф. кафедры внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВО «РГМУ» Минздрава России

Editor-in-Chief

Petrikov S.S., Doctor of Medical Sciences (habil.), professor,
director of Research Institute of Emergency Care n.a. N.V. Sklifosovsky (Moscow, Russia)

Editorial Board

Akimkin V.G. (*Epidemiology, Infectious diseases, Hygiene*), DMSci (habil.), professor, RAS acad., Central Research Institute of Epidemiology (Moscow, Russia)

Artamonova E.V. (*Diagnostics and Oncotherapy*), DM Sci, professor, National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin (Moscow, Russia)

Babaeva A.R. (*Rheumatology*), DM Sci, professor, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

Balan V.E. (*Modern Gynecology*), DM Sci, professor, Vice President of the Russian Menopause Association, Moscow Regional Research Institute for Obstetrics and Gynecology (Moscow, Russia)

Barbarash O.L. (*Comorbid States*), DM Sci, professor, Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

Beresten N.F. (*Modern Functional Diagnostics*), DM Sci, professor, Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Golubev V.L. (*Neurology and Psychiatry*), DM Sci, professor, First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov (Moscow, Russia)

Evdokimov E.A. (*Emergency Medicine*), DM Sci, professor, Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Kruglova L.S. (*Dermatology*), DM Sci, professor, Central State Medical Academy of the Administrative Dept of the President of Russia (Moscow, Russia)

Kuznetsova I.V. (*Modern Gynecology*), DM Sci, professor, First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov (Moscow, Russia)

Kulakov A.A. (*Dentistry*), DM Sci, professor, RAS corr. member, Central Research Institute of Dental and Maxillofacial Surgery (Moscow, Russia)

Minushkin O.N. (*Practical Gastroenterology*), DM Sci, professor, Central State Medical Academy of the Administrative Dept of the President of Russia (Moscow, Russia)

Orlova N.V. (*Modern Polyclinic*), DM Sci, professor, Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov (Moscow, Russia)

Ostroumova O.D., DM Sci, professor, Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Padyukov L.N., professor, Karolinska Institute (Stockholm, Sweden)

Sandrikov V.A., RASci acad., Russian Scientific Centre for Surgery n.a. acad. B.V. Petrovsky (Moscow, Russia)

Scherbo S.N. (*Modern Laboratory*), DM Sci, professor, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Editorial Board of 'Modern Polyclinic' series

Editor-in-Chief of 'Modern Polyclinic' series

Orlova N.V., DMSci, MD of highest category, prof. at Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, chief therapist of the South-East Administrative District of Moscow, Moscow, Russia

Barbarash O.L., DM Sci, prof., corr. Member of RAS, director of Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

Bodnya O.S., PhD Med, associate prof. at Russian Medical Academy for Postgraduate Continuous Education, Moscow, Russia

Vertkin A.L., DM Sci, prof., Honored Scientist of Russia, head of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medicine Dept. of Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

Vizel A.A., DM Sci, prof., Honored DM and laureate of the State Prize of the Republic of Tatarstan, head of Phthisiopulmonology Dept. of Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Vorobieva O.N., DM Sci, prof. at First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Moscow, Russia

Gendlin G.E., DM Sci, prof. at Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

Gromova O.A., DM Sci, prof., clinical pharmacologist, scientific director of Institute of Pharmacoinformatics at Federal Research Centre 'The Informatics and Management', Moscow, Russia

Zhuravlyova M.V., DM Sci, prof. at First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Moscow, Russia

Korsunskaya I.M., DM Sci, prof. at Moscow Scientific and Practical Centre for Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

Mkrtumyan A.M. DM Sci, prof., Honored DM of Russia, head of Endocrinology and Diabetology Dept. of Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

Nikiforova G.N., DM Sci, prof. at Nervous Diseases and Neurosurgery Dept. of First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Moscow, Russia

Ostroumova O.D., DM Sci, prof. at Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

Ostroumova T.M., PhD Med, assistant at Nervous Diseases and Neurosurgery Dept. of First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Moscow, Russia

Svistushkin V.M., DM Sci, prof., chief freelance otorhinolaryngologist of the Central Federal District of Russia, head of Ear, Throat and Nose Diseases Dept. of First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Moscow, Russia

Sizova Zh.M., DM Sci, prof. at First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Moscow, Russia

Stryuk R.I., DMSci, prof. at Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

Chesnikova A.I., DMSci, prof. at Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Психокогнитивная дисфункция у коморбидных больных в постковидном периоде

Л. Д. Хидирова^{1, 2}, А. А. Старичкова³, В. Л. Лукинов⁴

¹ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

² ГБУЗ «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер», Новосибирск, Россия

³ ГБУЗ НСО «Новосибирский областной госпиталь № 2 ветеранов войн», Новосибирск, Россия

⁴ ФГБОУ ВО «Сибирский государственный университет телекоммуникаций и информатики», Новосибирск, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. В настоящее время психопатологические симптомы отмечаются у трети переболевших коронавирусной инфекцией COVID-19, согласно опубликованным систематическим обзорам.

Цель исследования. Изучить психокогнитивную функцию у коморбидных больных в зависимости от перенесенной коронавирусной инфекции, вызываемой SARS-CoV-2.

Материалы и методы. В обсервационное аналитическое когортное исследование было включено 223 пациента с фибрилляцией предсердий (ФП) и коморбидностью (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет 2 типа) в возрасте 60–74 лет, которые были разделены на 2 группы: 1-я – 123 пациента без COVID-19 и 2-я – 110 пациентов с перенесенным COVID-19 в анамнезе и наличием постковидного синдрома (ПКС). Группа пациентов с перенесенным COVID-19 в анамнезе ретроспективно была разделена на 2 группы в зависимости от приема сулодексида; пациенты в подгруппах были сопоставимы. В работе проведена оценка психологических нарушений (тревоги и депрессии) и когнитивного статуса с помощью специализированных шкал HADS и SPMSQ.

Результаты. У пациентов с перенесенным COVID-19, в сравнении с пациентами из 1-й группы, отмечается более выраженный депрессивный синдром ($p < 0,001$); субклинически выраженная депрессия у 26% пациентов ($p < 0,001$) и отсутствие последней в 1-й группе, клинически выраженная депрессия установлена у 15% ($p = 0,007$). Вместе с этим выраженность субклинических симптомов тревожного синдрома отмечена у пациентов без COVID-19, а клинически выраженная тревога чаще отмечалась у переболевших, хотя статистическая значимость не была достигнута. При оценке когнитивной функции установлено, что умеренная дисфункция отмечалась у больных с перенесенным COVID-19 достоверно чаще ($p = 0,001$). В группе сулодексида была выявлена только легкая когнитивная дисфункция (14%), у большинства пациентов, принимающих сулодексид, когнитивная дисфункция отсутствовала.

Заключение. Таким образом, у коморбидных больных пожилого возраста в постковидном периоде отмечено увеличение числа лиц с психокогнитивными нарушениями. В связи с этим необходимо длительное наблюдение за пациентами, перенесшими COVID-19, как для динамической оценки основных заболеваний, так и для анализа психокогнитивного статуса. Кроме этого, необходимо отметить, что препарат сулодексид, состоящий из гепариноподобной фракции и дерматансульфата обладает множеством фармакодинамических (противовоспалительный, ангиопротективный, антитромботический, профибринолитический эффекты) и фармакокинетических достоинств (безопасность, возможность перорального приема), способен эффективно препятствовать развитию когнитивной дисфункции, что требует дальнейшего углубленного исследования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тревога, депрессия, когнитив, коморбидность, фибрилляция предсердий, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, ожирение, SARS-CoV-2, COVID-19, постковидный синдром, состояние после COVID-19, пожилой возраст, сулодексид.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Psychocognitive dysfunction in comorbid patients in the post-COVID period

L. D. Khidirova^{1, 2}, A. A. Starichkova³, V. L. Lukinov⁴

¹ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

² Novosibirsk Regional Clinical Cardiological Dispensary, Novosibirsk, Russia

³ Novosibirsk Regional Hospital No. 2 of War Veterans, Novosibirsk, Russia

⁴ Siberian State University of Telecommunications and Informatics, Novosibirsk, Russia

SUMMARY

Introduction. Currently, psychopathological symptoms are noted in a third of patients with COVID-19, according to published systematic reviews.

Aim. To study psychocognitive function in comorbid patients depending on the coronavirus infection caused by SARS-CoV-2.

Material and methods. The observational analytical cohort study included 223 patients with AF and comorbidity (ischemic heart disease, arterial hypertension, obesity, type 2 diabetes mellitus) aged 60–74 years, who were divided into 2 groups: 1st – 123 patients without COVID-19 and 2nd – 110 patients with a history of COVID-19 and the presence of PCS. The group of patients with a history of COVID-19 was retrospectively divided into 2 groups depending on the intake of sulodexide; patients in the subgroups were comparable. The work assessed psychological disorders (anxiety and depression) and cognitive status using specialized scales «HADS» and «SPMSQ».

Results. In patients with COVID-19, compared with patients from group 1, there is a more pronounced depressive syndrome ($p < 0.001$); subclinical depression in 26% of patients ($p < 0.001$) and the absence of the latter in group 1; clinically pronounced depression was found in 15% ($p = 0.007$). At the same time, the severity of subclinical symptoms of anxiety syndrome was noted in patients without COVID-19, and clinically significant anxiety was more often observed in recovered patients, although statistical significance was not achieved. When assessing cognitive function, it was found that moderate dysfunction was observed in patients with COVID-19 significantly more often ($p = 0.001$). In the sulodexide group, only mild cognitive dysfunction was detected (14%), and the majority of patients taking sulodexide had no cognitive dysfunction.

Conclusion. Thus, in comorbid elderly patients in the post-COVID period, an increase in the number of people with psychocognitive disorders was noted. In this regard, long-term follow-up of patients who have undergone COVID-19 is necessary, both for the dynamic assessment of underlying diseases and the analysis of psychocognitive status. In addition, it should be noted that the drug sulodexide, consisting of a heparin-like fraction and dermatan sulfate, has many pharmacodynamic (anti-inflammatory, angioprotective, anticoagulant, antifibrotic) and pharmacokinetic advantages (safety, the possibility of oral administration) can effectively prevent the development of cognitive dysfunction, which requires even further in-depth research.

KEYWORDS: anxiety, depression, cognitive, comorbidity, atrial fibrillation, arterial hypertension, coronary heart disease, obesity, SARS-CoV-2, COVID-19, post COVID-19 syndrome, post COVID-19 condition, elderly age, sulodexide.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Согласно ВОЗ, психические расстройства являются одной из основных причин инвалидности во всем мире, затрагивая более 300 миллионов человек [1]. Люди с нарушением психического здоровья имеют значительно более высокий риск развития неинфекционных заболеваний, включая ожирение и сердечно-сосудистые заболевания, чем население в целом [2]. Интересно, что люди, перенесшие инфекционные заболевания, в особенности вирусной этиологии, в последующем имеют не только более отягощенный сердечно-сосудистый анамнез, но и нарушения психического здоровья. Примером могут послужить люди с перенесенной инфекцией в начале XXI века, вызываемой SARS-CoV-1 и MERS, которые имели большую частоту долгосрочных психологических последствий в виде депрессии, тревоги, нарушений сна, а также кардиометаболические нарушения [3–7]. Новая пандемия вирусного заболевания, вызываемого SARS-CoV-2, спровоцировала увеличение пациентов с тревогой и депрессией в остром периоде инфекционного заболевания [8]. **В связи с увеличением** количества лиц с «состоянием после COVID-19» долгосрочные последствия для психического здоровья переболевших новой коронавирусной инфекцией активно изучаются. Вероятно, часть людей, перенесших COVID-19, будут проходить аналогичный путь выздоровления от инфекционного заболевания и манифестации неинфекционной патологии, что и выздоровевшие от других инфекций, вызываемых коронавирусами, которые были наиболее активны в начале XXI века. В настоящее время симптомы психиатрического характера у пациентов с перенесенным COVID-19 выявляются практически у трети переболевших, согласно опубликованным систематическим обзорам. В большинстве исследований показано, что психологические нарушения стали более часто встречаться во время COVID-19, чем до 2019 года [9–11]. Таким образом, в ближайшем будущем будет отмечаться рост числа лиц с нарушением психологической сферы. Интересно, что пожилые люди более подвержены развитию и прогрессированию психических нарушений, в особенности тревоги и депрессии, в связи с влиянием на них дополнительных факторов извне в виде социальной изоляции, низкой физической активности, потери рутинной деятельности, а также коморбидности, приводящей к повышению тревоги, чувства одиночества и депрессии [12–16].

Согласно ВОЗ, деменцией в мире страдает более 55 миллионов человек. Ожидается, что к 2030 году этот показатель вырастет до 78 миллионов, а к 2050 году до 139 миллионов [17]. Умеренными когнитивными расстройствами страдают около трети лиц старше 60 лет [18]. Когнитивные нарушения (КН) наравне с психическими расстройствами приводят к снижению качества жизни пациентов [19]. Деменция, являясь завершающим этапом КН, приводит к инвалидизации преимущественно пациентов старшей возрастной группы, как и психические расстройства с сердечно-сосудистой патологией [1, 17–19]. Известно, что вирусные инфекции, в особенности вирус простого герпеса 1 типа, цитомегаловирус и другие герпесвирусы, влияют на когнитивные способности человека [20–22]. Вероятно, SARS-CoV-2, являясь вирусом, воздействует на когнитив-

ный статус больных с острой коронавирусной инфекцией и в постковидный период. Нарушения когнитивных функций у пациентов с COVID-19 и в постковидный период остаются малоизученными [23, 24]. У пациентов, перенесших COVID-19, было выявлено, что КН встречались, как и психические нарушения, примерно у трети больных. В отличие от тревожно-депрессивного расстройства, которое имеет тенденцию к восстановлению нормального психологического статуса переболевших, когнитивный дефицит существенно не изменяется в зависимости от длительности постковидного периода, но имеет тенденцию к ухудшению [10, 25]. Стоит отметить, что когнитивный дефицит, как и психические нарушения, наиболее часто встречается у пожилых и у больных с коморбидностью [19, 26].

Таким образом, увеличение встречаемости и выраженности психокогнитивных дисфункций у пациентов в постковидном периоде диктует необходимость своевременного выявления и лечения психокогнитивных нарушений у лиц с анамнезом COVID-19.

Цель исследования

Изучить психокогнитивную функцию у коморбидных больных в зависимости от перенесенной новой коронавирусной инфекции, вызываемой SARS-CoV-2, в анамнезе.

Материалы и методы

В обсервационное аналитическое когортное исследование было включено 223 пациента с ФП и коморбидностью (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет 2 типа) в возрасте 60–74 лет, которые были разделены на 2 группы: 1-я – 123 пациента без COVID-19 и 2-я – 110 пациентов с перенесенным COVID-19 в анамнезе и наличием постковидного синдрома (ПКС). Группа пациентов с перенесенным COVID-19 в анамнезе ретроспективно была разделена на 2 подгруппы в зависимости от приема сулодексида; пациенты в подгруппах были сопоставимы по полу, возрасту, коморбидным заболеваниям и тяжести перенесенного COVID-19.

В работе оценивались лабораторные, инструментальные параметры, проводилось общеклиническое исследование с оценкой психокогнитивных нарушений с помощью опросников SPMSQ и HADS. Доля мужчин в 1-й группе – 48% [36%; 61%], во 2-й группе – 43% [30%; 58%]. Критерии включения в исследование: мужчины и женщины в возрасте 60–74 года; ишемическая болезнь сердца (ИБС), стенокардия напряжения I–II функционального класса (ФК); гипертоническая болезнь III стадии; фибрилляция предсердий (ФП); ожирение; для группы 2 дополнительно – наличие подтвержденного инфицирования SARS-CoV-2 (давность заболевания более 12 недель). Критерии исключения: симптоматическая артериальная гипертензия (АГ); стенокардия напряжения III–IV ФК; нестабильная стенокардия; острый коронарный синдром в течение года до включения в исследование; злокачественные новообразования; хронические заболевания в стадии обострения; острые инфекционные заболевания; алкоголизм, наркомания.

Проводилась оценка когнитивных нарушений с помощью опросника SPMSQ (Short Portable Mental Status

Questionnaire) – портативный опросник ментального статуса для когнитивных дефицитов. Оценены результаты госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) для выявления и определения тяжести депрессии и тревоги. Статистическая обработка данных проводилась в программе RStudio (версия 2021.09.2 Build 382 – © 2009–2022 RStudio, Inc., USA, URL <https://www.rstudio.com/>) на языке R (версия 4.0.2, URL: <https://www.R-project.org/>). Для статистической проверки гипотез о равенстве числовых характеристик выборочных распределений в сравниваемых группах использовался U-критерий Манна – Уитни, производился расчет смещения распределений с построением 95 % ДИ для смещения. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p=0,05$, т.е. различие считалось статистически значимым при $p<0,05$.

Исследование проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации, протокол был одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России (протокол № 148). Все пациенты дали добровольное информированное согласие на участие.

Результаты

В исследовании проведен анализ нарушения психологического состояния пациентов с помощью опросника «Госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS». При оценке депрессии выявлено, что пациенты из 2-й группы набрали больше баллов по шкале HADS, чем пациенты без анамнеза новой коронавирусной инфекции – 7 [5; 10] баллов и 4 [0; 7] балла ($p<0,001$), что подтверждается и при распределении пациентов на подгруппы в зависимости от количества набранных баллов и выраженности депрессии. Клинически более выраженная депрессия была у пациентов из 2-й группы – 11 и более баллов набрали 15 % [8 %; 28 %] пациентов против 12 % [6 %; 23 %] пациентов из 1-й группы ($p=0,007$), 8–10 баллов – 26 % [16 %; 40 %] пациентов и 0 % [0 %; 6 %] пациентов ($p<0,001$) соответственно. Отсутствие депрес-

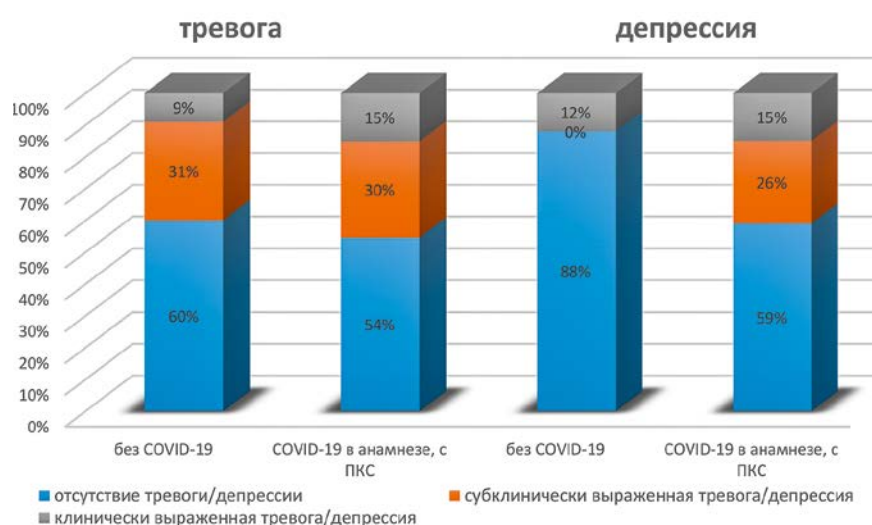


Рисунок 1. Тревожно-депрессивный синдром у пациентов без COVID-19 и с COVID-19 в анамнезе и ПКС

Примечание: ПКС – постковидный синдром.

сивного состояния, согласно опроснику HADS, встречалось чаще у пациентов из 1-й группы – 88 % [77 %; 94 %] против 59 % [44 %; 72 %] из 2-й группы ($p=0,001$). Несмотря на это, отсутствие достоверно выраженных симптомов тревожного синдрома отмечено у 60 % [47 %; 72 %] пациентов из 1-й группы и у 54 % [40 %; 68 %] пациентов с ПКС, субклинически выраженная тревога встречалась у 31 % [21 %; 44 %] пациентов без COVID-19 в анамнезе и у 30 % [19 %; 45 %] пациентов во 2-й группе, клинически выраженная тревога – у 9 % [4 %; 19 %] и 15 % [8 %; 28 %] пациентов соответственно, но статистическая значимость также не была достигнута. Таким образом, в представленных группах не выявлено статистически значимой разницы в проявлении тревожного синдрома, что может являться следствием психологического влияния эпидемиологической обстановки у большинства пациентов на фоне COVID-19. Несмотря на практически равный общий балл тревоги у пациентов из двух групп, при сравнении клинической выраженности тревожного синдрома выявлено большее количество пациентов с критическим проявлением этого синдрома на фоне перенесенного COVID-19 (рис. 1).

Кроме этого в исследовании оценивались когнитивная дисфункция, ее наличие и выраженность у пациентов в зависимости от перенесенной новой коронавирусной инфекции. Медиана допущенных ошибок по опроснику SPMSQ у пациентов как без анамнеза COVID-19, так и с ПКС была 3 [1; 4] ошибки и 3 [2,25; 5] ошибки ($p=0,020$), что можно охарактеризовать как отсутствие изменения когнитивного статуса у лиц после перенесенной новой коронавирусной инфекции. При сравнении выраженности КН выявлено, что отсутствие КН и легкий когнитивный дефицит выявлены у меньшего количества больных после перенесенной инфекции. У 33 % [21 %; 47 %] больных из 2-й группы был нормальный когнитивный статус, а в группе без анамнеза COVID-19 – у 38 % [27 %; 51 %] пациентов ($p=0,215$), легкие КН отмечены у 43 % больных из 2-й группы и у 53 % [41 %; 66 %] пациентов из 1-й группы ($p=0,170$). Умеренные КН преобладали у пациентов в группе с ПКС – 25 % пациентов против 9 % [4 %; 19 %] пациентов из 1-й группы ($p=0,001$). Тяжелый когнитивный дефицит не встречался ни в одной из групп (рис. 2).

Таким образом, несмотря на практически равную медиану допущенных ошибок пациентами при заполнении опросника SPMSQ, когнитивный дефицит более тяжелой степени выявлялся статистически значимо чаще у больных с перенесенным COVID-19 в анамнезе. При определении наличия когнитивного дефицита и степени КН посредством допущенных ошибок в опроснике SPMSQ выявлено преобладание пациентов с легкими КН и отсутствием когнитивного дефицита в группе без анамнеза перенесенной вирусной инфекции, вызываемой SARS-CoV-2. Умеренный когнитивный дефицит выявлен статистически

Когнитивные нарушения

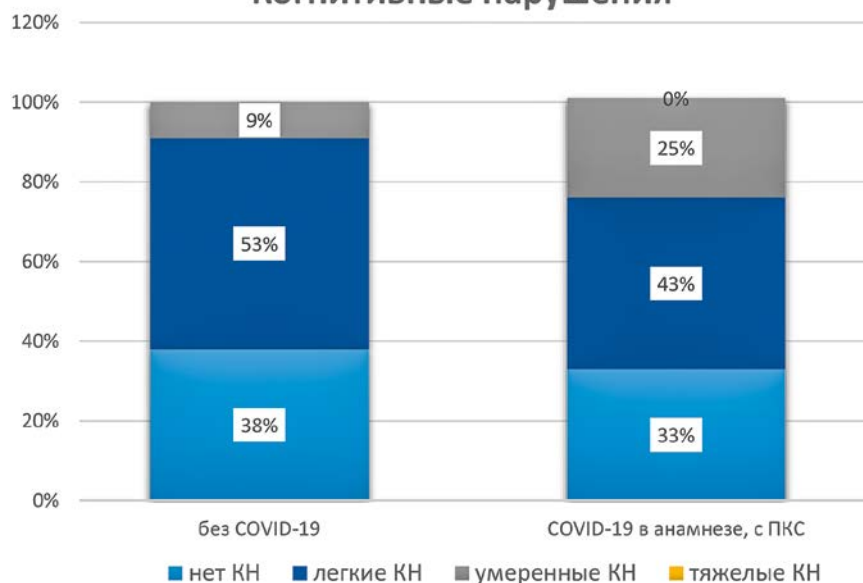


Рисунок 2. Когнитивные нарушения у пациентов без COVID-19 и с COVID-19 в анамнезе и ПКС
Примечание: ПКС – постковидный синдром; КН – когнитивные нарушения.

Таблица
Когнитивные нарушения у пациентов без COVID-19 и с COVID-19 в анамнезе и ПКС в зависимости от терапии сулодексидом

Степень КН	С сулодексидом n = 42	Без сулодексида n = 68	Все n = 110	Сравнение	
	кол-во % [95% ДИ]	кол-во % [95% ДИ]	кол-во, % [95% ДИ]	ОШ [95% ДИ]	Точный метод Фишера, p-уровень, коррекция
Тяжелые	0 0% [0%; 8%]	0 0% [0%; 5%]	0 0% [0%; 3%]	-	0 v.s. 1: >0,999, >0,999 0 v.s. 2: >0,999, >0,999 1 v.s. 2: >0,999, >0,999
Умеренные	0 0% [0%; 8%]	27 40% [29%; 52%]	27 25% [17%; 33%]	2:1 0,5 [0,2; 1]	0 v.s. 1: <0,001*, <0,001* 0 v.s. 2: <0,001*, <0,001* 1 v.s. 2: 0,044*, 0,044*
Легкие	6 14% [7%; 28%]	41 60% [48%; 71%]	47 43% [34%; 52%]	1:0 8,9 [3,2; 29,5] 2:0 4,4 [1,7; 14] 2:1 0,5 [0,3; 0,9]	0 v.s. 1: <0,001*, <0,001* 0 v.s. 2: 0,001*, 0,002* 1 v.s. 2: 0,031*, 0,031*

Примечание: символом * обозначены статистически значимо различающиеся показатели, ОШ = отношение шансов, коррекция ошибок множественного сравнения для достигнутых уровней значимости p проведена методом Бенджамини – Хохберга.

значимо у больных в группе с перенесенной новой коронавирусной инфекцией. Интересно, что при дополнительной сравнительной оценке показателей когнитивной функции у больных, принимавших сулодексид, с пациентами, не принимавшими этот препарат, состояние когнитивной функции оказалось достоверно лучше. Группа пациентов с перенесенным COVID-19 в анамнезе ретроспективно была разделена на 2 группы в зависимости от приема сулодексида; так, из 110 пациентов с перенесенным COVID-19 в анамнезе и наличием постковидного синдрома принимали сулодексид 42 пациента. Сулодексид был назначен после перенесенного COVID-19 в дозе 500 ЛЕ 2 раза в сутки для снижения выраженности ПКС. Пациенты в подгруппах были сопоставимы по тяжести перенесенной коронавирусной инфекции. Таким образом, из 42 пациентов только у 14% были отмечены признаки когнитивной дисфункции, и все легкого характера, в то время как в группе без сулодексида все 68 больных имели КН ($p=0,001$). Из них легкие КН были отмечены у 60% ($p=0,014$), а умеренные у 40% ($p=0,004$) (табл.).

Обсуждение

В 2019 году около 10% людей страдали психическими нарушениями, среди которых наиболее распространенными являлись тревога и депрессия. С начала COVID-19 число людей с рассматриваемыми психическими нарушениями значительно возросло. По данным ВОЗ, за один год с начала пандемии распространенность тревоги и депрессии увеличилась на 26 и 28% соответственно [20]. Нарушения психологического статуса людей, частота встречаемости, виды нарушений, способы диагностики и лечения после перенесенного коронавирусного заболевания малоизвестны, но активно изучаются. Согласно немногочисленным исследованиям, отмечается увеличение числа лиц с нарушением психики в постковидный период [25, 27, 28]. Учитывая распространенный характер психопатологии как до коронавирусной инфекции, так и во время и после COVID-19, возникла необходимость оценки симптомов тревоги, депрессии у пациентов в особенности после перенесенного COVID-19 [8]. В проведенной нами работе доказано, что депрессия статистически достоверно значительно чаще встречается у лиц в постковидном периоде, и ее клиническая выраженность сильнее у пациентов с ПКС, чем тревога. После подразделения на подгруппы в зависимости от выраженности симптомов заболевания клинически выраженная депрессия и тревога встречались чаще у пациентов после COVID-19. Таким образом, тревожно-депрессивное расстройство чаще встречалось у пациентов после перенесенной вирусной инфекции, подтверждая ранее проведенные немногочисленные исследования по психологическому статусу пациентов с перенесенной инфекцией COVID-19.

Когнитивные нарушения имеют множество факторов риска развития и последующего прогрессирования, к которым относят дестабилизацию артериального давления (АД), ремоделирование и повышение жесткости сосудов с изменением метаболизма нервной ткани в результате нарушения ее трофики, нарушения ритма сердца (фибрилляцию предсердий), метаболические расстройства в виде ожирения и другие. Описанные состояния

наиболее свойственны пожилым людям [29]. Достаточно данных о взаимосвязи коморбидной патологии и когнитивной дисфункции. Группы состояний, возникающие при различных неврологических, соматических и психических заболеваниях вызывают когнитивные расстройства [18]. Дестабилизация АД, наиболее характерная для старения, создает предпосылки не только для трансформации сосудистого русла с формированием более «жестких» сосудов, но и для прогрессирования дисфункции гематоэнцефалического барьера за счет изменения его кровеносных сосудов [29–31]. Важнейшей проблемой для пациентов с ФП является высокий риск развития ишемического инсульта. Известно, что кардиоэмболический инсульт имеет наиболее плохой прогноз с развитием стойкой инвалидизации и когнитивного дефицита [18, 32–34]. Дисметаболические нарушения также являются одной из причин КН [18]. Таким образом, коморбидность (АГ, атеросклероз, ИБС, нарушения сердечного ритма, ожирение, высокий уровень холестерина) является одной из основных причин развития сосудистых когнитивных расстройств [18].

Выявленная в нашем исследовании более выраженная когнитивная дисфункция в постковидном периоде ассоциируется с коморбидной патологией – АГ, ИБС, ФП и ожирением. Вероятно, КН с более выраженной ее дисфункцией у пациентов с ранее перенесенной инфекцией COVID-19 коррелируют с нестабильным течением АГ, более продвинутой ИБС, прогрессирующей ФП и ожирением. Коморбидность с более выраженной патологией сердечно-сосудистой системы у пожилых пациентов с ПКС можно расценивать как маркер прогрессирования КН. Вероятно, отдаленные последствия коронавирусной инфекции внесут вклад в изменение числа лиц с КН в сторону увеличения когнитивного дефицита, особенно у коморбидных пациентов пожилого возраста. В проведенном нами исследовании когнитивный дефицит отмечался чаще у пациентов после выздоровления от коронавирусной инфекции, что подтверждает ранее проведенные исследования по COVID-19 и «состоянию после COVID-19». Легкие и умеренные КН встречались практически у трети пациентов с перенесенным COVID-19 в анамнезе, тяжелые не были диагностированы до инфекции и после перенесенного COVID-19. Также показано, что отсутствие когнитивного дефицита и легкие КН встречались чаще до перенесенной коронавирусной инфекции, а более продвинутые, умеренные КН, встречались чаще в постковидном периоде.

Таким образом, отмечено значительное ухудшение психокогнитивного состояния у больных с постковидным синдромом без адекватного контроля тромботического фактора и системным нарушением функции эндотелия. Это свидетельствует о необходимости тщательного контроля за этой категорией больных. При наличии коронавирусной инфекции в анамнезе существует необходимость контроля тромботического фактора, так как у такой категории больных отмечаются гиперреактивность тромбоцитов и выраженная эндотелиальная дисфункция. В задачи нашего исследования не входила оценка лекарственных препаратов на психокогнитивный дисбаланс, тем не менее мы отметили отсутствие признаков статистически значимых психокогнитивных нарушений на фоне терапии сулодексидом. Доказано, что препарат сулодексид нашел активное применение при лечении новой коронавирусной инфекции [35] и ПКС [36]. Вирус

COVID-19 взаимодействует с рецепторами АПФ, которые также расположены в эндотелии сосудистой стенки, провоцируя развитие воспаления, происходит выделение большого количества медиаторов, цитокинов, способствующих повреждению эндотелия сосудов. В результате происходят нарушения в системе гемостаза, возникают коагулопатии, что приводит к развитию не только кардиоваскулярных осложнений, но и когнитивных нарушений [37, 38].

В настоящее время влияние SARS-CoV-2 на психокогнитивные функции остается недостаточно изученным. В связи с этим необходимо продолжительное наблюдение за пациентами после перенесенного нового коронавирусного заболевания для своевременного выявления долгосрочных психологических и когнитивных последствий и последующего обеспечения адекватного лечения данной группы пациентов.

Заключение

Коморбидные пациенты пожилого возраста с наличием перенесенной новой коронавирусной инфекции, вызываемой SARS-CoV-2, отличаются более тяжелым проявлением тревожно-депрессивного синдрома и когнитивным дефицитом в сравнении с сопоставимой группой без перенесенного COVID-19. В связи с этим необходимо длительное наблюдение за пациентами, перенесшими COVID-19, с динамической оценкой не только основного заболевания, но и психокогнитивного статуса. Кроме этого необходимо отметить, что препарат сулодексид, состоящий из гепариноподобной фракции и дерматансульфата, обладающий множеством фармакодинамических (противовоспалительный, ангиопротективный, антитромботический, профибринолитический эффекты) и фармакокинетических достоинств (безопасность, возможность перорального приема), способен эффективно препятствовать развитию когнитивной дисфункции, что требует дальнейшего углубленного исследования.

Список литературы / References

1. World Health Organization. Depression and other common mental disorders. Global Health Estimates (No. WHO/MSD/MER/2017.2). World Health Organization (2017). Ссылка активна на 19.02.2023. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf>
2. Piva T, Masotti S, Raisi A, Zerbini V, Grazi G, Mazzoni G, Belvederi Murri M, Mandini S. Exercise program for the management of anxiety and depression in adults and elderly subjects: Is it applicable to patients with post-covid-19 condition? A systematic review and meta-analysis. *J. Affect. Disord.* 2023 Mar 15; 325: 273–281. DOI: 10.1016/j.jad.2022.12.155. Epub 2023 Jan 10. PMID: 36634854; PMCID: PMC9829440.
3. Ahmed H, Patel K, Greenwood DC, Halpin S, Lewthwaite P, Salawu A, Eyre L, Breen A, O'Connor R, Jones A, Sivan M. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: A systematic review and meta-analysis. *J. Rehabil. Med.* 2020 May 31;52 (5): jrm00063. <https://doi.org/10.2340/16501977-2694>
4. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, Fusar-Poli P, Zandi MS, Lewis G, David AS. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry.* 2020 Jul; 7 (7): 611–627. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30203-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30203-0)
5. Tzeng NS, Chung CH, Chang CC, Chang HA, Kao YC, Chang SY, Chien WC. What could we learn from SARS when facing the mental health issues related to the COVID-19 outbreak? A nationwide cohort study in Taiwan. *Transl Psychiatry.* 2020 Oct 6; 10 (1): 339. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-01021-y>
6. Tansey CM, Louie M, Loeb M, Gold WL, Muller MP, de Jager J, Cameron JI, Tomlinson G, Mazzulli T, Walmsley SL, Rachlis AR, Mederski BD, Silverman M, Shalhoup Z, Ephraim IE, Avendano M, Downey J, Styra R, Yamamura D, Gerson M, Stanbrook MB, Marras TK, Phillips EJ, Zamel N, Richardson SE, Slutsky AS, Herridge MS. One-year outcomes and health care utilization in survivors of severe acute respiratory syndrome. *Arch Intern Med.* 2007 Jun 25; 167 (12): 1312–20. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.12.1312>
7. Wu Q., Zhou L., Sun X. et al. Altered Lipid Metabolism in Recovered SARS Patients Twelve Years after Infection. *Sci Rep.* 2017 Aug 22; 7 (1): 9110. DOI: 10.1038/s41598-017-09536-z. PMID: 28831119; PMCID: PMC5567209
8. Schafer KM, Lieberman A, Sever AC, Joiner T. Prevalence rates of anxiety, depressive, and eating pathology symptoms between the pre- and peri-COVID-19 eras: A meta-analysis. *J. Affect. Disord.* 2022 Feb 1; 298 (Pt A): 364–372. DOI: 10.1016/j.jad.2021.10.115. Epub 2021 Nov 3. PMID: 34740748; PMCID: PMC8593520.

9. Malik P, Patel K, Pinto C, Jaiswal R, Tirupathi R, Pillai S, Patel U. Post-acute COVID-19 syndrome (PCS) and health-related quality of life (HRQoL)-A systematic review and meta-analysis. *J. Med. Virol.* 2022 Jan; 94 (1): 253–262. <https://doi.org/10.1002/jmv.27309>
10. Bourmistrova NW, Solomon T, Braude P, Strawbridge R, Carter B. Long-term effects of COVID-19 on mental health: A systematic review. *J. Affect. Disord.* 2022 Feb 15; 299: 118–125. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.11.031>
11. Schou TM, Joca S, Wegener G, Bay-Richter C. Psychiatric and neuropsychiatric sequelae of COVID-19 – A systematic review. *Brain Behav Immun.* 2021 Oct; 97: 328–348. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.07.018>
12. Tang SW, Leonard BE, Helmeste DM. Long COVID, neuropsychiatric disorders, psychotropics, present and future. *Acta Neuropsychiatr.* 2022 Feb 11: 1–18. <https://doi.org/10.1017/neu.2022.6>
13. Giebel C, Cannon J, Hanna K, Butchard S, Eley R, Gaughan A, Komuravelli A, Shenton J, Callaghan S, Tetlow H, Lambert S, Whittington R, Rogers C, Rajagopal M, Ward K, Shaw L, Corcoran R, Bennett K, Gabbay M (2021) Impact of COVID-19 related social support service closures on people with dementia and unpaid carers: a qualitative study. *Aging & Mental Health* 25 (7), 1281–1288. <https://doi.org/10.1080/13607863.2020.1822292>
14. Numbers K and Brodaty H (2021). The effects of the COVID-19 pandemic on people with dementia. *Nature Reviews Neurology*. 17 (2), 69–70. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-00450-z>
15. El Haj M, Moustafa AA, Gallouj K. Higher Depression of Patients with Alzheimer's Disease During than Before the Lockdown. *J. Alzheimers Dis.* 2021; 81 (4): 1375–1379. <https://doi.org/10.3233/JAD-210190>
16. Soysal P, Smith L, Trott M, Alexopoulos P, Barbagallo M, Tan SG, Koyanagi A, Shenkin S, Veronese N; European Society of Geriatric Medicine Special Interest Group in Dementia and Systematic Reviews and Meta-Analyses. The Effects of COVID-19 lockdown on neuropsychiatric symptoms in patients with dementia or mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Psychogeriatrics*. 2022 Feb 6. <https://doi.org/10.1111/psyg.12810>
17. World Health Organization (электронный ресурс). Ссылка активна на 16.02.2023. <https://www.who.int/>
18. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста. 2020. 1–317. Ссылка активна на 12.02.2023.
19. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Cognitive disorders in elderly and senile people. 2020. 1–317. Link active as of 02/12/2023. (In Russ.). https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/054/890/original/Clinical_recommendations_Cognitive_disorders_in_elderly_and_senile_age.pdf?1614860915
20. Dobson CB, Wozniak MA, Itzhaki RF (2003). Do infectious agents play a role in dementia? *Trends Microbiol.* 11: 312–317. [https://doi.org/10.1016/s0966-842x\(03\)00146-x](https://doi.org/10.1016/s0966-842x(03)00146-x)
21. Itzhaki RF, Wozniak MA (2007). Viral infection and cognitive decline. *J. Am Geriatr. Soc* 55: 131–131. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2006.01001.x>
22. Harris SA, Harris EA (2015). Herpes simplex virus type 1 and other pathogens are key causative factors in sporadic Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis* 48: 319–353. <https://doi.org/10.3233/jad-142853>
23. Damiano RF, Guedes BF, de Rocca CC, de Pádua Serafim A, Castro LHM, Munhoz CD, Nitrini R, Filho GB, Miguel EC, Lucchetti G, Forlenza O. Cognitive decline following acute viral infections: literature review and projections for post-COVID-19. *Eur Arch Psychiatry Clin. Neurosci.* 2022 Feb; 272 (1): 139–154. <https://doi.org/10.1007/s00406-021-01286-4>
24. Crivelli L, Palmer K, Calandri I, Guekht A, Beghi E, Carroll W, Frontera J, García-Azorín D, Westenberg E, Winkler AS, Mangialasche F, Algrè RF, Kivipelto M. Changes in cognitive functioning after COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement.* 2022 May; 18 (5): 1047–1066. <https://doi.org/10.1002/alz.12644>
25. Premraj L, Kannapadi NV, Briggs J, Seal SM, Battaglini D, Fanning J, Suen J, Robba C, Fraser J, Cho SM. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. *J. Neurol. Sci.* 2022 Mar 15; 434: 120162. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120162>
26. Chen C, Hauptert SR, Zimmermann L, Shi X, Fritzsche LG, Mukherjee B. Global Prevalence of Post-Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J. Infect. Dis.* 2022 Nov 1; 226 (9): 1593–1607. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac136>
27. Arora T, Grey I, Östlundh L, Lam KBH, Omar OM, Amone D. The prevalence of psychological consequences of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J. Health Psychol.* 2022 Mar; 27 (4): 805–824. <https://doi.org/10.1177/1359105320966639>
28. Mazza MG, Palladini M, Poletti S, Benedetti F. Post-COVID-19 Depressive Symptoms: Epidemiology, Pathophysiology, and Pharmacological Treatment. *CNS Drugs*. 2022 Jul; 36 (7): 681–702. <https://doi.org/10.1007/s40263-022-00931-3>
29. Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Остроумова Т.М. Пульсовое артериальное давление и когнитивные нарушения. *Российский кардиологический журнал.* 2021; 26 (1): 4317.
30. Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Ostroumova T.M. Pulse pressure and cognitive impairment. *Russian Journal of Cardiology.* 2021; 26 (1): 4317. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4317>
31. Levin RA, Carnegie MH, Celermaier DS. Pulse Pressure: An Emerging Therapeutic Target for Dementia. *Front Neurosci.* 2020; 14: 669. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00669>
32. Thorin-Trescases N, de Montgolfier O, Pinçon A, et al. Impact of pulse pressure on cerebrovascular events leading to age-related cognitive decline. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2018; 314 (6): H1214–H1224. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00637.2017>
33. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. Фибрилляция и трепетание предсердий. 2020. 1–185. Ссылка активна на 19.02.2023.
34. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Fibrillation and atrial flutter. 2020. 1–185. The link is active on 02/19/2023. (In Russ.). https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_FP_TP-unlocked.pdf
35. Хидирова Л.Д., Яхонтов Д.А., Зенин С.А. Особенности течения фибрилляции предсердий у пациентов с коморбидностью в зависимости от проводимой терапии. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019; 8 (2): 21–29.
36. Khidirova L.D., Yakhontov D.A., Zenin S.A. Features of the course of atrial fibrillation in patients with comorbidity, depending on the therapy. Complex problems of cardiovascular diseases. 2019; 8 (2): 21–29 (In Russ.). <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2019-8-2-21-29>
37. Яхонтов Д.А., Зенин С.А., Хидирова Л.Д., Киреева О.В. Характер течения фибрилляции предсердий и артериальной гипертензии в сочетании с некоронарогенными заболеваниями. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2018; (1): 4–10.
38. Yakhontov D.A., Zenin S.A., Khidirova L.D., Kireeva O.V. The nature of the course of atrial fibrillation and arterial hypertension in combination with non-coronary diseases. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2018; (1): 4–10. (In Russ.).
39. Gonzalez-Ochoa AJ, Raffetto JD, Hernández AG, Zavala N, Gutiérrez O, Vargas A, Loustaunau J. Solodexide in the Treatment of Patients with Early Stages of COVID-19: A Randomized Controlled Trial. *Thromb Haemost.* 2021 Jul; 121 (7): 944–954. DOI: 10.1055/a-1414-5216. Epub 2021 May 9. PMID: 33677827.
40. Charfeddine S, Ibnhadjamor H, Jdidi J, Torjmen S, Kraïem S, Bahloul A, Makni A, Kallel N, Moussa N, Boudaya M, Touil I, Ghrab A, Elghoul J, Meddeb Z, Thabet Y, Ben Salem K, Addad F, Bouslama K, Milouchi S, Hammami R, Abdesslem S, Abid L. Solodexide Significantly Improves Endothelial Dysfunction and Alleviates Chest Pain and Palpitations in Patients With Long-COVID-19: Insights From TUN-EndCOV Study. *Front Cardiovasc. Med.* 2022 May 12; 9: 866113. DOI: 10.3389/fcvm.2022.866113. PMID: 35647070; PMCID: PMC9133483.
41. O'Sullivan J.M., Mc Gonagle D., Ward S.E., Preston R.J., O'Donnell J.S. Endothelial cells orchestrate COVID-19 coagulopathy. *Lancet Haematol.* 2020; 7 (8): e553–e555. [https://doi.org/10.1016/s2352-3026\(20\)30215-5](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(20)30215-5)
42. Старичкова А.А., Цыганкова О.В., Хидирова Л.Д., Старичков А.А., Литвиненко П.И. Кардиометаболические нарушения при SARS-CoV-2-инфекции и постковидном синдроме. *Лечащий врач.* 2022; (3): 49–58.
43. Starichkova A.A., Tsygankova O.V., Khidirova L.D., Starichkov A.A., Litvinenko P.I. Cardiometaabolic disorders in SARS-CoV-2 infection and post-covid syndrome. *Lechaschi Vrach.* 2022; (3): 49–58. (In Russ.). <https://doi.org/10.51793/OS.2022.25.3.008>

Статья поступила / Received 12.09.23
Получена после рецензирования / Revised 19.09.23
Принята в печать / Accepted 20.09.23

Сведения об авторах

Хидирова Людмила Даудовна, д.м.н., проф. кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины¹, врач-кардиолог². E-mail: h_ludmila@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1250-8798

Старичкова Анастасия Алексеевна, врач³. E-mail: nasyua94@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8093-2371

Лукинов Виталий Леонидович, к.ф.-м.н., доцент кафедры телекоммуникационных сетей и вычислительных средств⁴. E-mail: vitaliy.lukinov@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3411-508X

¹ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

² ГБУЗ «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер», Новосибирск, Россия

³ ГБУЗ НСО «Новосибирский областной госпиталь № 2 ветеранов войн», Новосибирск, Россия

⁴ ФГБОУ ВО «Сибирский государственный университет телекоммуникаций и информатики», Новосибирск, Россия

Автор для переписки: Хидирова Людмила Даудовна. E-mail: h_ludmila@mail.ru

About authors

Khidirova Lyudmila D., DM Sci (habil.), professor at Dept of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine¹; cardiologist². E-mail: h_ludmila@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1250-8798

Starichkova Anastasiya A., doctor³. E-mail: nasyua94@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8093-2371

Lukinov Vitaliy L., PhD Physico-mathematical Sci, associate professor at Dept of Telecommunication Networks and Computing⁴. E-mail: vitaliy.lukinov@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3411-508X

¹ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

² Novosibirsk Regional Clinical Cardiological Dispensary, Novosibirsk, Russia

³ Novosibirsk Regional Hospital No. 2 of War Veterans, Novosibirsk, Russia

⁴ Siberian State University of Telecommunications and Informatics, Novosibirsk, Russia

Corresponding author: Khidirova Lyudmila D. E-mail: h_ludmila@mail.ru

Для цитирования: Хидирова Л.Д., Старичкова А.А., Лукинов В.Л. Психокognitive дисфункция у коморбидных больных в постковидном периоде. *Медицинский алфавит.* 2023; (26): 7–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-26-7-12>

For citation: Khidirova L.D., Starichkova A.A., Lukinov V.L. Psychocognitive dysfunction in comorbid patients in the post-COVID period. *Medical alphabet.* 2023; (26): 7–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-26-7-12>



Эффективность метабиотиков в лечении острых респираторных заболеваний

Н. В. Барышникова^{1, 2, 3}

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

В данной статье рассмотрены актуальность и перспективы использования метабиотиков и таргетных метабиотиков в комплексной терапии острых респираторных заболеваний. В состав метабиотиков, или постбиотиков, входят бактериальные метаболиты и/или сигнальные молекулы с известной химической структурой, которые оптимизируют состав и функции индигенной микробиоты, в том числе способствуют улучшению иммунитета и метаболизма человека. В лечении больных респираторными заболеваниями высокую эффективность демонстрируют бактериальные метаболиты *Bacillus subtilis* SA44 и *L. rhamnosus* CRL1505. Актуально использование таргетных метабиотиков, т.е. метабиотиков, способствующих восстановлению и поддержанию микробиоты именно органов дыхания и иммунитета человека. Таргетные метабиотики, как правило, содержат не только бактериальные метаболиты, но и дополнительные вещества, обладающие позитивными эффектами, направленными на оптимизацию функционирования определенного органа или системы. Примером таргетного метабиотика для лечения острых респираторных заболеваний является трехкомпонентный комплекс Биоконплит® Бронхобиотик, в состав которого входят инактивированные бактерии вида *Lactobacillus rhamnosus* штамм CRL1505 (собственно метабиотик, является антагонистом условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, способствует повышению иммунитета), инулин (пребиотик, служит питанием для индигенной флоры) и экстракт тимьяна (оказывает отхаркивающее, противовоспалительное и бактерицидное, антиоксидантное действие).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метабиотик, иммунитет, микробиота, респираторный тракт, *Bacillus subtilis*, *L. Rhamnosus*.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The effectiveness of metabiotics in the treatment of acute respiratory diseases

N. V. Baryshnikova^{1, 2, 3}

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

² Science research institute, St. Petersburg, Russia

³ St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

SUMMARY

This article discusses the relevance and prospects of using metabiotics and targeted metabiotics in the complex therapy of acute respiratory diseases. The metabiotics (postbiotics) include bacterial metabolites and/or signaling molecules with a known chemical structure that optimize the composition and functions of the indigenous microbiota, including improving human immunity and metabolism. Bacterial metabolites of *Bacillus subtilis* SA44 and *Lactobacillus rhamnosus* CRL1505 strains demonstrate high efficiency in the treatment of patients with respiratory diseases. It is important to use targeted metabiotics, i.e. metabiotics that contribute to the restoration and maintenance of the microbiota of the respiratory organs and human immunity. Targeted metabiotics, as a rule, contain not only bacterial metabolites, but also additional substances with positive effects aimed at optimizing the functioning of a particular organ or system. An example of a targeted metabiotic for the treatment of acute respiratory diseases is a three-component Biocomplete® Bronchobiotic complex, which includes inactivated bacteria of the species *Lactobacillus rhamnosus* CRL1505 (the metabiotic, is an antagonist of opportunistic and pathogenic microorganisms, promotes immunity), inulin (the prebiotic, serves as nutrition for the indigenous flora) and thyme extract (has expectorant, anti-inflammatory and bactericidal, antioxidant effect).

KEYWORDS: metabiotic, immunity, microbiota, respiratory tract, *Bacillus subtilis*, *L. rhamnosus*.

CONFLICT OF INTEREST. Authors declare no conflict of interest.

Острые респираторные заболевания (ОРЗ) – это группа острых инфекционных заболеваний, при которых возбудители проникают в организм человека через дыхательные пути и вызывают синдром поражения респираторного тракта и общей инфекционной интоксикации. Данная группа заболеваний является одной из самых актуальных проблем медицины, что в первую очередь связано с их высокой частотой встречаемости в популяции [1]. Важность и глубина изучения вопросов патогенеза, оптимизации лечения

и профилактики ОРЗ как вирусной, так и бактериальной этиологии значительно возросла и приобрела дополнительный вес на фоне пандемии COVID-19. Последствия перенесенного ОРЗ многообразны и связаны с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем. Достаточно часто встречаются нарушения работы пищеварительной системы, что напрямую связано с негативными изменениями, происходящими в микробном биотопе желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Вследствие дисбиоза

кишечника снижается иммунорегулирующая функция кишечной микробиоты, нарушается регуляция развития центральных и периферических органов иммунной системы, ослабляется фагоцитарная активность макрофагов, стимуляция выработки интерферона, изменяется регуляция синтеза цитокинов, иммуноглобулинов, нарушается регуляция функциональной активности Т- и В-лимфоцитов [2, 3]. Конкретные таксоны, лиганды, метаболиты и/или реакции организма-хозяина могут различаться в конкретных ситуациях и при разных заболеваниях, есть общие принципы, которые определяют роль микробиоты в перекрестных воздействиях кишечника и легких [4].

Можно выделить три варианта изменений кишечной микробиоты у пациентов с ОРЗ:

1. Нарушение кишечной микробиоты, которое существует у пациентов, заболевших ОРЗ, уже до начала возникновения инфекционного заболевания. В эту группу можно отнести больных фоновыми хроническими заболеваниями внутренних органов, в особенности желудочно-кишечного тракта.
2. Нарушение кишечной микробиоты, возникшее в результате попадания инфекционного агента в организм человека.
3. Нарушение кишечной микробиоты после приема антибиотиков по поводу ОРЗ бактериального генеза или осложнений острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ).

Во всех трех вариантах вследствие дисбаланса кишечной микробиоты и сопряженных с этим развитием воспаления слизистой пищеварительной трубки и синдрома повышенной эпителиальной проницаемости у пациентов с ОРЗ будут формироваться нарушения иммунитета и изменения микробиоты органов дыхания [5]. Так, на основе секвенирования 16s рРНК было обнаружено, что микробиота кишечника и легких демонстрирует одинаковую тенденцию к дисбалансу, что ослабляет естественную резистентность слизистой оболочки кишки и дыхательных путей [6]. Дальнейшее изучение показало, что развитие синдрома повышенной эпителиальной проницаемости кишечника приводило к активации воспалительных факторов интерлейкина (ИЛ)-6 и ИЛ-17, которые способствовали высвобождению ИЛ-17 и ИЛ-22 [7, 8], что дает основание для развития иммунного дисбаланса на слизистых оболочках, невозможность возникновения адекватного иммунного ответа и даже воспаления легких [6]. Дисбаланс

кишечной микробиоты может регулировать сигнальный путь TLR4/NF-κB в иммунной системе легких, активируя окислительный стресс в легких и опосредуя их повреждение посредством нарушения регуляции кишечного барьера [8]. С другой стороны, микробиота легких может влиять на состав микробиоты кишечника: в доклинической модели инфекция гриппа вызывает увеличение доли энтеробактерий и снижение количества лактобацилл и лактококков в кишечнике [9]. Обращает на себя внимание тот факт, что не только присутствие патогенов, но и избыточный рост условно-патогенных микроорганизмов может нарушать физиологический процесс модуляции иммунных реакций, что потенцирует аномальный иммунологический ответ и развитие различных заболеваний легочной системы, например, хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы [10].

Тесная связь микробиоты кишечника и легких, которая существует с момента рождения на протяжении всей жизни, стала основанием для формирования представлений об оси «кишка-легкие», нарушение работы которой как раз и приводит к развитию различных заболеваний дыхательной системы, в том числе ОРЗ [11].

Ось «кишка-легкие» – это биохимическая сигнализация, которая происходит между желудочно-кишечным трактом (ЖКТ) и органами дыхания человека, которая относится к двунаправленным взаимодействиям между слизистой оболочкой дыхательных путей и микробиотой кишечника (рис. 1) [12]. Основная задача этой оси – модуляция иммунного ответа. Иммунные клетки перемещаются из кишечника в легкие через общую иммунную систему слизистой оболочки. Нарушение баланса кишечного иммунитета из-за нарушения микробиоты кишечника может влиять на иммунные реакции на уровне легких. Иммунологические эффекты кишечной микробиоты, в том числе на органы дыхания, во многом обусловлены действием микробных метаболитов, которые действуют как важные локальные и системные сигнальные молекулы в поддержании иммунного гомеостаза. В частности, короткоцепочечные жирные кислоты оказывают противовоспалительное и иммуномодулирующее действие на гомеостаз легких и иммунитет, повышают функцию грипп-специфичных CD8+ Т-клеток, улучшают передачу сигналов интерферона в макрофагах, продуцируют интерферон-β в эпителиальных клетках [13–17]. Метаболиты и фрагменты кишечных бактерий перемещаются из просвета кишечника в легкие через мезентериальную лимфатическую систему и большой круг кровообращения и впоследствии могут влиять на иммунные реакции легких. При развитии дисбиоза кишечника положительные эффекты вышеуказанных микробных метаболитов снижаются, что сопряжено с более тяжелым течением патологии органов дыхания [18]. Взаимодействие между кишечником и легкими двустороннее, потому что воспаление в легких также может вызывать изменения в микробиоте кишечника (рис. 1) [19].

Нарушение работы оси «кишка-легкие» может лежать в основе сочетанного поражения органов дыхания и желудочно-кишечного тракта, в частности ОРВИ и острых кишечных инфекций (ОКИ). Более того, общность слизистых

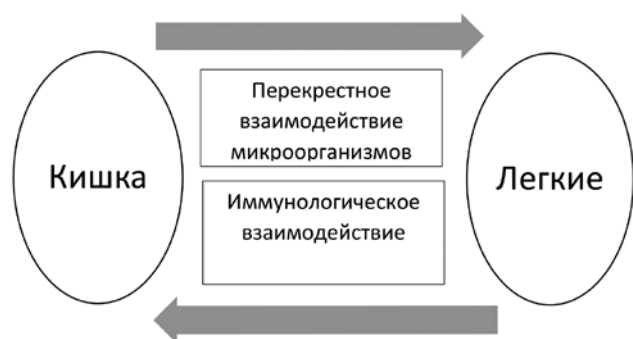


Рисунок 1. Схематическое изображение оси «кишка-легкие»

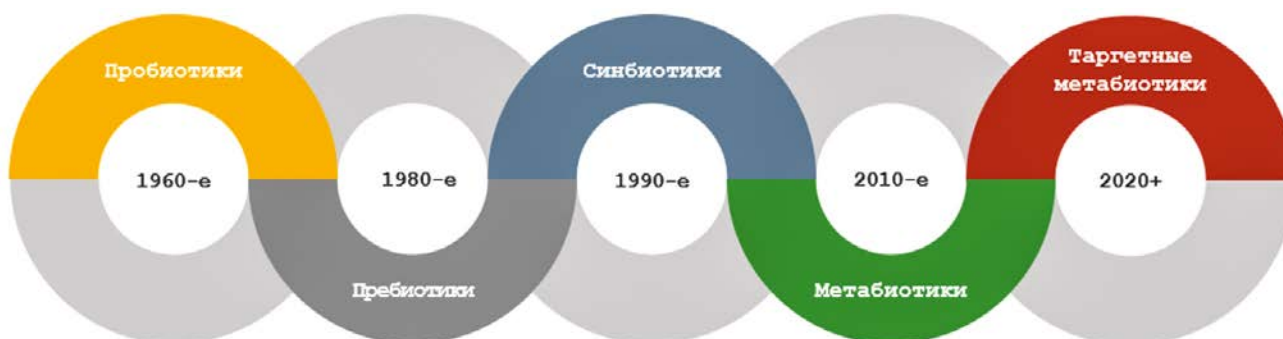


Рисунок 2. Эволюция препаратов для коррекции кишечной микробиоты

Примечание: пробиотики – чужеродные живые микроорганизмы, подсаживаемые в кишечник; пребиотики – продукты, являющиеся источником питания, способствующие росту микроорганизмов – представителей индигенной флоры; синбиотики/симбиотики – комбинация пробиотиков и пребиотиков; метабиотики – неживые клетки микроорганизмов и их метаболиты; таргетные метабиотики – метабиотики направленного действия.

оболочек пищеварительной трубки и дыхательных путей подтверждает тот факт, что существуют инфекционные агенты, вызывающие не только поражение респираторного тракта, но и симптомы поражения пищеварительной системы, прежде всего рвоту и диарею. Также известны возбудители ОКИ, дополнительным негативным действием которых является поражение органов дыхания. Кроме того, разнообразие и открытие новых респираторных вирусов, их изменчивость, быстрое формирование штаммов, резистентных к противовирусным средствам и модифицирующих адаптивные иммунные реакции у человека, приводят к возрастанию частоты вирусных микст-инфекций, что диктует необходимость разработки и внедрения новых алгоритмов ведения пациентов [12, 20].

Связь между кишечником и легкими активно изучается, и появляющиеся данные указывают на то, что можно использовать средства для восстановления кишечной микробиоты при лечении заболеваний легких [12]. Актуальность коррекции микробиоты при ОРЗ обусловлена не только важностью восстановления эндоекологии желудочно-кишечного тракта, но и необходимостью оптимизации работы иммунной системы и повышения адаптационных возможностей данной категории пациентов. Существует огромное количество препаратов и биологически активных добавок различного состава для коррекции дисбиотических изменений толстой кишки, эволюция разработки которых представлена на рис. 2 [21].

Пробиотики – первая, наиболее изученная группа препаратов для коррекции кишечной микробиоты. Термин «пробиотики» впервые был введен в 1965 г. Lilly D. M. и Stillwell R. H. [22]; в противоположность антибиотикам пробиотики были описаны как микробные факторы, стимулирующие рост других микроорганизмов. Согласно определению, представленному Всемирной организацией здравоохранения, пробиотики – это «живые микроорганизмы, которые при введении в достаточных количествах приносят пользу здоровью хозяина» [23]. Иммунологические эффекты пробиотиков и их эффективность в комплексной терапии ОРЗ хорошо изучены и могут быть обусловлены как восстановлением состава кишечной микробиоты, так и прямым воздействием препаратов этой группы или их метаболитов на рецепторы, включая toll-like (TLR) рецепторы на эпителиальных и иммунных клетках

хозяина [24–26]. По данным метаанализа 12 рандомизированных исследований (3720 участников, включая детей, взрослых (средний возраст около 40 лет) и пожилых людей) было обнаружено, что прием пробиотиков по сравнению с плацебо способствовал достоверному [27] уменьшению частоты эпизодов ОРВИ у обследуемых, снижению средней продолжительности эпизода ОРВИ, снижению частоты назначения антибиотиков при ОРВИ, уменьшению длительности отсутствия детей в школе, связанного с простудой. В другом метаанализе 23 рандомизированных клинических исследований по оценке клинической эффективности пробиотиков в терапии респираторных вирусных инфекций с участием 6269 детей и подростков в возрасте от 0 до 18 лет [28] было выявлено, что потребление пробиотиков значительно уменьшало число субъектов, имеющих, по крайней мере, один эпизод респираторной вирусной инфекции за наблюдаемый период (17 РКИ, 4513 детей, $p=0,004$). У детей, получавших пробиотики, было меньше дней респираторной инфекции в расчете на человека по сравнению с детьми, принимавшими плацебо (6 РКИ, 2067 детей, $p=0,03$), и у них было меньше дней отсутствия в детском саду/школе (8 РКИ, 1499 детей, $p=0,02$). Однако не было статистически значимой разницы в продолжительности эпизода заболевания между группой пробиотика и группой плацебо (9 РКИ, 2817 детей, $p=0,19$). Авторы метаанализа сделали вывод, что потребление пробиотиков может снизить частоту и продолжительность эпизода респираторной инфекции [28].

Однако по мере удлинения периода использования пробиотиков обнаруживаются определенные недостатки и ограничения их применения [29–35]:

- Не всегда можно четко прогнозировать эффективность применения того или иного пробиотика.
- Некоторые препараты пробиотического ряда, которые можно принимать совместно с антибиотиками, имеют гены устойчивости к антибиотикам и могут их передать другим микроорганизмам.
- Проблема колонизационной резистентности: пробиотики в ряде случаев не приводят к стабилизации состава микробиоценоза, тормозят его восстановление, могут сами вызывать развитие дисбиоза за счет антагонистических взаимодействий с представителями облигатной микрофлоры желудочно-кишечного тракта.

- Широко применяемые штаммы пробиотиков должны вводиться длительными курсами, так как они присутствуют в организме временно вследствие биологической несовместимости.

Концепция пребиотиков возникла значительно позже, чем пробиотиков, и впервые была предложена Gibson G. R. и Roberfroid M. B. в 1995 году [36]. Пребиотики – это вещества, которые не перевариваются и не всасываются в кишке, но ферментируются кишечной микробиотой и создают благоприятные условия для роста и размножения основных представителей нормобиоты кишечника [37]. К данной группе средств для коррекции нарушений кишечной микробиоты относится большое количество веществ, из которых наиболее изученные и часто используемые – фруктоолигосахариды, олигофруктоза, инулин, лактулоза, лактитол, галактоолигосахариды [38].

Одним из перспективных направлений совершенствования терапии для коррекции кишечной микробиоты является производство метабиотиков, т.е. препаратов на основе микробных метаболитов, о позитивном действии которых на микробные биотопы и иммунитет мы уже упоминали. Термин «метабиотик» [39], или «метаболический пробиотик» [40], или «постбиотик» [41], означает небольшие молекулы, которые являются структурными компонентами пробиотических микроорганизмов. В состав метабиотиков входят бактериальные метаболиты и/или сигнальные молекулы с определенной (известной) химической структурой, которые могут влиять на микробиом и/или метаболическом и сигнальном пути человека, оптимизируя состав и функции индигенной микробиоты и специфическую для хозяина физиологию, иммунитет, нейрогормональную биологию, а также метаболические и/или поведенческие реакции, связанные с активностью индигенной микробиоты хозяина [42–44].

Метабиотики бывают натуральные (изготовленные на основе существующих штаммов пробиотиков) и синтетические (или полусинтетические), которые являются аналогами или улучшенными копиями природных биоактивных веществ, производимых симбиотическими микроорганизмами, и могут содержать следующие компоненты [43, 44]:

- нейромедиаторы и их предшественники;
- бактериоцины;
- пищеварительные ферменты направленного или широкого спектра;
- витамины;
- антиоксиданты;
- ферменты детоксикации;
- короткоцепочечные жирные кислоты, другие органические кислоты;
- белки, пептиды, аминокислоты;
- нуклеиновые кислоты, нуклеотиды;
- полисахариды, пептидогликаны.

Метабиотики обладают целым рядом преимуществ [45, 46], к которым относятся:

1. Высокая биодоступность, т.к. метабиотические вещества доходят до толстой кишки на 95–97% в неизменном виде (у пробиотиков – менее 0,0001 %).

2. Прогнозируемая эффективность: в отличие от пробиотических микробов не вступают в конфликт (антагонистические взаимоотношения) с собственной микробиотой пациента.
3. Высокая скорость действия: начинают действовать сразу после приема.
4. Более высокая способность к всасыванию, метаболизму, распределению и выведению из организма по сравнению с классическими пробиотиками на основе живых микроорганизмов.
5. Высокая безопасность: метабиотики, не являясь живыми микроорганизмами, лишены побочных эффектов пробиотиков.
6. Хорошая переносимость, невысокий риск развития аллергических реакций.
7. Много возможностей для создания комбинированных рецептов.
8. Стабильность и простые условия хранения, не требуется соблюдения строгого температурного режима.
9. Возможность использования совместно с антибиотиками.

Достаточно часто для повышения эффективности метабиотического средства к микробным метаболитам, входящим в его состав, добавляют пребиотики. При этом метабиотический компонент в большей степени обладает антимикробной и противовирусной активностью и отвечает за ингибирование роста условно-патогенных микроорганизмов, а пребиотический компонент – за улучшение питания и рост индигенной флоры, обеспечивающей позитивное иммунологическое и метаболическое действие.

Для создания метабиотиков крайне перспективен род *Bacillus*, т.к. эти бактерии производят более 800 метаболитов, в то время как хорошо известные молочнокислые бактерии производят только порядка 100–200 [47, 48]. Бактериоцины и бактериоциноподобные ингибирующие вещества, продуцируемые *Bacillus*, проявляют антибактериальную активность в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также грибов, однако активность в отношении грамположительных сравнительно выше [49, 50]. Виды бацилл различаются по своему антимикробному потенциалу [50]. Споруляция *B. subtilis* играет важную роль в развитии GALT – кишечной лимфоидной ткани, связанной со слизистой оболочкой желудочно-кишечного тракта, и в разнообразии популяции первичных антител («предиммунный» репертуар), что было продемонстрировано у кроликов [51]. При попадании в организм метаболиты *Bacillus subtilis* способны стимулировать синтез 2×10^5 ME $\alpha 2$ -интерферона [52].

Ярким примером эффективного и безопасного метабиотика, который может быть рекомендован в комплексном лечении ОРЗ, является «Бактимунал®». В его состав входит комплекс активных микробных метаболитов *Bacillus subtilis* SA44 (бактериоцины, лизоцим), оказывающих положительное влияние как на состояние кишечной микробиоты, так и на иммунитет человека, способствующий угнетению патогенной и условно-патогенной микрофлоры без влияния на полезные для нашего организма бактерии.

Второй компонент Бактимунала® – это фруктаны, которые представляют собой сладкие на вкус растворимые пребиотические волокна, состоящие примерно на 95% из короткоцепочечных фруктоолигосахаридов и являющиеся питательным субстратом для представителей индигенной кишечной микробиоты. Дополнительно в метаболитный состав Бактимунала® входят витамины группы В, которые незаменимы в процессе клеточного дыхания, участвуют в формировании антител для укрепления иммунитета; аминокислоты, полипептиды и метаболиты с ферментативной активностью, которые способствуют полноценному пищеварению. Следовательно, Бактимунал® обеспечивает комплексный позитивный эффект: коррекцию микробиоты и восстановление иммунной системы, и может быть рекомендован в качестве адьюванта в составе комплексной терапии больных с различными инфекционными заболеваниями, в том числе с патологией органов дыхания.

Эффективность Бактимунала® в комплексной терапии ОРВИ продемонстрирована у пациентов с постковидным синдромом. Исследование Лапинского И.В. и соавт. (2022) показало, что на фоне приема Бактимунала®, по результатам оценки качества жизни с применением опросника GSRS, у пациентов с постковидным синдромом из группы исследования (дополнительно принимали метабиотик) статистически значимо уменьшились гастроинтестинальные жалобы по шкале суммарного измерения симптомов ($p < 0,0001$), по шкалам абдоминального болевого синдрома ($p < 0,0170$), диспептического синдрома ($p < 0,0001$) и диарейного синдрома ($p < 0,0001$). При оценке астении после приема метабиотика у пациентов группы исследования отмечена положительная динамика, выраженность астении до лечения составила $51,5 \pm 7,9$ балла, после лечения – $43,3 \pm 5,9$ балла ($p < 0,0500$). У пациентов группы сравнения статистически значимой положительной динамики оцениваемых показателей не наблюдалось. Также в обследуемой группе при контрольном исследовании фекалий через 28 дней приема метабиотика отмечалось улучшение микробного пейзажа кишечника (статистически значимо увеличилось представительство *Lactobacillus* spp., отмечалась нормализация в спектре представительства *Escherichia coli*, снизилось представительство УПМ, восстановилось представительство *Akkermansia muciniphila* у 60% человек) [53].

Следующий этап эволюции препаратов для коррекции кишечной микробиоты – это создание таргетных метабиотиков, т.е. метабиотиков с механизмом действия, направленным на улучшение микробиоты и оптимизацию функционирования определенного органа или системы. При ОРЗ актуально использование таргетных метабиотиков, способствующих восстановлению и поддержанию микробиоты органов дыхания и иммунитета человека. Перспективным с этой точки зрения является создание метабиотиков на основе метаболитов *Lactobacillus rhamnosus*. Штамм *L. rhamnosus* CRL1505 хорошо изучен, опубликовано более 35 научных статей по результатам доклинических и клинических исследований, где изучались разные аспекты его действия. По данным исследований, *L. rhamnosus* CRL1505 способствует активации

врожденного и приобретенного иммунитета, в результате чего наблюдается снижение риска возникновения инфекционных заболеваний различной локализации. Научно доказана способность штамма CRL1505 сдерживать вирусные и бактериальные инфекции дыхательных путей. Наблюдалось статистически значимое снижение частоты возникновения инфекций как верхних дыхательных путей, так и кишечника. Кроме того, снижалось количество дней нетрудоспособности и потребности в назначении антибактериальной терапии. Таким образом, прием данного штамма способствует подготовке иммунной системы к встрече с инфекционным агентом, помогая ей быстрее справиться с инфекцией. Результаты исследований показали, что пробиотический штамм *L. rhamnosus* CRL1505 накапливает неорганический полифосфат (polyP) в своей цитоплазме в ответ на стресс окружающей среды. В исследовании Correa Deza MA и соавт. (2021) [54] на мышинной животной модели была показана эффективность polyP из иммунобиотика CRL1505 в отношении купирования острого респираторного воспаления, индуцированного липополисахаридом. Было отмечено, что уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-17, ИЛ-6, ИЛ-2, ИЛ-4) в сыворотке нормализовался у мышей, получавших метабиотик polyP, т.е. он предотвращал местную воспалительную реакцию в дыхательных путях. Позитивная иммунная стимуляция, индуцированная *L. rhamnosus* CRL1505, способствовала повышению устойчивости к заражению кишечным патогеном (*Salmonella typhimurium*) и респираторным патогеном (*Streptococcus pneumoniae*) в экспериментальных моделях на мышах породы швейцарский альбинос [55]. Козье молоко, ферментированное *L. rhamnosus* CRL1505, обладает способностью стимулировать общую иммунную систему слизистых оболочек и повышать защиту от респираторных и кишечных инфекций [56]. В работе других авторов на мышинной модели продемонстрировано, что пероральное введение *L. rhamnosus* CRL1505 способно снижать повреждения легких и выработку фактора некроза опухоли- α , провоспалительного ИЛ-6, а также повышать уровни интерферона- γ и противовоспалительного ИЛ-10 в дыхательных путях и количество легочных CD3+ CD4+ [57]. В рандомизированном клиническом исследовании с участием 298 здоровых детей (2–5 лет), которые профилактически получали йогурт, содержащий *L. rhamnosus* CRL1505/йогурт с плацебо в течение 6 месяцев пять раз в неделю, было установлено, что введение *L. rhamnosus* CRL1505 детям младшего возраста снизило частоту инфекций: у 66% детей в группе плацебо появились симптомы инфекции, в то время как в группе *L. rhamnosus* CRL1505 было выявлено только 34% случаев, при этом в данной группе было меньше лихорадок и им требовалось реже назначение антибиотиков. Достоверные различия ($p < 0,05$) были выявлены и в частоте кишечных инфекций. Защитный эффект *L. rhamnosus* CRL1505 был связан с повышением уровня IgA-антител в слизистой оболочке [58]. Было показано, что иммунобиотики, такие как *L. rhamnosus* CRL1505, могут помочь уменьшить циркуляцию вируса SARS-CoV-2 в сообществе за счет снижения вирусной нагрузки у бессимптомных пациентов [59].

Примером эффективного таргетного метабиотика на основе *L. rhamnosus* CRL1505 является трехкомпонентный комплекс Биокомплит® Бронхобиотик. Он представляет собой комплекс метабиотика (клетки пробиотического штамма *L. rhamnosus* CRL1505), экстракта тимьяна и пребиотика (инулин). Про позитивные эффекты *L. rhamnosus* CRL1505 уже много сказано, чем же дополнительно могут помочь инулин и экстракт тимьяна? Инулин – полифруктозан, который относится к группе растворимых пищевых волокон и утилизируется не пищеварительными ферментами организма человека, а индигенными кишечными бактериями, обеспечивая их питание и, следовательно, пребиотический эффект (стимуляция роста полезных бактерий, в том числе бифидобактерий). Кроме того, инулин повышает всасывание кальция (снижая риск остеопороза) и магния в толстой кишке, поддерживает секрецию инсулина (влияет на развитие и течение сахарного диабета), участвует в метаболизме липидов (регулирует уровень холестерина и триглицеридов в крови), уменьшая риск развития атеросклероза. В исследованиях было показано, что увеличение потребления пищевых волокон, содержащих инулин, положительно коррелирует с функцией легких и связано со снижением смертности от респираторных заболеваний [60]. Экстракт тимьяна продемонстрировал противовоспалительные свойства за счет снижения высвобождения провоспалительных цитокинов, путей NF-κB p65 и NF-κB p52 и секреции Muc5a в нормальных эпителиальных клетках человека [61]. Экстракт травы тимьяна содержит смесь эфирных масел, оказывающих отхаркивающее, противовоспалительное и бактерицидное, антиоксидантное действие, что крайне актуально в комплексном лечении пациентов с ОРЗ. В ходе экспериментальных исследований было выявлено, что эфирное масло тимьяна способствовало угнетению роста большинства инфекционных агентов дыхательных путей: *Streptococcus pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. pneumoniae*; *Klebsiella pneumoniae*; *Haemophilus influenzae*; *Staphylococcus aureus* и др. [62]. Как результат, Биокомплит® Бронхобиотик способствует поддержанию функции иммунной системы как в кишечнике, так и в дыхательных путях, что очень важно в комплексном лечении пациентов с ОРЗ. Также этот комплекс помогает в профилактике и снижении тяжести острых и рецидивирующих респираторных инфекций, способствует снижению вирусной нагрузки и сокращению количества дней заболевания, снижает потребность в приеме антибиотиков.

В заключение следует отметить, что для поддержания функции иммунной системы, снижения риска и степени тяжести ОРЗ в комплексную терапию этой категории пациентов рекомендуется включать средства, способствующие нормализации кишечной микробиоты и микробиоты верхних дыхательных путей, а также стимуляции местных механизмов иммунологической защиты. Модулирование и использование микробиома может стать новой стратегией профилактики и лечения ОРЗ и ОРВИ, а также хронических респираторных заболеваний. Перспективным является использование метабиотиков и/или таргетных метабиотиков в связи с их высокой эффективностью, безопасностью и избирательностью действия.

Список литературы / References

- Семененко Т.А., Акимкин В.Г., Бурцева Е.И. и др. Особенности эпидемической ситуации по острым респираторным вирусным инфекциям с учетом пандемического распространения COVID-19. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2022; 21 (4): 4–15. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-4-4-15>
- Semenenko TA, Akimkin VG, Burtseva EI et al. Characteristics of the Epidemic Situation Associated with Acute Respiratory Viral Infections in the Russian Federation during the Pandemic Spread of COVID-19. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2022; 21 (4): 4–15 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-4-4-15>
- Elson CO, Alexander KL. Host-microbiota interactions in the intestine. Dig Dis. 2015; 33 (2): 131–136. DOI: 10.1159/000369534. PMID: 25925913.
- Karmarkar D., Rock K.L. Microbiota signalling through MyD88 is necessary for a systemic neutrophilic inflammatory response. Immunology. 2013; 140 (4): 483–92. DOI: 10.1111/imm.12159. PMID: 23909393; PMCID: PMC3839652.
- Dumas A, Bernard L, Poquet Y, et al. The role of the lung microbiota and the gut-lung axis in respiratory infectious diseases. Cell Microbiol. 2018 Dec; 20(12): e12966. DOI: 10.1111/cmi.12966. Epub 2018 Oct 30. PMID: 30329198.
- Sivaprakasam S., Bhutia Y.D., Ramachandran S., Ganapathy V. Cell-Surface and Nuclear Receptors in the Colon as Targets for Bacterial Metabolites and Its Relevance to Colon Health. Nutrients. 2017; 9 (8): 856. DOI: 10.3390/nu9080856. PMID: 28796169; PMCID: PMC5579649.
- Tian Z, Deng T, Gui X, et al. Mechanisms of Lung and Intestinal Microbiota and Innate Immune Changes Caused by Pathogenic Enterococcus Faecalis Promoting the Development of Pediatric Pneumonia. Microorganisms. 2023 Aug 31; 11 (9): 2203. DOI: 10.3390/microorganisms11092203. PMID: 37764047; PMCID: PMC10536929.
- Lan H., Zhang L.Y., He W, et al. Sinapic Acid Alleviated Inflammation-Induced Intestinal Epithelial Barrier Dysfunction in Lipopolysaccharide (LPS)-Treated Caco-2 Cells. Mediators Inflamm. 2021 Sep 8; 2021: 5514075. DOI: 10.1155/2021/5514075. PMID: 34539242; PMCID: PMC8443358.
- Tang J., Xu L., Zeng Y., Gong F. Effect of gut microbiota on LPS-induced acute lung injury by regulating the TLR4/NF-κB signaling pathway. Int Immunopharmacol. 2021 Feb; 91: 107272. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107272. Epub 2020 Dec 22. PMID: 33360370.
- Loeff T., Allen H.K. Collateral effects of antibiotics on mammalian gut microbiomes. Gut Microbes. 2012 Sep-Oct; 3 (5): 463–7. DOI: 10.4161/gmic.21288. Epub 2012 Jul 24. PMID: 22825498; PMCID: PMC3466501.
- Буслаев В.Ю., Маткова Л.В., Минина В.И., Дружинин В.Г. Анализ микробиоты легких и респираторного тракта человека при заболеваниях легочной системы (обзор). Журнал Сибирского федерального университета. Биология. 2022; 15 (3): 396–421. DOI: 10.17516/1997-1389-0395
- Buslaev V. Yu., Matskova L. V., Minina V. I., Druzhinin V. G. Analysis of the microbiome of human lungs and respiratory system in lung disorders: a review. J. Sib. Fed. Univ. Biol. 2022; 15 (3): 396–421. (In Russ.). DOI: 10.17516/1997-1389-0395
- Enaud R., Prevel R., Ciarlo E. et al. The Gut-Lung Axis in Health and Respiratory Diseases: A Place for Inter-Organ and Inter-Kingdom Crosstalks. Front Cell Infect. Microbiol. 2020; 10: 9. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00009. PMID: 32140452; PMCID: PMC7042389.
- Budden K.F., Gellatly S.L., Wood D.L. et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. Nat Rev Microbiol. 2017 Jan; 15 (1): 55–63. DOI: 10.1038/nrmicro.2016.142. Epub 2016 Oct 3. PMID: 27694885.
- Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, Sichelstiel AK, Sprenger N, Ngom-Bru C, Blanchard C, Jun T, Nicod LP, Harris NL, Marsland BJ. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. Nat Med. 2014 Feb; 20 (2): 159–66. DOI: 10.1038/nm.3444. Epub 2014 Jan 5. PMID: 24390308
- Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. Cell. 2016 Jun 2; 165 (6): 1332–1345. DOI: 10.1016/j.cell.2016.05.041. PMID: 27259147
- Atarashi K, Tanoue T, Oshima K et al. Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. Nature. 2013 Aug 8; 500 (7461): 232–6. DOI: 10.1038/nature12331. Epub 2013 Jul 10. PMID: 23842501
- Tanoue T, Atarashi K, Honda K. Development and maintenance of intestinal regulatory T cells. Nat Rev Immunol. 2016 May; 16 (5): 295–309. DOI: 10.1038/nri.2016.36. Epub 2016 Apr 18. PMID: 27087661
- Antunes KH, Fachi JL, de Paula R et al. Microbiota-derived acetate protects against respiratory syncytial virus infection through a GPR43-type 1 interferon response. Nat Commun. 2019 Jul 22; 10 (1): 3273. DOI: 10.1038/s41467-019-11152-6. PMID: 31332169; PMCID: PMC6646332
- Zhou D, Wang Q, Liu H. Coronavirus disease 2019 and the gut-lung axis. Int J Infect Dis. 2021 Dec; 113: 300–307. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.09.013. Epub 2021 Sep 10. PMID: 34517046; PMCID: PMC8431834.
- Shahbazi R, Yasavoli-Sharahi H, Alsadi N et al. Probiotics in Treatment of Viral Respiratory Infections and Neuroinflammatory Disorders. Molecules. 2020 Oct 22; 25 (21): 4891. DOI: 10.3390/molecules25214891. PMID: 33105830; PMCID: PMC7660077.
- Каннер Е.В., Горелов А.В., Печуров Д.В., Максимов М.Л. Острые инфекции с сочетанным поражением дыхательной и пищеварительной систем: вызов современности. РМЖ. 2018; 2 (II): 84–89.
- Kanner E.V., Gorelov A.V., Pechurov D.V., Maksimov M.L. Acute infections with combined damage to the respiratory and digestive systems: the challenge of modernity. RMJ. 2018; 2 (II): 84–89. (In Russ.).
- Шендеров Б.А., Синица А.В., Захарченко М.М. Метабиотики: вчера, сегодня, завтра. СПб: Крафт. 2017. 80 с.
- Shenderov B.A., Sinita A.V., Zakharchenko M.M. Metabiotics: yesterday, today, tomorrow. St. Petersburg: Kraft, 2017. 80 s. (In Russ.).
- Lilly D.M., Stillwell R.H. Probiotics: growth-promoting factors produced by microorganisms. Science. 1965; 147 (3659): 747–748. DOI: 10.1126/Science.147.3659.747. PMID: 14242024.
- Hill C, Guarner F, Reid G et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2014 Aug; 11 (8): 506–14. DOI: 10.1038/nrgastro.2014.66. Epub 2014 Jun 10. PMID: 24912386
- Николаева С.В., Усенко Д.В., Хлыповка Ю.Н., Горелов А.В. Пробиотики в комплексной профилактике респираторных инфекций детей. Лечащий Врач. 2021; 9 (24): 22–27. DOI: 10.51793/OS.2021.24.9.004
- Nikolaeva S.V., Usenko D.V., Khlypovka Yu.N., Gorelov A.V. Probiotics in the comprehensive prevention of respiratory infections in children. Lechaschy Vrach. 2021; 9 (24): 22–27. (In Russ.). DOI: 10.51793/OS.2021.24.9.004
- Parada Venegas D, De la Fuente MK, Landkron G et al. Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases. Front Immunol. 2019 Mar 11; 10: 277. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00277. Erratum in: Front Immunol. 2019 Jun 28; 10: 1486. PMID: 30915065; PMCID: PMC6421268.
- Ahrne S, Hagstaf ML. Effect of lactobacilli on paracellular permeability in the gut. Nutrients. 2011 Jan; 3 (1): 104–17. DOI: 10.3390/nu3010104. Epub 2011 Jan 12. PMID: 22254077; PMCID: PMC3257727/

27. Hao Q, Dong BR, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Feb 3; (2): CD006895. DOI: 10.1002/14651858.CD006895.pub3. PMID: 25927096
28. Wang Y, Li X, Ge T et al. Probiotics for prevention and treatment of respiratory tract infections in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Aug; 95 (31): e4509. DOI: 10.1097/MD.00000000000004509. PMID: 27495104; PMCID: PMC 4979858
29. Ботина С.Г., Полуэктова Е.У., Глазова А.А. и соавт. Характеристика устойчивости к антибиотикам потенциальных пробиотических бактерий рода *Lactobacillus* из желудочно-кишечной микрофлоры человека. *Микробиология*. 2011; 80 (2): 175–183. Botina S.G., Poluektova E.U., Glazova A.A. et al. Characteristics of antibiotic resistance of potential probiotic bacteria of the genus *Lactobacillus* from the human gastrointestinal microbiome. *Microbiology*. 2011; 80 (2): 175–183. [In Russ.].
30. Whelan K, Myers CE. Safety of probiotics in patients receiving nutritional support: a systematic review of case reports, randomized controlled trials, and nonrandomized trials. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010 Mar; 91 (3): 687–703. DOI: 10.3945/ajcn.2009.28759. Epub 2010 Jan 20. PMID: 20089732.
31. Saavedra JM. Clinical applications of probiotic agents. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001 Jun; 73 (6): 1147S–1151S. DOI: 10.1093/ajcn/73.6.1147S. PMID: 11393193.
32. Zmora N, Zilberman-Schapira G, Suez J. et al. Personalized Gut Mucosal Colonization Resistance to Empiric Probiotics Is Associated with Unique Host and Microbiome Features. *Cell*. 2018 Sep 6; 174 (6): 1388–1405. e21. DOI: 10.1016/j.cell.2018.08.041. PMID: 30193112.
33. Suez J, Zmora N, Zilberman-Schapira G et al. Post-antibiotic gut mucosal microbiome reconstitution is impaired by probiotics and improved by autologous FMT. *Cell*. 2018; 174: 1406–23. e16. DOI: 10.1016/j.cell.2018.08.047.
34. Guo H, Pan L, Li L et al. Characterization of Antibiotic Resistance Genes from *Lactobacillus* Isolated from Traditional Dairy Products. *J. Food. Sci.* 2017 Mar; 82 (3): 724–730. DOI: 10.1111/1750-3841.13645. Epub 2017 Feb 9. PMID: 28182844.
35. Yang C, Yu T. Characterization and transfer of antimicrobial resistance in lactic acid bacteria from fermented dairy products in China. *J. Infect. Dev. Ctries*. 2019 Feb 28; 13 (2): 137–148. DOI: 10.3855/jidc.10765. PMID: 32036349.
36. Gibson G.R., Roberfroid M.B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J. Nutr.* 1995; 125 (6): 1401–12. DOI: 10.1093/jn/125.6.1401. PMID: 7782892
37. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyle L et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br. J. Nutr.* 2010 Aug; 104 Suppl 2: S1–63. DOI: 10.1017/S0007114510003363. PMID: 20920376.
38. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулганиева Д.И. и др. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у детей и взрослых. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(2):65–91. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-2-65-91>.
39. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулганиева Д.И. et al. Recommendations of Scientific Society for the Study of Human Microbiome and the Russian Gastroenterological Association on Use of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics and Functional Foods in Treatment and Prevention of Gastroenterological Diseases in Children and Adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021; 31 (2): 65–91. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-2-65-91>. [In Russ.].
39. Shenderov BA. Probiotic (synbiotic) bacterial languages. *Anaerobe*. 2011 Dec; 17 (6): 490–5. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2011.05.009. Epub 2011 May 23. PMID: 21624483.
40. Vakhitov TA, Petrov LN, Bondarenko VM. [Concept of a probiotic preparation, containing original microbial metabolites]. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*. 2005 Sep-Oct; (5): 108–14. Russian. PMID: 16279552.
41. Neish AS. Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology*. 2009 Jan; 136 (1): 65–80. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.10.080. Epub 2008 Nov 19. PMID: 19026645; PMCID: PMC 2892787.
42. Shenderov BA. Metabiotics: novel idea or natural development of probiotic conception. *Microb Ecol Health Dis*. 2013 Apr 12; 24. DOI: 10.3402/mehd.v24i0.20399. PMID: 23990841; PMCID: PMC 3747726.
43. Ардастская М.Д., Столярова Л.Г., Архипова Е.В., Филимонова О.Ю. Метабиотики как естественное развитие пробиотической концепции. *Трудный пациент*. 2017; 6–7: 35–39. Ardstskaya M.D., Stolyarova L.G., Arkhipova E.V., Filimonova O. Yu. Metabiotics as a natural development of the probiotic concept. *Trydnyi patsient*. 2017; 6–7: 35–39.
44. Шендеров Б.А., Ткаченко Е.И., Лазебник Л.Б. и соавт. Метабиотики – новая технология профилактики и лечения заболеваний, связанных с микробиологическими нарушениями в организме человека. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;151(3): 83–92. Shenderov B.A., Tkachenko E.I., Lazebnik L.B. et al. Metabiotics – novel technology of protective and treatment of diseases associated with microecological imbalance in human being. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018; 151 (3): 83–92.
45. Плотникова Е.Ю. Эффекты активных метаболитов *Bacillus subtilis* в пробиотическом продукте нового поколения. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018; 3: 39–44. Plotnikova E. Yu. Effects of active metabolites of *Bacillus subtilis* in a probiotic product of a new generation. *RMJ. Medical Review*. 2018; 3: 39–44. [In Russ.].
46. Caselli M, Vaira G, Calo G, Papini F, Halton J, Vaira D. Structural bacterial molecules as potential candidates for an evolution of the classical concept of probiotics. *Adv Nutr*. 2011 Sep; 2 (3): 372–6. DOI: 10.3945/an.111.000604. Epub 2011 Sep 6. PMID: 22332079; PMCID: PMC 3183588.
47. Abriouel H, Franz CM, Ben Omar N, Gálvez A. Diversity and applications of *Bacillus* bacteriocins. *FEMS Microbiol Rev*. 2011 Jan; 35 (1): 201–32. DOI: 10.1111/j.1574-6976.2010.00244.x. PMID: 20695901.
48. Ilinskaya, Olga N., Vera V. Ulyanova, Dina R. Yarullina, and Ilgiz G. Gataullin. 2017. "Secretome of Intestinal Bacilli: A Natural Guard against Pathologies." *Frontiers in Microbiology* 8 (September): 1666. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01666>
49. Barbosa J, Caetano T, Mendo S. Class I and Class II Lantheptides Produced by *Bacillus* spp. *J. Nat. Prod*. 2015 Nov 25; 78 (11): 2850–66. DOI: 10.1021/jnp500424y. Epub 2015 Oct 8. PMID: 26448102.
50. Perez KJ, Viana JD, Lopes FC, Pereira JQ, Dos Santos DM, Oliveira JS, Velho RV, Crispim SM, Nicolli JR, Brandelli A, Nardi RM. *Bacillus* spp. Isolated from Puba as a Source of Biosurfactants and Antimicrobial Lipopeptides. *Front Microbiol*. 2017 Jan 31; 8: 61. DOI: 10.3389/fmicb.2017.00061. PMID: 28197131; PMCID: PMC 5281586.
51. Rhee KJ, Sethupathi P, Driks A, Lanning DK, Knight KL. Role of commensal bacteria in development of gut-associated lymphoid tissues and preimmune antibody repertoire. *J. Immunol*. 2004 Jan 15; 172 (2): 1118–24. DOI: 10.4049/jimmunol.172.2.1118. PMID: 14707086.
52. Volkov Mlu, Tkachenko EI, Vorobeichikov EV, Sinitsa AV. [*Bacillus subtilis* metabolites as a novel promising probiotic preparations]. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*. 2007 Mar-Apr; (2): 75–80. Russian. PMID: 17523485.
53. Лапинский И.В., Серкова М.Ю., Бакулин И.Г., Скалинская М.И., Авалуева Е.Б. Возможность использования метаболитов на основе метаболитов *Bacillus subtilis* для коррекции гастроинтестинальных симптомов у пациентов с постковидным синдромом. *Медицинский алфавит*. 2022; (35): 8–14. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-35-8-14>.
54. Correa Deza MA, Rodríguez de Olmos A, Suárez NE, Font de Valdez G, Salva S, Gerez CL. Inorganic polyphosphate from the immunobiotic *Lactobacillus rhamnosus* CRL1505 prevents inflammatory response in the respiratory tract. *Saudi J. Biol. Sci.* 2021 Oct; 28 (10): 5684–5692. DOI: 10.1016/j.sbs.2021.06.010. Epub 2021 Jun 10. PMID: 34588880; PMCID: PMC 8459082.
55. Salva S, Villena J, Alvarez S. Immunomodulatory activity of *Lactobacillus rhamnosus* strains isolated from goat milk: impact on intestinal and respiratory infections. *Int J. Food Microbiol*. 2010 Jun 30; 141 (1–2): 82–9. DOI: 10.1016/j.jfoodmicro.2010.03.013. Epub 2010 Mar 18. PMID: 20395002.
56. Salva S, Nuñez M, Villena J, Ramón A, Font G, Alvarez S. Development of a fermented goats' milk containing *Lactobacillus rhamnosus*: in vivo study of health benefits. *J. Sci. Food Agric*. 2011 Oct; 91 (13): 2355–62. DOI: 10.1002/jsfa.4467. Epub 2011 May 20. PMID: 21604277.
57. Villena J, Chiba E, Tomosada Y, Salva S, Marranzino G, Kitazawa H, Alvarez S. Orally administered *Lactobacillus rhamnosus* modulates the respiratory immune response triggered by the viral pathogen-associated molecular pattern poly(I:C). *BMC Immunol*. 2012 Sep 18; 13: 53. DOI: 10.1186/1471-2172-13-53. PMID: 22989047; PMCID: PMC 3460727.
58. Villena J, Salva S, Nuñez M, et al. Probiotics for Everyone! The Novel Immunobiotic *Lactobacillus rhamnosus* CRL1505 and the Beginning of Social Probiotic Programs in Argentina. *International Journal of Biotechnology for Wellness Industries*. 2012; 1 (3): 189–198. DOI: <http://dx.doi.org/10.6000/1927-3037/2012.01.03.05>
59. Villena J, Kitazawa H. The Modulation of Mucosal Antiviral Immunity by Immunobiotics: Could They Offer Any Benefit in the SARS-CoV-2 Pandemic? *Front Physiol*. 2020 Jun 16; 11: 699. DOI: 10.3389/fphys.2020.00699. PMID: 32670091; PMCID: PMC 7326040.
60. Mindt BC, DiGiandomenico A. Microbiome Modulation as a Novel Strategy to Treat and Prevent Respiratory Infections. *Antibiotics (Basel)*. 2022 Apr 1; 11 (4): 474. DOI: 10.3390/antibiotics11040474. PMID: 35453224; PMCID: PMC 9029693.
61. Oliviero M, Romilde I, Beatrice MM, Matteo V, Giovanna N, Consuelo A, Claudio C, Giorgio S, Filippo M, Massimo N. Evaluations of thyme extract effects in human normal bronchial and tracheal epithelial cell lines and in human lung cancer cell line. *Chem Biol Interact*. 2016 Aug 25; 256: 125–33. DOI: 10.1016/j.cbi.2016.06.024. Epub 2016 Jun 29. PMID: 27369807.
62. Мизерничий Ю.А., Сулайманов Ш.А. Современные комбинированные растительные препараты в практике пульмонологии. *Медицинский совет*. 2019; 11: 82–88. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-11-82-88>
63. Mysemit'sky Yu.L., Sulaimanov Sh.A. Modern combined plant remedies in pulmonologists' practice. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 11: 82–88. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-11-82-88>.

Статья поступила / Received 09.06.23
Получена после рецензирования / Revised 06.10.23
Принята в печать / Accepted 07.10.23

Сведения об авторе

Барышникова Наталья Владимировна, к.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета¹; научный сотрудник лаборатории молекулярной микробиологии²; младший научный сотрудник лаборатории медико-социальных проблем педиатрии³.
E-mail: baryshnikova_nv@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7429-0336

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Автор для переписки: Барышникова Наталья Владимировна.
E-mail: baryshnikova_nv@mail.ru

Для цитирования: Барышникова Н.В. Эффективность метаболитов в лечении острых респираторных заболеваний. *Медицинский алфавит*. 2023; (26): 13–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-26-13-20>

About author

Baryshnikova Natalia V., MD, PhD, associate Professor of Internal Diseases Dept of Stomatological Faculty¹; science employer of Molecular Microbiology Laboratory²; science employer of Laboratory of Medico-social Pediatric Problems³.
E-mail: baryshnikova_nv@mail.ru.
ORCID: 0000-0001-7429-0336

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

² Science research institute, St. Petersburg, Russia

³ St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

Corresponding author: Baryshnikova Natalia V. E-mail: baryshnikova_nv@mail.ru

For citation: Baryshnikova N.V. The effectiveness of metabiotics in the treatment of acute respiratory diseases. *Medical alphabet*. 2023; (26): 13–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-26-13-20>



Остеопороз и композиционный состав тела у больных пожилого и старческого возраста с ампутированными нижними конечностями

С. В. Тополянская^{1,2}, Л. И. Бубман¹, Д. С. Кошурников¹, В. В. Карпов¹, А. И. Нечаев¹, С. О. Хан¹, К. А. Лыткина¹, Г. Г. Мелконян¹, Л. И. Дворецкий², С. А. Рачина²

¹ ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн (ГБВ) № 3 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель – изучить минеральную плотность костной ткани (МПКТ) и композиционный состав тела у больных пожилого и старческого возраста с ампутированными нижними конечностями.

Материалы и методы. В одномоментное (поперечное) исследование был включен 31 больной с ампутацией одной из нижних конечностей. Возраст включенных в исследование больных варьировал от 60 до 101 года, в среднем составляя 73,4±9,0 года. Большинство участников исследования – мужчины (77,4%). 41,4% больных перенесли ампутацию левой нижней конечности, 58,6% – правой. Время с момента ампутации до включения в исследование варьировало от 4 до 264 месяцев, медиана данного показателя составила 30 месяцев. Минеральную плотность костной ткани и композиционный состав тела анализировали посредством двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии.

Результаты. Остеопороз в проксимальном отделе левой бедренной кости зарегистрирован у 51,7% больных, остеопения – у 17,2%, нормальная МПКТ – в 31,1% случаев. Остеопороз в проксимальном отделе правого бедра наблюдался у 64% пациентов. В поясничном отделе позвоночника остеопороз обнаружен лишь в 6,9% случаев. Среднее значение Т-критерия в поясничном отделе позвоночника достигало +0,38 SD, в проксимальном отделе левой бедренной кости – -1,5 SD, в шейке левой бедренной кости – -2,1 SD, в проксимальном отделе правого бедра – -2,0 SD, в шейке правой бедренной кости – -2,1 SD. В случае ампутации левой нижней конечности МПКТ проксимального отдела левого бедра составляла в среднем 710,8±239 мг/см³, Т-критерий – -2,6±1,6 SD, Т-критерий в шейке левого бедра – -3,0±1,3 SD, при сохранной левой ноге – 980,1±194 мг/см³, -0,8±1,5 SD, -1,5±1,2 SD, соответственно (p=0,002, p=0,005 и p=0,006). При ампутации правой нижней конечности МПКТ проксимального отдела правого бедра достигала в среднем 743,8±268 мг/см³, Т-критерий – -2,4±1,7 SD, Т-критерий в шейке правого бедра – -2,4±1,7 SD, при сохранной правой ноге – 909,9±211 мг/см³, -1,2±1,5 SD, -1,5±1,5 SD, соответственно (p=0,09, p=0,06 и p=0,1). Вероятность развития остеопороза в проксимальном отделе левой бедренной кости при ампутации левой нижней конечности повышалась в 9,8 раза по сравнению с пациентами, имевшими сохранную левую нижнюю конечность (отношение шансов = 9,6; 95% ДИ=1,1–93,5; p=0,02). У больных с ампутацией левой нижней конечности наблюдалась обратная корреляция между временем, прошедшим с момента ампутации до включения в исследование, и минеральной плотностью костной ткани (r= -0,65; p=0,03).

Выводы. Результаты исследования демонстрируют снижение минеральной плотности костной ткани в проксимальном отделе бедра ампутированной конечности. Необходимы дальнейшие исследования по изучению состояния МПКТ у больных с ампутированными конечностями и выяснению патогенетических основ взаимосвязи между МПКТ и другими клиническими и лабораторными параметрами в данной группе пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ампутация, минеральная плотность костной ткани (МПКТ), состав тела, пожилой и старческий возраст.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Osteoporosis and body composition in old patients with amputated lower limbs

S. V. Topolyanskaya^{1,2}, L. I. Bubman¹, D. S. Koshurnikov¹, V. V. Karpov¹, A. I. Nechaev¹, S. O. Khan¹, K. A. Lytkina¹, G. G. Melkonyan¹, L. I. Dvoretzky², S. A. Ratchina²

¹ War Veterans Hospital No. 3, Moscow, Russia

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

SUMMARY

The study aim was to investigate bone mineral density (BMD) and body composition in old patients with amputated lower limbs.

Materials and methods. This work is a cross-sectional study, which enrolled 31 patients, who underwent amputation of one of the lower extremities. The mean age of the study patients was 73.4±9.0 years, ranging from 60 to 101 years. The majority of study patients were men (77.4%). 41.4% of patients underwent amputation of the left lower limb, 58.6% – right. The time from amputation to enrollment in the study ranged from 4 to 444 months, with a median of 30 months. Bone mineral density in the lumbar spine and proximal femur was analyzed by dual energy x-ray absorptiometry.

Results. Osteoporosis in the proximal part of the left femur was registered in 51.7% of patients, osteopenia – in 17.2%, normal BMD – in 31.1% of cases. Osteoporosis in the proximal part of the right femur was observed in 64.0% of patients. In the lumbar spine, osteoporosis was found only in 6.9% of patients. The mean T-score in the lumbar spine reached +0.38 SD, in the proximal left femur – -1.5 SD, in the left femur neck – -2.1 SD, in the proximal right femur – -2.0 SD, in the right femur neck – -2.1 SD. In the case of amputation of the left lower limb, the left femur BMD averaged 710.8±239 mg/cm³, the left femur T-score – -2.6±1.6 SD, the T-score in the left femur neck – -3.0±1.3 SD, with the intact left leg – 980.1±194 mg/cm³, -0.8±1.5 SD, -1.5±1.2 SD, respectively (p=0.002, p=0.005 and p=0.006). In case of amputation of the right lower limb, the right femur BMD reached 743.8±268 mg/cm³, right femur T-score – -2.4±1.7 SD, the T-score in the right femur neck – -2.4±1.7 SD, with the intact right leg – 909.9±211.0 mg/cm³, -1.2±1.5 SD, -1.5±1.5 SD, respectively (p=0.09, p=0.06 and p=0.1). The likelihood of developing osteoporosis in the left femur with amputation of the left leg increased by 9.8 times, compared with patients who had a preserved left lower limb (odds ratio=9.8; 95% CI=1.1–93.5; p=0.02). In patients with amputation of the left leg, inverse correlation was registered between bone mineral density and the time from the moment of amputation to inclusion in the study (r= -0.65, p=0.03).

Conclusion. Preliminary results of this study demonstrate a decrease in bone mineral density in the proximal femur of the amputated limb. Further studies are needed to study BMD in amputees and to elucidate the pathogenetic basis of the relationship between BMD and other clinical and laboratory parameters in this group of patients.

KEYWORDS: amputation, bone mineral density (BMD), body composition, old age.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Актуальность

Ампутациям нижних конечностей на разных уровнях могут подвергаться различные группы пациентов, начиная с пожилых людей, страдающих сахарным диабетом или атеросклерозом нижних конечностей, и заканчивая молодыми с боевыми травмами. Пациенты с ампутированными конечностями сталкиваются с различными проблемами со здоровьем, включая потерю костной массы и снижение способности к самостоятельному передвижению [1]. После ампутации возникает асимметрия между ампутированной и неповрежденной конечностью в связи с тем, что ампутированная конечность испытывает меньшую нагрузку, что приводит к ремоделированию скелетно-мышечной системы [2]. Эти изменения влекут за собой снижение минеральной плотности костной ткани и мышечную атрофию в ампутированной конечности, что, в свою очередь, может повлиять на функциональные способности больных и их качество жизни [3]. Хорошо известно, что структурные изменения скелетно-мышечной системы вносят существенный вклад в возможности адекватной реабилитации после ампутации [4]. Пациенты, перенесшие ампутацию одной из нижних конечностей, часто отдают предпочтение неповрежденной конечности и больше подвергают ее нагрузке во время повседневной деятельности. С одной стороны, это может привести к остеоартриту коленных и/или тазобедренных суставов неповрежденной конечности, а с другой – к развитию остеопороза в костях ампутированной конечности [3, 5].

В ряде исследований продемонстрировано уменьшение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) в проксимальном отделе бедра ампутированной конечности и увеличение частоты переломов до 2–4% [1, 3, 5–9]. По данным некоторых авторов, как минеральная плотность, так и площадь кортикального слоя кости были ниже в ампутированной конечности по сравнению с неповрежденной конечностью [10]. Наряду с этим в ряде работ зарегистрировано увеличение числа падений у пациентов с ампутированными конечностями [7, 11]. Частота падений у лиц с ампутированными конечностями выше, чем в общей популяции, что сопровождается увеличением риска переломов, особенно у людей с низкой костной массой и ухудшением качества кости [11]. Немногочисленность данных в отношении состояния костной ткани и особенностей композиционного состава тела у пациентов, перенесших ампутацию одной из нижних конечностей, делают актуальным изучение данной проблемы.

Цель настоящего исследования – изучить минеральную плотность костной ткани (МПКТ) и композиционный состав тела у больных пожилого и старческого возраста с ампутированными нижними конечностями.

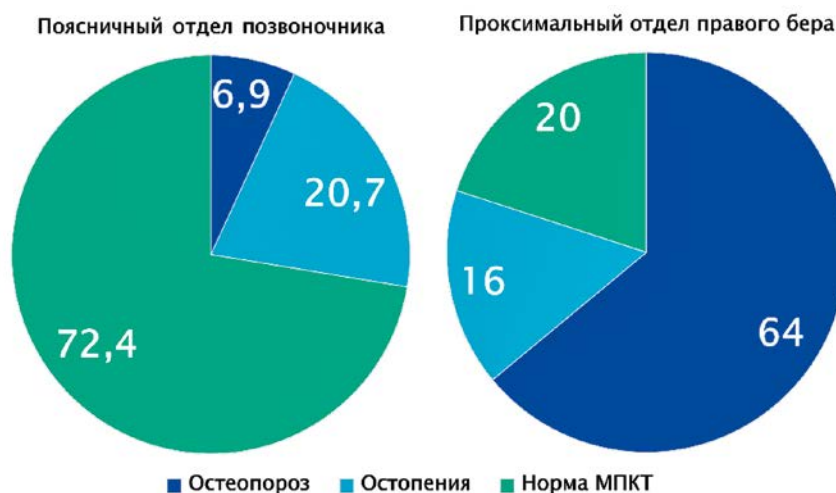


Рисунок 1. Доля больных с остеопорозом в поясничном отделе позвоночника и в проксимальном отделе бедренной кости

Материалы и методы

Данная работа была выполнена на клинической базе Госпиталя для ветеранов войн № 3 (г. Москва) и представляла собой одномоментное (поперечное) исследование. В исследование включали больных пожилого и старческого возраста, а также долгожителей, перенесших ампутацию одной из нижних конечностей.

Для оценки состояния больных использовали стандартные методы обследования пациентов с данной патологией. Оценивали также стандартные лабораторные показатели анализов крови (общий и биохимический) и рассчитывали индекс массы тела. Минеральную плотность костной ткани и композиционный состав тела анализировали посредством двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии.

Полученные данные анализировали с использованием программного обеспечения Statistica (версия 13.0). Для предоставления полученных данных использовали методы описательной статистики (среднее значение и стандартное отклонение – для количественных переменных; число и долю – для качественных переменных). При сравнении групп использовали непараметрические методы (критерий Манна – Уитни, критерий хи-квадрат); проводили корреляционный анализ с помощью критерия Спирмена.

Результаты

В одномоментное (поперечное) исследование минеральной плотности костной ткани был включен 31 больной с ампутацией одной из нижних конечностей. Возраст включенных в исследование пациентов варьировал от 60 до 101 года, составляя в среднем $73,4 \pm 9,0$ года. Большинство участников исследования были мужчинами (77,4%). 41,4% больных перенесли ампутацию левой нижней конечности, 58,6% – правой. Время с момента ампутации до включения в исследование варьировало от 4 до 264 месяцев, медиана данного показателя составила 30 месяцев. В исследование состава тела включено 15 больных (9 мужчин и 6 женщин) в среднем возрасте $69,5 \pm 7,9$ года с ампутацией одной из нижних конечностей.

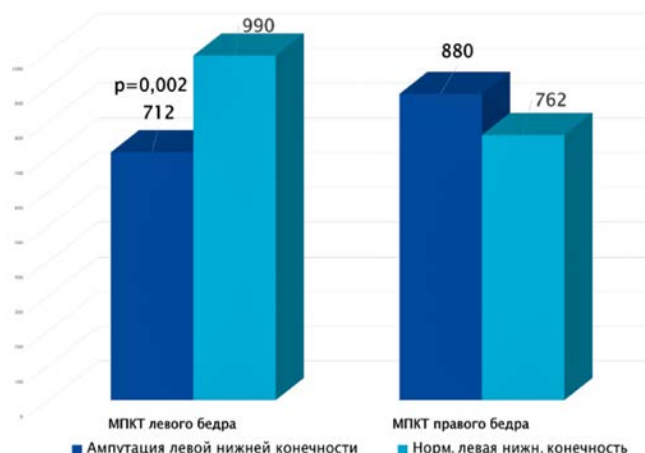


Рисунок 2. Различия в МПКТ в зависимости от ампутированной нижней конечности

Остеопороз в проксимальном отделе левой бедренной кости зарегистрирован у 51,7% больных, остеопения – у 17,2%, нормальная МПКТ – в 31,1% случаев. Остеопороз в проксимальном отделе правого бедра наблюдался у 64% пациентов (рис. 1). В поясничном отделе позвоночника остеопороз обнаружен лишь в 6,9% случаев (рис. 1).

Среднее значение Т-критерия в поясничном отделе позвоночника достигало $+0,38$ SD, в проксимальном отделе левой бедренной кости – $-1,5$ SD, в шейке левой бедренной кости – $-2,1$ SD, в проксимальном отделе правого бедра – $-2,0$ SD, в шейке правой бедренной кости – $-2,1$ SD.

В случае ампутации левой нижней конечности МПКТ проксимального отдела левого бедра составляла в среднем 712 мг/см³, Т-критерий – $-2,6 \pm 1,6$ SD, Т-критерий в шейке левого бедра – $-3,0 \pm 1,3$ SD, при сохранной левой ноге – 990 мг/см³, $-0,8 \pm 1,5$ SD, $-1,5 \pm 1,2$ SD, соответственно ($p=0,002$, $p=0,005$ и $p=0,006$). При ампутации правой нижней конечности МПКТ проксимального отдела правого бедра достигала в среднем 762 мг/см³, Т-критерий – $-2,4 \pm 1,7$ SD, Т-критерий в шейке правого бедра – $-2,4 \pm 1,7$ SD, при сохранной правой ноге – 880 мг/см³, $-1,2 \pm 1,5$ SD, $-1,5 \pm 1,5$ SD, соответственно ($p=0,09$, $p=0,06$ и $p=0,1$) (рис. 2).

У больных с ампутированной левой нижней конечностью, принимавших участие в исследовании состава тела, обнаружено не только регионарное снижение МПКТ (рис. 3), но и уменьшение общей МПКТ всех костей скелета (-911 и 1195 мг/см³, $p=0,01$).

Вероятность развития остеопороза в проксимальном отделе левой бедренной кости при ампутации левой нижней конечности повышалась в 9,8 раза по сравнению с пациентами, имевшими сохранную левую нижнюю конечность (отношение шансов = $9,6$; 95% ДИ = $1,1$ – $93,5$; $p=0,02$). В отношении правой нижней конечности данный показатель не достигал степени статистической достоверности (отношение шансов = $1,4$; 95% ДИ = $0,2$ – $8,1$; $p=0,14$). Доля больных с различной МПКТ в зависимости от ампутированной конечности представлена на рисунке 4.

У больных с ампутацией левой нижней конечности наблюдалась обратная корреляция между временем,

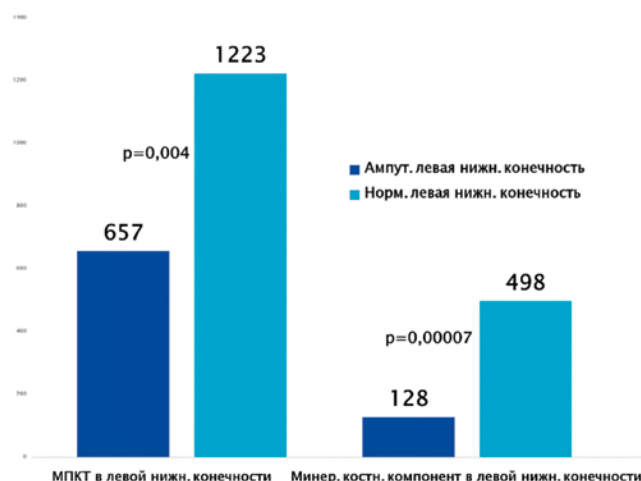


Рисунок 3. Различия в костной ткани у больных с ампутированной левой нижней конечностью



Рисунок 4. Доля больных с различной МПКТ в зависимости от ампутированной конечности

прошедшим с момента ампутации до включения в исследование, и минеральной плотностью костной ткани: $r=-0,65$, $p=0,03$ – для Т-критерия в левой бедренной кости; $r=-0,53$, $p=0,009$ – для Т-критерия в шейке левого бедра; $r=-0,52$, $p=0,1$ – для абсолютных значений МПКТ левого бедра. У пациентов, перенесших ампутацию правой нижней конечности, достоверных взаимосвязей между МПКТ и временем, прошедшим с момента ампутации, обнаружено не было. Установлена обратная корреляция между МПКТ и временем, прошедшим с момента ампутации, у пациентов, перенесших ампутацию 5 и менее лет назад ($r=-0,48$; $p=0,02$); у больных, перенесших ампутацию более 5 лет назад, подобной взаимосвязи не зарегистрировано.

У больных с ампутированной левой нижней конечностью обнаружено не только снижение МПКТ, но и уменьшение массы тощей ткани – как регионарной (рис. 5), так и общей массы тощей ткани (36548 и 50520 , $p=0,03$). В отношении показателей состава тела при ампутированной правой нижней конечности значимых взаимосвязей не обнаружено.

Корреляции между показателями МПКТ левой нижней конечности и другими параметрами представлены в таблице 1.

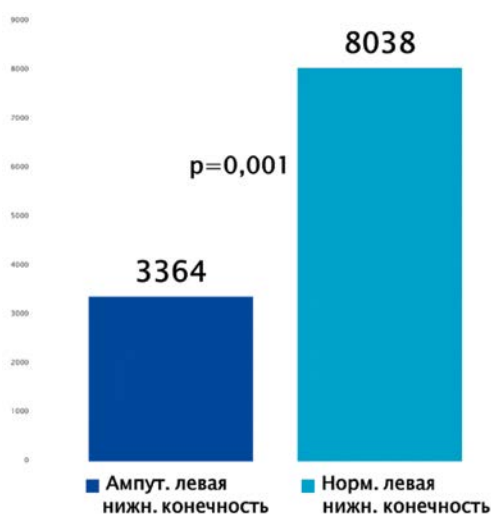


Рисунок 5. Различия в тощей ткани у больных с ампутированной левой нижней конечностью

Таблица 1
Корреляции между показателями костной ткани в левой бедренной кости и другими параметрами

	г (коэффициент корреляции)	р
Т-критерий в шейке левого бедра и индекс массы тела	0,62	0,0002
Т-критерий в шейке левого бедра и глюкоза	0,38	0,03
МПКТ левого бедра и индекс массы тела	0,43	0,01
МПКТ левого бедра и глюкоза	0,47	0,008
Т-критерий в левом бедре и индекс массы тела	0,55	0,001
Т-критерий в левом бедре и глюкоза	0,47	0,009
Т-критерий в левом бедре и креатинин	0,38	0,03

В отношении показателей костной ткани правой бедренной кости зарегистрированы следующие корреляции: Т-критерий шейки правого бедра и ИМТ ($r=0,46$; $p=0,01$), Т-критерий шейки правого бедра и мочевая кислота ($r=0,64$; $p=0,01$), МПКТ правого бедра и мочевая кислота ($r=0,7$; $p=0,008$), Т-критерий проксимального отдела правого бедра и ИМТ ($r=0,44$; $p=0,01$), Т-критерий правого бедра и мочевая кислота ($r=0,74$; $p=0,004$).

Никаких значимых взаимосвязей между возрастом больных и всеми изученными показателями МПКТ обнаружено не было. Также не зарегистрировано достоверных корреляций между содержанием витамина D и всеми исследованными показателями МПКТ, как в поясничном отделе позвоночника, так и в проксимальных отделах бедренных костей.

При анализе МПКТ в группах больных с различной соматической патологией установлены различия в показателях костной ткани у пациентов с сахарным диабетом, с ожирением и острым нарушением мозгового кровообращения в анамнезе (табл. 2–4). Достоверной разницы в показателях МПКТ у больных, перенесших инфаркт миокарда, а также страдающих хронической сердечной недостаточностью, и у пациентов без этой патологии обнаружено не было.

Таблица 2
Показатели МПКТ у больных с сахарным диабетом и без патологии углеводного обмена

Показатель	Сахарный диабет	Без сахарного диабета	р
Т-критерий в поясничном отделе позвоночника	1,27±2,2	-0,18±2,0	0,03
МПКТ поясничного отдела позвоночника	1404±345	1204±260	0,03
Т-критерий в шейке левого бедра	-1,5±1,6	-2,6±1,1	0,04
МПКТ левого бедра	993±239	792±226	0,03
Т-критерий в проксимальном отделе левого бедра	-0,57±1,8	-2,2±1,5	0,02
Т-критерий в шейке правого бедра	-1,5±1,6	-2,5±1,6	0,07
МПКТ правого бедра	895±232	744±262	0,09
Т-критерий в проксимальном отделе правого бедра	-1,3±1,5	-2,4±1,7	0,04

Таблица 3
Показатели МПКТ у больных с ожирением и без ожирения

Показатель	Ожирение	Без ожирения	р
Т-критерий в поясничном отделе позвоночника	2,4±2,9	-0,74±1,4	0,004
МПКТ поясничного отдела позвоночника	1570±448	1134±194	0,006
Т-критерий в шейке левого бедра	-0,9±1,0	-3,0±1,0	0,0007
МПКТ левого бедра	1023±170	755±216	0,01
Т-критерий в проксимальном отделе левого бедра	-0,27±1,1	-2,5±1,5	0,004
Т-критерий в шейке правого бедра	-1,7±2,0	-2,7±1,2	0,18
МПКТ правого бедра	739±358	749±224	0,94
Т-критерий в проксимальном отделе правого бедра	-1,9±2,2	-2,7±1,4	0,37

Таблица 4
Показатели МПКТ у больных, перенесших ОНМК, и у пациентов без данного осложнения

Показатель	ОНМК	Без ОНМК в анамнезе	р
Т-критерий в поясничном отделе позвоночника	-0,86±1,1	0,97±2,3	0,02
МПКТ поясничного отдела позвоночника	1116±1440	1360±334	0,03
Т-критерий в шейке левого бедра	-3,1±1,1	-1,7±1,3	0,01
МПКТ левого бедра	754±177	923±261	0,08
Т-критерий в проксимальном отделе левого бедра	-2,6±1,1	-1,1±1,8	0,03
Т-критерий в шейке правого бедра	-3,0±0,8	-1,6±1,8	0,04
МПКТ правого бедра	744±199	835±280	0,38
Т-критерий в проксимальном отделе правого бедра	-2,8±1,1	-1,5±1,8	0,06

Обсуждение

Полученные нами результаты свидетельствуют о снижении минеральной плотности костной ткани в ампутированной конечности. По данным других исследователей, также изучавших состояние МПКТ с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, обнаружено аналогичное снижение МПКТ в ампутированной конечности [2, 12]. В этих работах было продемонстрировано, что пациенты, перенесшие ампутацию одной из нижних конечностей, имели более низкую МПКТ по сравнению с группой контроля, а МПКТ ампутированных конечностей была ниже, чем интактных конечностей. Результаты всех доступных исследований говорят о более высокой распространенности остеопении или остеопороза у пациентов, перенесших ампутацию нижних конечностей [6, 9, 13–15]. При этом наибольшее снижение МПКТ, независимо от уровня ампутации, зарегистрировано в шейке бедренной кости ампутированной конечности по сравнению с интактной конечностью [2, 5, 9, 13–15]. В нашей группе больных минимальная МПКТ также отмечалась в шейке бедренной кости ампутированной конечности, особенно левой.

Снижение МПКТ в ампутированной конечности обусловлено прежде всего снижением нагрузки на нее, при этом интактная конечность используется чрезмерно [2, 16–17]. Наряду с атрофией мышц, которая также возникает вследствие снижения нагрузки, пациенты с ампутацией нижних конечностей особенно уязвимы в отношении регионарного и генерализованного остеопороза [5, 18].

По данным ряда авторов, снижение МПКТ у пациентов, перенесших ампутацию нижних конечностей, наблюдается не только в ампутированной конечности, но и в центральных областях тела и поясничном отделе позвоночника [2]. Аналогично в нашей группе пациентов, принимавших участие в исследовании состава тела, обнаружено не только регионарное снижение МПКТ в проксимальном отделе бедра ампутированной конечности, но и уменьшение общей МПКТ всех костей скелета.

Почти во всех исследованиях, в рамках которых проспективно определяли МПКТ в нескольких временных точках, максимальное снижение МПКТ и мышечной массы зарегистрировано в течение первых шести-двенадцати месяцев. В наших наблюдениях максимально значимая корреляция между МПКТ и временем, прошедшим с момента ампутации, установлена у пациентов, перенесших ампутацию менее 5 лет назад. По мнению ряда исследователей, наиболее активная реабилитация должна проводиться в первые 6–12 месяцев после ампутации [1, 19]. Вместе с тем в исследовании Smith E. и соавт. обнаружена отрицательная корреляция между МПКТ бедренной кости ампутированной конечности и временем, прошедшим с момента ампутации [9].

Наряду со снижением минеральной плотности костной ткани в ампутированной конечности обнаружено уменьшение мышечной массы, более выраженная атрофия мышечных волокон и увеличение жировой ткани по сравнению с неповрежденной конечностью [1, 2, 20].

В нашей группе больных также наблюдалось уменьшение массы тощей ткани в ампутированной нижней конечности. Уменьшение мышечной массы ампутированной конечности приводит, в свою очередь, к снижению силы мышц, способствует нарушениям походки и увеличивает риск падений [2, 21].

По нашим наблюдениям, у пациентов с ожирением отмечены достоверно более высокие показатели МПКТ, чем у больных без ожирения. Хорошо известно, что низкая масса тела представляет собой фактор риска остеопороза и остеопоротических переломов. Данное положение подтверждается и в нашей работе, и в крупных эпидемиологических исследованиях, и в метаанализах [22].

Нами установлена значимая прямая взаимосвязь между минеральной плотностью костной ткани и уровнем мочевой кислоты в крови. О позитивном влиянии мочевой кислоты на МПКТ свидетельствуют и результаты других немногочисленных работ последних лет [23–25]. Однако конкретные механизмы влияния мочевой кислоты на костную ткань пока неясны. Предполагают, например, что антиоксидантные свойства мочевой кислоты способны оказывать защитное действие на состояние костной ткани [25].

В нашей работе у больных сахарным диабетом зарегистрированы более высокие показатели МПКТ, чем у пациентов без нарушений углеводного обмена. В других исследованиях также зарегистрированы более высокие значения МПКТ у больных сахарным диабетом, как с ожирением, так и без него [26, 27]. Установлено также, что частота остеопороза заметно снижается по мере увеличения уровня глюкозы и гликированного гемоглобина [28].

У наших немногочисленных пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, обнаружено снижение МПКТ как в поясничном отделе позвоночника, так и в бедренных костях, что, вероятно, связано со снижением мобильности. Аналогично нашим данным, в исследовании Chang K.-V. и соавт. у больных, перенесших инсульт более 6 месяцев назад, отмечено достоверное уменьшение минеральной плотности костной ткани, причем независимо от пареза в пораженной конечности [29].

Заключение

В настоящем исследовании нами установлено снижение минеральной плотности костной ткани в ампутированной конечности по сравнению с интактной. Учитывая полученные результаты, а также литературные данные по этому вопросу, у пациентов, перенесших ампутацию нижних конечностей, целесообразен регулярный мониторинг минеральной плотности костной ткани с целью раннего выявления остеопороза и остеопении и назначения медикаментозной и немедикаментозной терапии. Необходимы дальнейшие исследования по изучению состояния МПКТ у больных с ампутированными конечностями и выяснению патогенетических основ взаимосвязи между МПКТ и другими клиническими и лабораторными параметрами в данной группе пациентов.

Список литературы / References

1. Bemben DA, Sherk VD, Ertl WJJ, Bemben MG. Acute bone changes after lower limb amputation resulting from traumatic injury. *Osteoporos Int*. 2017; 28 (7): 2177–2186. DOI: 10.1007/s00198-017-4018-z
2. Finco MG, Kim S, Ngo W, Menegaz RA. A review of musculoskeletal adaptations in individuals following major lower-limb amputation. *J. Musculoskeletal Neuronal Interact*. 2022; 22 (2): 269–283.
3. Gailey R, Allen K, Castles J, et al. Review of secondary physical conditions associated with lower-limb amputation and long-term prosthesis use. *J. Rehabil Res Dev*. 2008; 45 (1): 15–29. DOI: 10.1682/jrdd.2006.11.0147
4. Finco MG, Menegaz RA. Skeletal asymmetries in anatomical donors with lower-limb amputations. *PM R*. 2021 Mar 29. DOI: 10.1002/pmrj.12599
5. Kulkarni J, Adams J, Thomas E, Silman A. Association between amputation, arthritis and osteopenia in British male war veterans with major lower limb amputations. *Clin. Rehabil*. 1998; 12 (4): 348–53. DOI: 10.1191/026921598672393611
6. Haleem S, Yousaf S, Hamid T, Nagappa S, Parker MJ. Characteristics and outcomes of hip fractures in lower limb amputees. *Injury*. 2021; 52 (4): 914–917. DOI: 10.1016/j.injury.2020.10.017
7. Steinberg N, Gottlieb A, Siev-Ner I, Plotnik M. Fall incidence and associated risk factors among people with a lower limb amputation during various stages of recovery – a systematic review. *Disabil Rehabil*. 2019; 41 (15): 1778–1787. DOI: 10.1080/09638288.2018.1449258
8. Flint JH, Wade AM, Stocker DJ, et al. Bone mineral density loss after combat-related lower extremity amputation. *J. Orthop. Trauma*. 2014; 28: 238–244.
9. Smith E, Comiskey C, Carroll A, Ryall N. A study of bone mineral density in lower limb amputees at a National Prosthetics Center. *J. Prosthet Orthot*. 2011; 23: 14–20.
10. Sherk VD, Bemben MG, Bemben DA. Bone density and bone geometry in transtibial and transfemoral amputees. *J. Bone Miner Res*. 2008; 23: 1449–1457.
11. Miller WC, Speechley M, Deathe B. The prevalence and risk factors of falling and fear of falling among lower extremity amputees. *Arch. Phys Med Rehabil*. 2001; 82: 1031–1037.
12. Hoyt BW, Lundy AE, Clark DM, et al. Femoral neck hounsfield units as an adjunct for bone mineral density after combat-related lower extremity amputation. *J. Orthop. Trauma*. 2021; 35(5): e158–e164.
13. Tugcu I, Safaz I, Yilmaz B, et al. Muscle strength and bone mineral density in mine victims with transtibial amputation. *Prosthet Orthot Int*. 2009; 33 (4): 299–306.
14. Yazicioglu K, Tugcu I, Yilmaz B et al. Osteoporosis: A factor on residual limb pain in traumatic trans-tibial amputations. *Prosthet Orthot Int*. 2008; 32 (2): 172–178.
15. Thomson S, Lu W, Zreiqat H et al. Proximal bone remodeling in lower limb amputees reconstructed with an osseointegrated prosthesis. *J Orthop Res*. 2019; 37 (12): 2524–2530.
16. Royer T, Koenig M. Joint loading and bone mineral density in persons with unilateral, trans-tibial amputation. *Clin Biomech. (Bristol, Avon)* 2005; 20 (10): 1119–1125.

17. Pearson OM, Lieberman DE. The Aging of Wolff's "Law": Ontogeny and responses to mechanical loading in cortical bone. *Am. J. Phys Anthropol*. 2004; Suppl 39: 63–99.
18. Rush PJ, Wong JS, Kirsh J et al. Osteopenia in patients with above knee amputation. *Arch Phys Med Rehabil*. 1994; 75 (1): 112–115.
19. Putz C, Block J, Gantz S et al. Structural changes in the thigh muscles following trans-femoral amputation. *Eur. J. Orthop Surg Traumatol*. 2017; 27 (6): 829–835.
20. Sherk VD, Bemben MG, Bemben DA. Interlimb muscle and fat comparisons in persons with lower-limb amputation. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010; 91 (7): 1077–1081.
21. Rutkowska-Kucharska A, Kowal M, Winiarski S. Relationship between asymmetry of gait and muscle torque in patients after unilateral transfemoral amputation. *Appl Bionics Biomech*. 2018; 2018: 5190816.
22. Johansson H, Kanis JA, Odén A et al. A meta-analysis of the association of fracture risk and body mass index in women. *J. Bone Mineral Research*. 2014; 29(1): 223–233.
23. Ahn SH, Lee SH, Kim BJ et al. Higher serum uric acid is associated with higher bone mass, lower bone turnover, and lower prevalence of vertebral fracture in healthy postmenopausal women. *Osteoporos. Int*. 2013; 24(12): 2961–2970. <https://doi.org/10.1007/s00198-013-2377-7>
24. Dong X-W, Tian H-Y, He J, et al. Elevated Serum Uric Acid Is Associated with Greater Bone Mineral Density and Skeletal Muscle Mass in Middle-Aged and Older Adults. *PLoS ONE*. 2016; 11 (5): e0154692. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154692>
25. Lin X, Zhao C, Qin A et al. Association between serum uric acid and bone health in general population: a large and multicentre study. *Oncotarget*. 2015; 6 (34): 35395–35403. DOI: 10.18632/oncotarget.6173
26. Holloway-Kew KL, Marijanovic N, De Abreu LLF, Sajjad MA, Pasco JA, Kotowicz MA. Bone mineral density in diabetes and impaired fasting glucose. *Osteoporos Int*. 2019 Sep; 30 (9): 1799–1806. DOI: 10.1007/s00198-019-05108-1
27. Jang M, Kim H, Lea S et al. Effect of duration of diabetes on bone mineral density: A population study on East Asian males. *BMC Endocrine Disorders*. 2018; 18: 61.
28. Li KH, Liu YT, Yang YW, Lin YL, Hung ML, Lin IC. A positive correlation between blood glucose level and bone mineral density in Taiwan. *Arch Osteoporos*. 2018 Jul 16; 13 (1): 78. DOI: 10.1007/s11657-018-0494-9
29. Chang KV, Wu WT, Huang KC, Han DS. Segmental body composition transitions in stroke patients: Trunks are different from extremities and strokes are as important as hemiparesis. *Clin. Nutr*. 2020 Jun; 39 (6): 1968–1973. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.08.024

Статья поступила / Received 12.10.23
Получена после рецензирования / Revised 16.10.23
Принята в печать / Accepted 17.10.23

Сведения об авторах

Тополянская Светлана Викторовна, д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 2², врач-терапевт¹. E-mail: sshekhina@yahoo.com. ORCID: 0000000241318432

Бубман Леонид Игоревич, зав. 7-м хирургическим отделением¹. E-mail: bubmanleo@gmail.com. ORCID: 0000-0002-4195-3188

Кошурников Дмитрий Сергеевич, зав. рентгенологическим отделением ГВБ № 3¹. E-mail: koshurdmr@rambler.ru. ORCID: 0000-0002-7024-9560

Карпов Виктор Викторович, врач-хирург 7-го хирургического отделения¹

Нечаев Алексей Игоревич, врач-хирург 7-го хирургического отделения¹

Хан Станислав Олегович, врач-хирург 7-го хирургического отделения¹

Лыткина Каринэ Арнольдовна, к.м.н., зам. главного врача по терапии ГВБ № 3¹. E-mail: lytkina.k@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9647-7492

Мелконян Георгий Геннадьевич, д.м.н., проф., главный врач ГВБ № 3¹. E-mail: gvv3@zdrav.mos.ru. ORCID: 0000-0002-4021-5044

Рачина Светлана Александровна, д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной терапии². E-mail: svetlana.ratchina@antibiotic.ru. ORCID: 0000-0002-3329-7846

Дворецкий Леонид Иванович, д.м.н., проф., проф. кафедры госпитальной терапии². E-mail: dvoretski@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3186-0102

¹ ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 3», Москва, Россия

² ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), кафедра госпитальной терапии № 2, Москва, Россия

Автор для переписки: Тополянская Светлана Викторовна.
E-mail: sshekhina@yahoo.com

About authors

Topolyanskaya Svetlana V., doctor of medical science, associate professor, Hospital Therapy Dept № 2², therapist¹. E-mail: sshekhina@yahoo.com. ORCID: 0000000241318432

Bubman Leonid I., head of 7th Surgical Dept¹. E-mail: bubmanleo@gmail.com. ORCID: 0000-0002-4195-3188

Koshurnikov Dmitry S., PhD, head of Radiological Dept¹. E-mail: koshurdmr@rambler.ru. ORCID: 0000-0002-7024-9560

Karpov Victor V., surgeon of 7th Surgical Dept¹

Nechaev Alexey I., surgeon of 7th Surgical Dept¹

Khan Stanislav O., surgeon of 7th Surgical Dept¹

Lytkina Karina A., deputy head physician of War Veterans Hospital N3¹. E-mail: lytkina.k@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9647-7492

Melkonyan Georgiy G., head physician of War Veterans Hospital N3¹. E-mail: gvv3@zdrav.mos.ru. ORCID: 0000-0002-4021-5044

Ratchina Svetlana A., DM Sci (habil.), head of hospital therapy¹. E-mail: svetlana.ratchina@antibiotic.ru. ORCID: 0000-0002-3329-7846

Dvoretski Leonid I., DM Sci (habil.), professor of hospital therapy¹. E-mail: dvoretski@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3186-0102

¹ War Veterans Hospital No. 3, Moscow, Russia

² I.M. Sechenov, First Moscow State Medical University (Sechenov University), RF Health Ministry, Hospital Therapy Dept № 2, Moscow, Russia

Corresponding author: Topolyanskaya Svetlana V. E-mail: sshekhina@yahoo.com

For citation: Topolyanskaya S. V., Bubman L. I., Koshurnikov D. S., Karpov V. V., Nechaev A. I., Khan S. O., Lytkina K. A., Melkonyan G. G., Dvoretskiy L. I., Ratchina S. A. Osteoporosis and body composition in old patients with amputated lower limbs. *Medical alphabet*. 2023; (26): 21–26. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-26-21-26>



Отдаленные последствия химиотерапии у пациентов, перенесших острый лейкоз в детском возрасте

Н. В. Орлова¹, Н. Д. Карселадзе², О. А. Тиганова^{1,3}, Л. И. Ильенко¹

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

² Медицинский центр аэропорта Московского авиационного узла, Московская область, Россия

³ ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Увеличение выживаемости пациентов, перенесших онкологическое заболевание в детстве, определяет необходимость изучения отдаленных последствий проведенного лечения. Отдаленные осложнения могут развиваться со стороны различных органов и систем: активные исследования токсичности химиотерапии проводятся в области фармакогенетики, дыхательной, сердечно-сосудистой, нейросенсорной и эндокринной систем, а также кожи, центральной нервной системы, иммунной системы и других. Проведенное в детстве лечение острого лейкоза может значительно снижать качество жизни, вызывать когнитивные и психоэмоциональные нарушения. Эксперты в области детской гематологии-онкологии предложили создать показатель, получивший название «выживаемость без выраженной токсичности». Группой ученых инициирован международный проект по изучению исходов детских злокачественных опухолей. Среди отдаленных последствий планируется провести оценку качества жизни и развития осложнений. Изучение отдаленных осложнений лечения лейкозов позволит разработать алгоритмы профилактики и диспансерного наблюдения этих пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лейкоз, отдаленные осложнения, токсичность химиотерапии, дети.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Long-term effects of chemotherapy in patients with acute leukemia in childhood

N. V. Orlova¹, N. D. Karseladze², O. A. Tiganova^{1,3}, L. I. Ilyenko¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Medical Center of the Airport of the MOW, Moscow, Russia

³ Morozovskaya Children`s City Clinical Hospital, Moscow, Russia

SUMMARY

An increase in the survival rate of patients who had cancer in childhood determines the need to study the long-term consequences of the treatment. Long-term complications may develop from various organs and systems: active studies of the toxicity of chemotherapy are carried out in the field of pharmacogenetics, respiratory, cardiovascular, sensorineural and endocrine systems, as well as skin, central nervous system, immune system and others. The treatment of acute leukemia carried out in childhood can significantly reduce the quality of life, cause cognitive and psychoemotional disorders. Experts in the field of pediatric hematology-oncology proposed to create an indicator called «survival without pronounced toxicity». A group of scientists initiated an international project to study the outcomes of childhood malignant tumors. Among the long-term consequences, it is planned to assess the quality of life and the development of complications. The study of long-term complications of leukemia treatment will allow us to develop algorithms for the prevention and follow-up of these patients.

KEYWORDS: leukemia, long-term complications, toxicity of chemotherapy, children.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Разработанные протоколы лечения лейкозов у детей позволили достигнуть значительных успехов в показателях выживаемости. Острый лимфобластный лейкоз излечивается примерно у 85% детей [1, 2]. Лечение острого лимфобластного лейкоза у детей включает использование традиционной химиотерапии, лучевой терапии, а также внедрение таргетной иммунной и клеточной терапии. Значительной проблемой являются токсические эффекты применяемых препаратов, которые ухудшают качество жизни и влияют на прогноз пациентов как в остром периоде заболевания, так и в отдаленные сроки после окончания противоопухолевой терапии. Консенсус 15 международ-

ных групп по изучению острого лимфобластного лейкоза у детей, оценив токсические эффекты протоколов острого лимфобластного лейкоза, выделил 14 острых токсических эффектов: гиперчувствительность к L-аспарагиназе, гиперлипидемия; остеонекроз; аспарагиназ-ассоциированный панкреатит; артериальная гипертензия; синдром задней обратимой энцефалопатии; судороги; угнетение сознания; инсультподобный синдром, связанный с метотрексатом; периферическая нейропатия; нефротоксичность; синусоидальный обструктивный синдром; тромбоз и пневмоцистная пневмония. Токсичность препаратов не только приводит к развитию осложнений, но также

повышает риск рецидива лейкоза из-за прерывания лечения в связи с нежелательными явлениями [3]. В то же время исследования свидетельствуют, что при выявленных рисках осложнений противоопухолевой терапии у детей, коррекция доз и схем лечения позволяют улучшить исходы заболевания [4].

Фармакокинетика и фармакодинамика развития токсичности противолейкемических препаратов имеет индивидуальные особенности. В настоящее время проводятся исследования по изучению взаимосвязи реакций на химиотерапию лейкозов с генетической предрасположенностью. Выявлено, что генотип RFC, кодирующий мембранный транспортер, ответственный за клеточное поглощение восстановленного фолата и метотрексата, был связан с инфекцией и желудочно-кишечной токсичностью. Полиморфизм гена UGT1A1 был ассоциирован с гипербилирубинемией. Полиморфизм интрона 8 VDR был связан с желудочно-кишечной токсичностью и инфекцией. Полиморфизмы цитохрома P450 3A5 были связаны с желудочно-кишечной токсичностью и инфекцией, сниженный полиморфизм носителей фолиевой кислоты предсказывал желудочно-кишечную токсичность. Снижение активности CYP3A может привести к снижению клиренса большинства субстратов CYP3A (винкристина, этопозида и даунорубина). Определение генетической обусловленности токсичности противоопухолевых препаратов позволяет осуществить выбор лечения и дозы препаратов [5, 6]. Larkin T. и др. по результатам своих исследований сделали вывод, что восприимчивость к токсичности, вызванной химиотерапией, вероятно, носит мультигенный характер и риски повышаются при сочетании полиморфизмов нескольких генов. Для прогнозирования токсичности противолейкемических препаратов требуется комплексная фармакогеномная оценка [7].

Потенциально отдаленные осложнения могут развиваться со стороны различных органов и систем: дыхательной, сердечно-сосудистой, нейросенсорной и эндокринной, а также кожи, центральной нервной системы, иммунной системы и других. Частота таких осложнений достаточно высокая. Шестнадцатилетнее наблюдение за 10397 пациентами, выжившими после онкологических заболеваний в детском возрасте, выявило развитие хронических заболеваний у более 60 % [8]. Наблюдение 5522 пациентов, проходивших лечение от детских злокачественных новообразований (ЗНО) в Детском госпитале св. Иуды в США, которые прожили более 10 лет и были в возрасте старше 18 лет, выявило у 95 % хронические заболевания [9].

По результатам ретроспективного исследования, проведенного в этой же клинике, у 980 человек, выживших после острого лимфобластного лейкоза (среднее время с момента постановки диагноза 30,0 [22,7–36,3] лет), наблюдался значительно больший дефицит гормона роста, гипогонадизм и нейропатия, чем у контрольной группы (272 здоровых). В сравнении с пролеченными детьми по протоколам до 1991 года, которые включали лучевую терапию на область головного мозга, у детей с пролеченным острым лимфобластным лейкозом в период 1991–2007 гг. преимущественно наблюдаются скелетно-мышечные и эндокринные расстройства [10].

Oth M. и др. провели исследование в Швейцарии, включающее 50 лиц старше 18 лет, проходивших в детском возрасте лечение от ЗНО в период с 1992 по 2015 год. У большинства из них были диагностированы лейкоemia или лимфома. По данным проведенного исследования, более 90 %, перенесших ЗНО, в дальнейшем имели гематологические, репродуктивные заболевания, болезни почек и мочевыводящих путей. Минимум одно хроническое заболевание имели 94 % обследованных [11].

Исследователями были выявлены особенности отдаленных последствий перенесенных и пролеченных ЗНО в детском возрасте (5804 ребенка до 15 лет) в сравнении с подростковым и молодым возрастом (5804 человека 15–20 лет). Suh E. и др. оценивали последствия перенесенных лейкозов, лимфом, опухолей ЦНС, нейробластомы, опухоли Вильмса, ЗНО костей. Было выявлено, что люди, перенесшие ЗНО в раннем подростковом и молодом возрасте, а также перенесшие ЗНО в детстве, подвергались большему риску развития тяжелых заболеваний, чем их братья и сестры того же возраста. Эти риски были ниже у людей со ЗНО в возрасте 15–20 лет, чем у перенесших рак в возрасте до 15 лет [12]. В то же время Denton C. C. и др. по результатам своих наблюдений выявили, что гепатотоксичность при современных схемах лечения острого лимфобластного лейкоза чаще наблюдается у детей с ожирением и/или детей старшего возраста [13].

Качество жизни в отдаленном периоде после лимфобластного лейкоза в детском возрасте может значительно быть снижено из-за развития когнитивных нарушений. Частой причиной является развитие острой лейкоэнцефалопатии во время химиотерапии, которая в дальнейшем повышала риск долгосрочных нейроповеденческих проблем, судорог и нарушений мозгового кровообращения. У 78 % пациентов при последующем наблюдении сохранялась лейкоэнцефалопатия. Пациенты с долгосрочным выживанием после острого лимфобластного лейкоза, получавшие лечение только по протоколу химиотерапии, включающему внутривенное и интратекальное введение метотрексата и дексаметазона, демонстрируют больше нейроповеденческих проблем и нейрокогнитивных нарушений по сравнению с популяционными [14].

Учитывая, что, несмотря на высокую 5-летнюю выживаемость детей с лимфобластным лейкозом, отдаленные последствия значительно определяют здоровье пациентов, группа экспертов в области детской гематологии-онкологии, представляющая 17 международных групп по изучению острого лимфобластного лейкоза, выступила с инициативой по созданию показателя, получившего название «выживаемость без выраженной токсичности». Этот показатель предлагается интегрировать со стандартными отчетами о результатах лечения ЗНО. Был предложен 21 критерий, которые учитывают: токсичность, которая включает серьезные неблагоприятные состояния здоровья; резистентные к терапии (например, рефрактерные) судороги; не имеют терапевтических возможностей (например, слепота) или требуют существенного инвазивного лечения (например, трансплантация сердца) и др. [2].

В связи с высокой актуальностью определения долгосрочных последствий для здоровья лечения ЗНО у детей группой ученых инициирован Международный проект по изучению исходов детских злокачественных опухолей. Оценка исходов включает психосоциальный и нейрокognитивный статус, а также состояние физического здоровья. Предварительная работа проектной группы по планированию исследуемых факторов установила, что для пациентов большее значение имеют психосоциальные и нейрокognитивные показатели, чем физические. Для пациентов важны выраженность испытываемых симптомов и влияние заболевания на повседневную жизнь (например, необходимость изменить образ жизни или принимать лекарства). Среди отдаленных последствий планируется провести оценку качества жизни и развитие осложнений: сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, ожирение, субфертильность, хроническая реакция «трансплантат против хозяина», остеонекроз, легочная дисфункция, нейродегенеративный ганглионевроз, гипоталамо-гипофизарная дисфункция, развитие новообразования и др. (рис.). Исследование планируется провести с участием детских онкологов и врачей других специальностей, психологов, пролеченных пациентов, перенесших рак в детском возрасте. Проект охватывает исходы гематологических злокачественных заболеваний, опухолей центральной нервной системы и солидных опухолей. Гематологические злокачественные новообразования включают острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому и гистиоцитоз из клеток Лангерганса. Результаты могут быть получены с помощью извлечения медицинских записей, кратких вопросников и связи с существующими реестрами. Проект направлен на оптимизацию качества выживаемости [15].

Заключение

Успехи по увеличению продолжительности жизни пациентов с лейкозами в детском возрасте ставят перед здравоохранением новые задачи. Увеличение выживаемости пациентов, перенесших в детстве злокачественное заболевание крови, определяет

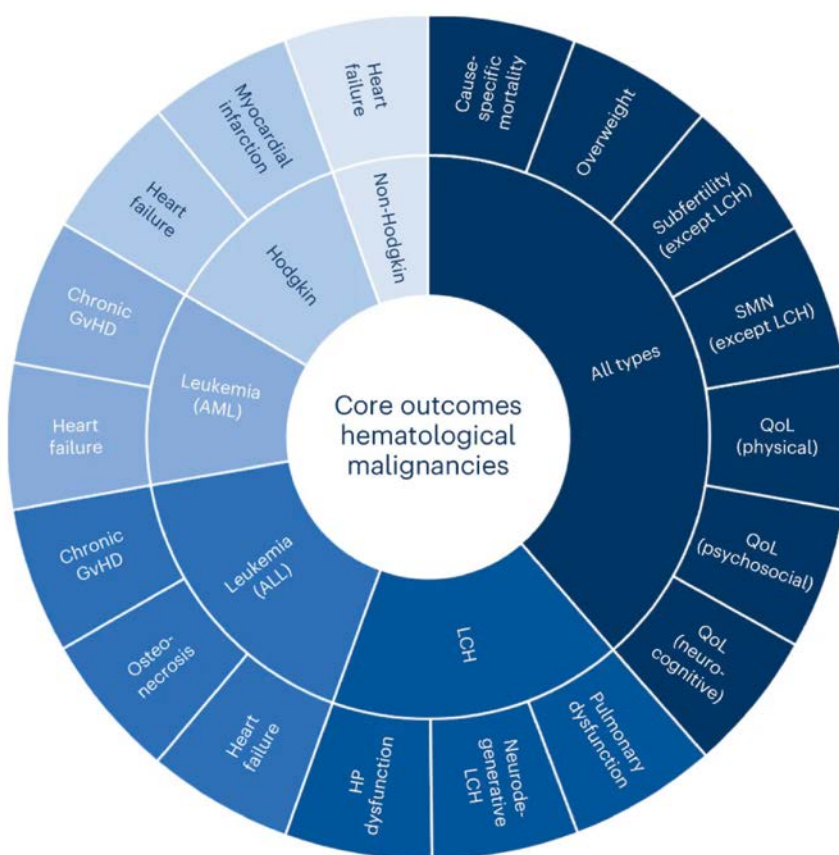


Рисунок. Оценка исходов гематологических злокачественных новообразований (van Kalsbeek R. J. и др., 2023)

необходимость изучения отдаленных последствий проведенного лечения. Активные исследования, которые проводятся в этой области, позволяют разрабатывать алгоритмы профилактики токсических осложнений. В настоящее время остаются менее изученными последствия схем лечения группы острых миелоидных лейкозов. С отдаленными последствиями применяемого лечения сталкиваются специалисты разного профиля, наблюдая пациентов во взрослом периоде. В их задачи входит оценить, насколько имеющиеся проблемы со здоровьем связаны с перенесенным лейкозом и с его ранее проведенным лечением. Кроме того, изучение отдаленных осложнений лечения лейкозов позволит разработать алгоритмы профилактики и диспансерного наблюдения этих пациентов.

Список литературы / References

1. Wolthers BO, Frandsen TL, Baruchel A, Attarbaschi A, Barzilai S, Colombini A et al. Asparaginase-associated pancreatitis in childhood acute lymphoblastic leukaemia: an observational Ponte di Legno Toxicity Working Group study. *Lancet Oncol.* 2017 Sep; 18 (9): 1238–1248. DOI: 10.1016/S1473-0455(17)30424-2
2. Andrés-Jensen L, Attarbaschi A, Bardi E, Barzilai-Brenboim S, Bhojwani D, Haglfeiner MM et al. Severe toxicity free survival: physician-derived definitions of unacceptable long-term toxicities following acute lymphocytic leukaemia. *Lancet Haematol.* 2021 Jul; 8 (7): e513–e523. DOI: 10.1016/S2352-3026(21)00136-8
3. Schmiegelow K, Attarbaschi A, Barzilai S, Escherich G, Frandsen TL, Halsey C et al. Ponte di Legno toxicity working group. Consensus definitions of 14 severe acute toxic effects for childhood lymphoblastic leukaemia treatment: a Delphi consensus. *Lancet Oncol.* 2016 Jun; 17 (6): e231–e239. DOI: 10.1016/S1473-0455(16)30035-3
4. Möricke A, Zimmermann M, Reiter A, Henze G, Schrauder A, Gadner H et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia.* 2010 Feb; 24 (2): 265–84. DOI: 10.1038/leu.2009.257
5. Kishi S, Cheng C, French D, Pei D, Das S, Cook EH, Hijiya N, Rizzari C, Rosner GL, Frudakis T, Pui CH, Evans WE, Relling MV. Ancestry and pharmacogenetics of antileukemic drug toxicity. *Blood.* 2007 May 15; 109 (10): 4151–7. DOI: 10.1182/blood-2006-10-054528
6. Junk SV, Schaeffeler E, Zimmermann M, Möricke A, Beier R, Schüttel P et al. Chemotherapy-related hyperbilirubinemia in pediatric acute lymphoblastic leukemia: a genome-wide association study from the AIEOP-BFM ALL study group. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2023 Jan 13; 42 (1): 21. DOI: 10.1186/s13046-022-02585-x
7. Larkin T, Kashif R, Elsayed AH, Greer B, Mangrola K, Rafiee R et al. Polygenic Pharmacogenomic Markers as Predictors of Toxicity Phenotypes in the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia: A Single-Center Study. *JCO Precis Oncol.* 2023 Mar; 7: e2200580. DOI: 10.1200/PO.22.00580
8. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT et al. Childhood Cancer Survivor Study. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006 Oct 12; 355 (15): 1572–82. DOI: 10.1056/NEJMsa060185

9. Bhakta N, Liu Q, Ness KK, Baassiri M, Eissa H, Yeo F et al. The cumulative burden of surviving childhood cancer: an initial report from the St Jude Lifetime Cohort Study (SJLIFE). *Lancet*. 2017 Dec 9; 390 (10112): 2569–2582. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31610-0
10. Mulrooney DA, Hyun G, Ness KK, Bhakta N, Pui CH, Ehrhardt MJ et al. The changing burden of long-term health outcomes in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia: a retrospective analysis of the St Jude Lifetime Cohort Study. *Lancet Haematol*. 2019 Jun; 6 (6): e306–e316. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30050-X
11. Oth M, Drozdov D, Scheinmann K. Feasibility of a registry for standardized assessment of long-term and late-onset health events in survivors of childhood and adolescent cancer. *Sci Rep*. 2022 Aug 26; 12 (1): 14617. DOI: 10.1038/s41598-022-18962-7
12. Suh E, Stratton KL, Leisenring WM, Nathan PC, Ford JS, Freyer DR et al. Late mortality and chronic health conditions in long-term survivors of early-adolescent and young adult cancers: a retrospective cohort analysis from the Childhood Cancer Survivor Study. *Lancet Oncol*. 2020 Mar; 21 (3): 421–435. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30800-9
13. Denton CC, Rawlins YA, Oberley MJ, Bhojwani D, Orgel E. Predictors of hepatotoxicity and pancreatitis in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated according to contemporary regimens. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 Mar; 65 (3): 10.1002/pbc.26891. DOI: 10.1002/pbc.26891
14. Cheung YT, Sabin ND, Reddick WE, Bhojwani D, Liu W, Brinkman TM et al. Leukoencephalopathy and long-term neurobehavioural, neurocognitive, and brain imaging outcomes in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia treated with chemotherapy: a longitudinal analysis. *Lancet Haematol*. 2016 Oct; 3 (10): e456–e466. DOI: 10.1016/S2352-3026(16)30110-7
15. van Kalsbeek RJ, Hudson MM, Mulder RL, Ehrhardt M, Green DM, Mulrooney DA et al. International Childhood Cancer Outcome Project participants. A joint international consensus statement for measuring quality of survival for patients with childhood cancer. *Nat. Med*. 2023 Jun; 29 (6): 1340–1348. DOI: 10.1038/s41591-023-02339-y

Статья поступила / Received 09.10.23
Получена после рецензирования / Revised 12.10.23
Принята в печать / Accepted 16.10.23

Сведения об авторах

Орлова Наталья Васильевна, д.м.н., проф., проф. кафедры факультетской терапии педиатрического факультета¹. E-mail: vrach315@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4293-3285

Карселадзе Наталья Джимшеревна, к.м.н., врач-терапевт. E-mail: karseladze@yandex.ru ORCID: 0000-0001-8124-109X

Тиганова Ольга Александровна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии педиатрического факультета¹, врач детский онколог-гематолог³. SPIN-код: 8929-9020. E-mail: svudy@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7833-935X

Ильенко Лидия Ивановна, д.м.н., проф., декан педиатрического факультета, зав. кафедрой госпитальной педиатрии № 2 педиатрического факультета¹. E-mail: vrach315@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-8375-4569

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

² Медицинский центр аэропорта Московского авиационного узла, Московская область, Россия

³ ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Автор для переписки: Орлова Наталья Васильевна. E-mail: vrach315@yandex.ru

Для цитирования: Орлова Н.В., Карселадзе Н.Д., Тиганова О.А., Ильенко Л.И. Отдаленные последствия химиотерапии у пациентов, перенесших острый лейкоз в детском возрасте. *Медицинский алфавит*. 2023; (26): 27–30. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-26-27-30>

About authors

Orlova Natalia V., MD, PhD, Professor the Dept of faculty therapy¹. E-mail: vrach315@yandex.ru.

ORCID: 0000-0002-4293-3285

Karseladze Natalia D., Ph.D., general practitioner. E-mail: karseladze@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-8124-109X

Tiganova Olga A., Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, staff of the State Academy of Pediatrics¹, pediatric oncologist-hematologist³. SPIN code: 8929-9020. E-mail: svudy@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7833-935X

Ilyenko Lydia I., MD, PhD, Professor, Dean of the Faculty of Pediatrics, head of the Dept of Hospital Pediatrics No. 2 of the Faculty of Pediatric¹. E-mail: vrach315@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-8375-4569

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Medical Center of the Airport of the MOW, Moscow, Russia

³ Morozovskaya Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Corresponding author: Orlova Natalia V. E-mail: vrach315@yandex.ru

For citation: Orlova N.V., Karseladze N.D., Tiganova O.A., Ilyenko L.I. Long-term effects of chemotherapy in patients with acute leukemia in childhood. *Medical alphabet*. 2023; (26): 27–30. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-26-27-30>



M LDx
Molecular DiagnostiX

Анализ факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у трудовых мигрантов с острым коронарным синдромом

Н. В. Щепетин¹, Н. В. Орлова¹, Ю. Н. Федулаев¹, С. Э. Аракелов^{2,3}, И. Ю. Титова³

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

³ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 13 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Поток трудовых мигрантов в Россию неуклонно растет. Правила оказания медицинской помощи иностранным гражданам на территории Российской Федерации зависят от их статуса. Среди заболеваемости трудовых мигрантов лидируют инфекционные болезни, венерические, туберкулез, травмы, интоксикации. Это повышает риски для здоровья россиян, а также ложится экономическим бременем на систему здравоохранения Российской Федерации. Целью проведенного нами исследования явилось изучение факторов риска у трудовых мигрантов, госпитализированных с острым коронарным синдромом. В исследование включены 50 трудовых мигрантов и 107 граждан России, госпитализированных с острым коронарным синдромом. Анализ факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний выявил, что у пациентов – трудовых мигрантов развитие острого коронарного синдрома произошло в более молодом возрасте. Среди пациентов – трудовых мигрантов было достоверно больше курильщиков, они имели ниже индекс массы тела, в анамнезе достоверно реже был сахарный диабет 2 типа и ранее перенесенный острый инфаркт миокарда. Анализ клинико-лабораторных данных пациентов, госпитализированных с острым коронарным синдромом, выявил, что основными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний среди трудовых мигрантов являются курение и нарушения липидного обмена.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: трудовые мигранты, дислипидемия, курение, неполноценное питание, острый коронарный синдром.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Analysis of risk factors for cardiovascular diseases in migrant workers with acute coronary syndrome

N. V. Shchepetin¹, N. V. Orlova¹, Yu. N. Fedulaev¹, S. E. Arakelov^{2,3}, I. Yu. Titova³

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

³ City Clinical Hospital № 13, Moscow, Russia

SUMMARY

The flow of labor migrants to Russia is steadily growing. The rules for providing medical care to foreign citizens on the territory of the Russian Federation depend on their status. Among the morbidity of migrant workers, infectious diseases, venereal diseases, tuberculosis, injuries, intoxication are leading. This increases the risks to the health of Russians, and also puts an economic burden on the healthcare system of the Russian Federation. The purpose of our study was to study risk factors in migrant workers hospitalized with acute coronary syndrome. The study included 50 migrant workers and 107 Russian citizens hospitalized with acute coronary syndrome. Analysis of risk factors for cardiovascular diseases revealed that in migrant labor patients, the development of acute coronary syndrome occurred at a younger age. There were significantly more smokers among migrant labor patients, they had a lower body mass index, type 2 diabetes mellitus and a previous acute myocardial infarction were significantly less common in the anamnesis. Analysis of clinical and laboratory data of patients hospitalized with acute coronary syndrome revealed that the main risk factors for cardiovascular diseases among migrant workers are smoking and lipid metabolism disorders.

KEYWORDS: migrant workers, dyslipidemia, smoking, malnutrition, acute coronary syndrome.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Международная трудовая миграция – перемещение трудоспособного населения из одной страны в другую в поисках работы. Более половины мигрантов приезжают из развивающихся стран и стран с переходной экономикой в экономически развитые страны. В настоящее время в мире насчитывается более 214 миллионов международных мигрантов.

Поток трудовых мигрантов в Россию неуклонно растет. За I квартал 2023 г., по данным ФСБ, с целью работы в Россию въехало 1,3 млн иностранцев. Эти цифры в 1,6 раза больше, чем за аналогичный период прошлого года, когда в Россию с целью работы прибыли 841 501 гражданин других государств. Основной приток трудовых мигрантов составляют граждане Узбекистана

(630859 человек), Таджикистана (349357), Киргизии (172591), Армении (47337) и Казахстана (34783) [1].

Правовой статус иностранных граждан представлен несколькими категориями: беженец, временно пребывающий, временно проживающий, постоянно проживающий. Правила оказания медицинской помощи иностранным гражданам на территории Российской Федерации зависят от их статуса и регулируются постановлением Правительства РФ от 6 марта 2013 г. № 186 [2]. Экстренная медицинская помощь оказывается бесплатно только в медицинских организациях государственной системы здравоохранения. Неотложная медицинская помощь и плановая медицинская помощь временно пребывающим иностранцам оказывается платно (за счет личных средств) или по договору добровольного медицинского страхования. Иностранцы, временно проживающие или постоянно проживающие на территории России, неотложную и плановую медицинскую помощь могут получить по программе обязательного медицинского страхования – бесплатно (за счет средств обязательного медицинского страхования). Договор добровольного медицинского страхования со страховой организацией может заключить как сам иностранец, так и его работодатель. С 1 января 2023 г. временно пребывающие иностранные граждане, которые работают на основании трудового договора и ГПД, имеют право оформить полис ОМС вместо полиса ДМС [3].

Учет заболеваемости трудовых мигрантов не проводится, однако по отдельным исследованиям можно говорить о том, что имеются характерные тенденции. Наиболее распространенными являются инфекционные заболевания (включая гепатит и ВИЧ-инфекцию), что также характерно для трудовых мигрантов в США и странах Европы. Также широко распространены венерологические заболевания, которые в 2 раза превышают заболеваемость населения России. Туберкулез среди трудовых мигрантов в 4 раза выше среднероссийских показателей. Среди заболеваний также часто встречаются гельминтозы, травмы, острые интоксикации и др. Безусловно, такое положение со здоровьем трудовых мигрантов повышает риски для россиян, а также ложится экономическим бременем на систему здравоохранения Российской Федерации (РФ). По различным данным, затраты на лечение иностранных рабочих, например, в городе Москве, составляют от 2 до 5 млрд руб. в год [4].

В соответствии с Федеральным законом от 01.07.2021 № 274-ФЗ: иностранным гражданам и лицам без гражданства (за исключением отдельных категорий), прибывшим в РФ после 29.12.2021, необходимо пройти медицинское освидетельствование. Медицинский осмотр иностранных граждан позволяет выявить опасные для окружающих заболевания и обезопасить здоровье граждан РФ и других лиц, с которыми иностранец потенциально может контактировать во время своего нахождения на территории России: туберкулез, лепра, сифилис, ВИЧ и коронавирус. Иностранцам, прибывающим с целью работы, также проводятся

химико-токсикологические исследования на наличие в организме наркотических средств или психотропных веществ. Перечень мест, где иностранцы могут пройти медкомиссию, строго регламентирован [5].

Исторически во всех странах, куда прибывали трудовые мигранты, оказание им медицинской помощи было направлено на инфекционные заболевания. Для предупреждения заноса инфекционных заболеваний действовала система карантина. В последнее время растущее международное значение миграции вызвало новый интерес к другим аспектам здоровья мигрантов. Исследования включают изучение неинфекционных хронических заболеваний: злокачественные новообразования, заболевания почек и сердца, а также психическое здоровье и здоровье матери и ребенка. Проблемы здоровья, связанные с образом жизни, включая употребление табака, употребление алкоголя и злоупотребление психоактивными веществами, также рассматриваются в связи с процессом миграции [6].

Целью проведенного нами исследования явилось изучение факторов риска у трудовых мигрантов, госпитализированных с острым коронарным синдромом.

Материалы и методы

Нами были проанализированы случаи госпитализации пациентов с острым коронарным синдромом в ГКБ № 13 города Москвы в 2022 г. В исследование включены 50 трудовых мигрантов и 107 граждан России. Для изучения факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов был проведен сбор анамнеза, включающий факт курения, перенесенные заболевания, наследственность. Биохимический анализ крови включал определение уровня общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов высокой плотности, липопротеинов низкой плотности, липопротеинов очень низкой плотности, уровня глюкозы сыворотки крови, тропонина. Обследование пациентов с острым коронарным синдромом в соответствии со стандартами включало электрокардиографию, эхокардиографию, коронароангиографию. Полученные данные обработаны на персональном компьютере на базе Intel Celeron в программной среде Microsoft Excel с использованием встроенного «Пакета анализа», который специально предназначен для решения статистических задач. Сравнение средних показателей производили с помощью стандартных методов вариационной статистики медико-биологического профиля. Исследования выполнены в соответствии с Хельсинкской декларацией.

Результаты и обсуждение

За 2022 г. в ГБУЗ «ГКБ № 13 ДЗМ» из стран ближнего зарубежья были госпитализированы 3328 пациентов в возрасте 18–60 лет. Основные страны, из которых прибыли госпитализированные трудовые мигранты, – страны Средней Азии: Узбекистан (49,6%), Таджикистан (30,5%), Киргизия (29,7%). Полученные данные соответствуют статистике ЕМИС об основных странах,

из которых прибывают трудовые мигранты. Болезни системы кровообращения (МКБ-10: I00-I99) были выявлены у 208 человек (6,25 %) (из них острый инфаркт миокарда и острый коронарный синдром – 8,9 %, ишемическая болезнь сердца – 4,8 %, артериальная гипертония, гипертонический криз – 27,9 %, фибрилляция предсердий – 1,4 %), цереброваскулярные болезни (МКБ-10: I60-I69) – 6,3 % (из них инсульты – 20,1 %). Анализ факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в двух группах пациентов с ОКС выявил, что у пациентов – трудовых мигрантов с ОКС развитие заболевания произошло в более молодом возрасте – 52,7 [50,1; 54,8] года, чем у пациентов – граждан России, у которых ОКС развился в 64,4 [61,9; 66,9] года. Гендерный состав: женщин – трудовых мигрантов – 13,5 %, мужчин – 86,5 %; среди пациентов – граждан России женщин – 42 %, мужчин – 58 %. Среди пациентов – трудовых мигрантов было достоверно больше курильщиков – 70 %; среди пациентов – граждан России – 60,7 % ($p < 0,05$). Среди трудовых мигрантов был достоверно ниже индекс массы тела (ИМТ) – 27,68 [19,7; 38,5] кг/м², ИМТ у пациентов – граждан России – 29,54 [20,8; 48,8] кг/м² ($p < 0,05$), среди трудовых мигрантов достоверно реже отмечался сопутствующий сахарный диабет 2 типа – 11,5 %, у пациентов – граждан России – 20,6 % ($p < 0,05$). Среди трудовых мигрантов достоверно реже в анамнезе был ранее перенесенный ОИМ: у трудовых мигрантов – 5,7 %, у пациентов – граждан России – 6,5 % (рис. 1, 2).

Анализ полученных биохимических данных показал, что среди трудовых мигрантов достоверно выше были уровни креатинина, общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов высокой плотности, липопротеинов низкой плотности, тропонина в сравнении с гражданами России. По уровню глюкозы крови, фибриногену, СРБ достоверных различий между группами выявлено не было (табл.).

Состояние здоровья мигрантов отражает национальные особенности и характеристики системы здраво-



Рисунок 1. Распространение курения и ожирения среди трудовых мигрантов

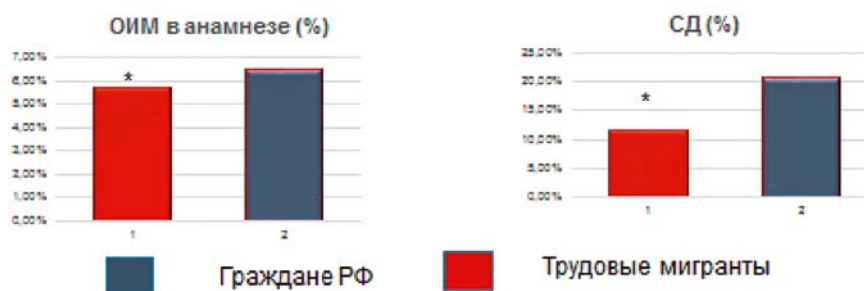


Рисунок 2. Распространение сахарного диабета 2 типа и перенесенного инфаркта миокарда среди трудовых мигрантов

Таблица
Показатели биохимического анализа крови

Показатели	Группы		p
	Трудовые мигранты (n=50)	Жители РФ (n=107)	
Фибриноген (г/л)	4,05 [3,88; 4,22]	4,15 [4,01; 4,3]	p > 0,05
Креатинин (мкмоль/л)	74,4 [69,1; 79,7]	70,08 [67,25; 74,21]	p < 0,05
Глюкоза сыв. крови (ммоль/л)	7,8 [6,8; 8,85]	7,05 [6,47; 7,63]	p > 0,05
ОХС (ммоль/л)	4,8 [4,34; 5,24]	3,98 [3,63; 4,33]	p < 0,05
ТГ (ммоль/л)	2,6 [1,99; 3,24]	1,59 [1,37; 1,8]	p < 0,05
ЛПВП (ммоль/л)	1,04 [0,82; 1,25]	0,73 [0,63; 0,83]	p < 0,05
ЛПНП (ммоль/л)	2,06 [1,69; 2,39]	0,84 [0,71; 0,97]	p < 0,05
ЛПНОП (ммоль/л)	1,8 [1,43; 2,19]	1,55 [1,28; 1,82]	p > 0,05
СРБ (мг/л)	11,7 [5,75; 16,56]	24,18 [10,45; 37,9]	p > 0,05
Тропонин (нг/мл)	6,11 [3,57; 8,65]	1,4 [0,73; 2,09]	p < 0,05

охранения стран, из которых прибыли мигранты. Болезни системы кровообращения в странах Средней Азии занимают первое место среди причин смерти. В Киргизии смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) составляет более 50 % от всех смертей, в Узбекистане, по данным 2019 г., болезни системы кровообращения составили 63,3 %. В Киргизии и Таджикистане ССЗ являются основной причиной инвалидизации населения. В то же время факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний в странах Средней Азии имеют свои особенности. Так, в Киргизии среди факторов риска лидируют курение, нарушения липидного обмена, ожирение и артериальная гипертония [7]. Исследования, проведенные в Таджикистане, выявили высокую распространенность ожирения, особенно в старших возрастных группах, а также чрезвычайно высокую распространенность табакокурения (55 %). В Узбекистане абдоминальное ожирение и избыточный вес имеют более половины взрослого населения.

Опрос, проведенный в 2020 г. Агентством по статистике при президенте Республики Таджикистан, выявил у большинства населения несбалансированное питание, недостаточное потребление овощей, фруктов, мяса и избыточное потребление углеводов. Это объясняется как национальными традициями, включающими высокое потребление мучных продуктов, а также следствием бедности и «скрытого голода». Исследование, проведенное учеными США и Германии, определило страны Центральной Азии, включая Узбекистан, лидерами рейтинга по смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с плохим питанием [8]. Среди факторов риска ССЗ в этом регионе также распространен малоподвижный образ жизни. В Узбекистане 26,1 % населения не соответствуют рекомендациям ВОЗ по физической активности. В Средней Азии существуют также гендерные особенности ССЗ. В Киргизии, Таджикистане и Узбекистане распространенность ССЗ выше среди женщин, чем среди мужчин. Кроме того, мигранты также подвержены другим специфическим воздействиям, которые могут повлиять на их здоровье. Факторы риска здоровья трудовых мигрантов в стране пребывания: тяжелый интенсивный труд, воздействие вредных производственных факторов, низкая заработная плата, неблагоприятные социально-бытовые условия жизни, неполноценное питание, нарушение режима труда и отдыха, хроническая усталость, распространенность депрессии, тревоги, стресса, высокая распространенность вредных факторов – курение, употребление алкоголя, наркотиков, небезопасное сексуальное поведение, ограничение доступа к медицинскому обслуживанию. Эти факторы также могут оказывать негативное влияние на здоровье мигрантов, включая повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Выводы

Анализ клинико-лабораторных данных пациентов, госпитализированных с ОКС, выявил, что трудовые мигранты были достоверно младше граждан России

и имели достоверно более низкий ИМТ. Основными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний среди трудовых мигрантов с острым коронарным синдромом являются курение и нарушения липидного обмена.

Список литературы / References

1. Единая межведомственная информационно-статистическая система (ЕМИС). <https://www.fedstat.ru>
Unified Interdepartmental Information and Statistical System (EMIS). <https://www.fedstat.ru>
2. Постановление Правительства РФ от 6 марта 2013 г. N 186 «Об утверждении Правил оказания медицинской помощи иностранным гражданам на территории Российской Федерации» (с изменениями и дополнениями). <https://normativ.kontur.ru>
Decree of the Government of the Russian Federation of March 6, 2013 No. 186 «On Approval of the Rules for the Provision of Medical Assistance to Foreign Citizens in the Territory of the Russian Federation» (as amended). <https://normativ.kontur.ru>
3. Федеральный закон от 14.07.2022 № 240-ФЗ «О внесении изменений в Трудовой кодекс Российской Федерации» <http://publication.pravo.gov.ru>
Federal Law of 14.07.2022 No. 240-FZ «On Amendments to the Labor Code of the Russian Federation» <http://publication.pravo.gov.ru/>
4. Берсенева Е. А., Савостина Е. А., Новожилова О. Л., Поткаев Н. Н. Заболеваемость трудовых мигрантов (Обзор). Актуальные проблемы медицины в России и за рубежом. 2018. Вып. № 5. С. 35–39. <https://izron.ru>
Berseneva E. A., Savostina E. A., Novozhilova O. L., Potkaev N. N. Incidence of labor migrants (Review). Actual problems of medicine in Russia and abroad. 2018. No. 5. С. 35–39. <https://izron.ru>
5. Федеральный закон от 01.07.2021 № 274-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «О правовом положении иностранных граждан в Российской Федерации» и Федеральный закон «О государственной дактилоскопической регистрации в Российской Федерации»». <http://www.kremlin.ru>
Federal Law of 01.07.2021 No. 274-FZ On Amendments to the Federal Law «On the Legal Status of Foreign Citizens in the Russian Federation» and the Federal Law «On State Fingerprint Registration in the Russian Federation». <http://www.kremlin.ru>
6. Uitevaal PJ, Manna DR, Buijnzeels MA, Hoes AW, Thomas S. Prevalence of type 2 diabetes mellitus, other cardiovascular risk factors, and cardiovascular disease in Turkish and Moroccan immigrants in North West Europe: a systematic review. Prev Med. 2004 Dec; 39 (6): 1068–76. DOI: 10.1016/j.ypmed.2004.04.009
7. Ырысова М. Б. Болезни системы кровообращения в Кыргызской Республике в период с 2002 по 2017 год. Кардиология. 2020; 60 (7): 72–77. <https://lib.ossn.ru>
Yrysova M. B. Diseases of the circulatory system in the Kyrgyz Republic from 2002 to 2017. Cardiology. 2020; 60 (7): 72–77. <https://lib.ossn.ru>
8. Meier T, Gräfe K, Senn F, Sur P, Stangl G, Dawczynsk C, März W, Kleber ME, Lorkowski S. Cardiovascular mortality attributable to dietary risk factors in 51 countries in the WHO European Region from 1990 to 2016: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study. Eur. J. Epidemiol. 2019 Jan; 34 (1): 37–55. DOI: 10.1007/s10654-018-0473-x

Статья поступила / Received 02.10.23
Получена после рецензирования / Revised 06.10.23
Принята в печать / Accepted 12.10.23

Сведения об авторах

Шепетин Никита Витальевич, аспирант кафедры факультетской терапии педиатрического факультета¹. E-mail: nik9772@mail.ru
Орлова Наталья Васильевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской терапии педиатрического факультета¹. E-mail: vrach315@yandex.ru, SPIN-код: 8775-1299, ORCID: 0000-0002-4293-3285
Федулаев Юрий Николаевич, д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской терапии педиатрического факультета¹. E-mail: kuwert@yandex.ru, SPIN-код: 2764-7250, ORCID: 0000-0003-4040-2971
Аракелов Сергей Эрнестович, д.м.н., проф., зав. кафедрой «Семейная медицина с курсом паллиативной медицинской помощи»², главный врач³. E-mail: vrach315@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-3911-8543
Титова Ирина Юрьевна, зам. главного врача медицинской части³. E-mail: vrach315@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-7056-0634

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия
³ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 13 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Автор для переписки: Орлова Наталья Васильевна. E-mail: vrach315@yandex.ru

About authors

Shchepetin Nikita V., resident the Dept of faculty therapy¹. E-mail: nik9772@mail.ru
Orlova Natalia V., DM Sci (habil.), professor at Dept of faculty therapy¹. E-mail: vrach315@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4293-3285
Fedulaev Yuri N., DM Sci (habil.), head of Dept of Faculty Therapy¹. E-mail: kuwert@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4040-2971
Arakelov Sergey E., M.D., Ph.D., head of Dept of Family Medicine with the Course of Palliative Care², head physician³. E-mail: vrach315@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-3911-8543
Titova Irina Yu., deputy head physician of the Dept of Medicine³. E-mail: vrach315@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-7056-0634

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
² Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia
³ City Clinical Hospital № 13, Moscow, Russia

Corresponding author: Orlova Natalia V. E-mail: vrach315@yandex.ru

For citation: Shchepetin N.V., Orlova N.V., Fedulaev Yu. N., Arakelov S. E., Titova I. Yu. Analysis of risk factors for cardiovascular diseases in migrant workers with acute coronary syndrome. Medical alphabet. 2023; (26): 31–34. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-26-31-34>



Анализ влияния интенсивной терапии недоношенных на развитие ретинопатии новорожденных

А. И. Лопатин^{1,2}, В. В. Андреев¹, Н. А. Пасатетская^{3,5}, М. Г. Соколова⁴, Е. В. Лопатина^{2,3}

¹ СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный центр высоких медицинских технологий», Санкт-Петербург, Россия

² ФГБУН «Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН», Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁴ ФГБУ «НМИЦ имени В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁵ ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Ранний неонатальный период – самый важный период физиологической адаптации ребенка к изменившимся условиям окружающей среды. Детям, родившимся раньше положенного срока, адаптироваться к изменившимся условиям окружающей среды сложнее. Интенсивная терапия недоношенных призвана в кратчайшие сроки стабилизировать жизненно важные показатели пациента. Совершенствование условий выхаживания детей с экстремально низкой массой тела вызывает повышение частоты встречаемости ретинопатии недоношенных. Это одно из наиболее тяжелых заболеваний, приводящих к неустрашимой слепоте с раннего детского возраста. Частота встречаемости ретинопатии недоношенных в неонатологии тесно связана со степенью зрелости организма ребенка.

Цель работы. Провести анализ влияния интенсивной терапии недоношенных на развитие ретинопатии новорожденных, выделить факторы риска, провоцирующие развитие и прогрессирование ретинопатии недоношенных и группы максимального риска по развитию заболевания.

Материалы и методы. В исследование вошли 40 недоношенных с диагнозом «ретинопатия новорожденных», которые находились на лечении в отделении интенсивной терапии и реанимации новорожденных ДГМКСЦБМТ. Проведены: клинико-диагностическое обследование пациентов; анализ зависимости степени оксигенации, количества гемотрансфузий, гестационного возраста, инотропной поддержки со степенью выраженности ретинопатии. Из 40 пациентов с установленным диагнозом «ретинопатия новорожденных» 6 детей были прооперированы.

Результаты и обсуждение. Исследование показало, что все прооперированные дети родились на сроке гестации меньше 29 недель, получали лечение антибактериальными и инотропными препаратами. Прямой связи между количеством гемотрансфузий и риском развития тяжелой формы заболевания с дальнейшим оперативным лечением не выявлено. В 40 % случаев дети, у которых развилась ретинопатия I и II стадии, вообще не получали трансфузии эритроцитарной взвеси. На этапе лечения все прооперированные пациенты получали газозооусную смесь с содержанием кислорода выше 45 %, а также инотропную и вазопрессорную поддержку адреналином и норадреналином. Статистический анализ показал, что количество гемотрансфузий не является ведущим фактором при решении о направлении ребенка на операцию. Среди детей сроком гестации меньше 29 недель у всех младенцев была найдена ретинопатия разной степени выраженности, в группе детей возрастом 30–35 недель заболевание развилось только у 45 % пациентов. Наиболее неблагоприятный процент кислорода, подаваемого вместе с воздушной смесью, начинается от 40–45 %.

Заключение. Проведенные исследования показали, что число часов, проведенных с применением IVL (искусственная вентиляция легких), является информативным критерием, и значимыми являются такие критерии, как вес и гестационный возраст. Необходимо отметить значимость дополнительных критериев. Среди прооперированных детей состояние тяжелой асфиксии перенесли 45,5 % детей в группе А, в группах В и С тяжелая асфиксия была в 28 % случаев. Статистический анализ показал, дети, которым потребовалось проведение оперативного лечения, получали на первоначальных этапах терапии катехоламинами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ретинопатия недоношенных, гемотрансфузия, кислородозависимость, адреналин, норадреналин, новорожденные, оперативное лечение.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Analysis of the effect of intensive therapy of premature infants on the development of neonatal retinopathy

A. I. Lopatin^{1,2}, V. V. Andreev¹, N. A. Pasatetskaya^{3,5}, M. G. Sokolova⁴, E. V. Lopatina^{2,3}

¹ Children's city multidisciplinary center of high medical technologies, Saint Petersburg, Russia

² Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

³ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

⁴ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

⁵ Institute of experimental medicine, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

Retinopathy of prematurity is one of the most severe diseases that lead to permanent blindness from early childhood. The frequency of retinopathy of prematurity in neonatology closely correlates with the degree of maturity of the child's body.

Goal. To conduct an analysis of the correlation of the degree of oxygenation, the number of blood transfusions with the severity of progressive retinopathy in newborns. The study included 40 premature infants diagnosed with retinopathy of newborns who were being treated in the neonatal intensive care unit. Conducted: clinical and diagnostic examination of patients; analysis of the dependence of the degree of oxygenation, the number of blood transfusions, gestational age, inotropic support and the severity of retinopathy.

Materials and methods. Out of 40 patients diagnosed with neonatal retinopathy, 6 children were operated on.

Results and discussion. The study showed that all the operated children were born at a gestation period of less than 29 weeks, were treated with antibacterial and inotropic drugs. There was no direct relationship between the number of blood transfusions and the risk of developing a severe form of the disease with further surgical treatment. In 40% of cases, children who developed retinopathy of stages 1 and 2 did not receive transfusion of erythrocyte suspension at all. At the treatment stage, all operated patients received a gas-air mixture with an oxygen content above 45%, as well as inotropic and vasopressor support with epinephrine and norepinephrine. Statistical analysis has shown that the number of blood transfusions is not the leading factor in the decision to refer a child for surgery. Among children with a gestation period of less than 29 weeks, retinopathy of varying severity was found in all infants; in the group of children aged 30–35 weeks, the disease developed only in 45% of patients.

Conclusion. The conducted studies have shown that the parameter number of hours spent using IVL (the parameter artificial lung ventilation) is informative, and parameters such as weight and gestational age are significant.

It is necessary to note the importance of additional parameters. Among the operated children, the condition of severe asphyxia was suffered by 45.5% of children in group A, in Weight groups severe asphyxia was in 28% of cases. Statistical analysis showed that children who required surgical treatment received catecholamine therapy at the initial stages. The most unfavorable percentage of oxygen supplied with the air mixture starts from 40–45%. The children who required surgical treatment received catecholamine therapy at the initial stages.

KEYWORDS: Retinopathy of prematurity, hemotransfusion, oxygen dependence, epinephrine, norepinephrine, newborns, surgical treatment.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that there is no conflict of interest.

Введение

Ранний неонатальный период – самый важный период физиологической адаптации ребенка к изменившимся условиям окружающей среды. Этот период составляет 7–8 суток с момента перерезания пуповины. К моменту рождения у доношенного новорожденного наиболее развиты вкусовой и обонятельный анализаторы. Наименее развит зрительный анализатор. В течение первых примерно 3 недель отмечается светобоязнь, хотя световая чувствительность имеется сразу после рождения. Происходит адаптация глаза к новым условиям жизни, вне организма матери [1]. Детям, родившимся раньше положенного срока, адаптироваться к изменившимся условиям окружающей среды сложнее. Недоношенные дети умирают в 30–35 раз чаще, чем дети, родившиеся в срок. В докладах ВОЗ 2018, 2019 гг., ООН 2019 г. о глобальных действиях в отношении преждевременных родов говорится примерно о 15 млн преждевременно рожденных детей, из которых более 1 млн умирают вскоре после рождения. По данным Минздрава РФ, частота рождения детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) в России фиксируется на уровне 0,2%, с очень низкой массой тела (ОНМТ) – 0,8%. Осложнения в результате преждевременных родов являются основной причиной смерти детей в возрасте до 5 лет. Россия в 2011 г. приняла нормативы ВОЗ, согласно которым младенцев необходимо выхаживать с 22 недель при массе от 500 г и длине тела более 35 см [2].

Ретинопатия недоношенных – одно из наиболее тяжелых заболеваний, приводящих к неустраняемой слепоте с раннего детского возраста [3–7]. Парадоксальность ситуации заключается в том, что совершенствование условий выхаживания детей с экстремально низкой массой тела вызывает повышение частоты встречаемости ретинопатии недоношенных, которая в развитых странах становится ведущей причиной слепоты у детей.

Нарушению регуляции нормального ангиогенеза и развитию ретинопатии у недоношенных способствуют условия, вызывающие изменение парциального давления кислорода и углекислого газа в крови [5]. Метаболические процессы в сетчатке осуществляются посредством гликолиза, т.е. расщепления глюкозы, протекающего без участия кислорода. Поэтому считается, что длительное пребывание ребенка на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), кислородотерапия, колебания в режиме назначения сурфактанта и т.п. способствуют развитию ретинопатии недо-

ношенных. Дополнительными факторами риска, которые могут влиять на развитие ретинопатии недоношенных, могут быть гипоксическое поражение плода, внутриутробные инфекции, в том числе и септические состояния, синдром дыхательных расстройств, черепно-спинальные родовые травмы, анемия новорожденных и др. Одним из вероятных триггеров, провоцирующих ретинопатию, является воздействие на незрелую сетчатку недоношенного младенца избыточной освещенности, поскольку в норме ангиогенез сетчатки протекает при отсутствии светового воздействия [8].

По данным статистики, ретинопатия недоношенных появляется у каждого пятого младенца, родившегося раньше срока. Причем тяжелыми формами болезни страдают до 8% малышей. Опыт отделения интенсивной терапии и реанимации новорожденных ДГМСЦВМТ (Санкт-Петербург) подтверждает данную статистику.

Принятая в мировой практике классификация ретинопатии недоношенных выделяет в течение заболевания активную и рубцовую (регрессивную) фазы [9].

Активная фаза ретинопатии недоношенных, в зависимости от локализации и выраженности сосудистых изменений, подразделяется на пять стадий. В 70–80% случаев I и II стадии ретинопатии недоношенных наблюдаются в динамике и самопроизвольно регрессируют, оставляя минимальные остаточные изменения на глазном дне. III стадия является стадией, которая служит основанием для проведения лазерной коагуляции сосудов сетчатки. IV и V стадии ретинопатии недоношенных расцениваются как терминальные из-за неблагоприятного прогноза в отношении зрительных функций и встречаются реже всего [9].

В большинстве случаев при ретинопатии недоношенных развитие изменений происходит поэтапно, однако возможен молниеносный вариант («плюс» болезнь), характеризующийся злокачественным, быстрым течением [9].

Объективные офтальмологические данные являются единственными свидетельствами проявления ретинопатии недоношенных, особенно в ее активной фазе, поэтому одновременно расцениваются как симптомы заболевания.

Исследования в области экспериментальной офтальмологии позволили выявить существенную роль в механизмах ретинопатии белков семейства нейротрофинов. Есть указания на то, что можно проводить консервативное лечение ретинопатий новорожденных при помощи внутритрахеальных инъекций блокатора фактора роста эндотелия [10–12].

В ряде клинических исследований препараты применяли в качестве первичного лечения, резервного лечения и дополняющей терапии. Полученные данные нельзя оценить однозначно. Особую роль в ретинопротекции и ретиномоделировании могут играть гормоны и медиаторы центральной и вегетативной нервной системы. Этот вопрос требует дополнительного изучения, прежде всего потому что биогенные амины используются при инотропной поддержке в ходе интенсивной терапии новорожденных.

Цель исследования

Провести анализ влияния интенсивной терапии недоношенных на развитие ретинопатии новорожденных, выделить факторы риска, провоцирующие развитие и прогрессирование ретинопатии недоношенных и группы максимального риска по развитию заболевания.

Материалы и методы

Объектами первого этапа исследования были 60 новорожденных младенцев с установленным диагнозом «ретинопатия новорожденных» или с рисками развития данного заболевания, находящихся на лечении в отделении интенсивной терапии и реанимации новорожденных ДГМКСЦВМТ в период с апреля по октябрь 2021 г. Проведено клинко-диагностическое обследование пациентов по общепринятому протоколу (приказ МЗ РФ № 909н от 12.11.2012) и составлены индивидуальные карты. Из анализа были исключены доношенные дети, дети с задержкой внутриутробного развития, дети, находившиеся в отделении интенсивной терапии и реанимации новорожденных меньше трех дней, дети с летальным исходом, всего 20 пациентов. 40 пациентов с установленным диагнозом и рисками развития ретинопатии новорожденных вошли в исследование. Оперативное вмешательство из этой группы было проведено 6 пациентам. Во второй этап исследования вошли 40 новорожденных, находящихся на лечении в отделении интенсивной терапии и реанимации новорожденных ДГМКСЦВМТ в 2022 году.

Оценку кислородозависимости пациентов проводили в приложении Медицинская информационная система qMS, рассчитывали количество кислорода, которое каждый пациент получал в ходе лечения.

Показатель SvO_2 (венозная сатурация крови) оценивали с помощью Медицинской информационной системы qMS.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена с привлечением языка программирования R.

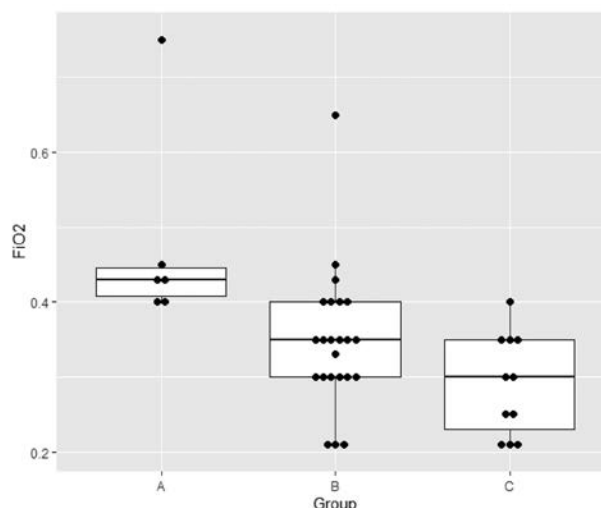


Рисунок 1. Анализ влияния степени оксигенации на степень развития ретинопатий в трех группах пациентов

Результаты и обсуждение

В качестве предполагаемых ведущих факторов риска развития ретинопатии новорожденных нами выделены: степень оксигенации, количество гемотрансфузий, гестационный возраст и наличие инотропной поддержки в ходе лечения. Дополнительно рассматривались такие критерии, как количество ИВЛ-часов, вес, инфекционный статус, наличие внутриутробных фетальных коммуникаций, анализ венозной сатурации. В табл. 1 приведены данные по 6 пациентам, которым проведено хирургическое вмешательство.

Пациенты ($n=40$) были разделены на три группы в зависимости от тяжести ретинопатии. Группа А в количестве 6 человек, все дети были прооперированы, диагноз «ретинопатия 3-й стадии». Пациенты группы А получали FiO_2 – 40 % и выше.

Группа А в количестве 6 человек состоит из пациентов, которые были прооперированы, им был поставлен диагноз «ретинопатия III стадии». Группа В в количестве 23 человек состоит из пациентов с диагнозом «ретинопатия I и II стадии». Пациенты этой группы получали FiO_2 40 % и выше в 34,7 % случаев, FiO_2 30–35 % – 52,17 % детей и FiO_2 0,21–0,30 % – 13 % пациентов. Группа С в количестве 11 человек с диагнозом «сетчатка в стадии васкуляризации». Пациенты этой группы FiO_2 40 % и выше – в 9 % случаев; FiO_2 30–35 % – 45,5 % детей и FiO_2 0,21–0,30 % – 45,5 % новорожденных (рис. 1).

Таблица 1
Ведущие факторы риска развития ретинопатии новорожденных. Пациенты группы А

Код пациента	ГВ (недель)	Вес (грамм)	Инотропная поддержка	ГПС	ИВЛ (часы)	Стадия ретинопатии	FiO_2 , %
A1	26/27	1,020	Адреналин и добутамин	2	240	3	40–50
A2	28	1,195	Адреналин и добутамин	2	240	3	40–45
A3	24	0,700	Адреналин, норадреналин и добутамин	6	1032	3	100–80–40
A4	28	0,940	Адреналин и добутамин	2	168	3	40
A5	24	0,700	Адреналин и добутамин	2	216	3	40
A6	24	0,970	Адреналин и добутамин	4	354	3	40–45

Таблица 2
Оценка значения различий изучаемых групп пациентов по изучаемым параметрам

FiO ₂	A	B	C
A	*	>	>
B		*	=
Weight	A	B	C
A	*	=	<
B		*	<
IVL	A	B	C
A	*	=	>
B		*	>
GTS	A	B	C
A	*	=	=
B		*	=
GV	A	B	C
A	*	<	<
B		*	<

Таблица 3
Корреляция между параметрами IVL и GTS в группе А

Группа А	FiO ₂	Weight	IVL	GTS	GV
FiO ₂	*	Нет	Нет	Нет	Нет
Weight		*	Нет	Нет	Нет
IVL			*	0,858	Нет
GTS				*	Нет
GV					*

В работе статистически обоснованно сравниваются средние величины факторов риска в зависимости от группы принадлежности пациента, а также рассчитываются ранговые коэффициенты корреляции между факторами риска в каждой группе. Для графического представления данных используется диаграмма «ящик с усами». На рисунке 1 графически изображена переменная «степень оксигенации FiO₂». Выборочные медианы (устойчивые к выбросам статистики среднего) групп А и В равны соответственно 0,43 и 0,35, их разность равна 0,08, то есть можно сказать, что уровень FiO₂ группы А выше соответствующего уровня в группе В.

В составленной по всем пяти переменным общей таблице 2 полученный результат будет записан в виде A>B. Аналогичные расчеты, выполненные для средних уровней FiO₂ у групп пациентов В и С не выявили различий генеральных средних. Такой результат будет записан в таблице 2 в виде B=C.

На следующих рисунках представлены диаграммы «ящик с усами» для оставшихся 4 переменных, результаты обработки данных по предложенному в работе методу сведены в таблице 2.

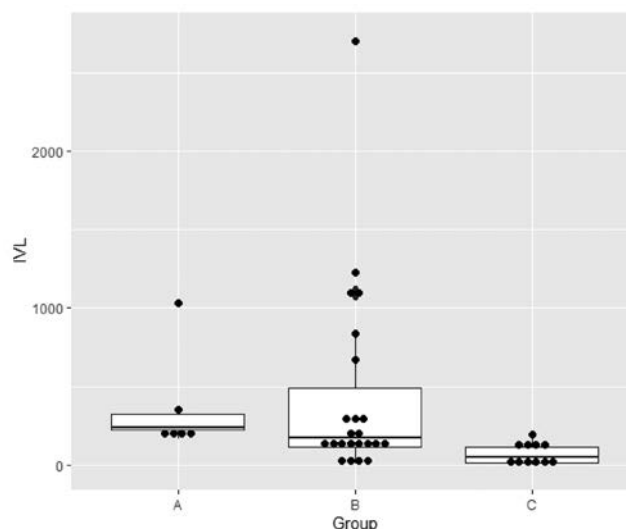


Рисунок 2. Различия по числу часов, проведенных с применением IVL, у пациентов групп А и В, в отличие от группы С, отсутствуют

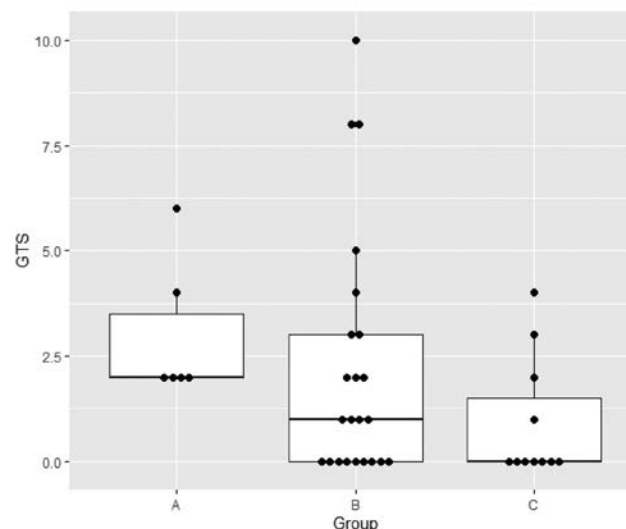


Рисунок 3. Анализ влияния количества гемотрансфузий у пациентов на степень развития ретинопатий в трех группах

По параметру число часов, проведенных с применением IVL (параметр искусственная вентиляция легких), пациенты группы А достоверно не отличались от пациентов группы В. Параметр IVL достоверно выше в группах А и В по сравнению с таковым в группе С (рис. 2).

Дальнейший анализ показал, что различий по параметру GTS (количество гемотрансфузий) между пациентами групп А, В, С нет (рис. 3).

Расчеты показали, что пациенты группы А по параметру Weight (вес) не имеют значимых различий с пациентами группы В и достоверно отличаются от пациентов группы С (рис. 4). Гестационный возраст (параметр GV) у пациентов группы А достоверно ниже возраста пациентов группы В и С, а у пациентов группы С выше В и А соответственно (рис. 5).

В следующих таблицах представлены выборочные значения коэффициентов ранговой корреляции р Спирмена между факторами в разрезе групп, значимые при уровне доверительной вероятности 0,95. В группе А обнаружена корреляция между параметрами IVL и GTS (табл. 3).

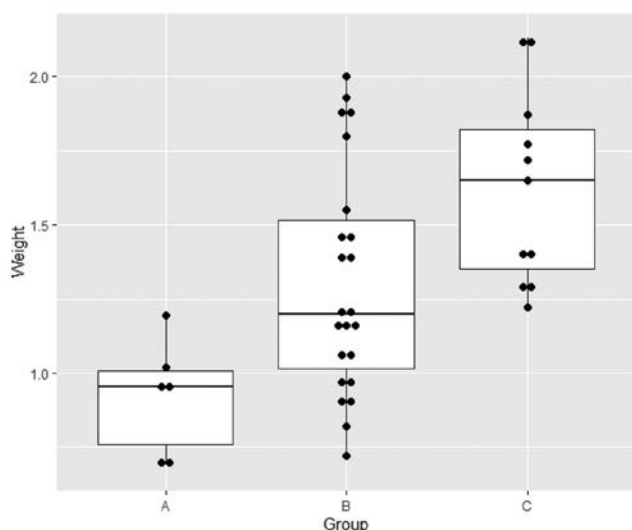


Рисунок 4. Анализ влияния веса пациентов на степень развития ретинопатий в трех группах

В группе В обнаружена корреляция между FiO_2 и IVL (0,434) и GTS (0,438), положительная зависимость между весом (Weight) и гестационным возрастом (GV). Между количеством гемотрансфузий (параметр GTS) и гестационным возрастом (GV) корреляция отрицательная. То есть нет прямой связи между количеством гемотрансфузий и гестационным возрастом пациента.

У пациентов в группе С обнаружена отрицательная корреляция между параметром FiO_2 и весом (Weight) с коэффициентом -0,616. И между параметром вес (Weight) и количеством часов IVL с коэффициентом -0,674. Между параметрами FiO_2 , Weight, IVL нет корреляции с параметрами количество гемотрансфузий (GTS) и гестационный возраст (GV).

Проведенные исследования показали, что наиболее неблагоприятный процент кислорода, подаваемый вместе с газозвдушной смесью, начинается от 40–45%.

Параметры венозной сатурации у всех пациентов были в пределах нормативных и возрастных показателей. Поскольку отклонения венозной сатурации чаще происходят при истощении организма и включении компенсаторных путей потребления кислорода, а оценка артериальной сатурации как более динамичного показателя невозможна ввиду трудности постановки катетера у недоношенных детей, этот показатель решено было не учитывать.

В ходе исследования выделены предполагаемые дополнительные факторы риска развития ретинопатии новорожденных (табл. 6). В таблице отражены данные по наличию внутриутробного инфекционного статуса, состоянию фетальных коммуникаций, уровню С-реактивного белка.

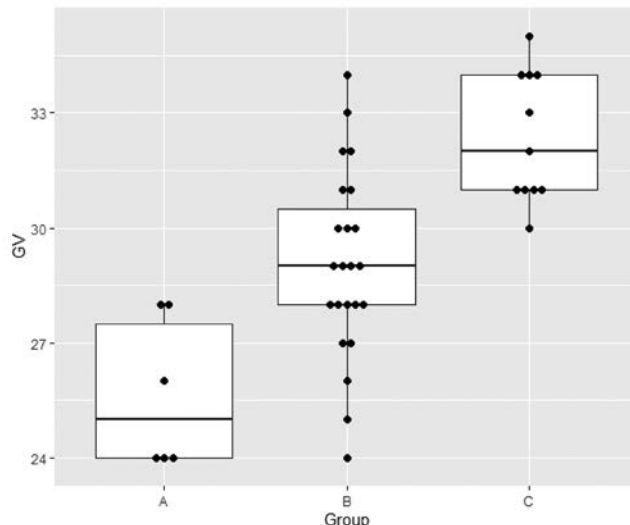


Рисунок 5. Влияние гестационного возраста пациентов на степень развития ретинопатий в трех группах

Таблица 4
Анализ связи между изучаемыми параметрами FiO_2 , IVL, GTS, Weight, GV в группе пациентов В

Группа В	FiO_2	Weight	IVL	GTS	GV
FiO_2	*	Нет	0,434	0,438	Нет
Weight		*	Нет	Нет	0,801
IVL			*	0,705	Нет
GTS				*	-0,478
GV					*

Таблица 5
Анализ связи между изучаемыми параметрами FiO_2 , IVL, GTS, Weight, GV в группе пациентов С

Группа С	FiO_2	Weight	IVL	GTS	GV
FiO_2	*	-0,616	Нет	Нет	Нет
Weight		*	-0,674	Нет	Нет
IVL			*	Нет	Нет
GTS				*	Нет
GV					*

Результаты корреляционного анализа демонстрируют наличие сильной отрицательной корреляции между гестационным возрастом и степенью ретинопатии новорожденных ($R = -0,75$, $p < 0,001$). Также выявлена положительная корреляция между наличием инотропной поддержки и степенью выраженности ретинопатии новорожденных ($R = 0,61$, $p < 0,001$).

Таблица 6
Дополнительные предполагаемые факторы риска развития ретинопатии новорожденных. Пример по группе А

Номер истории болезни	ГВ (недель)	Вес (грамм)	Инфекционный статус	Уровень СРБ (мг/л)	ОАП
A1	26/27	1,020	Ранний неонатальный сепсис	5	Нет
A2	28	1,195	Внутриамниотическая инфекция	2,9	Да, незначимый
A3	24	0,700	Ранний неонатальный сепсис	8,5	Да, незначимый
A4	28	0,940	Внутриамниотическая инфекция	5,2	Да, гемодинамически значимый
A5	24	0,700	Внутриамниотическая инфекция	1,8	Нет
A6	24	0,970	Внутриамниотическая инфекция	152	Нет

Заключение

Анализ результатов показал, что все прооперированные дети ($n=6$) родились на сроке гестации меньше 29 недель, получали антибактериальную терапию и инотропную поддержку. Прямой связи между количеством гемотрансфузий и высоким риском развития тяжелой формы заболевания с дальнейшим оперативным лечением не обнаружено. 16 детей, у которых развилась ретинопатия I и II стадии, вообще не получали трансфузии эритроцитарной взвеси. Необходимо отметить, что все прооперированные пациенты на этапе лечения получали газозооусную смесь с содержанием кислорода выше 45%. При этом полученные результаты свидетельствуют о том, что параметр «число часов, проведенных с применением IVL (параметр искусственная вентиляция легких)» является информативным, поскольку по этому параметру пациенты группы А достоверно отличались от таковых в группах В и С. В группе А обнаружена корреляция между параметрами IVL и GTS (количество гемотрансфузий). В группе В обнаружена корреляция между FiO_2 и IVL (0,434) и GTS (0,438), положительная зависимость между весом (Weight) и гестационным возрастом (GV). Между количеством гемотрансфузий (параметр GTS) и гестационным возрастом (GV) корреляция отрицательная. То есть нет прямой связи между количеством гемотрансфузий и гестационным возрастом пациента.

Помимо этого, значимым параметром является вес новорожденного. Обнаружена сильная отрицательная корреляция между гестационным возрастом и степенью выраженности ретинопатии. Этот факт заслуживает особого внимания.

Необходимо отметить вклад дополнительных параметров. Среди прооперированных детей состояние тяжелой асфиксии перенесли 45,5% детей в группе А, в группах В и С тяжелая асфиксия была в 28% случаев.

Поскольку была выявлена тесная связь между инотропной поддержкой катехоламинами и степенью ретинопатии новорожденных, в следующей части исследования будет проведена более подробная оценка зависимости выраженности ретинопатии и наличия или отсутствия в терапии детей применения препаратов группы биогенных аминов, а именно норадреналина и адреналина. В условиях орнано-

типической культуры ткани сетчатки планируется изучить эффекты этих соединений в чистом виде и на фоне блокаторов адренорецепторов.

Список литературы / References

1. Неонатология: учебн. пособие: В 2 т. / Н.П. Шабалов. Т. I. 3-е изд., испр. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2004. 608 с.: ил. Neonatology: Uchebn. posobie: V 2 t. / N.P. Shabalov. T. I. 3-e izd., ispr. i dop. M.: MEDpress-inform, 2004. 608 s.: il. [In Russ.].
2. Симаходский А.С., Горелик Ю.В., Горелик К.Д., Иванов С.Л., Лукашова Ю.В. Смертность детей, родившихся на ранних сроках гестации, — непреодолимый барьер или резерв снижения младенческой смертности? Вопросы современной педиатрии. 2020; (19): 340–345. Simahodskij A.S., Gorelik YU.V., Gorelik K.D., Ivanov S.L., Lukashova YU.V. Smertnost' detej, rodivshisya na rannih strokakh gestatsii, — nepreodolimyj bar'er ili rezerv snizheniya mladencheskoy smertnosti? Voprosy sovremennoj pediatrii. 2020; (19): 340–345. [In Russ.]. <https://doi.org/10.15690/vsp.1915.2209>
3. Демьянова Т.Г., Григорьянц А.Я., Авдеева Т.Г., Румянцев А.Г. Наблюдение за глубоко недоношенными детьми на первом году жизни. Минздравсоцразвития РФ. М.: Медпрактика-М, 2006. 148 с. Dem'yanova T.G., Grigor'yanc A.YA., Avdeeva T.G., Rumyancev A.G. Nablyudenie za gluboko nedonoshennymi det'mi na pervom godu zhizni. Minzdravsozrazvitiya RF. M.: Medpraktika-M, 2006. 148 s. [In Russ.].
4. Polin L., Yoder R.A. Practical Neonatology. 2007; 500.
5. Hughes S., Yang H., Chan-Ling T. Vascularization of the human fetal retina: roles of vasculogenesis and angiogenesis. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2000; (41): 1217–28.
6. Penn J.S., Madan A., Caldwell R.B., Bartoli M., Caldwell R.W., Hartnett M.E. Vascular Endothelial Growth Factor in Eye Disease. Progress in retinal and eye research. 2008; (27): 331–371. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2008.05.001>
7. Понамарева М.Н., Починок Е.М., Фомина Е.В., Ашихмина Е.П., Алекина В.Н., Голубева А.М., Бедаш К.И., Лунтовская П.А. Особенности офтальмологического статуса и факторы риска у пациентов с ретинопатией недоношенных. Медицинская наука и образование Урала. 2021; (22): 67–70. Ponomareva M.N., Pochinok E.M., Fomina E.V., Ashikhmina E.P., Alekina V.N., Golubeva A.M., Bedash K.I., Luntovskaya P.A. Osobennosti oftalmologicheskogo statusa i faktory riska u pacientov s retinopatiej nedonoshennyh. Medicinskaya nauka i obrazovanie Urala. 2021; (22): 67–70. [In Russ.]. <https://doi.org/10.36361/1814-8999-2021-22-3-67-70>
8. Володин Н.Н., Аветисов С.Э., Сидоренко Е.И., Аксенова И.И., Асташева И.Б., Ахмадеева Э.Н., Байбарина Е.Н. Принципы ранней диагностики, профилактики и лечения ретинопатии у недоношенных детей. Методические рекомендации. Вопросы практической педиатрии. 2006; (1): 20–26. Volodin N.N., Avelisov S.E., Sidorenko E.I., Aksenova I.I., Astasheva I.B., Ahmadeeva E.N., Bajbarina E.N. Principy rannej diagnostiki, profilaktiki i lecheniya retinopatii u nedonoshennyh detej. Metodicheskie rekomendacii. Voprosy prakticheskoj pediatrii. 2006; (1): 20–26 [In Russian].
9. Терещенко А.В., Чухраев А.М. Современные аспекты диагностики, лечения и организации высокотехнологичной офтальмологической помощи детям с активными стадиями ретинопатии недоношенных. ООО «Издательство «Офтальмология», ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, 2016. 234 с. Tereshchenko A.V., Chuhraev A.M. Sovremennye aspekty diagnostiki, lecheniya i organizacii vysokotekhnologichnoj oftalmologicheskoy pomoshchi detyam s aktivnymi stadiyami retinopatii nedonoshennyh. OOO «Izdatel'stvo «Oftalmologiya», FGau «MNTK «Mikrokhirurgiya glazov» im. akad. S.N. Fedorova» Minzdrava Rossii, 2016. 234 s. [In Russ.].
10. Gariano R.F., Hu D., Helms J. Expression of angiogenesis-related genes during retinal development. Gene Expr Patterns. 2006; (6): 187–92. <https://doi.org/10.1016/j.modgep.2005.06.008>
11. West H., Richardson W.D., Frutiger M. Stabilization of the retinal vascular network by reciprocal feedback between blood vessels and astrocytes Development. 2005; (132): 1855–62. <https://doi.org/10.1242/dev.01732>
12. Лоскутова В.Е., Сидоренко Е.Е., Назаренко А.О. и др. Преимущества анти-VEGF терапии при ретинопатии недоношенных. Quantum Satis. 2021; (4): 15–18. Loskutova V.E., Sidorenko E.E., Nazarenko A.O. i dr. Preimushchestva anti-VEGF terapii pri retinopatii nedonoshennyh. Quantum Satis. 2021; (4): 15–18. [In Russ.].

Статья поступила / Received 02.10.23

Получена после рецензирования / Revised 05.10.23

Принята в печать / Accepted 09.10.23

Сведения об авторах

Лопатин Алексей Игоревич, врач отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных¹, аспирант². E-mail: lopatin.alexey@yandex.ru. ORCID: 009-0003-2746-2088

Андреев Вадим Владимирович, к.м.н., врач отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных¹. E-mail: smrgmu@mail.ru

Пасатетская Наталья Анатольевна, к.б.н., доцент кафедры нормальной физиологии³; в.н.с. лаборатории физиологии висцеральных систем им. К.М. Быкова⁵. E-mail: 79046449523@ya.ru. ORCID: 0000-0001-8979-6460

Соколова Мария Георгиевна, д.м.н., профессор кафедры нейрохирургии⁴. E-mail: sokolova.m08@mail.ru. eLibrary. SPIN: 1328-4584. ORCID: 0000-0002-3829-9971

Лопатина Екатерина Валентиновна, д.б.н., зав. кафедрой нормальной физиологии³; в.н.с. лаборатории физиологии сердечно-сосудистой системы и лимфологии². E-mail: evlopatina@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0729-5852

¹ СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный центр высоких медицинских технологий», Санкт-Петербург, Россия

² ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН», Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁴ ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁵ ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Автор для переписки: Лопатин Алексей Игоревич. E-mail: lopatin.alexey@yandex.ru

About authors

Lopatin Alexey I., the doctor of the neonatal resuscitation and intensive care¹, graduate student². E-mail: lopatin.alexey@yandex.ru. ORCID: 009-0003-2746-2088

Andreev Vadim V., PhD, the doctor of the neonatal resuscitation and intensive care¹. E-mail: smrgmu@mail.ru

Pasatetskaya Natalia A., PhD, assistant professor³, Senior Researcher⁵. E-mail: 79046449523@ya.ru. ORCID: 0000-0001-8979-6460

Sokolova Mariia G., DM Sci, prof⁴. E-mail: sokolova.m08@mail.ru. eLibrary. SPIN: 1328-4584. ORCID: 0000-0002-3829-9971

Lopatina Ekaterina V. Doctor of Biological Sciences Dept of the normal physiology³, the Leading researcher the laboratory of the cardiovascular and lymphatic systems². E-mail: evlopatina@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0729-5852

¹ Childrens city multidisciplinary center of high medical technologies, Saint Petersburg, Russia

² Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

³ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

⁴ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

⁵ Institute of experimental medicine, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Lopatin Alexey I. E-mail: lopatin.alexey@yandex.ru

For citation: Lopatin A.I., Andreev V.V., Pasatetskaya N.A., Sokolova M.G., Lopatina E.V. Analysis of the effect of intensive therapy of premature infants on the development of neonatal retinopathy. Medical alphabet. 2023; (26): 35–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-26-35-40>



Влияние амиодарона на спектральные показатели вариабельности сердечного ритма у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий

О.Т. Богова¹, А.В. Свириденко⁴, С.С. Пузин¹, А.С. Маркова¹, С.Н. Пузин^{1, 2, 3}

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

³ ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» (ФНКЦ РР), Московская область, Россия

⁴ Клиника «Моситалмед», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В данном исследовании были изучены спектральные показатели у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий и влияние на эти показатели антиаритмического препарата III класса амиодарона. Применение спектрального анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР) при выборе лекарственного средства при терапии аритмии и артериальной гипертензии получает все большее распространение в экспериментальной и клинической практике. Данный метод благодаря проводимому математическому анализу временных и частотных характеристик изменчивости сердечного ритма позволяет получать представление о медленных колебательных процессах, которые постоянно существуют в организме и имеют свойства автоволн. Использование этого метода дает представление о роли различных отделов вегетативной нервной системы (симпатического и парасимпатического), а также реализации гуморальных механизмов в осуществлении хронотропной функции сердца.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вегетативная нервная система, спектральный анализ вариабельности ритма сердца, антиаритмические препараты III класса, амиодарон, фибрилляция предсердий.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The effect of amiodarone on the spectral parameters of heart rate variability in patients with various forms of atrial fibrillation

O.T. Bogova¹, A.V. Sviridenko⁴, S.S. Puzin¹, A.S. Markova¹, S.N. Puzin^{1, 2, 3}

¹ Russian medical Academy of continuing professional education of Minzdrav of Russia, Moscow, Russia

² Sechenovskiy University of Minzdrav of Russia, Moscow, Russia

³ Federal scientific and clinical center for resuscitation and rehabilitation, Moscow region, Russia

⁴ Mositalmed Clinic, Moscow, Russia

SUMMARY

In this study, spectral parameters in patients with various forms of atrial fibrillation and the effect of the class III antiarrhythmic drug amiodarone on these parameters were studied. The use of spectral analysis of heart rate variability (hereinafter referred to as HRV) when choosing a drug for the treatment of arrhythmia and arterial hypertension is becoming increasingly widespread in experimental and clinical practice. This method, thanks to the mathematical analysis of the time and frequency characteristics of heart rate variability, allows you to get an idea of slow oscillatory processes that constantly exist in the body and have the properties of autowaves. The use of this method gives an idea of the role of various departments of the autonomic nervous system (sympathetic and parasympathetic), as well as the implementation of humoral mechanisms in the implementation of the chronotropic function of the heart.

KEYWORDS: autonomic nervous system, spectral analysis of heart rate variability, class III antiarrhythmic drugs, amiodarone, atrial fibrillation.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that there is no conflict of interest.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП), в отличие от других наджелудочковых аритмий, может вызвать смерть пациента из-за развившихся тромбоэмболических осложнений [1, 5–12, 19]. ФП составляет около 2% от общего количества случаев нарушений ритма и чаще встречается у пациентов старше 60 лет.

Принято считать, что в основе развития ФП лежит повторный вход волны возбуждения (re-entry) в функционально обусловленных структурах без «возбудимого промежутка». Выделяют три основных типа re-entry при ФП. Re-entry при ФП может носить характер «ведущего цикла» либо «спиральной волны» или быть связан с анизотропией миокарда предсердий, которая бывает двух видов – однородной

Таблица 1
Группы пациентов с фибрилляцией предсердий (n=85)

Номер группы	Впервые выявленная ФП (n=39)									Персистирующая форма ФП (n=46)									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Количество пациентов	8	1	5	6	4	5	4	5	1	11	1	5	4	5	5	6	4	4	1
Артериальная гипертензия	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
ИБС			+	+				+					+	+	+	+			
Инфаркт			+	+				+					+	+	+				
Нарушение проведения				+	+		+					+		+	+		+		
Митральный порок сердца		+									+								
Сахарный диабет						+	+	+							+	+	+	+	
Бронхиальная астма									+										
Гипертиреоз																			+

и неоднородной. Однородная анизотропия встречается в перегородке сердца и характеризуется хорошим распространением волны возбуждения во всех направлениях. Для неоднородной анизотропии свойственно «зигзагообразное» проведение волны возбуждения. У пациентов с ФП одновременно могут существовать несколько цепей re-entry по типу «ведущего цикла». Они могут влиять друг на друга, что приводит к постоянно изменяющейся картине на ЭКГ [24]. Другой особенностью циркуляции возбуждения при ФП, приводящей к постоянным изменениям, является то, что цепи re-entry сами по себе непрерывно изменяют свои размеры, конфигурацию и локализацию (random re-entry).

Показано, что в некоторых случаях в основе развития ФП может лежать триггерная активность вследствие нарушения функции автоматизма [25].

Существует значительное количество публикаций, в которых представлена возможность использования метода спектрального анализа ВСР в выборе терапии при артериальной гипертензии, сердечной недостаточности и нарушениях сердечного ритма [2, 23]. По сравнению с другими способами этот метод отличается простотой и информативностью.

Материалы и методы

Изучены спектральные характеристики вариабельности сердечного ритма в группах пациентов с ФП. В качестве антиаритмической терапии применялся амиодарон в дозе 600 мг в/в кап. Обследовано 85 больных с пароксизмальной формой ФП. В исследование были включены пациенты как с впервые выявленной ФП, так и имеющие давность заболевания от 6 мес. до 8 лет (персистирующая форма). У всех пациентов в качестве сопутствующего заболевания была отмечена артериальная гипертензия 3 стадии, 3 степени, риск 4. У 41 пациента выявлена ишемическая болезнь сердца (ИБС) и нарушения проведения и/или инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе, у 33 – сахарный диабет II типа (СД), у двух – митральный порок сердца. Группы пациентов представлены в *таблице 1*. Эти пациенты наряду с антиаритмическими препаратами получали соответствующую терапию.

ВСР изучали с помощью компьютерного комплекса Astrocord (Россия) в соответствии с требованиями рабочей группы Европейского общества кардиологов и Североамериканского общества стимуляции и электрофизиологии [23] на 5-минутных интервалах ЭКГ. Оценивались статистические, геометрические и спектральные показатели ВСР [2]:

- NN – средняя продолжительность сердечного цикла, мс (NN – означает ряд нормальных интервалов normal to normal с исключением экстрасистол).
- SDNN – стандартное отклонение сердечного цикла, мс. При коротких записях ЭКГ данный показатель оценивает короткие сердечные циклы.
- HRV – триангулярный индекс (величина, представляющая собой интеграл плотности распределения, т.е. отношение общего числа RR-интервалов к их максимуму), характеризует общую вариабельность сердечных циклов.
- TINN – треугольная интерполяция гистограммы интервалов NN, представляет собой ширину основания треугольника, полученного при аппроксимации распределения NN-интервалов методом наименьших квадратов.
- T – общая мощность спектра колебаний интервалов RR, мс².
- VLF – мощность спектра интервалов RR в области очень низких частот 0,04–0,003 Гц (25–333 с), мс².
- LF – мощность спектра интервалов RR в области низких частот 0,15–0,04 Гц (6,5–25 с), мс².
- HF – мощность спектра интервалов RR в области высоких частот 0,4–0,15 Гц (2,5–6,5 с), мс².
- %VLF – процент колебаний очень низких частот в общей мощности спектра.
- %LF – процент колебаний низких частот в общей мощности спектра.
- %HF – процент колебаний высоких частот в общей мощности спектра.
- LF/HF – симпатовагальный индекс, отражающий баланс симпатических и парасимпатических регуляторных влияний на сердце.

Результаты обрабатывали статистическим методом дисперсионного анализа, достоверными считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты

В спектре здорового человека, как свидетельствуют данные многочисленных исследований, преобладает мощность VLF, их доля составляет 60–70% и превышает доли всех остальных составляющих спектра. Мощность HF (30–35%) преобладает над LF (5–15%). Коэффициент LF/HF равен 0,3–0,4 [2].

В группе пациентов с впервые выявленной ФП после введения амиодарона в структуре спектра преобладали VLF [6–8]. Их доля занимала более половины общей мощности, что свидетельствует о значительной роли гуморальных факторов в регуляции частоты сердечных сокращений. Мощность LF, отражающих влияние симпатической нервной системы, преобладала над HF в 2,6 раза [6–8]. Таким образом, симпатическая нервная система оказывает преобладающее влияние на хронотропную функцию сердца на фоне терапии амиодароном у пациентов с впервые развившейся ФП (табл. 2).

В группе пациентов с персистирующей формой ФП на фоне терапии амиодароном доля VLF была ниже аналогичного показателя в вышеописанной группе пациентов и не превышала половины от общей мощности спектра. При этом мощность HF значительно возрастала и превышала мощность LF в 1,5 раза. Следовательно, в этой группе пациентов преобладающая роль в регуляции деятельности сердца принадлежала блуждающему нерву.

При анализе геометрических показателей наблюдали подтверждение полученных при спектральном анализе данных. Триангулярный индекс в группе пациентов с персистирующей формой ФП достоверно превышал аналогичный показатель для группы пациентов с впервые выявленной ФП. Кроме того, частота сердечного ритма на фоне терапии амиодароном у пациентов с персистирующей формой ФП была достоверно меньше по сравнению с другой группой. Стандартное отклонение, отражающее разброс значений длины сердечного цикла и, соответственно, характеризующее вариабельность ритма сердца в группе пациентов с персистирующей формой ФП, было в два раза ниже, чем в группе пациентов с впервые развившейся ФП, что не совпадало со спектральными характеристиками указанных групп (табл. 2).

У пациентов с персистирующей формой ФП, страдающих ИБС и перенесших ИМ с нарушением проведения, на фоне терапии амиодароном наблюдалось превышение мощности LF над HF в 5 раз, что свидетельствует о значительном возрастании роли симпатических влияний на деятельность сердца (рис. 1 и 2).

У пациентов с ИБС, с перенесенным ИМ без нарушения проведения доля LF немного снижалась, что сопровождалось одновременным увеличением доли VLF. Доля HF не изменялась. Коэффициент LF/HF также уменьшался до 4,5 [6–8].

В группе пациентов, имеющих только нарушения проведения (без ИБС и ИМ), тенденция снижения активности симпатических влияний на сердце сохранялась. В этой группе мощность HF возрастала с одновременным уменьшением мощности VLF, доля LF также несколько

Таблица 2
Структура спектра вариабельности ритма сердца у пациентов с фибрилляцией предсердий и без сопутствующих заболеваний на фоне терапии амиодароном (600 мг в/в, кап.) ($n=85$)

	Пациенты с впервые развившейся фибрилляцией предсердий				Пациенты с персистирующей формой фибрилляции предсердий			
Спектральные показатели ВСР								
	VLF, %	LF, %	HF, %	LF/HF	VLF, %	LF, %	HF, %	LF/HF
Среднее значение	77,43	15,69	6,88	2,65	49,16	19,9	30,94	0,67
Стандартное отклонение	7,8	4,8	3,86	0,89	10,43	5,63	7,48	0,2
p между группами					<0,05	0,0137	<0,05	<0,05
Статистические показатели ВСР								
	RR		SDNN		RR		SDNN	
Среднее значение	1016,56		53,25		1123,94		28,9	
Стандартное отклонение	139,62		14,38		137,56		10,8	
p между группами					0,0146		<0,05	
Геометрические показатели ВСР								
	TINN		HRV		TINN		HRV	
Среднее значение	177,08		0,10577		107,5		0,14	
Стандартное отклонение	74,19		0,0406		13,36		0,0196	
p между группами					0,0021		0,0089	

Примечание: NN – среднее значение интервалов NN, мс; SDNN – среднее отклонение интервалов NN, мс.

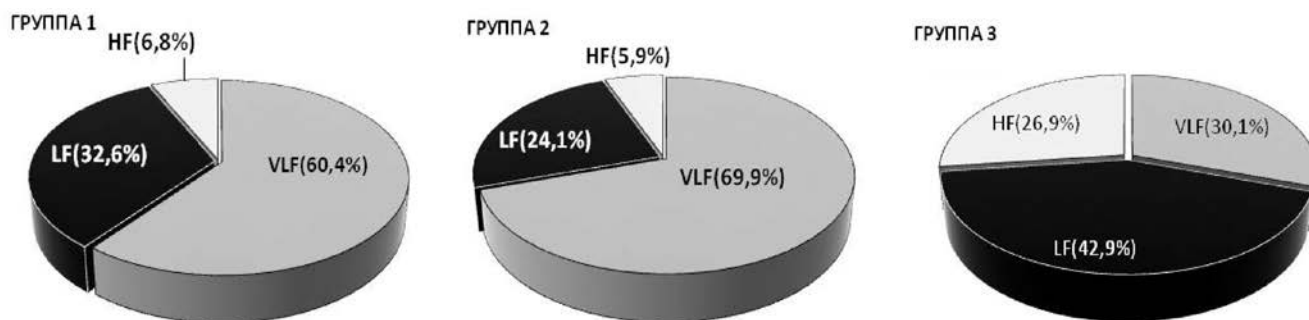


Рисунок 1. Изменение спектральных показателей у пациентов с персистирующей формой ФП на фоне терапии амиодароном (600 мг, в/в, кап.) (n=29). Группа 1: пациенты с ИБС, перенесшие ИМ с нарушением проведения. Группа 2: пациенты с ИБС, перенесшие ИМ без нарушения проведения. Группа 3: пациенты с нарушением проведения

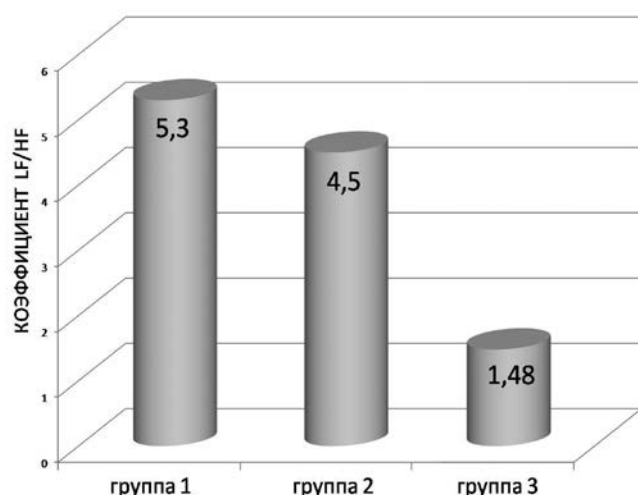


Рисунок 2. Изменение коэффициента LF/HF в различных группах пациентов с ФП на фоне терапии амиодароном (600 мг, в/в, кап.) (n=29). Группа 1: пациенты с ИБС, перенесшие ИМ с нарушением проведения. Группа 2: пациенты с ИБС, перенесшие ИМ без нарушения проведения. Группа 3: пациенты с нарушением проведения

увеличивалась [6–8]. Коэффициент LF/HF составлял всего 1,4, что свидетельствует о небольшом преобладании симпатической активности в спектре ВСП пациентов данной группы [6–8].

Таким образом, уменьшение количества неблагоприятных факторов, таких как ИМ, ИБС и нарушения проведения, у пациентов с персистирующей ФП сопровождалось снижением симпатических влияний на деятельность сердца [6–8].

Обсуждение

Полученные результаты показали, что электрофизиологический механизм ФП заключается в циркуляции волны возбуждения, или re-entry [19, 24]. В последнее время установлена важная роль блуждающего нерва в возникновении ФП, и особенно в поддержании ФП [15, 20]. Вследствие установленной важной роли вегетативной нервной системы в возникновении пароксизмальной формы ФП необходимо учитывать эти условия при лекарственной терапии [16]. Как показали исследования, приступы пароксизмальной ФП чаще возникают ночью, когда возрастает влияние блуждающего нерва на сердце [4]. Это не согласуется с общепринятым мнением

о доминирующей роли симпатической нервной системы в развитии большинства сердечно-сосудистых заболеваний. Данное обстоятельство необходимо принимать во внимание при терапии и профилактике ФП [3, 5].

Рабочая группа экспертов, занимающихся изучением механизмов аритмий и их медикаментозного лечения (Sicilian Gambit), в заключении отметила, что рефрактерному периоду предсердий отведена роль «уязвимого» параметра при ФП [23]. Эксперты отмечают значимость в развитии ФП дисперсии рефрактерности и нарушения проведения возбуждения по предсердиям. Как было показано в экспериментальных исследованиях, укорочение эффективного рефрактерного периода предсердий может возникать при повышении тонуса как симпатического, так и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы. Однако повышение тонуса блуждающего нерва сопровождается возрастанием дисперсии рефрактерности, что и приводит к возникновению ФП. Удлинение эффективного рефрактерного периода предсердий с помощью антиаритмических препаратов III класса лежит в основе их эффективности при ФП [6–8].

Из вышесказанного следует, что лечение ФП в настоящее время является серьезной проблемой [5–14]. Приведенные данные свидетельствуют о том, что наиболее предпочтительным является подбор антиаритмических препаратов с учетом индивидуальной клинической формы ФП и конкретных патогенетических факторов [6–8, 17, 18, 21], что показано на фоне терапии ФП амиодароном, где структура спектра вариабельности сердечного ритма у пациентов с впервые выявленной фибрилляцией значительно отличается от таковой у пациентов, имеющих длительность заболевания от 6 мес. до нескольких лет.

Список литературы / References

1. Ачкасов Е. Е., Машковский Е. В., Богова О. Т., Пузин С. Н., Султанова О. А. Ремоделирование миокарда при ишемической болезни сердца у ветеранов спорта. Медико-социальная экспертиза и реабилитация. 2013. № 4. С. 10–14. Achkasov E. E., Mashkovsky E. V., Bogova O. T., Puzin S. N., Sultanova O. A. Myocardial remodeling in ischemic heart disease in sports veterans. Medico-social expertise and rehabilitation. 2013. No. 4. Pp. 10–14. (In Russ.).
2. Баевский Р. М., Иванов И. И. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации). Вестник аритмологии. 2001. № 24. С. 65–87. Baevsky R. M., Ivanov I. I. et al. Analysis of heart rate variability using different electrocardiographic systems (guidelines). Vestnik Aritmologii. 2001; 24: 65–87. (In Russ.).
3. Богова О. Т. Особенности ведения больных ишемической болезнью сердца при сахарном диабете / Учеб. пособие. РМАНПО. М.: Изд. ФИРО, 2016. 117 с.

- Bogova O.T. Features of management of patients with coronary heart disease in diabetes mellitus / Textbook, RMANPO, FIRO Publishing House, Moscow, 2016. 117 p. (In Russ.).
4. Искендеров Б.Г., Рахматулов Ф.К. Структурные и электрофизиологические показатели функции сердца при пароксизмальной мерцательной аритмии. Тер. архив. 2001. № 12. С. 52–56.
Iskenderov B.G., Rahmatulov F.K. Structural and electrophysiological parameters of cardiac function in paroxysmal atrial fibrillation. Ter archive. 2001; 12: 52–56. (In Russ.).
 5. Орлова Н.В., Федулаев Ю.Н. Школа здоровья для пациентов с фибрилляцией предсердий. CardioSomatika. 2019. Т. 10, № 3. С. 50–59.
Orlova N.V., Fedulaev Yu.N. School of health for patients with atrial fibrillation CardioSomatics. 2019. Vol. 10, no. 3. Pp. 50–59. (In Russ.).
 6. Попова Е.П., Богова О.Т., Пузин С.Н. и др. Влияние антиаритмических препаратов на спектральные показатели вариабельности сердечного ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий. Медико-социальная экспертиза и реабилитация. 2018. Т. 21, № 1–2. С. 101–104.
Porova E.P., Bogova O.T., Puzin S.N. et al. The effect of antiarrhythmic drugs on the spectral parameters of heart rate variability in patients with atrial fibrillation. Medical and Social Expertise and Rehabilitation. 2018. Vol. 21, no. 1–2. Pp. 101–104. (In Russ.).
 7. Попова Е.П., Богова О.Т., Чандири С.А., Пузин С.Н., Сычев Д.А., Фисенко В.П. Эффект амиодарона на вариабельность сердечного ритма у пациентов пожилого и старческого возраста: вклад лекарственных средств в фибрилляции предсердий. Успехи геронтологии. 2019. Т. 32, № 6. С. 1011–1016.
Porova E.P., Bogova O.T., Chandirli S.A., Puzin S.N., Sychev D.A., Fisenko V.P. The effect of amiodarone on heart rate variability in elderly and senile patients with different forms of atrial fibrillation. Successes of gerontology. 2019. Vol. 32, no. 6. Pp. 1011–1016. (In Russ.).
 8. Попова Е.П., Богова О.Т., Пузин С.Н., Фисенко В.П. Значение вегетативной нервной системы в патогенезе фибрилляции предсердий. Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25, № 7. С. 187–193.
Porova E.P., Bogova O.T., Puzin S.N., Fisenko V.P. The importance of the autonomic nervous system in the pathogenesis of atrial fibrillation. Russian Journal of Cardiology. 2020. Vol. 25, no. 7. pp. 187–193. (In Russ.).
 9. Пузин С.Н., Богова О.Т., Одебаева Р., Потопов В.Н., Чандири С.А., Шургая М.А., Коршикова Ю.И. Реабилитация больных ишемической болезнью сердца. Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. 2014. № 2. С. 6–9.
Puzin S.N., Bogova O.T., Odebaeva R., Potapov V.N., Chandirli S.A., Shurgaya M.A., Korshikova Yu.I. Rehabilitation of patients with coronary heart disease. Bulletin of the All-Russian Society of Specialists in Medical and Social Expertise, rehabilitation and rehabilitation industry. 2014. No. 2. Pp. 6–9. (In Russ.).
 10. Пузин С.Н., Шургая М.А., Чандири С.А. и др. Аспекты медико-социальной реабилитации больных при гипертонической болезни. Медико-социальная экспертиза и реабилитация. 2014. № 1. С. 10–15.
Puzin S.N., Shurgaya M.A., Chandirli S.A., Bogova O.T., Potapov V.N.R., Tairov G.M. Aspects of medical and social rehabilitation of patients with hypertension. Medical and social expertise and rehabilitation. 2014. No. 1. Pp. 10–15. (In Russ.).
 11. Пузин С.Н., Гращенко А.Н., Богова О.Т. Реабилитация пациентов, перенесших инфаркт миокарда в амбулаторных условиях. Медицинский алфавит. 2020. № 2. С. 52–53.
 - Puzin S.N., Grashchenkova A.N., Bogova O.T. Rehabilitation of patients who have suffered a myocardial infarction on an outpatient basis. Medical Alphabet. 2020. No. 2. Pp. 52–53. (In Russ.).
 12. Сторожаков Г.И., Чукаева И.И., Александров А.А., Богова О.Т. и др. Поликлиническая терапия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 701 с.
Storozhakov G.I., Chukaeva I.I., Alexandrov A.A., Bogova O.T. et al. Polyclinic therapy. Moscow: GEOTAR-Media, 2007. 701 p. (In Russ.).
 13. Сычев Д.А., Жучков А.В., Богова О.Т., Ильина Е.С. Падения пациентов пожилого и старческого возраста: вклад лекарственных средств // Клиническая геронтология. 2017. Т. 23, № 3–4. С. 56–64.
Sychev D.A., Zhuchkov A.V., Bogova O.T., Ilyina E.S. Falls of elderly and senile patients: contribution of medicines. Clinical gerontology. 2017. Vol. 23, no. 3–4. Pp. 56–64. (In Russ.).
 14. Флейшман А.Н., Филимонов С.Н., Климина Н.В. Новый способ подбора препаратов для лечения артериальной гипертонии на основе спектрального анализа вариабельности ритма сердца. Тер. Архив. 2001. № 12. С. 33–39.
Fleishman A.N., Filimonov S.N., Klimina N.V. A new method of selecting drugs for the treatment of arterial hypertension based on spectral analysis of heart rate variability. Ter. Archive. 2001. No. 12. Pp. 33–39. (In Russ.).
 15. Akselrod S., Eds M. Malik, A.J. Camm. Components of heart rate variability. Basis studies. In: Heart Rate Variability. Armonk. N.-Y. Futura Publishity. Comp. Inc. 1995. P. 147–163.
 16. Gal P., Elvan A., Rossi P. et al. Effect of parasympathetic nerve stimulation on atrial and atrioventricular nodal electrophysiological characteristics. Int. J. Cardiol. 2016. Vol. 205. P. 83–85.
 17. Hanley C.M., Robinson V.M., Peter R., Kowey P.R. Status of Antiarrhythmic Drug Development for Atrial Fibrillation. New Drugs and New Molecular Mechanisms. Circ. Arrhythm Electrophysiol. 2016. Vol. 9, no. 3. P. 1–9.
 18. Hohendanner F., Heinzel F.R., Blaschke F. et al. Pathophysiological and therapeutic implications in patients with atrial fibrillation and heart failure. Heart Fail Rev. 2018. Vol. 23, no. 1. P. 27–36.
 19. Kirchhof P., Breithardt G., Bax J. et al. A roadmap to improve the quality of atrial fibrillation management: proceedings from the fifth Atrial Fibrillation Network. European Heart Rhythm Association consensus conference. Europace. 2016. Vol. 18, no. 1. P. 37–50.
 20. Lok N.S., Lau C.P. Abnormal vasovagal reaction, autonomic function, and heart rate variability in patients with paroxysmal atrial fibrillation. Pacing Clin. Electrophysiol. 1998. Vol. 21, no. 2. P. 386–395.
 21. Patel P.A., Ali N., Hogarth A., Tayebjee M.H. Management strategies for atrial fibrillation. J. R. Soc. Med. 2017. Vol. 110, no. 1. P. 13–22.
 22. Stavrakis S., Humphrey M.B., Scherlag B.J. et al. Low-level transcutaneous electrical vagus nerve stimulation suppresses atrial fibrillation. J. Am. Coll. Cardiol. 2015. Vol. 65. P. 867–75.
 23. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurements, physiological interpretation and clinical use. Circulation. 1996. No. 93. P. 1043–1065.
 24. Wang Z., Page P., Nattel S. Mechanism of flecainide's antiarrhythmic action in experimental atrial fibrillation. Circ. Res. 1992. Vol. 71, no. 2. P. 271–287.
 25. Jais P., Haïssaguerre M., Shah D.C., Chouairi S., Gencell L., Hocini M. et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. Circulation. 1997; 95 (3): 572–576.

Статья поступила / Received 29.09.23

Получена после рецензирования / Revised 04.10.23

Принята в печать / Accepted 16.10.23

Сведения об авторах

Богова Ольга Таймуразовна, д.м.н., доцент, проф. кафедры гериатрии и медико-социальной экспертизы¹. E-mail: bogova.olga@yandex.ru. SPIN-код: 6116-0120. SCOPUS Author ID: 57204687262. Researcher ID: F-6450-2019. ORCID: 0000-0001-5406-7225

Свириденко Анна Вячеславовна, врач кардиолог и функциональной диагностики⁴. E-mail: antstom-log@mail.ru

Пузин Сергей Сергеевич, аспирант кафедры гериатрии и медико-социальной экспертизы¹. E-mail: pusinserg@mail.ru

Маркова Алёна Сергеевна, аспирант кафедры гериатрии и медико-социальной экспертизы¹. E-mail: galina648@list.ru

Пузин Сергей Никифорович, академик РАН, д.м.н., проф., зав. кафедрой гериатрии и медико-социальной экспертизы¹; проф. кафедры спортивной медицины и медицинской реабилитации²; зам. директора по науке³; заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ. E-mail: s.puzin2012@yandex.ru. SPIN-код: 2206-0700. ORCID: 0000-0003-1030-8319

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия
² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
³ ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» (ФНКЦ РР), Московская область, Россия
⁴ Клиника «Моситалмед», Москва, Россия

Автор для переписки: Богова Ольга Таймуразовна. E-mail: bogova.olga@yandex.ru

Для цитирования: Богова О.Т., Свириденко А.В., Пузин С.С., Маркова А.С., Пузин С.Н. Влияние амиодарона на спектральные показатели вариабельности сердечного ритма у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий. Медицинский алфавит. 2023; (26): 41–45. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-26-41-45>

About authors

Bogova Olga T., MD, associate professor, professor of the Dept of Geriatrics and Medical and Social Expertise¹. E-mail: bogova.olga@yandex.ru. SPIN code: 6116-0120. SCOPUS Author ID: 57204687262. Researcher ID: F-6450-2019. ORCID: 0000-0001-5406-7225

Sviridenko Anna V., cardiologist and functional diagnostic⁴. E-mail: antstom-log@mail.ru

Puzin Sergey S., postgraduate student of the Dept of Geriatrics and Medical and Social Expertise¹. E-mail: pusinserg@mail.ru

Markova Alyona S., postgraduate student of the Dept of Geriatrics and Medical and Social Expertise¹. E-mail: galina648@list.ru

Puzin Sergey N., academician of the Russian Academy of Sciences, MD, professor, head of the Dept of Geriatrics and Medical and Social Expertise¹; professor of the Dept of Sports Medicine and Medical Rehabilitation²; deputy, director of Science³; honored Scientist of the Russian Federation, honored doctor of the Russian Federation. E-mail: s.puzin2012@yandex.ru SPIN code: 2206-0700. ORCID: 0000-0003-1030-8319

¹ Russian medical Academy of continuing professional education of Minzdrav of Russia, Moscow, Russia
² Sechenovskiy University of Minzdrav of Russia, Moscow, Russia

³ Federal scientific and clinical center for resuscitation and rehabilitation, Moscow region, Russia

⁴ Mositalmed Clinic, Moscow, Russia

Corresponding author: Bogova Olga T. E-mail: bogova.olga@yandex.ru

For citation: Bogova O.T., Sviridenko A.V., Puzin S.S., Markova A.S., Puzin S.N. The effect of amiodarone on the spectral parameters of heart rate variability in patients with various forms of atrial fibrillation. Medical alphabet. 2023; (26): 41–45. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-26-41-45>

Изучение приверженности к физической активности студентов медицинского университета

С. А. Сапожников^{1, 2}

¹ ГБУЗ «Центр медицинской профилактики Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Основой здорового образа жизни является не только отказ от вредных привычек, но и повышение физической активности (ФА). Важность ФА для студентов медицинских вузов обусловлена тем, что их будущая профессия предполагает пропагандирование здорового образа жизни, включая ФА, среди населения. Цель исследования включала изучение ФА студентов медицинского университета на разных курсах обучения. Проведено онлайн-анкетирование 306 студентов медицинского вуза с использованием Шкалы преимуществ упражнений/барьеров. Было установлено, что большее количество преимуществ от занятий физической культурой и меньшее количество барьеров выявлено у студентов 1-го курса и прогрессивное изменение этого соотношения у студентов более старших курсов. Анализ ФА студентов-медиков выявил, что больше времени физическим нагрузкам (спортивным) уделяют студенты 1-го курса в сравнении со старшекурсниками. Основной причиной низкой ФА среди студентов является недостаточность свободного времени. В период пандемии COVID-19 с переходом на онлайн-обучение студенты отметили снижение ФА и неудовлетворенность от занятий физической культурой в удаленном режиме. На основании полученных данных было сделано заключение, что для того, чтобы студенты-медики в будущем адекватно предоставляли консультирование своим пациентам, медицинские вузы должны разработать программы, стимулирующие студентов-медиков к большей ФА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: студенты медицинского университета, физическая активность, мотивация.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Studying the commitment to physical activity of medical university students

S. A. Sapozhnikov^{1, 2}

¹ Center of Medical Prevention of Department of Health of Moscow, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

SUMMARY

The basis of a healthy lifestyle is not only the rejection of bad habits, but also an increase in physical activity (FA). The importance of FA for medical university students is due to the fact that their future profession involves promoting a healthy lifestyle, including FA, among the population. The purpose of the study included studying the FA of medical university students in different courses of study. An online survey of 306 medical university students was conducted using a Scale of Exercise Benefits/Barriers. It was found that a greater number of benefits from physical education and a smaller number of barriers were revealed in 1st-year students and a progressive change in this ratio in older students. The analysis of the FA of medical students revealed that 1st year students devote more time to physical activity (sports) in comparison with undergraduates. The main reason for the low FA among students is the lack of free time. During the COVID-19 pandemic, with the transition to online education, students noted a decrease in FA and dissatisfaction with physical education in remote mode. Based on the data obtained, it was concluded that in order for medical students to adequately provide counseling to their patients in the future, medical universities should develop programs that stimulate medical students to greater FA.

KEYWORDS: medical university students, physical activity, motivation.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Профессиональная деятельность медицинских работников сопряжена со многими факторами риска. Это воздействие вредных физических, химических и биологических факторов [1]. Риск инфицирования высокий не только у инфекционистов, эпидемиологов, фтизиатров, но и у врачей других специальностей. В период подъема заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями основная нагрузка

приходится на врачей общей практики и педиатров [2]. Во время пандемии COVID-19 с инфицированными пациентами контактировали врачи самых разных специальностей [3]. Высокое нервное перенапряжение, сопровождающее деятельность медицинских работников, приводит к синдрому выгорания и повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [4]. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний вклю-

чают нарушения липидного и углеводного обменов, артериальную гипертензию, курение, ожирение [5, 6]. Эти факторы риска имеют такое же широкое распространение среди медицинских работников, как и в общей популяции. Основой здорового образа жизни является не только отказ от вредных привычек, но и повышение ФА. Достаточный уровень ФА является профилактикой сердечно-сосудистых заболеваний [7]. Причины низкой ФА являются сложными и многогранными, охватывают социальные, экологические, экономические и другие стороны жизни. Изучение предполагаемых преимуществ и препятствий для занятий спортом является важным фактором изменения поведения. Студенты университетов от увеличения ФА могут иметь значительные положительные эффекты, такие как повышение успеваемости, улучшение психоэмоционального самочувствия, повышение выносливости, улучшение внешней привлекательности, расширение сферы общения и др. Университеты должны предоставить студентам большие возможности для повышения ФА. Важность ФА для студентов медицинских вузов обусловлена тем, что их будущая профессия предполагает пропагандирование здорового образа жизни, включая ФА, среди населения. ФА в университете формирует поведение ФА на протяжении всей жизни. Поэтому мотивация к ФА важна как для личного здоровья обучающихся, так и для общественного здравоохранения [8].

Цель исследования: изучить ФА студентов медицинского университета на разных курсах обучения.

Методы

В исследование были включены 306 студентов медицинского университета: 115 студентов 1-го курса, 122 студента 4-го курса, 69 студентов 6-го курса. Проведено онлайн-анкетирование с использованием Шкалы преимуществ упражнений/барьеров (Шкала EBBS) [9]. Шкала состояла из 43 пунктов с 4-балльной шкалой Лайкерта с выбором 4 вариантов ответов (4 – полностью согласен, 3 – согласен, 2 – не согласен и 1 – полностью не согласен). Дополнительно было проведено интервью, включающее углубленные вопросы об удовлетворенности занятиями физической культурой, включая онлайн-обучение. Полученные данные обработаны на персональном компьютере на базе Intel Celeron в программной среде Microsoft Excel с использованием встроенного «Пакета анализа», который специально предназначен для решения статистических задач.

Результаты исследования и обсуждение

Анализ ответов по Шкале EBBS, используемой для измерения предполагаемой пользы от физических упражнений и предполагаемых барьеров для физических упражнений с использованием шкалы Лайкерта, выявил, что студенты 1-го курса набрали 133 балла (в среднем на 1 студента), студенты 4-го курса – 132,9 балла, студенты 6-го курса – 128,3 балла (рис. 1).

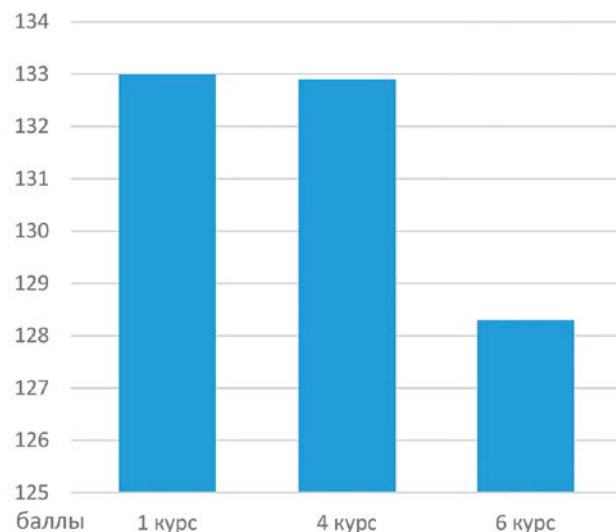


Рисунок 1. Отношение студентов 1–6-х курсов к физической культуре (шкала Лайкерта), баллы

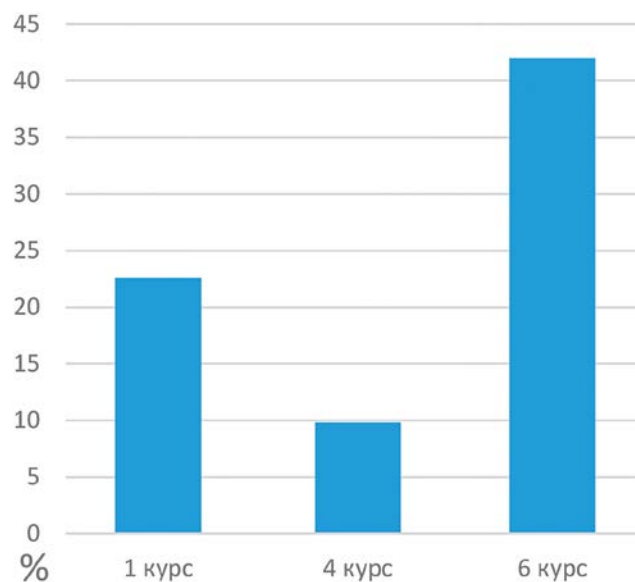


Рисунок 2. Количество студентов, занимающихся физической культурой менее двух дней в неделю

В этой системе оценок более высокий балл означает лучшее восприятие физических упражнений. Таким образом, полученные данные можно интерпретировать как меньшее количество барьеров и большее количество преимуществ от занятий физической культурой у студентов 1-го курса и прогрессивное изменение этого соотношения у студентов более старших курсов. При проведении оценки физической активности студентов на вопрос анкеты «Сколько км вы проходите ежедневно?» студенты 1-го курса ответили, что в среднем проходят $6,5 \pm 1,2$ км, студенты 4-го курса – $6,9 \pm 1,3$ км, студенты 6-го курса – $6,8 \pm 1,25$ км. На вопрос «Сколько дней в неделю вы занимаетесь спортом?» 29,5 % студентов 1-го курса ответили, что занимаются менее двух дней в неделю. Аналогичный ответ был получен от 29,5 % студентов 4-го курса и 42 % студентов 6-го курса (рис. 2).

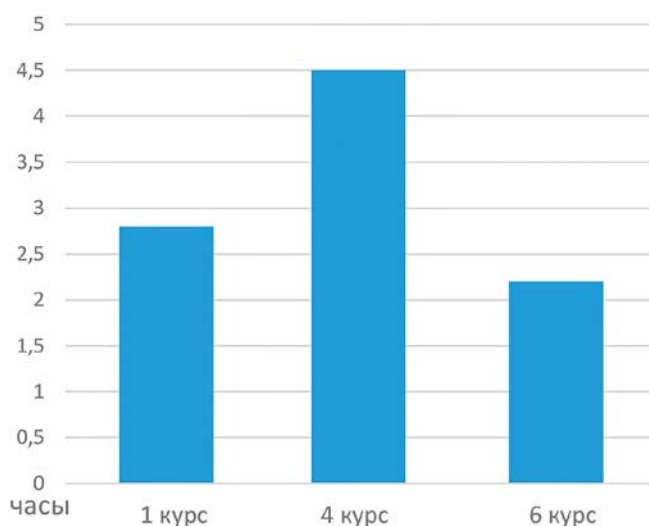


Рисунок 3. Количество еженедельных энергичных физических нагрузок

На вопрос «Сколько часов в неделю составляют умеренные физические нагрузки (спортивные)?» 22,6 % студентов 1-го курса ответили, что умеренные физические нагрузки у них составляют менее двух часов в неделю. Аналогичный ответ был получен от 9,8 % студентов 4-го курса, 42 % студентов 6-го курса. На вопрос «Сколько часов в неделю у вас энергичные физические нагрузки (спортивные)?» студенты 1-го курса ответили – $2,8 \pm 0,5$ часа в неделю, студенты 4-го курса – $4,5 \pm 0,5$ часа, студенты 6-го курса – $2,2 \pm 0,5$ часа (рис. 3). На вопрос «Каким видом спорта вы сейчас занимаетесь?» 34 % студентов 1-го курса не смогли назвать конкретный вид спорта, на 4-м курсе 23 % студентов не дали ответ на вопрос, на 6-м курсе не ответили 35 % студентов.

Анализ ответов на проведенное анкетирование демонстрирует снижение ФА у студентов старших курсов. Объяснением этого феномена может являться, с одной стороны, отсутствие дисциплины физической культуры на старших курсах, а с другой – большая загруженность студентов-старшекурсников учебным процессом, а также совмещение учебы с трудовой деятельностью. Повседневная жизнь студентов характеризуется малоподвижным образом жизни. В то же время ФА для студентов очень важна, поскольку в этом возрасте формируются будущие модели здоровья взрослых. Кроме того, из-за недостаточной ФА у студентов повышается риск развития ожирения, которое в дальнейшем может иметь неблагоприятные последствия для здоровья. Онлайн-опрос среди 689 студентов Германии, проведенный Diehl K. et al., выявил, что пятью наиболее важными мотивирующими факторами для ФА были ответы: «потому что это доставляет мне удовольствие» (73,3 %), «потому что это полезно для здоровья» (56,7 %), «потому что это весело» (55,8 %), «поддерживает форму» (54,1 %) и «помогает достигать гармонии в повседневной жизни» (51,0 %). Также ФА помогала учащимся «снять стресс и успокоиться» и «немного расслабиться и отвлечься от повседневных проблем». Основными

причинами, по которым студенты не воспользовались дополнительными спортивными программами учебного учреждения, были нехватка времени и несовместимость с учебным расписанием [10]. Эти данные совпадают с результатами нашего исследования, в котором студенты-медики также ссылались на недостаточность свободного времени как одну из причин низкой ФА. По данным Blake H. et al., многие студенты медицинских колледжей и студенты медицинских университетов не достигали рекомендуемого уровня ФА (соответственно 48 и 38 %). Среди мотивации к занятиям спортом студенты-медики указали «снятие стресса». Наиболее значимыми препятствиями для занятий спортом студенты также отметили недостаточность свободного времени, неудобные графики спортивных занятий, которые не соответствовали расписанию учебных занятий [11]. Mohammed Abou Elmagd et al. при изучении взаимосвязи между ФА и академической успеваемостью студентов медицинского университета отметили, что студенты медицинских колледжей испытывают огромный стресс из-за перегруженной учебной программы, они определили это как одну из причин низкой ФА. Уровень ФА и успеваемость студентов (средний балл) показали статистически значимую положительную корреляцию [12]. Важность ФА для студентов медицинских университетов подтверждает исследование Peleias M. Несмотря на то что имеется большое количество доказательств о пользе ФА для здоровья, а также об эффективности консультирования врачей по ФА, только 34 % взрослых американцев сообщили, что получали консультации по ФА при посещении лечебных учреждений. Исследования демонстрируют взаимосвязь между ФА врачей и их готовностью консультировать пациентов по вопросам ФА. На примере студентов-медиков было показано, что уровни личной ФА коррелируют с частотой консультирования пациентов по ФА. Проведенное исследование по изучению взаимосвязи ФА и качеством жизни у 1350 студентов-медиков из 22 бразильских медицинских колледжей выявило, что 40 % студентов связывают низкую ФА с недостаточностью свободного времени. Была установлена корреляционная зависимость между умеренным и высоким уровнем ФА и качеством жизни. В проведенном исследовании в отличие от результатов, полученных нами, не было выявлено достоверной разницы в ФА между студентами первого и последнего курсов медицинского колледжа [13].

В период карантинных мероприятий во время пандемии COVID-19 занятия физической культурой в вузах проводились в онлайн-режиме, также из-за локдауна было ограничение посещения спортивных залов, бассейнов и других спортивных учреждений. В проведенном нами исследовании 60 % студентов 1-го курса отметили значительное снижение ФА при переходе на дистанционное обучение и самоизоляцию, среди студентов 4-го курса 74,5 % отметили снижение физической активности, среди студентов 6 курса – 68 %. Прибавку в весе в период дистанционного обучения

и самоизоляции отметили 34,8% студентов 1-го курса, 36,9% студентов 4-го курса и 27,5% студентов 6-го курса. Более 30% студентов считали занятия физической культурой в онлайн-режиме малоэффективными. Основной причиной неудовлетворенности занятиями была недостаточная обратная связь с преподавателем, что не позволяло корректировать выполнение спортивных упражнений. Полученные данные позволяют сделать вывод о недостаточной эффективности занятий физической культурой в онлайн-режиме и неудовлетворенностью занятиями в этой форме студентами. В целом период локдауна сопровождался снижением ФА студентов, что привело к увеличению массы тела. Проведенное Almhdawi K. A. et al. анкетирование 485 студентов-медиков Иордании включало оценку учащимися дистанционного обучения, шкалу стресса, депрессии, тревоги и международный опросник ФА. Было выявлено, что студенты-медики во время пандемии COVID-19 имели относительно низкий уровень качества жизни и низкий уровень удовлетворенности онлайн-обучением. Качество жизни имело прямую зависимость от уровня ФА, стресса и удовлетворенностью онлайн-обучением [14].

Выводы

ФА является важным фактором сохранения здоровья. Большое значение в пропаганде здорового образа жизни имеют консультации и рекомендации, полученные от медицинских работников. Студенты-медики должны быть мотивированы активно пропагандировать ФА среди населения. Для того чтобы студенты-медики в будущем адекватно предоставляли консультирование своим пациентам, медицинские вузы должны разработать программы, стимулирующие студентов-медиков к большей ФА.

Список литературы / References

- Орлова Н. В., Милушкина О. Ю. Условия труда и профессиональные заболевания медицинских работников. М.: КноРус, 2022. 268 с.
Orlova N. V., Milyukina O. Yu. Labor management and preventive work of medical workers. M.: KnoRus, 2022. 268 p. (In Russ.).
- Никифоров В. В. Острые респираторные вирусные инфекции в пандемию COVID-19 в практике врача поликлиники. Медицинский алфавит. 2021. № 11. С. 29–33.
Nikiforov V. V. Acute respiratory viral infections in the COVID-19 pandemic in the practice of a polyclinic doctor. Medical alphabet. 2021. No. 11. Pp. 29–33. (In Russ.).

- Суранова Т. Г., Забозлаев Ф. Г., Гололобова Т. В. Факторы риска инфицирования COVID-19 сотрудников патологоанатомических бюро (отделений) / В сб.: Социально значимые и особо опасные инфекционные заболевания. 2021. С. 192–193.
Suranova T. G., Zabolzaev F. G., Gololobova T. V. Risk factors for COVID-19 infection of employees of pathology bureaus (departments) / In the collection: Socially significant and especially dangerous infectious diseases. 2021. Pp. 192–193. (In Russ.).
- Орлова Н. В., Старокожева А. Я., Тимошенко А. В. Психосоциальный стресс в обзоре рекомендаций ESC/ESH 2018 года по лечению артериальной гипертензии и результатов клинических исследований. Медицинский алфавит. 2019. Т. 2, № 30 (405). С. 44–47.
Orlova N. V., Starokozheva A. Ya., Tymoshchenko A. V. Psychoemotional stress in the review of ESC/EAT 2018 recommendations for the treatment of hypertension and the results of clinical studies. Medical alphabet. 2019. Vol. 2, no. 30 (405). Pp. 44–47. (In Russ.).
- Орлова Н. В. Воспаление и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: дис. ... докт. мед. наук. Москва, 2008. 290 с.
Orlova N. V. Inflammation and risk factors of cardiovascular diseases: diss. ... doct. med. sciences. Moscow, 2008. 290 p. (In Russ.).
- Солошенкова О. О., Чукаева И. И. Дислипидемии в клинической практике. Ч. 1. Лечебное дело. 2009. № 3. С. 12–17.
Soloshenkova O. O., Chukaeva I. I. Dyslipidemia in clinical practice. Part 1. Medical business. 2009. No. 3. Pp. 12–17. (In Russ.).
- Чукаева И. И. Основы формирования здорового образа жизни. М.: КноРус, 2016. 125 с.
Chukaeva I. I. Fundamentals of healthy lifestyle formation. M.: KnoRus, 2016. 125 p. (In Russ.).
- Орлова С. Ю., Сапожников С. А. Мотивация к занятиям спортом в медицинском вузе по данным социологического опроса и методы ее повышения / В сб.: Актуальные проблемы физической культуры студентов медицинских вузов. 2023. С. 278–282.
Orlova S. Yu., Sapozhnikov S. A. Motivation for sports at a medical university according to a sociological survey and methods of its improvement / In the collection: Actual problems of physical culture of medical university students. 2023. Pp. 278–282. (In Russ.).
- Brown SA, Huber D, Bergman A. A perceived Benefits and Barriers Scale for strenuous physical activity in college students. Am. J. Health Promot. 2006 Nov-Dec; 21 (2): 137–40. DOI: 10.4278/0890-1171-21.2.137
- Diehl K, Fuchs AK, Rathmann K, Hilger-Kolb J. Students' Motivation for Sport Activity and Participation in University Sports: A Mixed-Methods Study. Biomed Res Int. 2018 Jun 12; 2018: 9524861. DOI: 10.1155/2018/9524861
- Blake H, Stanulewicz N, McGill F. Predictors of physical activity and barriers to exercise in nursing and medical students. J. Adv. Nurs. 2017 Apr; 73 (4): 917–929. DOI: 10.1111/jan.13181. Epub 2016 Nov 8. PMID: 27731886.
- Abu-Elmagd M et al. The Impact of Physical Activity on the Academic Performance among Medical and Health Sciences Students: A Cross Sectional Study from RAKMHSU – Ras Alkhaimah-UAE/ International Journal of Physical Education, Sports and Health 2015; 2 (1): 92–95. https://www.researchgate.net
- Peleias M, Tempski P, Paro HB, Perotta B, Mayer FB, Enns SC et al. Leisure time physical activity and quality of life in medical students: results from a multicentre study. BMJ Open Sport Exerc Med. 2017 Jun 2; 3 (1): e000213. DOI: 10.1136/bmjsem-2016-000213
- Almhdawi KA, Alazrai A, Obeidat D, Altarifi AA, Oteir AO, Aljammal AH et al. Healthcare students' mental and physical well-being during the COVID-19 lockdown and distance learning. Work. 2021; 70 (1): 3–10. DOI: 10.3233/WOR-205309. PMID: 34487002.

Статья поступила / Received 27.09.23
Получена после рецензирования / Revised 05.10.23
Принята в печать / Accepted 10.10.23

Сведения об авторе

Сапожников Степан Андреевич, врач-методист¹, соискатель кафедры факультетской терапии педиатрического факультета².
E-mail: vrach315@yandex.ru. SPIN-код: 9361-5634.

¹ ГБУЗ «Центр медицинской профилактики Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия
² ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Для переписки: Сапожников Степан Андреевич. E-mail: vrach315@yandex.ru

About authors

Sapozhnikov Stepan A., methodologist¹, candidate at Dept of Faculty Therapy².
E-mail: vrach315@yandex.ru. SPIN-code: 9361-5634.

¹ Center of Medical Prevention of Dept of Health of Moscow, Moscow, Russia
² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

For correspondence: Sapozhnikov Stepan A. E-mail: vrach315@yandex.ru

Для цитирования: Сапожников С. А. Изучение приверженности к физической активности студентов медицинского университета. Медицинский алфавит. 2023; (26): 46–49. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-26-46-49

For citation: Sapozhnikov S. A. Studying the commitment to physical activity of medical university students. Medical alphabet. 2023; (26): 46–49. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-26-46-49