

УДК 618.19-006.6-085.28-06:616.12-008.331.1
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-3-5-15>

Течение артериальной гипертензии на фоне химиотерапии рака молочной железы антрациклинами

Березикова Е.Н.¹, Шилов С.Н.¹, Попова А.А.¹, Неупокоева М.Н.¹, Тепляков А.Т.², Гракова Е.В.², Копьева К.В.², Калюжин В.В.³, Юшин А.Ю.⁴

¹ Новосибирский государственный медицинский университет (НГМУ)
Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52

² Научно-исследовательский институт (НИИ) кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а

³ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

⁴ Городская поликлиника № 24
Россия, 630052, г. Новосибирск, ул. Станиславского, 52

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучение особенностей течения артериальной гипертензии (АГ) и развития субклинического поражения сердца на фоне химиотерапии доксорубицином рака молочной железы (РМЖ).

Материалы и методы. В исследование включены 27 женщин с РМЖ, имеющих в анамнезе контролируемую АГ, которым планировалась полихимиотерапия (ПХТ) с использованием антрациклиновых антибиотиков. У 12 женщин зарегистрирована гипертоническая болезнь 1-й стадии, у 15 женщин – 2-й стадии. Пациентки получали двойную антигипертензивную терапию согласно клиническим рекомендациям. Всем пациенткам проводились эхокардиография и суточное мониторирование артериального давления (АД) исходно, после последнего курса и через 12 мес после окончания ПХТ. В группу контроля включены 35 женщин с РМЖ без АГ анамнезе, которым также планировалась терапия антрациклинами.

Результаты. Наблюдалась значимая взаимосвязь между ранее существовавшей АГ и развитием систолической дисфункцией левого желудочка через 12 мес после завершения химиотерапии ($p = 0,01$). По данным суточного мониторирования АД, у 15 женщин (55,6%) зарегистрировано ухудшение контроля АД после окончания ПХТ, что потребовало модификации антигипертензивной терапии путем добавления в схему лечения дополнительного препарата. Через 12 мес после окончания ПХТ у 13 женщин АГ имела контролируемый характер течения, что было достигнуто тройной антигипертензивной терапией; у двух женщин АГ приобрела резистентный характер течения, что потребовало назначения четырехкомпонентной схемы гипотензивной терапии.

Заключение. Ранее существовавшая АГ играет очень важную роль в развитии кардиотоксичности, вызванной химиотерапией на основе антрациклинов, несмотря на качество контроля АД. Полихимиотерапия антрациклинами может ухудшать контроль АД у больных с АГ, что сопровождается необходимостью добавления дополнительных антигипертензивных препаратов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, химиотерапия, антрациклины, сердечная недостаточность, кардиоонкология

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

✉ Шилов Сергей Николаевич, newsib54@gmail.com

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ «Городская клиническая поликлиника № 16» (протокол № 245 от 25.11.2020).

Для цитирования: Березикова Е.Н., Шилов С.Н., Попова А.А., Неупокоева М.Н., Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Копьева К.В., Калюжин В.В., Юшин А.Ю. Течение артериальной гипертензии на фоне химиотерапии рака молочной железы антрациклинами. *Бюллетень сибирской медицины*. 2024;23(3):5–15. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-3-5-15>.

Course of arterial hypertension during breast cancer chemotherapy with anthracyclines

Berezikova E.N.¹, Shilov S.N.¹, Popova A.A.¹, Neupokoeva M.N.¹, Teplyakov A.T.², Grakova E.V.², Kopeva K.V.², Kalyuzhin V.V.³, Yushin A.Yu.⁴

¹ Novosibirsk State Medical University (NSMU)
52, Krasny Av., Novosibirsk, 630091, Russian Federation

² Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMС), Russian Academy of Sciences
111a, Kievskaya Str., Tomsk, 634012, Russian Federation

³ Siberian State Medical University
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

⁴ City Polyclinic No. 24
52, Stanislavskogo Str., Novosibirsk, 630052, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To study the characteristics of the course of arterial hypertension (AH) and subclinical cardiac damage during breast cancer chemotherapy with doxorubicin.

Materials and methods. The study included a total of 27 women with breast cancer (BC) and a history of controlled hypertension who were to receive chemotherapy with anthracyclines. Twelve women had stage 1 hypertension; 15 women had stage 2 hypertension. The patients received dual antihypertensive therapy according to clinical guidelines. All patients underwent echocardiography and 24-hour blood pressure monitoring at baseline, after the last course of chemotherapy, and 12 months after the end of chemotherapy. The control group included 35 women with BC without a history of AH, who also were to receive anthracycline chemotherapy.

Results. A significant relationship between pre-existing AH and the development of left ventricular systolic dysfunction 12 months after the completion of chemotherapy ($p = 0.01$) was found. According to 24-hour blood pressure monitoring, 15 women (55.6%) showed deterioration of blood pressure control after the completion of chemotherapy, which required modification of antihypertensive therapy by adding one more drug to the treatment regimen. At 12 months after the end of chemotherapy, in 13 women, hypertension control was reached with triple antihypertensive therapy. In two women, hypertension became resistant, which required prescription of a four-component antihypertensive regimen.

Conclusion. Pre-existing AH plays an essential role in the development of anthracycline-induced cardiotoxicity, despite the quality of blood pressure control. Polychemotherapy with anthracyclines may deteriorate blood pressure control in patients with AH, which requires addition of antihypertensive drugs to the treatment regimen.

Keywords: arterial hypertension, chemotherapy, anthracyclines, heart failure, cardio-oncology

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. All patients signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the local Ethics Committee at City Clinical Hospital No. 16 (Protocol No. 245 of 25.11.2020).

For citation: Berezikova E.N., Shilov S.N., Popova A.A., Neupokoeva M.N., Teplyakov A.T., Grakova E.V., Kopeva K.V., Kalyuzhin V.V., Yushin A.Ju. Course of arterial hypertension during breast cancer chemotherapy with anthracyclines. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2024;23(3):5–15. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-3-5-15>.

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее часто выявляемых заболеваний в общей популяции, распространенность которого достигает 30–45% и увеличивается с возрастом [1]. Онкологические заболевания также представляют собой распространенную патологию, которая является второй по значимости причиной смерти во всем мире [2]. Средний возраст населения увеличивается, и в то же время онкологические больные имеют более длительную общую выживаемость благодаря улучшенной противоопухолевой терапии [2]. Кроме того, некоторые факторы риска, связанные с развитием АГ, такие как ожирение, сахарный диабет II типа, курение, малоподвижный образ жизни, также ассоциируются с развитием злокачественных новообразований [3]. Поэтому неудивительно, что все большее число онкологических больных обращаются за медицинской помощью, имея в анамнезе АГ. В обзоре, проведенном М. Jain и соавт., встречаемость АГ у онкологических больных достигает 37%, что делает ее наиболее распространенным сопутствующим сердечно-сосудистым заболеванием, зарегистрированным у пациентов со злокачественными новообразованиями [4]. Однако АГ также является распространенным осложнением у онкологических больных, развивающимся при определенных видах химиотерапии [5, 6].

У пациентов с онкологическими заболеваниями в анамнезе АГ регистрировалась чаще, чем в общей популяции, как было продемонстрировано в исследовании Childhood Cancer Survivor Study, в котором более 10 тыс. взрослых, переживших злокачественное новообразование в детстве, сравнивались с 3 тыс. братьев и сестер. Исследователи обнаружили, что распространенность АГ составила 40% против 25% в возрасте 45 лет соответственно [7]. Артериальная гипертензия может повышать риск кардиотоксичности, вызванной химиотерапией, и при плохом контроле может привести к прекращению лечения злокачественного новообразования [5, 6]. Артериальная гипертензия может развиваться у пациентов, получающих различные виды химиотерапии, в результате

прямых эффектов или в результате непрямого воздействия через механизмы, связанные с нефротоксичностью [8].

Основными противоопухолевыми препаратами, применение которых может осложниться АГ, являются ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и ингибиторы тирозинкиназы (ИТК). В недавнем метаанализе оценивался риск сердечно-сосудистых заболеваний при терапии ИТК по сравнению со стандартной химиотерапией. В обзор было включено 71 рандомизированное контролируемое исследование с участием более 29 тыс. пациентов. Результаты показали, что относительный риск развития АГ при терапии ИТК составил 3,78 (95%-й доверительный интервал 3,15–4,54) по сравнению с контрольной группой, сопоставимой по возрасту и сопутствующей патологии [9]. Артериальная гипертензия была зарегистрирована у 50% пациентов, получающих анти-VEGF-терапию [10]. При этом практически отсутствуют исследования по влиянию антрациклинов на течение АГ, которая была манифестирована до начала противоопухолевой химиотерапии.

Целью нашего исследования являлось изучение особенностей течения АГ на фоне химиотерапии доксорубицином рака молочной железы (РМЖ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В протокол 12-месячного проспективного исследования включены пациенты, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом ГБУЗ «Городская клиническая поликлиника № 16» (протокол № 245 от 25.11.2020).

Критерии включения в исследование: 1) женщины в возрасте 40–60 лет с РМЖ; 2) применение схем химиотерапии АС (доксорубицин + циклофосфамид) или ТАС (доксорубицин + циклофосфамид + доцетаксел); 3) полная ремиссия в отношении РМЖ в течение 12 мес после окончания полихимиотерапии (ПХТ); 4) контролируема АГ 1–2-й стадии.

Критерии исключения из исследования: 1) доказанная патология сердечно-сосудистой системы до

начала проведения химиотерапии кроме АГ (клапанные пороки, кардиомиопатии, хроническая сердечная недостаточность, первичная легочная гипертензия в анамнезе); 2) применение для лечения РМЖ препаратов таргетной терапии и ингибиторов ароматазы; 3) рецидив РМЖ или возникновение нового опухолевого заболевания в течение периода наблюдения; 4) сахарный диабет 1-го и 2-го типа; 5) сопутствующая тяжелая почечная, печеночная или полиорганная недостаточность; 6) указания на плохую переносимость лекарственных средств; 7) наличие анемии; 8) хронический алкоголизм, психические расстройства.

Наблюдение пациенток проводилось в три этапа: до начала лечения антрациклиновыми антибиотиками, после последнего курса ПХТ и через 12 мес после завершения лечения РМЖ. В указанные точки наблюдения проводились эхокардиография (ЭхоКГ) и суточное мониторирование артериального давления (АД). При проведении ЭхоКГ оценивали линейные и объемные параметры камер сердца, рассчитывали фракцию выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) по методу Симпсона, измеряли толщину стенок левого и правого желудочков. Массу (ММЛЖ) и индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) определяли в М-режиме в соответствии с рекомендациями Американского эхокардиографического общества (ASE). С учетом распространенности среди обследованных лиц с избыточной массой тела, ИММЛЖ вычисляли по формуле $\text{ММЛЖ}/\text{рост}^{2,7}$. Продольную деформацию миокарда ЛЖ в систолу (global longitudinal strain, GLS) исследовали в двухмерном режиме спекл-трекинг ЭхоКГ.

Проведена оценка особенностей течения АГ у 27 женщин с РМЖ на фоне проводимой ПХТ и в течение 12 мес после ее окончания. Также оценива-

ли появление начальных признаков бессимптомной дисфункции миокарда согласно критериям кардиотоксического поражения сердца после химиотерапии РМЖ антрациклинами, предложенным Европейским обществом кардиологов в 2022 г. [6]: ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ и снижение GLS левого желудочка более чем на 15% от исходного значения.

В группу контроля включены 35 женщин с РМЖ без АГ в анамнезе, которым также проводилась терапия злокачественного новообразования схемами АС или ТАС. В данной группе оценивали развитие АГ и других сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе антрациклин-индуцированной дисфункции миокарда, в течение 12 мес после окончания ПХТ.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета статистических программ Statistica 13.3 (StatSoft Inc., США). Количественные переменные представлены в виде медианы интерквартильного размаха $Me (Q_{25}; Q_{75})$. Для проверки статистических гипотез при сравнении двух независимых групп использовали критерий Манна – Уитни. Критический уровень значимости p для всех используемых процедур статистического анализа принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

До начала ПХТ исследованные группы женщин с РМЖ были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела и ФВ ЛЖ (табл. 1). У пациенток с АГ зарегистрирован значимо повышенный ИММЛЖ ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой. Кумулятивная доза доксорубина и применяемые схемы ПХТ в группах были сопоставимы. До начала ПХТ у 12 женщин с АГ зарегистрирована гипертоническая болезнь 1-й стадии, у 15 женщин – 2-й стадии.

Таблица 1

Исходная характеристика пациентов в зависимости от наличия АГ			
Показатель	Пациенты с АГ, $n = 27$	Пациенты без АГ, $n = 35$	p
Возраст, годы, $Me (Q_{25}; Q_{75})$	51 (48; 56)	50 (46; 53)	0,318
Индекс массы тела, $\text{кг}/\text{м}^2$, $Me (Q_{25}; Q_{75})$	25,2 (23,6; 26,9)	24,8 (23,1; 26,3)	0,183
Кумулятивная доза доксорубина, $\text{мг}/\text{м}^2$, $Me (Q_{25}; Q_{75})$	360 (300; 360)	360 (300; 360)	0,893
Режим химиотерапии, n (%):			
– АС;	15 (55,6)	20 (57,1)	0,729
– ТАС	12 (44,4)	15 (42,9)	0,773
Лучевая терапия на левую половину грудной клетки, n (%)	9 (33,3)	11 (31,4)	0,851
Стадия ГБ, n (%):			
– 1-я;	12 (44,4)	–	–
– 2-я	15 (55,6)	–	–
ЧСС, $Me (Q_{25}; Q_{75})$	72 (66; 77)	76 (68; 82)	0,095
Систолическое АД, мм рт. ст., $Me (Q_{25}; Q_{75})$	125 (120; 130)	115 (110; 120)	0,031
Диастолическое АД, мм рт. ст., $Me (Q_{25}; Q_{75})$	75 (70; 80)	70 (70; 80)	0,062
ФВ ЛЖ, %, $Me (Q_{25}; Q_{75})$	63 (59; 66)	61,0 (58; 64)	0,261

Показатель	Пациенты с АГ, <i>n</i> = 27	Пациенты без АГ, <i>n</i> = 35	<i>p</i>
GLS, %, <i>Me</i> (Q_{25} ; Q_{75})	-19,3 (-17,8; 20,5)	-19,6 (-18,0; 20,7)	0,692
ИММЛЖ, г/м ² , <i>Me</i> (Q_{25} ; Q_{75})	109,4 (89,3; 126,4)	85,2 (75,1; 92,8)	<0,001
Антигипертензивная терапия, <i>n</i> (%):			
– ингибиторы АПФ;	16 (59,3)	–	–
– БРА;	11 (40,7)	–	–
– ДАК;	17 (63,0)	–	–
– диуретики;	7 (25,9)	–	–
– β-адреноблокаторы	3 (11,1)	–	–

Примечание. Здесь и в табл. 2: АГ – артериальная гипертензия, АС – схема полихимиотерапии (доксорубин + циклофосфамид), ТАС – схема полихимиотерапии (доксорубин + циклофосфамид + доцетаксел), ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, АД – артериальное давление, ГБ – гипертоническая болезнь, ЧСС – частота сердечных сокращений, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, ДАК – дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, GLS – глобальная продольная деформация. *p* – вероятность ошибки первого рода.

Наблюдалась значимая взаимосвязь между ранее существовавшей АГ и развитием систолической дисфункцией левого желудочка через 12 мес после завершения химиотерапии (*p* = 0,01) (табл. 2): согласно

критериям Европейского общества кардиологов [6], признаки антрациклин-индуцированной кардиотоксичности зарегистрированы у 6 (22,2%) женщин с АГ и у 2 (5,7%) пациенток контрольной группы.

Таблица 2

Динамика основных клинических и эхокардиографических показателей в исследованных группах				
Показатель	Исходно	После окончания ПХТ	Через 12 мес после окончания ПХТ	<i>p</i>
Пациенты с АГ, <i>n</i> = 27				
Стадия ГБ, <i>n</i> (%):				
– 1-я;	12 (44,4)	12 (44,4)	10 (37,0)	0,416
– 2-я	15 (55,6)	15 (55,6)	17 (63,0)	0,416
ЧСС, <i>Me</i> (Q_{25} ; Q_{75})	72 (66; 77)	76 (71; 80)	70 (65; 74)	0,272
Систолическое АД, мм рт. ст., <i>Me</i> (Q_{25} ; Q_{75})	125 (120; 130)	130 (120; 135)	125 (120; 130)	0,612
Диастолическое АД, мм рт. ст., <i>Me</i> (Q_{25} ; Q_{75})	75 (70; 80)	80 (75; 85)	75 (70; 80)	0,749
ФВ ЛЖ, %, <i>Me</i> (Q_{25} ; Q_{75})	63 (59; 66)	62 (58; 66)	59 (55; 62)	0,083
GLS, %, <i>Me</i> (Q_{25} ; Q_{75})	-19,3 (-17,8; 20,5)	-18,2 (-16,9; 19,8)	-18,0 (-16,8; 19,4)	0,174
Развитие антрациклин-индуцированной дисфункции миокарда, <i>n</i> (%)	–	–	6 (22,2)	–
ИММЛЖ, г/м ² , <i>Me</i> (Q_{25} ; Q_{75})	109,4 (89,3; 166,4)	107,8 (91,2; 127,5)	114,3 (90,1; 132,6)	0,153
Антигипертензивная терапия, <i>n</i> (%):				
– ингибиторы АПФ;	16 (59,3)	16 (59,3)	16 (59,3)	1,0
– БРА;	11 (40,7)	11 (40,7)	11 (40,7)	1,0
– ДАК;	17 (63,0)	27 (100,0)	27 (100,0)	0,023
– диуретики;	7 (25,9)	9 (33,3)	7 (25,9)	1,0
– β-адреноблокаторы;	3 (11,1)	6 (22,2)	8 (29,6)	0,041
– АМКР	–	–	2 (7,4)	0,932
Пациенты без АГ, <i>n</i> = 35				
Стадия ГБ, <i>n</i> (%):				
– 1-я;	–	–	2 (5,7)	–
– 2-я	–	–	–	–
ЧСС, <i>Me</i> (Q_{25} ; Q_{75})	76 (68; 82)	81 (75; 88)		
Систолическое АД, мм рт. ст., <i>Me</i> (Q_{25} ; Q_{75})	115 (110; 120)	115 (110; 120)	115 (110; 120)	0,621
Диастолическое АД, мм рт. ст., <i>Me</i> (Q_{25} ; Q_{75})	70 (70; 80)	70 (70; 80)	70 (70; 80)	0,811
ФВ ЛЖ, %, <i>Me</i> (Q_{25} ; Q_{75})	61,0 (58; 64)	60,0 (57; 64)	59 (57; 62)	0,354
GLS, %, <i>Me</i> (Q_{25} ; Q_{75})	-19,6 (-18,0; 20,7)	-18,7 (-17,5; 20,1)	-19,2 (-17,9; 20,5)	0,452
Развитие антрациклин-индуцированной дисфункции миокарда, <i>n</i> (%)	–	–	2 (5,7)*	–

Окончание табл. 2

Показатель	Исходно	После окончания ПХТ	Через 12 мес после окончания ПХТ	<i>p</i>
ИММЛЖ, г/м ² , <i>Me (Q₂₅; Q₇₅)</i>	85,2 (75,1; 92,8)	86,4 (74,2; 93,8)	87,1 (75,4; 93,1)	0,632
Антигипертензивная терапия, <i>n</i> (%):				
– ингибиторы АПФ;	–	–	2 (5,7)	–
– БРА;	–	–	–	–
– ДАК;	–	–	–	–
– диуретики;	–	–	–	–
– β-адреноблокаторы;	–	–	2 (5,7)	–
– АМКР	–	–	–	–

**p* = 0,01 по сравнению с группой с АГ.

У 15 женщин (55,6%) с АГ зарегистрировано ухудшение контроля АД после окончания ПХТ, что потребовало модификации антигипертензивной терапии путем добавления в схему лечения дополнительного препарата. В контрольной группе у двух человек в течение 12 мес после окончания ПХТ зарегистрировано развитие гипертензии 1-й стадии, контроль которой не был достигнут модификацией образа жизни, что потребовало назначения двух антигипертензивных препаратов. У женщин с АГ после окончания ПХТ отмечено незначительное увеличение ИММЛЖ.

Через 12 мес после окончания ПХТ у 13 женщин АГ имела контролируемый характер течения, что было достигнуто тройной антигипертензивной терапией; у двух женщин АГ приобрела резистентный характер течения, что потребовало назначения четырехкомпонентной схемы гипотензивной терапии с добавлением антагонистов минералокортикоидных рецепторов (рисунок).

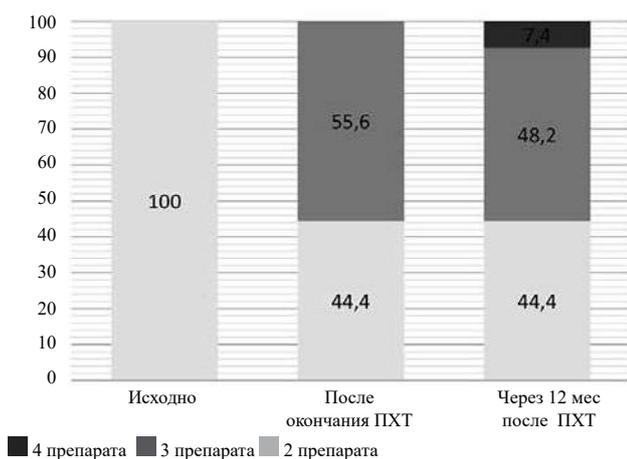


Рисунок. Количество антигипертензивных препаратов в группе больных с артериальной гипертензией, %

ОБСУЖДЕНИЕ

Антрациклины обладают широким спектром противоопухолевого действия, высокой эффективностью и являются одними из часто назначаемых

препаратов для лечения злокачественных новообразований. Однако их клиническое применение ограничено из-за чрезмерной генерации активных форм кислорода (АФК) и развитием кардиотоксичности с прогрессированием в сердечную недостаточность [5, 6]. Доказано, что наличие сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и АГ, является фактором риска развития дисфункции миокарда [5, 6].

В нашем исследовании мы подтвердили данное положение: развитие антрациклин-индуцированной кардиотоксичности через 12 мес после окончания ПХТ чаще (*p* = 0,01) регистрировалось у женщин с АГ по сравнению с контрольной группой. При этом практически отсутствуют исследования по влиянию антрациклинов на течение АГ, которая была манифестирована до начала противоопухолевой химиотерапии. В нашей работе у 55,6% больных с АГ зарегистрировано ухудшение контроля АД после окончания ПХТ. Возможно, что влияние антрациклинов на АД обусловлено развитием дисфункции эндотелия и активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатoadреналовой систем на фоне и после применения данного класса препаратов, что подтверждается в ряде экспериментальных и клинических работ.

Так, в последнее время все больше внимания уделяется антрациклин-индуцированной эндотелиотоксичности [11]. Многие исследования подтвердили, что эндотелиотоксичность, индуцированная антрациклинами, как и кардиотоксичность и нефротоксичность, резко ограничивает их клиническое применение [5, 6, 11]. Соответственно, доксорубин может вызвать серьезное повреждение эндотелия сосудов. В настоящее время признано, что избыточная генерация АФК вызывает последующее развитие антрациклин-индуцированной цитотоксичности [12], которая может приводить к эндотелиальной дисфункции, влияя на течение АГ.

Так, по данным М.М. Said-Ahmed и соавт., введение кумулятивных доз доксорубина в дозах 10, 15 и 20 мг/кг в течение 2 нед приводило к дозо-

висимому повышению уровня эндотелина-1 (ЕТ-1) в плазме на 85, 76 и 97% соответственно. Но при этом уровень оксида азота (NO) в плазме крови не изменялся, в то время как продукция NO в миокарде достоверно увеличивалась [13]. В недавнем исследовании продемонстрировано снижение эффективности NO-зависимых механизмов регуляции сосудистого тонуса на фоне однократного применения химиотерапии в дозе 4 мг/кг [14]. Однако в ряде исследований продемонстрировано увеличение продукции NO, что связывают с апрегуляцией генов индуцибельной NO-синтазы (*iNOS*) и эндотелиальной NO-синтазы (*eNOS*) [15, 16]. Высокая концентрация NO, продуцируемого ферментами *iNOS* или *eNOS*, стимулирует образование пероксинитрита в результате реакции с супероксид-анионом. Образующийся пероксинитрит приводит к перекисному окислению липидов [17], что может приводить к повреждению эндотелиоцитов.

В исследованиях, направленных на изучение оси ЕТ-1/NO, наблюдалась низкая активность *eNOS* при выраженном повреждении эндотелия, что может приводить к повышению уровня ЕТ-1 [18]. J. Yamashita и соавт. показали, что мониторинг уровня ЕТ-1 в плазме крови может быть использован для выявления субклинической кардиотоксичности доксорубина [19]. Известно, что избыточный уровень внутриклеточного кальция, который вызывается антрациклинами, приводит к митохондриальной дисфункции, истощению высокоэнергетических фосфатов, повышению жесткости мышц, нарушению сократительной функции и гибели клеток. ЕТ-1 может индуцировать выработку инозитолфосфатов, которые повышают внутриклеточный уровень Ca^{2+} за счет его высвобождения из внутриклеточных хранилищ. Этот процесс приводит к эффекту перегрузки эндотелиоцитов кальцием [20].

К настоящему времени доказано влияние антрациклинов на активность РААС, которая является сложным гормональным комплексом, играющим значимую роль в нормальном функционировании как сердечно-сосудистой системы, так и в регуляции гидроэлектrolитного баланса организма. Дисбаланс одного из элементов РААС приводит к таким заболеваниям, как АГ, сердечная недостаточность и даже к опухолевым заболеваниям [21]. Исходя из имеющихся данных, представляется, что повышенная активность ангиотензина II (АП) является одним из ключевых событий в антрациклин-индуцированной эндотелиальной дисфункции. Значимое влияние АП может быть обусловлено повышенным его синтезом или усиленной передачей сигналов от рецепторов.

M. Zheng и соавт. отметили трехкратное повышение уровня АП в плазме крови по сравнению с контрольной группой животных при лечении доксорубином [22]. Высокие уровни АП наблюдались также в миокарде и паравентрикулярном ядре гипоталамуса (один из центров, регулирующих сердечно-сосудистую систему) [23]. Эти результаты показывают, что под влиянием антрациклинов АП действует не только на сердце и сосуды, но также влияет на регуляцию работы сердечно-сосудистой системы на центральном уровне. Доказана способность антрациклинов индуцировать возбуждение симпатической нервной системы на центральном уровне [24].

Кроме того, показано, что под влиянием антрациклинов повышается активность ренина, стимулируя более высокую степень превращения ангиотензиногена в ангиотензин I (АП) [25]. Значительное повышение уровня АП после введения доксорубина может быть косвенным признаком повышенной активности ренина. При этом препарат алискирен, являющийся ингибитором ренина, вызывал снижение концентрации АП [25].

Другой механизм связан с повышенной активностью ангиотензинпревращающего фермента. Длительное лечение доксорубином приводило к значительному, почти 2,3-кратному увеличению активности АПФ в сердце у хомяков по сравнению с контрольными животными [26].

АП вызывает свое действие через ангиотензиновые рецепторы 1-го (АТ-1R) и 2-го типа; при этом рецептор 1-го типа, по-видимому, играет ключевую роль в развитии антрациклин-индуцированной дисфункции эндотелия. Показано, что доксорубин стимулировал экспрессию мРНК АТ-1R при увеличении дозы препарата на клеточной линии кардиомиоцитов [27]. В отличие от АТ-1R, рецептор 2-го типа, который опосредует защитные эффекты АП, подавляется доксорубином [28].

Таким образом, можно сделать вывод, что антрациклины приводят к дисбалансу основных осей РААС, а именно к гиперактивации оси ангиотенноген/АП/АТ-1R. Следовательно, вмешательство доксорубина в секрецию эссенциальных эндотелиальных факторов и РААС, играющих важнейшую роль в функционировании сердечно-сосудистой системы, приводит к снижению ее адаптивности. В настоящее время появляется все больше доказательств того, что антрациклины могут напрямую увеличивать риск развития АГ. Потенциальные механизмы включают снижение плотности капилляров, нарушение неоваскуляризации, гистологические изменения сосудистой сети, включая гиперплазию оболочки

интимы, стеноз просвета и потерю гладкомышечных клеток [29]. Кроме того, вазомоторная дисфункция, возникающая в результате снижения активности eNOS, приводит к уменьшению генерации NO эндотелиальными клетками, потенциально способствуя развитию АГ [30–32].

Гипотензивная терапия, применимая для лечения АГ у больных, получающих химиотерапию, имеет некоторые особенности. В нашем исследовании через 12 мес после окончания ПХТ у 13 женщин АГ имела контролируемый характер течения, что было достигнуто тройной антигипертензивной терапией; у двух женщин АГ приобрела резистентный характер течения, что потребовало назначения четырехкомпонентной схемы гипотензивной терапии.

Естественно, изменение образа жизни и снижение потребления натрия рекомендуются независимо от используемой противоопухолевой терапии, так как они имеют эффект снижения АД у многих пациентов. Однако строгое соблюдение рекомендаций по немедикаментозному воздействию на повышенное АД является сложной задачей для многих пациентов [33].

На выбор антигипертензивных препаратов у онкологических больных влияет несколько факторов. Например, применение гидрохлортиазида (ГХТЗ) ассоциировалось с развитием немеланомного рака кожи в двух крупных исследованиях, выполненных в Дании [34] и Великобритании [35]. Авторы последних обнаружили связь между применением ГХТЗ и риском развития базальноклеточной и плоскоклеточной карциномой кожи. Однако исследования, проведенные на Тайване [36] и в Корее [37], не показали никакой связи применения ГХТЗ с развитием рака кожи. При этом тиазидоподобные диуретики, такие как хлорталидон и индапамид, не были ассоциированы с повышенным риском развития рака кожи, и поэтому некоторые эксперты рекомендуют использовать эти препараты, а не ГХТЗ, для лечения АГ [38].

В нескольких исследованиях было высказано предположение о том, что использование ингибиторов АПФ (иАПФ) может быть ассоциировано с повышенным риском развития рака легких. Однако эти исследования подверглись резкой критике из-за различных ограничений в сборе и интерпретации данных, что привело к выводу о недостаточности доказательств для изменения клинической практики в настоящее время [39]. Европейское общество кардиологов предлагает при АГ иАПФ блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) и дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (БКК) в качестве терапии первой линии. При развитии резистентной

АГ рекомендуется добавлять к терапии β-адреноблокаторы, спиронолактон и донаторы NO, такие как моно-, динитраты изосорбида или гидралазин [6].

Независимо от типа используемого препарата, для лечения гипертонии, вызванной противоопухолевой терапией, требуется более одного препарата. J.B. Cohen и соавт. предложили пациентам с АД выше целевого значения начинать лечение дигидропиридиновым БКК при отсутствии протеинурии и иАПФ/БРА в случае наличия протеинурии и титровать до эффективной дозы. Следующим шагом в управлении АД должно быть добавление препарата из того класса, который изначально не назначался (т.е. иАПФ/БРА в случае, если первым был начат БКК, и наоборот). Третьим шагом в усилении лечения должен быть диуретик, если нет противопоказаний, а затем антагонист минералокортикоидных рецепторов или β-адреноблокатор [3].

Таким образом, АГ является распространенным сопутствующим заболеванием, а также нежелательным явлением у онкологических больных, и поэтому должна находиться под тщательным наблюдением. Влияние противоопухолевой терапии на развитие АГ и эффективность ее лечения должно быть тщательно изучено, поскольку профилактика сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности имеет первостепенное значение как у активных онкологических больных, так и у людей, ранее перенесших злокачественное новообразование.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранее существовавшая АГ играет очень важную роль в развитии кардиотоксичности, вызванной химиотерапией на основе антрациклинов, несмотря на качество контроля АД. ПХТ антрациклинами может ухудшать контроль АД у больных с АГ, что требует добавления новых антигипертензивных препаратов.

Несмотря на усилия понять, как различные противоопухолевые агенты могут увеличить риск развития АГ и влиять на ее течение, многие из этих механизмов до конца не определены, а клинических исследований, в которых оценивалась эффективность и безопасность конкретных антигипертензивных препаратов у больных, выживших после лечения злокачественных новообразований, недостаточно. Популяции выживших неоднородны и имеют широкий диапазон предшествующего лечения, и вполне вероятно, что диагностику и лечение АГ необходимо адаптировать к различным подгруппам. Понимание механизмов, ответственных за изменения АД у больных с опухолевыми заболеваниями, облегчит идентификацию новых терапевтических целей у пациентов с АГ.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., Артамонова Г.В., Гагагонова Т.М., Дупляков Д.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(6):4–11. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
2. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2021;71(3):209–249. DOI: 10.3322/caac.21660.
3. Cohen J.B., Geara A.S., Hogan J.J., Townsend R.R. Hypertension in cancer patients and survivors: epidemiology, diagnosis, and management. *ACC CardioOncol.* 2019;1(2):238–251. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.11.009.
4. Jain M., Townsend R.R. Chemotherapy agents and hypertension: a focus on angiogenesis blockade. *Curr. Hypertens. Rep.* 2007;9(4):320–328. DOI: 10.1007/s11906-007-0058-7.
5. Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Шупенина Е.Ю., Балюзек М.Ф., Барина И.В. и др. Согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4703. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4703.
6. Lyon A.R., López-Fernández T., Couch L.S., Asteggiano R., Aznar M.C., Bergler-Klein J. et al. 2022 ESC Guidelines on Cardio-Oncology Developed in Collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS): Developed by the Task Force on Cardio-Oncology of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2022;43(41):4229–4361. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac244.
7. Armstrong G.T., Oeffinger K.C., Chen Y., Kawashima T., Yasui Y., Leisenring W. et al. Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer. *J. Clin. Oncol.* 2013;31(29):3673–3680. DOI: 10.1200/JCO.2013.49.3205.
8. Kooijmans E.C., Bökenkamp A., Tjahjadi N.S., Tettero J.M., van Dulmen-den Broeder E., van der Pal H.J. et al. Early and late adverse renal effects after potentially nephrotoxic treatment for childhood cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019;3(3):CD008944. DOI: 10.1002/14651858.CD008944.pub3.
9. Totzeck M., Mincu R.I., Mrotzek S., Schadendorf D., Rassaft T. Cardiovascular diseases in patients receiving small molecules with anti-vascular endothelial growth factor activity: A meta-analysis of approximately 29,000 cancer patients. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2018;25(5):482–494. DOI: 10.1177/2047487318755193.
10. Li W., Croce K., Steensma D.P., McDermott D.F., Ben-Yehuda O., Moslehi J. Vascular and metabolic implications of novel targeted cancer therapies: focus on kinase inhibitors. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015;66(10):1160–1178. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.07.025.
11. Wojcik T., Szczesny E., Chlopicki S. Detrimental effects of chemotherapeutics and other drugs on the endothelium: A call for endothelial toxicity profiling. *Pharmacol. Rep.* 2015;67(4):811–817. DOI: 10.1016/j.pharep.2015.03.022.
12. Feng J., Wu Y. Endothelial-to-mesenchymal transition: potential target of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2023;23(3):231–246. DOI: 10.1007/s40256-023-00573-w.
13. Sayed-Ahmed M.M., Khattab M.M., Gad M.Z., Osman A.M. Increased plasma endothelin-1 and cardiac nitric oxide during doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Pharmacol. Toxicol.* 2001;89(3):140–144. DOI: 10.1034/j.1600-0773.2001.d01-148.x.
14. Иванова Г.Т. Влияние доксорубина на реактивность брыжеечных артерий крыс Вистар. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2022;108(11):1453–1467. DOI: 10.31857/S0869813922110036.
15. Aldieri E., Bergandi L., Riganti C., Costamagna C., Bosia A., Ghigo D. Doxorubicin induces an increase of nitric oxide synthesis in rat cardiac cells that is inhibited by iron supplementation. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2002;185(2):85–90. DOI: 10.1006/taap.2002.9527.
16. Deng S., Kruger A., Schmidt A., Metzger A., Yan T., Gödtel-Armbrust U. et al. Differential roles of nitric oxide synthase isozymes in cardiotoxicity and mortality following chronic doxorubicin treatment in mice. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2009;380(1):25–34. DOI: 10.1007/s00210-009-0407-y.
17. Bahadır A., Kurucu N., Kadioğlu M., Yenilme E. The role of nitric oxide in doxorubicin-induced cardiotoxicity: experimental study. *Turk. J. Haematol.* 2014;31(1):68–74. DOI: 10.4274/Tjh.2013.0013.
18. Cao L., Huang C., Wang N., Li J. ET-1/NO: A controversial target for myocardial ischemia-reperfusion injury. *Cardiology.* 2014;127(2):140. DOI: 10.1159/000355536.
19. Yamashita J., Ogawa M., Shirakusa T. Plasma endothelin-1 As a marker for doxorubicin cardiotoxicity. *Int. J. Cancer.* 1995;62(5):542–547. DOI: 10.1002/ijc.2910620509.
20. Luu A.Z., Chowdhury B., Al-Omran M., Teoh H., Hess D.A., Verma S. Role of endothelium in doxorubicin-induced cardiomyopathy. *ACC Basic Transl. Sci.* 2018;3(6):861–870. DOI: 10.1016/j.jacbs.2018.06.005.
21. Vargas R.A., Varela Millán J.M., Fajardo Bonilla E. Renin-angiotensin system: Basic and clinical aspects-A general perspective. *Endocrinol. Diabetes Nutr. (Engl. Ed.)*. 2022;69(1):52–62. DOI: 10.1016/j.endien.2022.01.005.
22. Zheng M., Kang Y.M., Liu W., Zang W.J., Bao C.Y., Qin D.N. Inhibition of cyclooxygenase-2 reduces hypothalamic excitation in rats with adriamycin-induced heart failure. *PLoS One.* 2012;7(11):e48771. DOI: 10.1371/journal.pone.0048771.
23. Arozal W., Watanabe K., Veeraveedu P.T., Thandavarayan R.A., Harima M., Sukumaran V. et al. Beneficial effects of angiotensin II receptor blocker, olmesartan, in limiting the cardiotoxic effect of daunorubicin in rats. *Free Radic. Res.* 2010;44(11):1369–1377. DOI: 10.3109/10715762.2010.509399.
24. Jones L.W., Haykowsky M., Peddle C.J., Joy A.A., Pituskin E.N., Tkachuk L.M. et al. Cardiovascular risk profile of patients with HER2/neu-positive breast cancer treated with anthracycline-taxane-containing adjuvant chemotherapy and/or trastuzumab. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 2007;16(5):1026–1031. DOI: 10.1158/10559965.EPI-06-0870.

25. Rashikh A., Pillai K.K., Najmi A.K. Protective effect of a direct renin inhibitor in acute murine model of cardiotoxicity and nephrotoxicity. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2014;28(5):489–500. DOI: 10.1111/fcp.12054.
26. Okumura K., Jin D., Takai S., Miyazaki M. Beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in adriamycin-induced cardiomyopathy in hamsters. *Jpn. J. Pharmacol.* 2002;88(2):183–188. DOI: 10.1254/jjp.88.183.
27. Huang C.Y., Chen J.Y., Kuo C.H., Pai P.Y., Ho T.J., Chen T.S. et al. Mitochondrial ROS-induced ERK1/2 activation and HSF2-mediated AT1 R upregulation are required for doxorubicin-induced cardiotoxicity. *J. Cell Physiol.* 2018;233(1):463–475. DOI: 10.1002/jcp.25905.
28. Zong W.N., Yang X.H., Chen X.M., Huang H.J., Zheng H.J., Qin X.Y. et al. Regulation of angiotensin-(1–7) and angiotensin II type 1 receptor by telmisartan and losartan in adriamycin-induced rat heart failure. *Acta Pharmacol. Sin.* 2011;32(11):1345–1350. DOI: 10.1038/aps.2011.96.
29. Galán-Arriola C., Vélchez-Tschischke J.P., Lobo M., López G.J., de Molina-Iracheta A., Pérez-Martínez C. et al. Coronary microcirculation damage in anthracycline cardiotoxicity. *Cardiovasc. Res.* 2022;118(2):531–541. DOI: 10.1093/cvr/cvab053.
30. Gajalakshmi P., Priya M.K., Pradeep T., Behera J., Muthumani K., Madhuwanti S. et al. Breast cancer drugs dampen vascular functions by interfering with nitric oxide signaling in endothelium. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2013;269(2):121–131. DOI: 10.1016/j.taap.2013.03.011.
31. Тепляков А.Т., Шилов С.Н., Попова А.А., Гракова Е.В., Березикова Е.Н., Неупокоева М.Н., Молоков А.В., Копьева К.В., Калюжин В.В. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных с антрациклиновой кардиомиопатией. *Бюллетень сибирской медицины.* 2017;16(3):127–136. DOI: 10.20538/1682-0363-2017-3-127-136.
32. Тепляков А.Т., Шилов С.Н., Попова А.А., Березикова Е.Н., Гракова Е.В., Неупокоева М.Н., Копьева К.В., Ратушняк Е.Т., Степачев Е.И. Роль провоспалительных цитокинов в развитии антрациклин-индуцированной сердечной недостаточности. *Сибирский медицинский журнал.* 2020. Т. 35, № 2. С. 66–74. DOI: 10.29001/2073-8552-2020-35-2-66-74.
33. Askarnejad A., Alizadehasl A., Jolfayi A.G., Adimi S. Hypertension in cardio-oncology clinic: an update on etiology, assessment, and management. *Cardio-Oncology.* 2023;9(1):46. DOI: 10.1186/s40959-023-00197-8.
34. Pedersen S.A., Gaist D., Schmidt S.A.J., Hölmich L.R., Friis S., Pottegård A. Hydrochlorothiazide use and risk of non-melanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2018;78(4):673–681.e9. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.11.042.
35. Rouette J., Yin H., Pottegård A., Nirantharakumar K., Azoulay L. Use of hydrochlorothiazide and risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer. *Drug Saf.* 2021;44(2):245–254. DOI: 10.1007/s40264-020-01015-1.
36. Pottegård A., Pedersen S.A., Schmidt S.A.J., Lee C.N., Hsu C.K., Liao T.C. et al. Use of hydrochlorothiazide and risk of skin cancer: a nationwide Taiwanese case-control study. *Br. J. Cancer.* 2019;121(11):973–978. DOI: 10.1038/s41416-019-0613-4.
37. Park E., Lee Y., Jue M.S. Hydrochlorothiazide use and the risk of skin cancer in patients with hypertensive disorder: a nationwide retrospective cohort study from Korea. *Korean J. Intern. Med.* 2020;35(4):917–928. DOI: 10.3904/kjim.2019.218.
38. Faconti L., Ferro A., Webb A.J., Cruickshank J.K., Chwienzyk P.J. Hydrochlorothiazide and the risk of skin cancer. A scientific statement of the British and Irish Hypertension society. *J. Hum. Hypertens.* 2019;33(4):257–258. DOI: 10.1038/s41371-019-0190-2.
39. Rachow T., Schiffel H., Lang S.M. Risk of lung cancer and renin-angiotensin blockade: a concise review. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2021;147(1):195–204. DOI: 10.1007/s00432-020-03445-x.

Вклад авторов

Березикова Е.Н., Шилов С.Н. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, написание рукописи. Попова А.А., Гракова Е.В. – разработка концепции и дизайна, обоснование рукописи. Неупокоева М.Н., Копьева К.В., Юшин А.Ю. – анализ и интерпретация данных. Тепляков А.Т., Калюжин В.В. – окончательное утверждение для публикации рукописи.

Информация об авторах

Березикова Екатерина Николаевна – д-р мед. наук, профессор кафедры внутренних болезней им. академика Л.Д. Сидоровой, НГМУ, г. Новосибирск, cardio@enberezikova.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9630-0213>

Шилов Сергей Николаевич – д-р мед. наук, профессор кафедры патологической физиологии и клинической, НГМУ, г. Новосибирск, newsib54@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-7777-6419>

Попова Анна Александровна – д-р мед. наук, зав. кафедрой поликлинической терапии и общей врачебной практики, НГМУ, г. Новосибирск, annporova24@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2645-162X>

Неупокоева Мария Николаевна – канд. мед. наук, ассистент, кафедра поликлинической терапии и общей врачебной практики, НГМУ, г. Новосибирск, maria.neupokoeva@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3102-8156>

Тепляков Александр Трофимович – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотрудник, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, Vgelen1970@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-0721-0038>

Гракова Елена Викторовна – д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, отделение патологии миокарда, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, gev@cardio-tomsk.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4019-3735>

Копьева Кристина Васильевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, отделение патологии миокарда, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, Kristin-kop@inbox.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2285-6438>

Калюжин Вадим Витальевич – д-р мед. наук, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск, kalyuzhinvv@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9640-2028>

Юшин Антон Юрьевич – врач-эндокринолог, городская поликлиника № 24, г. Новосибирск, antyush@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0000-6565-7466>

(✉) **Шилов Сергей Николаевич**, newsib54@gmail.com

Поступила в редакцию 01.04.2024;
одобрена после рецензирования 12.04.2024;
принята к публикации 25.04.2024