

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский АЛФАВИТ № 13 / 2024



Modern
POLYCLINIC

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

Современная ПОЛИКЛИНИКА (1)



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



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

Научный сайт журнала
www.med-alphabet.com

Медицинский портал
издательства
www.medalfavit.ru

Издательство медицинской
литературы

ООО «Альфмед»
+7 (495) 616-48-00
medalfavit@mail.ru
Россия, 129515, Москва, а/я 94

Учредитель и главный редактор
издательства

Татьяна Владимировна Синицка

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»

Ирина Владимировна Климова
klimova.medalfavit@mail.ru

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 27.04.2024.

Формат А4. Цена договорная.
© Медицинский алфавит, 2024

Содержание

- 7 Фитотерапия при стрессе у детей с трех лет
Л.И. Ильенко, Н.В. Орлова
- 14 Анемия хронических заболеваний
Н.В. Орлова, Н.Д. Карселадзе
- 21 Современные подходы к лечению анемии злокачественных новообразований
А.А. Печерских, Т.В. Парфенова, Т.В. Пинчук, Н.В. Орлова, Н.Д. Карселадзе, А.О. Большаева, О.А. Парфенова
- 27 Роль растительных экстрактов в комплексной терапии заболеваний опорно-двигательного аппарата
С.В. Орлова, Е.В. Прокопенко, Е.А. Никитина, Т.Т. Батышева, Н.В. Балашова, М.В. Алексеева, А.Н. Водозлазкая
- 34 Отдаленные последствия лучевой терапии в поликлинической практике
Н.Д. Карселадзе, О.А. Тиганова, Л.И. Ильенко, Н.В. Орлова, С.Ж. Данелян
- 42 Спектральный анализ variability сердечного ритма у пациентов с впервые выявленной фибрилляцией предсердий
О.Т. Богова, А.В. Свириденко, В.Н. Потапов
- 47 Особенности острого коронарного синдрома у трудовых мигрантов
Н.В. Щепетин, Г.А. Чувараян, Н.В. Орлова, Ю.Н. Фецулаев, С.Э. Аракелов, И.Ю. Титова, Ю.Ю. Якушев
- 52 Стресс-индуцированная артериальная гипертензия в Рекомендациях ESH по ведению артериальной гипертензии 2023 года
К.В. Глибко, А.Я. Старокожева, Н.А. Плотнокова, Н.В. Щепетин, Н.В. Орлова, Е.С. Никанорова, Т.И. Гасанов
- 57 Лекарственно-индуцированный агранулоцитоз – распространенность, осложнения, тактика ведения
А.А. Печерских, Б.А. Чапарьян, Н.В. Орлова, Т.В. Пинчук, Е.С. Черненко, Н.Д. Карселадзе
- 61 Уровень высокочувствительного С-реактивного белка и смертность в течение года после выписки из стационара у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса
Ю.С. Белозерских, А.И. Кочетков, В.Б. Дашабылова, Г.В. Лепехин, А.А. Пухаева, О.Д. Остроумова
- 68 Антихолинергическая нагрузка и состояние когнитивных функций у пациентов пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией
О.Д. Остроумова, К.К. Дзамихов, А.И. Кочетков, Т.М. Остроумова, Е.Ю. Эбзеева, А.И. Андрианов, В.Б. Дашабылова
- 74 Эффективность и безопасность применения ингибиторов PCSK9 у детей с семейной гиперхолестеринемией
Р.А. Хачатурян, Л.Д. Хидирова, А.Е. Каравозова

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),
- 3.1.12. Анестезиология и реаниматология (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., Аляутдина И.А., Остроумова Т.М., Эбзеева 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 Sinitska

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

Irina Klimova

klimova.medalfavit@mail.ru

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: 27 April 2024.

© 2024 Medical Alphabet

Contents

- 7 **Phytotherapy for stress in children from the age of three**
L. I. Ilyenko, N. V. Orlova
- 14 **Anemia of chronic diseases**
N. V. Orlova, N. D. Karseladze
- 21 **Modern approaches to the treatment of anemia of malignant neoplasms**
A. A. Pecherskikh, T. V. Parfenova, T. V. Pinchuk, N. V. Orlova, N. D. Karseladze, A. O. Bolshepaeva, O. A. Parfenova
- 27 **The role of plant extracts in the complex therapy of diseases of the musculoskeletal system**
S. V. Orlova, E. V. Prokopenko, E. A. Nikitina, T. T. Batysheva, N. V. Balashova, M. V. Alekseeva, A. N. Vodolazkaya
- 34 **Long-term effects of radiation therapy in outpatient practice**
N. D. Karseladze, O. A. Tiganova, L. I. Ilyenko, N. V. Orlova, S. Z. Danelyan
- 42 **Spectral analysis of heart rate variability in patients with newly diagnosed atrial fibrillation**
O. T. Bogova, A. V. Sviridenko, V. N. Potapov
- 47 **Features of acute coronary syndrome in migrant workers**
N. V. Shchepetin, G. A. Chuvarayan, N. V. Orlova, Yu. N. Fedulaev, S. E. Arakelov, I. Yu. Titova, Yu. Yu. Yakushev
- 52 **Stress-induced arterial hypertension in the ESH Guidelines for the Management of Hypertension 2023**
K. V. Glibko, A. Ya. Starokozheva, N. A. Plotnikova, N. V. Shchepetin, N. V. Orlova, E. S. Nikanorova, T. I. Hasanov
- 57 **Drug-induced agranulocytosis – prevalence, complications, management tactics**
A. A. Pecherskikh, B. A. Chaparyan, N. V. Orlova, T. V. Pinchuk, E. S. Chernenok, N. D. Karseladze
- 61 **The level of highly sensitive C-reactive protein and mortality within a year after discharge from the hospital in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction**
Yu. S. Belozerskikh, A. I. Kochetkov, V. B. Dashabylova, G. V. Lepekhin, A. A. Puhaeva, O. D. Ostroumova
- 68 **Anticholinergic burden and the cognitive functions in elderly and senile patients with arterial hypertension**
O. D. Ostroumova, K. K. Dzamikhov, A. I. Kochetkov, T. M. Ostroumova, E. Yu. Ebzeyeva, A. I. Andrianov, V. B. Dashabylova
- 74 **Effectiveness and safety of PCSK9 inhibitors in children with family hypercholesterolemia**
R. A. Khachataryan, L. D. Khidirova, A. E. Karavozova

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),
- 3.1.12 Anesthesiology and resuscitation (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., Pavleva 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., академик 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., ФГБУ «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., академик 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 им. академика М.С. Вовси ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), проф. кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России Минздрава России (Москва)

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

Сандриков Валерий Александрович, академик РАН, ФГБУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского» (Москва)

Щербо Сергей Николаевич («Современная лаборатория»), д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (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 ФГБУ «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 Мусавелович (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, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии им. академика М.С. Вовси ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), проф. кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России Минздрава России (Москва)

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

Резник Елена Владимировна (Москва), д.м.н., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ЛФ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Свиштушкин 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 медицинской экспертизы и поликлинической терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Строек 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

Хидирова Людмила Даудовна (Новосибирск), д.м.н., проф. кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач-кардиолог ГБУЗ Новосибирской области «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер»

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 (habil.), prof., Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (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 n. a. Patrice Lumumba (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

Reznik E.V., DM Sci, prof., head of Dept of Propaedeutics of Internal Diseases of Faculty of Medicine, Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, 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

Khidirova L.D., DM Sci, prof. at Novosibirsk State Medical University, cardiologist at Novosibirsk Regional Clinical Cardiological Dispensary, Novosibirsk, Russia

Фитотерапия при стрессе у детей с трех лет

А. И. Ильенко¹, Н. В. Орлова¹

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

РЕЗЮМЕ

Психические и поведенческие расстройства начинаются в раннем детстве, влияют на качество жизни детей и их родителей, могут приводить к изменениям развития и функций мозга, соматическим заболеваниям. Стресс у маленьких детей может быть связан с пугающими их переменами в жизни – посещение детского сада, школы. Лечение психических расстройств в детстве требует комплексного подхода, включая устранение причин нарушений, модификацию образа жизни, психологическую и медикаментозную поддержку. Фитотерапия является эффективным методом лечения, принятым в большинстве стран и характеризующимся низким риском нежелательных явлений, что делает ее незаменимой в педиатрической практике. В статье дается характеристика лекарственных растений, применяемых для лечения психических нарушений. Представлен обзор клинических исследований, подтверждающих эффективность и безопасность фитотерапии. Рассмотрен тактический подход к использованию препаратов на основе лекарственных растений в практике педиатра.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дети, стресс, психические расстройства, фитотерапия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Phytotherapy for stress in children from the age of three

L. I. Ilyenko¹, N. V. Orlova¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

SUMMARY

Mental and behavioral disorders begin in early childhood, affect the quality of life of children and their parents, can lead to changes in brain development and function, and somatic diseases. Stress in young children can be associated with frightening changes in their lives – going to kindergarten, school. Treatment of mental disorders in childhood requires a comprehensive approach, including elimination of the causes of disorders, lifestyle modification, psychological and medical support. Phytotherapy is an effective treatment method accepted in most countries and characterized by a low risk of adverse events, which makes it indispensable in pediatric practice. The article describes the characteristics of medicinal plants used for the treatment of mental disorders. A review of clinical studies confirming the efficacy and safety of phytotherapy is presented. A tactical approach to the use of medicinal plant-based drugs in the practice of a pediatrician is considered.

KEYWORDS: children, stress, mental disorders, herbal medicine.

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

Здоровье ребенка, основанное на должествующих возрасту показателях физического и нервно-психического развития, включает в себя психическое, эмоциональное и поведенческое благополучие детей. Трудности с контролем эмоций вызывают стресс не только у окружающих, но в первую очередь у самого ребенка. Особенности психического поведения детей влияют на успехи в учебе, взаимоотношения со сверстниками, приводят к нарушению дисциплины и поведения в семье. Наиболее распространенные психические расстройства в детском возрасте – синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), тревожность и расстройства поведения, которые встречаются примерно у 9% детей. Некоторые из этих состояний часто встречаются вместе [1]. Психические и поведенческие расстройства начинаются в раннем детстве и, по данным Сгее R. A. et al., встречаются в возрасте 2–8 лет у 1 из 6 детей в США (17,4%). Проблемы с поведением чаще встречаются у детей в возрасте 6–11 лет, чем у детей младшего или старшего возраста. Особого внимания требуют дети в возрасте от года до трех, психоэмоциональный статус которых, как правило, характеризуется нестабильностью и повышенной возбудимостью. У маленьких детей еще недостаточно развиты лобные доли мозга – области, отвечающие за планирование, логическое

мышление, память и самоконтроль. Стресс у дошкольников и школьников младшего возраста может быть связан с пугающими их переменами в жизни – посещение детского сада, школы. Спектр психологических нарушений у детей разнообразен: от нарушения сна и аппетита, истерик, непроизвольных движений (сосание пальца, кусание ногтей, расчесывание, наматывание волос на пальцах) до нервных тиков, недержания мочи, заикания и других нарушений речи и поведения. При этом далеко не всегда оказывается, что у детей имеются выраженные расстройства нервной системы или психоэмоциональной сферы. Иногда малышу просто нужно чуть больше внимания, терпения, времени, приятия, любви. Тем не менее в большинстве случаев детям нужна консультация педиатра [2]. Психические расстройства в детстве могут приводить к изменениям развития и функций мозга, повышают риски использования в подростковом возрасте психоактивных веществ. Именно они могут проявляться соматическими нарушениями, например функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта, и сопровождаться разнообразными симптомами. Например, тревога у детей может проявляться в виде страха, беспокойства, раздражительности, гнева, проблем со сном, усталости, головных болей и болей в животе [3].

Лечение психических расстройств в детстве требует комплексного подхода – устранение причин нарушений, модификацию образа жизни, включая режим отдыха и сна, физическую активность, полноценное питание, прогулки на свежем воздухе; психотерапию; физиотерапевтическое лечение; иглоукалывание; лекарственную терапию и фитотерапию. Фармакотерапия эффективна, но в то же время несет в себе риск побочных эффектов. Применение комплекса лечебных мероприятий направлено на уменьшение зависимости лекарственной терапии и снижение риска нежелательных явлений.

По данным Национального опроса о состоянии здоровья (NHIS) 2012 года, в педиатрической практике в 11,6% случаев используются альтернативные методы лечения, включая лечение респираторных вирусных инфекций, нарушений сна, патологии желудочно-кишечного тракта и опорно-двигательного аппарата, тревоги, стресса и СДВГ. Наиболее часто используются витамины, рыбий жир, мелатонин и пробиотики, биологически активные добавки, комплексные гомеопатические препараты, растительные сборы, а также массаж и остеопатия [4]. Опрос врачей и родителей выявил применение фитотерапии и пищевых добавок среди 75% подростков [5].

Лечение травами является общепринятым/традиционным методом во многих частях мира. По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), традиционные лекарственные травы представляют собой природные вещества растительного происхождения с минимальной промышленной обработкой или без нее, которые используются для лечения заболеваний в рамках местных или региональных лечебных практик. ВОЗ в 1993 году признала важность лекарственных трав для здоровья многих людей во всем мире и в 1996 году выпустила «Руководство по оценке лекарственных средств растительного происхождения». Фитотерапия вызывает особый интерес в качестве альтернативного варианта лечения, поскольку она общедоступна, экономически эффективна и безопасна, имеет меньше нежелательных явлений по сравнению с химически синтезированными препаратами, обладает поливалентностью действия и возможностью одновременного лечения ими основного и сопутствующего заболевания; может применяться как в монотерапии, так и в комплексе с лекарственными препаратами для повышения лечебного эффекта [6].

Использование лекарственных трав при психических нарушениях особенно востребовано для людей с легкими и умеренными симптомами тревоги и расстройствами сна. Распространенные травяные средства, применяемые против психических нарушений у детей, включают ромашку, мелису, мяту перечную, чабрец, плоды фенхеля, корень валерианы, пассифлору, липовый цвет, лаванду и др. Применение многих из этих препаратов имеет многовековую историю, а безопасность и эффективность подтверждены клиническими исследованиями.

Ромашка (*Matricaria chamomilla*) обладает седативными, противоспазматическими эффектами и с древних времен применяется при простуде, бессоннице, желудочно-кишечных заболеваниях, а также в качестве успокоительного средства. Ромашка использовалась в растительных лекарствах на протяжении тысячелетий, была известна в Древнем Египте, Греции

и Риме. Лекарственное средство из ромашки включено в фармакопею 26 стран [7]. Флавоноиды в составе растения влияют на передачу нейромедиаторов и модулируют функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, обладают анксиолитическим действием. Флавоноидные компоненты ромашки могут оказывать антидепрессивное действие за счет модуляции активности центральных нейромедиаторов. Апигенин в составе ромашки увеличивает активность норадреналина и ингибирует активность моноаминоксидазы. Amsterdam J. D. et al. изучали антидепрессивный эффект ромашки в исследовании, включившем 179 пациентов старше 18 лет с генерализованным тревожным расстройством с сопутствующей депрессией. Пациенты получали экстракт ромашки по 1500 мг ежедневно в течение 8 недель. Для оценки результатов были использованы: рейтинговая шкала тревоги Гамильтона, опросник тревоги Бека, рейтинговая шкала Гамильтона для депрессии (HRSD), базовый стандарт HRSD из шести пунктов (пункты 1, 2, 3, 7, 8 и 13) и опросник депрессии Бека (BDI). В результате проведенного исследования были подтверждены клинически значимый антидепрессивный эффект и анксиолитическая активность экстракта ромашки [8]. Ромашка снижает тревожность и обладает успокоительным действием, безопасна при лечении детей, применяется в виде чая, в составе сиропов и твердых лекарственных форм (леденцы, пастилки и др.), также используется эфирное масло ромашки для паровых ингаляций. Двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование, проведенное в Иране и включившее 102 младенца на грудном вскармливании, показало снижение плача и беспокойства у детей при применении ромашкового масла в комплексе с сиропом симетикон (против колик). Влияние эфирного масла ромашки на выраженность плача ($p < 0,01$) и нервозность ($p < 0,001$) было достоверным. О серьезных нежелательных явлениях не сообщалось [9].

Мелисса лекарственная (*Melissa officinalis*) содержит производные гидроксикоричной кислоты, в т. ч. розмариновой кислоты, кофейной кислоты и хлорогеновой кислоты, дубильные вещества, флавоноиды, сесквитерпены, тритерпены и большое количество эфирных масел и полифенолов. *Melissa officinalis* обладает множеством фармакологических эффектов – противовирусным и анти-ВИЧ действием; антиоксидантной, противовоспалительной и противомикробной активностью; противоопухолевым эффектом; анксиолитическим и антидепрессивным действием, а также используется при лечении пациентов с болезнью Альцгеймера, сердечно-сосудистыми заболеваниями, применяется для улучшения памяти и концентрации внимания. Экстракт *M. officinalis* является ингибитором ГАМК-трансаминазы, одного из ферментов-мишеней в терапии тревоги. Ингибирование ГАМК-Т увеличивает доступность ГАМК в ЦНС. За счет способности модулировать нейротрансмиттеры мелисса обладает успокаивающими эффектами, уменьшает симптомы тревоги, стресса и депрессии, улучшает когнитивные функции и настроение [10]. Эффективность мелиссы была подтверждена в исследовании Kennedy D. O. et al. В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании мелиссу получали 18 здоровых взрослых добровольцев, разделенные на 2 группы, получавшие экстракт *M. officinalis* соответственно по 300 и 600 мг. На фоне приема

300 мг мелиссы наблюдалось значительное улучшение когнитивных функций. Результаты показали, что доза мелиссы в 600 мг ослабила негативные эффекты настроения, вызванные стрессом, со значительным повышением самооценки [11]. Другое исследование продемонстрировало, что применение *Melissa officinalis* L. (600 мг Cygacos, Naturex, SA, France) у 20 здоровых добровольцев старше 18 лет, страдающих легкими и умеренными тревожными расстройствами и нарушениями сна, улучшает симптомы, связанные с тревогой, эмоциональной нестабильностью, нервными расстройствами, психосоматические симптомы и проблемы с речью [12]. В проведенных клинических исследованиях не было выявлено каких-либо нежелательных явлений. Мелиссу можно принимать в виде чая, капсул, настойки или эфирного масла. Мелисса входит в состав травяных сборов. Следует соблюдать осторожность при назначении мелиссы пациентам с ранее существовавшим гипотиреозом или аллергией.

Пассифлора (*Passiflora incarnata*) обладает успокаивающим и седативным действием за счет содержащихся биологически активных компонентов, таких как алкалоиды, фенольные соединения, флавоноиды (апигенин, лютеолин, кверцетин и кемпферол) и флавоноидные гликозиды (витексин, изовитексин, ориентин и изоориентин). Эти соединения влияют на важные системы нейромедиаторов – серотонин, дофамин и ГАМК, модулируют нейровоспаление, улучшают настроение и подавляют активность центральной нервной системы, что в совокупности приводит к анксиолитическому эффекту. В 2014 году Европейское агентство по лекарственным средствам опубликовало монографию о травах *Passiflora incarnata*, тем самым признав ее статус лекарственного средства [13]. Akhondzadeh S. et al. провели пилотное двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование, в котором сравнили эффективность *Passiflora incarnata* с оксазепамом при лечении генерализованного тревожного расстройства. В исследование были включены 36 взрослых пациентов: 18 – группа, получавшая экстракт пассифлоры 45 капель в день плюс таблетки плацебо, и 18 – группа, получавшая таблетки оксазепама 30 мг/день плюс капли плацебо в течение 4-недельного исследования. Результаты показали эффективность *Passiflora incarnata*, сопоставимую с оксазепамом. В то же время нежелательных явлений у пациентов наблюдалось больше при приеме оксазепама [14]. Систематический обзор девяти клинических исследований из научных баз данных PubMed, ClinTrials.gov и Embase выявил эффективность *Passiflora incarnata* при лечении бессонницы, тревоги и депрессии. Эффект *Passiflora incarnata* был сопоставим с эффектом мидазолама. Никаких побочных эффектов, включая потерю памяти или коллапс психометрических функций, не наблюдалось [15]. В рандомизированном двойном слепом исследовании, включившем 34 детей (в возрасте от 6 до 13 лет) с диагнозом СДВГ, сопоставлялась эффективность *Passiflora incarnata* (таблетки 0,04 мг/кг/сут) с метилфенидатом (1 мг/кг/сут). В течение 8 недель исследования в обеих группах наблюдалось значительное улучшение по сравнению с исходным значением. Статистически значимой разницы в результатах лечения между двумя группами не было [16]. Клинические испытания также не выявили угрозы для здоровья человека в связи с использованием *Passiflora incarnata* [17].

Душица (*Origanum vulgare* L.) применяется при бессоннице, стрессе, депрессии, неврозах, мигрени и других состояниях. Лекарственное использование душицы восходит к древней греческой и римской империям, где листья использовались для лечения таких заболеваний, как кожные язвы, облегчение мышечных болей, а также в качестве антисептика. Душица содержит флавоноиды, фенольные кислоты и гликозиды, фенолы и тритерпены. Основными биоактивными компонентами являются фенолы карвакрол и тимол, а также фенольная розмариновая кислота и ориганозид, обладающие антиоксидантной активностью и оказывающие положительное воздействие на сердечно-сосудистую и нервную системы, снимающие симптомы воспаления и модулирующие уровень сахара и липидов в крови. Для эфирных масел и экстрактов на основе душицы было продемонстрировано несколько биологических свойств, а именно: антибактериальное, противогрибковое, противовирусное, противодиабетическое, спазмолитическое, антимиеланогенное и антипролиферативное действие. Mechan A. O. et al. изучали эффекты экстракта листьев душицы на крысах. Экстракт душицы вводили в дозах 10, 30 и 60 мг/кг внутривентриально. Было продемонстрировано, что экстракт душицы ингибирует обратный захват и деградацию моноаминовых нейротрансмиттеров дозозависимым образом, а также повышает внеклеточный уровень серотонина в головном мозге [18]. Анализ базы данных научной литературы, включая PubMed, Scopus, Google Scholar, Chemical Abstracts, ScienceDirect и Medicinal and Aromatic Plants Abstracts, в период с 1983 по конец 2021 года выявил исследования, подтверждающие нейропротективные эффекты при болезни Альцгеймера и деменции [19]. Исследование, проведенное Kempinski E. M. B. et al. в Бразилии, оценивало детское питание с эфирным маслом душицы для пациентов с диагнозом детский церебральный паралич в 4 возрастных категориях: от 1 до 4 лет, от 5 до 8 лет, от 9 до 12 лет и от 13 до 16 лет. Общее число детей составило 103. Были отмечены наряду с антиоксидантной активностью хорошая переносимость испытываемого питания [20].

Мята перечная (*Mentha piperita*) используется при желудочно-кишечных расстройствах, включая синдром раздраженного кишечника, диспепсических симптомах, при простудных заболеваниях, головной боли и судорогах. Мята перечная использовалась в медицине на протяжении многих веков в Древнем Египте, Греции и Риме. Основными летучими компонентами эфирного масла являются ментол и ментон. In vitro мята перечная обладает значительной противомикробной и противовирусной активностью, антиоксидантным и противоопухолевым действием. Исследования на животных демонстрируют спазмолитическое действие, анестезирующее действие на центральную и периферическую нервную систему, иммуномодулирующее и антиканцерогенное действие. Исследования подтверждают эффективность мяты перечной в улучшении когнитивных функций и повышении умственной работоспособности, восстановлении после инсульта, при невралгии и стрессе. В лабораторных исследованиях было выявлено, что мята перечная обладает высокой ингибирующей активностью в отношении ацетилхолинэстеразы, ингибирует зависимые от напряжения натриевые каналы, которые могут способствовать антиноцицептивному и местноанестезирующему

щему эффектам ментола. Антибактериальный эффект *Mentha piperita* связан с ингибирующим действием на все протестированные лабораторные штаммы облигатных и факультативных анаэробов, синегнойной палочки, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Helicobacter pylori*, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes* и др. Abdelhalim A. оценил влияние перорального приема мяты перечной на самооценку памяти, тревожность, стресс и качество сна студентов в Университете Тайба Саудовской Аравии. Студенты были распределены в экспериментальную и контрольную группы. Исследование показало, что употребление чая с мятой перечной один раз в день в течение четырех недель значительно улучшает память, снижает тревожность и стресс, а также улучшает качество сна студентов [21]. О побочных реакциях на чай с *Mentha piperita* не сообщалось, хотя рекомендуется с осторожностью применять масло перечной мяты у пациентов с желудочно-кишечным рефлюксом, грыжей пищеводного отверстия диафрагмы или камнями в почках [22]. Мята перечная применяется в виде капсул, таблеток, экстракта, настоя, чая, эфирного масла.

Чабрец (*Thymus vulgaris*) – лекарственное растение, обладающее рядом терапевтических свойств. Чабрец использовался на протяжении многих веков благодаря своим вкусовым, кулинарным и лечебным свойствам. Чабрец содержит флавоноиды и фенольные антиоксиданты, такие как зеаксантин, лютеин, пигенин, нарингенин, лютеолин и тимонин. Антиоксидантная активность чабреца значительно превосходит другие лечебные травы. В листьях чабреца сконцентрированы калий, кальций, марганец, магний, селен, витамины и основной компонент добываемого масла – тимол [23]. Чабрец применяется при простудных заболеваниях, действует как отхаркивающее, противовоспалительное и антибактериальное средство. Чабрец обладает антигипертензивным действием, снижает частоту сердечных сокращений, снижает уровень холестерина низкой плотности и триглицеридов, одновременно повышая уровень холестерина высокой плотности, является источником железа, обладает спазмолитическим, противогрибковым и антиканцерогенными эффектами [24]. Чабрец оказывает расслабляющее и поддерживающее воздействие на нервную систему, улучшает когнитивные функции, применяется при лечении нейродегенеративных и психиатрических заболеваний, таких как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, шизофрения и депрессия. Лечебное воздействие на нервную систему связывают с содержанием карвакрола. Содержащийся в чабреце витамин B6 оказывает сильное влияние на нейротрансмиттеры в головном мозге, которые напрямую связаны с гормонами стресса. Исследования по применению сиропа чабреца при простуде у 204 детей в возрасте от 1 до 12 лет подтвердило его безопасность в качестве традиционного растительного лекарственного средства [25].

Плоды фенхеля (*Foeniculi vulgaris fructus*) содержат летучие соединения, флавоноиды, фенольные соединения, жирные кислоты, аминокислоты, обладают противомикробным, противовирусным, противовоспалительным, противогрибковым,

антимутагенным, антиноцицептивным, жаропонижающим, спазмолитическим, антитромботическим, апоптотическим действием. В фитотерапии используются стебель, плоды, листья, семена фенхеля. Растение применяется при более чем 40 заболеваниях, в т.ч. при лечении пищеварительной, эндокринной, репродуктивной, дыхательной, сердечно-сосудистой, нервной систем, а также при заболеваниях печени и суставов, гипогликемии, гиполипидемии. Ghazanfarpour M. et al. изучили влияние фенхеля на симптомы тревоги и депрессии у 60 женщин в постменопаузе. Симптомы тревоги и депрессии измерялись с помощью Больничной шкалы тревоги и депрессии (HADS) и шкалы самооценки депрессии Цунга (SDS). Анализ пациентов с депрессией или тревожным расстройством показал улучшение состояния на фоне приема фенхеля [26]. Изучение анксиолитической активности спиртовых экстрактов плодов *Foeniculum vulgare*, проведенное на животных, выявило эффективность экстракта (100–200 мг/кг), сопоставимую с диазепамом (1 мг/кг) [27].

Сложность психиатрических проблем требует регулирования не одной, а нескольких патогенетических мишеней. Анализ проведенных исследований свидетельствует о многофакторных механизмах действия лекарственных растений, что объясняет их эффективность. Наиболее успешно в лечении применение сборов лекарственных трав, что повышает эффективность за счет их синергичного действия [28]. Кроме целостного подхода, использование лекарственных растений привлекает редкой частотой нежелательных явлений и относительно низкой стоимостью препаратов. Дети более восприимчивы к побочным эффектам фармацевтических и натуральных продуктов. *Использование растительных лекарственных средств у детей требует пристального внимания к безопасности, правильной дозировке и контролю качества!* [29]. В педиатрической практике особенно важно использовать лекарственные растения, включенные в Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС), который является основным документом, разрешающим применение препаратов, в том числе и лекарственного растительного сырья, на территории нашей страны, и на все препараты разработана нормативно-техническая документация. При создании документации растительное сырье проходит тщательную проверку в экспериментальных и клинических условиях, подтверждается его терапевтическая эффективность, отсутствие тератогенного, канцерогенного и других нежелательных явлений [29, 30].

В настоящее время фармацевтический рынок предлагает для использования в педиатрической практике готовые формы препаратов на основе лекарственных трав. Производитель «Алкой-Фарм» ООО (Россия), Бренд: «Здравландия», предлагает уникальную линейку вкусных, 100% натуральных, успокаивающих продуктов для детей от 3 лет «Зайчонок»: мармелад, сироп, леденцы с экстрактами трав и витаминами. Экстракты лекарственных растений, входящих в состав продуктов «Зайчонок»: трава чабреца, цветки ромашки аптечной, плоды фенхеля, листья мелиссы, трава душицы обыкновенной, листья мяты перечной. Комплексное сочетание лекарственных растений, обладающих психотропными эффектами, позволяет использовать их в минимальных дозах, что повышает безопасность

препаратов. Эффективность и безопасность также достигаются за счет строго дозированного состава. Препараты «Зайчонок» содержат комплекс витаминов группы В, Д, С, магний, которые обладают дополнительными эффектами против симптомов стресса и тревоги. Исследования показывают, что витамин В6 уменьшает нервное возбуждение, влияет на уровень серотонина и норадреналина, улучшает настроение. Препараты, обладающие успокоительным действием, требуются не только детям с психическими нарушениями. У детей часто на фоне переутомления, после перенесенных простудных заболеваний могут наблюдаться нарушения настроения, плаксивость, капризность, расстройства сна, быстрая утомляемость. Эти состояния не требуют применения специальных медикаментозных препаратов и могут быть успешно купированы приемом лекарственных трав.

Сироп «Зайчонок®» для детей с 3 лет «Здравландия®» (Номер свидетельства: RU.77.99.88.003.R.003541.09.21) прошел клинические испытания в детской инфекционной клинической больнице № 6 УЗ САО г. Москвы, Научно-диагностическом центре при КГМУ, Консультативно-диагностическом центре ГУ НЦЗД РАМН. Рекомендован в качестве биологически активной добавки к пище, содержит: сахар, концентрированный яблочный и вишневый сок, магния лактат, экстракт сухой чабреца травы, экстракт сухой ромашки цветков, экстракт сухой фенхеля плодов, экстракт сухой мелиссы листьев, экстракт сухой душицы травы, экстракт сухой мяты перечной листьев, витамины С и В6. Рекомендован к применению детям старше 3 лет по 2 чайные ложки (10 мл) 3 раза в день, предварительно растворив в 100 мл негорячей жидкости (чай, сок, компот и т.д.), во время еды. Продолжительность приема – 2 недели. Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов продукта, нарушения углеводного обмена. Для гиперактивных и раздражительных детей с 3 лет «Зайчонок® Здравландия» также предлагает успокаивающие мармеладные жевательные пастилки и успокаивающие леденцы с витаминами С, В4, В6, Д3 и экстрактами трав: душицы, ромашки аптечной, мяты перечной, плодов фенхеля, мелиссы, чабреца. Натуральный состав, разнообразие форм, приятный вкус, эффективность и безопасность препаратов делают линейку «Зайчонок® Здравландия» востребованными в педиатрической практике, включая детей младшего возраста с 3 лет.

По мнению педиатров, наблюдающих маленьких пациентов, и их родителей, вышеуказанные препараты на основе лекарственных растений позитивно принимаются детьми, оказывают седативный эффект, укрепляют иммунитет и уменьшают заболеваемость как в семье, так и в детских коллективах. Необходимо подчеркнуть, что в результате 2-недельного курса лечения у 70% детей существенно снизился симптом метеопатии, что свидетельствует об улучшении качества жизни.

Детям рекомендовано принимать БАДы по согласованию и под наблюдением врача-педиатра. Линейка препаратов «Зайчонок» рекомендована при гиперактивности и раздражительности, повышенной нервозности, плаксивости и капризах, нарушениях сна, трудностях с засыпанием, повышенных нагрузках и стрессах, в период адаптации

к детскому саду и школе. Однако, прежде чем давать детям какие-либо добавки, необходимо проконсультироваться с врачом, чтобы не пропустить серьезного заболевания, избежать неблагоприятных последствий для здоровья, аллергических реакций и негативного взаимодействия с другими добавками или лекарствами.

Заключение

За последние несколько десятилетий психическое здоровье детей стало серьезной проблемой. Использование альтернативной медицины может быть полезным при различных нарушениях психического здоровья. Применение комплексного подхода к терапии, включающего растительные средства и лекарственные препараты при лечении детской тревожности, стрессе и других психических нарушениях, может повысить эффективность лечения, уменьшить дозы лекарственных препаратов, снизить риски зависимости и развития нежелательных явлений.

Список литературы / References

1. Bitsko RH, Claussen AH, Lichstein J, Black LI, Jones SE, Danielson ML et al. Contributor. *Mental Health Surveillance Among Children – United States, 2013–2019*. *MMWR Suppl.* 2022 Feb 25; 71 (2): 1–42. DOI: 10.15585/mmwr.su7102a1
2. Cree RA, Bitsko RH, Robinson LR, Holbrook JR, Danielson ML, Smith C et al. *Health Care, Family, and Community Factors Associated with Mental, Behavioral, and Developmental Disorders and Poverty Among Children Aged 2–8 Years – United States, 2016*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018 Dec 21; 67 (50): 1377–1383. DOI: 10.15585/mmwr.mm6750a1
3. Ghandour RM, Sherman LJ, Vladutiu CJ, Ali MM, Lynch SE, Bitsko RH et al. *Prevalence and Treatment of Depression, Anxiety, and Conduct Problems in US Children*. *J. Pediatr.* 2019 Mar; 206: 256–267. e3. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.09.021
4. *Children and the Use of Complementary Health Approaches*. NCCIH. <https://www.nccih.nih.gov/health/children-and-the-use-of-complementary-health-approaches>
5. Gardiner P, Kemper KJ. *Herbs in pediatric and adolescent medicine*. *Pediatr Rev.* 2000 Feb; 21 (2): 44–57. DOI: 10.1542/pir.21-2-44
6. Tilburt JC, Kaptchuk TJ. *Herbal medicine research and global health: an ethical analysis*. *Bull World Health Organ.* 2008 Aug; 86 (8): 594–9. DOI: 10.2471/blt.07.042820
7. Amheyer D, Cramer H, Lauche R, Saha FJ, Dobos G. *Herbal Medicine in Children With Respiratory Tract Infection: Systematic Review and Meta-Analysis*. *Acad Pediatr.* 2018 Jan-Feb; 18 (1): 8–19. DOI: 10.1016/j.acap.2017.06.006
8. Amsterdam JD, Li QS, Xie SX, Mao JJ. *Putative Antidepressant Effect of Chamomile (Matricaria chamomilla L.) Oral Extract in Subjects with Comorbid Generalized Anxiety Disorder and Depression*. *J. Altern. Complement Med.* 2020 Sep; 26 (9): 813–819. DOI: 10.1089/acm.2019.0252
9. Some F.M., Tabarai M., Alimadady H., Rahimi R., Sepidarkish M., Karimi M. *Efficacy of Matricaria chamomilla L. in infantile colic: A double blind, placebo controlled randomized trial*. *J. Pharm. Res. Int.* 2019; 31: 1–11. DOI: 10.9734/jpri/2019/v31i630385
10. Miraj S, Rafieian-Kopaei, Kiani S. *Melissa officinalis L: A Review Study With an Antioxidant Prospective*. *J. Evid. Based. Complementary Altern. Med.* 2017 Jul; 22 (3): 385–394. DOI: 10.1177/2156587216663433
11. Kennedy DO, Little W, Scholey AB. *Attenuation of laboratory-induced stress in humans after acute administration of Melissa officinalis (Lemon Balm)*. *Psychosom Med.* 2004 Jul-Aug; 66 (4): 607–13. DOI: 10.1097/01.psy.0000132877.72833.71
12. Cases J, Ibarra A, Feuillère N, Roller M, Sukkar SG. *Pilot trial of Melissa officinalis L. leaf extract in the treatment of volunteers suffering from mild-to-moderate anxiety disorders and sleep disturbances*. *Med. J. Nutrition.* 2011 Dec; 4 (3): 211–218. DOI: 10.1007/s12349-010-0045-4
13. *European Medicines Agency. Assessment Report on Passiflora Incarnata L. herba*. Volume 22 *European Medicines Agency; Amsterdam, The Netherlands*: 2014.
14. Akhondzadeh S, Naghavi HR, Vazirian M, Shayeganpour A, Rashidi H, Khani M. *Passiflora in the treatment of generalized anxiety: a pilot double-blind randomized controlled trial with oxazepam*. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2001 Oct; 26 (5): 363–7. DOI: 10.1046/j.1365-2710.2001.00367.x
15. Janda K, Wojtkowska K, Jakubczyk K, Antoniewicz J, Skonieczna-Żydecka K. *Passiflora incarnata in Neuropsychiatric Disorders: A Systematic Review*. *Nutrients.* 2020 Dec 19; 12 (12): 3894. DOI: 10.3390/nu12123894
16. Akhondzadeh S, Mohammadi M., Momeni F. *Passiflora incarnata in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents*. *Therapy.* 2005; 2 (4): 609–614. DOI: 10.2217/14750708.2.4.609
17. Movafegh A., Alizadeh R., Hajimohamadi F., Esehani F., Nejafar M. *Preoperative oral Passiflora Incarnata reduces anxiety in ambulatory surgery patients: A double-blind, placebo-controlled study*. *Anesth. Analg.* 2008; 106: 1728–1732. DOI: 10.1213/ane.0b013e318172c3f9
18. Mechan AO, Fowler A, Seifert N, Rieger H, Wöhrl T, Etheve S et al. *Monoamine reuptake inhibition and mood-enhancing potential of a specified oregano extract*. *Br. J. Nutr.* 2011 Apr; 105 (8): 1150–63. DOI: 10.1017/S0007114510004940

19. Mesmar J, Abdallah R, Badran A, Maresca M, Baydoun E. *Origanum syriacum* Phytochemistry and Pharmacological Properties: A Comprehensive Review. *Molecules*. 2022 Jul 2; 27 (13): 4272. DOI: 10.3390/molecules27134272
20. Kempinski E. M.B., Vital A. C., De Moraes Pinto L. A. Consumer acceptability of infant food with oregano essential oil by children diagnosed with cerebral palsy. *January 2023 Food Science and Technology (Campinas)*; 43 (5). DOI: 10.1590/fst.106622
21. Abdelhalim A. The effect of *Mentha piperita* L. on the mental health issues of university students: A pilot study. *January 2021. Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research*. 9 (1): 49–57. DOI: 10.56499/jppres20.932_9.1.49
22. Thapa S, Luna RA, Chumpitazi BP, Oezguen N, Abdel-Rahman SM, Garg U et al. Peppermint oil effects on the gut microbiome in children with functional abdominal pain. *Clin. Transl. Sci.* 2022 Apr; 15 (4): 1036–1049. DOI: 10.1111/cts.13224
23. Hammoudi Halat D, Krayem M, Khaled S, Younes S. A Focused Insight into Thyme: Biological, Chemical, and Therapeutic Properties of an Indigenous Mediterranean Herb. *Nutrients*. 2022 May 18; 14 (10): 2104. DOI: 10.3390/nu14102104
24. Singletery K. Thyme. History, Applications, and Overview of Potential Health Benefits. *Nutrition Today*. 51 (1): 40–49. *January/February 2016*. | DOI: 10.1097/NT.000000000000139
25. ЕМА/НМРС/342334/2013. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on *Thymus vulgaris* L., *vulgaris zygis* L., herba. 12 November 2013. Based on Article 16d(1), Article 16f and Article 16h of Directive 2001/83/EC as amended. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report>
26. Ghazanfarpour M., Mohammadzadeh F., Shokrollahi P., Khadivzadeh T. Effect of *Foeniculum vulgare* (fennel) on symptoms of depression and anxiety in postmenopausal women: a double-blind randomised controlled trial. *Journal of obstetrics and gynaecology*. Sept. 2017; 38: 1, 121–126. DOI: 10.1080/01443615.2017.1342229
27. Kishore R.N., Anjaneyulu N., Naga Ganesh M., Sravya N. Evaluation of anxiolytic activity of ethanolic extract of *Foeniculum vulgare* in mice model. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2012; 4 (3): 584–586.
28. Wang C, Preisser J, Chung Y, Li K. Complementary and alternative medicine use among children with mental health issues: results from the National Health Interview Survey. *BMC Complement Altern Med*. 2018 Aug 29; 18 (1): 241. DOI: 10.1186/s12906-018-2307-5
29. Мануйлов Б. М., Ильенко Л. И., Романов Б. К. Основы современной фитотерапии: учеб. пособие, 2-е изд. М.: Издание Ломоносов, 2023. 471 с. *Manuilov B. M., Ilyenko L. I., Romanov B. K. Fundamentals of modern phytotherapy/ textbook, 2nd ed. M.: Lomonosov's Edition, 2023. 471 p.*
30. Файзуллина Р. А., Самороднова Е. А., Шошина Н. К. Возможности фитотерапии в педиатрической практике. *Практическая медицина*. 2009; 39: 84–88. *Faizullina R. A., Samorodnova E. A., Shoshina N. K. The possibilities of phytotherapy in pediatric practice/ Practical medicine*. 2009; 39: 84–88.

Статья поступила / Received 22.02.24
 Получена после рецензирования / Revised 04.03.24
 Принята в печать / Accepted 05.03.24

Сведения об авторах

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

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

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

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

About authors

Ilyenko Lydia I., DM Sci (habil.), professor, dean of Faculty of Pediatrics, head of Dept of Hospital Pediatrics No. 2 of the Faculty of Pediatric¹.
 E-mail: vrach315@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-8375-4569

Orlova Natalia V., DM Sci (habil.), professor at Dept of Faculty Therapy¹.
 E-mail: vrach315@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4293-3285

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

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

Для цитирования: Ильенко Л.И., Орлова Н.В. Фитотерапия при стрессе у детей с трех лет. *Медицинский алфавит*. 2024; (13): 7–13. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-13-7-13>

For citation: Ilyenko L.I., Orlova N.V. Phytotherapy for stress in children from the age of three. *Medical alphabet*. 2024; (13): 7–13. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-13-7-13>



Анемия хронических заболеваний

Н. В. Орлова¹, Н. Д. Карселадзе²

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

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

РЕЗЮМЕ

Анемия хронических заболеваний является одним из самых распространенных заболеваний и оказывает значительное влияние на прогноз и смертность. В статье рассматриваются актуальность, патогенез, клинические проявления, лабораторная диагностика, лечение анемии хронических заболеваний. Лечение анемии зависит от степени тяжести и заболевания, осложнением которого она является. Рассматривается анемия при онкологических заболеваниях, хронической болезни почек, хронической сердечной недостаточности, циррозе печени, целиакии и др. Терапия, направленная на восполнение дефицита железа, включает переливание эритроцитарной массы, стимуляторы эритропоэтина, железосодержащие препараты. По данным обзора литературы представлена информация об особенностях ведения больных с анемией при различных хронических заболеваниях, дан обзор современного подхода к ферротерапии и ее осложнениям. Представлена информация о новой форме перорального железа – сукросомальное железо (СидерАЛ® Форте), которое хорошо переносится и обладает высокой биодоступностью. Приведен обзор клинических исследований, подтверждающих эффективность и безопасность применения перорального сукросомального железа.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: анемия, хронические заболевания, лечение, препараты железа, сукросомальное железо.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Anemia of chronic diseases

N. V. Orlova¹, N. D. Karseladze²

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Medical Center of the Airport of the MOW, Russia

SUMMARY

Anemia of chronic diseases is one of the most common diseases and has a significant impact on prognosis and mortality. The article discusses the relevance, pathogenesis, clinical manifestations, laboratory diagnostics, and treatment of anemia of chronic diseases. The treatment of anemia depends on the severity and the disease of which it is a complication. Anemia is considered in oncological diseases, chronic kidney disease, chronic heart failure, cirrhosis of the liver, celiac disease, etc. Therapy aimed at replenishing iron deficiency includes transfusion of erythrocyte mass, erythropoietin stimulants, iron-containing drugs. According to the literature review, information is provided on the peculiarities of managing patients with anemia in various chronic diseases, an overview of the modern approach to ferrotherapy and its complications is given. Information is provided on a new form of oral iron – Sucrosomal iron (SiderAL Forte), which is well tolerated and has high bioavailability. A review of clinical studies confirming the efficacy and safety of oral Sucrosomal iron is presented.

KEYWORDS: anemia, chronic diseases, treatment, iron preparations, sucrosomal iron.

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

Анемия входит в число одних из самых распространенных заболеваний в мире. По данным ВОЗ, анемией страдает каждый четвертый человек, а общее число больных с анемией превышает 2 млрд. Наиболее распространенным вариантом является железодефицитная анемия, на которую приходится 90 % всех случаев. На втором месте по распространенности находится анемия хронических заболеваний (АХЗ), частота встречаемости которой среди анемий составляет около 27%. АХЗ ассоциирована с наличием патологических состояний, включая инфекции, воспалительные состояния и злокачественные новообразования. Встречаемость АХЗ увеличивается с возрастом и составляет после 85 лет более 20 % у женщин и 25 % у мужчин. Относительно низкие концентрации гемоглобина часто расцениваются врачами как признак, не имеющий клинического значения, или как маркер основного хронического заболевания, не имеющего независимого влияния на здоровье. В то же время у пожилых пациентов АХЗ необходимо дифференцировать с алиментарной железодефицитной

анемией, которую имеют до 34 % пациентов, а также с желудочно-кишечным кровотечением. Анемия может являться первым признаком злокачественного заболевания. Как показывает практика, почти у 35 % пациентов причину железодефицитной анемии установить не удастся. В связи с наличием у пожилых пациентов полиморбидной патологии причинами АХЗ могут быть несколько факторов, таких как хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, метаболические нарушения [1].

Анемия оказывает значительное влияние на прогноз заболевания и смертность. Исследования свидетельствуют, что анемия даже легкой степени ассоциирована со снижением качества жизни и когнитивными нарушениями. Изучение здоровья 10 110 жителей Италии в возрасте от 65 до 84 лет показало, что у пожилых людей анемия легкой степени имеет широкое распространение и часто не диагностируется. У пожилых людей, страдающих АХЗ, риск смертности и госпитализации увеличивается в пять раз [2].

Выделяют три основных патогенетических механизма развития АХЗ: сокращение продолжительности жизни эритроцитов; нарушение пролиферации эритроидных клеток-предшественников; повышенное поглощение и удержание железа в клетках ретикулоэндотелиальной системы. Во всех механизмах развития АХЗ принимает участие воспаление. Повышенные концентрации воспалительного цитокина интерлейкин-1 (IL-1), продуцируемого активированными макрофагами, могут усиливать способность макрофагов поглощать и разрушать эритроциты. Ингибирующее действие на костный мозг воспалительных цитокинов приводит к нарушению выработки эритропоэтина. Эритропоэтин является наиболее важным гормоном, индуцирующим эритропоэз. Уровень эритропоэтина в плазме у пациентов с анемией, страдающих АХЗ, часто бывает низким по сравнению с концентрацией гемоглобина в крови. Провоспалительные цитокины влияют на метаболизм железа, особенно на обмен железа и синтез ферритина, вызывая снижение железа в сыворотке крови без признаков дефицита железа. Исследования патогенеза выявили особую роль гепцидина в развитии АХЗ. АХЗ и повышенные уровни гепцидина были обнаружены при заболеваниях, характеризующихся явным воспалением, таких как ревматоидный артрит, абсцесс и сепсис. Гепцидин тесно взаимосвязан с факторами воспаления. Повышение экспрессии гепцидина приводит к тяжелому дефициту железа. Гепцидин индуцирует деградацию ферропортина, являющегося транспортером железа, снижает кишечную абсорбцию железа и блокирует мобилизацию железа из гепатоцитов и макрофагов, что в конечном счете приводит к снижению уровня железа в сыворотке крови [3].

Наиболее часто встречается АХЗ легкой и средней степени тяжести. АХЗ является нормохромной нормоцитарной анемией, характеризующейся низким содержанием железа и нормально-низким уровнем трансферрина при нормальном или повышенном ферритине. Количество ретикулоцитов снижено, что является проявлением недостаточного производства эритроцитов. Гипоферремия сопровождается достаточным запасом железа в ретикулоэндотелиальной системе и снижением насыщения железом трансферрина. Со временем анемия может стать более тяжелой, при этом микроцитарные и гипохромные эритроциты будут свидетельствовать об истинном дефиците железа. При наличии сопутствующей железodefицитной анемии в крови наблюдается микроцитоз и отмечается выраженное снижение гемоглобина. При заболеваниях, сопровождающихся выраженным воспалением, сывороточный ферритин и трансферрин могут не иметь диагностического значения, т.к. их уровни будут обусловлены острофазовой реакцией, реактантами которой они являются. При коморбидных состояниях, таких как сопутствующие целиакия и гастрит, анемия усугубляется нарушением всасывания железа. Многофакторный дефицит железа определяется при злокачественных заболеваниях. Наряду с воспалением и нарушением всасывания, анемии может способствовать раковая анорексия с дефицитом потребления железа.

В ведении пациентов с АХЗ рассматриваются два направления: лечение основного заболевания и восполнение дефицита железа. Улучшение соматического статуса и снижение воспалительных реакций часто приводят к увеличению гемоглобина, что показано на примере ревматоидных заболеваний, хронической сердечной недостаточности, инфекционных болезней. Однако даже при достижении ремиссии состояние АХЗ значительно влияет на прогноз, что требует ее контроля и коррекции [4].

Лечение АХЗ зависит от степени выраженности анемии. При тяжелой и жизнеугрожающей анемии для быстрого повышения уровня гемоглобина применяется переливание эритроцитарной массы. Исключение составляют больные хронической болезнью почек и онкологические больные. В данном случае коррекция анемии нуждается в многократных переливаниях, что, в свою очередь, может привести к перегрузке железом и сенсбилизации к антигенам HLA.

Лечение анемии при хронической болезни почек является сложным процессом, особенно в терминальных стадиях. Основу лечения составляет замещение эритропоэтина, который вырабатывается почками. Стимуляторы эритропоэтина включают рекомбинантный человеческий эритропоэтин и его препараты с увеличенным периодом полувыведения. Пациентам с хронической болезнью почек и анемией при насыщении трансферрина ниже 20% и уровне ферритина ниже 100 нг/мл рекомендуется назначение препаратов железа для поддержания уровня насыщения трансферрина выше 20% и ферритина выше 100 нг/мл. Пациентам в додиализной стадии хронической болезни почек или находящимся на перитонеальном диализе следует назначать оральные препараты железа. Пациентам на гемодиализе показаны внутривенные препараты железа. Пациентам с хронической болезнью почек и анемией ниже 100 г/л рекомендуется назначение эритропоэтин стимулирующих препаратов для достижения целевого уровня гемоглобина. До начала лечения следует исключить все корректируемые причины анемии, в том числе дефицит железа и воспалительный процесс. При терминальной стадии хронической болезни почек чувствительность [УзМ1] к терапии эритропоэтином снижается. Резистентность к эритропоэтину при заболеваниях почек связана с повышенной смертностью. Исследование Ashby DR et al. на примере 44 пациентов с тяжелой хронической болезнью почек выявило, что повышенный уровень гепцидина был связан с анемией, но при этом дозы вводимого эритропоэтина отрицательно коррелировали с гепцидином. Исследователи предположили, что эритропоэтин подавляет уровни гепцидина. Последующее лечение эритропоэтином в исследовании привело к снижению уровня гепцидина [5].

Некоторые пациенты с АХЗ плохо реагируют на препараты, стимулирующие эритропоэз, и для достижения целевого уровня гемоглобина требуются высокие дозы. Исследование с участием 4038 пациентов с диабетом, хроническим заболеванием почек и анемией выявило более высокую частоту неблагоприятных исходов, таких как сердечно-сосудистые события, инсульт, прогрессирование онкологических заболеваний и смерть, у пациентов, получающих высокие дозы стимуляторов эритропоэза.

В группе пациентов, получавших стимуляторы эритропоэза, наблюдалось лишь незначительное улучшение утомляемости по сравнению с группой плацебо. Был сделан вывод, что риск терапии перевешивает потенциальные выгоды от лечения [6]. В настоящее время разрабатываются новые стратегии лечения АХЗ, направленные на снижение продукции гепцидина и увеличение активности ферропортина для повышения биодоступности пищевого и депонированного железа, а также снижения риска нежелательных явлений внутривенного введения железа и препаратов, стимулирующих эритропоэз [7].

В связи с полученными результатами проведенных исследований тактика ведения АХЗ претерпевает трансформацию. Наряду с применением стимуляторов эритропоэтина вновь рассматривается целесообразность применения препаратов железа. Руководство «Заболевания почек: улучшение глобальных результатов» (KDIGO) предлагает корректировать дефицит железа до начала эритропоэтин стимулирующей терапии, а также считает целесообразным лечение препаратами железа у пациентов с нормальным балансом железа для повышения уровня гемоглобина [8].

При АХЗ ингибирующее действие железа на провоспалительные цитокины обладает дополнительной терапевтической эффективностью. Железо можно вводить перорально или внутривенно. Многие пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника не реагируют на пероральное введение традиционного (двух- и трехвалентного) железа из-за нарушения его всасывания, что заставляет обратить внимание на внутривенную терапию. Терапия проводится препаратами железа в случаях, когда АХЗ обусловлена истинным дефицитом железа. Заместительную терапию железом следует также рассмотреть у пациентов с АХЗ, которые не реагируют на терапию препаратами, стимулирующими эритропоэз, из-за функционального дефицита железа. Показано, что коррекция функционального дефицита железа с помощью внутривенного введения препаратов железа позволяет улучшить эффект стимуляторов эритропоэза и снизить их необходимую дозировку. Внутривенно препараты железа вводятся в виде нагрузочной дозы. Иногда используются препараты железа для внутримышечного введения, но их необходимо вводить в виде глубокой внутримышечной инъекции с использованием техники Z (зигзаг) [9].

В настоящее время нет однозначного мнения о преимуществе внутривенного введения препаратов железа над пероральным. Пероральные препараты традиционного железа имеют низкую стоимость и простоту приема. Однако прием препаратов двухвалентного железа приводит к избыточному накоплению его в клетках кишечника, их быстрой гибели и развитию существенного количества побочных эффектов [10]. Наиболее распространенные нежелательные явления, сопровождающие ферротерапию, – тошнота, боль в животе, понос, диарея, изменения стула, диспепсия, рвота, гастрит, язвенное поражение пищевода, стеноз пищевода, метеоризм, окрашивание зубов (при неправильном использовании таблеток), язвы в полости рта. Терапия традиционными пероральными препаратами

железа может быть ограничена при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, снижающих абсорбцию препаратов. Наиболее тяжелым нежелательным явлением внутривенной коррекции железа является анафилактический шок, поэтому трансфузию рекомендовано проводить в условиях реанимации. Внутривенное введение препаратов железа может приводить к дополнительному повреждению почек, провоцировать гиперферремию, способствовать развитию инфекционных осложнений. Внутривенное назначение препаратов рекомендовано при невозможности или неэффективности лечения традиционными пероральными препаратами.

Возможные нежелательные события, связанные с пероральным приемом препаратов железа, относятся к традиционным (двух- и трехвалентным) препаратам. Новая форма перорального железа – сукросомальное железо (СидерАЛ® Форте) представляет собой инновационный пероральный препарат, в котором железа пирофосфат защищен фосфолипидным бислоем и сукресторным матриксом (сукросомой). На сегодняшний день в исследованиях *in vitro* было установлено, что сукросомальное железо в основном поглощается в виде везикулоподобной структуры, минуя обычный путь всасывания железа. Благодаря этому сукросомальное железо по сравнению с традиционными солями железа хорошо переносится и обладает высокой биодоступностью. Присутствие сукрестора придает сукросомальному железу свойства резистентности к действию желудочного сока, что было продемонстрировано в исследованиях *in vitro*: при различном времени переваривания (от 30 до 120 мин.) выделение трехвалентного железа из сукросомального железа было очень низким (<5%) по сравнению с таковым у препарата железа, не содержащего сукрестора (75–85%) [11].

Сукросомальное железо проникает неповрежденным через кислотный барьер желудочного сока и достигает тонкой кишки. В кишечнике М-клетки из-за низкого содержания в них лизоцима поглощают сукросомальное железо без участия транспортеров. В дальнейшем сукросома инкорпорируется путем эндоцитоза из макрофагов и через лимфатический поток достигает в неповрежденном виде гепатоцитов. Сукросомальная защита позволяет железу преодолевать кислую среду желудка, предотвращая преждевременное разрушение лекарственного вещества и/или его инактивацию, и всасываться непосредственно в кишечнике. Этот механизм обеспечивает большую биодоступность сукросомального железа, уменьшает побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта.

Одной из главных особенностей данной формы железа является независимость от регуляторного влияния гепцидина. Это связано с тем, что при выходе из М-клеток сукросомальное железо попадает в кровь не через ферропортиновые ворота, а через лимфатическую систему [10].

Несколько лет назад под термином «липосома» понимали наносферу, состоящую из ядра, представленного пирофосфатом железа, покрытого двумя слоями фосфолипидов. Все уникальные свойства СидерАЛ® Форте объясняли липосомальной структурой, не придавая значения

«сукрестору» – наружной оболочке из эфира сахарозы. Однако в ходе научных исследований было выявлено, что сукрестор имеет большое значение в обеспечении устойчивости липосомы, защищая ее от действия желудочного сока. Тем самым обеспечивается высокая биодоступность наночастицы. Ученые предложили дать новое название липосоме, «обернутой» в сукрестор – «сукросома». Технология производства сукросомального железа и сам термин «Сукросомальное® Железо» были запатентованы компанией-производителем СидерАЛ® Форте. В литературе в зависимости от года публикации в описании данной формы железа можно встретить оба термина.

Абсорбция или биодоступность липосомального пиррофосфата железа в 3,5 раза выше, чем свободного пиррофосфата железа, в 2,7 раза выше, чем сульфата железа, и в 4,1 раза выше в сравнении с глюконатом железа [12].

Проведенное рандомизированное открытое контролируемое исследование с участием 99 пациентов с хронической болезнью почек продемонстрировало, что липосомальное железо столь же эффективно, как и внутривенное железо, при лечении железодефицитной анемии у пациентов с хронической болезнью почек. Кратковременная терапия внутривенным введением железа приводила к более быстрому повышению гемоглобина по сравнению с липосомальным железом, хотя конечное повышение гемоглобина было сходным при любом лечении; разница между группами была статистически значимой в первый месяц и исчезала к концу лечения. Частота нежелательных явлений была значительно ниже в группе перорального приема ($p < 0,001$), а приверженность к лечению была одинаковой в обеих группах [13].

Эффективность и безопасность применения перорального сукросомального железа была продемонстрирована при лечении анемии, обусловленной химиотерапией, в исследовании, проведенном Mafodda A. et al. При анемии, являющейся следствием химиотерапии, стандартно применяются стимуляторы эритропоэза. Наиболее эффективными зарекомендовали схемы с дополнительным включением внутривенного железа. В исследовании проводилось сравнение эффективности применения перорального введения сукросомального железа и внутривенного введения железа у онкологических больных с анемией, получающих химиотерапию и дарбэпоэтин альфа. В исследовании также оценивались безопасность, необходимость переливания крови и качество жизни. Результаты показали, что пероральное введение сукросомального железа обеспечивало аналогичное повышение уровня гемоглобина, как и при внутривенном введении. Отмечена более высокая переносимость сукросомального железа без побочных эффектов, характерных для внутривенного введения железа. 71 % пациентов, получавших железо внутривенно, достигли эритропоэтического ответа по сравнению с 70 % пациентов, получавших железо перорально. При применении сукросомального железа у пациентов с анемией, связанной с химиотерапией, было отмечено среднее повышение уровня Hb на 2,2 г/дл и улучшение показателей качества жизни, что соответствовало показателям при внутривенном лечении [14].

В 2004 году исследование ЕСАМ задокументировало, что анемия осталась невылеченной у более чем 61 % больных раком. Barni S. et al. предложили использование сукросомального железа в качестве профилактической меры для предотвращения анемии у онкологических больных, получавших химиотерапию, а также в качестве поддерживающей терапии для снижения утомляемости и улучшения качества жизни у пациентов с запущенным раком предстательной железы и метастазами в кости [15]. Эффективность сукросомального железа также была подтверждена у молодых пациентов с запущенной стадией лимфомы Ходжкина. Прием перорального сукросомального железа хорошо переносился и поддерживал уровень гемоглобина выше нормы [16].

Применение липосомального железа позволяет преодолеть проблему нарушения всасывания перорального железа при наличии воспалительных заболеваний кишечника. Около 20 % пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника прерывают терапию из-за побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. Результаты исследования по применению инновационной формы перорального железа показывают, что уровень гемоглобина выше у пациентов, получавших липосомальное железо, чем у пациентов, получавших сульфат железа. У трети пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и анемией, получавших липосомальное железо, показатели нормализовались через 12 недель, при этом среднее повышение гемоглобина составило от 11,1 до 11,8 г/дл ($p=0,0023$). Кроме того, средняя оценка в анкете по качеству жизни при воспалительных заболеваниях кишечника на фоне проводимой ферротерапии улучшилась с 61,2 до 66,8 балла. Была отмечена приверженность >90 %. Таким образом, липосомальное железо может быть полезно тем пациентам, которые не переносят классические готовые дозы перорального железа. Пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника обычно чаще резистентны к пероральной терапии и демонстрируют низкую комплаентность. В проведенном исследовании липосомальное железо показало отличную комплаентность и приверженность лечению [17].

Сукросомальное железо также было эффективным у пожилых пациентов, хорошо переносилось и приводило к значительному улучшению состояния при анемии без побочных эффектов, что способствовало улучшению качества жизни. Было обнаружено, что сукросомальное железо более эффективно, чем сульфат железа, в повышении уровня гемоглобина и снижении маркеров воспаления при коррекции анемии хронического воспалительного характера [18].

Пациенты с целиакией часто страдают железодефицитной анемией, в связи с чем им показан прием препаратов железа. Однако непереносимость сульфата железа и атрофия двенадцатиперстной кишки снижают эффективность лечения. Оценка применения новой формы сукросомального железа проводилась в дозе 30 мг железа в день у пациентов с целиакией и непереносимостью сульфата железа. Группу сравнения составили

пациенты, впервые получавшие сульфат железа (105 мг/день). Через 90 дней лечения в обеих группах наблюдалось увеличение уровня гемоглобина по сравнению с исходным уровнем (+10,1% и +16,2% для сукросомальной и сульфатной групп соответственно), а также значительное улучшение всех параметров железа без статистической разницы между двумя группами. Пациенты, получавшие сукросомальное железо, сообщили о меньшей выраженности абдоминальных симптомов, таких как боли в эпигастрии, вздутие живота и запоры, а также о более высоком улучшении общего самочувствия (+33% против +21%) по сравнению с группой сульфата железа. Сукросомальное железо может быть эффективным в обеспечении добавок железа в трудно поддающихся лечению группах населения, таких как пациенты с заболеваниями кишечника, железодефицитной анемией и непереносимостью сульфата железа [19].

Применение липосомального железа было эффективно у пациентов с анемией при наличии других хронических заболеваний: цирроз печени, вирусный гепатит С, сахарный диабет II типа, аутоиммунные заболевания, анемия у пожилых больных. В проведенных исследованиях применение даже высоких доз липосомального железа не сопровождалось нежелательными явлениями [12].

Дефицит железа и анемия широко распространены у пациентов с ХСН. При застойной сердечной недостаточности анемия поражает почти 50% пациентов и независимо связана с плохими клиническими исходами, влияя на физическую работоспособность, качество жизни и риск смертности. Установлено, что снижение физической работоспособности происходит параллельно со снижением уровня гемоглобина. Патофизиология анемии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью многофакторна. Помимо дефицита железа, также играют роль другие факторы, такие как гемодилюция, воспаление, дисбактериоз, алиментарный дефицит, применение сердечно-сосудистых препаратов (антиагреганты, антикоагулянты), сопровождающееся риском кровотечений. Хроническая сердечная недостаточность обуславливает повышение выработки воспалительных цитокинов, главным образом TNF- α и IL-6, которые связаны с недостаточной выработкой эндогенного эритропоэтина в ответ на анемию, подавленным эритропоэтическим ответом предшественников эритроцитов и повышенным синтезом гепцидина. Гепцидин высвобождается печенью в ответ на воспалительные стимулы и ингибирует всасывание железа в кишечнике наряду с секвестрацией железа в ретикуло-эндотелиальной системе макрофагов, что приводит к неэффективному эритропоэзу [20]. Европейским обществом кардиологов рекомендовано у пациентов с хронической сердечной недостаточностью контролировать уровень гемоглобина и железа, а также лечение при выявленном дефиците железа [21].

Заместительная терапия железом улучшает состояние больных, сердечную функцию и толерантность к физической нагрузке, что приводит к улучшению качества и продолжительности жизни. Железо необходимо не только

для эритропоэза, но и для использования кислорода при производстве энергии (дыхательная цепь) в клетках скелетных и сердечных мышц [22].

Однако, как показывают исследования, пероральная терапия железом малоэффективна у больных с застойной сердечной недостаточностью. Применение перорального полисахарида железа (150 мг два раза в день в течение 16 недель) в исследовании IRONOUT с участием 225 пациентов не улучшало способность к физической нагрузке, включая пиковое потребление кислорода на 2-минутной и 6-минутной дистанции ходьбы, а также на показатели качества жизни. В отличие от предыдущих исследований с внутривенным восполнением запасов железа, в этом исследовании пероральная терапия железом привела к минимальному улучшению запасов железа, что указывает на отсутствие клинической пользы от способа введения, а не от стратегии восполнения запасов железа [23]. В то же время применение перорального сукросомального железа хорошо переносится и улучшает способность к физической нагрузке и качество жизни у пациентов с анемией на фоне сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка. Данные результаты были получены в нерандомизированном открытом исследовании с включением 25 пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса, получавших сукросомальное железо 28 мг ежедневно в течение 3 месяцев, по сравнению с 25 пациентами, включенными в группу контроля (плацебо). Различий в исходных характеристиках между группами не было. Через 3 месяца прием сукросомального железа ассоциировался со значительным увеличением уровней гемоглобина, сывороточного железа и сывороточного ферритина (все $p \leq 0,001$), а также значительным улучшением показателей 6-минутной ходьбы. Данные различия сохранялись через 6 месяцев после терапии [24].

В отечественном исследовании с целью оценки возможности использования препаратов железа с гепцидин-независимым механизмом у пациентов с ХСН и анемией был использован препарат сукросомального железа в дозе 60 мг элементарного железа в день в течение 3 месяцев. Отмечено, что использование сукросомального железа достоверно повышает эритроцитарные показатели и уровень ферритина сыворотки. Сукросомальное железо способствует эффективному лечению анемии и коррекции дефицита железа у больных с ХСН и может быть рекомендовано для использования в широкой клинической практике [25].

Применение сукросомального железа показало свою эффективность в коррекции дефицита железа у больных с легочной артериальной гипертензией. Добавление препарата в терапию 31 пациента с идиопатической легочной артериальной гипертензией (30 мг железа в день в течение 16 недель) сопровождалось увеличением эритроцитов и ферритина, что было связано со значительным улучшением функциональных возможностей (6-минутная дистанция ходьбы) и тенденцией к снижению систолического давления в легочной артерии, чего не наблюдалось в контрольной группе [26].

Заключение

Анемия хронических заболеваний имеет широкое распространение среди пациентов. Коррекция анемии значительно улучшает качество жизни и ее продолжительность у данной категории больных. Нарушение всасывания железа и побочные эффекты ограничивают возможности пероральной ферротерапии. По сравнению с традиционными пероральными солями железа сукусомальное железо показывает большую эффективность (лучшее восстановление гемоглобина и/или пополнение запасов железа при более низких дозах). Сукусомальное железо эффективно при рефрактерной анемии и сопоставимо с инъекционным путем введения, включая внутривенный. Применение сукусомального железа практически не вызывает побочных эффектов, что повышает приверженность к лечению. Эффекты сукусомального железа делают его перспективным альтернативным препаратом в лечении анемии хронических заболеваний.

Список литературы / Reference

1. Poggiali E, Migone De Amicis M, Motta I. Anemia of chronic disease: a unique defect of iron recycling for many different chronic diseases. *Eur. J. Intern. Med.* 2014 Jan; 25 (1): 12–7. DOI: 10.1016/j.ejim.2013.07.011
2. Clerico M, Tempia P, Guala A, Fasolo G, Lucca U. Association of mild anemia with hospitalization and mortality in the elderly: the Health and Anemia population-based study. *Haematologica.* 2009 Jan; 94 (1): 22–8. DOI: 10.3324/haematol.13449
3. Ferrucci L, Semba RD, Guralnik JM, Ershler WB, Bandinelli S, Patel KV et al. Proinflammatory state, hepcidin, and anemia in older persons. *Blood.* 2010 May 6; 115 (18): 3810–6. DOI: 10.1182/blood-2009-02-201087
4. Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, Tindall EA, Fleischmann RM, Weaver AL et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N. Engl. J. Med.* 1997 Jul 17; 337 (3): 141–7. DOI: 10.1056/NEJM199707173370301
5. Ashby DR, Gale DP, Busbridge M, Murphy KG, Duncan ND, Cairns TD et al. Plasma hepcidin levels are elevated but responsive to erythropoietin therapy in renal disease. *Kidney Int.* 2009 May; 75 (9): 976–81. DOI: 10.1038/ki.2009.21
6. Pfeffer MA, Burdman EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU et al. TREAT Investigators. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* 2009 Nov 19; 361 (21): 2019–32. DOI: 10.1056/NEJMoa0907845
7. Sun CC, Vaja V, Babitt JL, Lin HY. Targeting the hepcidin-ferroportin axis to develop new treatment strategies for anemia of chronic disease and anemia of inflammation. *Am J Hematol.* 2012 Apr; 87 (4): 392–400. DOI: 10.1002/ajh.23110
8. Kellum J.A. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury/ Kidney international supplements. 2012; 2. (1): 1–138.
9. Madu AJ, Ughasoro MD. Anaemia of Chronic Disease: An In-Depth Review. *Med Princ Pract.* 2017; 26 (1): 1–9. DOI: 10.1159/000452104
10. Н. И. Стулков, А. А. Гуркина, М. С. Ковальчук, Н. Д. Кислый. Современные представления о механизмах всасывания железа: активаторы, ингибиторы, регуляция, новые возможности оптимизации. *Терапия.* 2023; 9 (4): 119–129. N.I. Stuklov, A. A. Gurkina, M. S. Kovalchuk, N. D. Kislyi. Modern ideas about the mechanisms of iron absorption: activators, inhibitors, regulation, new optimization possibilities. *Therapy.* 2023; 9 (4): 119–129.

11. Gomez-Ramirez S., Brilli E., Tarantino G., Munoz M. Sucrosomial® iron: A new generation iron for improving oral supplementation. *Pharmaceuticals (Basel).* 2018; 11 (4): 97. DOI: 10.3390/ph11040097
12. Malhotra J., Garg R., Malhotra N., Agrawal P. Oral Liposomal Iron: A Treatment Proposal for Anemia. *World J. Anemia.* 2017; 1 (4): 1–6. DOI: 10.5005/jip-journals-10065-0019
13. Pisani A., Riccio E., Sabbatini M., Andreucci M., Del Rio A., Visciano B. Effect of oral liposomal iron versus intravenous iron for treatment of iron deficiency anaemia in CKD patients: a randomized trial. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015 Apr; 30 (4): 645–52. DOI: 10.1093/ndt/gfu357
14. Mafodda A., Giuffrida D., Prestifilippo A., Azzarello D., Giannicola R., Mare M et al. Oral sucrosomial iron versus intravenous iron in anemic cancer patients without iron deficiency receiving darbepoetin alfa: a pilot study. *Support Care Cancer.* 2017 Sep; 25 (9): 2779–2786. DOI: 10.1007/s00520-017-3690-z
15. Barni S., Gascón P., Petrelli F., García-Erce JA, Pedrazzoli P., Rosti G, Giordano G, Mafodda A, Muñoz M. Position paper on management of iron deficiency in adult cancer patients. *Expert Rev Hematol.* 2017 Aug; 10 (8): 685–695. DOI: 10.1080/17474086.2017.1343140
16. Romano A., Conficello C., Motta G., Caruso AL, Chiarenza A., Figuera A et al. Oral Sucrosomial® iron supplementation in patients affected by Hodgkin lymphoma with mild anemia before chemotherapy: an observational study. *Exp. Rev. Hematol.* 2016; 9 (5): 30–31.
17. Indriolo A., Ravelli P. Comparison between liposomal iron and ferrous sulfate in patients with iron deficiency anemia and inflammatory bowel disease. A pilot controlled study. *J. Crohn's Colitis.* 2014 Feb; 8 (5): S289.
18. Nasutia A., Sagristanib M., Sessa F. Oral Sucrosomial® iron (Sideral® Forte) is effective and well tolerated in elderly patients affected by iron deficiency anemia of various origins. *Exp. Rev. Hematol.* 2016; 9 (5): 38, 39.
19. Elli L., Ferretti F., Branchi F., Tomba C., Lombardo V., Scricciolo A et al. Sucrosomial Iron Supplementation in Anemic Patients with Celiac Disease Not Tolerating Oral Ferrous Sulfate: A Prospective Study. *Nutrients.* 2018 Mar 9; 10 (3): 330. DOI: 10.3390/nu10030330
20. Gómez-Ramírez S, Brilli E, Tarantino G, Girelli D, Muñoz M. Sucrosomial® Iron: An Updated Review of Its Clinical Efficacy for the Treatment of Iron Deficiency. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023 Jun 6; 16 (6): 847. DOI: 10.3390/ph16060847
21. Ponikowski P., Voors A. A., Anker S. D., Bueno H., Cleland J. G. F., Coats A. J. S. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2016; 37: 2129–2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
22. Tim Goodnough L, Comin-Colet J, Leal-Naval S, Ozawa S, Takere J, Henry D et al. Management of anemia in patients with congestive heart failure. *Am. J. Hematol.* 2017 Jan; 92 (1): 88–93. DOI: 10.1002/ajh.24595
23. Lewis G. D., Malhotra R., Hernandez A. F., McNulty S.E., Smith A., Felker G. M. et al. Effect of Oral Iron Repletion on Exercise Capacity in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction and Iron Deficiency: The IRONOUT HF randomized clinical trial. *JAMA.* 2017; 317: 1958–1966. DOI: 10.1001/jama.2017.5427
24. Karavidas A., Troganis E., Lazaros G., Balta D., Karavidas I.-N., Polyzogopoulou E. et al. Oral sucrosomial iron improves exercise capacity and quality of life in heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency: A non-randomized, open-label, proof-of-concept study. *Eur. J. Heart Fail.* 2021; 23: 593–597. DOI: 10.1002/ejhf.2092
25. Гуркина А. А., Стулков Н. И., Кислый Н. Д., Гимадиев Р. П., Стрельников А. А. Новые возможности патогенетической коррекции анемии при хронической сердечной недостаточности. *Клиническая медицина.* 2023; 101 (7–8): 387–394. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-7-8-387-394>
- Gurkina A. A., Stuklov N. I., Kislyi N. D., Gimadiev R. R., Strelnikov A. A. New possibilities of pathogenetic correction of anemia in chronic heart failure. *Clinical medicine.* 2023; 101 (7–8): 387–394. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-7-8-387-394>
26. Ghio S., Fortuni F., Capettini A. C., Scelsi L., Greco A., Vullo E. et al. Iron deficiency in pulmonary arterial hypertension: Prevalence and potential usefulness of oral supplementation. *Acta Cardiol.* 2021; 76: 162–167. DOI: 10.1080/00015385.2019.1694760

Статья поступила / Received 28.11.23
Получена после рецензирования / Revised 05.12.23
Принята в печать / Accepted 06.12.23

Сведения об авторах

Орлова Наталья Васильевна, д.м.н., проф., проф. кафедры факультетской терапии педиатрического факультета¹. E-mail: vrach315@yandex.ru. S PIN-код: 8775–1299, ORCID: 0000-0002-4293-3285

Карселадзе Наталья Джимшерова, к.м.н., врач-терапевт². E-mail: karseladze@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8124-109X>

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

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

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

About authors

Orlova Natalia V., DM Sci (habil.), professor at Dept of faculty therapy¹. E-mail: vrach315@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4293-3285

Karseladze Natalia D., PhD Med, general practitioner². E-mail: karseladze@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8124-109X>

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Medical Center of the Airport of the MOW, Russia

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

Для цитирования: Орлова Н. В., Карселадзе Н. Д. Анемия хронических заболеваний. *Медицинский алфавит.* 2024; (13): 14–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-13-14-20>

For citation: Orlova N. V., Karseladze N. D. Anemia of chronic diseases. *Medical alphabet.* 2024; (13): 14–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-13-14-20>



Современные подходы к лечению анемии злокачественных новообразований

А. А. Печерских¹, Т. В. Парфенова¹, Т. В. Пинчук², Н. В. Орлова², Н. Д. Карселадзе³,
А. О. Большепаева², О. А. Парфенова⁴

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 13 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

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

³ Медицинский центр аэропорта Московского авиационного узла, Московская область, Россия

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Анемия у пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) является распространенным сопутствующим состоянием. Развитие анемии при ЗНО имеет многофакторный патогенез, включая воспаление, метастазирование солидных опухолей в костный мозг и вытеснение нормальных ростков кроветворения в костном мозге опухолевыми клетками при гемобластозах, миелосупрессию на фоне химиолучевой терапии, нутритивную недостаточность вследствие анорексии и др. Анемия у онкологических больных снижает качество жизни, ответ на противоопухолевую терапию, увеличивает риск прогрессирования опухоли и является независимым фактором, отрицательно влияющим на выживаемость. В статье рассмотрена тактика ведения пациентов с анемией в соответствии с Клиническими рекомендациями Минздрава России «Анемия при злокачественных новообразованиях», обновленным Руководством по клинической практике ASCO/ASH «Лечение анемии, ассоциированной с раком, эритропоэзстимулирующими препаратами». Представлены результаты клинических исследований, которые свидетельствуют об эффективности применения эритропоэзстимулирующих препаратов (в том числе эпоэтина альфа) в онкологической практике, позволяющих уменьшить необходимость в гемотрансфузиях и повысить уровень гемоглобина у больных с анемией на фоне применения противоопухолевой химиотерапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: злокачественные новообразования, химиотерапия, анемия, эритропоэзстимулирующие препараты, эпоэтин альфа.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern approaches to the treatment of anemia of malignant neoplasms

A. A. Pecherskikh¹, T. V. Parfenova¹, T. V. Pinchuk², N. V. Orlova², N. D. Karseladze³,
A. O. Bolshepaeva², O. A. Parfenova⁴

¹ City Clinical Hospital No. 13 of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³ Medical Center of the Airport of the MOW, Moscow, Russia

⁴ National Medical Research Center Obstetrics, Gynecology and Perinatology the name of Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russia

SUMMARY

Anemia in patients with cancer is a common concomitant condition. The development of anemia in cancer has a multifactorial pathogenesis, including inflammation, metastasis of solid tumors to the bone marrow and displacement of normal hematopoiesis sprouts in the bone marrow by tumor cells in hemoblastosis, myelosuppression against the background of chemo/radiation therapy, nutritional insufficiency due to anorexia, etc. Anemia in cancer patients reduces the quality of life, the response to antitumor therapy, increases the risk of tumor progression and is an independent factor negatively affecting survival. The article discusses the tactics of managing patients with anemia in accordance with the Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation "Anemia in malignant neoplasms" and "Management of Cancer-Associated Anemia With Erythropoiesis-Stimulating Agents: ASCO/ASH Clinical Practice Guideline Update". The results of clinical studies are presented, which indicate the effectiveness of the use of erythropoiesis-stimulating drugs (including epoetin alpha) in oncological practice, which reduce the need for hemotransfusions and increase hemoglobin levels in patients with anemia against the background of antitumor chemotherapy.

KEYWORDS: malignant neoplasms, chemotherapy, anemia, erythropoiesis-stimulating drugs, epoetin alpha.

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

Анемия является актуальной проблемой во время лечения пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) и часто выявляется уже на ранних стадиях заболевания. Ее распространенность, по разным данным, колеблется от 22,7 до 63% и увеличивается после химиотерапии (ХТ) до 89% [1]. По результатам проспективного эпидемиологического исследования, проведенного в 748 онкологических

центрах 24 стран Европы, анемия на момент включения была диагностирована почти у 40% онкологических пациентов. В данном исследовании оценивалась информация о 14912 взрослых пациентах с диагностированными солидными или гематологическими злокачественными новообразованиями, из которых почти треть не получала противоопухолевую терапию. Среди пациентов, получавших химиотерапию, ане-

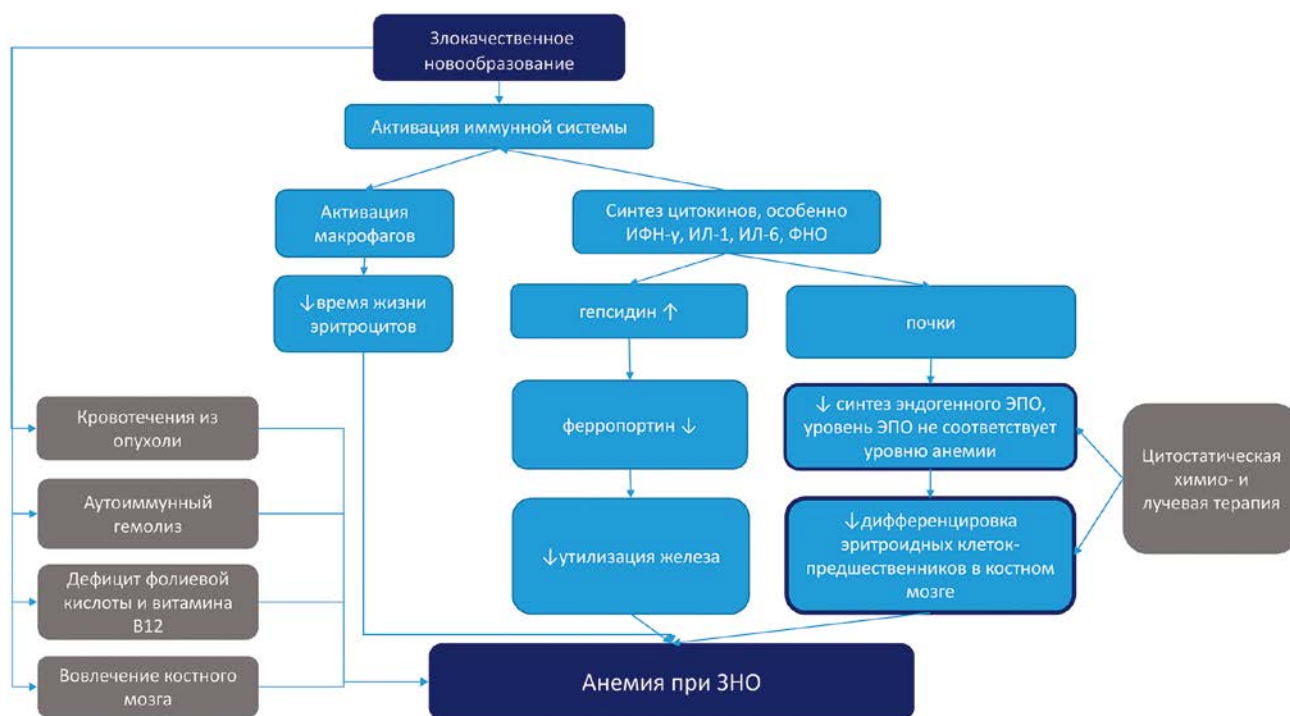


Рисунок. Патогенез развития анемии при ЗНО на основании источников 5, 6

мания была выявлена более чем у 50%. На различных этапах исследования анемия диагностировалась у 67% пациентов. При опухолях женской репродуктивной системы анемия наблюдалась у 81,4% пациентов, при раке легких – у 77%, при гематологических опухолях – у 72,9% [2]. Ludwig H. et al. провели анализ 1528 случаев ЗНО, в результате которого выявили наличие анемии в 33,3%. Почти у трети пациентов была выявлена анемия умеренной и тяжелой степени (29,7% у пациентов с анемией с солидными опухолями и 31,2% у пациентов с гематологическими ЗНО). Распространенность анемии была выше у пациентов, получивших последнюю противоопухолевую ХТ менее чем за 12 недель до обследования, по сравнению с теми, у кого ХТ проводилась более 12 недель назад [3]. Отмечено, что распространенность анемии у больных с ЗНО имеет связь с социально-демографическими факторами, например, возрастом (чаще у пожилых) и полом (чаще у женщин). Кроме того, частота анемии зависела от схемы, дозы и типа ХТ. Увеличению распространенности анемии у больных ЗНО способствовало метастазирование в костный мозг. Анемия при ЗНО снижает качество жизни пациентов и ответ на противоопухолевую терапию [1], увеличивает риск прогрессирования и рецидивирования опухоли, является независимым фактором, отрицательно влияющим на выживаемость [4].

Анемия при ЗНО (D 63.0 – Анемия при новообразованиях) представляет собой один из вариантов анемии хронических заболеваний. В основе ее развития лежит многофакторный процесс, запускаемый взаимодействием между клетками опухоли и иммунной системой. В результате этого взаимодействия образуются различные провоспалительные цитокины, которые влияют на эритропоэз: снижается продукция эритропоэтина (ЭПО) в почках, нарушается метаболизм железа, укорачивается время жизни эритроцитов [5].

Выделяют и другие причины анемии у больных с ЗНО. Так, химиолучевая терапия вызывает миелосупрессию, опухолевые клетки при гемобластозах или метастазы солидных опухолей вытесняют нормальные очаги кроветворения в костном мозге. Причинами анемии у онкологических пациентов могут быть кровотечения (экзогенные кровотечения и внутриопухолевые кровоизлияния), гемолиз (аутоиммунный, микроангиопатический); нутритивная недостаточность железа, фолатов, витамина В12 при раковой анорексии; нарушение функции почек; интеркуррентные заболевания [5].

Зарубежные научные публикации [6] также описывают мультифакторный характер патогенеза анемии при ЗНО. В результате взаимодействия клеток опухоли и иммунной системы происходит активация макрофагов и повышение экспрессии различных цитокинов, особенно ИФН-γ, ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-альфа. Это приводит к недостаточному синтезу эндогенного эритропоэтина и супрессии дифференцировки эритроидных клеток-предшественников, а также нарушению метаболизма железа. ИЛ-6 вызывает повышение синтеза гепсидина (белка, участвующего в метаболизме железа) и снижение синтеза эритропоэтина. Гепсидин вызывает нарушение синтеза другого белка – ферропортина, необходимого для транспорта Fe^{2+} из энтероцитов и макрофагов в кровь.

Подавление эритропоэза при ЗНО связано с комбинацией нескольких факторов: неадекватная продукция эритропоэтина, нарушение обмена железа, в том числе доступности депо железа, повышение активности интерлейкинов, которые способны ингибировать эритропоэз [5, 6] (рис.).

Отметим, что эндогенный человеческий эритропоэтин – это гормон, который синтезируется на 90% почками. В базовом состоянии в организме поддерживается относительно постоянный уровень эндогенного ЭПО.

Основным фактором, стимулирующим повышение синтеза ЭПО, является гипоксия тканей. Две основные функции эритропоэтина – стимуляция пролиферации клеток-предшественников и поддержание их жизнеспособности [6].

Клиническими проявлениями анемии являются постоянная слабость и чувство усталости, головокружение, головные боли (чаще вечером), сердцебиение и одышка при физической нагрузке, шум в ушах, мелькание «мушек» перед глазами. Наряду с раковой интоксикацией эти симптомы значительно ухудшают качество жизни. Основным диагностическим критерием анемии при ЗНО, согласно Клиническим рекомендациям Минздрава России, является снижение концентрации гемоглобина (Hb) в крови менее 110 г/л. Анемия при ЗНО чаще всего бывает нормохромной (среднее содержание Hb в эритроците (MCH) 26–32 пг), нормоцитарной (средний объем эритроцита (MCV) 80–100 фл) и гипопролиферативной (ретикулоциты < 25000/мкл). Значения ферритина могут быть нормальными (30–500 мкг/л) или, чаще всего, повышенными (≥ 500 мкг/л). У пациентов с ЗНО выделяют три степени тяжести анемии: легкая – Hb выше 90 г/л; средняя – Hb в пределах 70–90 г/л; тяжелая – Hb менее 70 г/л [4, 5].

Тактика коррекции анемии отличается при остром и хроническом состоянии. При снижении Hb ниже 70–80 г/л в случае острой постгеморрагической анемии с одномоментным снижением гематокрита менее 25% показано проведение гемотрансфузии. При хронической анемии гемотрансфузии назначаются только в качестве симптоматического лечения при неэффективности основной патогенетической терапии. При показателях концентрации Hb ниже 70–80 г/л и отсутствии клинических признаков и симптомов анемизации показания к гемотрансфузии обсуждаются. Трансфузии могут не потребоваться для хорошо компенсированных пациентов, восстанавливающихся после аплазии, индуцированной ХТ [7]. Основными недостатками гемотрансфузионной терапии являются непродолжительность достигнутого эффекта и необходимость их повторения, риск развития ряда острых и отдаленных осложнений, а также риск инфицирования [8]. Khorana A. A. et al. при анализе последствий гемотрансфузии у 70 542 пациентов с ЗНО выявили развитие венозной тромбоэмболии при переливании эритроцитарной массы у 7,2% и артериальной тромбоэмболии – у 5,2%. Переливание крови также было связано с повышенным риском внутрибольничной смертности (ОШ, 1,34; 95% ДИ 1,29–1,38) [9].

Патофизиологическим методом лечения анемии при ЗНО, в т.ч. у больных, проходящих ХТ, является применение рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рчЭПО). При миелосупрессии, обусловленной ХТ, экзогенное повышение уровня ЭПО ускоряет восстановление эритроидного роста кроветворения. В случае развития почечной недостаточности под действием ХТ происходит снижение синтеза ЭПО почками. При этом введение рчЭПО является заместительной терапией. Результаты исследований показывают, что высокий уровень ЭПО может ингибировать синтез гепсидина путем индукции секреции эритроидных регуляторов в костном мозге. Снижение гепсидина восстанавливает высвобождение железа из депо и из эритроцитов, что приводит к повышению уровня железа [10].

Использование эритропоэстимулирующих препаратов (ЭСП) для лечения анемии повышает уровень Hb и снижает потребность в трансфузии эритроцитов. Американское общество клинической онкологии (ASCO) и Американское общество гематологии (ASH) сформулировали рекомендации по применению ЭСП у пациентов с анемией при ЗНО следующим образом: «В зависимости от клинических обстоятельств ЭСП могут быть предложены пациентам с анемией, связанной с миелосупрессивной ХТ, целью которой не является полное излечение, и у которых уровень Hb снизился менее 100 г/л. ЭСП не следует назначать пациентам с анемией, связанной с миелосупрессивной ХТ, целью которой является полное излечение (например, рак молочной железы на ранней стадии, первая линия терапии лимфомы Ходжкина, рак яичка, рак легкого на ранней стадии). ЭСП не следует назначать пациентам с анемией, не связанной с миелосупрессивной ХТ. Недостаточный ответ на терапию ЭСП может быть связан в том числе с абсолютным или функциональным дефицитом железа. Поэтому, прежде чем предлагать ЭСП, необходимо провести обследование для выявления альтернативных причин анемии, помимо ХТ [11, 12].

Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России, терапию ЭСП следует начинать при Hb <100 (110) г/л при наличии клинических симптомов анемического синдрома у пациента. При лечении не следует стремиться к повышению концентрации Hb выше 110–120 г/л. Наиболее важное значение при оценке эффективности ЭСП следует уделять не достижению целевого уровня Hb, а поддержанию удовлетворительного качества жизни пациента. Если уровень Hb повышается чрезмерно быстро (более чем на 20 г/л в неделю) или если его концентрация ≥ 120 г/л, следует прекратить введение препарата. Далее при снижении Hb <100 (110) г/л, в зависимости от симптомов анемии, введение ЭСП возобновляется. Если доза 900 МЕ/кг не дает эффекта, дальнейшая терапия ЭСП нецелесообразна [5].

Американское общество клинической онкологии (ASCO) и Американское общество гематологии (ASH) заявляют, что эпоэтины альфа и бета, дарбэпоэтин и биоаналоги эпоэтина альфа эквивалентны с точки зрения эффективности и безопасности у взрослых пациентов с анемией, связанной с химиотерапией. Гайдлайном этих научных сообществ рекомендованы одобренные FDA начальные и скорректированные дозы ЭСП. Уровень Hb может быть повышен до минимальной концентрации, необходимой для предотвращения или уменьшения потребности в переливании эритроцитов, которая может варьировать в зависимости от состояния пациента. ЭСП следует прекратить у пациентов, у которых нет ответа в течение 6–8 недель (повышение Hb <10–20 г/л или отсутствие снижения потребности в гемотрансфузиях). Пациенты, которые не ответили на лечение ЭСП, должны быть повторно обследованы на наличие прогрессирования опухоли, дефицита железа или другой причины анемии [12].

Одобренная FDA и рекомендованная клиническими рекомендациями ASCO/ASH начальная доза эпоэтина альфа составляет 150 МЕ/кг три раза в неделю или 40000 МЕ один раз в неделю подкожно (п/к). Аналогичная начальная доза дарбэпоэтина составляет 2,25 мкг/кг ежедневно или 500 мкг каждые 3 недели п/к. Дальнейшая

Начальная доза и коррекция дозы	Эпоэтин альфа		Дарбэпоэтин альфа	
	Начальная доза * 150 МЕ/кг подкожно 3 раза в неделю	Начальная доза * 40000 МЕ подкожно 1 раз в неделю	Начальная доза * 2,25 мкг/кг подкожно 1 раз в неделю	Начальная доза * 500 мкг подкожно каждые 3 недели
Увеличение дозы	Увеличьте дозу до 300 МЕ/кг 3 раза в неделю, если повышение Hb <10 г/л и сохраняется Hb <100 г/л после 4 недель терапии	Увеличьте дозу до 60000 МЕ 1 раз в неделю, если повышение уровня Hb <10 г/л и сохраняется Hb <100 г/л после 4 недель терапии	Увеличьте дозу до 4,5 мкг/кг 1 раз в неделю, если повышение Hb <10 г/л и уровень Hb <100 г/л после 6 недель терапии	Неприменимо
Снижение дозы	Уменьшите дозу на 25%, когда уровень Hb достигает уровня, необходимого для предотвращения гемотрансфузии или если уровень Hb увеличивается >10 г/л за 2 недели		Уменьшите дозу на 40%, когда уровень Hb достигает уровня, необходимого для предотвращения гемотрансфузии или если уровень Hb увеличивается >10 г/л за 2 недели	
Удержание дозы (приостановка в лечении)	Если уровень Hb превышает уровень, необходимый для предотвращения гемотрансфузий; возобновить применение препарата в дозе на 25% ниже предыдущей дозы, когда уровень Hb приблизится к значению, при котором может потребоваться гемотрансфузия		Если уровень Hb превышает уровень, необходимый для предотвращения переливания крови; возобновить применение препарата в дозе на 40% ниже предыдущей дозы, когда уровень Hb приблизится к значению, при котором может потребоваться гемотрансфузия	
Отмена	После завершения курса ХТ или при отсутствии ответа через 8 недель терапии (на основании уровня Hb или продолжающейся потребности в гемотрансфузии)		После завершения курса ХТ или при отсутствии ответа через 8 недель терапии (на основании уровня Hb или продолжающейся потребности в гемотрансфузии)	

коррекция дозы ЭСП зависит от ответа на терапию (см. табл.). Альтернативные начальные дозы или схемы дозирования не показали существенной разницы эффективности в отношении исходов, включая переливание крови и реакцию Hb, хотя их можно рассматривать как более удобные. Повышение дозы должно осуществляться в соответствии с инструкцией, одобренной FDA [12].

В клинических исследованиях продемонстрировано, что лечение анемии у больных ЗНО, получающих химиотерапию, с использованием рекомбинантного человеческого ЭПО статистически значимо повышает уровень Hb и снижает потребность в гемотрансфузиях [13].

Voravud N. et al. провели оценку эффективности, безопасности и влияния на качество жизни эпоэтина альфа при лечении анемии у больных с ЗНО, получающих ХТ. В пилотном исследовании принял участие 41 пациент с немиелоидными ЗНО, пациенты получали химиотерапию не менее 8 недель и имели уровень Hb в пределах 90–110 г/л. Пациенты получали лечение эпоэтином альфа в начальной дозе 40 000 МЕ один раз в неделю подкожно. Если после четырех недель терапии уровень Hb не повышался более чем на 10 г/л, дозу эпоэтина альфа увеличивали до 60 000 МЕ в неделю. Терапия эпоэтином альфа продолжалась до 16 недель. Ответ на лечение (повышение Hb \geq 10 г/л) был получен у 76% пациентов, повышение уровня Hb до и после лечения было статистически значимо; также показано статистически значимое улучшение всех параметров качества жизни, первично связанных с раком или анемией, в том числе уровень энергии и способность к ежедневной активности. Результаты исследования показали, что применение эпоэтина альфа в дозе 40 000 МЕ/неделю с последующей коррекцией безопасно и эффективно для лечения анемии и статистически значимо улучшает качество жизни онкологических больных, получающих ХТ [14]. Эти данные согласуются с данными метаанализа, включившего 23 исследования с участием 5584 пациентов, в которых оценивались показатели качества жизни. Было показано статистически значимое преимущество ЭСП в сравнении с контрольной группой по влиянию на комбинацию параметров качества жизни, симптомов, связанных со слабостью и анемией [6]. Эффективность эпоэтина альфа у пациентов с немиелоидными ЗНО, получающими

химиотерапию, показана Gabilove J. et al. в проспективном исследовании с участием 3012 больных. Эпоэтин альфа назначался в дозе 40 000 МЕ подкожно 1 раз в неделю с возможностью повышения дозы до 60 000 МЕ 1 раз в неделю после четырех недель (в зависимости от гематологического ответа). Терапия эпоэтином альфа приводила к статистически значимому повышению уровня гемоглобина, снижению потребности в гемотрансфузиях и улучшению функционального статуса. Показана хорошая переносимость эпоэтина альфа при применении 1 раз в неделю, большинство нежелательных реакций было связано с основным заболеванием или получаемой химиотерапией [15].

Siegel J. et al. было проведено изучение применения ЭСП в стационарных и амбулаторных условиях на основе аудита больничных карт в 250 больницах. Исследование включало оценку назначения дарбэпоэтина альфа или эпоэтина альфа. Чаще всего ЭСП назначали гематологи и онкологи в амбулаторных условиях. Наиболее распространенными местами введения ЭСП были онкологические центры в поликлиниках (49%) и стационары (57%). В стационаре чаще применяли введение эпоэтина альфа три раза в неделю, амбулаторно ЭСП чаще всего назначали один раз в неделю. Существующие различные дозы и схемы ЭСП не выявили преимущества какой-либо из них [16].

Кроме гемотрансфузии и применения ЭСП для лечения анемии при ЗНО возможно использование препаратов железа. Заместительная терапия препаратами железа может использоваться для улучшения ответа Hb и уменьшения количества гемотрансфузии у пациентов, получающих ЭСП, как при наличии дефицита железа, так и без него. При этом рекомендуется контроль уровня железа, ОЖСС, насыщения трансферрина и уровня ферритина до начала лечения и периодически во время терапии. По данным метаанализа Mhaskar et al., комбинация ЭСП с препаратами железа повышает вероятность гематологического ответа (ОР 1,17, 95% ДИ). Пероральное введение железа обычно неэффективно, поскольку высокие уровни гепсидина противодействуют его кишечной абсорбции. Внутривенное железо более эффективно в лечении анемии, усиливает ответ на ЭПО и позволяет достигнуть эффекта более низкими дозами ЭПО [12, 17]. При этом в качестве

монотерапии препараты железа для коррекции анемии при ЗНО зачастую неэффективны вследствие неэффективного эритропоэза. [18]

Большое количество публикаций о применении ЭСП у онкологических пациентов говорит об актуальности данной проблемы для практического врача и научного сообщества. Так, одним из наиболее часто диагностируемых ЗНО у мужчин является рак простаты, характерным осложнением которого является метастазирование в кости, что приводит к нарушению функции костного мозга, анемии и тромбоцитопении [19]. Анемия и тромбоцитопения у пациентов с раком предстательной железы ассоциированы с более короткой продолжительностью жизни [20]. В настоящее время андрогендепривационная терапия (АДТ) является основой терапии распространенного рака простаты. Исследования показывают, что применение при раке предстательной железы гормональной терапии сопровождается развитием анемии в среднем через 6 месяцев лечения [21]. Анемия, вызванная АДТ, редко бывает тяжелой. Тяжелая анемия чаще встречается при длительной продолжительности комбинированной андрогенной блокады у пациентов с метастатическим раком предстательной железы с уменьшенным резервом костного мозга [22]. Проведенные исследования подтверждают эффективность терапии препаратами эритропоэтина анемии у пациентов с аденокарциномой предстательной железы, получающих комбинированную АДТ. Например, в пилотном исследовании Zaragoza J. A. et al. авторы пришли к выводу, что введение ЭСП в течение 12 недель (10000 ЕД п/к три раза в неделю) статистически значимо повышает уровень Hb у пациентов с аденокарциномой простаты [23, 24]. Однако для широкого применения описанной в данном пилотном исследовании тактики необходимы дальнейшие более крупные исследования лучшего дизайна. В настоящее время эпоэтин альфа, как и другие ЭСП, показан исключительно онкологическим пациентам, получающим химиотерапию.

ЭПО могут быть короткого или длительного действия [6]. Преимуществом ЭПО с коротким периодом полувыведения является большая возможность управления действием препарата за счет быстрого реагирования на изменения уровня Hb пациента, что облегчает достижение целевого Hb, позволяет лучше контролировать антианемический эффект и нежелательные явления [18, 25].

Одним из ЭСП короткого действия, доступным в различных дозировках, является препарат эпоэтина альфа с торговым наименованием Эральфон®, раствор для внутривенного и подкожного введения производства ЗАО «ФармФирма «Сотекс». Препарат Эральфон® показан для лечения анемии у взрослых онкологических пациентов при солидных (немиелоидных) опухолях, злокачественной лимфоме или множественной миеломе, получающих химиотерапию. У данной группы пациентов препарат должен вводиться подкожно [26].

Отличием препарата Эральфон® является его доступность в уникальных дозировках: 12000 МЕ и 36000 МЕ [26], позволяющих осуществлять индивидуальный подбор начальной дозы эпоэтина альфа в соответствии с международными рекомендациями [12, 13] и на основании веса пациента: для пациента со средней массой

80 кг начальная доза эпоэтина альфа, рекомендованная международными [12, 13] и российскими [8] руководствами, составляет $150 \text{ МЕ/кг} \times 80 \text{ кг} = 12000 \text{ МЕ}$ три раза в неделю подкожно. Альтернативным вариантом дозирования с учетом массы пациента является $450 \text{ МЕ/кг} \times \text{один раз в неделю}$ [13]. Для пациента со средней массой 80 кг в этом случае начальная доза эпоэтина альфа: $450 \text{ МЕ/кг} \times 80 = 36000 \text{ МЕ}$ один раз в неделю подкожно.

Эпоэтин альфа в начальной дозе 36000 МЕ один раз в неделю рекомендован Российским обществом клинической онкологии RUSSCO для терапии анемии при ЗНО [8].

Эральфон® 12000 МЕ и 36000 МЕ выпускается в том числе в форме преднаполненных шприцев с устройством защиты иглы, что облегчает его использование и при амбулаторном лечении; инъекции при этом могут проводиться пациентом самостоятельно.

В исследовании с участием 184 пациентов со злокачественными новообразованиями, получающими ХТ, при применении Эральфона® 12000 МЕ и 40000 МЕ целевой Hb был достигнут более чем у 75% пациентов обеих групп без статистически значимой разницы. Однако исследователи отметили большую управляемость подъема Hb и лучший контроль нежелательных явлений, а также экономическую выгоду применения Эральфона® 12000 МЕ [18].

Заключение

Из приведенных в статье данных видно, что анемия – широко распространенное состояние у пациентов со злокачественными новообразованиями (от 22 до 89% пациентов с ЗНО могут иметь анемию) [1–3]. Анемия влияет на качество жизни больных и является независимым неблагоприятным прогностическим фактором [1, 4]. Клинические рекомендации Минздрава России «Анемия при злокачественных новообразованиях» [5], обновленное Руководство по клинической практике ASCO/ASH «Лечение анемии, ассоциированной с раком, препаратами, стимулирующими эритропоэз» [12], а также другие международные и российские руководства [8, 13] рекомендуют применение ЭСП у пациентов с анемией при ЗНО, получающих ХТ. Эффективность и приемлемый профиль безопасности ЭПО, в том числе эпоэтина альфа, у этих больных подтверждены клиническими исследованиями.

С учетом описанного международного опыта мы считаем важным и возможным продолжение лечения анемии при злокачественных новообразованиях у пациентов, получающих химиотерапию, препаратами рекомбинантного человеческого эритропоэтина. Применение ЭПО с коротким периодом полувыведения позволяет повысить управляемость действием препарата в результате возможности более оперативно реагировать на изменение уровня Hb пациента, контролировать антианемический эффект и нежелательные явления [18, 25].

Препарат Эральфон® производства ЗАО «ФармФирма «Сотекс» является удобным в применении благодаря доступности в различных дозировках, в том числе в дозировках 12000 МЕ и 36000 МЕ, которые позволяют обеспечить индивидуальный режим дозирования препарата на основании рекомендаций международных и российских научных

сообществ, учитывая массу тела пациента (с учетом средней массы 75–85 кг). Наличие формы выпуска препарата Эральфон® – преднаполненные шприцы – позволяет использовать препарат по назначению врача в амбулаторных условиях (самостоятельно пациентом).

Список литературы / References

- Muthanna FMS, Karuppannan M, Abdulrahman E, Ulfirakul S, Rasool BAH, Mohammed AH. Prevalence and Associated Factors of Anemia among Breast Cancer Patients Undergoing Chemotherapy: A Prospective Study. *Adv. Pharmacol. Pharm. Sci.* 2022 Apr 14; 2022: 7611733. DOI: 10.1155/2022/7611733
- Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, Birgegård G, Bokemeyer C, Gascón P, Kosmidis P, Krzakowski M, Nortier J, Olmi P, Schneider M, Schrijvers D. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur. J. Cancer.* 2004 Oct; 40 (15): 2293–306. DOI: 10.1016/j.ejca.2004.06.019
- Ludwig H, Müldür E, Endler G, Hübl W. Prevalence of iron deficiency across different tumors and its association with poor performance status, disease status and anemia. *Ann Oncol.* 2013 Jul; 24 (7): 1886–1892. DOI: 10.1093/annonc/mdt118
- Сушинская Т. В., Ли Е. С., Стулков Н. И. Анемия в онкологии. *Онкология. Журнал им. П. А. Герцена.* 2021; 10 (1): 64–72. Sushinskaya TV, Li ES, Stuklov NI. Anemia in oncology. *P. A. Herzen Journal of Oncology.* 2021; 10 (1): 64–72. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/onkolog20211001164>
- Клинические рекомендации Минздрава РФ «Анемия при злокачественных новообразованиях» 2020–2021–2022 (20.01.2023) 19 с. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation «Anemia in malignant neoplasms» 2020–2021–2022 (20.01.2023) 19 с. (In Russ.).
- Tonia T, Mettler A, Robert N, Schwarzer G, Seidenfeld J, Weingart O, Hyde C, Engert A, Bohlius J. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012 Dec 12; 12 (12): CD003407. DOI: 10.1002/14651858.CD003407.pub5
- Королева И. А. Анемия и тромбоцитопения, индуцированные противоопухолевой терапией / Практическая онкология. 2023; 24 (3): 228–236. DOI: 10.31917/2403228. Koroleva I.A. Anemia and thrombocytopenia induced by antitumor therapy. *Practical oncology.* 2023; 24 (3) 228–236. (In Russ.). DOI: 10.31917/2403228
- Орлова Р. В., Гладков О., Кузкова С., Копп М., Королева И., Ларионова В. В. и соавт. Практические рекомендации по лечению анемии при злокачественных новообразованиях. Практические рекомендации RUSSCO, ч. 2. Злокачественные опухоли. 2023; 13 (#3s2): 22–28. Orlova R.V., Gladkov O.A., Kutakova S.I., Kopp M.V., Koroleva I.A., Lariionova V.B. et al. Practical recommendations for the treatment of anemia in malignant neoplasms. *Practical recommendations of RUSSCO, Part 2. Malignant tumors.* 2023; 13 (#3s2): 22–28. (In Russ.).
- Khorana AA, Francis CW, Blumberg N, Culakova E, Refaai MA, Lyman GH. Blood transfusions, thrombosis, and mortality in hospitalized patients with cancer. *Arch. Intern Med.* 2008; 168 (21): 2377. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.21.2377>
- Ribeiro S, Garrido P, Fernandes J, Rocha S, Rocha-Pereira P, Costa E et al. Recombinant human erythropoietin-induced erythropoiesis regulates hepcidin expression over iron status in the rat. *Blood. Cells. Mol. Dis.* 2016 Jul; 59: 63–70. DOI: 10.1016/j.bcmd.2016.04.008
- Rodgers GM, Gilreath JA. The Role of Intravenous Iron in the Treatment of Anemia Associated with Cancer and Chemotherapy. *Acta Haematol.* 2019; 142 (1): 13–20. DOI: 10.1159/000496967
- Bohlius J, Bohlike K, Castelli R, Djulbegovic B, Lustberg MB, Marino M et al. Management of Cancer-Associated Anemia With Erythropoiesis-Stimulating Agents: ASCO/ASH Clinical Practice Guideline Update. *J. Clin. Oncol.* 2019 May 20; 37 (15): 1336–1351. DOI: 10.1200/JCO.18.02142

- Aapro M, Beguin Y. et al. ESMO Guidelines Committee. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2018 Oct 1; 29 (Suppl 4): iv96–iv110. DOI: 10.1093/annonc/mdx758. Erratum in: *Ann Oncol.* 2018 Oct 1; 29 (Suppl 4): iv271. PMID: 29471514.
- Voravud N, Sriarunpong V, Suwanrusme H. Antianemic effect of once weekly regimen of epoetin alfa 40,000 units in anemic cancer patients receiving chemotherapy. *J. Med. Assoc. Thai.* 2007 Jun; 90 (6): 1082–8. PMID: 17624200.
- Gabrilove JL, Cleeland CS, Livingston RB, Sarokhan B, Winer E, Einhorn LH. Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: improvements in hemoglobin and quality of life are similar to three-times-weekly dosing. *J. Clin. Oncol.* 2001 Jun 1; 19 (11): 2875–82. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.11.2875. PMID: 11387360.
- Siegel J, Jorgenson J, Johnson PE, Brophy DF, Comstock T, Feng A, Audhya P. Use and prescribing patterns for erythropoiesis-stimulating agents in inpatient and outpatient hospital settings. *Am. J. Health. Syst. Pharm.* 2008 Sep 15; 65 (18): 1711–9. DOI: 10.2146/ajhp070526
- Pagan A, Nai A, Silvestri L, Camaschella C. Hepcidin and Anemia: A Tight Relationship. *Front Physiol.* 2019 Oct 9; 10: 1294. DOI: 10.3389/fphys.2019.01294
- Владимирова Л. Ю., Абрамова Н. А., Льянова А. А., Старожакова А. Э., Попова И. Л., Теллякова М. А., Тихановская Н. М., Рядинская Л. А., Калабанова Е. А., Кabanov С. Н., Удаленкова И. А. Эпоэтин альфа в лечении анемии у пациентов со злокачественными солидными опухолями в процессе проведения противоопухолевой лекарственной терапии. *Медицинский совет.* 2022; 16 (9): 117–125. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-3-11>
- Vladimirova L. Yu., Abramova N. A., Lyanova A. A., Storozhakova A. E., Popova I. L., Teplyakova M. A., Tikhonovskaya N. M., Ryadinskaya L. A., Kalabanova E. A., Kabanov S. N., Udalenkova I. A. Epoetin alpha in the treatment of anemia in patients with malignant solid tumors in the process of antitumor drug therapy. *Medical advice.* 2022; 16 (9): 117–125. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-3-11>
- Nieder C, Haukklana E, Pawinski A, Dalhaus A. Anemia and thrombocytopenia in patients with prostate cancer and bone metastases. *BMC Cancer.* 2010 Jun 13; 10: 284. DOI: 10.1186/1471-2407-10-284
- da Silva MACN, Manhães VPR, Gasparotto Júnior L, Tsukumo DML, Lalli CA. Pancytopenia as an initial manifestation of prostate cancer: a case report. *J. Med. Case. Rep.* 2021 May 19; 15 (1): 247. DOI: 10.1186/s13256-021-02843-0
- Ornstein DK, Beiser JA, Andriole GL. Anaemia in men receiving combined finasteride and tamsulosin therapy for advanced prostate cancer. *BJU Int.* 1999 Jan; 83 (1): 43–6. DOI: 10.1046/j.1464-410x.1999.00844.x
- Strum SB, McDermed JE, Scholz MC, Johnson H, Tisman G. Anaemia associated with androgen deprivation in patients with prostate cancer receiving combined hormone blockade. *Br. J. Urol.* 1997 Jun; 79 (6): 933–41. DOI: 10.1046/j.1464-410x.1997.00234.x
- Hua LX, Wu HF, Sui YG, Cheng SG, Xu ZQ, Zhang W. [Anemia in patients on combined androgen block therapy for prostate cancer]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2003 Sep; 25 (5): 496–7. Chinese. PMID: 14575579.
- Queipo Zaragoza JA, Chicote Pérez F, Beltrán Meseguer JF, Borrell Palanca A, Giner Marco V, Esteve Claramunt J et al. Mejora de la anemia y calidad de vida de pacientes con cáncer de próstata mediante la administración de eritropoyetina humana recombinante [Improvement of anemia and quality of life of patients with prostate cancer by treatment with human recombinant erythropoietin]. *Arch. Esp. Urol.* 2004 Jan-Feb; 57 (1): 35–40. Spanish. PMID: 15112869.
- Ветчинникова О. Н. Современная стратегия эритропоэз-стимулирующей терапии при хронической болезни почек. *Клиническая нефрология.* 2016; 2: 65–70. Vetchinnikova O.N. Modern strategy of erythropoiesis-stimulating therapy in chronic kidney disease. *Clinical nephrology.* 2016; 2: 65–70. (In Russ.).
- Инструкция по медицинскому применению препарата Эральфон. РУ ЛП-008414 от 03.08.2022. ЛСР-008793/10 от 26.08.2010. Instructions for medical use of Eralfon. RU LP-008414 from 08/03/2022, LSR-008793/10 from 08/26/2010. (In Russ.).

Статья поступила / Received 07.03.24
Получена после рецензирования / Revised 14.03.24
Принята в печать / Accepted 15.03.24

Сведения об авторах

Печерских Андрей Александрович, зав. терапевтическим отделением¹, ассистент кафедры факультетской терапии педиатрического факультета². E-mail: PecherskikhAA@gmail.com

Парфенова Татьяна Васильевна, врач терапевтического отделения¹. E-mail: parfenonya@gmail.com

Пинчук Татьяна Витальевна, доцент кафедры факультетской терапии педиатрического факультета². E-mail: doktor2000@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-7877-4407

Орлова Наталья Васильевна, д.м.н., проф., проф. кафедры факультетской терапии педиатрического факультета². E-mail: vrach315@yandex.ru. SPIN-код: 8775-1299. ORCID: 0000-0002-4293-3285

Карселадзе Наталья Джиншперовна, к.м.н., врач-терапевт³. E-mail: karseladze@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8124-109X>

Большаева Анастасия Олеговна, студентка кафедры факультетской терапии педиатрического факультета². E-mail: vrach315@yandex.ru

Парфенова Ольга Анатольевна, врач-гематолог⁴. E-mail: parfenonya@gmail.com ORCID: 0000-0003-4492-042

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 13 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

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

³ Медицинский центр аэропорта Московского авиационного узла, Московская область, Россия

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова», Москва, Россия

Автор для переписки: Пинчук Татьяна Витальевна. E-mail: doktor2000@inbox.ru

Для цитирования: Печерских А. А., Парфенова Т. В., Пинчук Т. В., Орлова Н. В., Карселадзе Н. Д., Большаева А. О., Парфенова О. А. Современные подходы к лечению анемии злокачественных новообразований. *Медицинский алфавит.* 2024; (13): 21–26. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-13-21-26>

About authors

Pecherskikh Andrey Al., head of Therapeutic Dept¹, assistant at Faculty Therapy Dept of Faculty of Pediatrics². E-mail: PecherskikhAA@gmail.com

Parfenova Tatyana V., doctor of the therapeutic department¹. E-mail: PecherskikhAA@gmail.com

Pinchuk Tatyana V., Associate Professor of the Dept of Faculty Therapy of the Faculty of Pediatrics². E-mail: doktor2000@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-7877-4407

Orlova Natalia V., DM Sci (habil.), professor at Dept of faculty therapy². E-mail: vrach315@yandex.ru. SPIN-code: 8775-1299. ORCID: 0000-0002-4293-3285

Karseladze Natalia D., Ph.D., general practitioner³. E-mail: karseladze@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8124-109X>

Bolshepaeva Anastasia O., student of the Dept of Faculty Therapy of the Pediatric faculty². E-mail: vrach315@yandex.ru

Parfenova Olga A., hematologist⁴. E-mail: parfenonya@gmail.com ORCID: 0000-0003-4492-042

¹ City Clinical Hospital No. 13 of the Moscow Dept of Health, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³ Medical Center of the Airport of the MOW, Moscow, Russia

⁴ National Medical Research Center Obstetrics, Gynecology and Perinatology the name of Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russia

Corresponding author: Pinchuk Tatyana V. E-mail: doktor2000@inbox.ru

For citation: Pecherskikh A. A., Parfenova T. V., Pinchuk T. V., Orlova N. V., Karseladze N. D., Bolshepaeva A. O., Parfenova O. A. Modern approaches to the treatment of anemia of malignant neoplasms. *Medical alphabet.* 2024; (13): 21–26. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-13-21-26>



Роль растительных экстрактов в комплексной терапии заболеваний опорно-двигательного аппарата

С. В. Орлова^{1,2}, Е. В. Прокопенко⁵, Е. А. Никитина^{1,2}, Т. Т. Батышева^{1,2}, Н. В. Балашова^{1,3},
М. В. Алексеева^{1,2}, А. Н. Водолазкая⁴

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН), Москва, Россия

² ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения г. Москвы», Россия

³ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», Москва, Россия

⁴ Австрийская клиника микронутриентной терапии Biogena, Москва, Россия

⁵ ООО «ИНВИТРО», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Лекарственные растения и их вторичные метаболиты все чаще используются при лечении заболеваний в комплексной терапии. Воспаление представляет собой патологическое состояние, которое проявляется при широком спектре заболеваний, таких как ревматические и иммуноопосредованные состояния, диабет, сердечно-сосудистые заболевания и т.д. В обзоре представлены три растения: Мартиния душистая, Куркума длинная, Босвеллия пильчатая, противовоспалительное действие которых было оценено в клинических и экспериментальных исследованиях. Фитохимические вещества этих растений могут напрямую действовать на несколько механизмов воспалительного процесса, уменьшить боль и замедлить деградацию хряща у пациентов с остеоартритом. Поскольку лечение воспаления не является одномерным средством, мы попытались описать многомерный терапевтический подход к воспалению с помощью фитоэкстрактов. Тем не менее необходимы дальнейшие исследования, которые дадут больше информации об эффективности растительных экстрактов и их комбинации у людей с воспалительными заболеваниями суставов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: остеоартрит, фибромиалгия, боль, воспаление, Мартиния душистая, Куркума длинная, Босвеллия пильчатая, фитоэкстракты, биодоступность, производственные формы выпуска.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Публикация выполнена при поддержке Программы стратегического академического лидерства РУДН.

The role of plant extracts in the complex therapy of diseases of the musculoskeletal system

S. V. Orlova^{1,2}, E. V. Prokopenko⁵, E. A. Nikitina^{1,2}, T. T. Batysheva^{1,2}, N. V. Balashova^{1,3},
M. V. Alekseeva^{1,2}, A. N. Vodolazkaya⁴

¹ Peoples' Friendship University of Russia n.a. Patrice Lumumba (RUDN University), Moscow, Russia

² Scientific and Practical Center for Pediatric Psychoneurology of the Moscow Department of Health, Russia

³ Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirovsky, Moscow, Russia

⁴ Austrian Clinic of Micronutrient Therapy Biogena, Moscow, Russia

⁵ "INVITRO" Limited Liability Company, Moscow, Russia

SUMMARY

Medicinal plants and their secondary metabolites are increasingly used in the treatment of diseases in complex therapy. Inflammation is a pathological condition that includes a wide range of diseases such as rheumatic and immune-mediated conditions, diabetes, cardiovascular diseases, etc. Three plants are presented in the review: *Harpagophytum procumbens*, *Curcuma longa*, *Boswellia serrata*, whose anti-inflammatory effects have been evaluated in clinical and experimental research. The use of *Harpagophytum*, *turmeric* and *boswellia* shows that these phytochemicals can directly act on multiple inflammatory mechanisms and may reduce pain and slow cartilage degradation in patients with osteoarthritis. Since treating inflammation is not a one-dimensional remedy, we attempted to describe a multidimensional therapeutic approach to inflammation using phytoextracts. However, further research is needed to provide more information about the effectiveness of herbal extracts, as well as their combinations, in people with inflammatory joint diseases.

KEYWORDS: the authors declare no conflict of interest: osteoarthritis, fibromyalgia, pain, inflammation, *Harpagophytum procumbens*, *Curcuma longa*, *Boswellia serrata*, phytoextracts, bioavailability, production forms.

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

The publication was supported by the RUDN Strategic Academic Leadership Program.

Введение

Воспаление является одной из основных причин развития различных заболеваний, таких как артрит, рак, сердечно-сосудистые заболевания, диабет, ожирение, заболевания ЖКТ, астма и даже заболевания ЦНС. Глюкокортикостероиды, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

и иммунодепрессанты широко используются при воспалительных заболеваниях, но их долгосрочное применение сопряжено с развитием ряда побочных эффектов [1, 2].

Согласно отчету ВОЗ, 80–85 % населения мира использует растительные продукты для лечения различных заболеваний [3]. Ряд лекарственных растений успешно

используются при воспалении с древних времен и в настоящее время преобразуются в удобные и эффективные лекарственные формы для использования в современных фармпрепаратах [4, 5].

Сохраняется интерес к растениям, обладающим противовоспалительной активностью, в качестве потенциальных альтернативных или сопутствующих средств лечения с меньшими побочными эффектами [6, 7]. Такими свойствами обладают ряд химических компонентов растительного происхождения, таких как алкалоиды, дубильные вещества, флавоноиды, терпеноиды, гликозиды, каротиноиды и сапонины.

Liu и соавт. в своем систематическом обзоре 2018 года показали достоверное уменьшение боли, имеющее клиническое значение, при приеме экстракта кожуры маракуйи, экстракта *B. serrata*, экстракта *Curcuma longa*, куркумина и пикногенола [8]. Наиболее перспективными и широко используемыми травами в этом контексте являются *Harpagophytum procumbens*, *Curcuma longa* L и *Boswellia serrata* Roxb [9].

Мартиния душистая, коготь дьявола (*Harpagophytum procumbens* (Burch.) DC, ex Meisn., 1840) – род *Harpagophytum* широко известен как коготь дьявола, принадлежащий к семейству кунжутных семян Pedaliaceae.

Метаанализ J. E. Chrubasik и соавт. (2007) показал высокую эффективность экстракта гарпагофитума, в связи с чем ему был присвоен статус «надежный». В экспериментальных исследованиях было установлено, что экстракт гарпагофитума проявляет противовоспалительное, хондропротекторное и обезболивающее действие. [1].

Противовоспалительное действие гарпагофитума связано со способностью уменьшать высвобождение провоспалительных цитокинов – интерлейкина (IL) 1 β , IL-6 и фактора некроза опухоли α (TNF- α) из моноцитов и макрофагов, которые, как известно, являются триггерами воспалительной реакции; снижать образование матриксных металлопротеиназ (MMP-1, MMP-3, MMP-9), вызывающих деструкцию хряща; подавлять экспрессию циклооксигеназы 2-го типа (COX-2) и индуцибельной NO-синтазы (iNOS) в фибробластах, что приводит соответственно к уменьшению образования простагландинов, опосредующих экссудативную фазу воспаления, и NO, вовлеченного в перекисное окисление липидов; увеличивать содержание супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы – ферментов с подтвержденной способностью нейтрализовать активные формы кислорода (АФК) и таким образом снижать интенсивность перекисного окисления липидов [2].

Результаты метаанализов и обзоров свидетельствуют об эффективности гарпагофитума при лечении суставной боли вследствие остеоартрита, остеоартроза, неспецифической поясничной боли и фибромиалгии. При этом выраженность боли уменьшается на 80 %.

Эффективность экстрактов гарпагофитума оказалась сравнима с таковой нестероидных противовоспалительных средств (фенилбутазон, диацереин, рофекоксиб). Как следствие, прием гарпагофитума позволяет сократить использование данной группы синтетических противовоспалительных средств. Одновременно снижается необходимость в приеме резервных обезболивающих средств, используемых при внезапном усилении боли [1].

Было проведено 5 исследований (1 открытое и 4 двойных слепых клинических испытания) экстрактов *Harpagophytum procumbens* по лечению остеоартрита и ревматоидного артрита тазобедренных или коленных суставов. Суточная доза экстрактов *Harpagophytum procumbens* варьировала в диапазоне 30–57 мг гарпагозида в день, длительность лечения составила 4–20 недель.

В открытом исследовании было обнаружено достоверное уменьшение выраженности боли и улучшение функции суставов (улучшение показателей по индексу WOMAC, по которому оценивают выраженность боли и функцию суставов; уменьшение значений по визуальной аналоговой шкале боли; высокая эффективность лечения по данным врачебных осмотров).

В два двойных слепых плацебо-контролируемых исследования были включены пациенты с ревматическим поражением тазобедренных или коленных суставов и обострением коксартрита. На фоне лечения экстрактами *Harpagophytum procumbens* было отмечено уменьшение боли и увеличение подвижности суставов (снижение параметров по визуальной аналоговой шкале боли; уменьшение расстояния между пальцами рук и локтем при наклоне пациентов как меры выраженности боли; увеличение подвижности суставов). В одном из этих исследований [2] прием экстракта *Harpagophytum procumbens* привел к достоверному уменьшению приема нестероидного противовоспалительного средства ибупрофен. В данной работе количество респондеров (лиц, чувствительных к терапии) оценивали как процент пациентов, у которых в течение последних 4 недель лечения болевой паттерн практически не изменился, а прием ибупрофена в дозе 400 мг осуществлялся только для неотложного купирования боли не более 10 раз. В результате было выявлено, что число респондеров в группе, принимавшей экстракт *Harpagophytum procumbens*, составило 70,8 %, в то время как в плацебо-группе – лишь 40,9 % ($p=0,041$). Таким образом, в плацебо-группе у многих пациентов болевой синдром значительно усилился, что требовало более интенсивного приема ибупрофена. В то время как прием экстракта *Harpagophytum procumbens* позволил добиться ослабления боли у большего числа пациентов (70,8 %), что позволило отказаться от постоянного длительного приема ибупрофена у больных с остеоартрозом.

В двух сравнительных двойных слепых исследованиях была оценена эффективность экстрактов *Harpagophytum procumbens* и двух нестероидных противовоспалительных средств – фенилбутазона и диацереина у пациентов с ревматическим поражением суставов, подагрическим артритом, остеоартритом тазобедренных и коленных суставов. В результате была обнаружена одинаковая эффективность экстракта *Harpagophytum procumbens* и фенилбутазона в отношении уменьшения суставной боли: экстракт снижал выраженность боли на 80 %, фенилбутазон – на 72 %. При сравнении экстракта *Harpagophytum procumbens* и диацереина был выявлен одинаковый обезболивающий эффект и сходное улучшение подвижности суставов.

Многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование с параллельными группами было проведено у 122 пациентов с остеоартрозом тазобедренного и/или ко-

ленного сустава. Продолжительность лечения составила 4 месяца, а основным критерием была оценка боли по визуальной аналоговой шкале. Гарпагофитум в дозе 2610 мг в день сравнивали с дилаксеном в дозе 100 мг в день. В конце исследования в обеих группах наблюдалось значительное улучшение симптомов остеоартрита без существенных различий в отношении боли, функциональной инвалидности или оценки Лекена. Однако использование обезболивающих (ацетаминофен-кофеин) и нестероидных противовоспалительных (диклофенак) препаратов было значительно сокращено в группе *Harpagophytum*, у которой также была значительно более низкая частота побочных эффектов.

В 5 ДСРКИ (двойные слепые рандомизированные клинические исследования) были включены пациенты с хронической неспецифической болью в спине, которым назначали экстракты *Harpagophytum procumbens* в дозах 30–100 мг в день в течение 4 недель. Отмечено уменьшение выраженности боли по Орхусской шкале боли и увеличение количества пациентов с полным отсутствием боли по сравнению с плацебо. В сравнительных испытаниях была продемонстрирована одинаковая эффективность экстрактов *Harpagophytum procumbens* и стандартных нестероидных противовоспалительных средств, а также селективных ингибиторов СОХ-2 (рофекоксиб). При этом были получены аналогичные результаты в отношении уменьшения выраженности боли по Орхусской шкале боли и увеличения количества пациентов с полным отсутствием боли.

В двойном слепом и постмаркетинговом мониторинговом исследованиях сообщается об эффективности экстрактов мартинии при легком/умеренном мышечном напряжении/боли как генерализованного, так и локализованного характера. Назначение экстрактов при фибромиалгии, как и в случае остеоартрита и поясничной боли, способствует снижению приема нестероидных противовоспалительных средств.

Куркумин. Куркумин получают из корневищ многолетней травы *Curcuma longa* L. (широко известной как куркума) – растения, принадлежащего к семейству имбирных (*Zingiberaceae*) [1].

Куркумин-полифенольное соединение, наиболее важная желтопигментированная фракция, отвечающая за биологическую активность куркумы [2]. Основными компонентами куркумина являются куркуминоиды, составляющие 3–5 % куркумы: куркумин I (~77%), куркумин II (~17%) и куркумин III (~3%) [3].

Куркумин оказывает противовоспалительное и обезболивающее действие, аналогичное действию НПВП при артрите [4]. Различные исследования *in vitro* и *in vivo* продемонстрировали эффективность куркумина при РА и ОА. Было обнаружено, что пероральное введение куркуминоидов эффективно снижает острое и хроническое воспаление на 75 и 68 % соответственно при артрите у крыс, индуцированном стрептококком [5]. Более того, сообщалось, что куркумин индуцирует апоптоз через митохондриальные и рецептор-опосредованные пути и активацию каспазных каскадов [6]. Противовоспалительное действие куркумина объясняется также ингибированием синтеза тромбосана (ТХ), лейкотриенов (ЛТ) и увеличением стероидогенеза надпочечников [7]. Эксперимент с хондроцитами человека в качестве объекта исследования показывает,

что куркумин может подавлять экспрессию воспалительных факторов в клетках, таких как оксид азота, PGE2, TNF- α , IL-6 и IL-8, уровни протеаз [8, 9].

Многочисленные исследования показали, что куркумин может ингибировать апоптоз хондроцитов (10, 11). Апоптоз хондроцитов при ОА связан с окислительным стрессом и стрессом эндоплазматического ретикулума (ER). [59] продемонстрировали, что куркумин защищает хондроциты крыс от апоптоза, стимулируя экспрессию SIRT1 и ингибируя стресс ER и связанный с ним сигнальный путь PERK-eIF2 α -ATF4-CHOP. Сравнительные метаанализы показали, что куркумин оказывает лучший эффект при лечении ОА коленного сустава, чем плацебо [12, 13]. Так, первый сетевой метаанализ 2024 года приводит всестороннюю оценку разницы между куркумином и другими широко используемыми препаратами, такими как НПВП и СР, при лечении ОА коленного сустава. Эти результаты показывают, что использование куркумина может снизить общее количество анальгетиков, используемых пациентами с ОА коленного сустава. Что касается частоты побочных реакций, как куркумин, так и куркумин + НПВП были ниже, чем только НПВП. Результаты этого метаанализа показали, что куркумин, куркумин + СР и куркумин + НПВП имеют хорошую клиническую эффективность при лечении ОА коленного сустава [14].

Другое клиническое исследование показало, что куркумин и низкие дозы ибупрофена оказывали одинаковый эффект в уменьшении боли при ОА [15].

В литературе также есть сравнительные метаанализы, которые обеспечивают дополнительную доказательную поддержку лечения артрита куркумином [16, 17].

Метаанализ показал, что использование куркумина в качестве биодобавки было лучше, чем глюкозамина и хондроитина, в улучшении ОА в коленных суставах, тазобедренных суставах и кистях в краткосрочной перспективе [18]. Другие исследования также показали, что куркумин может уменьшить боль при ОА и улучшить функцию суставов при одновременном снижении риска побочных эффектов [19, 20] и может способствовать сокращению использования НПВП, которые оказывают более неблагоприятное воздействие [21].

Босвеллия (*Boswellia serrata* Roxb) принадлежит к семейству Burseraceae и представляет собой листопадное дерево, обычно вырастающее до высоты 4–5 м [22].

Род *Boswellia* включает почти 25 различных видов, в смоле почти всех этих видов обнаружен биологически активный компонент босвеллиевая кислота (БК), которая по химическому строению представляет собой пентациклическую тритерпеновую кислоту [23, 24]. Содержание БК в коммерчески доступных стандартизированных экстрактах варьируется от 37,5 до 65 % [25].

Босвеллиевые кислоты (БК) действуют на различные мишени, в частности на 5-LO, топоизомеразы, ангиогенез и ферменты цитохрома р450. Кроме того, в зависимости от типа пораженных клеток БК могут стимулировать или ингибировать митоген-активируемую протеинкиназу (МАПК), особенно р38. БК ингибируют ключевой фермент синтеза лейкотриенов – липоксигеназу. БК ингибируют синтез лейкотриенов либо путем блокирования транслокации,

либо непосредственно взаимодействуя с 5-LO, и, таким образом, действуют как мощный противовоспалительный агент. БК является специфическим неокислительно-восстановительным ингибитором 5-LO, поскольку не ухудшает свойства ферментов COX и 12-LO и не ингибирует перекисное окисление АК [26–29]. Экстракт *B. serrata* ингибирует образование продуктов 5-LO в полиморфно-ядерных нейтрофильных лейкоцитах дозозависимым образом [30]. Модулирование медиаторов воспаления (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IFN- γ и PGE2) экстрактом *B. serrata* было доказано в исследованиях *in vivo* и *in vitro* [31, 32]. Босвеллиевая кислота может ингибировать конвертазу C3 и подавлять классический путь системы комплемента [33]. Аналогичным образом она оказывает местное противовоспалительное действие, а также системные эффекты [34].

Об эффективности экстракта босвеллии как потенциальных противовоспалительных препаратов при ОА сообщалось во многих клинических испытаниях [35, 36]. С 2003 года во многих исследованиях изучалась возможность применения и обоснована эффективность экстракта *Boswellia serrata* у больных остеоартрозом. В конце периода лечения наблюдалось резкое уменьшение частоты отека и боли в суставах, а также увеличение гибкости суставов [37]. Аналогично значительное снижение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), утренней скованности и потребности в приеме НПВП во время терапии произошло у пациентов с ревматоидным артритом в рамках другого клинического исследования [38].

Синергизм взаимодействия фитоэкстрактов

Эффективность использования отдельных растительных соединений для лечения сложного и хронического заболевания с множественными факторами риска, такого как остеоартрит, может быть ограничена. Следовательно, подходы, к комплексной терапии могут потребовать комбинацию растительных экстрактов и/или их метаболитов.

Противовоспалительное действие куркумина усиливается в сочетании с другими природными соединениями [39]. Например, комбинированное лечение *Lactobacillus acidophilus* LA-1, витамином В и куркумином замедляет прогрессирование остеоартрита за счет ингибирования провоспалительных медиаторов [40].

Часто куркумин комбинируют с босвеллией для усиления его противовоспалительного эффекта, особенно потому, что ряд основных ферментов, участвующих в воспалении, таких как 5-LO, катепсин G (catG) и микросомальная синтаза простагландина E (mPGES)-1, а также NF- κ B и некоторые провоспалительные цитокины, такие как TNF α , IL-1 β , IL-2 и IL-6, также ингибируются босвеллиевыми кислотами [41, 42].

Несколько клинических исследований продемонстрировали, что комбинация куркумина и растительных экстрактов, содержащих босвеллиевую кислоту, оказывает более эффективное обезболивающее действие, чем эффект только куркумина, предположительно из-за синергетического взаимодействия ингредиентов [43, 44]. Исследования *in vivo* и *in vitro* показали, что использование препаратов куркумина и босвеллии может остановить или замедлить катаболическое действие ключевых медиаторов воспаления на ранних стадиях заболевания, а также продолжить

блокировать воспалительные пути, которые связаны с прогрессированием ОА коленного сустава. Было показано, что как куркумин, так и БК противодействуют снижению уровня гликозаминогликанов и препятствуют секреции и активности матриксных металлопротеиназ (ММП), что потенциально может предотвратить дальнейшую дегградацию хрящевой ткани, тогда как некоторые НПВП, напротив, могут нарушать синтез гликозаминогликанов, что может ускорять или усиливать повреждение хряща [45].

Комбинация экстрактов шиповника, *Harpagophytum procumbens* и *Boswellia serrata* оказывает динамическое воздействие на мишени ОА, такие как воспаление и катаболизм, подавляет оксидативный стресс и облегчает хроническую боль, а также выполняет дополнительные, аддитивные упражнения и синергический противодартритный эффект. Недавние клинические данные свидетельствуют о потенциальных перспективах использования этой комбинации в качестве надежной начальной терапевтической стратегии лечения артрита [46].

Комбинация куркумина с бромелайном и гарпагофитумом значительно снижала экспрессию генов, участвующих в катаболизме, воспалении и боли, что позволяет предположить, что вместе они могут оказывать благотворное влияние на пациентов с ОА, облегчая боль при ОА и синовиальное воспаление, а также уменьшая дегградацию хрящевой ткани. Комбинация этих трех растительных соединений оказывает противовоспалительное и антикатаболическое действие на клетки синовиальной оболочки и, таким образом, может уменьшить прогрессирование ОА и связанную с ним боль [47].

Анализ эффективности биодобавки, сочетающей *Harpagophytum procumbens*, *Zingiber officinale* и *Vixa orellana*, проводился среди здоровых бегунов-любителей среди мужчин RR в возрасте 40–60 лет, страдающих дискомфортом в коленях после тренировки, в течение 4 недель. Результаты пилотного, рандомизированного, тройного слепого, плацебо-контролируемого исследования показали положительный эффект приема комплексной биодобавки в виде уменьшения жировой массы, снижения термограммы колена [48].

Биодоступность

Биодоступность является основным препятствием на пути реализации доклинического потенциала многих растительных экстрактов в терапевтические эффекты, особенно для тех, чьи активные ингредиенты демонстрируют плохую растворимость в воде и сильную склонность к самоагрегации. Это относится ко многим полифенольным и тритерпеноидным кислотам.

Известно, что нативные экстракты куркумина и босвеллии обладают противовоспалительными свойствами, но имеют плохую биодоступность при пероральном приеме. БК являются высоколипофильными субстанциями, которые имеют относительно низкую абсорбцию через ЖКТ, но высокую степень задержки (удержания) в клетках кишечника, этот феномен связан с высокой липофильностью веществ. Однако всасывание БК увеличивается более чем в два раза, если принимать их вместе с пищей с высоким содержанием жиров. Куркумин представляет собой нестабильное и реакционноспособное соединение с ограниченной биодоступ-

ностью при пероральном приеме, быстрым метаболизмом и быстрым выведением [49, 50]. Для повышения биодоступности куркумина были разработаны наноструктурированные липидные носители, фосфолипидные комплексы, мицеллы, липосомы и биополимерные наночастицы [51, 52], которые могут продлить время высвобождения фитоэкстракта и повысить проницаемость, устойчивость к выведению [53] и удерживания в клетках кишечника [54, 55]. Благодаря передовой технологии мицеллирования стало возможным производить стабильные солюбилизы этих экстрактов, тем самым заметно повышая их биодоступность и, следовательно, уменьшая перорально принимаемую дозу и уменьшая их потенциальные побочные эффекты. Полученные данные подтверждают, что солюблеты экстрактов куркумина и босвеллии позволяют использовать гораздо меньшие дозы, чем требуется в нативной форме, для достижения мощного противовоспалительного эффекта. В исследовании было отмечено, что использование системы доставки на основе фосфолипидов усиливает абсорбцию, одновременно снижая вариабельность [56]. Более того, комбинация солюбилизов куркумина и босвеллии показывает, что они усиливают друг друга, вызывая терапевтический эффект, эквивалентный, если не более сильный, чем НПВС (диклофенак) [57].

Результаты подтверждают, что мицеллярная солюбилизация куркумина и босвеллии не только увеличивает их биодоступность, но и усиливает их биологическую активность. Таким образом, мицеллярный куркумин, особенно в сочетании с мицеллярной босвеллией, может представлять собой многообещающее средство для противовоспалительного лечения и потенциальную противовоспалительную альтернативу синтетическим препаратам [58].

Лецитиновая форма существенно улучшает абсорбцию куркумина [59, 60], всасывание БК и способствует их проникновению в ткани, способствуя достижению тканевых концентраций этих соединений в диапазоне их противовоспалительной активности [61, 62].

У экстракта *Harpagophytum procumbens* неплохая биодоступность, поэтому нет необходимости упаковывания растения в мицеллы, липо- или фитосомы. Первоначально было сделано предположение, что основным действующим компонентом экстракта *гарпагофитума* является иридоидный гликозид под названием гарпагозид. Однако, учитывая поликомпонентность экстракта (гликозиды – гарпагозид, β -ситостерол; флавоноиды; фенолы), наблюдаемый фармакологический эффект является, скорее, суммой действия всех входящих в его состав компонентов, о чем говорят более поздние исследования. Поэтому клинически целесообразно применять цельный экстракт гарпагофитума, поскольку лишь в этом случае устойчиво развивается полноценный лечебный эффект. В ряде других работ показано, что противовоспалительные эффекты экстракта мартинии душистой могут быть связаны с другими гликозидами, содержащимися в препарате, например с β -ситостеролом [63]. Установлено также, что за антиоксидантные свойства экстракта ответственны содержащиеся в нем флавоноиды и фенолы [64]. С целью же стандартизации и возможности сравнения экстрактов следует указывать содержание в них именно гарпагозида (2–5%), несмотря на то что он, по-видимому, не является основным активным компонентом.

Заключение

Воспаление является сложным процессом, необходимым для защиты организма, но излишнее производство воспалительных медиаторов может привести к хронизации болезней. Исследование противовоспалительных свойств растений – сравнительно новая область в современной биомедицине.

Однако на сегодняшний день обнаружено, что фитоэкстракты гарпагофитума, босвеллии и куркумина блокируют синтез цитокинов и эйкозаноидов, ограничивающих воспалительный каскад, и облегчают симптомы, присущие воспалению. Помимо своей эффективности растительные экстракты обладают дополнительным преимуществом перед синтетическими лекарственными средствами: они не вызывают серьезных побочных эффектов или токсичности для клеток печени и почек. Поэтому лекарственные растения рассматриваются как источники противовоспалительных и болеутоляющих средств и как реальная альтернатива традиционным лекарствам. Продолжение исследований в этой области потенциально может расширять наше понимание о полезности свойств экстрактов и помочь раскрыть терапевтический потенциал растений, которые еще не были должным образом исследованы.

Список литературы / References

- Ravindran PN. Turmeric – the golden spice of life. *Turmeric: The genus Curcuma*. Taylor and Francis Group, 2006. P. 1–14.
- Inaba K., Murata K., Naruto S., Matsuda H. Inhibitory effects of devil's claw (secondary root of *Harpagophytum procumbens*) extract and harpagoside on cytokine production in mouse macrophages. *J. Nat. Med.* 2010; 64 (2): 219–222.
- Kiuchi F, Goto Y, Sugimoto N, Akao N, Kondo K, Tsuda Y., Nematocidal activity of turmeric: synergistic action of curcuminoids. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. 1993; 41: 1640–3.
- Chopra A, Saluja M, Tiliu G, Sarmukkaddam S, Venugopalan A, Narsimulu G, Handa R, Sumantran V, Raut A, Bichile L, Joshi K, Patwardhan B. Ayurvedic medicine offers a good alternative to glucosamine and celecoxib in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, controlled equivalence drug trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Aug; 52 (8): 1408–17. DOI: 10.1093/rheumatology/kes414. Epub 2013 Jan 30. PMID: 23365148.
- Funk J.L., Oyarzo J.N., Frye J.B., Chen G., Lantz R. C., Jalad S. D., Sölyom A. M., Timmermann B. N. Turmeric extracts containing curcuminoids prevent experimental rheumatoid arthritis. *J. Nat. Prod.* 2006; 69: 351–355. <http://doi.org/10.1021/np050327>
- Shehzad A., Rehman G., Lee Y.S. Curcumin in inflammatory diseases. *Biofactors*, 2013; 39: 69–77. <http://doi.org/10.1002/biof.1066>
- Lal B., Kapoor A., Agrawal P., Asthana O., Srimal R. Role of curcumin in idiopathic inflammatory orbital pseudotumours. *Phytother. Res.*, 2000; 14: 443–447. [http://doi.org/10.1002/1099-1573\(200009\)14:6<443::aid-pt619>3.0.co;2-v](http://doi.org/10.1002/1099-1573(200009)14:6<443::aid-pt619>3.0.co;2-v)
- Crivelli B, Bari E, Perteghella S, Catenacci L, Sorrenti M, Mocchi M, Faragò S, Tripodo G, Prina-Mello A, Torre ML. Silk fibroin nanoparticles for celecoxib and curcumin delivery: ROS-scavenging and anti-inflammatory activities in an in vitro model of osteoarthritis. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2019 Apr; 137: 37–45. DOI: 10.1016/j.ejpb.2019.02.008. Epub 2019 Feb 14. PMID: 30772432.
- Kim L, Kim JY. Chondroprotective effect of curcumin and lecithin complex in human chondrocytes stimulated by IL-1 β via an anti-inflammatory mechanism. *Food Sci Biotechnol.* 2018 Sep; 28 (2): 547–553. DOI: 10.1007/s10068-018-0470-6. PMID: 30956867; PMCID: PMC6431345.
- Zhang Z., Leong D. J., Xu L., He Z., Wang A., Navati M. et al. Curcumin Slows Osteoarthritis Progression and Relieves Osteoarthritis-Associated Pain Symptoms in a post-traumatic Osteoarthritis Mouse Model. *Arthritis Res. Ther.* 2016; 18 (1): 128. DOI: 10.1186/s13075-016-1025-y
- Henroin Y., Malaise M., Wittoek R., de Vlam K., Bresseur J.P., Luyten F.P. et al. Bio-optimized Curcuma Longa Extract Is Efficient on Knee Osteoarthritis Pain: a Double-Blind Multicenter Randomized Placebo Controlled Three-Arm Study. *Arthritis Res. Ther.* 2019; 21 (1): 179. DOI: 10.1186/s13075-019-1960-5
- Feng J, Li Z, Tian L, Mu P, Hu Y, Xiong F, Ma X. Efficacy and safety of curcuminoids alone in alleviating pain and dysfunction for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Complement Med Ther.* 2022 Oct 19; 22 (1): 276. DOI: 10.1186/s12906-022-03740-9. PMID: 36261810; PMCID: PMC9580113.
- Wang Z, Singh A, Jones G, Winzenberg T, Ding C, Chopra A, Das S, Danda D, Laslett L, Antony B. Efficacy and Safety of Turmeric Extracts for the Treatment of Knee Osteoarthritis: a Systematic Review and Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *Curr Rheumatol Rep.* 2021 Jan 28; 23 (2): 11. DOI: 10.1007/s11926-020-00975-8. PMID: 33511486
- Zhao J., Liang G., Zhou G., Hong K, Yang W., Liu J., Zeng L. Efficacy and safety of curcumin therapy for knee osteoarthritis: A Bayesian network meta-analysis. *Journal of Ethnopharmacology.* 2024; 321: 117493. ISSN 0378-8741. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.117493>
- Kupiniratsaikul V., Dajpratham P., Taechaarpomkul W., Buntragulpoontawe M., Lukkanapichonchut P., Chootip C. et al. (2014). Efficacy and Safety of Curcuma Domestica Extracts Compared with Ibuprofen in Patients with Knee Osteoarthritis: a Multicenter Study. *Clin. Interv. Aging* 9, 451–458. DOI: 10.2147/CIA.S58535
- Feng J, Li Z, Tian L, Mu P, Hu Y, Xiong F, Ma X. Efficacy and safety of curcuminoids alone in alleviating pain and dysfunction for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Complement Med Ther.* 2022 Oct 19; 22 (1): 276. DOI: 10.1186/s12906-022-03740-9. PMID: 36261810; PMCID: PMC9580113.
- Wang Z, Singh A, Jones G, Winzenberg T, Ding C, Chopra A, Das S, Danda D, Laslett L, Antony B. Efficacy and Safety of Turmeric Extracts for the Treatment of Knee Osteoarthritis: a Systematic Review and Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2021 Jan 28; 23 (2): 11. DOI: 10.1007/s11926-020-00975-8. PMID: 33511486
- Liu Y., Mi B., Lv H., Liu J., Xiong Y., Hu L. et al. (2018). Shared KEGG Pathways of Icaritin-Targeted Genes and Osteoarthritis. *J. Cel. Biochem.*
- Panahi Y., Rahmnia A.R., Sharafi M., Alshih G., Saburi A. and Sahebkar A. Curcuminoid Treatment for Knee Osteoarthritis: a Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Phytother Res.* 2014; 28 (11): 1625–1631. DOI: 10.1002/ptr.5174
- Bannuru R. R., Osani M. C., Vaysbrot E. E., Arden N. K., Bennell K., Bierma-Zeinstra S.M.A. et al. OARSI Guidelines for the Non-surgical Management of Knee, Hip, and Polyarticular Osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019; 27 (11): 1578–1589. DOI: 10.1016/j.joca.2019.06.011
- Grover A.K., Samson S.E. Benefits of Antioxidant Supplements for Knee Osteoarthritis: Rationale and Reality. *Nutr. J.* 2016; 15: 1. DOI: 10.1186/s12937-015-0115-z

22. Senghani M.K., Patel P.M. Pharmacognostic and phytochemical study of Oleo gum resin from *Boswellia serrata*. Res. J. Pharmacog. Phytochem. 2013; 5: 244–250.
23. Shah B.A., Qazi G.N., Taneja S.C. Boswelllic acids: a group of medicinally important compounds. Nat. Product. Rep. 2009; 26 (1): 72–89.
24. Al-Harasi A., Al-Saidi S. Phytochemical analysis of the essential oil from botanically certified oleogum resin of *Boswellia sacra* (Omani luban). Molecules. 2008; 13 (9): 2181–2189.
25. Schauss A., Millholland R., Munson S. Indian frankincense (*Boswellia serrata*) gum resin extract: a review of therapeutic applications and toxicology. Nat. Med. J. 1999; 2 (2): 16–20.
26. Poeckel D., Werz O. Boswellic acids: biological actions and molecular targets. Curr. Med. Chem. 2006; 13 (28): 3359–3369.
27. Kumar A., Shah B.A., Singh S., Hamid A., Singh S.K., Sethi V.K. et al. Acyl derivatives of boswellic acids as inhibitors of NF- κ B and STATs. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012; 22: 431–435.
28. Skarke C., Kuczka K., Tausch L., Werz O., Rossmannith T., Barrett J.S. et al. Increased bioavailability of 11-keto-beta-boswellic acid following single oral dose frankincense extract administration after a standardized meal in healthy male volunteers: modeling and simulation considerations for evaluating drug exposures. J. Clin. Pharmacol. 2012; 52: 1592–1600.
29. Takada Y., Ichikawa H., Badmaev V., Aggarwal B. B. Acetyl-11-keto-beta-boswellic acid potentiates apoptosis, inhibits invasion and abolishes osteoclastogenesis by suppressing NF- κ B and NF- κ B-regulated gene expression. J. Immunol. 2006; 176 (5): 3127–3140.
30. Ammon H.P., Mack T., Singh G.B., Safayhi H. Inhibition of leukotriene B4 formation in rat peritoneal neutrophils by an ethanolic extract of gum resin exudates of *Boswellia serrata*. Planta. Med. 1991; 57: 203–207.
31. Gayathri B., Manjula N., Vinayakumar K.S., Lakshmi B.S., Balakrishnan A. Pure compound from *Boswellia serrata* extract exhibits anti-inflammatory property in human PBMCs and mouse macrophages through inhibition of TNF α , IL-1 β , NO and MAP kinases. International Immunopharmacology. 2007; 7 (4): 473–482.
32. Kapil A., Moza N. Anticomplementary activity of Boswellic acids – an inhibitor of C3-converterase of the classical complement pathway. International Journal of Immunopharmacology. 1992; 14 (7): 1139–1143.
33. Ammon H.P.T. Modulation of the immune system by *Boswellia serrata* extracts and boswellic acids. Phytomedicine. 2010; 17 (11): 862–867.
34. Singh S., Khajuria A., Taneja S.C., Johri R.K., Singh J., Qazi G.N., Boswellic acids: a leukotriene inhibitor also effective through topical application in inflammatory disorders. Phytomedicine. 2008; 15 (6–7): 400–407.
35. Perera PK, Perera M, Kumarasinghe N. Effect of Sri Lankan traditional medicine and Ayurveda on Sandhigata Vata (osteoarthritis of knee joint). Ayu. 2014; 35: 411–5.
36. Shah MR, Mehta CS, Shukla VD. et al. A Clinical study of Matra Vasti and an ayurvedic indigenous compound drug in the management of Sandhigatavata (Osteoarthritis). Ayu. 2010; 31: 210–7. <https://doi.org/10.4103/0974-8520.72399>
37. Kimmattkar N., Thawani V., Hingorani L., Khyani R. Efficacy and tolerability of *Boswellia serrata* extract in treatment of osteoarthritis of knee – a randomized double blind placebo controlled trial. Phytomedicine. 2003; 10 (1): 3–7.
38. Eitel R. Special extract of BOSWELLIA serrata (H15) in the treatment of rheumatoid arthritis. Phytomedicine. 1996; 3 (1): 91–94.
39. Hosseini-Zare MS, Sarhadi M, Zarei M, Thilagavathi R, Selvam C. Synergistic effects of curcumin and its analogs with other bioactive compounds: a comprehensive review. Eur. J. Med. Chem. 2021; 210: 113072.
40. Jhun J, Min H-K, Na HS, Kwon JY, Ryu J, Cho K-H, et al. Combinatorial treatment with lactobacillus acidophilus LA-1, vitamin B, and curcumin ameliorates the progression of osteoarthritis by inhibiting the pro-inflammatory mediators. Immunol Lett. 2020; 228: 112–21.
41. Vishal A. A., Mishra A., Raychaudhuri S.P. A double blind, randomized, placebo controlled clinical study evaluates the early efficacy of Afapin® in subjects with osteoarthritis of knee. Int J. Med. Sci. 2011; 8 (7): 615–622.
42. Umar S., Umar K., Saarwar A.H., Khan A., Ahmad N. *Boswellia serrata* extract attenuates inflammatory mediators and oxidative stress in collagen induced arthritis. Phytomedicine. 2014; 21: 847–856.
43. Bannuru RR, Osani MC, Al-Eid F, Wang C. Efficacy of curcumin and *Boswellia* for knee osteoarthritis: Systematic review and meta-analysis. Semin Arthritis Rheum. 2018 Dec; 48(3): 416–429. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2018.03.001. Epub 2018 Mar 10. PMID: 29622343; PMCID: PMC6131088.
44. Harayan A., Mukuchyan V., Mkrfchyan N., Minasyan N., Gasparyan S., Sargsyan A., Narimanyan M., Hovhannisyun A. Efficacy and safety of curcumin and its combination with boswellic acid in osteoarthritis: a comparative, randomized, double-blind, placebo-controlled study. BMC Complement Altern. Med. 2018; 18 (1): 7.
45. Raveendhara R, Bannuru, Mikala C. Osani, Fatimah Al-Eid, Chenchen Wang. Efficacy of curcumin and *Boswellia* for knee osteoarthritis: Systematic review and meta-analysis. Seminars in Arthritis and Rheumatism. 2018; 48 (3): 416–429. ISSN 0049–0172. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.03.001>
46. Tapasvi S. Role of Rosehip, Devil's claw, and *Boswellia serrata* in osteoarthritis: Molecular and clinical perspectives. International Journal of Orthopaedics Sciences 2023; 9 (1): 587–593.
47. Brochard S, Pontin J, Bemay B, Boumediene K, Conzozier T, Baugé C. The benefit of combining curcumin, bromelain and harpagophytum to reduce inflammation in osteoarthritic synovial cells. BMC Complement Med Ther. 2021 Oct 14; 21 (1): 261. DOI: 10.1186/s12906-021-03435-7. PMID: 34649531; PMCID: PMC8515758
48. Chrubasik S, Zimpfer C, Schütt U, Ziegler R. Effectiveness of Harpagophytum procumbens in treatment of acute low back pain. Phytomedicine. 1996 May; 3 (1): 1–10. DOI: 10.1016/S0944-7113(96)80003-1. PMID: 23194854
49. Nelson K.M., Dahlin J.L., Bisson J., Graham J., Pauli G.F., Walters M.A. The Essential Medicinal Chemistry of Curcumin. Journal of Medicinal Chemistry. 2017; 60 (5): 1620–1637.
50. Taghipour Y.D., Hajilyani M., Naseri R., Hesari M., Mohammadi P., Stefanucci A. et al. Nanofornulations of natural products for management of metabolic syndrome. International Journal of Nanomedicine. 2019; 14: 5303–5321.
51. Mimica B., Bučević Popović V., Banjari I., Jeličić Kadić A., Puljak L. (2022) Methods Used for Enhancing the Bioavailability of Oral Curcumin in Randomized Controlled Trials: A Meta-Research Study. Pharmaceuticals (Basel, Switzerland) 15(8).
52. Shoba G., Joy D., Joseph T., Majeed M., Rajendran R., Srinivas P. Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. Planta Med. 1998; 64 (04): 353–356.
53. Anand P., Kunnumakkara A.B., Newman R.A., Aggarwal B.B. Bioavailability of Curcumin: Problems and Promises. Mol. Pharm. 2007; 4 (6): 807–818. DOI: 10.1021/mp700113r
54. Abdel-Tawab M., Werz O., Schubert-Zsilavecz M. *Boswellia serrata*: an overall assessment of in vitro, preclinical, pharmacokinetic and clinical data. Clin. Pharmacokinet. 2011; 50: 349–369.
55. Bagul P., Khomane K.S., Bansal A.K. Investigating permeability related hurdles in oral delivery of 11-keto-beta-boswellic acid. Int J. Pharm. 2014; 464: 104–110.
56. Hüscher J., Gerbeth K., Fricker G., Setzer C., Zirkel J., Rebmann H. et al. Effect of phospholipid-based formulation of *Boswellia serrata* extract on the solubility, permeability and absorption of the individual boswellic acid constituents present. J. Nat. Prod. 2012; 75 (10): 1675–1682.
57. Khayyal Mohamed T., Tawab Mona, Behnam Dariush, El-Sabbagh Walaa A., El-Hazek Rania M. A new solubilized formulation of Куркуминсумин, *Boswellia* and Xanthohumol extract markedly enhances anti-inflammatory activity. Poster presentation, San Francisco, 2017.
58. Khayyal M.T., El-Hazek R.M., El-Sabbagh W.A., Frank J., Behnam D., Abdel-Tawab M. Micellar solubilisation enhances the anti-inflammatory activities of curcumin and boswellic acids in rats with adjuvant-induced arthritis. Nutrition. 2018; 54: 189–196. ISSN 0899–9007. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.03.055>
59. Cuomo J., Appendino G., Dern A.S., Schneider E., McKinnon T.P., Brown M.J. et al. Comparative absorption of a standardized curcuminoid mixture and its lecithin formulation. J. Nat. Prod. 2011; 74 (4): 664–669.
60. Marczylo T.H., Verschoyle R.D., Cooke D.N., Morazzoni P., Steward W.P., Gescher A.J. Comparison of systemic availability of curcumin with that of curcumin formulated with phosphatidylcholine. Cancer Chemother Pharmacol. 2007; 60 (2): 171–177.
61. Sharma A., Gupta N.K., Dixit V.K. Complexation with phosphatidyl choline as a strategy for absorption enhancement of boswellic acid. Drug Deliv. 2010; 17 (8): 587–595.
62. Hüscher J., Bohnet J., Fricker G., Skarke C., Artaria C., Appendino G., Schubert-Zsilavecz M., Abdel-Tawab M. Enhanced absorption of boswellic acids by a lecithin delivery form (Phytosome®) of *Boswellia serrata* extract. Fitoterapia. 2013; 84: 89–98. <http://doi.org/10.1016/j.fitote.2012.10.002>
63. Beta-sitosterol exhibits anti-inflammatory activity in human aortic endothelial cells / Loizou S., Lekakis I., Chrousos G.P., Moutsatsou P. Mol. Nutr. Food Res. 2010; 54: 551–558.
64. Evaluation of the total peroxyl radical-scavenging capacity of flavonoids: structure-activity relationships / Dugas A. J., Castaneda A. J., Bonin G. C. et al. J. Nat. Prod. 2000; 63: 327–331.

Статья поступила / Received 28.03.24

Получена после рецензирования / Revised 04.04.24

Принята в печать / Accepted 05.04.24

Сведения об авторах

Орлова Светлана Владимировна, д.м.н., проф., зав. кафедрой диетологии и клинической нутрициологии, главный научный сотрудник^{1,2}. E-mail: orlova-sv@rudn.ru. ORCID: 0000-0002-4689-3591

Прокopenko Елена Валерьевна, врач-эндокринолог, диетолог, ведущий менеджер проектов медицинского департамента⁵. E-mail: elvprokopenko@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3811-9459

Батышева Татьяна Тимофеевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, директор², глав. внештатный детский специалист невролог ДЗМ, гл. внештатный детский специалист по медицинской реабилитации Минздрава России, зав. кафедрой неврологии, физической, реабилитационной медицины и психологии детского возраста¹. ORCID: 0000-0003-0928-2131

Никитина Елена Александровна, к.м.н., доцент кафедры диетологии и клинической нутрициологии, научный сотрудник^{1,2}. E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-3220-0333

Балашова Наталья Валерьевна, к.б.н., доцент кафедры диетологии и клинической нутрициологии¹, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики факультета усовершенствования врачей³. E-mail: BalashovaN77@mail.ru. SPIN: 2355-6837. Author ID: 832745. ORCID: 0000-0002-0548-3414

Алексеева Марина Валерьевна, к.м.н., зам. директора по организационно-методической работе². ORCID: 0000-0001-8448-8493

Водолазкая Ангелина Николаевна, врач-диетолог⁴. E-mail: drvodolazkaya@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5203-1082

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патрисы Лумумбы», Москва, Россия

² ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения г. Москвы», Россия

³ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», Москва, Россия

⁴ Австрийская клиника микронутриентной терапии Biogena, Москва, Россия

⁵ ООО «ИНВИТРО», Москва, Россия

Автор для переписки: Орлова Светлана Владимировна. E-mail: rudn_nutr@mail.ru

Для цитирования: Орлова С. В., Прокopenko Е. В., Никитина Е. А., Батышева Т. Т., Балашова Н. В., Алексеева М. В., Водолазкая А. Н. Роль растительных экстрактов в комплексной терапии заболеваний опорно-двигательного аппарата. Медицинский алфавит. 2024; (13): 27–33. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-13-27-33>

About authors

Orlova Svetlana V., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Dietetics and Clinical Nutritology, Chief Researcher^{1,2}. E-mail: rudn_nutr@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4689-3591

Prokopenko Elena V., endocrinologist, dietitian, Project Manager of Medical Department². E-mail: elvprokopenko@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3811-9459

Batyshyeva Tatyana T., DM Sci (habil.), professor, director², head, freelance pediatric specialist neurologist of the Dept of Healthcare, chief freelance children's specialist in medical rehabilitation of the Ministry of Health of the Russian Federation, head of Dept of Neurology, Physical, Rehabilitation Medicine and Childhood Psychology¹, Honored Doctor of the Russian Federation. ORCID: 0000-0003-0928-2131

Nikitina Elena A., PhD Med, assistant professor of Dept of Dietetics and Clinical Nutritology, Researcher^{1,2}. E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-3220-0333

Balashova Natalya V., PhD Bio Sci, assistant professor at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics of the Faculty of Advanced Training of Doctors³, assistant professor at Dept of Dietetics and Clinical Nutritology¹. E-mail: BalashovaN77@mail.ru. SPIN: 2355-6837. Author ID: 832745. ORCID: 0000-0002-0548-3414

Alekseeva Marina V., PhD Med, Deputy Director for Organizational and Methodological Work². ORCID: 0000-0001-8448-8493

Vodolazkaya Angelina N., dietitian³. E-mail: drvodolazkaya@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5203-1082

¹ Peoples' Friendship University of Russia n.a. Patrice Lumumba (RUDN University), Moscow, Russia

² Scientific and Practical Center for Pediatric Psychoneurology of the Moscow Department of Health, Russia

³ Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirov, Moscow, Russia

⁴ Austrian Clinic of Micronutrient Therapy Biogena, Moscow, Russia

⁵ «INVITRO» Limited Liability Company, Moscow, Russia

Corresponding author: Orlova Svetlana V. E-mail: rudn_nutr@mail.ru

For citation: Orlova S. V., Prokopenko E. V., Nikitina E. A., Batysheva T. T., Balashova N. V., Alekseeva M. V., Vodolazkaya A. N. The role of plant extracts in the complex therapy of diseases of the musculoskeletal system. Medical alphabet. 2024; (13): 27–33. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-13-27-33>



Отдаленные последствия лучевой терапии в поликлинической практике

Н. Д. Карселадзе², О. А. Тиганова^{1, 3}, Л. И. Ильенко¹, Н. В. Орлова¹, С. Ж. Данелян⁴

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

⁴ ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр „Коммунарка“ ДЗМ», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Лучевая терапия является одним из основных методов лечения злокачественных новообразований. Наряду с высокой эффективностью лучевая терапия приводит к осложнениям в раннем и позднем периоде. Врачи общей практики и терапевты в недостаточной мере знакомы с отдаленными радиационно-индуцированными осложнениями. В статье представлены данные о патогенезе, клинических проявлениях, диагностике и лечении лучевых поражений костной системы, легких, миокарда, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, системы кроветворения, а также о хроническом болевом синдроме. Симптомы поздних осложнений лучевой терапии неспецифичны и сходны с симптомами соматических заболеваний. Знание клинических проявлений радиационно-индуцированных осложнений в отдаленном периоде позволяет своевременно провести диагностику и лечение.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лучевая терапия, радиационно-индуцированные осложнения, диагностика.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Long-term effects of radiation therapy in outpatient practice

N. D. Karseladze², O. A. Tiganova^{1, 3}, L. I. Ilyenko¹, N. V. Orlova¹, S. Z. Danelyan⁴

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia

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

³ Morozovskaya Children`s City Clinical Hospital of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia

⁴ Moscow multidisciplinary clinical center «Kommunarka», Moscow, Russia

SUMMARY

Radiation therapy is one of the main methods of treating malignant neoplasms. Along with high efficiency, radiation therapy leads to complications in the early and late period. General practitioners and therapists are insufficiently familiar with long-term radiation-induced complications. The article presents data on the pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and treatment of radiation lesions of the bone system, lungs, myocardium, gastrointestinal tract, genitourinary system, hematopoiesis system, as well as chronic pain syndrome. The symptoms of late complications of radiation therapy are nonspecific and similar to the symptoms of somatic diseases. Knowledge of the clinical manifestations of radiation-induced complications in the long term allows timely diagnosis and treatment.

KEYWORDS: radiation therapy, radiation-induced complications, diagnosis.

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

Лучевая терапия (ЛТ) наряду с химиотерапией и хирургическим вмешательством является одним из основных методов лечения злокачественных новообразований (ЗНО). ЛТ применяется в качестве неoadъювантной, адъювантной и паллиативной терапии. Было показано, что локализованное облучение влияет на здоровые ткани, прилегающие к месту облучения, при этом около половины локализованной дозы поглощается здоровыми мягкими тканями и костями. В настоящее время сделан акцент на цель лучевой терапии, которой является доставка летальной дозы облучения к опухоли, минимизируя при этом повреждение здоровых тканей. Минимизация повреждения нормальных тканей особенно важна, когда опухоли находятся вблизи критических структур, таких как головной и спинной мозг, мягкие ткани головы и шеи, сердце, желудок, тонкая

кишка, простатическая часть уретры, яичники, прямая кишка, мочевого пузыря. Но особенное значение минимизация повреждения здоровых тканей имеет у пациентов детского и подросткового возраста. В последние десятилетия новые технологии сделали ЛТ более точной, что значительно снизило риск радиационно-индуцированных осложнений. В современной онкологии отмечается снижение роли ЛТ в связи разработкой современных эффективных противоопухолевых препаратов. Однако ЛТ остается основой протокола лечения опухолей центральной нервной системы, опухоли Вильмса, сарком, гемобластозов и опухолей глаза. Успехи традиционной лучевой терапии обусловлены комбинацией высоковольтных линейных ускорителей, способных доставлять пучки излучения к глубоко расположенным опухолям, и компьютерной томографии для трехмерной разметки перед

Рекомендации по скринингу для выявления часто встречающихся поздних осложнений у детей, перенесших онкологические заболевания (лечившихся с применением метода лучевой терапии).
 Рекомендации по скринингу основаны на рекомендациях по долгосрочному наблюдению Children's Oncology Group в версии 5 (www.survivorshipguidelines.org)

Неблагоприятные исходы	Воздействие, связанное с повышенным риском развития осложнений	Рекомендуемое скрининговое обследование	
Неблагоприятные психосоциальные последствия/ влияние на качество жизни (расстройства психического здоровья, неадекватное поведение, инвалидизация, связанная с болевым синдромом или утомляемостью, проблемы со сном)	Любой метод лечения ЗНО	Ежегодная психосоциальная оценка состояния пациента с уделением внимания прогрессу в образовании или профессиональной деятельности, выявление стремления к социальной изоляции, тревоги, депрессии, посттравматического стресса, суицидальных мыслей	
Ототоксичность	Краниальное облучение ≥ 30 Гр	Комплексное аудиологическое обследование (аудиометрические тесты)	
Катаракта, ухудшение зрения	Краниальное облучение, тотальное облучение тела	Ежегодные осмотры врачом-офтальмологом	
Патологические изменения зубов	Краниальное облучение	Осмотр врача-стоматолога каждые 6 месяцев	
Нейрокогнитивный дефицит	Краниальное облучение, тотальное облучение тела	Ежегодная психосоциальная оценка состояния пациента с уделением внимания прогрессу в образовании или профессиональной деятельности	
Ожирение	Краниальное облучение	Определение роста, массы тела и индекса массы тела	
Дефицит гормона роста	Краниальное облучение, тотальное облучение тела	Ежегодные тщательные осмотры, определение роста, массы тела и индекса массы тела. Оценка по шкале полового созревания Таннера каждые 6 месяцев, далее ежегодно	
Преждевременное половое созревание	Краниальное облучение	Ежегодные тщательные осмотры, определение роста, массы тела и индекса массы тела. Оценка по шкале полового созревания Таннера каждые 6 месяцев, далее ежегодно	
Надпочечниковая недостаточность центрального генеза	Краниальное облучение ≥ 30 Гр	Контроль уровня кортизола в сыворотке крови в 8 часов утра	
Гипотиреоз	Краниальное облучение, облучение области шеи/позвоночника, тотальное облучение тела, I-131, МИБГ	Контроль уровня свободного Т4, ТТГ в сыворотке крови ежегодно	
Гипертиреоз	Краниальное облучение, облучение области шеи/позвоночника	Контроль уровня свободного Т4, ТТГ в сыворотке крови ежегодно	
Кардиомиопатия, аритмии, атеросклероз сосудов сердца, ИБС (инфаркт миокарда)	Облучение средостения, грудного отдела позвоночника	ЭКГ, Эхо-КГ	
Легочная дисфункция	Облучение подмышечной области, средостения, легких, тотальное облучение тела	Функциональные легочные тесты	
Нарушение функции печени	Облучение брюшной полости, печени	Контроль показателей биохимического анализа крови (о. белок, альбумин, АЛТ, АСТ, ЩФ, АДГ, общий билирубин и его фракции)	
Нарушение метаболизма глюкозы/ сахарный диабет	Облучение брюшной полости, тотальное облучение тела	Контроль показателя уровня глюкозы в крови натощак или гликированный гемоглобин HgA1C	
Нарушение функции почек	Облучение брюшной полости и/или забрюшинного пространства, тотальное облучение тела	Контроль показателей биохимического анализа крови (о. белок, альбумин, мочевины, креатинин, электролиты), определение роста, массы тела и индекса массы тела, клиренса по эндогенному креатинину	
Дисфункция мочевого пузыря	Облучение забрюшинного пространства, спинного мозга	Анамнез, жалобы	
Нарушение функции половых желез		Мужчины	Женщины
Мужчины	Женщины	Исследование сексуальной функции (эрекция, ночные поллюции, либидо)	Исследование менструального цикла, сексуальной функции, данные о беременности
Нарушение сперматогенеза, тестикулярная гормональная дисфункция	Дисфункция яичников, преждевременное развитие яичников		
Отставание в росте	Краниоспинальное облучение, тотальное облучение тела	Определение роста	
Сколиоз/кифоз	Облучение органов грудной клетки, брюшной полости, спинного мозга	Обследование позвоночника (осмотр, визуализирующие методы)	
Снижение минеральной плотности костной ткани	Краниоспинальное облучение, облучение половых желез, тотальное облучение тела	Денситометрия	
Аваскулярный некроз	Высокие дозы лучевой терапии	Регулярные осмотры, знание анамнеза	
Тяжелые инфекционные процессы	Облучение области селезенки (≥ 40 Гр)	Посевы крови, определение оппортунистических инфекций	
Рак кожи (базальноклеточный рак кожи, меланома)	Лучевая терапия (любая область)	Ежегодные тщательные осмотры	
Вторичные опухоли головного мозга	Краниальное облучение	Знание анамнеза первичного заболевания и осмотры врача-невролога	

Рак щитовидной железы	Облучение области шеи, воротниковой зоны, системная МИБГ в терапевтических дозах	Регулярные осмотры щитовидной железы
Рак молочной железы	Облучение подмышечной области, средостения, тотальное облучение тела	Осмотр молочных желез. Ежегодно, начиная с периода полового созревания до 25 лет, затем каждые 6 месяцев
Рак легких	Облучение подмышечной области, средостения, тотальное облучение тела	Визуализация органов грудной клетки
Колоректальный рак	Облучение брюшной полости и/или забрюшинного пространства, спинного мозга, тотальное облучение тела	Колоноскопия или анализ ДНК кала, через 5 лет после облучения или в возрасте 30 лет

облучением. Это привело к созданию таких методов, как 3D-конформная лучевая терапия, стереотаксическая лучевая терапия и радиотерапия с модулированной интенсивностью, которые позволяют доставлять к опухоли высокие дозы облучения при минимуме облучения окружающих нормальных тканей [1]. Благодаря этим методам глубоко расположенные ЗНО лечат, фокусируя лучи на опухоли под разными углами, используя вращающийся портал [2]. Однако и при применении даже наиболее современных методов рентгеновского облучения повреждение здоровых тканей является неизбежным. Так, значимым недостатком интенсивно-модулированной лучевой терапии является риск увеличения числа радиационно-индуцированных вторичных онкологических заболеваний. Причинами этого потенциала являются большой объем мониторов и, следовательно, большая доза общего объема из-за утечки радиации. Кроме того, поскольку интенсивно-модулированная лучевая терапия включает в себя больше полей, больший объем нормальной ткани подвергается воздействию более низких доз облучения. Интенсивно-модулированная лучевая терапия может удвоить частоту случаев солидного рака у долгожителей. Этот результат может быть приемлемым для пожилых пациентов, если он сбалансирован улучшением местного контроля над опухолью и снижением острой токсичности. Необходимо отметить, что интенсивно-модулированная лучевая терапия представляет собой особый случай для детей по трем причинам. Во-первых, дети более чувствительны к радиационно-индуцированному раку, чем взрослые. Во-вторых, излучение, рассеянное от объема обработки, более важно в маленьком теле ребенка. В-третьих, вопрос генетической восприимчивости возникает из-за того, что многие онкологические заболевания детского возраста связаны с мутациями зародышевых линий.

В связи с улучшением прогноза ЗНО у детей и увеличением общей пятилетней выживаемости возрастает роль долгосрочных побочных эффектов ЛТ. Врачи общей практики и узкие специалисты в недостаточной мере знакомы с отдаленными последствиями ЛТ. Особенно актуальны отдаленные осложнения для детей. Дети, перенесшие ЗНО, переходя во взрослую жизнь, сталкиваются с проблемами лечения последствий ЛТ (табл. 1) [3].

ЛТ онкологических заболеваний часто сопровождается развитием осложнений, обусловленных вредным воздействием излучения на организм человека. При ЛТ злокачественных опухолей могут возникнуть общая лучевая реакция и изменение органов и тканей в зоне облучения. Эффекты облучения обычно рассматриваются в контексте времени проведения терапии и делятся на *острые* реакции (непосредственно во время курса лучевой терапии), *подострые* реакции (в течение 2–12 месяцев после окончания ЛТ)

и *поздние* эффекты (обычно более 1 года после окончания лечения). Поздние эффекты зависят от разовой фракционной дозы и суммарной общей дозы. Факторы, связанные с нежелательными явлениями, вызванными облучением, включают параметры лечения (суммарная общая доза (СОД), разовая общая доза (РОД), график фракционирования), статус пациента (генетические синдромы, предрасполагающие к лучевой травме, сопутствующие заболевания), комбинации методов лечения (хирургия, химиотерапия, включая их последовательность и сроки проведения), а также соматическое состояние, на фоне которого проводится лечение (например, гипоксия, нутритивный статус). Также лучевые осложнения зависят от индивидуальной чувствительности пациента к лучевому воздействию, возраста пациента, поглощенной дозы, размера поля излучения, энергии пучка и фракционирования и методики ЛТ.

О лучевой реакции говорят в том случае, если последствия от воздействия ЛТ проходят самостоятельно в течение 2–3 недель. Если осложнения сохраняются более длительный период, то их относят к лучевым повреждениям. Лучевые осложнения могут иметь латентный период и проявиться спустя какое-то время после воздействия. Лучевые повреждения могут быть значительными, приводить к инвалидизации и являться причиной летального исхода.

Осложнения раннего лучевого периода отмечаются в течение первых трех месяцев после лечения и обусловлены гибелью клеток, нарушением репарации и микроциркуляции. Подострые и поздние лучевые осложнения могут развиваться через два и более месяцев, а иногда через несколько лет. Эти осложнения обусловлены сосудистыми нарушениями, развитием фиброза и склероза в поврежденных лучевым воздействием тканях. Осложнения включают поражение кожи, слизистых оболочек, глаз, центральной нервной системы, сердца, легких, желудочно-кишечного тракта, костной ткани, мочеполовой системы, эндокринной системы и органов кроветворения. Например, прогрессирующий фиброз является вторичным по отношению к продукции цитокинов, частично опосредующих развитие острых и поздних лучевых реакций, в первую очередь TGF- β , который играет центральную роль в активации и пролиферации фибробластов. Все чаще биологические механизмы, определяющие отдаленные эффекты лучевой терапии, оказываются вторичными по отношению к сложным взаимодействиям между паренхиматозными и эндотелиальными клетками, при этом воспалительные цитокины (особенно TGF- β) опосредуют большую часть поздних повреждений внутренних органов. Проявления позднего повреждения отражают радиационно-индуцированное уменьшение паренхиматозных клеток и образование избыточного фиброза, вызванного TGF- β . Потенциальная роль антагонистов TGF- β (например,

ангиотензинпревращающего фермента [АПФ] или ингибиторов АПФ) в снижении поздних эффектов на нормальные ткани остается в стадии изучения.

Немецкий хирург Георг Клеменс Пертес в начале XX века впервые описал вредное воздействие ионизирующих лучей на растущий скелет подопытного животного. Поражение костей при воздействии ЛТ в большей степени затрагивает растущие кости, может проявляться нарушением их роста, остеорадионекрозом, патологическими переломами и радиационно-индуцированными новообразованиями [4]. Наиболее часто наблюдаемые аномалии включают позвоночник, подвздошную кость и прилегающие ребра, облученные по поводу сарком мягких тканей, опухоли Вильмса или нейробластомы. Реже последствия облучения встречаются у детей, которые лечились от опухолей центральной нервной системы, лимфомы, саркомы Юинга и сарком мягких тканей. После воздействия радиации на растущую кость происходит радиационно-индуцированная острая гибель клеток, остановка пролиферативной деятельности, а также ускоренная дифференцировка и созревание хондроцитов, которые впоследствии теряются в продолжающемся процессе удлинения кости. У детей с онкологическими заболеваниями, получавших ЛТ, наблюдаются нарушения роста, асимметрия грудной клетки и ребер, сколиоз, кифоз, структурные изменения тел позвонков, экзостоз, эпифизарная деструкция, гипоплазия подвздошной кости, грудной клетки и орбиты, боль в месте облучения, неравенство длины ног, развитие вторичных опухолей костной ткани (радиационно-индуцированные саркомы и др.). Сколиотические изменения часто наблюдаются у пациентов, подвергшихся облучению в возрасте двух лет. В подростковом возрасте происходит прогрессирование сколиоза. У взрослых пациентов ЛТ ухудшает функцию остеообластов, что приводит к снижению выработки матрикса. Это проявляется как остеопения и обычно наблюдается через один год после облучения. Поздние радиационно-индуцированные изменения в костной ткани характерны для доз ЛТ 3000 кГр, гибель клеток и деваскуляризация кости происходят при дозах свыше 5000 кГр. Большинство случаев остеорадионекроза возникает в нижней челюсти, ключице, головке плечевой кости, ребрах и бедренной кости. Отсутствие образования мягких тканей помогает отличить остеорадионекроз от опухолевого рецидива [5].

Изменения скелета в первую очередь связаны с дозой и распределением излучения. Эпифизарное облучение вызывает остановку хондрогенеза. Метафизарное облучение приводит к нарушению абсорбционных процессов кальцифицированного хряща и кости. Облучение диафиза вызывает изменения в надкостничной активности, что, в свою очередь, приводит к ошибкам моделирования. Данные изменения относятся к трубчатым костям, а также к позвонкам, где максимальное воздействие излучения приходится на эпифизарные пластинки [6].

Последствиями ЛТ может быть развитие радиационно-индуцированных новообразований костей. К доброкачественным опухолям при воздействии ЛТ относятся остеохондромы, которые встречаются у детей с проведенным лечением в возрасте до двух лет. Остеохондромы, как правило, проявляются в течение пяти лет после ЛТ. К злокачественным опухолям после ЛТ относят радиационно-индуцированную

саркому. Саркома может развиваться как в пораженных до ЛТ костях, так и в здоровых. Частота их развития относительно невелика, так, риск развития радиационно-индуцированной саркомы после лечения рака молочной железы составляет 0,2%. Фибросаркомы составляют более 90% всех радиационно-индуцированных сарком. Латентный период радиационно-индуцированных сарком длится около 11–14 лет. Пациенты со злокачественной фиброзной гистиоцитомой жалуются на боль, припухлость или пальпируемое образование мягких тканей. Гистологический анализ позволяет от дифференцировать радиационно-индуцированную саркому от рецидива исходной опухоли [7].

Пациенты, перенесшие ЛТ, в дальнейшем подлежат наблюдению для раннего выявления нежелательных явлений ЛТ. На ранних этапах осложнения со стороны костной ткани протекают бессимптомно. Признаки ЛТ можно увидеть при рентгенологическом обследовании. Mitchell M. J. et al. систематизировали рентгенологические изменения в зависимости от локализации. Осложнения со стороны костной системы у взрослых включают остеорадионекроз, патологические переломы и радиационно-индуцированные новообразования. Рентгенологические признаки остеорадионекроза нижней челюсти включают плохо выраженную деструкцию коры без секвестрации. При остеорадионекрозе рентгенография ребер, ключицы, лопатки и плечевой кости может продемонстрировать остеопению, дезорганизацию и огрубение трабекулярной архитектуры и неправильность строения коры; компьютерная томография более четко показывает тонкие переломы, изменения в архитектуре костей и дистрофическую кальцификацию мягких тканей. При остеорадионекрозе позвоночника гемопозитические клеточные элементы спинного мозга замещаются жиром, который имеет высокую интенсивность сигнала на T1-взвешенных магнитно-резонансных изображениях и промежуточную интенсивность сигнала на T2-взвешенных изображениях. Радиационно-индуцированные изменения в малом тазу включают остеопению, повышенную плотность костной ткани, а также расширение и неправильную форму крестцово-подвздошных суставов. Радиационно-индуцированные остеохондромы рентгенологически идентичны тем, которые возникают спонтанно. Рентгенологические данные при радиационно-индуцированной саркоме демонстрируют агрессивную картину разрушения кости, часто выявляется распространение опухоли на мягкие ткани. Знание различных рентгенологических проявлений радиационно-индуцированных изменений в кости и корреляция с клиническими особенностями и полем излучения обычно позволяют отличить эти изменения от тех, которые связаны с другими патологическими состояниями. Радиологическое обследование является ключевым для выявления характерных паттернов лучевого поражения костей [8].

Радиационно-индуцированные заболевания легких являются частыми осложнениями ЛТ грудной клетки по поводу злокачественных новообразований органов грудной клетки (особенно опухоли средней и нижней доли легкого, рак молочной железы, рак пищевода) и поражают 5–50% пациентов, что значительно ограничивает доступные варианты лечения даже после успешного уничтожения самой опухоли [9]. Описаны острые осложнения, которые проявляются

пневмонитом, и поздние осложнения (радиационно-индуцированный фиброз легких, радиационно-индуцированный рак легких). Прогрессирующий необратимый радиационно-индуцированный фиброз легких является клинически значимым побочным эффектом ЛТ, возникающим на средней или поздней стадии, и встречается относительно часто. Клинические проявления радиационно-индуцированного фиброза легких обычно наблюдаются через 6–12 месяцев после завершения курса ЛТ и могут продолжаться и прогрессировать до двух лет и более. Манифестировать фиброз после ЛТ может как пневмонит, а затем постепенно перерасти в хронический фиброз, характеризующийся потерей альвеолярной структуры, дезорганизованным утолщением перегородок, коллапсом альвеолярного пространства и заменой нормальной паренхимы фиброзной тканью [10]. Паренхима легкого – одна из наиболее радиационно-чувствительных тканей, при этом альвеолярно-капиллярный отдел является наиболее уязвимой частью легкого. Считается, что гибель клеток при фиброзе обусловлена апоптозом, вызванным прямым повреждением ДНК в результате облучения. Радиационное поражение в результате окислительного стресса вызывает отложение внеклеточного матрикса, апоптоз, старение пневмоцитов и потерю барьерной функции. Эти процессы приводят к нарушению регуляции воспалительной реакции, инфильтрации лейкоцитов, выработке и секреции цитокинов, хемокинов и факторов роста, способствуя развитию хронической гипоксии. Острая воспалительная реакция, хотя и необходима для заживления ран и ремоделирования тканей, может перейти в хроническое воспаление, приводя к дополнительному повреждению в результате окислительного стресса. В развитии фиброза принимает участие ренин-ангиотензиновая система. Окислительный стресс индуцирует выработку воспалительных цитокинов и ангиотензина II, что приводит к активации передачи сигналов профибротических цитокинов и вазоконстрикции [11].

К факторам риска развития радиационно-индуцированного фиброза легких относится возраст старше 65 лет, курение, наличие сопутствующих заболеваний дыхательной системы, одновременная химиотерапия. На ранних стадиях фиброза симптомы могут отсутствовать или может наблюдаться сухой кашель. По мере прогрессирования заболевания может возникнуть одышка во время физической нагрузки, появляются усталость, депрессия, тревога, дискомфорт в грудной клетке, потеря аппетита, необъяснимая потеря веса [12]. Диагностика включает обзорную рентгенограмму, на которой наблюдаются консолидация легочной ткани, снижение объема легких, смещение средостения, бронхоэктазы, затемнение в прилежащей к зоне облучения области (инфекция или рецидивирующая опухоль), наличие резкой границы, отделяющей радиационное повреждение легких от нормальной легочной ткани. На компьютерной томографии можно выявить радиационное повреждение до того, как оно станет очевидным при рентгенографии. На КТ выявляются консолидация легочной ткани с прогрессирующим объемным уменьшением легкого, нарушение архитектоники легкого, тракционные бронхоэктазы. Дифференциальный диагноз радиационно-индуцированного фиброза легких проводится с идиопатическим фиброзом легких, бронхоэктатической болезнью, туберкулезом, рецидивирующим течением ЗНО.

Лечение состоит из комбинированной терапии, включающей глюкокортикостероиды, антифиброзные препараты, ингибирующие синтез коллагена (D-пеницилламин, тетраиомолебдат, пирфенидон), антиоксидантные средства, цитокиновые препараты, антибиотики, ростовые факторы и их ингибиторы, гипотензивные средства, являющиеся мощным индуктором апоптоза эпителиальных клеток и стимулятором продукции проколлагена фибробластами легких (ангиотензиноген), ингибиторы тирозиновых протеинкиназ, трансмембранных белков (иматиниб, инфликсимаб, gefitinib). Проводятся новейшие экспериментальные исследования препаратов, влияющих на тонкие механизмы радиационного поражения – моноклональные антитела (памревлумаб), мезенхимальные стволовые клетки и другие сигнальные молекулы [13].

Радиационно-индуцированный рак легких является редким поздним осложнением лучевой терапии грудной клетки как у пациентов с послеоперационным раком молочной железы, так и у пациентов с лимфомой Ходжкина. Опухоль развивается через 5–10 лет (или позже) после лечения. Описан случай радиационно-индуцированной злокачественной мезотелиомы плевры. Помимо расположения в поле облучения, нет других специфических особенностей визуализации самих опухолей, которые отличали бы радиационно-индуцированный рак легких от спорадического рака легких. Обнаружение нового помутнения или образования в легких внутри или на границе облученной области после торакальной лучевой терапии у пациентов, выживших в течение длительного времени, должно вызвать подозрение на радиационно-индуцированный рак легких [14].

По оценкам, через 5–10 лет после лучевой терапии распространенность заболеваний сердца, вызванных лучевой терапией, составляет от 10 до 30%. Регистры рака США SEER (Наблюдение за эпидемиологией и конечными результатами) сообщили о повышенном риске смерти от сердечно-сосудистых заболеваний после лучевой терапии рака молочной железы в течение первых двух десятилетий. Прямое радиационное поражение сердца может поражать коронарные артерии, клапаны, перикард и/или миокард. ЛТ сопровождается развитием перикардального выпота, острого перикардита, фиброза перикарда, констриктивным перикардитом, эндокардиальным фиброзом, дисфункцией проводящей системы, ранним атеросклеротическим поражением сосудов сердца. Эти сердечные эффекты связаны с повышенной смертностью и могут сказаться спустя годы после лучевой терапии; таким образом, они обычно наблюдаются у пациентов, выживших в течение длительного времени, средостение которых было облучено в молодом возрасте [15].

Факторы риска радиационно-индуцированных заболеваний сердца включают дозу облучения сердца (>30 Гр), объем лучевого поля и сопутствующую химиотерапию. Факторы риска, связанные с пациентом, включают ЛТ в возрасте младше 50 лет, наличие у пациента факторов сердечно-сосудистого риска или заболеваний сердца.

ЛТ способствует внутрисосудистому воспалению, что приводит к раннему формированию атеросклеротических бляшек, развитию ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда. ЛТ может напрямую воздействовать на миокард, вызывая фиброз миокарда.

У 50–63% пациентов ЛТ вызывает радиационно-индуцированный фиброз миокарда. Фиброз является результатом аномального отложения коллагенового внеклеточного матрикса активированными миофибробластами. Сердечно-сосудистый фиброз представляет собой хронический, но динамичный процесс, который распространяется под действием профибротических цитокинов, фенотипических изменений в различных типах клеток, а также при наличии хронической гипоксии и окислительного стресса. Центральное место в этом процессе занимает терминальная дифференцировка фибробластов в миофибробласты, которые секретируют больше коллагена типа I и III, а также альфа-актина гладких мышц, другого белка внеклеточного матрикса, чем их предшественники. Заболевание может длительно не беспокоить пациентов и проявляться клинически спустя более 10 лет после ЛТ. В настоящее время разработаны рекомендации по скринингу кардиотоксичности, при этом визуализационный мониторинг функции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) проводится каждые два года и предлагается пациентам, проходящим комбинированную химиотерапию и лучевую терапию. Рекомендовано проведение ЭхоКГ в качестве метода скрининга для оценки исходной фракции выброса левого желудочка и диастолической функции. В настоящее время нет убедительных данных о пользе того или иного препарата для профилактики и лечения радиационно-индуцированного фиброза миокарда. Проводится симптоматическая терапия ингибиторами АПФ, блокаторами рецепторов ангиотензина II, селективными β-адреноблокаторами, антагонистами альдостерона [16].

Выпотной констриктивный перикардит является частым осложнением ЛТ. Его развитие коррелирует с размером и дозой радиационного поля. Случаи развития констриктивного перикардита через 12 лет после лечения подчеркивают важность тщательного длительного наблюдения за пациентами, получавшими лучевую терапию грудной клетки. Симптомы длительное время могут отсутствовать. Пациентов могут беспокоить боль в груди, лихорадка, тахикардия, одышка, ортопноэ. Длительное течение перикардита приводит к сердечной недостаточности. Наиболее тяжело протекает констриктивный перикардит. Эхокардиография является методом выбора для оценки перикардальной жидкости, оценки объема жидкости, а также оценки тампонады сердца и ее гемодинамического эффекта. При лечении перикардита, ассоциированного с ЛТ, применяют глюкокортикостероидную терапию.

Радиационное поражение сердца включает не только констриктивный перикардит и фиброз миокарда, но и значительные поражения клапанов и коронарных артерий. ЛТ приводит к фиброзу и кальцификации клапанов. Частота поражения клапанов, по данным литературных источников, составляет от 2 до 80%. Чаще поражаются аортальный и митральный клапаны. На начальных стадиях симптомы могут не наблюдаться, при прогрессировании процесса утолщение и кальцификация клапанов приводит к стенозу клапанных отверстий. Формирование пороков сердца, индуцированных ЛТ, наблюдается спустя 20 лет после лечения [17].

Радиационно-индуцированное заболевание печени, известное как радиационный гепатит, представляет собой токсическое воздействие лучевой терапии на нормальные

гепатоциты. Повреждение печени, как правило, чаще встречается у пациентов с дозами радиации более 30 Гр или при облучении всей печени. Обычно это наблюдается в результате терапии соседних органов, таких как карцинома поджелудочной железы, карцинома желчного пузыря, забрюшинная лимфома, мезотелиома плевры, дистальный отдел пищевода и другие злокачественные новообразования нижних отделов грудной клетки. Радиационный гепатит гистологически характеризуется жировой инфильтрацией, панлобулярным застоем с геморрагическими очагами. При сохранении повреждения развивается веноокклюзионная болезнь, которая может прогрессировать до фиброза воротных вен с дезорганизацией дольковой архитектуры, макроскопически характеризующейся выраженной атрофией печени. В большинстве случаев, когда печень подвергается только фокальному облучению, у пациентов нет симптомов. При более тяжелом остром гепатите пациенты могут жаловаться на дискомфорт в правом подреберье. Результаты КТ при остром радиационно-индуцированном гепатите обычно включают резкую демаркацию на краю радиационного портала и снижение ослабления в поле лучевой терапии у пациентов, у которых в часть печени доставлено более 45 Гр радиации. Остро пораженная паренхима печени в радиационном портале имеет меньшее усиление по сравнению с соответствующей паренхимой печени во время артериальной и портальной венозной фаз. На поздней стадии случаев тяжелой токсичности могут наблюдаться последствия в виде очаговой атрофии печени и ретракции капсулы [18].

У 5–15% пациентов, получавших лучевую терапию (обычно >4500 сГр), развивается хроническая лучевая энтеропатия. В острой фазе радиация поражает слизистую оболочку кишечника, вызывая гибель клеток с образованием язв. Это также вызывает воспаление с отеком слизистой и подслизистой оболочки. В подострой и хронической фазах происходит заживление и фиброз. Хроническая форма может проявиться уже через два месяца или через 30 лет после заражения. ЛТ может вызывать облитерирующий эндартериит, что приводит к состоянию хронической мезентериальной ишемии, приводящей к стриктурам кишечника. Хронический лучевой энтерит характеризуется выраженным подслизистым фиброзом и может проявляться образованием свищей, локальных абсцессов, перфораций и кровоточениями. Клиническая картина неспецифична и проявляется болью в животе, рвотой, кровавым поносом и стеатореей. У пациентов с хроническим радиационным энтеритом может развиваться дефицит кальция, железа и витамина В12. Дифференциальная диагностика проводится с болезнью Крона, метастазами в кишечник, кишечной лимфомой, мезентериальной ишемией. Диагностическое обследование включает определение сывороточных маркеров, эндоскопию. Варианты лечения включают диетические манипуляции, средства, замедляющие моторику, коррекцию электролита, пробиотики, парентеральное питание, хирургическую резекцию и трансплантацию тонкой кишки. Лечение также может потребоваться при сопутствующих состояниях, включая дефицит витамина В12, мальабсорбцию желчных кислот и депрессию [19].

При различных видах рака, включая нейроэндокринные опухоли, применяется радионуклидная терапия путем

введения в организм пациента радиофармпрепаратов. Почки особенно чувствительны к радиационной токсичности из-за клубочковой фильтрации, канальцевой абсорбции и удержания радионуклидов в проксимальных канальцах. После клубочковой фильтрации примерно 3% общей активности реабсорбируется и удерживается в проксимальных канальцах, что приводит к длительному лучевому воздействию на почки. Гистопатологические особенности радиационной нефропатии включают сосудистое, гломерулярное и тубулоинтерстициальное повреждение. Ионизирующее излучение вызывает двухпочечные разрывы ДНК с последующей гибелью клеток, включая апоптоз и некроз эндотелиальных, тубулярных и клубочковых клеток почек. В качестве предполагаемых патомеханизмов были предложены окислительный стресс и воспаление, особенно в латентной фазе. Конечной стадией радиационной нефропатии является фиброз. Первые клинические повреждения проявляются через 6–18 месяцев после ЛТ. При наличии симптомов у пациентов могут отмечаться утомляемость, отеки, головные боли и тяжелая анемия, гипертония. Азотемия или протеинурия могут быть обнаружены до появления симптомов. Хроническая болезнь почек после ЛТ клинически неотличима от заболевания другой этиологии. В лечении применяют ингибиторы РААС, эпоксиэйкозатриеновые кислоты [20].

В настоящее время ЛТ в некоторых случаях является первым методом лечения, предлагаемым как подросткам, так и молодым женщинам (<45 лет) с различными опухолями (например, саркомами, медуллобластомами, распространенным раком шейки матки, раком прямой кишки, раком анального канала и лимфомой Ходжкина). ЛТ оказывает гонадотоксическое действие и может вызывать долгосрочные побочные эффекты на репродуктивные органы, которые могут вызывать недостаточность яичников, остановку полового созревания и последующее бесплодие, гормональную регуляцию и сексуальную функцию, влияя на качество жизни. Краниальное облучение может привести к нарушению работы гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси с последующим нарушением регуляции нормальной гормональной секреции. Матка также может быть повреждена лучевой терапией. Фактически радиационное облучение в детстве приводит к изменению васкуляризации матки, уменьшению ее объема и эластичности, фиброзу и некрозу миометрия, атрофии и недостаточности эндометрия. Влияние облучения на репродуктивную функцию зависит от нескольких факторов, таких как возраст пациентки, поле облучения, тип, доза и продолжительность лечения. Облучение таза влияет как на яичник, так и на матку, а краниальное облучение может повлиять на ось гипоталамо-гипофиз-гонады. Даже если дисфункции репродуктивных органов после облучения могут быть временными, восстановление часто непредсказуемо, а в некоторых случаях повреждение может быть постоянным. Около 70–75% молодых людей, переживших рак, заинтересованы в будущем иметь детей, но процент пациентов, которые проходят методы сохранения фертильности до или во время лечения рака, значительно ниже. В настоящее время доступен последовательный набор стратегий сохранения фертильности (защита области гонад, контролируемая стимуляция яичников, криоконсервация эмбрионов, ооцитов и ткани яичников). Проводящиеся

исследования, преимущественно на животных моделях, сосредоточены на разработке дальнейших альтернатив – мезенхимальные стволовые клетки, созревание примордиальных фолликулов *in vitro* [21].

Лейкемия была одним из первых видов рака, признанных радиационно-индуцированным злокачественным новообразованием в области радиационной биологии. Лучевая терапия может повредить ткани костного мозга, которые производят клетки крови. Это особенно актуально, если лучевой терапии подвергаются области, содержащие большое количество костного мозга, например кости таза. ЛТ связана с повышенным риском развития миелодиспластического синдрома и острого миелолейкоза. Связанные с кровью виды рака, такие как острый миелолейкоз, хронический миелолейкоз и острый лимфоцитарный лейкоз, являются редким побочным эффектом лучевой терапии, чаще всего возникавшим в прошлом в результате облучения при болезни Ходжкина или раке молочной железы. Whang-Peng et al. выявили семь случаев острого нелимфоцитарного лейкоза и один злокачественный миелопролиферативный синдром среди 189 случаев неходжкинской лимфомы и ходжкинской лимфомы, которые лечились преимущественно обширной лучевой терапией в Клиническом центре Национального института здравоохранения. Все восемь пациентов имели цитогенетические отклонения, а серийные хромосомные исследования показали, что гиподиплоидия была наиболее часто наблюдаемой хромосомной аномалией [22]. Миелодиспластический синдром также был зарегистрирован при лечении различных видов рака, таких как неходжкинская лимфома, рак эндометрия, рак яичников, рак простаты и опухоли головного мозга, рак желудка, колоректальный рак, рак печени и почек. Связанный с терапией миелодиспластический синдром является серьезным долгосрочным последствием ЛТ. Пик риска наступает через 5–9 лет после завершения лучевой терапии. Исследования показывают, что канцерогенез, связанный с радиационным воздействием, может иметь разные механизмы в разном возрасте, в результате чего молодые женщины более восприимчивы к развитию опухоли, чем женщины старшего возраста [23].

Одним из осложнений ЛТ является хроническая боль. Хроническая боль, вызванная повреждением тканей, наблюдается при лучевом фиброзе, энтерите, дерматите, лимфедеме. Дети, получающие лучевую терапию в области головы и шеи, могут страдать от тризма и дисфагии. Долгосрочные побочные эффекты ксеростомии, возникающие в результате дозы облучения слюнных желез, могут вызывать хронический дискомфорт при еде и глотании. Между тем у пациентов, получающих лучевую терапию конечности, может возникнуть фиброз, ведущий к мышечной контрактуре, вызывая хроническую боль и уменьшая диапазон движений. Около трети пациентов, перенесших ЛТ, страдают различными формами нейропатической боли. У развивающегося ребенка нейропатическая боль и ее последствия могут привести к нарушению равновесия, координации и двигательных навыков. Радиационно-индуцированная лимфедема часто приводит к хроническому дискомфорту и нарушению функции конечностей. У подростков, страдающих радиационным дерматитом, могут возникнуть дополнительные проблемы с самооценкой, возникающие

из-за плохой косметики. Хроническая боль может существенно повлиять на качество жизни детей не только во время ЛТ, но и в отдаленном будущем. Хроническая боль может оказывать негативное воздействие на способность молодых людей учиться, формировать отношения и интегрироваться в общество, приводить к развитию депрессий. Необходимы раннее выявление хронических болевых симптомов и комплексный подход для их облегчения [24].

Заключение

В последние десятилетия новые технологии сделали ЛТ более точной и свели к минимуму случайное попадание радиации в нормальные ткани. Использование современного оборудования значительно снижает риски радиационно-индуцированных осложнений. Тем не менее риски осложнений ЛТ сохраняются. Симптомы поздних осложнений ЛТ неспецифичны и сходны с симптомами соматических заболеваний. В отдаленном периоде после успешного лечения ЗНО врачи часто не связывают симптомы поздних осложнений ЛТ с радиоактивным поражением органов. Особенно это актуально в случаях перенесенного ЗНО в детском возрасте при появлении симптомов спустя более 5–10 лет после ЛТ. Знание клинических проявлений радиационно-индуцированных осложнений в отдаленном периоде позволяет своевременно провести диагностику и лечение.

Список литературы / References

1. Thariat J, Hannoun-Levi JM, Sun Myint A, Vuong T, Gérard JP. Past, present, and future of radiotherapy for the benefit of patients. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2013 Jan; 10 (1): 52–60. DOI: 10.1038/nrclinonc.2012.203
2. Jermann M. Particle therapy statistics in 2014. *Int J. Particle. Ther.* 2015; 2: 50–4.
3. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2012. National Cancer Institute, Bethesda, MD. https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2012.
4. Etschmaier V, Glänzer D, Eck N, Schäfer U, Leithner A, Georg D et al. Proton and Carbon Ion Irradiation Changes the Process of Endochondral Ossification in an Ex Vivo Femur Organotypic Culture Model. *Cells.* 2023 Sep 18; 12 (18): 2301. DOI: 10.3390/cells12182301
5. Dalinka MK, Edeiken J, Finkelstein JB. Complications of radiation therapy: adult bone. *Semin Roentgenol.* 1974 Jan; 9 (1): 29–40. DOI: 10.1016/0037-198x(74)90007-8
6. Rutherford H, Dodd GD. Complications of radiation therapy: growing bone. *Semin Roentgenol.* 1974 Jan; 9 (1): 15–27. DOI: 10.1016/0037-198x(74)90006-6

Сведения об авторах

Карселадзе Наталья Джимшервна, к.м.н., врач-терапевт².
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.
E-mail: svudy@yandex.ru. SPIN-код: 8929-9020. ORCID: 0000-0002-7833-935X

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

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

Данелян Соня Жорвна, к.м.н., заместитель главного врача по акушерско-гинекологической помощи⁴. E-mail: vrach315@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8594-6406

¹ ФГАУ 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

⁴ ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр „Коммунарка“ ДЗМ», Москва, Россия

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

Для цитирования: Карселадзе Н.Д., Тиганова О.А., Ильенко Л.И., Орлова Н.В., Данелян С.Ж. Отдаленные последствия лучевой терапии в поликлинической практике. *Медицинский алфавит.* 2024; (13): 34–41. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-13-34-41>

7. Huvos AG, Woodard HQ. Postradiation sarcomas of bone. *Health Phys.* 1988 Oct; 55 (4): 631–6. DOI: 10.1097/00004032-198810000-00004
8. Mitchell MJ, Logan PM. Radiation-induced changes in bone. *Radiographics.* 1998 Sep-Oct; 18 (5): 1125–36; quiz 1242–3. DOI: 10.1148/radiographics.18.5.9747611
9. Marks LB, Bentzen SM, Deasy JO, Kong FM, Bradley JD, Vogelius IS. Radiation dose-volume effects in the lung. *Int J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010; 76: S70–6. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.06.091
10. Prasanna PGS, Aryankalayil M, Citrin DE, Coleman CN. Radiation-induced pulmonary fibrosis: roles of therapy-induced senescence and microRNAs. *Int J. Radiat. Biol.* 2023; 99 (7): 1027–1036. DOI: 10.1080/09553002.2023.2177768
11. Wang J, Chen L, Chen B, Meliton A, Liu SQ, Shi Y, Liu T, Deb DK, Solway J, Li YC. Chronic Activation of the Renin-Angiotensin System Induces Lung Fibrosis. *Sci Rep.* 2015 Oct 23; 5: 15561. DOI: 10.1038/srep15561
12. Jarzebska N., Karetnikova E.S. Scared Lung. An Update on Radiation-Induced Pulmonary Fibrosis/Pulmonary Medicine. 15 January 2021; 7: 2020. | <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.585756>
13. Li X, Duan L, Yuan S, Zhuang X, Qiao T, He J. Ferroptosis inhibitor alleviates Radiation-induced lung fibrosis (RILF) via down-regulation of TGF-β1. *J. Inflamm (Lond).* 2019 May 29; 16: 11. DOI: 10.1186/s12950-019-0216-0
14. Benveniste MF, Gomez D, Carter BW, Betancourt Cuellar SL, Shroff GS, Benveniste APA, Odisio EG, Marom EM. Recognizing Radiation Therapy-related Complications in the Chest. *Radiographics.* 2019 Mar-Apr; 39 (2): 344–366. DOI: 10.1148/rq.2019180061. PMID: 30844346.
15. Cheng YJ, Nie XY, Ji CC, Lin XX, Liu LJ, Chen XM, Yao H, Wu SH. Long-Term Cardiovascular Risk After Radiotherapy in Women With Breast Cancer. *J. Am. Heart Assoc.* 2017 May 21; 6 (5): e005633. DOI: 10.1161/JAHA.117.005633
16. Cuomo JR, Sharma GK, Conger PD, Weintraub NL. Novel concepts in radiation-induced cardiovascular disease. *World J. Cardiol.* 2016 Sep 26; 8 (9): 504–519. DOI: 10.4330/wjc.v8.i9.504
17. Veinat JP, Edwards WD. Pathology of radiation-induced heart disease: a surgical and autopsy study of 27 cases. *Hum Pathol.* 1996 Aug; 27 (8): 766–73. DOI: 10.1016/s0046-8177(96)90447-5
18. Iyer RB, Balachandran A, Bruzzi JF, Johnson V, Macapinlac HA, Munden RF. PET/CT and hepatic radiation injury in esophageal cancer patients. *Cancer Imaging.* 2007 Nov 26; 7 (1): 189–94. DOI: 10.1102/1470-7330.2007.0027
19. Webb GJ, Brooke R, De Silva AN. Chronic radiation enteritis and malnutrition. *J. Dig. Dis.* 2013 Jul; 14 (7): 350–7. DOI: 10.1111/1751-2980.12061
20. Klaus R, Niyazi M, Lange-Sperandio B. Radiation-induced kidney toxicity: molecular and cellular pathogenesis. *Radiat. Oncol.* 2021 Feb 25; 16 (1): 43. DOI: 10.1186/s13014-021-01764-y
21. Marci R, Mallozzi M, Di Benedetto L, Schimberni M, Mossa S, Soave I, Palomba S, Caserta D. Radiations and female fertility. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2018 Dec 16; 16 (1): 112. DOI: 10.1186/s12958-018-0432-0. PMID: 30553277.
22. Whang-Peng J, Knutsen T, O'Donnell JF, Brereton HD. Acute non-lymphocytic leukemia and acute myeloproliferative syndrome following radiation therapy for non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia: cytogenetic studies. *Cancer.* 1979 Nov; 44 (5): 1592–600. DOI: 10.1002/1097-0142(197911)44:5<1592::aid-cnrc2820440509>3.0.co;2-a
23. Sun LM, Lin CL, Lin MC, Liang JA, Kao CH. Radiotherapy- and chemotherapy-induced myelodysplasia syndrome: a nationwide population-based nested case-control study. *Medicine (Baltimore).* 2015 May; 94 (17): e737. DOI: 10.1097/MD.0000000000000737
24. Chua GWY, Vig PS. Overview of radiotherapy-induced chronic pain in childhood cancer survivors: A narrative review. *Paediatr. Neonatal. Pain.* 2023 Feb 2; 5 (1): 1–9. DOI: 10.1002/pne2.12094

Статья поступила / Received 26.02.24
Получена после рецензирования / Revised 04.03.24
Принята в печать / Accepted 06.03.24

About authors

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

Tiganova Olga A., PhD Med, associate professor, staff of the State Academy of Pediatrics¹, pediatric oncologist-hematologist³. E-mail: svudy@yandex.ru. SPIN code: 8929-9020. ORCID: 0000-0002-7833-935X

Ilyenko Lydia I., DM Sci (habil.), 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

Orlova Natalia V., DM Sci (habil.), professor at the Dept of faculty therapy¹. E-mail: vrach315@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4293-3285

Danelyan Sonya Zh., PhD Med, deputy chief physician for Obstetric and Gynecological Care⁴. E-mail: vrach315@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8594-6406

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia

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

³ Morozovskaya Children's City Clinical Hospital of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia

⁴ Moscow multidisciplinary clinical center «Komunarka», Moscow, Russia

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

For citation: Karseladze N.D., Tiganova O.A., Ilyenko L.I., Orlova N.V., Danelyan S.Z. Long-term effects of radiation therapy in outpatient practice. *Medical alphabet.* 2024; (13): 34–41. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-13-34-41>



Спектральный анализ вариабельности сердечного ритма у пациентов с впервые выявленной фибрилляцией предсердий

О. Т. Богова¹, А. В. Свириденко², В. Н. Потапов¹

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

² Клиника «Моситалмед», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Спектральный анализ вариабельности сердечного ритма дает представление о роли вегетативной нервной системы в регуляции хронотропной функции сердца и может быть использован для оценки эффективности лекарственной терапии. Подбор лекарственной терапии с учетом индивидуальной клинической формы фибрилляции предсердий, а также вегетативного статуса пациента, несомненно, повысит эффективность лечения. В данном исследовании были изучены спектральные показатели у пациентов с впервые выявленной фибрилляцией предсердий и влияние на эти показатели антиаритмического препарата III класса миодарона.

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Spectral analysis of heart rate variability in patients with newly diagnosed atrial fibrillation

O. T. Bogova¹, A. V. Sviridenko², V. N. Potapov¹

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

² Mositalmed Clinic, Moscow, Russia

SUMMARY

Spectral analysis of heart rate variability gives an idea of the role of the autonomic nervous system in the regulation of chronotropic heart function and can be used to evaluate the effectiveness of drug therapy. The selection of drug therapy taking into account the individual clinical form of atrial fibrillation, as well as the vegetative status of the patient, will undoubtedly increase the effectiveness of treatment. In this study, spectral parameters were studied in patients with newly diagnosed atrial fibrillation and the effect of the antiarrhythmic drug class III miocardone on these parameters.

KEYWORDS: 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

В последние годы фибрилляция предсердий (ФП) вызывает особый интерес у кардиологов. В отличие от многих других наджелудочковых аритмий, которые не опасны для жизни, ФП из-за свойственной ей склонности к тромбоэмболическим осложнениям может быть причиной гибели пациентов [1–10]. Поскольку эта аритмия довольно часто встречается в возрастной популяции старше 65 лет (2%) и обычно субъективно плохо переносится пациентами, ее лечение требует больших материально-экономических затрат. 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. Использование этого метода дает представление о роли различных систем регуляции организма – вегетативной нервной системы (ВНС) (симпатического и парасимпатического отделов), а также реализации гуморальных механизмов в осуществлении хронотропной функции

сердца. 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 [11–15].

В последнее время установлена роль ВНС в развитии различных видов нарушения ритма сердца, особенно ФП, поэтому для успешного лечения аритмий важное значение имеют сведения, касающиеся влияния антиаритмических препаратов на вегетативную регуляцию сердца [4–6]. В связи с этим необходимо иметь простой и удобный способ определения вегетативного статуса пациента, в роли которого может выступать спектральный анализ ВСР. Этот метод позволяет определить преобладающее влияние различных факторов (вегетативных, гуморальных) в патогенезе аритмии, а также контролировать вегетативную регуляцию сердца с помощью антиаритмических препаратов при подборе терапии [4–6].

Таблица
Спектральные показатели variability ритма сердца у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне амиодарона (600 мг в/в, кап)

	VLF,%	LF,%	HF,%	LF/HF
Пациенты с впервые выявленной ФП (группа 1)				
Среднее значение	77,43	15,69	6,88	2,65
Стандартное отклонение	7,80	4,80	3,86	0,89
Пациенты с впервые выявленной ФП+ИБС+ИМ+СД (группа 2)				
Среднее значение	8,67	56,75	34,58	1,66
Стандартное отклонение	1,56	3,31	3,23	0,24
р между гр. 1 и 2	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Пациенты с впервые выявленной ФП+ИБС+ИМ+нарушение проведения+СД (группа 3)				
Среднее значение	69,29	23,67	7,05	3,62
Стандартное отклонение	11,86	9,11	3,20	0,95
р между гр. 1 и 3	0,023	0,003	0,881	0,003
Пациенты с впервые выявленной ФП+ИБС+СД (группа 4)				
Среднее значение	70,22	12,11	17,67	0,72
Стандартное отклонение	8,57	3,48	6,34	0,24
р между гр. 1 и 4	0,043	0,062	<0,05	<0,05
Пациенты с впервые выявленной ФП+нарушение проведения (группа 5)				
Среднее значение	27,44	59,33	13,22	4,58
Стандартное отклонение	5,55	5,02	2,77	0,83
р между гр. 1 и 5	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Обозначения: NN – средняя продолжительность сердечного цикла, мс; SDNN – стандартное отклонение сердечного цикла, мс; HRV – триангулярный индекс; TINN – треугольная интерполяция гистограммы интервалов NN.

Материалы и методы

Исследование выполнено на базе ГБУЗ ГКБ 24 ДЗМ (отделение кардиореанимации). В качестве антиаритмической терапии применялся амиодарон в дозе 600 мг в вену капельно. Изучались спектральные характеристики variability ритма в группе пациентов с впервые выявленной ФП (39 пациентов). У всех пациентов в качестве сопутствующего заболевания отмечена гипертоническая болезнь 3-й стадии, 3-й степени, риск 4. В качестве сопутствующего заболевания у пациентов выявлена ишемическая болезнь сердца (ИБС) и нарушения проведения и/или инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе, а также сахарный диабет (СД) 2 типа. Эти пациенты наряду с антиаритмическими препаратами получали соответствующую терапию. Всем пациентам проводили лабораторные исследования согласно стандартам обследования – общеклинические, гематологические, биохимические. Были проведены инструментальные исследования: рентгенография грудной клетки, эхокардиография, ЭКГ, ВСП.

ВСП изучали с помощью компьютерного комплекса «Astrocard» (Россия) в соответствии с требованиями рабочей группы Европейского общества кардиологов и Североамериканского общества стимуляции и электрофизиологии [16] на 5-минутных интервалах ЭКГ. Оценивались статистические, геометрические и спектральные показатели ВСП [11, 17].

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

Результаты и обсуждение

В спектре здорового человека, согласно литературным данным, преобладает мощность VLF, их доля составляет 60–70%. Мощность HF составляет 30–35% и преобладает над LF, доля которых равна 5–15%. Коэффициент LF/HF 0,3–0,4, что свидетельствует о преобладающей роли блуждающего нерва в регуляции хронотропной функции сердца [11, 17, 18].

У пациентов с впервые выявленной ФП и при отсутствии сопутствующих заболеваний на фоне амиодарона в структуре спектра преобладают VLF. Их доля занимала более половины общей мощности, что свидетельствует о значительной роли гуморальных факторов в регуляции частоты сердечных сокращений. Мощность LF, отражающая симпатическую активность, превышает мощность HF в 2,7 раза. Таким образом, симпатическая нервная система оказывает преобладающее влияние на хронотропную функцию сердца на фоне амиодарона у пациентов с впервые развившейся ФП (табл.).

В группе пациентов с впервые развившейся ФП на фоне ИБС и СД 2 типа, перенесших ИМ и одновременно имеющих нарушения проведения, симпатические влияния также преобладают над парасимпатическими,

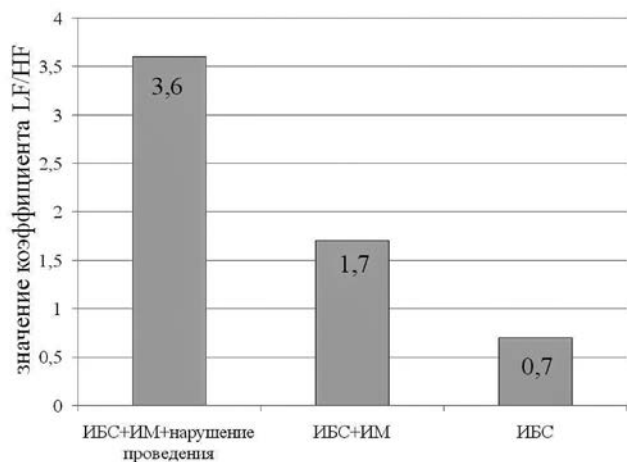


Рисунок 1. Значение коэффициента LF/HF у пациентов с впервые выявленной ФП с ИБС, нарушением проведения, а также ИМ и СД 2 типа на фоне амиодарона (600 мг, в/в капельно)

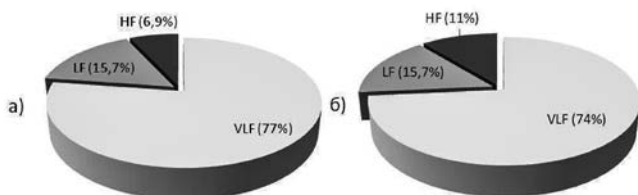


Рисунок 2. Структура спектра variability сердечного ритма у пациентов с впервые выявленной ФП на фоне амиодарона (600 мг, в вену). Примечание: а) группа пациентов без сопутствующих заболеваний; б) пациент с комбинированным пороком сердца.

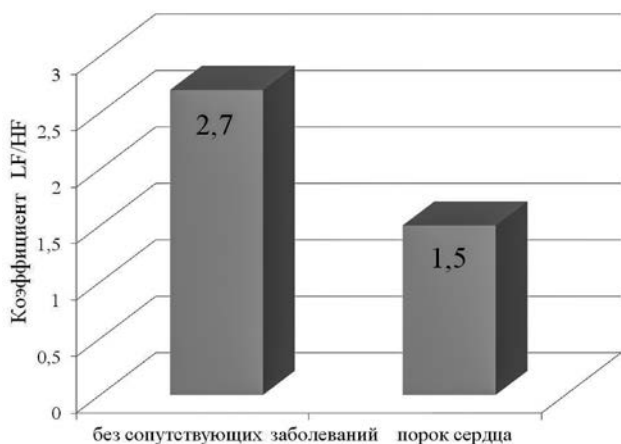


Рисунок 3. Значение коэффициента LF/HF у пациентов с впервые выявленной ФП на фоне амиодарона (600 мг, в вену)

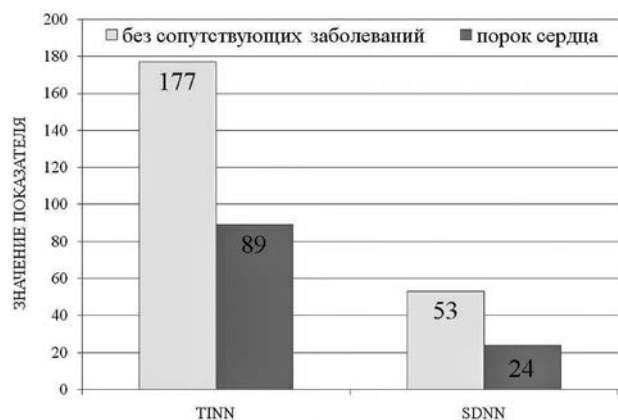


Рисунок 4. Статистические и геометрические показатели variability сердечного ритма у пациентов с впервые выявленной ФП на фоне амиодарона (600 мг, в вену)

мощность LF превышает таковую HF в 3,6 раза. Доля VLF значительно превышает доли остальных компонентов и составляет 69%, что свидетельствует о важной роли гуморальных факторов в регуляции сердечного ритма у пациентов этой группы, что, возможно, связано с наличием дополнительного неблагоприятного фактора: СД 2 типа.

В группе пациентов, у которых снижается количество сопутствующих заболеваний, а именно отсутствуют нарушения проведения, доли LF и HF значительно возрастают с одновременным снижением доли VLF. Преобладание симпатических влияний сохраняется, но становится не так резко выраженным. Коэффициент LF/HF уменьшается и составляет всего 1,66. Тенденция к снижению симпатической активности сохраняется в группе пациентов, имеющих в качестве сопутствующих заболеваний ИБС и СД 2 типа. В этой группе пациентов наблюдается преобладание влияния блуждающего нерва на сердце в 1,5 раза, а мощность VLF становится значительно выше всех остальных составляющих спектра, доля VLF составляет 70%. Таким образом, в указанной группе пациентов значительную роль в регуляции хронотропной функции сердца играют гуморальные факторы, что, по-видимому, объясняется тем, что пациенты этой группы имеют изменения уровня гормонов из-за СД 2 типа. Снижение количества негативных факторов сопровождается возрастанием влияния блуждающего нерва на деятельность сердца.

Была установлена важная зависимость: при увеличении количества сопутствующих заболеваний (неблагоприятных факторов) роль симпатической нервной системы в регуляции деятельности сердца возрастала. Так, в группе, где наблюдалась только ИБС, коэффициент LF/HF составляет 0,7, тогда как в группе с сочетанием ИБС и ИМ этот показатель равнялся 1,7, и в группе пациентов, у которых наблюдается комбинация ИБС и нарушение проведения, а также ИМ в анамнезе, коэффициент LF/HF составляет 3,6 (рис. 1).

Клинические наблюдения

В исследование вошли пациенты с впервые выявленной ФП, у которых наблюдалось особенное распределение спектральных характеристик ВСР, поэтому мы проанализировали эти случаи отдельно. Был проведен анализ спектральных показателей ВСР пациента с впервые выявленной ФП и с комбинированным пороком сердца: митральный стеноз и недостаточность аортального клапана, АГ 2-й ст., 3-й ст., риск 4. Доли VLF и LF значительно не отличаются от соответствующих показателей в группе пациентов без сопутствующих заболеваний (рис. 2). Однако доля HF достоверно выше, чем в группе пациентов без сопутствующих заболеваний, что приводит к возрастанию коэффициента LF/HF (рис. 3).

Таким образом, у пациента с комбинированным пороком сердца на хронотропную функцию блуждающий нерв оказывает более сильное влияние, чем у пациентов без сопутствующих заболеваний. При анализе статистических (SDNN) и геометрических показателей (TINN)

последние оказались достоверно меньше у пациента с комбинированным пороком сердца, что вместе с увеличением ЧСС свидетельствует о снижении у него ВСР (рис. 4).

У второго пациента помимо ФП присутствовала железодефицитная анемия. Спектральный анализ ВСР показал, что доля VLF у пациента с ФП и железодефицитной анемией значительно уменьшена, а доля LF превышает аналогичный показатель в группе пациентов без сопутствующих заболеваний. Такая структура спектра свидетельствует о значительном преобладании симпатической нервной системы в регуляции деятельности сердца (рис. 5). Коэффициент LF/HF у пациента с железодефицитной анемией в 3 раза выше, чем в группе пациентов без сопутствующих заболеваний (рис. 6).

Третий пациент в качестве сопутствующего заболевания имел бронхиальную астму. При проведении спектрального анализа ВСР установлено снижение доли VLF, тогда как доля LF была повышена в несколько раз по сравнению с группой пациентов без сопутствующих заболеваний. Одновременно почти в два раза возрастает доля HF. Коэффициент LF/HF у пациента с бронхиальной астмой почти в 1,5 раза превышает таковой в группе сравнения, что свидетельствует о преобладающем влиянии симпатической нервной системы на деятельность сердца. По сравнению с пациентом с железодефицитной анемией симпатическая активность выражена слабее, несмотря на прием адреномиметических препаратов, снижающих тонус бронхов.

Таким образом, спектральный анализ ВСР у пациентов с бронхиальной астмой, железодефицитной анемией и комбинированным пороком сердца свидетельствует о повышении роли симпатической нервной системы в регуляции деятельности сердца.

В последнее время установлена важная роль блуждающего нерва в возникновении ФП и особенно в поддержании ФП [11, 19–24]. Как показали исследования, приступы пароксизмальной ФП чаще возникают ночью, когда возрастает влияние блуждающего нерва на сердце [19–24]. При повышении тонуса блуждающего нерва возникает укорочение эффективных рефрактерных периодов предсердия, что создает условия для развития re-entry [19–24]. Однако повышение тонуса блуждающего нерва сопровождается возрастанием дисперсии рефрактерности, что создает условия для возникновения ФП. Эксперты, занимающиеся изучением механизмов аритмий и их лекарственного лечения (Sicilian Gambit), считают рефрактерный период предсердий «уязвимым» параметром при ФП [16], поэтому антиаритмические препараты III класса, в основе действия которых лежит удлинение эффективного рефрактерного периода предсердий, оказались эффективными при ФП. Выявлена важная роль вегетативной нервной системы в возникновении пароксизмальной формы ФП, что необходимо учитывать при лекарственной терапии [4–7, 9, 12].

В настоящее время лечение ФП является серьезной проблемой. Подбор лекарственной терапии с учетом индивидуальной клинической формы ФП, а также

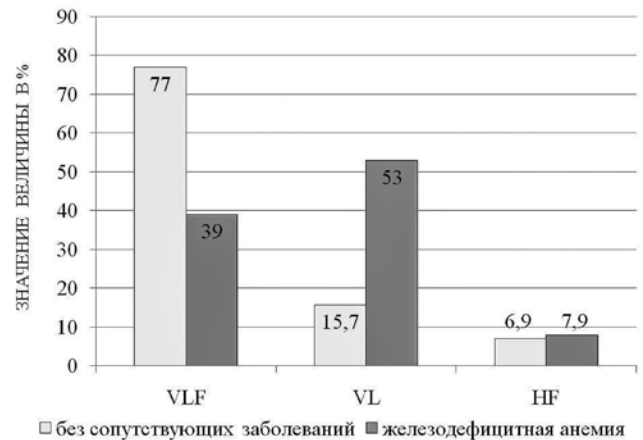


Рисунок 5. Спектральные показатели variability сердечного ритма на фоне амиодарона у пациентов с впервые выявленной ФП

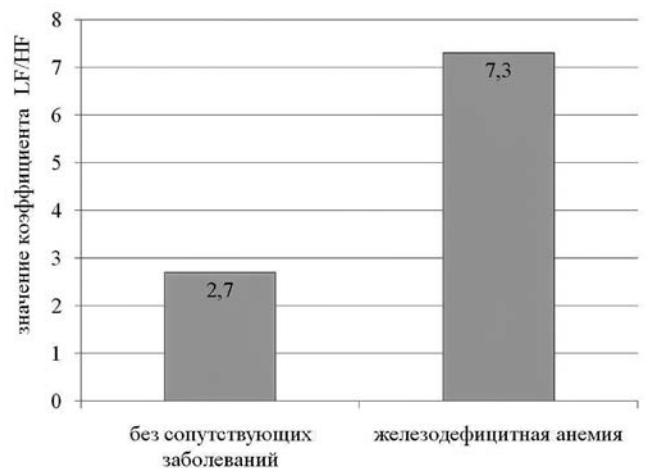


Рисунок 6. Значение коэффициента LF/HF у пациентов с впервые выявленной ФП на фоне амиодарона (600 мг, в/в капельно)

вегетативного статуса пациента [4–7, 9, 12], несомненно, повысит эффективность лечения. Для оценки состояния вегетативной нервной системы и ее роли в регуляции деятельности сердца будет можно использовать простой и доступный метод спектрального анализа ВСР.

Заключение

На фоне амиодарона у пациентов с впервые выявленной фибрилляцией предсердий в структуре спектра variability сердечного ритма мощность медленных частот превышает таковую быстрых, что свидетельствует о преимущественном влиянии симпатической нервной системы на миокард. У пациентов с впервые выявленной фибрилляцией предсердий, независимо от наличия сопутствующих заболеваний, доля очень медленных колебаний составляла более половины спектра, что свидетельствует о значительной роли гуморальных факторов в регуляции деятельности сердца, так, наличие сахарного диабета 2 типа, ИБС, ИМ (в анамнезе), а также нарушения проведения сопровождалось повышенным влиянием гуморальных факторов [1–3], причем чем больше присутствовало негативных факторов, тем сильнее было влияние симпатической нервной системы [1–7, 9, 12].

Список литературы / References

1. Орлова Н.В., Федулаев Ю.Н. Школа здоровья для пациентов с фибрилляцией предсердий. *CardioSomatika*. 2019; 10 (3): 50–59. Orlova N. V., Fedulaev Yu. N. School of health for patients with atrial fibrillation *CardioSomatics*. 2019; 10 (3): 50–59. (In Russ.).
2. 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: 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; 4: 10–14. (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. 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; 21 (1–2): 101–104. Popova 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; 21 (1–2): 101–104. (In Russ.).
5. 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 с разными формами фибрилляции предсердий. *Успехи геронтологии*. 2019; 32 (6): 1011–1016. Popova 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; 32 (6): 1011–1016. (In Russ.).
6. Попова Е.П., Богова О.Т., Пузин С.Н., Фисенко В.П. Значение вегетативной нервной системы в патогенезе фибрилляции предсердий. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25 (7): 187–193. Popova 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; 25 (7): 187–193. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3663
7. Пузин С.Н., Богова О.Т., Одебаева Р. и др. Реабилитация больных ишемической болезнью сердца. *Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии*. 2014; 2: 6–9. Puzin S. N., Bogova O. T., Odebaeva R. et al. 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; 2: 6–9. (In Russ.).
8. 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: 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; 1: 10–15. (In Russ.).
9. Пузин С.Н., Гращенко А.Н., Богова О.Т. Реабилитация пациентов, перенесших инфаркт миокарда в амбулаторных условиях. *Медицинский алфавит*. 2020; 2: 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; 2: 52–53. (In Russ.).
10. Сычев Д.А., Жучков А.В., Богова О.Т., Ильина Е.С. Падения пациентов пожилого и старческого возраста: вклад лекарственных средств. *Клиническая геронтология*. 2017; 23 (3–4): 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; 23 (3–4): 56–64. (In Russ.).
11. Бавеский Р.М., Иванов И.И. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации). *Вестник Аритмологии*. 2001; 24: 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.).
12. 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. *Ж. Медицинский алфавит. Серия Современная поликлиника 2*. 2023; 26 (555): 41–45. Bogova O. T., Sviridenko A. V., Puzin S. S., Markova A. S., Puzin S. N. The effect of amiodarone on spectral parameters of heart rate variability in patients with various forms of atrial fibrillation. *J. Medical Alphabet Series Modern polyclinic 2*. 2023; 26 (555): 41–45. (In Russ.). DOI: 10.33667/2078-5631-2023-26-41-45
13. Искендеров Б.Г., Рахматулов Ф.К. Структурные и электрофизиологические показатели функции сердца при пароксизмальной мерцательной аритмии. *Тер. архив*. 2001; 12: 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.).
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: 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; 12: 33–39. (In Russ.).
15. Чукаева И.И., Орлова Н.В., Хачирова А.И. и др. Гендерные отличия жесткости стенки артерий у больных артериальной гипертонией и высоким суммарным сердечно-сосудистым риском. *Вестник современной клинической медицины*. 2014; 7 (3): 35–38. Chukaeva I. I., Orlova N. V., Khachirova A. I. and others. Gender differences in arterial wall stiffness in patients with arterial hypertension and high total cardiovascular risk. *Bulletin of Modern Clinical Medicine*. 2014; 7 (3): 35–38. (In Russ.).
16. 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; 93: 1043–1065.
17. Akselrod S., Eds M. Malik, A. J. Camm. Components of heart rate variability. *Basis studies*. In: *Heart Rate Variability*. Armonk, N.-Y. Futura Publishing. Comp. Inc. 1995. P. 147–163.
18. 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; 21 (2): 386–395. DOI: 10.1111/j.1540-8159.1998.tb00062.x
19. Gal P., Elvan A., Rossi P. et al. Effect of parasympathetic nerve stimulation on atrial and atrioventricular nodal electrophysiological characteristics. *Int. J. Cardiol*. 2016; 205: 83–85. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.12.027
20. 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; 9 (3): 1–9. DOI: 10.1161/CIRCEP.115.002479
21. Hohendanner F., Heinzl F. R., Blaschke F. et al. Pathophysiological and therapeutic implications in patients with atrial fibrillation and heart failure. *Heart Fail Rev*. 2018; 23 (1): 27–36. DOI: 10.1007/s10741-017-9657-9
22. 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*. *Eurpace*. 2016; 18 (1): 37–50. DOI: 10.1093/eurpace/euv304
23. Patel P. A., Ali N., Hogarth A., Tayebjee M. H. Management strategies for atrial fibrillation. *J. R. Soc. Med*. 2017; 110 (1): 13–22. DOI: 10.1177/0141076816677857
24. Stavakis S., Humphrey M. B., Scherlag B. J. et al. Low-level transcutaneous electrical vagus nerve stimulation suppresses atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2015; 65: 867–75. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.12.026
25. Wang Z., Page P., Nattel S. Mechanism of flecainide's antiarrhythmic action in experimental atrial fibrillation. *Circ. Res*. 1992; 71 (2): 271–287. DOI: 10.1161/01.res.71.2.271

Статья поступила / Received 27.02.24

Получена после рецензирования / Revised 11.03.24

Принята в печать / Accepted 12.03.24

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 диагностики². E-mail: antstom-log@mail.ru

Потапов Владимир Николаевич, д.м.н., доцент, проф. кафедры гериатрии и медико-социальной экспертизы¹. E-mail: profpotapov@mail.ru

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия
² Клиника «Моситалмед», Москва, Россия

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

About authors

Bogova Olga T., DM Sci (habil.), associate professor, professor at 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 diagnostic². E-mail: antstom-log@mail.ru

Potapov Vladimir N., DM Sci (habil.), associate professor, professor at Dept of Geriatrics and Medical and Social Expertise¹. E-mail: profpotapov@mail.ru.

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia
² Mositalmed Clinic, Moscow, Russia

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

Для цитирования: Богова О.Т., Свириденко А.В., Потапов В.Н. Спектральный анализ вариабельности сердечного ритма у пациентов с впервые выявленной фибрилляцией предсердий. *Медицинский алфавит*. 2024; (13): 42–46. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-13-42-46>

For citation: Bogova O. T., Sviridenko A. V., Potapov V. N. Spectral analysis of heart rate variability in patients with newly diagnosed atrial fibrillation. *Medical alphabet*. 2024; (13): 42–46. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-13-42-46>



Особенности острого коронарного синдрома у трудовых мигрантов

Н. В. Щепетин¹, Г. А. Чувараян^{1,3}, Н. В. Орлова¹, Ю. Н. Федулаев¹, С. Э. Аракелов^{2,3},
И. Ю. Титова³, Ю. Ю. Якушев¹

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

Сердечно-сосудистые заболевания трудовых мигрантов являются дополнительным бременем на систему здравоохранения многих стран Европы, США, России. Распространенность факторов риска среди мигрантов связано со страной происхождения мигрантов, продолжительностью миграции, с низкими социально-экономическими условиями проживания в стране пребывания, психологическим стрессом, значительными физическими нагрузками, нарушениями режима труда и отдыха, неполноценным питанием, распространением вредных факторов (курение, алкоголь, наркотические вещества), ограниченным доступом к медицинским услугам. Представлены результаты исследования, свидетельствующие, что среди трудовых мигрантов более распространено курение, выше уровни артериальной гипертензии, уровни общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов высокой плотности, липопротеинов низкой плотности в сравнении с коренными жителями России. При проведении коронароангиографии больным с острым коронарным синдромом у трудовых мигрантов, несмотря на их более молодой возраст, значительно чаще выявляется поражение нескольких сосудов. Данные проведенного исследования демонстрируют высокие риски сердечно-сосудистых заболеваний среди трудовых мигрантов, что требует проведения организационных мероприятий по их профилактике.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: трудовые мигранты, факторы риска, острый коронарный синдром, коронароангиография, многососудистое поражение.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of acute coronary syndrome in migrant workers

N. V. Shchepetin¹, G. A. Chuvarayan^{1,3}, N. V. Orlova¹, Yu. N. Fedulaev¹, S. E. Arakelov^{2,3},
I. Yu. Titova³, Yu. Yu. Yakushev¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia

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

³ City Clinical Hospital № 13 Department of Healthcare of Moscow, Moscow, Russia

SUMMARY

Cardiovascular diseases of migrant workers are an additional burden on the health care system of many countries in Europe, the United States, and Russia. The prevalence of risk factors among migrants is associated with the country of origin of migrants, the duration of migration, low socio-economic conditions of residence in the host country, psychological stress, significant physical exertion, violations of work and rest, malnutrition, the spread of harmful factors (smoking, alcohol, narcotic substances), limited access to medical services. The results of the study are presented, indicating that smoking is more common among migrant workers, hypertension levels, total cholesterol, triglycerides, high-density lipoproteins, and low-density lipoproteins are higher in comparison with the indigenous inhabitants of Russia. When performing coronary angiography in patients with acute coronary syndrome in migrant workers, despite their younger age, several vascular lesions are significantly more often detected. The data of the conducted study demonstrate high risks of cardiovascular diseases among migrant workers, which requires organizational measures to prevent them.

KEYWORDS: Migrant workers, risk factors, acute coronary syndrome, coronary angiography, multivessel lesion.

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

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия являются самыми распространенными сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), приводящими к инфарктам миокарда, инсультам, хронической сердечной недостаточности, инвалидизации и летальным исходам [1]. Исследования демонстрируют снижение заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в странах с высоким уровнем дохода. В то же время распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также ИБС и артериальной гипертензии ниже в большинстве стран с низким уровнем

дохода [2]. Таким образом, существуют различия в риске сердечно-сосудистых событий, связанные со страной проживания. Различия могут быть обусловлены генетической предрасположенностью к ССЗ и образом жизни. Yusuf S. et al. проанализировали сердечно-сосудистые риски и события среди 156424 человек из 17 стран с низким, средним и высоким уровнем дохода с применением шкалы Risk Score. В результате анализа было выявлено, что жители стран с высоким уровнем дохода имели самый высокий сердечно-сосудистый риск (12,89), а жители стран с низким уровнем дохода имели

самый низкий сердечно-сосудистый риск (8,28) ($p < 0,001$). В то же время частота основных сердечно-сосудистых событий (смерть от сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда, инсульт, сердечная недостаточность) была ниже в странах с высоким уровнем дохода, чем в странах со средним и низким уровнем дохода. Авторы сделали вывод, что в странах с высоким уровнем дохода сердечно-сосудистый риск нивелируется за счет лучшего контроля факторов риска, применения медикаментозной терапии и реваскуляризации миокарда. Например, применение антиагрегантов было самым высоким в странах с высоким уровнем дохода, промежуточным в странах со средним уровнем дохода и самым низким в странах с низким уровнем дохода (8,1, 2,8 и 0,5% соответственно), аналогичной была частота применения статинов (10,3, 1,6 и 0,3% соответственно) и реваскуляризации миокарда [3].

В условиях продолжающегося процесса глобализации отмечается рост международной миграции. Системы здравоохранения стран с высоким уровнем дохода сталкиваются с различиями рисков ССЗ, а также течения и исходов ОИМ и инсульта у мигрантов в сравнении с коренным населением. Распространенность факторов риска ССЗ среди мигрантов связана со страной происхождения мигрантов, с низкими социально-экономическими условиями проживания в стране пребывания, психологическим стрессом, значительными физическими нагрузками, нарушениями режима труда и отдыха, неполноценным питанием, распространением вредных факторов (курение, алкоголь, наркотические вещества), ограниченным доступом к медицинским услугам и другими факторами [4].

Изучение особенностей течения заболеваний у трудовых мигрантов, включая сердечно-сосудистую патологию, а также оценка факторов риска, способствующих их развитию, проводятся во многих странах. Исследование Sohail Q.Z. et al. включило анализ 17 статей базы данных MEDLINE и EMBASE с целью изучения риска развития ИБС или инсульта среди мигрантов в странах с высоким уровнем дохода. Было выявлено, что риск ССЗ ассоциирован со страной происхождения и продолжительностью миграции. Риск ССЗ среди мигрантов из Восточной Европы, Ближнего Востока и Южной Азии был выше, чем у населения принимающей страны [5]. ССЗ трудовых мигрантов являются дополнительным бременем на систему здравоохранения многих стран Европы, США, России. По различным данным, затраты на лечение иностранных рабочих, например в городе Москве, составляют от 2 до 5 млрд руб. в год [6].

Целью проведенного исследования явилось изучение клинических, лабораторных данных, а также результатов коронароангиографии 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 году. 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, МВ КФК, тропонина, коагулограммы. Проведены электрокардиография, эхокардиография. Всем пациентам в рамках обследования острого коронарного синдрома выполнена коронароангиография (КАГ). 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 исследования

Наибольшее количество госпитализированных пациентов – трудовых мигрантов были из Киргизии (29,7%), Узбекистана (22%), Таджикистана (18,7%), Беларуси (10,15%). Анализ факторов риска 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: трудовые мигранты: женщин 13,5%, мужчин 86,5%; среди пациентов, граждан России, женщин 42%, мужчин 58%. Среди пациентов, трудовых мигрантов, было больше курильщиков – 70%; среди пациентов, граждан России, – 60,7% ($p < 0,05$), среди трудовых мигрантов был ниже индекс массы тела (ИМТ) – 27,68 кг/м², ИМТ у пациентов, граждан России, – 29,54 кг/м² ($p < 0,05$), среди трудовых мигрантов достоверно реже отмечался сопутствующий сахарный диабет 2 типа (СД) – 11,5%, у граждан России – 20,6% ($p < 0,05$), достоверно реже в анамнезе был ранее перенесенный ОИМ: у трудовых мигрантов – 5,7%, у пациентов, граждан России, – 6,5%.

Анализ полученных биохимических данных показал, что среди трудовых мигрантов уровни общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов высокой плотности, липопротеинов низкой плотности были достоверно выше среди трудовых мигрантов в сравнении с коренными жителями России. Наиболее значимые различия выявлены для уровня липопротеидов низкой плотности: среди трудовых мигрантов – 2,06 [1,69: 2,39] (ммоль/л), среди жителей России – 0,84 [0,71: 0,97] (ммоль/л). Достоверной разницы значений уровней липопротеинов очень низкой плотности среди исследуемых групп выявлено не было. При этом пациенты, жители России, в отличие от трудовых мигрантов, значительно чаще применяли для коррекции нарушений липидного обмена статины. Уровень глюкозы сыворотки крови среди пациентов, трудовых мигрантов, составил 7,8 [6,8 : 8,85] (ммоль/л), пациентов, граждан России, – 7,05 [6,47 : 7,63] (ммоль/л) ($p > 0,05$) (рис. 1).

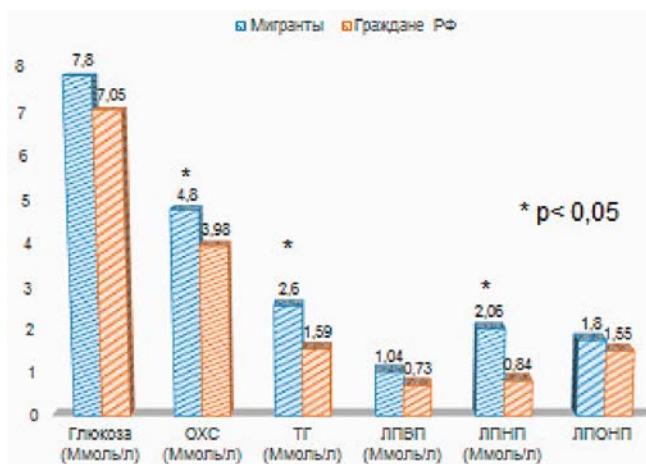


Рисунок 1. Показатели липидного спектра, глюкозы крови

Анализ распространенности гипертонической болезни выявил, что среди госпитализированных больных с ОКС трудовых мигрантов преобладала гипертоническая болезнь 3-й степени – у 94%, гипертоническая болезнь 2-й степени – у 6% пациентов; среди пациентов, граждан России, гипертоническая болезнь 3-й степени – у 64%, гипертоническая болезнь 2-й степени – у 33%, гипертоническая болезнь 1-й степени – у 3% пациентов. Полученные результаты являются следствием редкой обращаемости трудовых мигрантов за медицинской помощью и низкой приверженностью к терапии.

Полученные нами данные совпадают с результатами исследований, проведенных в других странах, свидетельствующих о различиях в распространенности факторов риска ССЗ среди мигрантов и граждан принимающих стран. В настоящее время во многих странах проводятся исследования среди мигрантов, которые выявляют расовые различия в течении и прогнозе ОИМ. В исследованиях проводится оценка распространенности поражения коронарных артерий у больных ОИМ среди пациентов-мигрантов, прибывших из различных стран. Shvartsur R. et al. провели сравнение краткосрочной и долгосрочной смертности после ОИМ среди пациентов, рожденных в Израиле, и мигрантов из Южной Европы/Балкан, Северной Африки, Восточной/Центральной Европы, Индии/Пакистана, Ближнего Востока, Йемена и Эфиопии. Оценивалась внутрибольничная смертность от всех причин и смертность от всех причин в течение 10 лет после выписки. В исследование были включены 11 143 пациента в возрасте $67,4 \pm 13,9$ лет, 67,5% – мужчины. Было выявлено, что пациенты с ОИМ, рожденные в Израиле, значительно моложе, чем иммигранты. У них реже встречаются СД и артериальная гипертония (АГ). В то же время среди мигрантов реже встречаются ожирение, курение, ИБС. По данным коронароангиографии, среди пациентов, рожденных в Израиле, чаще встречался ОИМ с подъемом ST. В то же время у пациентов из других стран была выше степень коронарных изменений и тяжелая дисфункция левого желудочка, а также внутрибольничная смертность в течение 10 лет [7].

Rye E. et al. на примере Австралии, имеющей большое количество мигрантов, проанализировали течение

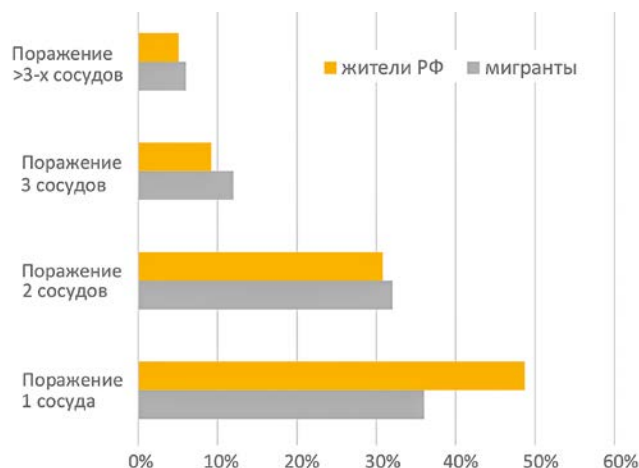


Рисунок 2. Результаты коронарографии в двух группах больных

и исходы ОИМ с подъемом ST среди мигрантов и пациентов – коренных жителей. В исследование были включены 2154 пациента, у которых оценивались время до реперфузии, осложнения ОИМ и смертность в течение 30 дней. Установлено, что пациенты-мигранты были достоверно более старшего возраста, чаще имели сопутствующий СД и имели продолжительное течение симптомов до момента поступления в клинику. По данным проведенной коронароангиографии, пациенты-мигранты чаще имели многососудистое поражение коронарных артерий (29,8% против 22,0%, $p < 0,001$) и более высокие значения тропонина ($3,77$ против $3,22$ мкг/л, $p = 0,01$) [8].

Исследование, проведенное в Канаде с включением 4729 пациентов с ОИМ, перенесших ЧКВ, и 1687 с аортокоронарным шунтированием (АКШ), выявило различие в факторах риска ССЗ. Среди перенесших ЧКВ пациенты из Южной Азии были моложе на момент выявления ОИМ по сравнению с китайцами и белыми пациентами. Сахарный диабет был более распространен среди пациентов из Южной Азии, за которыми следовали китайцы и белые пациенты. Китайцы чаще страдали гипертонией по сравнению с их южноазиатскими и белыми пациентами. Распространенность цереброваскулярных заболеваний и нарушений ритма сердца была самой высокой среди китайцев и самой низкой среди пациентов из Южной Азии. Коронароангиография выявила различия в поражении коронарных сосудов у пациентов с различной этнической принадлежностью. Поражение трех и более коронарных сосудов чаще наблюдалось среди жителей Южной Азии, за ними следовали белые и китайцы [9]. Результаты проведенного нами исследования совпадают с зарубежными данными и свидетельствуют о наличии у пациентов, трудовых мигрантов, поступивших в клинику с острым коронарным синдромом, преобладания многососудистого поражения коронарных сосудов в сравнении с жителями России. Изучение результатов проведенной КАГ выявило, что у пациентов, трудовых мигрантов с ОКС, в 36% случаев имеет место однососудистое поражение коронарных артерий, у пациентов РФ однососудистое поражение коронарных артерий выявлено у 48,7%. У пациентов,

Таблица
Результаты по шкале SYNTAX

	1-я группа (n= 47)			2-я группа (n=100)		
Количество пациентов	40	4	3	97	1	2
% пациентов	85,1	8,5	6,5	97	1	2
Баллы	0–22	23–32	>32	0–22	23–32	>32

трудоустроенных мигрантов, в сравнении с пациентами РФ чаще встречается поражение двух коронарных сосудов – 32 и 30,8% соответственно, поражение трех (12 и 9,2%) и более коронарных сосудов (6 и 5,1%) также чаще у трудовых мигрантов, чем у пациентов РФ (рис. 2). При проведении КАГ не у всех пациентов с ОКС было выявлено поражение коронарных артерий.

В настоящее время для количественной и качественной оценки тяжести и распространенности атеросклеротического поражения коронарных сосудов используют шкалу SYNTAX. В зависимости от количества баллов определяется легкая (0–22), средняя (23–32) и высокая тяжесть (более 32) коронарного атеросклероза [10]. Результаты проведенного расчета по шкале SYNTAX представлены в таблице.

Отсутствие профилактической работы среди трудовых мигрантов, наличие факторов риска являются причинами развития сердечно-сосудистых событий. В странах с высоким уровнем доходов при оказании помощи больным с острым коронарным синдромом широко применяется экстренное чрескожное коронарное вмешательство, которое значительно улучшает выживаемость больных. Исход ОИМ во многом зависит от времени обращения пациентов за медицинской помощью. Исследование, проведенное в Австралии, выявило разницу во времени обращения за медицинской помощью при боли в груди, связанную с этническими различиями. В исследование были включены 8225 пациентов из 74 стран с болью в груди. Среднее время принятия решения и время задержки на догоспитальном этапе во всех группах, включая группу австралийского происхождения, превышали рекомендуемый временной интервал в один час. Было установлено, что пациенты-мигранты на 60% реже обращались за помощью по поводу боли в груди в течение одного часа. У пациентов из регионов Африки, Ближнего Востока и Азии были самые длительные задержки: доставка в больницу занимала более пяти часов, а у австралийцев и европейцев были самые короткие задержки [11]. В исследовании Mahajan S. et al. оценивалась осведомленность среди 25 271 взрослого жителя США о симптомах инфаркта миокарда среди различных социально-демографических подгрупп: боль в груди, одышка, боль или дискомфорт в руках или плечах, ощущение слабости, головокружение или обморок, боль в челюсти, шее или спине. Был выявлен низкий уровень осведомленности о симптомах ОИМ и неадекватную реакцию на симптомы ИМ среди мигрантов в США. 294 чернокожих латиноамериканца не испаноязычного происхождения, которые не родились в США, не знали о каких-либо симптомах. Низкая информированность о симптомах инфаркта миокарда приводит к позднему обращению за медицинской помощью и значительно ухудшает

прогноз [12]. В то же время King K.M. et al. при изучении 406 медицинских карт пациентов европеоидной расы, китайцев, жителей Южной Азии, Юго-Восточной Азии и коренных народов, выписанных из больниц Канады, выявили вариабельность проявления симптомов, связанную с этнической принадлежностью. Пациенты из Китая, Южной Азии и Юго-Восточной Азии на 64–69% реже, чем пациенты европеоидной расы, имели классический профиль симптомов. В данном исследовании также была отмечена задержка со своевременным обращением за медицинской помощью. Жители Южной Азии на 70% реже, чем европейцы, обращались в отделение неотложной помощи в течение 3 часов после появления симптомов [13].

Выводы

Пациенты – трудовые мигранты в сравнении с пациентами – гражданами России имеют отличия в профиле сердечно-сосудистого риска. Среди пациентов-мигрантов наблюдаются более высокое распространение курения, нарушения липидного обмена, артериальная гипертензия. При проведении коронароангиографии больным с острым коронарным синдромом у трудовых мигрантов, несмотря на их более молодой возраст, значительно чаще выявляется поражение нескольких сосудов. Данные проведенного исследования демонстрируют высокие риски ССЗ среди трудовых мигрантов, что требует проведения организационных мероприятий по их профилактике.

Список литературы / References

1. Пузин С.Н., Гращенко А.Н., Богова О.Т. Реабилитация пациентов, перенесших инфаркт миокарда в амбулаторных условиях. Медицинский алфавит. 2020; 2: 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; 2: 52–53. (In Russ.).
2. 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.).
3. Yusuf S, Rangarajan S, Teo K, Islam S, Li W, Liu L et al. PURE Investigators. Cardiovascular risk and events in 17 low-, middle-, and high-income countries. N. Engl. J. Med. 2014 Aug 28; 371 (9): 818–27. DOI: 10.1056/NEJMoa1311890
4. Zhu L, Huang BT, Chen M. The mortality risk after myocardial infarction in migrants compared with natives: a systematic review and meta-analysis. Front. Cardiovasc. Med. 2023 May 24; 10: 1101386. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1101386
5. Sohail QZ, Chu A, Rezai MR, Donovan LR, Ko DT, Tu JV. The Risk of Ischemic Heart Disease and Stroke Among Immigrant Populations: A Systematic Review. Can. J. Cardiol. 2015 Sep; 31 (9): 1160–8. DOI: 10.1016/j.cjca.2015.04.027
6. 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; 5: 35–39. <https://izron.ru>
7. 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; 5: 35–39. (In Russ.). <https://izron.ru>
8. Shvartsur R, Shiyovich A, Gilutz H, Azab AN, Plakht Y. Short and long-term prognosis following acute myocardial infarction according to the country of origin. Soroka acute myocardial infarction II (SAMI II) project. Int J. Cardiol. 2018 May 15; 259: 227–233. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.02.079
9. Rye E, Lee A, Mukhtar H, Narayan A, Robert Dennis A, Chow C, Kovoor P, Sivagangabalan G. ST-elevation myocardial infarction in a migrant population: a registry-based study of patient treatment and outcomes. Intern. Med. J. 2019 Apr; 49 (4): 502–512. DOI: 10.1111/imj.14084

9. Gasevic D, Khan NA, Qian H, Karim S, Simkus G, Quan H, Mackay MH, O'Neill BJ, Ayyobi AF. Outcomes following percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting surgery in Chinese, South Asian and White patients with acute myocardial infarction: administrative data analysis. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2013 Dec 26; 13: 121. DOI: 10.1186/1471-2261-13-121
10. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention.* 2005 Aug; 1 (2): 219-27. PMID: 19758907.
11. Wechkunanukul KH, Ullah S, Beilby J. Variation in Seeking Care for Cardiovascular Disease and Ambulance Utilization among Migrants in Australia: Time, Ethnicity, and Delay (TED) Study III. *Int J. Environ. Res. Public. Health.* 2022 Jan 28; 19 (3): 1516. DOI: 10.3390/ijerph19031516
12. Mahajan S, Valero-Elizondo J, Khera R, Desai NR, Blankstein R, Blaha MJ, Virani SS, Kash BA, Zoghbi WA, Krumholz HM, Nasir K. Variation and Disparities in Awareness of Myocardial Infarction Symptoms Among Adults in the United States. *JAMA Netw. Open.* 2019 Dec 2; 2 (12): e1917885. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.17885
13. King KM, Khan NA, Quan H. Ethnic variation in acute myocardial infarction presentation and access to care. *Am. J. Cardiol.* 2009 May 15; 103 (10): 1368-73. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.01.344

Статья поступила / Received 27.02.24
Получена после рецензирования / Revised 12.03.24
Принята в печать / Accepted 13.03.24

Сведения об авторах

Щепетин Никита Витальевич, аспирант кафедры факультетской терапии педиатрического факультета¹. E-mail: nik9772@mail.ru

Чувараян Григорий Асватурович, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии педиатрического факультета¹, зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения³. E-mail: grigoriy.chuvarayan@gmail.com. ORCID: 0000-0002-4503-6280

Орлова Наталья Васильевна, д.м.н., проф., проф. кафедры 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 факультета. E-mail: kuwert@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4040-2971

Араkelов 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

Якушев Юрий Юрьевич, студент кафедры факультетской терапии педиатрического факультета¹. E-mail: yackushev.iur@yandex.ru

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

Для цитирования: Щепетин Н.В., Чувараян Г.А., Орлова Н.В., Федулаев Ю.Н., Араkelов С.Э., Титова И.Ю., Якушев Ю.Ю. Особенности острого коронарного синдрома у трудовых мигрантов. *Медицинский алфавит.* 2024; (13): 47-51. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-13-47-51>

About authors

Shchepetin Nikita V., resident the Department of faculty therapy¹. E-mail: nik9772@mail.ru

Chuvarayan Grigoriy A., PhD Med, associate professor of the Department of Faculty Therapy of the Pediatric Faculty¹, Head of the Department of X-ray Surgery³. E-mail: grigoriy.chuvarayan@gmail.com. ORCID: 0000-0002-4503-6280

Orlova Natalia V., DM Sci (habil.), professor at Dept of faculty therapy¹. E-mail: vrach315@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4293-3285

Fedulayev Yuri N., DM Sci (habil.), head of Dept of Faculty Therapy¹. E-mail: kuwert@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4040-2971

Arakelov Sergey E., DM Sci (habil.), 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

Yakushev Yuri Yu., student of the Department of Faculty Therapy of the Pediatric faculty¹. E-mail: yackushev.iur@yandex.ru

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

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

For citation: Shchepetin N.V., Chuvarayan G.A., Orlova N.V., Fedulayev Yu. N., Arakelov S.E., Titova I. Yu., Yakushev Yu. Yu. Features of acute coronary syndrome in migrant workers. *Medical alphabef.* 2024; (13): 47-51. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-13-47-51>



Стресс-индуцированная артериальная гипертензия в Рекомендациях ESH по ведению артериальной гипертензии 2023 года

К. В. Глибко¹, А. Я. Старокожева², Н. А. Плотникова³, Н. В. Щепетин⁴, Н. В. Орлова⁴,
Е. С. Никанорова⁵, Т. И. Гасанов⁴

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 13 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

² ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»», Москва

³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

⁴ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

⁵ ООО «Клиника „Национальное агентство клинической фармакологии и фармации (НАКФФ)“», Москва

РЕЗЮМЕ

Представлены новые данные Рекомендаций ESH о факторах риска артериальной гипертензии. В статье рассмотрены механизмы взаимосвязи стресса с артериальной гипертензией, взаимосвязь стресса с гипертензией «белого халата» и маскированной артериальной гипертензией, периоперационной гипертензией. Представлен краткий обзор результатов клинических исследований о взаимосвязи хронического стресса и артериальной гипертензии, в т.ч. стресса на работе и в повседневной жизни. Рассмотрены современные подходы к профилактике и лечению стресс-индуцированной гипертензии, которые включают рекомендации по изменению образа жизни, способы управления стрессом, медикаментозную терапию.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: стресс, артериальная гипертензия, маскированная, гипертензия «белого халата», периоперационная гипертензия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Stress-induced arterial hypertension in the ESH Guidelines for the Management of Hypertension 2023

K. V. Glibko¹, A. Ya. Starokozheva², N. A. Plotnikova³, N. V. Shchepetin⁴, N. V. Orlova⁴,
E. S. Nikanorova⁵, T. I. Hasanov⁴

¹ City Clinical Hospital № 13, Moscow, Russia

² Russian Railways-Medicine, Moscow, Russia

³ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁵ National Agency of Clinical Pharmacology and Pharmacy ("NAKFF"). Medical Clinic, Moscow, Russia

SUMMARY

New ESH data on risk factors for arterial hypertension are presented. The article examines the mechanisms of the relationship between stress and arterial hypertension, the relationship of stress with white coat hypertension and masked arterial hypertension, perioperative hypertension. A brief review of the results of clinical studies on the relationship between chronic stress and arterial hypertension, including stress at work and in everyday life, is presented. Modern approaches to the prevention and treatment of stress-induced hypertension are considered, which include recommendations for lifestyle changes, stress management methods, and drug therapy.

KEYWORDS: stress, arterial hypertension, masked, white coat hypertension, perioperative hypertension.

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

Артериальная гипертензия (АГ) является социально значимым заболеванием, которое охватывает широкий круг населения, может приводить к инвалидизирующим осложнениям, является одной из причин высокой смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), определяет высокие затраты системы здравоохранения. По данным Всемирной организации здравоохранения,

число взрослых больных АГ в мире составляет 1,28 млрд. При относительно несложной диагностике заболевания и доступных для населения современных эффективных гипотензивных препаратов, существующих международных рекомендациях по ведению больных с АГ процент больных, достигающих целевых значений артериального давления (АД), остается недостаточным.

Проблема контроля АГ во многом обусловлена низкой приверженностью пациентов к лечению и низким контролем модифицируемых факторов риска. Рекомендации ESH по ведению артериальной гипертензии 2023 года, наряду с параметрами стратификации риска, включенными в SCORE 2 и SCORE 2-OP, такими как пол, возраст, курение, уровень САД, гиперхолестеринемия, выделили новые причины, в т. ч. психосоциальные и социально-экономические факторы, миграцию, депрессивные синдромы. Последние три фактора достаточно обобщающие, имеют разную структуру и патогенетические механизмы, приводящие к развитию АГ, но в то же время при каждом из них значительную роль играет наличие стресса. Последние десятилетия активно изучается международная и внутренняя миграция как фактор, влияющий на здоровье. Психосоциальные условия жизни мигрантов, наряду с другими факторами риска здоровью, включают психоэмоциональный стресс, что повышает риски развития у мигрантов артериальной гипертензии. Негативная роль воздействия эмоционального стресса выявлена при многих сердечно-сосудистых заболеваниях: АГ, ишемической болезни сердца, нарушениях ритма и проводимости, инсульте, инфаркте миокарда. В разделе Рекомендаций ESH по ведению артериальной гипертензии 2023 года «Обследование пациента» при сборе анамнеза указывается на необходимость получения информации о наличии дистресса/эустресса на работе или дома (субъективный уровень стресса) [1].

В рекомендациях ESC/ESH 2018 года по лечению артериальной гипертензии среди факторов, увеличивающих кардиоваскулярный риск, была выделена «социальная депривация», а также психологический стресс, в том числе жизненное истощение и большие психические расстройства [2]. Стресс связан с гиперактивацией вегетативной нервной системы, нарушением регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и неадаптивными факторами образа жизни, такими как курение, употребление алкоголя, ожирение и отсутствие физической активности [3].

По данным Liu M. Y. et al., которые провели метаанализ баз данных и рассмотрели результаты одиннадцати исследований с участием 5696 участников, существует связь между хроническим психосоциальным стрессом и гипертензией. При этом они отметили, что все больше людей испытывают повышенную тревогу, депрессию и хронический психосоциальный стресс, вызванные глобализацией, культурными изменениями, социально-экономическими изменениями и стрессом на рабочем месте. Хронические заболевания также часто сопровождаются различными видами психопатологии, такими как депрессии, когнитивно-поведенческие расстройства, нарушения сна и чрезвычайно высокий уровень стресса [4].

Проведенное нами исследование по изучению риска развития АГ у женщин – матерей детей с тяжелыми злокачественными новообразованиями, находящихся на стационарном лечении в Национальном медицинском исследовательском центре детской гематологии,

онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, выявили у них среднюю продолжительность психоэмоционального стресса в течение 7,3 (2,5–11,5) мес., повышение выраженности тревоги по HADS до 8,7 (7–10) балла, повышение уровня депрессии до 7 баллов, что было достоверно выше в сравнении с показателями у женщин контрольной группы (без стрессорного фактора в семье). Изучение в исследовании уровня АД и наличия АГ подтвердило, что длительный стресс и эмоциональное неблагополучие оказывают влияние на формирование стойкого повышения АД и могут приводить к развитию АГ [5].

Одним из примеров реакции организма на стресс подъемом АД является гипертензия «белого халата», которой в Рекомендациях ESH посвящен отдельный раздел. Диагноз гипертензия «белого халата» устанавливается пациенту, не получающему лечение, у которого регистрируется повышенное АД во время визита к врачу и нормальные значения АД по данным СМАД или домашнего мониторинга АД или двух этих методов. При гипертензии «белого халата» разницу между максимальным значением офисного АД и минимальным показателем, полученным при внеофисных измерениях, называют «эффектом белого халата». Предполагают, что данный эффект обусловлен стрессорным механизмом, связанным с присутствием врача или медсестры во время измерения офисного АД. По данным различных исследований, гипертензия «белого халата» имеет распространенность 30–40 % среди пациентов с высоким офисным АД. Гипертензия «белого халата» ассоциирована с метаболическим и кардиоваскулярным риском, бессимптомным поражением органов-мишеней. [6].

Еще одним примером стрессорной АГ, рассматриваемой в рекомендациях, является маскированная гипертензия, которая диагностируется у пациентов, не получающих лечение, у которых регистрируются нормальное офисное АД и повышенные значения по данным СМАД или ДМАД. Распространенность маскированной гипертензии составляет 10–20 % и связана с наличием у пациентов факторов риска, в т. ч. тревоги и стресса на работе. Маскированная гипертензия – фенотип, связанный с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений и повреждения органов-мишеней, ассоциирована с дислипидемией и нарушением толерантности к углеводам, сахарным диабетом 2 типа, устойчивой гипертензией и поражением органов-мишеней, часто бессимптомным. Для снятия влияния стресса на показатели АД рекомендовано внеофисное измерение показателей [7]. Связь маскированной гипертензии со стрессом рассматривается в работе Penmatsa K. R. et al., которые предположили причину низкого офисного АД по сравнению с амбулаторным АД аналогично гипертензии «белого халата». Если в случае гипертензии «белого халата» реакция тревоги специфична для условий клиники, то для маскированной гипертензии реакция тревоги или стресса выше за пределами кабинета врача. Отмечается, что к повышению амбулаторного АД могут приводить межличностные конфликты, психическая

тревога и стресс на работе [8]. Шевченко А. О. и др. в своем исследовании выявили распространенность маскированной гипертензии у 13,3% «практически здоровых» людей молодого возраста. Среди лиц со скрытой АГ и нормотонией установлены достоверные различия при использовании отдельных стратегий совладания со стрессом – дистанцирования и поиска социальной поддержки [9]. В настоящее время особое внимание уделяется маскированной неконтролируемой АГ, при которой пациенты имеют более высокий уровень симпатической активности, оцениваемой в условиях повседневной жизни, чем те, у которых как офисное, так и внеофисное АД контролируется лечением. Это может быть причиной более высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с маскированной неконтролируемой АГ [10].

Отдельный раздел в Рекомендациях ESH посвящен «рisku для здоровья на рабочем месте». За последнее десятилетие изучению взаимосвязи развития АГ со стрессом на работе посвящены многочисленные исследования. Fagugue M. O. et al. изучили уровень АД у 63 800 работающих людей в возрасте 18–65 лет и его взаимосвязь с психосоциальными факторами условий труда. Оценивались психоэмоциональное напряжение (например, у водителей общественного транспорта, полицейских, учителей и др.), дисбаланс усилий и вознаграждения (например, доход, продвижение по службе или признание), а также высокие эмоциональные затраты (например, у медперсонала, ухаживающего за умирающими больными). Было установлено, что более высокая нагрузка на работе была связана с повышением САД и ДАД, а также с более высоким риском гипертонии. Выраженный дисбаланс усилий и вознаграждения был связан с более высоким ДАД. Авторы предположили возможные механизмы, связывающие психосоциальные факторы работы с повышенным АД: 1) гиперсекреция кортизола под воздействием стресса с нарушением функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы; 2) укорочение теломер (комплексов ДНК и белка, которые замыкают концы хромосом, способствуя хромосомной стабильности), приводящее к преждевременному старению клеток; 3) развитие рискованного для здоровья поведения (например, злоупотребление алкоголем, снижение физической активности, нездоровое питание, нарушение сна, повышенная интенсивность курения) [11, 12]. Изучение частоты регистрации маскированной АГ среди представителей разных профессиональных групп выявило взаимосвязь с уровнем нервно-эмоционального напряжения во время работы. Сравнение групп 55 авиадиспетчеров, работа которых связана со стрессом, и 30 специалистов по информационной безопасности выявило, что у авиадиспетчеров, по данным СМАД, отмечаются более высокие уровни АД, маскированная АГ чаще встречалась в группе авиадиспетчеров и составила 40%, что в 2 раза превысило частоту данного варианта АГ в группе специалистов по информационной безопасности. В выходные дни у диспетчеров отмечалось понижение уровня АД [13].

Одной из наиболее стрессовых профессий считается работа машинистов железнодорожного транспорта. Она характеризуется постоянной готовностью принимать ответственные жизненно важные решения. Нами было проведено изучение психоэмоционального напряжения у 170 машинистов локомотивов с использованием шкалы PSM-25, опросника ДОРС, теста Спилберга, теста «Внутренняя минута», которое выявило наличие у 28,8% обследованных среднего уровня стресса, у 18,6% – средней степени тревожности, у 23,7% – тяжелой степени тревожности. Установлена корреляционная взаимосвязь развития сердечно-сосудистых заболеваний у машинистов локомотивов с психоэмоциональным профессиональным напряжением, в т. ч. повышением риска жизнеугрожающих состояний [14].

В Рекомендациях ESH 2023 года отдельные разделы посвящены подъему АД у пациентов, поступивших в стационар хирургического профиля или в отделение неотложной помощи. Повышение АД является распространенным явлением и выявляется у 48% всех пациентов, направленных в отделение неотложной помощи. Повышение АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. определялось у двух третей пациентов отделения неотложной помощи без установленной АГ в анамнезе [15]. Кроме наличия АГ, подъем АД у пациентов в отделении неотложной помощи связывают с такими факторами, как боль, тревога и стресс. У многих пациентов даже заметное повышение АД восстанавливается до нормального уровня, когда боль, дистресс и тревога уменьшаются, что объясняет гипертензию как стрессорную реакцию. К повышению АД может приводить предшествующий прием некоторых лекарств (например, НПВП) или других веществ, повышающих АД или снижающих эффективность гипотензивной терапии [16].

Повышение АД в периоперационном периоде объясняется несколькими механизмами. Подъем АД может возникнуть во время индукции анестезии, интубации, операции или в раннем послеанестезиологическом периоде. Интубация вызывает рефлексы, которые могут привести к активации сердечной и сосудистой симпатической системы, увеличивая вероятность повышения АД. Повышение АД может быть обусловлено введением вазопрессорных препаратов, гипертранфузией, изменением реологических свойств и свертываемости крови, водно-электролитными нарушениями и др. Повышение АД во время хирургического вмешательства сопровождается увеличением частоты хирургических осложнений, включая кровотечение [17]. Наряду с физиологическим стрессом, связанным с оперативным вмешательством, пациенты испытывают психологический стресс, который развивается еще в дооперационном периоде и может повлиять на развитие осложнений. Сердечно-сосудистая система является наиболее уязвимой к воздействию стресса. Стресс приводит к активации двух нейроэндокринных систем, управляемых гипоталамусом: симпатической и адренокортикальной. Изучение ответных реакций организма вследствие стрессовых ситуаций выявило неоднотипность их степени выраженности у различных людей.

Изучение периоперационной гипертонии было проведено в исследовании, в которое были включены 56 пациентов в возрасте 45–50 лет с ГБ I–II степени, планируемых на проведение артроскопической операции. Для выявления наличия депрессии, оценки стрессоустойчивости, оценки уровня тревожности и стресса были использованы тесты на стрессоустойчивость (проводились на этапе планирования операции): шкала стресса (PSS), шкала депрессии, тревожности и стресса (DASS), шкала Ч. Д. Спилберга, Ю. Л. Ханина, шкала психологического стресса RSM-25. Было выявлено, что большинство пациентов, особенно женщины, испытывали предоперационный стресс. Подъем АД, оцененный с применением СМАД, выявил, что гипертензивным реакциям в большей степени подвержены нестрессоустойчивые пациенты. Был сделан вывод, что стрессоустойчивость пациентов, особенно с АГ, должна учитываться в подготовительном предоперационном периоде [18].

Одним из механизмов стресс-индуцированной гипертонии является повышение симпатической активности, что клинически проявляется увеличением сердечного выброса, тахикардией, коронарной вазоконстрикцией, нарушениями сердечного ритма. Повышение симпатической активности может приводить к метаболическим нарушениям (инсулинорезистентность, дислипидемия), эндотелиальной дисфункции, гипертрофии миокарда, нарушениям в системе свертывания крови, задержке натрия, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Для снижения повышенной симпатической активности при лечении АГ применяют периферические альфа- и бета-блокаторы и препараты центрального действия [19].

Недавние метаанализы сообщают об эффективности вмешательств по снижению стресса не только на психоэмоциональное состояние пациентов, но и на течение АГ. Ученые Китая провели оценку 22 немедикаментозных методов снижения АД по данным 120 статей (14923 участника). Наряду с низкокалорийной диетой и ограничением потребления соли медитация значительно снижала систолическое и диастолическое АД [20]. Метаанализ, проведенный Conversano C. et al. в базах данных PubMed/MEDLINE и PsycINFO, установил шесть исследований, по данным которых немедикаментозные методы снижения стресса приводили к достоверно значимому снижению АД, особенно выраженному для ДАД [3].

Как подчеркивается Рекомендациями ESH 2023 года по лечению артериальной гипертонии, психоэмоциональный стресс влияет на риск развития АГ и предрасполагает к неблагоприятному течению заболевания. Амбатъелло Л. Г. в своей работе, рассматривая роль стресса в развитии маскированной АГ, приходит к заключению, что у части пациентов стресс может стоять на первом месте, вследствие чего это может влиять не только на выбор антигипертензивных препаратов, но и на возможное присоединение психотропных лекарственных средств [21].

Лечение пациентов со стресс-индуцированной АГ включает немедикаментозные меры, такие как физическая

активность, достаточный сон, отказ от курения, рациональное питание, коррекция веса, а также психологическую поддержку друзей и близких. Эффективным может быть своевременное обращение за помощью к специалистам по психологической помощи и применению некоторых психотерапевтических методов [22]. В случаях, когда стресс имеет доминирующую этиологическую роль, устранение его прямых последствий (тахикардия, возбуждение, бессонница, депрессия, острая реакция на стресс и т. д.) может потребовать применения бензодиазепинов (лоразепам, клоназепам, алпразолам) и/или антидепрессантов, иногда снотворных, стабилизаторов настроения, седативных нейролептиков. Часто выбор препарата зависит от преобладающего наличия симптомов тревоги или депрессии [23].

Под руководством Чазовой И. Е. было проведено исследование по оценке эффективности флуоксетина (антидепрессант, один из основных представителей группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина) в терапии пациентов со стресс-индуцированной АГ. Повышение АД у этих пациентов выявлялось в течение 4 ± 3 (0–12) лет. Регулярно антигипертензивные препараты пациенты не принимали. Всем пациентам давались немедикаментозные рекомендации по коррекции образа жизни. 20 пациентов принимали антидепрессант флуоксетин разных производителей в дозе 10–20 мг/сут в течение 3 мес. У всех пациентов через 3 месяца лечения наблюдалось достоверное снижение АД с $143,9 \pm 5,5/90,8 \pm 6,3$ до $128,7 \pm 7,7/79,8 \pm 5,6$ мм рт. ст. (Δ АД $-15,2 \pm 7,7/11,0 \pm 7,8$ мм рт. ст., $p < 0,001$) [24].

Заключение

В Рекомендациях ESH 2023 года по лечению артериальной гипертонии отмечается, что психоэмоциональный стресс является одним из важных факторов, приводящих к развитию АГ и предрасполагающих к неблагоприятному течению заболевания. Лечение стресс-индуцированной АГ наряду с применением гипотензивных препаратов должно включать меры контроля психоэмоционального состояния пациентов. Необходимо своевременное обращение за помощью к специалистам по психологической помощи и применение психотерапевтических методов. В ряде случаев, когда стресс имеет доминирующую этиологическую роль, требуется присоединение психотропных лекарственных средств.

Список литературы / References

1. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J. Hypertens.* 2023 Dec 1; 41 (12): 1874–2071. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003480
2. 2018 EOK/EOAG рекомендации по лечению больных с артериальной гипертонией // ПКЖ. 2018. № 12. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/2018-eok-eoag-rekomendatsii-po-lecheniyu-bolnyh-s-arterialnoy-gipertenziey> (дата обращения: 13.03.2024).
3. Conversano C, Orrù G, Pozza A, Miccoli M, Ciacchini R, Marchi L, Gemignani A. Is Mindfulness-Based Stress Reduction Effective for People with Hypertension? A Systematic Review and Meta-Analysis of 30 Years of Evidence. *Int J. Environ Res Public Health.* 2021 Mar 11; 18 (6): 2882. DOI: 10.3390/ijerph18062882
4. Liu MY, Li N, Li WA, Khan H. Association between psychosocial stress and hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Neurol. Res.* 2017 Jun; 39 (6): 573–580. DOI: 10.1080/01616412.2017.1317904

5. Чукаева И.И., Ганковская Л.В., Плотникова Н.А., Орлова Н.В., Панасенко О.А., Свитич О.А. и др. Изучение экспрессии гена белка теплового шока 70 (HSP70) и его полиморфного маркера (+1267A>G) у женщин при воздействии длительного стресса. Клиническая лабораторная диагностика. 2018. Т. 63, № 8. С. 517–520.
Chukaeva I.I., Gankovskaya L.V., Plotnikova N.A., Orlova N.V., Panasenko O.A., Svitich O.A. etc. To study the expression of the heat shock protein 70 (HSP70) gene and its polymorphic marker (+1267A>G) in women under prolonged stress. Clinical laboratory diagnostics. 2018; 63 (8): 517–520. (In Russ.).
6. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, O'Brien E, Januszewicz A, Lurbe E, Persu A, Mancia G, Kreutz R; European Society of Hypertension Council and the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. J. Hypertens. 2021 Jul 1; 39 (7): 1293–1302. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002843
7. Anstey DE, Pugliese D, Abdalla M, Bello NA, Givens R, Shimbo D. An Update on Masked Hypertension. Curr. Hypertens. Rep. 2017 Oct 25; 19 (12): 94. DOI: 10.1007/s11906-017-0792-4
8. Penmatsa KR, Biyani M, Gupta A. Masked Hypertension: Lessons for the Future. Ulster Med. J. 2020 Sep; 89 (2): 77–82. Epub 2020 Oct 21. PMID: 33093691; PMCID: PMC7576393.
9. Шевченко А. О., Юферева Ю. М., Герасимова Ю. А., Тимофеев Р. Г., Фараджов Р. А. Стратегии совладания со стрессом – новые маркеры в диагностике скрытой артериальной гипертензии у лиц молодого возраста. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024; 23 (1): 3866. doi.org/10.15829/1728-8800-2024-3866
Shevchenko A. O., Yufereva Yu.M., Gerasimova Yu.A., Timofeev R.G., Faradzov R.A. Strategies for coping with stress – new markers in the diagnosis of latent arterial hypertension in young people. Cardiovascular therapy and prevention. 2024; 23 (1): 3866. (In Russ.). doi.org/10.15829/1728-8800-2024-3866
10. Sidiq M, Judd EK, Jaeger BC, Bhatt H, Dudenbostel T, Zhang B et al. Out-of-Clinic Sympathetic Activity Is Increased in Patients With Masked Uncontrolled Hypertension. Hypertension. 2019 Jan; 73 (1): 132–141. DOI: 10.1161/Hypertensionaha.118.11818
11. Faruque MO, Framke E, Sørensen JK, Madsen IEH, Rugulies R, Vonk JM, et al. Psychosocial work factors and blood pressure among 63800 employees from The Netherlands in the Lifelines Cohort Study. J. Epidemiol. Community. Health. 2022 Jan; 76 (1): 60–66. DOI: 10.1136/jech-2021-216678
12. Орлова Н.В., Спирыкина Я.Г., Морунин О.Е. Определение уровня кортизола в плазме крови пациентов с артериальной гипертензией при разной степени устойчивости к стрессорным воздействиям. Клиническая лабораторная диагностика. 2018. Т. 63, № 4. С. 210–215.
Orlova N.V., Spiryakina Ya.G., Morgunov O.E. Determination of cortisol levels in the blood plasma of patients with arterial hypertension with varying degrees of resistance to stress. Clinical laboratory diagnostics. 2018; 63 (4): 210–215. (In Russ.).
13. Праскурничий Е.А., Морозкина И.В. Маскированная артериальная гипертензия среди представителей профессиональных групп, характеризующихся высокой нервно-эмоциональной напряженностью труда. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020. № 1. С. 72–79.
Praskurnichiy E.A., Morozkina I.V. Masked arterial hypertension among representatives of professional groups characterized by high nervous and emotional intensity of work. Kremlin medicine. Clinical Bulletin. 2020; 1: 72–79. (In Russ.).
14. Орлова Н.В., Старокожева А.Я. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний среди машинистов локомотивов железнодорожного транспорта. Медицинский алфавит. 2020. № 2. С. 37–40.
Orlova N.V., Starokozheva A. Ya. Risk factors of cardiovascular diseases among locomotive drivers of railway transport. Medical alphabet. 2020; 2: 37–40. (In Russ.).
15. Skoglund PH, Svensson P. Asking the Patient or Measuring Blood Pressure in the Emergency Department: Which One is Best? Curr. Hypertens. Rep. 2016 Jul; 18 (7): 53. DOI: 10.1007/s11906-016-0659-0
16. Goldberg EM, Wilson T, Saucier C, Brody AM, Levy PD, Eaton CB, et al. Achieving the BpTRUTH: emergency department hypertension screening and the Centers for Medicare & Medicaid Services quality measure. J. Am. Soc. Hypertens. 2017; 11: 290–294.
17. Koutsaki M, Patoulis D, Tsinivizov P, Doumas M, Kallistratos M, Thomopoulos C, et al. Evaluation, risk stratification and management of hypertensive patients in the perioperative period. Eur. J. Intern. Med. 2019 Nov; 69: 1–7. DOI: 10.1016/j.ejim.2019.09.012
18. Орлова Н.В., Морунин О.Е., Капкаева А.Я., Магомедов Х.М., Спирыкина Я.Г. Изучение влияния стрессоустойчивости на течение послеоперационного периода. Медицинский алфавит. 2017. Т. 2, № 34 (331). С. 28–32.
Orlova N.V., Morgunov O.E., Kapkaeva A. Ya., Magomedov H.M., Spiryakina Ya.G. Studying the effect of stress resistance on the course of the postoperative period. Medical alphabet. 2017; 2 (34) (331): 28–32. (In Russ.).
19. Gabar Simonyi. Chronic Stress in the Development of Essential Hypertension, Role of Rilmenidine in the Treatment of Stress Induced Hypertension. January 2014; American Journal of Internal Medicine. 2 (1): 1. DOI: 10.11648/j.ajim.20140201.11
20. Fu J, Liu Y, Zhang L, Zhou L, Li D, Quan H, et al. Nonpharmacologic Interventions for Reducing Blood Pressure in Adults With Prehypertension to Established Hypertension. J Am Heart Assoc. 2020 Oct 20; 9 (19): e016804. DOI: 10.1161/JAHA.120.016804
21. Амбатьелло Л.Г. Стресс-индуцированная артериальная гипертензия. Терапевтический архив. 2022; 94 (7): 908–913. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201733
Ambatiello L.G. Stress-induced arterial hypertension. Therapeutic Archive. 2022; 94 (7): 908–913. (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201733
22. Radomir Matunović. Pharmacological treatment of stress-induced hypertension: Guidelines and dilemmas. Vojnosanitetski pregled. December 2011 68(12):1057–62. DOI: 10.2298/VSP1112057M
23. Roy-Byrne PP, Davidson KW, Kessler RC, Asmundson GJ, Goodwin RD, Kubzansky L, Lydiard RB, Massie MJ, Katon W, Laden SK, Stein MB. Anxiety disorders and comorbid illness. Gen. Hosp. Psychiatry. 2008 May-Jun; 30 (3): 208–25. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2007.12.006
24. Ратова Л.Г., Чазова И.Е. Стресс-индуцированная артериальная гипертензия – клинические особенности и возможности лечения. Системные гипертензии. 2012; 9 (4): 50–3.
Ratova LG, Chazova IE. Stress-induced arterial hypertension – clinical features and treatment options. Systemic Hypertension. 2012; 9 (4): 50–3. (In Russ.).

Статья поступила / Received 20.03.24
Получена после рецензирования / Revised 27.03.24
Принята в печать / Accepted 28.03.24

Сведения об авторах

Глибко Кирилл Васильевич, врач общей практики⁴. E-mail: vrach315@yandex.ru
ORCID: 0000-0001-7331-2791

Старокожева Анастасия Яковлевна, к.м.н., зав. кардиологическим отделением². E-mail: vrach315@yandex.ru

Плотникова Наталья Андреевна, к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси³. E-mail: vrach315@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5454-9339

Шепетин Никита Витальевич, аспирант кафедры факультетской терапии педиатрического факультета¹. E-mail: nik9772@mail.ru

Орлова Наталья Васильевна, д.м.н., проф., проф. кафедры факультетской терапии педиатрического факультета¹. E-mail: vrach315@yandex.ru, SPIN-код: 8775–1299, ORCID: 0000-0002-4293-3285

Никанорова Елена Сергеевна, врач терапевт, врач УЗИ⁵. E-mail: vrach315@yandex.ru

Гасанов Техран Илхамович, студент кафедры факультетской терапии педиатрического факультета¹. E-mail: yackushev.iur@yandex.ru

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 13 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

² ЧУЗ «Центральная клиническая больница „РЖД-Медицина“», Москва

³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

⁴ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

⁵ ООО «Клиника „Национальное агентство клинической фармакологии и фармации (НАКФФ)“», Москва

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

About authors

Glibko Kirill V., general practitioner⁴. E-mail: vrach315@yandex.ru.
ORCID: 0000-0001-7331-2791

Starokozheva Anastasia Ya., PhD Med, head of the Cardiology Dept². E-mail: vrach315@yandex.ru

Plotnikova Natalia A. Yu., PhD Med, associate professor at Dept of Therapy and Polymorbid Pathology named after academician M.S. Vovsi³. E-mail: vrach315@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5454-9339

Shchepetin Nikita V., postgraduate at 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

Nikanorova Elena S., internist, ultrasound doctor⁵. E-mail: vrach315@yandex.ru

Hasanov Tehran I., student of the Dept of Faculty Therapy of the Pediatric faculty¹. E-mail: yackushev.iur@yandex.ru

¹ City Clinical Hospital № 13, Moscow, Russia

² Russian Railways-Medicine, Moscow, Russia

³ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁵ National Agency of Clinical Pharmacology and Pharmacy ("NAKFF"). Medical Clinic, Moscow, Russia

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

Для цитирования: Глибко К.В., Старокожева А.Я., Плотникова Н.А., Шепетин Н.В., Орлова Н.В., Никанорова Е.С., Гасанов Т.И. Стресс-индуцированная артериальная гипертензия в Рекомендациях ESH по ведению артериальной гипертензии 2023 года. Медицинский алфавит. 2024; (13): 52–56. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-13-52-56>

For citation: Glibko K.V., Starokozheva A. Ya., Plotnikova N.A., Shchepetin N.V., Orlova N.V., Nikanorova E.S., Hasanov T.I. Stress-induced arterial hypertension in the ESH Guidelines for the Management of Hypertension 2023. Medical alphabet. 2024; (13): 52–56. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-13-52-56>



Лекарственно-индуцированный агранулоцитоз – распространенность, осложнения, тактика ведения

А. А. Печерских^{1,2}, Б. А. Чапарьян², Н. В. Орлова¹, Т. В. Пинчук¹, Е. С. Черненко¹, Н. Д. Карселадзе³

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

² ГБУЗ «Городская клиническая больница № 13 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

³ Медицинский центр аэропорта Московского авиационного узла, Московская область, Россия

РЕЗЮМЕ

По результатам обзора клинических случаев и данных исследований рассматриваются распространенность лекарственно-индуцированного агранулоцитоза, осложнения и тактика ведения. Приведен клинический случай агранулоцитоза, обусловленного приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС). Пациентка поступила в гнойное хирургическое отделение с гнойным лимфаденитом и сепсисом. При обследовании выявлен агранулоцитоз на фоне постоянного приема НПВС (Аэртал, Диклофенак, Ибупрофен) в течение 3 лет по поводу суставных болей. Проведено оперативное лечение, назначена антибиотикотерапия. На фоне терапии Филграстимом отмечена положительная динамика показателей периферической крови. Применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) значительно снижает тяжесть течения заболевания, продолжительность госпитализации и летальность у пациентов с лекарственно-ассоциированным агранулоцитозом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нестероидные противовоспалительные препараты, лекарственно-ассоциированный агранулоцитоз, сепсис, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Drug-induced agranulocytosis – prevalence, complications, management tactics

A. A. Pecherskikh^{1,2}, B. A. Chaparyan², N. V. Orlova¹, T. V. Pinchuk¹, E. S. Chernenok¹, N. D. Karseladze³

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² City Clinical Hospital No. 13, Moscow, Russia

³ Medical Center of the Airport of the MOW, Russia

SUMMARY

Based on the results of a review of clinical cases and research data, the prevalence of drug-induced agranulocytosis, complications and management tactics are considered. A clinical case of agranulocytosis caused by taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is presented. The patient was admitted to the purulent surgical department with purulent lymphadenitis and sepsis. During the examination, agranulocytosis was revealed against the background of constant intake of NSAIDs (Aertal, Diclofenac, ibuprofen) for 3 years for joint pain. Surgical treatment was performed and antibiotic therapy was prescribed. Against the background of Filgrastim therapy, a positive dynamics of peripheral blood parameters was noted. The use of granulocyte colony stimulating factors (G-CSF) significantly reduces the severity of the disease, reduces the duration of hospitalization and mortality in patients with drug-associated agranulocytosis.

KEYWORDS: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, drug-associated agranulocytosis, sepsis, granulocyte colony stimulating factor.

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

Лекарственно-индуцированный агранулоцитоз, или острая нейтропения, является нежелательным явлением, приводящим к снижению числа нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$. Лекарственный агранулоцитоз в течение многих десятилетий остается одним из тяжелых и нередко встречающихся нежелательных явлений, сопровождающий прием широкого спектра лекарственных препаратов: антибиотики (бета-лактамы и котримоксазол), антиагреганты, антигиперлипидемические препараты, сульфасалазин, нейролептики (клозапин), противоэпилептические средства (карбамазепин), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС) и дипиرون. Частоту идиосинкразического лекарственного агранулоцитоза оценивают на уровне 2,4–15,4 случаев на миллион [1].

Несмотря на раскрытие патогенетических механизмов развития лекарственного агранулоцитоза, остается открытым вопрос об индивидуальном характере развития нежелательных явлений у разных пациентов при воздействии различных лекарственных препаратов. В настоящее время активно проводятся исследования по выявлению генетической предрасположенности к нежелательным явлениям, которые позволят персонализировать лечение пациентов [2].

Лекарственный агранулоцитоз может возникать по нескольким механизмам. Два ведущих механизма включают иммуногенные эффекты, в результате которых Т-клетки атакуют костный мозг, и прямую токсичность препарата для костного мозга. Большие дозы НПВС могут подавлять

костный мозг, вызывать агранулоцитоз у восприимчивых пациентов и приводить к тяжелым инфекционным заболеваниям [3].

Клинический случай

Пациентка М., 41 год, поступила в отделение хирургии городской клинической больницы № 13 с жалобами на повышение температуры тела до 41 °С, боль и отек в правой паховой области 05.02.2024.

Симптомы заболевания развились остро, отмечалось повышение температуры до 39 °С, болезненность и увеличение паховых лимфоузлов. К врачу не обращалась, симптомы самостоятельно пыталась купировать приемом Ибупрофена 400 мг, точную кратность приема указать не может. Н 3-й день заболевания при повышении температуры до 41 °С вызывала скорую неотложную помощь и была экстренно госпитализирована.

Сопутствующие заболевания: с 22 лет страдает псориазом волосистой части головы, терапию не принимает. Больная наблюдается в Институте ревматологии по поводу серонегативного спондилита HLAB27 неассоциированного, двустороннего коксартроза (справа 3-я степень, слева 2-я степень).

При общем осмотре: в лобковой области больше справа пальпируется плотное болезненное образование размерами 10,0×7,0 см, кожа над образованием гиперемирована. В общем анализе крови при поступлении выявлен агранулоцитоз (показатели приведены в табл. 1), в биохимическом анализе крови (05.02.2024): креатинин 93 мкмоль/л, общий белок 75 г/л, билирубин общий 23,7 мкмоль/л, СРБ 341,8 мг/л, прокальцитонин 8,56 нг/мл. В общем анализе мочи: белок 2,41 г/л, лейкоциты 25 в поле зрения, эритроцитов не обнаружено. Учитывая данные осмотра и лабораторные показатели, был выставлен диагноз: гаптенный агранулоцитоз. Сепсис, острое почечное повреждение. Паховый правосторонний лимфаденит без абсцедирования.

С первого дня госпитализации были отменены НПВС. В качестве жаропонижающей терапии назначен Парацетамол 1000 мг внутривенно симптоматически не более 3 раз в день. Назначена терапия: Цефотаксим + Сульбактам 1000 мг + 500 мг внутривенно капельно 3 раза в сутки. Через 3 дня по рекомендации клинического фармаколога проведена смена терапии на Имипенем + Циластатин 2 раза в сутки внутривенно капельно, Линезолид 600 мг 2 раза в сутки внутривенно капельно, Флуконазол 200 мг 1 раз в сутки внутривенно капельно.

10.02.2024 была выполнена ревизия инфильтрата правой паховой области с эксцизионной биопсией пахового лимфатического узла справа. К терапии добавлен Амикацин (от 09.02.2024) 500 мг 1 раз в сутки внутривенно капельно.

УЗИ-исследование мягких тканей (от 05.02.2024): отек мягких тканей правой паховой и поясничной области, реактивная гиперплазия периферических лимфоузлов справа.

По данным УЗИ (10.02.2024) брюшной полости: спленомегалия, размер селезенки 168×49 мм, структура однородная.

МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника с контрастированием (06.02.2024): картина начальных дегенеративно-дистрофических изменений пояснично-крестцового отдела позвоночника, протрузии L4–L5 межпозвонкового диска со вторичным сужением позвоночного канала.

С целью исключения лимфолейкоза выполнена стерильная пункция: бласты – 4 %, миелоциты нейтрофильные – 0 %, метамиелоциты нейтрофильные – 0 %, палочкоядерные нейтрофилы – 0 %, сегментоядерные нейтрофилы – 0 %, эозинофилы – 0 %, базофилы – 0 %, промиелоциты – 0 %, лимфоциты – 56 %, плазматические клетки – 7 %, эритробласты – 8 %, лейко-эритробластическое соотношение – 1,91.

Биопсия лимфоузла: капсула лимфоузла некротизирована, с обширными некрозами прилежащей жировой клетчатки. Структура лимфоузла определяется на мелких

Таблица
Результаты клинического анализа крови в динамике

Клинический анализ крови	Ед. изм.	12/02/2024	11/02/2024	05/02/2024	15/01/2024	08/11/2023	25/08/2023
Гемоглобин общий	г/л	89	84	111	115	116	123
Количество эритроцитов	10 ¹² /л	3,32	3,15	4,09	4,11	4,13	4,23
Количество лейкоцитов	10 ⁹ /л	5	1,1	0,2	5,82	6,3	5,41
Количество тромбоцитов	10 ⁹ /л	401	355	169	221	346	225
Отн. количество нейтрофилов	%	79,5	37,9	0	72,9	70,0	68,9
Абс. количество нейтрофилов	10 ⁹ /л	3,96	0,42	0	4,24	4,44	3,73
Отн. количество лимфоцитов	%	13,1	33,3	91	13	17	23,9
Абс. количество лимфоцитов	10 ⁹ /л	0,65	0,37	0,02	0,76	1,08	1,29
Отн. количество моноцитов	%	7	26,1	4,5	8,9	9,9	4,8
Абс. количество моноцитов	10 ⁹ /л	0,35	0,29	0,01	0,52	0,6	0,26
Отн. количество эозинофилов	%	0	0	0	4,5	2,5	1,9
Абс. количество эозинофилов	10 ⁹ /л	0	0	4,5	0,26	0,16	0,1
Отн. количество базофилов	%	0,4	2,7	0,01	0,7	0,3	0,5
Абс. количество базофилов	10 ⁹ /л	0,02	0,03	0	0,04	0,02	0,03

участках среди некрозов, кровоизлияний и бактериальных колоний. Среди сохранных элементов лимфоузла определяются грануляции с единичными гигантскими многоядерными клетками.

В динамике отмечалось нарастание уровня креатинина с 293 мкмоль/л (06.02.2024) до 309 мкмоль/л (07.02.2024), СКФ 15,45 мл/мин/1,73 м². Состояние больной расценено как острая почечная недостаточность, обусловленная сепсисом. Двукратно была проведена гемодиализация (08.02.2024 и 12.02.2024) с незначительным положительным эффектом. С целью стимуляции лейкопоза к лечению был добавлен Филграстим 30 000 000 ЕД/мл 2 раза в сутки подкожно. На фоне приема Филграстима отмечена положительная динамика: 11.02.2024 лейкоциты – $1,1 \times 10^9$ /л, нейтрофилы – $0,42 \times 10^9$ (абс.), 33,3 % (отн.); 12.02.2024 лейкоциты – $5,0 \times 10^9$ /л, нейтрофилы – $3,96 \times 10^9$ (абс.), 79,5 % (отн.). Данные динамики общего анализа крови приведены в таблице. На фоне проведенного лечения состояние пациентки значительно улучшилось.

Для определения причин агранулоцитоза был проведен анализ развития суставного синдрома и лекарственной терапии, которую принимала пациентка. Из анамнеза известно о дебюте заболевания с ноября 2021 г., когда появились жалобы на резкую колющую боль в тазобедренном суставе справа с последующей сменой на персистирующую тупую боль с затруднением к передвижению. Самостоятельно купировала болевой синдром приемом Ибупрофена. В январе 2022 г. больная обратилась к врачу-ортопеду. Были выявлены КТ-признаки начальных проявлений артроза правого тазобедренного сустава, группа субхондриальных кист в шейке правой бедренной кости. Выставлен диагноз: тендинит приводящих мышц правого бедра. Назначена терапия: Ацеклофенак (Аэртал) 100 мг × 2 раза в день + Мидокалм 150 мг в течение 2 недель. Терапия с эффектом, пациентка отметила улучшение. Через 3 месяца боль в правом тазобедренном суставе рецидивировала, пациентка самостоятельно повторила курс НПВС, на фоне чего отметила улучшение. В дальнейшем при появлении болевого синдрома в тазобедренном суставе пациентка самостоятельно принимала НПВС. В октябре 2022 года повторно консультирована врачом-ортопедом. Рекомендовано: Ацеклофенак (Аэртал) 100 мг × 2 раза в день + Мидокалм 100 мг в течение недели, Омепразол 20 мг, занятия лечебной физкультурой. В дальнейшем отмечала 3 эпизода боли в правом тазобедренном суставе, купировавшиеся самостоятельным приемом курса НПВС. В связи с нарастанием симптомов в апреле 2023 г. обратилась в Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова, где был установлен диагноз: повреждение передне-верхнего отдела хрящевой губы правой вертлужной впадины, параартикулярная синовиальная киста, синовит, контрактура правого тазобедренного сустава. Выполнена пункция кисты правого тазобедренного сустава. Рекомендована терапия: Терафлекс 3 недели + Омепразол 20 мг. Проводилось внутрисуставное лечение в апреле, июне, августе, сентябре: введение в правый тазобедренный сустав Бетаметазона. Со слов пациентки, с июня 2023 г. с целью купирования

болевого синдрома самостоятельно принимала Нимесулид (периодически), Мовалис (практически регулярно). В ноябре 2023 г. консультирована в НИИ ревматологии. По результатам МРТ: двусторонний коксит с синовитами, больше справа. Отек подвздошно-поясничных мышц с обеих сторон. Назначена терапия препаратом Аркоксиа в суточной дозировке 90 мг, терапия с эффектом. В декабре 2023 г. назначена комбинация препаратов Сульфалазин по схеме (2 г/нед.) + Эторикоксиб 120 мг. В январе 2024 г. присоединились мигрирующие боли в локтевых, плечевых суставах больше слева, боль и отечность правого коленного сустава. Проведена пункция левого коленного сустава, эвакуировано 65 мл синовиальной жидкости, внутрисуставное введение Бетаметазона. Рекомендована терапия: Сульфасалазин 1000 мг × 2 раза в день + Диклофенак 50 мг 3 раза в сутки в течение месяца.

Таким образом, пациентка на протяжении последних 6 месяцев принимала на регулярной основе терапию НПВС (с июня 2023 г. – Мовалис, с ноября 2023 г. – Аркоксиа 90 мг, с января 2024 г. – смена терапии на комбинацию Сульфасалазин по схеме + Диклофенак 50 мг 3 раза в сутки) по поводу хронических мышечных и суставных болей.

Полученные данные анамнеза о длительном приеме НПВС, результаты лабораторных и инструментальных исследований позволили предположить наличие у пациентки лекарственно-ассоциированного агранулоцитоза, вызванного длительным непрерывным приемом НПВС.

В числе препаратов, которые принимала пациентка, были НПВС – диклофенак и ацеклофенак. Lobo I. et al. описали несколько случаев агранулоцитоза, индуцированного диклофенаком. Ацеклофенак является пролекарством диклофенака [4]. Jin H. et al. описали случай агранулоцитоза при повторном введении новой формы ацеклофенака пролонгированного высвобождения, произошедшем во время фазы I клинического исследования. После 11-дневного приема препарата (ацеклофенак SR 200 мг 1 раз в день) у одного из 26 добровольцев наблюдалось серьезное снижение количества сегментных нейтрофилов [5]. Кроме описания отдельных случаев развития лекарственного агранулоцитоза, Kaufman D. W. et al. проанализировали данные трех исследований: Международного исследования агранулоцитоза и апластической анемии (IAAAS), проведенного в Израиле и Европе; исследования, проведенного на северо-востоке США, и исследования, проведенного в Таиланде. В анализ были включены в общей сложности 362 случая агранулоцитоза, 454 случая апластической анемии и 6458 случаев контроля. В общей сложности установлена достоверная связь 21 соединения с повышенным риском агранулоцитоза и 11 препаратов с апластической анемией [6].

Риск нежелательных явлений напрямую связан с продолжительностью приема препаратов. Faich G. A. et al. провели оценку риска агранулоцитоза и апластической анемии в связи с употреблением анальгетиков среди жителей Европы и Израиля. Исследование включило 221 случай агранулоцитоза и 1425 контрольных случаев. Было выявлено, что анальгетиками, значительно связанными с агранулоцитозом, были дипирон (метамизол натрия),

индометацин и бутазоны (фенилбутазон и оксифенбутазон). Избыточный риск агранулоцитоза при воздействии анальгетиков в течение одной недели составил 0,6–1,1 на миллион. Использование диклофенака, индометацина, бутазона за 29–180 дней до госпитализации были в значительной степени связаны с апластической анемией, при этом предполагаемые избыточные риски в течение пяти-месячного периода составляли 10,1, 6,8 и 6,6 на миллион соответственно [7].

Анализ результатов проведенных исследований позволяет предположить, что диклофенак, ацеклофенак и ибупрофен могли быть причиной развития агранулоцитоза. Еще одним из препаратов, прием которых осуществлялся пациенткой за 2 недели до госпитализации, был сульфасалазин. Сульфасалазин является азосоединением сульфамиридина с салициловой кислотой. К числу нежелательных явлений при его приеме относятся нарушения со стороны ЦНС, ЖКТ, дыхательной и мочевыделительной систем. Со стороны системы кроветворения препарат вызывает анемию, лейкопению, тромбоцитопению, агранулоцитоз. Исследование Keisu M. et al., проведенное в Швеции в течение 18 лет, позволило определить частоту агранулоцитоза, связанного с приемом сульфасалазина: в течение первых 30 дней риск составил 1/2400 пациентов, с 31-го по 90-й день – 1/11200, после 3 месяцев приема до года – 1/700 [8].

Информация о редких нежелательных явлениях на лекарственные препараты чаще всего основывается на отдельных клинических наблюдениях, что затрудняет оценку частоты встречаемости побочных реакций. Кроме того, бывает трудно определить причину развившегося состояния, т.к. нежелательные явления могут совпадать с воздействием конкретного препарата, быть вызваны действием других лекарств или быть следствием заболевания пациента. Более очевидной является взаимосвязь с лекарственным препаратом в случаях, когда описаны повторные нежелательные явления, развившиеся на прием конкретного препарата. Для оценки сообщений о случаях нежелательных явлений была разработана система ВОЗ-УМС, учитывающая клинико-фармакологические аспекты истории болезни и качество документации наблюдения [9].

На основе сопоставления клинико-лабораторных данных, анамнеза заболевания и возвращения нейтрофилов к нормальному уровню при непрерывном лечении с характеристиками категорий системы ВОЗ-УМС можно отнести агранулоцитоз, обусловленный приемом НПВС, в рассматриваемом нами клиническом случае ко 2-й категории «возможно/скорее всего». В то же время трудно выделить отдельный препарат группы НПВС, непосредственно явившийся причиной агранулоцитоза.

Снижение нейтрофилов повышает риск присоединения опасных для жизни, а иногда и смертельных инфекций. Тяжелый сепсис с септициемией и септическим шоком встречается примерно у двух третей пациентов с агранулоцитозом. Количество нейтрофилов менее $0,1 \times 10^9/\text{л}$ в сочетании с пожилым возрастом (>65 лет), септициемией или шоком, метаболическими нарушениями, почечной недостаточностью являются факторами неблагоприятного исхода. В то же время при внутривенной терапии

антибиотиками широкого спектра действия и гематopoэтическими факторами роста уровень смертности в настоящее время составляет от 6 до 10% [1, 10].

Лечение агранулоцитоза включает создание асептических условий в отдельном боксе, устранение этиологического повреждающего фактора, применение антибактериальной терапии, применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ).

Г-КСФ с эффективностью используется для лечения медикаментозного агранулоцитоза. Отчеты о клинических случаях свидетельствуют о сокращении продолжительности агранулоцитоза у пациентов, получавших Г-КСФ по сравнению с контрольной группой. Применение Г-КСФ значительно снижает тяжесть течения заболевания, продолжительность госпитализации и летальность у пациентов. О терапевтическом эффекте свидетельствует снижение количества нейтрофилов после отмены Г-КСФ после первоначального увеличения. Японское исследование показало, что Г-КСФ эффективен у пациентов с медикаментозно-индуцированной антиреолоидными препаратами нейтропенией легкой и средней степени тяжести. Рекомендации по применению Г-КСФ у пациентов с фебрильной нейтропенией, разработанные Американским обществом клинической онкологии, вероятно, могут быть рассмотрены для лечения медикаментозного агранулоцитоза. В соответствии с этими рекомендациями применение Г-КСФ может быть рекомендовано пациентам с тяжелой нейтропенией и/или неблагоприятными прогностическими факторами. Терапия Г-КСФ при лекарственно-ассоциированном агранулоцитозе наиболее эффективна при назначении на ранних стадиях заболевания [10].

Заключение

Обзор клинических исследований демонстрирует риск развития агранулоцитоза при приеме НПВС, по различным данным, от 0,6–1,1 до 2,4–15,4 случая на миллион. К сожалению, среднестатистические значения не отражают риски агранулоцитоза для отдельных пациентов с возможной генетической предрасположенностью, а также кумулятивное воздействие при приеме нескольких препаратов одновременно. В нашем случае вероятность причинной связи агранулоцитоза с приемом НПВС оценивали по алгоритму ВОЗ-УМС как «возможно /скорее всего» без возможности выделения конкретного лекарственного препарата. Хотя медикаментозный агранулоцитоз встречается нечасто, в то же время он обуславливает развитие тяжелых инфекций, уровень смертности от которых при агранулоцитозе составляет от 6 до 10%. Применение Г-КСФ значительно снижает тяжесть течения заболевания, продолжительность госпитализации и летальность у пациентов.

Список литературы / References

1. Andr s E, Maloisel F. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia. *Curr. Opin. Hematol.* 2008 Jan; 15 (1): 15–21. <https://doi.org/10.1097/MOH.0b013e3282f15fb9>
2. Tesfa D, Keisu M, Palmblad J. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis: possible mechanisms and management. *Am. J. Hematol.* 2009 Jul; 84 (7): 428–34. <https://doi.org/10.1002/ajh.21433>
3. Diclofenac. Agranulocytosis and ecthyma gangrenosum in an elderly patient: case report. *Link.springer.com.* Vol. 1203. P. 18. (2008) <https://doi.org/10.2165/00128415-200812030-00057>

- Lobo I, Pinto A, Ferreira M, Oliveira J, Sanches M, Reis E, Selores M. Non-pseudomonal ecthyma gangrenosum present in diclofenac-induced agranulocytosis. *Eur. J. Dermatol.* 2008 May-Jun; 18 (3): 350–1. <https://doi.org/10.1684/ejd.2008.0410>
- Jin H, Zheng R, Kim B, Yim SV. Repeated Administration of Newly Synthesized Aceclofenac Sustained Release Form Causes Agranulocytosis: Case Report of an Unforeseen Adverse Event during the Phase 1 Trial. *Transl. Clin. Pharmacol.* 2014 Jun; 22 (1): 11–12. <https://doi.org/10.12793/tcp.2014.22.1.11>
- Kaufman DW, Kelly JP, Jurgelon JM, Anderson T, Issaragrisil S, Wiholm BE, Young NS, Leaverton P, Levy M, Shapiro S. Drugs in the aetiology of agranulocytosis and aplastic anaemia. *Eur. J. Haematol. Suppl.* 1996; 60: 23–30. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.1996.tb01641.x>
- Faich GA. Analgesic risks and pharmacoepidemiology. *JAMA.* 1986 Oct 3; 256 (13): 1788. PMID: 3747091.
- Keisu M, Ekman E. Sulfasalazine associated agranulocytosis in Sweden 1972–1989. Clinical features, and estimation of its incidence. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1992; 43 (3): 215–8. <https://doi.org/10.1007/BF02333012>
- The Use of the WHO–UMC System for Standardised Case Causality Assessment, 2017. <https://www.who-umc.org/media/2768/standardised-case-causality-assessment.pdf>
- Vial T, Gallant C, Choqu-Kastylevsky G, Descotes J. Treatment of drug-induced agranulocytosis with haematopoietic growth factors: a review of the clinical experience. *BioDrugs.* 1999 Mar; 11 (3): 185–200. <https://doi.org/10.2165/00063030-199911030-00005>

Статья поступила / Received 28.02.24

Получена после рецензирования / Revised 07.03.24

Принята в печать / Accepted 11.03.24

Сведения об авторах

Печерских Андрей Александрович, ассистент кафедры факультетской терапии педиатрического факультета¹, зав. терапевтическим отделением². E-mail: PecherskikhAA@gmail.com

Чапарьян Борис Александрович, зав. отделением гнойной хирургии². E-mail: PecherskikhAA@gmail.com

Орлова Наталья Васильевна, д.м.н., проф., проф. кафедры факультетской терапии педиатрического факультета¹. E-mail: vrach315@yandex.ru. SPIN-код: 8775-1299, ORCID: 0000-0002-4293-3285

Пинчук Татьяна Витальевна, доцент кафедры факультетской терапии педиатрического факультета¹. E-mail: doktor2000@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-7877-4407

Черненко Екатерина Сергеевна, ординатор кафедры факультетской терапии педиатрического факультета¹. E-mail: chernenok.ek@mail.ru

Карселадзе Наталья Джимшеровна, к.м.н., врач-терапевт³. E-mail: karseladze@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-8124-109X

About authors

Pecherskikh Andrey A., assistant at Faculty Therapy Dept of Faculty of Pediatrics¹ head of Therapeutic Dept². E-mail: PecherskikhAA@gmail.com

Chaparyan Boris A., head of the Dept of Purulent surgery². E-mail: PecherskikhAA@gmail.com

Orlova Natalia V., DM Sci (habilit.), professor at Dept of faculty therapy¹. E-mail: vrach315@yandex.ru. SPIN-code: 8775-1299. ORCID: 0000-0002-4293-3285

Pinchuk Tatyana V., Associate Professor of the Dept of Faculty Therapy of the Faculty of Pediatric¹. E-mail: doktor2000@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-7877-4407

Chernenok Ekaterina S., resident of the Dept of Faculty Therapy of the Faculty of Pediatrics¹. E-mail: chernenok.ek@mail.ru

Karseladze Natalia D., PhD Med, general practitioner³. Email: karseladze@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-8124-109X

¹ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

² ГБУЗ «Городская клиническая больница № 13 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

³ Медицинский центр аэропорта Московского авиационного узла, Московская область, Россия

Автор для переписки: Пинчук Татьяна Витальевна. E-mail: doktor2000@inbox.ru

Corresponding author: Pinchuk Tatyana V. E-mail: doktor2000@inbox.ru

Для цитирования: Печерских А.А., Чапарьян Б.А., Орлова Н.В., Пинчук Т.В., Черненко Е.С., Карселадзе Н.Д. Лекарственно-индуцированный агранулоцитоз – распространенность, осложнения, тактика ведения. *Медицинский алфавит.* 2024; (13): 57–61. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-13-57-61>

For citation: Pecherskikh A.A., Chaparyan B.A., Orlova N.V., Pinchuk T.V., Chernenok E.S., Karseladze N.D. Drug-induced agranulocytosis – prevalence, complications, management tactics. *Medical alphabet.* 2024; (13): 57–61. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-13-57-61>



DOI: 10.33667/2078-5631-2024-13-61-67

Уровень высокочувствительного С-реактивного белка и смертность в течение года после выписки из стационара у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса

Ю.С. Белозерских¹, А.И. Кочетков¹, В.Б. Дашабылова¹, Г.В. Лепехин¹, А.А. Пухаева¹, О.Д. Остроумова^{1, 2}

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

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

РЕЗЮМЕ

Введение. В последние годы наблюдается устойчивая тенденция в виде роста количества полиморбидных пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) и увеличения частоты ее декомпенсаций, что ведет к повышению риска неблагоприятных исходов и показателей смертности.

Цель: изучить у пациентов с ХСНсФВ структуру смертности в течение 1 года с момента выписки после исходной госпитализации по поводу декомпенсации сердечной недостаточности, а также уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) и клинико-лабораторные характеристики больных в зависимости от исхода.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы данные пациентов с ХСНсФВ в течение 1 года с момента выписки после госпитализации в связи с декомпенсацией сердечной недостаточности (n=372; медиана возраста 72,6 года [63,3; 82,8], женщины – 44,4%, функциональный класс III и IV хронической сердечной недостаточности по NYHA имели соответственно 79,3 и 15,9% больных). У всех пациентов в течение первых 24 часов с момента поступления в стационар была определена концентрация вч-СРБ в сыворотке крови.

Результаты. В течение периода наблюдения зарегистрировано 65 смертей (17,5% включенных пациентов), из них в 56 случаях (86,2% от всех смертей) причиной явились сердечно-сосудистые и цереброваскулярные события – острый инфаркт миокарда (30 случаев, 46,2%), постинфарктный кардиосклероз (11 случаев, 16,9%), ишемический инсульт (10 случаев, 15,4%) и разрыв аневризмы аорты (1 случай, 1,5%). Уровень вч-СРБ по сравнению с выжившими пациентами [4,84 [3,78; 5,88] мг/л) был статистически значимо выше как в группе умерших от сердечно-сосудистых причин [5,22 [4,53; 6,21] мг/л, $p=0,029$], так и в группе умерших от всех причин [5,33 [4,49; 6,19] мг/л, $p=0,020$]. При сравнительном анализе характеристик пациентов обнаружено, что у больных, умерших от сердечно-сосудистых причин, в сравнении с выжившими имелся статистически значимо меньший индекс массы тела ($p=0,046$), больший уровень общего холестерина ($p=0,002$) и аспартатаминотрансферазы ($p=0,025$). При сравнении пациентов, умерших от всех причин, с больными без летального исхода получены статистически значимые различия по аналогичным показателям.

Выводы. У пациентов с ХСНсФВ как сердечно-сосудистая смертность, так и смертность от всех причин в течение 1 года после госпитализации по поводу декомпенсации сердечной недостаточности может быть связана с вялотекущим воспалением, а также исходно более низким индексом массы тела, более высоким уровнем общего холестерина и косвенными признаками более выраженного повреждения миокарда.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: высокочувствительный С-реактивный белок, сердечная недостаточность, сохраненная фракция выброса, смертность.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The level of highly sensitive C-reactive protein and mortality within a year after discharge from the hospital in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction

Yu. S. Belozerskikh¹, A. I. Kochetkov¹, V. B. Dashabylova¹, G. V. Lepekhin¹,
A. A. Puhayeva¹, O. D. Ostroumova^{1,2}

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia

² Sechenov First Moscow Medical University (Sechenov University), Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia

SUMMARY

Background. In recent years, there has been a steady trend in the form of an increase in the number of polymorbid patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction (CHFpEF) and an increase in the frequency of its decompensation, which leads to an increased risk of adverse outcomes and increased mortality rates.

Objective: to study the mortality structure in patients with CHFpEF within 1 year from the moment of discharge after initial hospitalization for decompensation of heart failure, as well as the level of highly sensitive C-reactive protein (hs-CRP) and clinical and laboratory characteristics of patients depending on the outcome.

Methods. The data of patients with CHFpEF were retrospectively analyzed within 1 year from the moment of discharge after hospitalization due to decompensation of heart failure ($n=372$; median age 72.6 [63.3; 82.8] years, women – 44.4%, NYHA class III and IV chronic heart failure, respectively, had 79.3% and 15.9% of patients). The concentration of hs-CRP in serum was determined in all patients during the first 24 hours after admission to the hospital.

Results. During the follow-up, 65 deaths were registered (17.5% of the included patients), of which 56 (86.2% of all deaths) were caused by cardiovascular and cerebrovascular events – acute myocardial infarction (30 cases, 46.2%), postinfarction cardiosclerosis (11 cases, 16.9%), ischemic stroke (10 cases, 15.4%), and rupture of an aortic aneurysm (1 case, 1.5%). The level of hs-CRP compared with the surviving patients [4.84 [3.78; 5.88] mg/l) was statistically significantly higher both in the group of deaths from cardiovascular causes [5.22 [4.53; 6.21] mg/l, $p=0.029$] and in the group of deaths from all causes [5.33 [4.49; 6.19] mg/l, $p=0.020$]. A comparative analysis of patient characteristics revealed that patients who died from cardiovascular causes, compared with survivors, had a statistically significantly lower body mass index ($p=0.046$), higher total cholesterol ($p=0.002$), and aspartate aminotransferase ($p=0.025$). When comparing patients who died from all causes with patients without a fatal outcome, statistically significant differences in similar indicators were obtained.

Conclusion. In patients with CHFpEF, both cardiovascular mortality and all-cause mortality within 1 year after hospitalization for decompensation of heart failure may be associated with sluggish inflammation, as well as an initially lower body mass index, higher total cholesterol and indirect signs of more pronounced myocardial damage.

KEYWORDS: highly sensitive C-reactive protein, heart failure, preserved ejection fraction, mortality.

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

Введение

В настоящее время в мире хроническая сердечная недостаточность (ХСН) с сохраненной ФВ (ХСНсФВ), определяемой как ХСНсФВ 50% или выше на момент постановки диагноза, страдают 32 млн человек [1]. За последние десятилетия количество больных, страдающих ХСНсФВ, значительно возросло: доля таких пациентов среди больных ХСН составляет от 24 до 50% [2]. По данным отечественного регистра ЭПОХА-О-ХСН, сохраненная ФВ выявлена у 56,8% пациентов с ХСН [1]. Пациенты с ХСНсФВ госпитализируются в среднем примерно 1,4 раза в год, а ежегодный уровень

смертности у данной категории больных составляет примерно 15% [1]. В последние годы наблюдается устойчивая тенденция в виде увеличения доли пациентов с ХСНсФВ, для которых в основном отсутствуют установленные эффективные методы лечения в плане улучшения прогноза [3], при этом сохраняются значительные различия в частоте возникновения, проявлениях и исходах ХСН. Эти тревожные тенденции отражают сложность проблемы ХСН, недостаточное понимание ее различных проявлений, а также проблемы ее лечения как хронического заболевания, часто интегрированного в контекст полиморбидности и старения [4]. В Российской Федерации

ХСН обуславливает значительный экономический ущерб для государства: по данным моделирования число пациентов с ХСН, обращающихся за медицинской помощью, составляет 7,1 млн человек. В таком случае годовой экономический ущерб, обусловленный ХСН, с позиции государства оценивается в размере 81,86 млрд руб., в т.ч. медицинские затраты 18,6 млрд руб., прямые немедицинские затраты – 47,1 млрд руб. и косвенные (непрямые) затраты – 16,2 млрд руб.; затраты, обусловленные родственным уходом, составят 72,4 млрд руб. [5]. В структуре медицинских затрат 73,6% отнесено к затратам на госпитализации, при этом основные затраты на лекарственную терапию несут пациенты, т.к. только часть из них (19,6%) получает необходимые медикаменты за счет государства [5].

На данный момент сформировалось понимание того, что используемые диагностические критерии ХСНсФВ обладают недостаточной чувствительностью и специфичностью и могут влиять на результаты клинических исследований. Поэтому в настоящее время предложены к рассмотрению новые диагностические алгоритмы, эффективность использования которых продолжает изучаться [6]. Установлено, что у больных ХСНсФВ высокая концентрация вч-СРБ в сыворотке крови взаимосвязана с большей тяжестью сопутствующей патологии и некоторыми другими маркерами, ассоциированными с тяжестью течения данного заболевания и негативным прогнозом. Эти данные свидетельствуют в пользу гипотезы о наличии у пациентов с ХСНсФВ системного воспаления, однако эта проблема требует дальнейшего изучения [7]. В одном из исследований, используя пошаговый многофакторный регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса, авторы установили, что концентрация вч-СРБ в сыворотке крови оказалась статистически значимым независимым предиктором повышения риска сердечно-сосудистой смертности (отношение рисков (ОР) 1,1 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,05–1,15, $p < 0,001$) у пациентов с ХСН (в основном с низкой фракцией выброса), что свидетельствует о том, что вч-СРБ может предоставить дополнительную прогностическую информацию для стратификации риска у этих пациентов [8]. Таким образом, изучение уровня вч-СРБ у пациентов с ХСНсФВ во взаимосвязи с оценкой прогноза течения заболевания является актуальной задачей современной кардиологии.

Целью настоящего исследования явилось изучение у пациентов с ХСНсФВ неблагоприятных исходов в зависимости от уровня вч-СРБ в течение 1 года с момента выписки после исходной госпитализации.

Материалы и методы

Этические аспекты исследования. Протокол настоящего исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 9 заседания от 12 сентября 2023 г.).

Дизайн исследования. Ретроспективное, когортное. Предусматривается «период наблюдения» 1 год после выписки пациента из стационара после исходной госпитализации – ретроспективная оценка факта наличия неблагоприятных событий.

Конечные точки: сердечно-сосудистая смертность за «период наблюдения» и смертность от любой причины за «период наблюдения» (1 год после выписки из стационара после исходной госпитализации).

Проанализированы имеющиеся данные о наличии/отсутствии конечных точек (смерть после выписки из стационара после исходной госпитализации) за период 1 год после выписки пациента из стационара после исходной госпитализации. С этой целью использовались системы ЕМИАС: ЕМК, АС-стационар, изучались истории болезни пациентов, осуществлялся телефонный контроль (уточнение информации у лечащего врача пациентов). В дальнейшем проводился анализ конечных точек исследования (смертность после выписки и ее структура) и изучалась возможная взаимосвязь с уровнем вч-СРБ при поступлении в стационар (исходная госпитализация).

Критерии включения: пациенты в возрасте 18 лет и старше с ХСНсФВ, госпитализированные в связи с декомпенсацией ХСН, у которых в течение первых 24 часов с момента госпитализации была определена концентрация вч-СРБ в сыворотке крови.

Критерии невключения: возраст <18 лет; беременность, лактация; фракция выброса левого желудочка (ФВ) <50%; наличие системных иммуновоспалительных заболеваний; острый коронарный синдром при первичной госпитализации; онкологические заболевания; пациенты, получающие заместительную почечную терапию; острые воспалительные заболевания любых органов и систем органов; тяжелая гипотония вследствие известной причины, которая могла явиться причиной декомпенсации ХСН; желудочковые и наджелудочковые нарушения ритма, брадиаритмии и нарушения проводимости, которые могли явиться причиной декомпенсации ХСН; тромбоэмболия легочной артерии; идиопатическая дилатационная кардиомиопатия; острое нарушение мозгового кровообращения на момент исходной госпитализации; лекарственно-индуцированная декомпенсация ХСН; критическая ишемия нижних конечностей; уровень гемоглобина <60 г/л; острое кровотечение; низкая приверженность пациента к ранее назначенной медикаментозной терапии ХСН; злоупотребление алкоголем и/или наркотическими средствами и/или психоактивными веществами; перенесенная коронавирусная инфекция COVID-19 за период менее чем за 6 месяцев до госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН; другие известные причины, которые, по мнению исследователя, могли привести к декомпенсации ХСН.

Критерии исключения: беременность в течение 1 года после выписки (исходная госпитализация); диагностированное в течение 1 года после выписки (исходная госпитализация) онкологическое заболевание; диагностированное(-ые) в течение 1 года после выписки (исходная госпитализация) какое(-ие)-либо системное(-ые) иммуновоспалительное(-ые) заболевание(-я); заместительная почечная терапия, которая была начата в течение 1 года после выписки (исходная госпитализация).

Объем выборки. В исследование на втором этапе были включены данные 372 пациентов: медиана возраста пациентов 72,6 года (63,27; 82,76), 44,4% женщины, ХСН III/IV

ФК по NYHA имели 95,2% вошедших в анализ пациентов. Характеристики включенных пациентов представлены в таблице 1.

Статистическая обработка данных

Статистический анализ проводили с использованием приложения IBM SPSS Statistics 27. Нулевая гипотеза о соответствии распределения нормальному закону проверялась с использованием теста Шапиро – Уилка. Для непрерывных переменных, имеющих нормальное распределение, рассчитывалось среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение среднего значения (SD). При отклонении распределения количественных параметров

Таблица 1
Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметр	Пациенты с ХСНсФВ, n=372
Средний возраст, лет, Me [Q1; Q3]	72,6 [63,3; 82,8]
Женщины, абс. (%) / мужчины, абс. (%)	165 (44,4%) / 207 (55,7%)
ХСН ФК I NYHA, абс. (%)	0 (0%)
ХСН ФК II NYHA, абс. (%)	18 (4,8%)
ХСН ФК III NYHA, абс. (%)	295 (79,3%)
ХСН ФК IV NYHA, абс. (%)	59 (15,9%)
Индекс массы тела, кг/м ²	23,7 [22,2; 24,9]
САД, мм рт. ст., Me [Q1; Q3]	100,0 [93; 108,75]
ДАД, мм рт. ст., Me [Q1; Q3]	62,1 [56,1; 70,2]
ЧСС, уд. /мин, Me [Q1; Q3]	110,1 [104,2; 116,2]
Результаты лабораторных методов исследования (Me [Q1; Q3])	
Высокочувствительный С-реактивный белок, мг/л, Me [Q1; Q3]	4,97 [3,89; 5,95]
С-реактивный белок, мг/л, Me [Q1; Q3]	23,1 [9,5; 38,8]
Тропонин I, мг/л, Me [Q1; Q3]	0,5 [0,2; 0,8]
Креатинин, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	98,9 [74,8; 124,9]
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , Me [Q1; Q3]	56,0 [44,0; 79,0]
Калий, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	4,6 [3,8; 5,3]
Общий холестерин, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	5,9 [4,5; 7,1]
Глюкоза, ммоль, Me [Q1; Q3]	7,08 [6,3; 7,8]
Гемоглобин, г/л, Me [Q1; Q3]	135,0 [123,0; 145,0]
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л, Me [Q1; Q3]	228,1 [189,1; 294,8]
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л, Me [Q1; Q3]	6,9 [5,7; 8,4]
Сопутствующие заболевания (абс. [%])	
Артериальная гипертензия	372 (100%)
ИБС, абс. (%)	319 (85,8%)
ИБС: стабильная стенокардия напряжения (II–IV ФК)	34 (9,1%)
ИБС: постинфарктный кардиосклероз, абс. (%)	265 (71,2%)
ОНМК в анамнезе	5 (1,3%)
Фибрилляция предсердий	103 (27,7%)
Язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки	1 (0,3%)
Сахарный диабет 2 типа, абс. (%)	31 (8,3%)
Анемия, абс. (%)	1 (0,3%)

Примечание. ДАД – диастолическое артериальное давление, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, САД – систолическое артериальное давление, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЧСС – частота сердечных сокращений, NYHA – New York Heart Association.

от нормального данные представляли в виде медианы (Me) с указанием 25-го и 75-го перцентилей. Оценка различий ненормально распределенных количественных показателей проводилась с помощью U-критерия Манна – Уитни, различия между переменными, распределение которых подчинялось нормальному распределению, анализировали с использованием t-критерия Стьюдента. Качественные данные представлены в виде абсолютных чисел и относительных частот. Для проверки гипотез о различиях в качественных данных применялся критерий хи-квадрат Пирсона и точный критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

В течение периода наблюдения (1 год после исходной госпитализации) зарегистрировано 65 смертей, из них 56 фатальных исходов в связи с сердечно-сосудистыми причинами и 9 смертей по прочим (несердечно-сосудистым причинам) (табл. 2). Наиболее частой причиной сердечно-сосудистых смертей являлся острый инфаркт миокарда (30 случаев, 46,2%), несердечно-сосудистых смертей – пневмония (7 случаев, 10,8%).

Сравнительная характеристика клинико-лабораторных параметров в подгруппах пациентов, умерших от сердечно-сосудистых причин в течение 1 года после исходной госпитализации (n=56), и пациентов без летального исхода (n=307), представлена в таблице 3.

При сравнении клинико-лабораторных характеристик в группах пациентов, умерших от сердечно-сосудистых причин в течение периода наблюдения, и пациентов без летального исхода за период наблюдения больных обращает на себя внимание, что в первой группе пациенты имели статистически значимо меньший индекс массы тела ($p=0,046$), у них отмечался статистически значимо более высокий уровень вч-СРБ ($p=0,029$) и общего холестерина ($p=0,002$).

Сравнительная характеристика клинико-лабораторных параметров в подгруппах пациентов, умерших от всех причин в течение 1 года после исходной госпитализации (n=65), и пациентов без летального исхода за период наблюдения (n=307) представлены в таблице 4. Статистически значимые различия в данных группах по клинико-лабораторным параметрам были аналогичны тем, которые обнаружены при сравнении подгруппы пациентов, умерших от сердечно-сосудистых причин в течение 1 года после исходной госпитализации с пациентами без летального исхода.

Обсуждение

В настоящем исследовании все пациенты с ХСНсФВ, изначально поступившие в стационар в связи с декомпенсацией ХСН, имели в анамнезе множественные сопутствующие заболевания, среди них преобладали сердечно-сосудистые заболевания, так, например, АГ имела в 100% случаев, у 86% пациентов была ИБС, у 27% больных – ФП. Данные факты соотносятся с результатами ряда исследований и иллюстрируют существенное бремя коморбидности у больных с [9].

Таблица 2

Структура причин смертности пациентов в течение 1 года периода наблюдения после исходной госпитализации

Причина смерти	Количество за 1 год периода наблюдения, n=65, абс. (%)
Сердечно-сосудистая смерть	56 (86,2%)
Острый инфаркт миокарда	30 (46,2%)
Инфаркт головного мозга (ишемический инсульт)	10 (15,4%)
Крупноочаговый (постинфарктный) кардиосклероз	11 (16,9%)
Разрыв аневризмы интрависцеральной части аорты	1 (1,5%)
Несердечно-сосудистая смерть	9 (13,9%)
Пневмония	7 (10,8%)
Перфоративная язва двенадцатиперстной кишки. Разлитой фибринозно-гнойный каловый перитонит	1 (1,5%)
Язвенная болезнь желудка. Острые эрозии и язва желудка. Желудочно-кишечное кровотечение	1 (1,5%)

Таблица 3

Сравнительный анализ клинических характеристик в подгруппах пациентов, умерших от сердечно-сосудистых причин в течение 1 года периода наблюдения, и пациентов без летального исхода за период наблюдения

Параметр	Пациенты, умершие от сердечно-сосудистых причин за период наблюдения, n=56	Пациенты без летального исхода за период наблюдения, n=307	p
Средний возраст, лет, Me [Q1; Q3]	71,0 [62,2; 82,7]	72,8 [63,3; 83,1]	0,89
Женщины, абс. (%) / мужчины, абс. (%)	24 (42,9%) / 32 (57,1%)	136 (44,3%) / 171 (55,7%)	0,96
ХСН ФК I NYHA, абс. (%)	0 (0%)	0 (0%)	1
ХСН ФК II NYHA, абс. (%)	3 (5,4%)	14 (4,6%)	0,73
ХСН ФК III NYHA, абс. (%)	43 (76,8%)	244 (79,5%)	0,65
ХСН ФК IV NYHA, абс. (%)	10 (17,9%)	49 (16,0%)	0,72
Индекс массы тела, кг/м ²	23,1 [22,0; 23,9]	23,8 [22,2; 25,1]	0,046*
САД, мм рт. ст., Me [Q1; Q3]	98,2 [90,1; 108,2]	109,2 [104; 115]	0,23
ДАД, мм рт. ст., Me [Q1; Q3]	60,1 [53,3; 70,1]	63,3 [56,1; 70,2]	0,07
ЧСС, уд. /мин, Me [Q1; Q3]	112,5 [105; 119]	109 [104; 115]	0,10
Данных лабораторных методов исследования (Me [Q1; Q3])			
Высокочувствительный С-реактивный белок, мг/л	5,22 [4,5; 6,2]	4,84 [3,78; 5,88]	0,029*
С-реактивный белок, мг/л	23,5 [6,3; 39,3]	22,1 [9,6; 38,4]	0,54
Тропонин I, мг/л	0,4 [0,2; 0,8]	0,51 [0,3; 0,8]	0,22
Протромбиновое время, сек	12,9 [12,4; 13,8]	13,1 [12,2; 14,4]	0,93
Креатинин, ммоль/л	101,0 [74,9; 127,5]	98,7 [74,9; 124,7]	0,76
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73м ²	62,1 [47,1; 82,5]	60 [45; 88]	0,89
Калий, ммоль/л	4,6 [4,03; 5,2]	4,6 [3,7; 5,3]	0,43
Общий холестерин, ммоль/л	6,6 [5,45; 7,48]	5,7 [4,2; 7,0]	0,002*
Глюкоза, ммоль	7,1 [6,51; 7,08]	7,08 [6,18; 7,78]	0,43
Гемоглобин, г/л	136,5 [128,0; 145,8]	134,2 [125; 145]	0,27
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	237 [290,3; 307]	228 [189; 294,8]	0,50
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	7,1 [5,60; 8,48]	6,91 [5,7; 8,4]	0,93
Сопутствующие заболевания (абс. [%])			
Артериальная гипертензия	56 (100%)	307 (100%)	1
ИБС	43 (76,79%)	222 (72,3%)	0,49
ИБС: стабильная стенокардия напряжения (II-IV) ФК	5 (8,93%)	27 (8,8%)	1
ИБС: постинфарктный кардиосклероз	38 (67,86%)	222 (72,3%)	0,50
ОНМК в анамнезе	0 (0%)	4 (1,3%)	1
Фибрилляция предсердий	19 (33,93%)	80 (26,1%)	0,22
Язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки	1 (1,79%)	0 (0%)	0,15
Сахарный диабет 2 типа	5 (8,9%)	24 (6,5%)	0,79
Анемия	0 (0%)	1 (0,33%)	1

Примечание. * – различия между группами статистически значимы. ДАД – диастолическое артериальное давление, ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы, ДПК – двенадцатиперстная кишка, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, САД – систолическое артериальное давление, ФК – функциональный класс, ФП – фибрилляция предсердий, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЧСС – частота сердечных сокращений, NYHA – New York Heart Association.

Таблица 4

Сравнительный анализ клинических характеристик в подгруппах пациентов, умерших от всех причин в течение 1 года периода наблюдения, и пациентов без летального исхода за период наблюдения

Параметр	Умершие пациенты от всех причин за период наблюдения, n=65	Остались живыми за период наблюдения, n=307	p
Средний возраст, лет, Me [Q1; Q3]	70,97 [62,20; 82,71]	72,8 [63,3; 83,1]	0,56
Женщины, абс. (%) / мужчины, абс. (%)	29 (44,6%) / 36 (55,4%)	136 (44,3%) / 171 (55,7%)	0,96
ХСН ФК I NYHA, абс. (%)	0 (0%)	0 (0%)	1
ХСН ФК II NYHA, абс. (%)	4 (6,2%)	14 (4,6%)	0,53
ХСН ФК III NYHA, абс. (%)	51 (78,5%)	244 (79,5%)	0,99
ХСН ФК IV NYHA, абс. (%)	10 (15,4%)	49 (16,0%)	0,85
Индекс массы тела, кг/м ²	23,1 [22,0; 23,9]	23,8 [22,2; 25,1]	0,035*
САД, мм рт. ст., Me [Q1; Q3]	98 [90; 109]	109,2 [104; 115]	0,320
ДАД, мм рт. ст., Me [Q1; Q3]	60 [53,5; 70]	63 [56; 70]	0,084
ЧСС, уд./мин, Me [Q1; Q3]	112 [105; 119]	109 [104; 115]	0,089
Данные лабораторных методов исследования (Me [Q1; Q3])			
Высокочувствительный С-реактивный белок, мг/л	5,33 [4,5; 6,2]	4,8 [3,8; 5,9]	0,020*
С-реактивный белок, мг/л	24 [7,57; 40,99]	22,1 [9,6; 38,4]	0,81
Тропонин I, мг/л	0,37 [0,18; 0,76]	0,51 [0,26; 0,84]	0,24
Креатинин, ммоль/л	100,0 [74,0; 126,6]	98,7 [74,9; 124,7]	0,88
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73м ²	62 [47; 83]	60 [45; 88]	0,97
Калий, ммоль/л	4,7 [4,1; 5,3]	4,6 [3,7; 5,3]	0,33
Общий холестерин, ммоль/л	6,6 [5,8; 7,5]	5,7 [4,2; 7,0]	<0,001*
Глюкоза, ммоль	7,1 [6,5; 7,7]	7,08 [6,18; 7,78]	0,33
Гемоглобин, г/л	136,5 [128,0; 145,8]	134 [125; 145]	0,32
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	237 [190,3; 31,1]	228 [189; 294,75]	0,73
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	7,0 [5,7; 8,5]	6,91 [5,70; 8,40]	0,87
Сопутствующие заболевания (абс. [%])			
Артериальная гипертензия	65 (100%)	307 (100%)	1
ИБС	49 (75,4%)	222 (72,3%)	0,73
ИБС: стабильная стенокардия напряжения (II–IV ФК)	7 (10,8%)	27 (8,8%)	0,70
ИБС: постинфарктный кардиосклероз	43 (66,2%)	222 (72,3%)	0,40
ОНМК в анамнезе	1 (1,5%)	4 (1,3%)	0,59
Фибрилляция предсердий	23 (35,4%)	80 (26,1%)	0,13
Язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки	1 (1,5%)	0 (0%)	0,18
Сахарный диабет 2 типа	7 (10,8%)	24 (6,5%)	0,43
Анемия, абс. (%)	0 (0%)	1 (0,3%)	1

Примечание. * – различия между группами статистически значимы. ДАД – диастолическое артериальное давление, ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы, ДПК – двенадцатиперстная кишка, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, САД – систолическое артериальное давление, ФК – функциональный класс, ФП – фибрилляция предсердий, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЧСС – частота сердечных сокращений, NYHA – New York Heart Association.

По результатам нашего исследования, уровень вч-СРБ в течение года наблюдения после исходной госпитализации был статистически значимо выше в группе умерших пациентов от всех причин в сравнении с выжившими ($p=0,020$).

В научной литературе имеются единичные публикации, в которых изучалась возможная взаимосвязь уровня вч-СРБ со смертностью от любых причин у пациентов с различными заболеваниями и сохраненной ФВ ЛЖ [10–11]. Так, в проспективном исследовании К. Otsuka и соавт. [10] принимали участие 96 пациентов, находящихся на гемодиализе, с сохраненной ФВ (средний возраст 69 ± 8 лет, 63% мужчины). Авторы не выявили статистически значимого влияния концентрации вч-СРБ в сыворотке крови на риск смертности от всех причин в данной когорте пациентов. М. S. Sabatine

и соавт. [11] представили результаты анализа уровня вч-СРБ на визите включения у 3778 пациентов с документированной стабильной ИБС и сохраненной ФВ ЛЖ; медиана периода наблюдения составляла 4,8 года. Уровень вч-СРБ оказался статистически значимым предиктором смертности от всех причин в изучаемой популяции пациентов.

Следует также отметить, что уровень вч-СРБ в течение года наблюдения после исходной госпитализации по результатам нашего исследования был статистически значимо выше в группе умерших пациентов от сердечно-сосудистых причин в сравнении с выжившими ($p=0,029$).

Возможная взаимосвязь между концентрацией вч-СРБ в сыворотке крови и сердечно-сосудистой смертностью у больных с ХСНсФВ ранее оценивалась в 2 исследованиях

[12–13], но их результаты противоречат друг другу. Так, в публикации Л. Коллер и соавт. [12], помимо данных о взаимосвязи концентрации вч-СРБ со смертностью от всех причин, также имеются данные о ее взаимосвязи с сердечно-сосудистой смертностью: ОШ 1,32 (95% ДИ: 1,08–1,62, $p=0,005$) при увеличении на одно стандартное отклонение.

А. Sugano и соавт. [13] опубликовали результаты анализа данных пациентов с ХСНсФВ ($n=191$), включенных в The Ibaraki Cardiac Assessment Study-Heart Failure (ICAS-HF) регистр; авторы не обнаружили взаимосвязи между концентрацией вч-СРБ и сердечно-сосудистой смертностью.

При сравнении результатов этих двух исследований [12–13] обращает на себя внимание тот факт, что в исследовании А. Sugano и соавт. [13] выборка больных была в примерно в 2,2 раза меньше (191 пациент против 459), период наблюдения – намного короче (немногим более года против 9,7 года), количество произошедших смертей от сердечно-сосудистых причин было меньше практически в 10 раз (10 против 117), чем в исследовании Л. Коллер и соавт. [12], что, по-видимому, и не позволило А. Sugano и соавт. [13] выявить ассоциацию между концентрацией вч-СРБ в сыворотке крови и сердечно-сосудистой смертностью.

Таким образом, на основании проведенного нами исследования можно сделать вывод, что смертность, как от любых причин, так и от сердечно-сосудистых заболеваний, в течение года наблюдения у пациентов с ХСНсФВ может быть связана с вялотекущим хроническим воспалительным процессом, что подтверждается различиями в концентрации вч-СРБ в сыворотке крови.

Список литературы / References

1. Redfield M.M., Borlaug B.A. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Review. *JAMA*. 2023; 329 (10): 827–838. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.2020>
2. Никифорова Т. А., Шекочихин Д. Ю., Копылов Ф. Ю., Сыркин А. Л. Прогностическое значение биомаркеров при хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Терапевтический архив*. 2016; 88 (9): 102–105.

3. Nikiforova T. A., Shechekochikhin D. Ju., Kopylov F. Ju., Syркиn A. L. Prognostic value of biomarkers in chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2016; 88 (9): 102–105. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/terarkh2016889102-105>
4. Клинические рекомендации «Хроническая сердечная недостаточность» (МКБ 10: I50.0, I50.1, I50.9), 2020 г. ID: 156 // https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/156_1 (дата обращения: 16.02.2024).
5. Clinical guidelines "Chronic heart failure" (ICD 10: I50.0, I50.1, I50.9), 2020 ID: 156 // https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/156_1 (access date: 02/16/2024).
6. Roger V. L. Epidemiology of Heart Failure: A Contemporary Perspective. *Circulation Research*. 2021; 128 (10): 1421–1434. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318172>
7. Драпкина О. М., Бойцов С. А., Омеляновский В. В. и др. Социально-экономический ущерб, обусловленный хронической сердечной недостаточностью, в Российской Федерации. *Российский кардиологический журнал*. 2021; 26 (6): 4490. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4490>
8. Щендрыгина А. А., Жбанов К. А., Привалова Е. В. и др. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: современное состояние проблемы. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2021; 17 (3): 476–483. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-05-01>
9. Shchendrygina A. A., Zhananov K. A., Privalova E. V. et al. Chronic heart failure with preserved ejection fraction: the current state of the problem. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021; 17 (3): 476–483. (In Russ.). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-05-01>
10. Park J. J., Yoon M., Cho H. W. et al. C-reactive protein and statins in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Front Cardiovasc Med*. 2022; 9 (1064967): 1–12. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1064967>
11. Kozdağ G., Ertaş G., Kiliç T. et al. Elevated level of high-sensitivity C-reactive protein is important in determining prognosis in chronic heart failure. *Med. Sci. Monit*. 2010; 16 (3): 156–161.
12. Deichl A., Wachter R., Edelmann F. Comorbidities in heart failure with preserved ejection fraction. *Herz*. 2022; 47 (4): 301–307. <https://doi.org/10.1007/s00059-022-05123-9>
13. Otsuka K., Nakanishi K., Shimada K. et al. Associations of sensitive cardiac troponin-I with left ventricular morphology, function and prognosis in end-stage renal disease patients with preserved ejection fraction. *Heart. Vessels*. 2018; 33 (11): 1334–1342. <https://doi.org/10.1007/s00380-018-1192-7>
14. Sabatine M. S., Morrow D. A., Jablonski K. A. et al. PEACE Investigators. Prognostic significance of the Centers for Disease Control/American Heart Association high-sensitivity C-reactive protein cut points for cardiovascular and other outcomes in patients with stable coronary artery disease. *Circulation*. 2007; 115 (12): 1528–36. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.649939>
15. Koller L., Kleber M., Galiash G. et al. C-reactive protein predicts mortality in patients referred for coronary angiography and symptoms of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur. J. Heart. Fail.* 2014; 16 (7): 758–66. <https://doi.org/10.1002/ejhf.104>
16. Sugano A., Seo Y., Ishizu T., Sai S. et al. Soluble ST2 and brain natriuretic peptide predict different mode of death in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J. Cardiol*. 2019; 73 (4): 326–332. <https://doi.org/10.1016/j.jicc.2018.10.012>

Статья поступила / Received 26.02.24

Получена после рецензирования / Revised 05.03.24

Принята в печать / Accepted 13.03.24

Сведения об авторах

Белозерских Юлия Сергеевна, аспирант первого года обучения кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М. С. Вовси¹.
E-mail: lischuk.julia1@gmail.com. ORCID: 0000-0002-9880-1468

Кочетков Алексей Иванович, к.м.н., доцент, доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М. С. Вовси¹.
E-mail: ak_info@list.ru. ORCID: 0000-0001-5801-3742. eLibrary SPIN: 9212-6010.

Дашабылова Виктория Баторовна, ординатор 2-го года обучения кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М. С. Вовси¹.
E-mail: dash.victoriya@yandex.ru ORCID: 0000-0002-8926-6731

Лепехин Георгий Вячеславович, ординатор 2-го года обучения кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М. С. Вовси¹.
E-mail: georglepehin1993@mail.ru ORCID: 0009-0006-4816-0697

Пухаева Алена Алексеевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры терапии и подростковой медицины¹. E-mail: alena_puhaeva@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1445-1561

Остроумова Ольга Дмитриевна, проф., д.м.н., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии имени академика М. С. Вовси¹, проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней².
E-mail: ostroumova.olga@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0795-8225; eLibrary SPIN: 3910-6585

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

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

Автор для переписки: Остроумова Ольга Дмитриевна.
E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Для цитирования: Белозерских Ю. С., Кочетков А. И., Дашабылова В. В., Лепехин Г. В., Пухаева А. А., Остроумова О. Д. Уровень высокочувствительного С-реактивного белка и смертность в течение года после выписки из стационара у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. *Медицинский алфавит*. 2024; (13): 61–67. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-13-61-67>

About authors

Belozerskih Julia S., 1st year graduate student of the Dept of Therapy and Polymorbidity Pathology named after Academician M. S. Vovsi¹.
E-mail: lischuk.julia1@gmail.com. ORCID: 0000-0002-9880-1468

Kochetkov Aleksey I., PhD Med, associate professor of the Dept of Therapy and Polymorbidity Pathology named after Academician M. S. Vovsi¹.
E-mail: ak_info@list.ru. ORCID: 0000-0001-5801-3742; eLibrary SPIN: 9212-6010

Dashabylova Viktoriya B., 2nd year resident of the Dept of Therapy and Polymorbidity Pathology named after Academician M. S. Vovsi¹.
E-mail: dash.victoriya@yandex.ru ORCID: 0000-0002-8926-6731

Lepekhin Georgii V., 2nd year resident of the Dept of Therapy and Polymorbidity Pathology named after Academician M. S. Vovsi¹.
E-mail: georglepehin1993@mail.ru ORCID: 0000-0002-8926-6731

Puhaeva Alena A., PhD Med associate professor of the Department of Therapy¹.
E-mail: alena_puhaeva@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1445-1561

Ostroumova Olga D., DM Sci (habil.), professor, head at the Dept of Therapy and Polymorbidity Pathology named after Academician M. S. Vovsi¹, Professor at the Dept of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases².
E-mail: ostroumova.olga@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0795-8225; eLibrary SPIN: 3910-6585

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia

² Sechenov First Moscow Medical University (Sechenov University), Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia

Corresponding author: Ostroumova Olga D. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

For citation: Belozerskih Yu. S., Kochetkov A. I., Dashabylova V. B., Lepekhin G. V., Puhaeva A. A., Ostroumova O. D. The level of highly sensitive C-reactive protein and mortality within a year after discharge from the hospital in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Medical alphabet*. 2024; (13): 61–67. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-13-61-67>



Антихолинергическая нагрузка и состояние когнитивных функций у пациентов пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией

О. Д. Остроумова^{1,2}, К. К. Дзамихов¹, А. И. Кочетков¹, Т. М. Остроумова², Е. Ю. Эбзеева¹,
А. И. Андрианов¹, В. Б. Дашабылова¹

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 (Сеченовский университет), Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка влияния антихолинергической нагрузки (АХН) на когнитивные функции (КФ) полиморбидных пациентов пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией (АГ).

Материалы и методы. В исследование были включены 330 пациентов в возрасте 60 лет и старше с эссенциальной АГ (медиана возраста 79 [72; 84] лет, 158 [51 %] женщин). Всем пациентам было проведено тестирование КФ с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA), краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС), шкалы оценки болезни Альцгеймера – когнитивная субшкала (Alzheimer Disease Assessment Scale-Cognitive, ADAS-cog), теста построения маршрута (Trial Making Test), теста замены цифровых символов (Digit Symbol Substitution Test, DSST), теста вербальных ассоциаций (литеральные [буквы] и категориальные [животные] ассоциации), Бостонского теста именованния (Boston Naming Test, BNT), теста словесно-цветовой интерференции, теста Струпа (Stroop color-word conflict) и определена антихолинергическая нагрузка с помощью шкалы АХН (англ. Anticholinergic Cognitive Burden Scale, ACB).

Результаты. По сравнению с пациентами, не принимающими препараты с АХН, у полиморбидных больных пожилого и старческого возраста с АГ с 2 и более баллов по шкале АХН зафиксированы статистически значимо более низкие итоговые баллы по MoCA-тесту (23 [21; 24,3] против 24 [22; 25] баллов соответственно, $p=0,042$) и по КШОПС (26 [24; 29] против 27,5 [25; 29] баллов соответственно, $p=0,015$), они затратили статистически больше времени на выполнение части В теста построения маршрута (217,5 [187,3; 246,3] против 204 [166,8; 247,3] сек соответственно, $p=0,038$). Разница между временем выполнения части В и части А теста построения маршрута у пациентов с 2 и более баллами по шкале АХН была статистически значимо больше, чем у пациентов с 0 баллов по данной шкале (141 [103,8; 168,5] против 124 [83,8; 162] сек соответственно, $p=0,034$). Возраст, пол, образование и структура сопутствующих заболеваний между группами не различались.

Вывод. Полученные результаты свидетельствуют о неблагоприятном влиянии АХН на КФ полиморбидных пациентов пожилого и старческого возраста с АГ и диктуют необходимость оптимизации фармакотерапии у данной категории больных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: когнитивные функции, когнитивные нарушения, артериальная гипертензия, нежелательные лекарственные реакции, лекарственные средства с антихолинергической активностью, шкала антихолинергической нагрузки.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Anticholinergic burden and the cognitive functions in elderly and senile patients with arterial hypertension

O. D. Ostroumova^{1,2}, K. K. Dzamikhov¹, A. I. Kochetkov¹, T. M. Ostroumova², E. Yu. Ebzeyeva¹,
A. I. Andrianov¹, V. B. Dashabylova¹

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

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

SUMMARY

The aim of the study was to evaluate the effect of anticholinergic load (AHLN) on cognitive functions (CF) in elderly and senile multimorbid patients with arterial hypertension (AH).

Materials and methods. 330 patients aged 60 years and older with essential AH were included in the study (median age 79 [72; 84] years, 158 [51 %] of women). All the patients were underwent the assessment of CF using the Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA), Mini-Mental Status Scale (MMS), Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive (ADAS-cog), Trial Making Test (TMT), Digit Symbol Substitution Test (DSST), Verbal Association Test (literal (letter) and categorical (animal) associations), Boston Naming Test (BNT), Word-Color Interference Test, Stroop color-word conflict test. The anticholinergic load was determined using the anticholinergic load scale (Anticholinergic Cognitive Burden Scale, ACB).

Results. Compared with patients who do not take anticholinergic drugs, multimorbid elderly and senile hypertensive patients with 2 or more points on the ACB scale had significantly lower final scores on the MoCA test (23 [21; 24.3] versus 24 [22; 25] points, respectively, $p=0.042$) and on MMSE (26 [24; 29] vs. 27.5 [25; 29] points, respectively, $p=0.015$), they spent statistically more time completing part B of the TMT test (217.5 [187.3; 246.3] vs. 204 [166.8; 247.3] seconds, respectively, $p=0.038$). The difference between the execution time of part B and part A of the TMT test in patients with 2 or more points on the ACB scale was statistically significantly greater than in patients with 0 points on this scale (141 [103.8; 168.5] versus 124 [83.8; 162] sec, respectively, $p=0.034$). Age, gender, education, and the structure of concomitant diseases did not differ between the groups.

Conclusion. The results obtained indicate the adverse effect of anticholinergic burden on CF of multimorbid elderly and senile hypertensive patients and dictate the need to optimize pharmacotherapy in this category of patients.

KEYWORDS: cognitive function, cognitive impairment, arterial hypertension, adverse drug reactions, anticholinergic drugs, Anticholinergic Cognitive Burden Scale.

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

Введение

Успехи в области медицины, достигнутые в последние десятилетия, позволили существенно увеличить продолжительность жизни населения, что, в свою очередь, привело к его «постарению» [1], и эта тенденция будет только нарастать, т. к., по прогнозам, доля лиц пожилого и старческого возраста в общей популяции в 2050 г. будет составлять 21 % [1]. Это, в свою очередь, ведет к повышению распространенности ряда возраст-ассоциированных заболеваний, являющихся признанными факторами риска развития когнитивных нарушений (КН) – артериальной гипертензии (АГ), фибрилляции предсердий (ФП), хронической болезни почек (ХБП), хронической сердечной недостаточности (ХСН) и др. [2–5]. У больных с КН возникают трудности с соблюдением лекарственных назначений и выполнением рекомендаций лечащего врача как в стационарных, так и в амбулаторных условиях: затрудняется применение лекарственных препаратов согласно прописанной схеме, снижается приверженность к приему лекарственных средств (ЛС) с узким терапевтическим диапазоном (высоким риском передозировок) или, наоборот, пропуска приема препаратов [6], что оказывает негативный эффект на продолжительность и качество жизни больных.

Помимо имеющихся у пожилых пациентов соматических заболеваний, оказывающих негативное влияние на когнитивные функции (КФ), причиной КН могут являться и определенные ЛС, в таком случае КН называют лекарственно-индуцированными (ЛИ) [7]. С развитием/усугублением КН ассоциировано применение многих ЛС, но наиболее известными являются ЛС с антихолинергической нагрузкой (АХН) [7]. При разработке алгоритмов снижения негативного влияния ЛС на когнитивные и психические функции, а также для минимизации риска развития других нежелательных реакций (НР) рекомендуется применение шкалы АХН (англ.: Anticholinergic Cognitive Scale – АСВ) [8]. Шкала АХН представляет собой перечень ЛС, ранжированных по антихолинергической активности [8, 9].

В то же время результаты проведенных исследований о влиянии АХН на состояние КФ противоречивы [10, 11], что диктует необходимость дальнейшего изучения данной проблемы.

Исходя из вышеизложенного, целью настоящего исследования являлась оценка влияния АХН на КФ полиморбидных пациентов пожилого и старческого возраста с АГ.

Материалы и методы

Дизайн исследования: открытое, одномоментное (поперечное), когортное.

Этические аспекты исследования. Протокол исследования рассмотрен и одобрен Этическим комитетом Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России.

Критерии включения: пациенты обоего пола, 60 лет и старше; с эссенциальной АГ с уровнем АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. для пациентов, не принимающих

антигипертензивные препараты, и с любым уровнем АД для пациентов, принимающих медикаментозную антигипертензивную терапию) [5].

Критерии не включения: возраст пациентов <60 лет; вторичная (симптоматическая) АГ; скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <15 мл/мин/1,73 м²; тяжелые сенсорные нарушения (слепота, глухота), препятствовавшие проведению исследования когнитивных функций; клинически значимые заболевания сердца (в т. ч. кардиогенный шок, недавно перенесенный [менее трех месяцев назад] инфаркт миокарда, атриовентрикулярная блокада III степени без искусственного водителя ритма, гипертрофическая кардиомиопатия, выраженный аортальный и митральный стеноз), печени (в т. ч. цирроз печени с асцитом); клинически значимое иммунологическое заболевание; онкологические заболевания; клинически значимые неврологические заболевания (в т. ч. острое нарушение мозгового кровообращения в течение предшествующего года и транзиторная ишемическая атака в анамнезе менее 3 месяцев назад); уровень гемоглобина <90 г/л.; психические заболевания и расстройства, кроме деменции; хирургическая операция (за исключением стоматологических или косметических операций), травмы, переломы в течение предыдущих 6 месяцев [5].

В исследование были включены 330 пациентов в возрасте 60 лет и старше с эссенциальной АГ, находившиеся на лечении в терапевтических отделениях ГБУЗ «ГВВ № 2 ДЗМ» в период с 01 июля 2022 г. по 30 апреля 2023 г. Медиана среднего возраста у включенных пациентов составила 79 лет, женщин и мужчин было примерно поровну (51 % женщины и 49 % мужчины), 46,1 % пациентов имели высшее образование (табл. 1). Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто встречались: ХСН I–III функционального класса (ФК) – в 71 % случаев, ХБП 3-й стадии – в 66,6 % случаев, ФП – в 50 % случаев. Полная клиническая характеристика включенных в исследование пациентов представлена в *таблице 1*.

Всем пациентам, включенным в настоящее исследование, было проведено исследование КФ с помощью ряда нейропсихологических тестов: Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Monreal Cognitive Assessment, MoCA) [12], краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-mental State Examination, MMSE) [13], шкалы оценки болезни Альцгеймера – когнитивная субшкала (Alzheimer Disease Assessment Scale-Cognitive, ADAS-cog) [14], теста построения маршрута (син. тест последовательных соединений) – части А и В (Trial Making Test, part A, B) [15], теста замены цифровых символов (Digit Symbol Substitution Test, DSST) [16], теста вербальных ассоциаций (литеральные [буквы] и категориальные [животные] ассоциации) [17], Бостонского теста именованья (Boston Naming Test, BNT) [18], теста словесно-цветовой интерференции (теста Струпа – Stroop color-word conflict) [19].

У всех пациентов лекарственные назначения за период госпитализации были проанализированы на предмет антихолинергической активности с помощью шкалы антихолинергической нагрузки (АХН; англ. Anticholinergic Cognitive Burden Scale, АСВ) [20].

Таблица 1
Клиническая характеристика пациентов,
включенных в исследование

Параметр	Пациенты с АГ, n=330
Средний возраст, годы, Ме [Q1; Q3]	79 [72; 84]
Женщины, абс. (%) / мужчины, абс. (%)	168 (51%) / 162 (49%)
Наличие высшего образования, абс. (%)	152 (46,1%)
Индекс массы тела, кг/м ² , Ме [Q1; Q3]	26,4 [23,6; 29,4]
САД, мм рт. ст., Ме [Q1; Q3]	146 [129; 162]
ДАД, мм рт. ст., Ме [Q1; Q3]	80 [64; 95]
ЧСС, уд./мин, Ме [Q1; Q3]	76 [55; 94]
Результаты лабораторных методов исследования, Ме [Q1; Q3]	
Гемоглобин, г/л	131,5 [119; 144]
Общий холестерин, ммоль/л	4,4 [3,6; 5,4]
Глюкоза, ммоль/л	5,5 [5,1; 6,4]
Креатинин, ммоль/л	98 [84,8; 13]
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	52,9 [42,6; 63,8]
Сопутствующие заболевания, абс. (%)	
Фибрилляция предсердий	165 (50%)
ИБС: ПИКС	80 (24%)
ХСН ФК I-III NYHA	234 (71%)
ОНМК в анамнезе	76 (23%)
Сахарный диабет 2 типа	115 (35%)
Хроническая болезнь почек С3 стадии	220 (66,6%)
Анемия	38 (11%)
Ожирение I-III ст.	69 (21%)

Примечание: абс. – абсолютное число; Ме – медиана; Q1–25% процентиль; Q3–75% процентиль; АГ – артериальная гипертензия; ДАД – диастолическое артериальное давление; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; САД – систолическое артериальное давление; ТЭО – тромбоемболические осложнения; ФК – функциональный класс; ХБП – хроническая болезнь почек; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЧСС – частота сердечных сокращений; NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация кардиологов).

Статистическая обработка данных выполнялась в программном пакете SPSS Statistics 23.0. Нормальность распределения полученных параметров оценивалась при помощи критерия Шапиро – Уилка. Описание выборки для ненормально распределенных параметров производили с помощью подсчета медианы (Ме) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей (С25 и С75), для нормально распределенных параметров – путем определения среднего значения (mean, М) со стандартным отклонением (standart deviation, SD). Категориальные переменные оценивали с помощью точного критерия Фишера. Оценка непараметрических показателей проводилась с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Статистически значимыми считали значения $p < 0,05$.

Результаты

В зависимости от количества баллов по шкале АХН мы разделили включенных в исследование больных на 3 группы: 1-я группа – 0 баллов по шкале АХН (n=194), 2-я

группа – 1 балл по шкале АХН (n=82), 3-я группа – 2 балла и более по шкале АХН (n=54). Клиническая характеристика пациентов с АГ в зависимости от баллов по шкале АХН представлена в *таблице 2*.

Средний возраст, соотношение мужчины/женщины, количество пациентов с высшим образованием, уровень артериального давления (АД) и частота сердечных сокращений (ЧСС) при поступлении не различались между тремя группами (*табл. 2*). В структуре сопутствующих заболеваний выявлено одно статистически значимое различие: во 2-й группе было больше пациентов с ФП по сравнению с 1-й и 3-й группами (*табл. 2*). Во 2-й группе также были статистически значимо выше медиана уровня креатинина в крови и статистически значимо ниже СКФ по сравнению с соответствующими значениями этих показателей в 1-й группе (но количество пациентов с сопутствующей ХБП между этими группами не различалось) (*табл. 2*). Уровни гемоглобина, общего холестерина, глюкозы были сопоставимы у пациентов всех трех групп.

При анализе результатов тестирования по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA-тест) обнаружено, что пациенты в 3-й группе (≥ 2 баллов по шкале АХН) имели статистически значимо более низкий итоговый балл по сравнению с таковым у пациентов из 1-й группы (0 баллов по шкале АХН) (*табл. 3*). Анализ результатов тестирования по КШОПС показал сходные результаты (*табл. 3*): пациенты 3-й группы имели статистически значимо более низкий итоговый балл по сравнению с пациентами 1-й группы. При анализе результатов теста построения маршрута обнаружено, что у пациентов из 3-й группы время выполнения части В, а также разница по времени выполнения между частью В и частью А, были статистически значимо больше по сравнению с пациентами из 1-й группы (*табл. 3*).

При оценке когнитивного статуса с помощью шкалы оценки болезни Альцгеймера – когнитивной субшкалы (Alzheimer disease assessment scale-cognitive (ADAS-Cog), Бостонского теста, теста вербальных ассоциаций, теста замены цифровых символов (Digit Symbol Substitution Test, DSST), теста словесно-цветовой интерференции Струпа статистически значимых различий между тремя группами пациентов с различным количеством баллов по шкале АХН не обнаружено.

Обсуждение

КН, в т. ч. тяжелые (деменция), часто встречаются у пациентов пожилого и старческого возраста и становятся все более признанной главной причиной снижения качества жизни и даже инвалидности этой возрастной категории больных [1, 6]. Особое внимание приковано к т. н. ЛИ КН, т. к. в этой ситуации при отмене ЛС-индуктора КН в подавляющем большинстве случаев являются обратимыми [7].

При разработке алгоритмов снижения негативного влияния ЛС на психические и когнитивные функции рекомендуется применение специальных шкал, среди которых наиболее известной и часто применяемой в клинической практике является шкала АХН [8, 9, 20]: она представляет собой список ЛС, ранжированных по антихолинергической активности (1–2–3 балла) [8, 9, 20].

Таблица 2

Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов с АГ в зависимости от баллов по шкале АХН

Параметр	Группа 1, АХН 0 баллов, n=194	Группа 2, АХН 1 балл, n=82	Группа 3, АХН ≥ 2 балла, n=54	P ₁₋₂₋₃	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Средний возраст, годы, Ме [Q1; Q3]	79 [72; 84]	79 [71; 84,3]	80,5 [73,8; 85,3]	0,50	0,91	0,33	0,25
Женщины, абс. (%) / мужчины, абс. (%)	101 (52,1%) / 98 (50,5%)	41 (50%) / 41 (50%)	26 (48,1%) / 28 (51,9%)	0,86	0,79	0,86	0,65
Высшее образование, абс. (%)	92 (47,4%)	40 (48,8%)	20 (37%)	0,35	0,89	0,22	0,22
САД, мм рт. ст., Ме [Q1; Q3]	145 [128;161]	150,5 [133,5;167]	145 [131,5;160,3]	0,21	0,08	0,21	0,98
ДАД, мм рт. ст., Ме [Q1; Q3]	79 [62,8;94]	79,5 [64,8;94]	84,5 [68,8;98]	0,19	0,64	0,22	0,07
ЧСС, уд./мин, Ме [Q1; Q3]	78 [58;95]	71,5 [52;90]	70,5 [54;94,3]	0,16	0,09	0,93	0,19
Сопутствующие заболевания, абс. (%)							
ФП	89 (45,9%)	52 (63,4%)	24 (44,4%)	0,019*	0,009*	0,035*	0,88
ХБП СЗ	123 (63,4%)	60 (73,2%)	37 (68,5%)	0,28	0,13	0,57	0,52
ОНМК в анамнезе	44 (22,7%)	21 (25,6%)	11 (20,4%)	0,78	0,64	0,54	0,85
ХСН ФК I-III NYHA	130 (67%)	63 (76,8%)	41 (75,9%)	0,10	0,12	1	0,25
ИБС: ПИКС	40 (20,6%)	24 (29,3%)	16 (29,6%)	0,17	0,12	1	0,19
Сахарный диабет 2 типа	71 (36,6%)	30 (36,6%)	14 (25,9%)	0,34	1	0,26	0,19
Анемия	18 (9,3%)	10 (12,2%)	10 (18,5%)	0,16	0,51	0,33	0,08
Ожирение I-III ст.	44 (22,7%)	16 (19,5%)	9 (16,7%)	0,83	0,63	0,82	0,45
Результаты лабораторных методов исследования, Ме [Q1; Q3]							
Гемоглобин, г/л	131 [120; 144]	133 [120; 143]	128 [116,8; 145,8]	0,62	0,88	0,51	0,32
Общий холестерин, ммоль/л	4,4 [3,6; 5,4]	4,5 [3,6; 5,4]	4,3 [3,5; 6]	0,96	0,95	0,85	0,78
Глюкоза, ммоль/л	5,5 [5,1; 6,3]	5,8 [5; 6,8]	5,4 [4,9; 6,1]	0,20	0,24	0,09	0,28
Креатинин, ммоль/л	96 [84; 119]	104,5 [87,5; 136,3]	101 [84,8; 132,8]	0,09	0,034*	0,55	0,27
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	54 [44,4; 66,1]	50,8 [41,3; 60,4]	49,6 [41,3; 61,1]	0,07	0,036*	0,96	0,13

Примечание: * – различия между группами статистически значимы; p₁₋₂₋₃ – значение достоверности различий для всех трех групп; p₁₋₂ – достоверность различий между первой и второй группами; p₂₋₃ – достоверность различий между второй и третьей группами; p₁₋₃ – достоверность различий между первой и третьей группами; АГ – артериальная гипертензия, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, САД – систолическое артериальное давление, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ФП – фибрилляция предсердий; ХБП – хроническая болезнь почек; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЧСС – частота сердечных сокращений; NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация кардиологов); Ме – медиана; Q1 – 25 процентиль; Q3 – 75 процентиль.

Таблица 3

Результаты тестирования когнитивных функций у пациентов с АГ в зависимости от АХН

Параметр	Группа 1, АХН 0 баллов, n=194	Группа 2, АХН 1 балл, n=82	Группа 3, АХН 2 и более баллов, n=54	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃	P ₁₋₂₋₃
Монреальская шкала когнитивной оценки (MoCA тест)							
Среднее количество баллов, Ме [Q1; Q3]	24 [22; 25]	23 [21; 25]	23 [21; 24,3]	0,49	0,23	0,042*	0,13
Краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС)							
Среднее количество баллов, Ме [Q1; Q3]	27,5 [25; 29]	27 [25; 29]	26 [24; 29]	0,37	0,11	0,015*	0,046*
Шкала оценки болезни Альцгеймера – когнитивная субшкала (Alzheimer disease assessment scale-cognitive (ADAS-Cog))							
Итоговый балл, Ме [Q1; Q3]	13 [10; 17]	14 [10; 17]	13,5 [10; 19]	0,78	0,63	0,84	0,53
Тест построения маршрута (Ме [Q1; Q3])							
Часть А, с	78,5 [66; 96]	87 [67; 96,3]	81,5 [68; 99]	0,69	0,39	0,66	0,82
Часть В, с	204 [166,8; 247,3]	204 [162; 233,3]	217,5 [187,3; 246,3]	0,13	0,48	0,038*	0,11
В-А, с	124 [83,8; 162]	117,5 [83; 160]	141 [103,8; 168,5]	0,10	0,29	0,034*	0,13

Примечания: * – различия между группами статистически значимы; p₁₋₂₋₃ – значение достоверности различий для всех трех групп; p₁₋₂ – достоверность различий между первой и второй группами; p₂₋₃ – достоверность различий между второй и третьей группами; p₁₋₃ – достоверность различий между первой и третьей группами; АГ – артериальная гипертензия; ХБП – хроническая болезнь почек; MoCA – Montreal Cognitive Assessment (Монреальская когнитивная шкала); Ме – медиана; Q1 – 25% процентиль; Q3 – 75% процентиль.

Препараты с антихолинергическими свойствами являются обратимыми и конкурентными ингибиторами рецепторов ацетилхолина [21]. Холинергические антагонисты действуют путем блокирования никотиновых или мускариновых рецепторов в центральной и периферической нервной системе. Они предотвращают связывание ацетилхолина со специфическими для него рецепторами, тем самым снижая холинергическую передачу. Большинство препаратов с антихолинергическими свойствами не являются рецептор-специфичными [21]. Следовательно, они могут действовать на любой тип рецептора, будь то мускариновый или никотиновый. Термин «антихолинергическая нагрузка» относится к кумулятивному эффекту от приема одного или нескольких препаратов с антихолинергическими свойствами [22].

Общепризнано, что связанное с возрастом снижение центральной холинергической активности делает пожилых людей особо восприимчивыми к негативному воздействию антихолинергических препаратов [8].

Мы оценили КФ у полиморбидных пациентов пожилого и старческого возраста с АГ в зависимости от количества баллов по шкале АХН и обнаружили, что пациенты с 2 и более баллами по данной шкале по сравнению с пациентами с 0 баллов имели статистически значимо более низкие итоговые баллы по MoCA-тесту и КШОПС, а также затратили статистически больше времени на выполнение части В теста построения маршрута. Разница между временем выполнения части В и части А теста построения маршрута у пациентов с 2 и более баллами по шкале АХТ была статистически значимо больше, чем у пациентов с 0 баллами по данной шкале. При этом возраст, пол, образование не различались между группами, так же как и структура сопутствующих заболеваний. При этом количество пациентов с сопутствующей ФП, заболеванием, которое негативно влияет на состояние КФ, в группе 3 (2 и более баллов по шкале АХН) было даже статистически значимо меньшим, чем во 2-й группе (1 балл по шкале АХН) и в 1-й группе (0 баллов по шкале АХН).

MoCA-тест используется для диагностики умеренных КН и деменции и позволяет оценить внимание и концентрацию внимания, исполнительные функции, память, речь, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное мышление, счет и ориентацию [12], его рекомендуют проводить с целью выявления сосудистых когнитивных нарушений [23], тогда как КШОПС традиционно используют при оценке нейродегенеративных КН (при болезни Альцгеймера) [13]. Тест построения маршрута проверяет различные исполнительные (управляющие функции) – скорость обработки информации, когнитивную гибкость, способность выполнять эффективное визуальное сканирование и др. [15, 24].

В более ранних наших работах мы уже констатировали тот факт, что у очень пожилых (80 лет и старше) пациентов с АГ, принимающих ЛС с АХН (1 и более баллов), в отличие от пациентов, не принимающих подобные препараты (0 баллов), наблюдалось более выраженное снижение КФ по следующим шкалам и тестам: КШОПС

(более низкий итоговый балл – 21 [18–23] и 22,5 [20–26] балла соответственно, $p=0,04$), Бостонский тест (меньшее количество названных картинок – 27 [25–30] и 30 [28–31] баллов соответственно, $p=0,014$), когнитивная субшкала ADAS-cog (более высокий итоговый балл – 16,7 [12–19,3] и 12,7 [11–14,6] балла соответственно, $p=0,03$) [10].

Вместе с тем имеются отдельные сведения, указывающие на неоднозначное влияние АХН на КФ пожилых пациентов [11]. Так, в кросс-секционном многоцентровом исследовании [11], в котором приняли участие 7351 пациент в возрасте 60 лет и старше (средний возраст $74,8 \pm 7,9$ лет [60–109 лет]), изучалось влияние антихолинергических препаратов на когнитивное функционирование. Для классификации лекарственной нагрузки на группы отсутствия АХН, низкой или умеренной/высокой АХН в данной работе применялась шкала АХН. Авторы установили, что глобальное когнитивное функционирование было статистически значимо лучше в группе больных с умеренным/высоким уровнем АХН, чем в группе пациентов без АХН (соответственно, z -показатели $-0,23 \pm 0,53$ против $-0,32 \pm 0,53$; $p < 0,001$). Глобальный показатель когнитивного функционирования у пациентов в группах с низкой и средней/высокой АХН по сравнению с пациентами в группе без АХН был выше на 0,064 пункта ($p=0,006$ и $p=0,12$ соответственно). Это исследование [11] демонстрирует, что АХН не всегда может приводить к отрицательным последствиям, в частности, в аспекте КН у пожилых пациентов. Полученные ассоциации авторы исследования объясняют возможным положительным влиянием антихолинергических препаратов на сопутствующие заболевания пожилых пациентов, благодаря чему минимизируется их отрицательный эффект на когнитивный статус [11].

Заключение

Результаты проведенного нами нейропсихологического тестирования свидетельствуют о неблагоприятном влиянии АХН на КФ полиморбидных пациентов пожилого и старческого возраста с АГ. Полученные в настоящем исследовании результаты доказывают важность диагностики КН у пожилых пациентов с АГ, мониторинга фармакотерапии, в частности, оценки назначенных препаратов на предмет наличия антихолинергических эффектов, и своевременной коррекции медикаментозной терапии в случае наличия АХН 2 и более баллов по соответствующей шкале, т.к. ухудшение КФ может существенно повлиять на качество жизни пациента и снизить его приверженность к лечению.

Список литературы / References

1. Ушкалова Е. А., Ткачева О. Н., Рунихина Н. К. и соавт. Особенности фармакотерапии у пожилых пациентов. Введение в проблему. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016; 12 (1): 94–100. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-1-94-100>
2. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European heart journal*. 2018; 39 (33): 3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>

3. Soraci L., Corica F., Corsonello A. et al. Prognostic interplay of kidney function with sarcopenia, anemia, disability and cognitive impairment. The GLISTEN study. *European journal of internal medicine*. 2021; 93: 57–63. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.06.031>
4. Ganesan V., Sethuraman K., Sureshkumar et al. Platelet glycogen synthase kinase 3 β regulates plasma β amyloid and phosphorylated tau levels in chronic kidney disease patients with cognitive dysfunction; therapeutic role of erythropoietin. *J. Nephropathol*. 2023; 12 (4): e17238. <https://doi.org/10.34172/jnp.2022.17238>
5. Шаталова Н.А., Дзамихов К.К., Кочетков А.И. и др. Состояние когнитивных функций у полиморбидных пациентов с артериальной гипертензией, фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек. *Медицинский алфавит*. 2023; (33): 50–56. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.08.003>
6. Левин О.С., Чимагомедова А.Ш. Концепция переходного когнитивного синдрома в структуре когнитивных нарушений у пожилых лиц: подходы к диагностике и лечению / О.С. Левин, А.Ш. Чимагомедова. *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2022; (1–2): 25–33. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.08.003>
7. Остроумова О.Д., Куликова М.И., Остроумова Т.М. и др. Лекарственно-индуцированные когнитивные нарушения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020; 12 (3): 11–18. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-3-11-18>
8. Сычев Д.А., Орехов Р.Е. Шкала антихолинергической нагрузки как метод борьбы с полипрагмазией у пациентов пожилого и старческого возраста. *Клиническая фармакология и терапия*. 2016; 25 (4): 81–84. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-3-11-18>
9. Boustani M., Campbell N., Munger S. et al. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Aging. Health*. 2008; 4 (3): 311–320. <https://doi.org/10.2217/1745509X.4.3.311>
10. Остроумова О.Д., Куликова М.И., Сычев Д.А., Головина О.В., Черняева М.С. Влияние лекарственных препаратов с антихолинергической активностью на когнитивные функции пациентов 80 лет и старше с эссенциальной артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия и старческого возраста*. 2019; 25 (3): 246–257. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-3-246-257>
11. Swami S., Cohen R.A., Kairalla J.A., Manini T.M. Anticholinergic Drug Use and Risk to Cognitive Performance in Older Adults with Questionable Cognitive Impairment: A Cross-Sectional Analysis. *Drugs. Aging*. 2016; 33 (11): 809–818. <https://doi.org/10.1007/s40266-016-0400-3>
12. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V. et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2005; 53 (4): 695–699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
13. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*. 1975; 12 (3): 189–198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
14. Rosen W.G., Mohs R.C., Davis K.L. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am. J. Psychiatry*. 1984; 141 (11): 1356–64. <https://doi.org/10.1176/ajp.141.11.1356>
15. Reitan R. Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills*. 1958; 8 (3): 271–276. <https://doi.org/10.2466/pms.1958.8.3.271>
16. Wechsler D. *The Measurement of Adult Intelligence*. Baltimore, MD: The Williams & Wilkins Company. Psychoanalytic Quarterly. 1958; 27: 592–594.
17. Strauss E. *A compendium of neuropsychological tests: Administration, Norms, and Commentary*. E. Strauss. Oxford: Oxford University Press. 2006. P. 1240.
18. Kaplan E., Goodglass H., Weintraub S. (1983). *The Boston Naming Test*. Philadelphia, PA: Lea & Fibiger.
19. MacLeod C.M. Half a century of research on the Stroop effect: an integrative review. *Psychol. Bull.* 1991; 109(2): 163–203. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.109.2.163>
20. Salahudeen M. S., Duffull S. B., Nishtala P. S. Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review. *BMC Geriatr*. 2015; 15: 31. <https://doi.org/10.1186/s12877-015-0029-9>
21. Mahmoudi R., Novella J.L., Laurent-Badr S., Boulhrouz S., Tran D., Morrone I., Jaïdi Y. Cholinergic Antagonists and Behavioral Disturbances in Neurodegenerative Diseases. *Int J. Mol. Sci.* 2023; 24 (8): 6921. <https://doi.org/10.3390/ijms24086921>
22. Tune L.E. Anticholinergic effects of medication in elderly patients. *J. Clin. Psychiatry*. 2001; 62 Suppl 21: 11–4.
23. Hachinski V., Iadecola C., Petersen R.C. et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke*. 2006; 37 (9): 2220–2241. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000237236.88823.47>
24. Reitan R.M. The relation of the trail making test to organic brain damage. *J Consult Psychol*. 1955; 19(5):393–4. <https://doi.org/10.1037/h0044509>

Статья поступила / Received 27.02.24

Получена после рецензирования / Revised 06.03.24

Принята в печать / Accepted 12.03.24

Сведения об авторах

Остроумова Ольга Дмитриевна, проф., д.м.н., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси¹; проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней².
E-mail: ostroumova.olga@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0795-8225; eLibrary SPIN: 3910-6585

Дзамихов Кантемир Каральбиевич, аспирант, кафедра терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси¹.
E-mail: kantemir.dk@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8941-7018; eLibrary SPIN: 9603-5881

Кочетков Алексей Иванович, к.м.н., доцент, доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси¹.
E-mail: ak_info@list.ru. ORCID: 0000-0001-5801-3742; eLibrary SPIN: 9212-6010

Остроумова Татьяна Максимова, к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии². E-mail: t.ostroumova3@gmail.com.
ORCID: 0000-0003-1499-247X

Эбзеева Елизавета Юрьевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси¹.
E-mail: veta-veta67@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6573-4169

Дашабылова Виктория Баторовна, ординатор 2-го года обучения кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси¹.
E-mail: dash.victoriya@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8926-6731

Андрианов Александр Игоревич, ординатор 2-го года обучения кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси¹.
E-mail: mailto:aleksandr.andrianov.95@mail.ru. ORCID: 0009-0005-4463-8844

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

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

Автор для переписки: Остроумова Ольга Дмитриевна. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Для цитирования: Остроумова О.Д., Дзамихов К.К., Кочетков А.И., Остроумова Т.М., Эбзеева Е.Ю., Андрианов А.И., Дашабылова В.Б. Антихолинергическая нагрузка и состояние когнитивных функций у пациентов пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией. *Медицинский алфавит*. 2024; (13): 68–73. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-13-68-73>

About authors

Ostroumova Olga D., DM Sci (habil), professor, head at the Dept of Therapy and Polymorbidity Pathology named after Academician M. S. Vovsi¹; Professor at the Dept of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases².
E-mail: ostroumova.olga@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0795-8225; eLibrary SPIN: 3910-6585

Dzamikhov Kantemir K., 1st year graduate student of the Dept of Therapy and Polymorbidity Pathology named after Academician M. S. Vovsi¹.
E-mail: kantemir.dk@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8941-7018; eLibrary SPIN: 9603-5881

Kochetkov Aleksey I., PhD Med, associate professor of the Dept of Therapy and Polymorbidity Pathology named after Academician M. S. Vovsi¹. E-mail: ak_info@list.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>; eLibrary SPIN: 9212-6010

Ostroumova Tatiana M., PhD Med, assistant of the Dept of Nervous Diseases and Neurosurgery². E-mail: t.ostroumova3@gmail.com.
ORCID: 0000-0003-1499-247X

Ebzeyeva Elizaveta Yu., PhD Med, associate professor, associate professor of the Dept of Therapy and Polymorbidity Pathology named after Academician M. S. Vovsi¹.
E-mail: veta-veta67@mail.ru; Phone number 89255617737. ORCID: 0000-0001-6573-4169

Dashabylova Viktoriya B., MD, 2nd year resident of the Dept of Therapy and Polymorbidity Pathology named after Academician M. S. Vovsi¹.
E-mail: dash.victoriya@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8926-6731

Andrianov Aleksandr I., 2nd year resident of the Dept of Therapy and Polymorbidity Pathology named after Academician M. S. Vovsi¹.
E-mail: aleksandr.andrianov.95@mail.ru; ORCID: 0009-0005-4463-8844

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

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

Corresponding author: Oostroumova Olga D. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

For citation: Oostroumova O.D., Dzamikhov K.K., Kochetkov A.I., Oostroumova T.M., Ebzeyeva E.Yu., Andrianov A.I., Dashabylova V.B. Anticholinergic burden and the cognitive functions in elderly and senile patients with arterial hypertension. *Medical alphabet*. 2024; (13): 68–73. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-13-68-73>

Эффективность и безопасность применения ингибиторов PCSK9 у детей с семейной гиперхолестеринемией

Р. А. Хачатурян, Л. Д. Хидирова, А. Е. Каравозова

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

РЕЗЮМЕ

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) – моногенное заболевание с преимущественно аутосомно-доминантным типом наследования, сопровождающееся значительным повышением уровня холестерина липопротеидов низкой плотности в крови и, как следствие, преждевременным развитием и прогрессирующим течением атеросклероза, как правило, в молодом возрасте. Одной из частых причин заболевания является мутация в гене PCSK9. Пропротейн конвертаза субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) – основное звено в регуляции обмена липидов крови за счет непосредственного участия в деградации рецепторов ЛПНП. В настоящее время в качестве ингибиторов PCSK9 у детей старше 12 лет в РФ применяется только эволокумаб, который доказал безопасность и устойчивое снижение уровня холестерина ЛПНП у педиатрических пациентов с ГСГ. Другой представитель данной фармакологической группы – алирокумаб, в настоящее время показан только лицам старше 18 лет в связи с отсутствием доказательной базы у детей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ингибиторы PCSK9, семейная гиперхолестеринемия, педиатрия, детский возраст, алирокумаб, эволокумаб.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Effectiveness and safety of PCSK9 inhibitors in children with family hypercholesterolemia

R. A. Khachatryan, L. D. Khidirova, A. E. Karavozova

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

SUMMARY

Familial hypercholesterolemia (FH) is a monogenic disease with a predominantly autosomal dominant type of inheritance, accompanied by a significant increase in the level of low-density lipoprotein cholesterol in the blood, and as a result, premature development and progressive course of atherosclerosis, usually at a young age. One of the common causes of the disease is a mutation in the PCSK9 gene. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) is the main link in the regulation of blood lipid metabolism due to its direct participation in the degradation of LDL receptors. Currently, only evolocumab is used as PCSK9 inhibitors in children over 12 years of age in the Russian Federation, which has proven the safety and steady reduction of LDL cholesterol in pediatric patients with FH. Another representative of this pharmacological group is alirocumab, which is currently indicated only for people over the age of 18, due to the lack of evidence in children.

KEYWORDS: PCSK9 inhibitors, familial hypercholesterolemia, pediatrics, childhood, alirocumab, evolocumab.

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

Введение

Семейная гиперхолестеринемия – наследственное (преимущественно аутосомно-доминантное) заболевание, характеризующееся аномально повышенным уровнем ЛПНП в сыворотке крови с рождения, что со временем приводит к раннему развитию атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний в молодом возрасте [1]. Согласно метаанализу, посвященному оценке распространенности гетерозиготной СГХС, включающему данные за период от января 1990 до января 2017 г., частота встречаемости этой патологии в мире составляет 1 на 250 человек [2]. Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия относится к очень редкому классу опасных для жизни заболеваний с оценочной распространенностью 1 на 160 000–300 000 человек в европейских популяциях [3]. Согласно действующим клиническим рекомендациям по семейной гиперхолестеринемии, препаратами первой линии для лечения у детей считаются статины [4], которые в долгосрочном

исследовании Луиринк и соавт. [5] продемонстрировали замедление прогрессирования комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонных артерий и снизило риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, начавших терапию до достижения совершеннолетия, во взрослом возрасте. Однако отмечается, что у большого числа пациентов с СГ на моно- или комбинированной терапии не достигаются целевые значения ЛПНП, что не позволяет снизить риски возникновения ранних сердечно-сосудистых заболеваний [6]. Пропротейновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9, или PCSK9, – фермент-гидролаза, открытый канадским ученым Seidah N.G. в 2003 г. В основном фермент синтезируют клетки печени, откуда он попадает в системный кровоток, но также имеются данные и о его внепеченочном происхождении – клетки кишечника, поджелудочной железы, жировой ткани, мозга и почек [7]. Однако системное значение PCSK9, синтезированной вне гепатоцитов, на данный момент

не установлено [8]. В то время как печеночная PCSK9 имеет одну из важнейших функций в регуляции липидного обмена, данная гидролаза связывается с рецепторами липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и направляет их в лизосомы для дальнейшей деградации [9]. В норме ЛПНП связываются с одноименным рецептором гепатоцита и проникают внутрь клетки посредством эндоцитоза. Таким образом снижается уровень ЛПНП плазмы крови. В присутствии PCSK9 количество рецепторов печеночных клеток к ЛПНП снижается, чем и обусловлен сниженный клиренс ЛПНП из плазмы крови, что, в свою очередь, ведет к повышенному содержанию ЛПНП в крови [7]. Открытие данного фермента и понимание его роли послужило началом поиска путей терапевтического воздействия на данный механизм формирования гиперлипидемии. И действительно, исследования показали, что уровень PCSK9 плазмы крови был достоверно выше в группе больных семейной гиперхолестеринемией (СГ) [10]. Создание моноклональных антител к данному ферменту – ингибиторов PCSK9 стало настоящим революцией в лечении трудно поддающихся терапии статинами СГ для пациентов, которые не могут достичь целей холестерина липопротеинов низкой плотности [11, 12]. Считается, что моноклональные антитела, нацеленные на PCSK9, обладают отличной долгосрочной стойкостью и безопасностью как при гетерозиготных, так и при гомозиготных формах СГ [13]. В крупных исследованиях было показано, что применение препаратов данной группы способно снижать уровень ЛПНП до 60% от исходного уровня. При этом препарат может применяться как в качестве монотерапии, так и в качестве дополнения к базовой терапии статинами [14]. Ингибитор PCSK9 эволокумаб стал первым зарегистрированным препаратом этой группы в мире и в России [15]. Однако если у взрослых алирокумаб и эволокумаб применяются уже почти десятилетие и накоплены большие базы данных об их эффективности и безопасности, то в когорте детей относительно крупные исследования были завершены лишь в 2020–2022 гг. В Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению СГ ингибиторы PCSK9 вошли уже в 2016 г. в качестве дополнительной терапии при недостаточной эффективности статинов [16]. То же указание присутствует в Клинических рекомендациях 2019 года: у пациентов 12 лет и старше в случае недостижения целевого уровня ЛПНП к комплексной терапии стоит добавить эволокумаб [4]. В настоящее время в качестве ингибиторов PCSK9 у детей старше 12 лет в РФ разрешен только эволокумаб. В США данный препарат разрешен к применению с 2021 г. у детей старше 10 лет. Другой препарат данной группы, алирокумаб, также активно изучается на предмет его эффективности и безопасности в детской популяции, однако его применение разрешено лишь у пациентов старше 18 лет из-за отсутствия результатов крупных многоцентровых исследований. В данной работе представлены все законченные на настоящий момент исследования по применению ингибиторов PCSK9 среди детей. И хотя благодаря

этим исследованиям стало возможным использование эволокумаба в детской популяции, для дальнейшего эффективного и контролируемого его применения, а также применения алирокумаба следует инициировать объемные когортные исследования по изучению фармакокинетических и фармакодинамических особенностей данных препаратов у детей, особенно в группе младше 12 лет.

«HAUSER-RCT»

В октябре 2020 г. были опубликованы результаты одного из самых крупных на данный момент многоцентровых исследований по вопросам безопасности и эффективности ингибиторов PCSK9 в детской популяции – «HAUSER-RCT» [17]. Raul D. Santos и соавт. в течение 24 нед. проводили рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование среди пациентов от 10 до 17 лет, страдающих гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (ГеСГ), общим количеством 157 человек, которые получали стабильное гиполипидемическое лечение в течение как минимум 4 недель до скрининга и у которых уровень ЛПНП составлял 3,4 ммоль/л или выше, а уровень триглицеридов – 4,5 ммоль/л или менее. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 для получения ежемесячных подкожных инъекций эволокумаба (420 мг) или плацебо. Первичной конечной точкой было процентное изменение уровня холестерина ЛПНП по сравнению с исходным уровнем к 24-й неделе, ключевыми вторичными конечными точками были среднее процентное изменение уровня холестерина ЛПНП от исходного уровня к 24-й неделе и абсолютное изменение уровня холестерина ЛПНП от исходного уровня к 24-й неделе (табл. 1). На 24-й неделе среднее процентное изменение уровня холестерина ЛПНП по сравнению с исходным уровнем составило -44,5% в группе эволокумаба и -6,2% в группе плацебо при разнице -38,3 процентных пункта ($p < 0,001$). Абсолютное изменение уровня холестерина ЛПНП составило -77,5 мг на децилитр (-2,0 ммоль на литр) в группе эволокумаба и -9,0 мг на децилитр (-0,2 ммоль на литр) в группе плацебо, при разнице -68,6 мг на децилитр (-1,8 ммоль на литр) ($p < 0,001$). Результаты по всем липидным показателям были значительно лучше при приеме эволокумаба, чем при приеме плацебо. Частота нежелательных явлений, возникших в период лечения, была одинаковой в группах эволокумаба и плацебо. Таким образом, в исследовании было показано, что эволокумаб достоверно снижает уровень ЛПНП у педиатрических пациентов с ГеСГ.

«HAUSER-RCT» также включало в себя изучение когнитивной функции на фоне приема эволокумаба [18]. Были измерены четыре области когнитивных функций: психомоторная функция, внимание, визуальное обучение и исполнительные функции. Выбраны именно эти показатели, так как их нормальные траектории развития хорошо изучены, они часто нарушаются при поражении нервной системы, а их измерение ранее использовалось для вынесения решений о когнитивной безопасности препаратов у детей. Для изучения данных функций использовались тесты из базы «Cogstate computerized test

Конечная точка	Эволюкумаб (n=104)	Плацебо (n=53)	Разница (95% ДИ)	p
Процентное изменение уровня холестерина ЛПНП от исходного уровня до 24-й недели (95% ДИ)	-44,5 (от -48,8 до -40,3)	-6,2 (от -12,3 до -0,2)	-38,3 (от -45,5 до -31,1)	<0,001
Процентное изменение уровня холестерина ЛПНП от исходного уровня к 22-й и 24-й неделям (95% ДИ)	-48,0 (от -51,7 до -44,2)	-5,9 (от -11,1 до -0,6)	-42,1 (от -48,3 до -35,8)	<0,001
Абсолютное изменение уровня холестерина ЛПНП от исходного уровня до 24-й недели (95% ДИ) – мг/дл	-77,5 (от -86,1 до -68,9)	-9,0 (от -21,1 до 3,2)	-68,6 (от -83,1 до -54,0)	<0,001
Процентное изменение уровня холестерина не-ЛПВП от исходного уровня до 24-й недели (95% ДИ)	-41,2 (от -45,2 до -37,2)	-6,1 (от -11,8 до -0,5)	-35,0 (от -41,8 до -28,3)	<0,001
Процентное изменение аполипопротеина В от исходного уровня до 24-й недели (95% ДИ)	-34,9 (от -38,6 до -31,1)	-2,4 (от -7,7 до 3,0)	-32,5 (от -38,8 до -26,1)	<0,001
Процентное изменение соотношения общего холестерина к холестерину ЛПВП от исходного уровня до 24-й недели (95% ДИ)	-35,0 (от -38,6 до -31,4)	-4,7 (от -9,8 до 0,5)	-30,3 (от -36,4 до -24,2)	<0,001
Процентное изменение соотношения аполипопротеина В к аполипопротеину А1 от исходного уровня до 24-й недели (95% ДИ)	-37,0 (от -40,9 до -33,2)	-0,6 (от -6,2 до 4,9)	-36,4 (от -43,0 до -29,8)	
Процентное изменение липопротеина (а) от исходного уровня до 24-й недели (95% ДИ)	-7,4 (от -20,1 до 5,3)	1,7 (от -17,0 до 20,5)		
Процентное изменение липопротеина (а) по сравнению с исходным уровнем к 22-й и 24-й неделям (95% ДИ)	-10,3 (от -18,7 до -1,9)	1,6 (от -10,4 до 13,7)		

Примечание. ДИ – доверительный интервал, первичные и вторичные конечные точки в исследовании «HAUSER-RCT». (Адаптировано Raul D. Santos, Andrea Ruzza, G. Kees Hovingh et al., 2020.)

battery». Исполнительные функции оценивались с помощью теста обучения лабиринту Гротона. Визуальное обучение оценивалось с помощью теста «One Card Learning», основанного на запоминании с разделением образов. Зрительное внимание и психомоторную реакцию оценивали с помощью тестов «Identification» и «Detection» соответственно. В каждом тесте использовался один показатель производительности. В тесте на обучение лабиринту Гротона это было количество ошибок, допущенных при поиске пути выхода из лабиринта. Для теста «One Card Learning» это была доля правильных ответов, а для тестов «Identification» и «Detection» – это среднее время, затраченное на решение задания. Конечные точки включали изменение результатов тестов к 24-й неделе исследования по сравнению с исходными результатами. По всем тестам аномальное и клинически значимое снижение когнитивных функций наблюдалось с меньшей частотой в группе эволюкумаба. По окончании исследования полученные данные свидетельствовали о том, что у педиатрических пациентов с ГеСГ лечение эволюкумабом не приводит к ухудшению когнитивных функций. Кроме того, анализ данных как на групповом, так и на индивидуальном уровне не позволил предположить, что какая-либо подгруппа детей или подростков будет более уязвима к негативным когнитивным эффектам при применении эволюкумаба.

Однако наряду с выявленными явным положительным эффектом в улучшении липидного профиля и краткосрочной безопасностью препарата авторы «HAUSER-RCT» отметили, что короткая продолжительность исследования не позволила оценить влияние эволюкумаба на формирование отсроченных нежелательных явлений, а также рост и развитие пациентов. В связи с этим стала очевидной необходимость расширения исследования для изучения

долгосрочной безопасности и эффективности эволюкумаба. Этой цели послужило 80-недельное одностороннее открытое расширение «HAUSER-RCT» – «HAUSER-OLE» [19]. В исследовании могли участвовать пациенты в возрасте 10–17 лет с ГеСГ, завершившие 24-недельное ежемесячное лечение подкожным введением плацебо или 420 мг эволюкумаба в исследовании «HAUSER-RCT» без каких-либо серьезных нежелательных явлений, возникших во время лечения, – всего 150 человек. Все пациенты получали открытое подкожное введение эволюкумаба в дозе 420 мг ежемесячно на фоне статинов с эзетимибом или без него в течение 80 дополнительных недель. Первичной конечной точкой были нежелательные явления, возникшие во время лечения. Эффективность оценивали по изменению уровня липидов от исходного уровня «HAUSER-RCT» до конца «HAUSER-OLE» (104 недели). 146 (97%) из 150 пациентов завершили открытое продление курса лечения. Частота нежелательных явлений, возникших во время лечения, в исследовании «HAUSER-OLE» составила 70% (105 из 150). В целом наиболее частыми нежелательными явлениями, возникшими во время лечения, были назофарингит (22 [15%] из 150), головная боль (14 [9%]) и гриппоподобные заболевания (13 [9%]). Серьезные нежелательные явления, возникшие во время лечения, произошли у четырех (3%) из 150 пациентов (перфоративный аппендицит и перитонит, перелом запястья, нервная анорексия и головная боль). Ни одно из них не было расценено как связанное с эволюкумабом. На 80-й неделе среднее процентное изменение уровня холестерина ЛПНП по сравнению с исходным уровнем составило -35,3% (SD 28,0). Таким образом, после 80 недель лечения эволюкумаб был безопасен, хорошо переносился и приводил к устойчивому снижению уровня холестерина ЛПНП у педиатрических пациентов с ГеСГ.

Вместе с этим на группе пациентов из исследований «HAUSER-RCT» и «HAUSER-OLE» было показано, что лечение эволокумабом уменьшает толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонных артерий у пациентов с ГеСГ в возрасте 10–17 лет [20]. ТКИМ измеряли с помощью ультразвукового сканирования в В-режиме исходно, на 24-й, на 48-й и на 80-й неделях исследования. ТКИМ измеряли в переднем, латеральном и заднем углах визуализации правой и левой общей сонной артерии. Кроме того, для расчета суммарного балла усреднялись самые большие измерения (передние, боковые или задние) левой и правой сонных артерий пациента. Средний исходный суммарный балл ТКИМ составил 0,568 мм для 46 пациентов, принимавших плацебо, и 0,586 мм (SD=0,06) для 82 пациентов, получавших эволокумаб. В ходе исследования у 37 пациентов, принимавших плацебо, среднее увеличение составило 0,006 мм (SD=0,05) от исходного уровня до 24-й недели; напротив, у 76 пациентов, принимавших эволокумаб, среднее уменьшение составило 0,003 мм. Хотя эта разница в группах лечения не была статистически значимой ($p=0,403$), картина увеличения ТКИМ для плацебо и снижения ТКИМ для эволокумаба была одинаковой для разных участков артерии. Во время «HAUSER-OLE» у пациентов, первоначально получавших плацебо, средний суммарный балл ТКИМ снизился на 0,019 мм от исходного уровня до 80-й недели ($p=0,007$).

Таким образом, в 24-недельном исследовании «HAUSER-RCT» было доказано, что эволокумаб достоверно снижает уровень холестерина ЛПНП у педиатрических пациентов с ГеСГ, а также не приводит к деградации познавательных функций. Расширение продолжительности наблюдения в «HAUSER-OLE» до 104 недель, проведенное с целью изучения долгосрочной безопасности и эффективности препарата, подтвердило устойчивое снижение ЛПНП у детей, принимающих эволокумаб, и выявило спектр наиболее часто встречающихся нежелательных явлений, возникших во время лечения (назофарингит, головная боль и гриппоподобные заболевания), при этом связи приема лекарственного средства с серьезными нежелательными явлениями выявлено не было, что доказало безопасность и хорошую переносимость эволокумаба.

«ODYSSEY KIDS»

Еще одним исследованием, опубликованным в 2020 г., стало «ODYSSEY KIDS». В нем оценивались эффективность в зависимости от дозы и безопасность алирокумаба у пациентов 8–17 лет, страдающих ГеСГ [21]. Всего в исследовании приняли участие 42 человека с массой тела (МТ) ≥ 25 кг и уровнем холестерина ЛПНП ≥ 130 мг/дл, несмотря на оптимальную терапию статинами/другими липидмодифицирующими препаратами (95 % принимали статины). Пациенты были разделены на 4 когорты в зависимости от дозы и кратности введения препарата: когорта № 1: 30 мг (<50 кг) или 50 мг (≥ 50 кг) каждые 2 недели, когорта № 2: 40 мг (<50 кг) или 75 мг (≥ 50 кг) 2 недели, когорта № 3: 75 мг (<50 кг) или 150 мг (≥ 50 кг) каждые 4 недели, когорта № 4: 150 мг (<50 кг) или 300 мг (≥ 50 кг) каждые 4 недели. Во всех когортах у пациентов

исходно наблюдался повышенный уровень ЛПНП, несмотря на то что большинство из них лечились статинами. По 10 пациентов вошли в когорты 1 и 2 и по 11 пациентов – в когорты 3 и 4. Первичной конечной точкой было процентное изменение ЛПНП от исходного уровня к 8-й неделе. Ключевые вторичные конечные точки включали абсолютное изменение уровня ЛПНП по сравнению с исходным уровнем к 8-й и 12-й неделям (для когорты 4), долю пациентов, достигших уровня ЛПНП <130 и ЛПНП <110 мг/дл на 8-й неделе, процентное изменение уровня ЛПНП по сравнению с исходным уровнем к 12-й неделе для когорты 4, а также процентные и абсолютные изменения от исходного уровня к 8-й неделе аполипопротеина В, ЛПВП, не-ЛПВП, липопротеина (а) и триглицеридов. Результаты конечных точек представлены в *табл. 2*. Алирокумаб продемонстрировал самое высокое снижение уровня ЛПНП на -46 % (когорта 2) и -45 % (когорта 4) на 8-й неделе по сравнению с плацебо. В целом лечение алирокумабом переносилось хорошо, серьезных нежелательных явлений выявлено не было (*табл. 2*).

Таким образом, несмотря на положительные результаты исследования в виде снижения холестерина ЛПНП и хорошей переносимости, его следует считать ограниченным вследствие его короткой продолжительности, небольшого количества участников, отсутствия контрольной группы и отсутствия ослепления для изучения лечения. Для установления эффективности и безопасности алирокумаба в детской популяции требуются рандомизированные, контролируемые испытания с более длительным сроком лечения.

«TESLA Part B»

Исследование «TESLA Part B», которое не было нацелено исключительно на детскую популяцию, но тем не менее включало пациентов в возрасте от 12 лет, было опубликовано в октябре 2014 года; в работе изучалась эффективность эволокумаба в терапии гомозиготной семейной гиперхолестеринемии (ГоСГ) [22]. Это рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование проводилось в 17 центрах в десяти странах Северной Америки, Европы, Ближнего Востока и Южной Африки. 50 подходящих пациентов (в возрасте ≥ 12 лет) с ГоСГ, получающих стабильную липидрегулирующую терапию в течение как минимум 4 недель и не получающих аферез липопротеинов, были рандомизированы с помощью компьютерной последовательности рандомизации в соотношении 2:1 для получения подкожно 420 мг эволокумаба или плацебо каждые 4 недели в течение 12 недель. Первичной конечной точкой было процентное изменение уровня ЛПНП по сравнению с исходным уровнем на 12-й неделе при ультрацентрифугировании. Результат сравнивали с плацебо. Из 50 подходящих пациентов, случайно распределенных в две группы лечения, 49 фактически получили исследуемый препарат и завершили исследование (16 в группе плацебо и 33 в группе эволокумаба). По сравнению с плацебо, эволокумаб значительно снижал уровень холестерина ЛПНП через 12 недель на 30,9 % (95 % ДИ от -43,9 до -18,0%; $p < 0,0001$). Нежелательные явления, возникшие во время лечения,

Таблица 2
Динамика липидного спектра

Динамика липидного спектра	Когорта 1	Когорта 2	Когорта 3	Когорта 4
Изменения уровня ЛПНП по сравнению с исходным уровнем, %	-21,2 (7,9)	-46,1 (8,3)	-7,8 (7,6)	-44,5 (7,6)
95% ДИ	от -37,4 до -5,1	от -62,8 до -29,4	от -23,2 до 7,7	от -60,0 до -29,1
Абсолютное изменение уровня ЛПНП по сравнению с исходным уровнем, мг/дл	-50,0 (12,3)	-75,2 (13,0)	-17,6 (11,7)	-77,9 (11,7)
95% ДИ	от -75,1 до -25,0	от -101,4 до -48,9	от -41,5 до -6,3	от -101,7 до -54,0
Доля пациентов, достигших уровня холестерина ЛПНП <130 мг/дл на 8-й неделе, %	60,0	88,8	27,3	72,7
Доля пациентов, достигших уровня холестерина ЛПНП <110 мг/дл на 8-й неделе, %	0,0	76,8	18,2	72,7
Изменение по сравнению с исходным уровнем других липидов, %				
Не-ЛПВП	-20,1 (7,5)	-42,2 (7,8)	-6,4 (7,2)	-42,0 (7,2)
95% ДИ	от -35,4 до -4,8	от -58,0 до -26,4	от -21,0 до 8,2	от -56,6 до -27,4
Аполипопротеин В	-21,2 (7,5)	-38,6 (7,9)	-7,3 (6,7)	-38,2 (6,7)
95% ДИ	от -36,5 до -5,9	от -54,7 до -22,5	от -21,0 до 6,4	от -51,9 до -24,5
Липопротеин (а)	-14,4 (10,9)	-14,5 (10,7)	-2,3 (7,5)	-3,5 (7,5)
95% ДИ	от -35,7 до 7,0	от -35,5 до 6,5	от -17,0 до 12,5	от -18,2 до 11,2
Триглицериды	-2,5 (12,4)	5,7 (16,4)	9,1 (11,8)	-20,7 (11,8)
95% ДИ	от -26,9 до 21,8	от -26,4 до 37,8	от -14,0 до 32,3	от -43,8 до 2,4
ЛПВП	13,8 (4,5)	12,3 (4,8)	9,1 (4,3)	3,7 (4,3)
95% ДИ	от 4,7 до 23,0	от 2,5 до 22,0	от 0,4 до 17,9	от -5,0 до 12,4

Примечание. ДИ – доверительный интервал, первичные и вторичные конечные точки в исследовании «ODYSSEY KIDS». (Адаптировано Daniels S., Caprio S., Chaudhari U. et al., 2020.)

были выявлены у 10 (63%) из 16 пациентов в группе плацебо и у 12 (36%) из 33 в группе эволюкумаба. В ходе исследования не наблюдалось серьезных клинических или лабораторных нежелательных явлений.

Другое исследование эффективности и безопасности алирокумаба у детей и подростков с ГоСГ было проведено Эриком Брукертом с соавт. и опубликовано в ноябре 2022 г. [23]. В этом открытом одностороннем многонациональном исследовании пациенты (n=18, в возрасте 8–17 лет) получали алирокумаб в дозе 75 мг или 150 мг (при массе тела <50 кг/≥50 кг соответственно) каждые 2 недели в качестве дополнения к базовому лечению статинами. Первичной конечной точкой было процентное изменение уровня ЛПНП по сравнению с исходным уровнем на 12-й

неделе. Вторичные конечные точки включали: процентное изменение уровней ЛПНП от исходного уровня на 24-й и 48-й неделях; процентное изменение от исходного уровня к 12-й, 24-й и 48-й неделям других липидных параметров: аполипопротеина В, не-ЛПВП, общего холестерина, липопротеина (а), триглицеридов, ЛПВП, аполипопротеина А-1. Также оценивались безопасность и переносимость алирокумаба в течение 48 недель лечения, включая частоту возникновения нежелательных явлений, возникших во время лечения. По результатам исследования, каждые 2 недели уровень ЛПНП снижался в среднем на 11,4, 4,1, 13,2 и 0,4% на 4-й, 12-й, 24-й и 48-й неделе соответственно по сравнению с исходным уровнем. Изменение других липидных параметров представлено в таблице 3. Профиль безопасности в исследовании соответствовал известному профилю алирокумаба у взрослых.

Таким образом, исследование Эрика Брукерта с соавторами подтверждает данные об эффективности и безопасности применения алирокумаба у детей и подростков с ГоСГ, полученные в ходе исследования «ODYSSEY KIDS».

«TAUSSIG»

В исследование «TAUSSIG», завершившееся в 2018 г., также были включены пациенты младше 18 лет [24]. Целью была оценка эффективности и безопасности длительного применения эволюкумаба у пациентов, страдающих ГоСГ, получающих липидный аферез. Критерии отбора «TAUSSIG» включали возраст 12–80 лет, клинический или генетический диагноз тяжелой ГоСГ и стабильную

Таблица 3
Динамика липидного спектра

Липидный параметр	Неделя 12	Неделя 24	Неделя 48
Аполипопротеин В, %	-4,2 (6,8)	-11,8 (6,1)	0,9 (10,4)
Не-ЛПВП, %	-3,9 (8,3)	-9,2 (7,3)	5,7 (13,1)
Общий холестерин, %	-1,9 (7,2)	-6,3 (6,5)	5,5 (10,7)
Липопротеин (а), %	-7,4 (7,6)	-5,2 (8,1)	-6,4 (12,2)
Триглицериды натощак, %	2,8 (8,0)	5,2 (16,2)	10,0 (8,2)
ЛПВП, %	13,0 (5,9)	8,9 (4,4)	10,1 (5,5)
Аполипопротеин А-1, %	11,3 (6,9)	14,6 (6,0)	11,3 (5,8)

Примечание. Процентное изменение других параметров липидов по сравнению с исходным уровнем. (Адаптировано Raal F.J., Honarpour N., Blom D.J. et al., 2015.)

фоновую терапию в течение ≥ 4 недель. Пациенты, находящиеся на аферезе, получали как 420 мг эволокумаба, так и аферез раз в две недели. На момент анализа 24 и 13 пациентов прошли 12 и 24 недели исследования соответственно. Средний исходный уровень ЛПНП составлял 275 мг/дл. Среднее изменение уровня ЛПНП по сравнению с исходным уровнем составило -34 мг/дл (-17%) на 12-й неделе и -48 мг/дл (-20%) на 24-й неделе. Четыре пациента (17%) прекратили или уменьшили частоту афереза, при этом среднее изменение уровня ЛПНП по сравнению с исходным уровнем составило -73 (26) мг/дл (-49%) на момент корректировки. У 3 пациентов (13%) с отрицательными мутациями рецептора ЛПНП в обоих аллелях не было заметных изменений уровня ЛПНП. Шестнадцать пациентов сообщили о 85 нежелательных явлениях; 84 из них относились к категории легкой степени, 1 – к умеренной степени и 1 – к категории серьезных. Наиболее частыми нежелательными явлениями были назофарингит и рвота ($n=4$).

Таким образом, авторами делается вывод, что ингибирование PCSK9 эволокумабом может рассматриваться как дополнительный терапевтический вариант для пациентов, получающих липидный аферез.

«RAMAN»

Исследование «RAMAN», оконченное в 2021 г., проводилось среди исключительно индийской популяции и было нацелено на изучение безопасности и переносимости эволокумаба у пациентов с ГоСГ в Индии [25]. Пациенты в возрасте от ≥ 12 до ≤ 80 лет, получающие стабильную гиполипидемическую терапию с уровнем ЛПНП натошак $>3,4$ ммоль/л, получали эволокумаб в дозе 420 мг подкожно ежемесячно (каждые 2 недели, если пациент находился на аферезе). Первичной конечной точкой была частота возникновения у пациентов нежелательных явлений, возникших во время лечения. Вторичные конечные точки включали процентные изменения уровня ЛПНП и других липидных показателей на 12-й неделе. Из 30 включенных в исследование пациентов 13 были в возрасте <18 лет. Среднее стандартное отклонение исходных уровней ЛПНП, аполипопротеина В и липопротеина (а) составляло $12,3 \pm 3,5$ ммоль/л, $2,8 \pm 0,7$ г/л и $201,3 \pm 177,6$ нмоль/л соответственно. Десять пациентов (33%) сообщили о нежелательных явлениях, возникших во время лечения, причем 2 (7%) из них имели серьезные нежелательные явления, и ни одно из них не привело к прекращению лечения. Во время лечения эволокумабом не было зарегистрировано ни одного случая смерти. На 12-й неделе средние процентные изменения по сравнению с исходным уровнем холестерина ЛПНП, аполипопротеина В и липопротеина (а) составили -6,4, -6,0 и -0,2% соответственно.

Таким образом, исследование подтверждает безопасность и хорошую переносимость эволокумаба пациентами с ГоСГ в Индии, но при этом было отмечено меньшее снижение уровня ЛПНП и других липидов, чем наблюдалось в предыдущих исследованиях с ГоСГ в различных популяциях.

Заключение

Семейная гиперхолестеринемия – генетически обусловленное нарушение липидного обмена, приводящее к раннему развитию сердечно-сосудистых катастроф. Существует необходимость выявления и лечения заболевания в раннем возрасте для снижения риска преждевременной смерти. Одной из частых причин заболевания является мутация в гене PCSK9. Пропротейн конвертаза субтилизин/кексин типа 9 – основное звено в регуляции обмена липидов крови за счет непосредственного участия в деградации рецепторов ЛПНП. В настоящее время в качестве ингибиторов PCSK9 у детей старше 12 лет в РФ применяется только эволокумаб, который доказал безопасность и устойчивое снижение уровня холестерина ЛПНП у педиатрических пациентов с ГоСГ. Другой представитель данной фармакологической группы – алирокумаб – в настоящее время показан только лицам старше 18 лет в связи с отсутствием доказательной базы в педиатрической популяции.

Описанные в данном обзоре исследования ингибиторов PCSK9, применяемых у пациентов детского и подросткового возрастов как с гетерозиготной, так и с гомозиготной формами СГ, доказывают значимое снижение ЛПНП и отсутствие серьезных нежелательных явлений. Однако долгосрочные безопасность и эффективность ингибиторов PCSK9 при лечении семейной гиперхолестеринемии у педиатрических пациентов требует дальнейшего изучения и инициации объемных и продолжительных клинических исследований, в том числе для расширения возможности назначения алирокумаба в подростковом возрасте.

Список литературы / References

1. Defesche J. C., Gidding S. S., Harada-Shiba M. et al. Familial hypercholesterolaemia. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2017 Dec 7; 3: 17093. DOI: 10.1038/nrdp.2017.93. PMID: 29219151.
2. Akiyama L. E., Genest J., Shan S. D. et al. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017; 7 (9): e016461.
3. Wiegman A., Gidding S. S., Watts G. F. et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *European heart journal*. 2015; 36 (36): 2425–2437. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv157>
4. Ежов М. В. и др. Клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии // Атеросклероз. 2019; 15(1): 58–98. Yezhov M. V. et al. Clinical recommendations for familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2019; 15(1): 58–98. (In Russ.)
5. Luijk I. K., Wiegman A., Kusters D. M. et al. 20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia. *The New England Journal of medicine*. 2019; 381(16): 1547–1556. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816454>
6. Maliachova O., Stabouli S. Familial Hypercholesterolemia in Children and Adolescents: Diagnosis and Treatment. *Current pharmaceutical design*. 2018; 24 (31): 3672–3677. <https://doi.org/10.2174/1381612824666181010145807>
7. Маляревская О. В. и др. Ингибиторы PCSK9: роль в снижении сердечно-сосудистой заболеваемости // Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2022; 3 (2): 32–40. Malyarevskaya O. V. et al. PCSK9 inhibitors: their role in reducing cardiovascular morbidity. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022; 3 (2): 32–40. (In Russ.)
8. Чаулин А. М., Дупляков Д. В. О роли PCSK9 в развитии атеросклероза: молекулярные аспекты // Молекулярная медицина. 2021; 19 (2): 8–15. Chaulin A. M., Duplyakov D. V. On the role of PCSK9 in the development of atherosclerosis: molecular aspects. *Molecular medicine*. 2021; 19 (2): 8–15. (In Russ.)
9. Аверкова А. О. PCSK9: регуляция биологической активности и связь с обменом жиров и углеводов // Клиническая практика. 2017; 3 (31): 70–75. Averkova A. O. PCSK9: regulation of biological activity and the relationship with fat and carbohydrate metabolism. *Clinical practice*. 2017; 3 (31): 70–75. (In Russ.)
10. Мешков А. Н. и др. Уровень PCSK9 в семьях пациентов с семейной гиперхолестеринемией // Атеросклероз и дислипидемии. 2012; 1: 12–15. Meshkov A. N. et al. PCSK9 levels in families of patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2012; 1: 12–15. (In Russ.)
11. Santos R. D., Stein E. A., Hovingh G. K. et al. Long-Term Evolocumab in Patients With Familial Hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020; 75 (6): 565–574. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.12.020>

12. Momtazi-Borojeni A.A., Pirro M., Xu S., Sahebkar A. PCSK9 Inhibition-Based Therapeutic Approaches: An Immunotherapy Perspective. *Current medicinal chemistry* 2020; 29 (6): 980–999. <https://doi.org/10.2174/0929867328666211027125245>
13. Lan N.S.R., Bajaj A., Watts G.F., Cuchel M. Recent advances in the management and implementation of care for familial hypercholesterolaemia. *Pharmacological research*, 2023; 194: 106857. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106857>
14. Смолина М.О. и др. PCSK9: новые победы и горизонты // *Атеросклероз*. 2018; 14 (3): 70–77.
Smolina M.O. et al. PCSK9: New Victory and Horizons. *Atherosclerosis*. 2018; 14 (3): 70–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.15372/ATER2018031115>.
15. Коновалов Г.А., Бажан С.С. Эволокумаб: инновационные возможности снижения холестерина липопротеидов низкой плотности, липопротеида (а) и управления сердечно-сосудистым риском // *Кардиология: Новости. Мнения. Обучение*. 2017; 2 (13): 45–56.
Konovalov G.A., Bazhan S.S. Evolocumab: innovative possibilities for reducing low-density lipoprotein cholesterol, lipoprotein (a) and cardiovascular risk management. *Cardiology: News. Opinions. Training*, 2017; 2 (13): 45–56. (In Russ.) DOI: 10.24411/2309-1908-2017-00025
16. Ежов М.В. и др. Российские рекомендации по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии // *Атеросклероз и дислипидемии*. 2016; 4.: 21–29.
Yezhov M.V. et al. Russian recommendations for the diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2016; 4.: 21–29. (In Russ.)
17. Santos R.D. et al. Evolocumab in pediatric heterozygous familial hypercholesterolemia. *New England Journal of Medicine*. 2020; 383 (14): 1317–1327.
18. Gaudet D. et al. Cognitive function with evolocumab in pediatric heterozygous familial hypercholesterolemia. *Journal of clinical lipidology*. 2022; 16 (5): 676–684.
19. Santos R.D. et al. Paediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia treated with evolocumab for 80 weeks (HAUSER-OLE): a single-arm, multicentre, open-label extension of HAUSER-RCT. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2022; 10 (10): 732–740.
20. Wiegman A. et al. Evolocumab treatment reduces carotid intima-media thickness in paediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *European Heart Journal*. 2022; 43 (2): 544. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac544.2375>
21. Daniels S. et al. Corrigendum to PCSK9 inhibition with alirocumab in pediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: The ODYSSEY KIDS Journal of clinical lipidology. 2020; 14 (5): 741–741.
22. Raal F.J. et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2015; 385 (9965): 341–350.
23. Bruckert E. et al. Efficacy and safety of alirocumab in children and adolescents with homozygous familial hypercholesterolemia: phase 3, multinational open-label study. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 2022; 42 (12): 1447–1457.
24. Bruckert E. et al. Trial assessing long-term use of PCSK9 inhibition in patients with genetic LDL disorders (TAUSSIG): Efficacy and safety in patients with homozygous familial hypercholesterolemia receiving lipid apheresis. *Circulation*. 2014; 130 (2): A17016-A17016. <https://trialbulletin.com/lib/entry/ct-01624142>
25. Bansal S. et al. Evolocumab in patients with homozygous familial hypercholesterolemia in India. *Journal of Clinical Lipidology*. 2021; 15 (6): 814–821. DOI: 10.1016/j.jacl.2021.10.003

Статья поступила / Received 20.12.23
Получена после рецензирования / Revised 11.01.24
Принята в печать / Accepted 12.01.24

Сведения об авторах

Хидирова Людмила Даудовна, д.м.н., проф. кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины.
E-mail: h_ludmila73@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1250-8798
Хачатурян Руслан Арсенович, студент 6-го курса педиатрического факультета. E-mail: dok955@mail.ru. ORCID: 0009-0002-1432-0550
Каравозова Анастасия Евгеньевна, студентка 6-го курса педиатрического факультета. E-mail: nastya_vae100@mail.ru. ORCID: 0009-0006-4496-0435

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

Автор для переписки: Хидирова Людмила Даудовна. E-mail: h_ludmila73@mail.ru

Для цитирования: Хачатурян Р.А., Хидирова Л.Д., Каравозова А.Е. Эффективность и безопасность применения ингибиторов PCSK9 у детей с семейной гиперхолестеринемией. *Медицинский алфавит*. 2024; (13): 74–80. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-13-74-80>

About authors

Khidirova Lyudmila D., DM Sci (habil.), professor of the Dept of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine.
E-mail: h_ludmila73@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1250-8798
Khachaturyan Ruslan A., 6th year student of the pediatric faculty.
E-mail: dok955@mail.ru orcid.org: 0009-0002-1432-0550
Karavozova Anastasia E., 6th year student of the pediatric faculty.
E-mail: nastya_vae100@mail.ru. ORCID: 0009-0006-4496-0435

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Corresponding author: Khidirova Lyudmila D. E-mail: h_ludmila73@mail.ru

For citation: Khachaturyan R.A., Khidirova L.D., Karavozova A.E. Effectiveness and safety of PCSK9 inhibitors in children with family hypercholesterolemia. *Medical alphabet*. 2024; (13): 74–80. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-13-74-80>

