

Включен в перечень ВАК
и рекомендован для
публикации основных
научных результатов
диссертаций на соискание
ученой степени доктора
и кандидата наук

ISSN 1818-8338 (Print)
ISSN 2412-8775 (Online)

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

2022

КЛИНИЦИСТ

ТОМ 16

№

2



**АТЕРОСКЛЕРОЗ СОННЫХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ
КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА**

**ИНГИБИТОРЫ SGLT2 У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

**ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ
ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ**

СЕКУКИНУМАБ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

САРКОПЕНИЯ У ЛЮДЕЙ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Журнал «Клиницист» входит в перечень ведущих рецензируемых научных периодических изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор, зарегистрирован в CrossRef, статьи индексируются с помощью идентификатора цифрового объекта (DOI). Электронная версия журнала представлена в ведущих российских и мировых электронных библиотеках, в том числе в EBSCO.

№ 2^{ТОМ 16}
'22

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

КЛИНИЦИСТ

Главная задача журнала – предоставить актуальную, основанную на принципах доказательной медицины информацию по всем проблемам внутренней медицины и смежных специальностей. Журнал предназначен для широкой врачебной аудитории, включая терапевтов, врачей общей практики, кардиологов, ревматологов, пульмонологов, гастроэнтерологов, неврологов, эндокринологов, врачей смежных специальностей.

В журнале публикуются оригинальные клинические исследования, научные обзоры, описания клинических случаев, лекции для практических врачей, редакционные статьи.

Все статьи рецензируются членами редакционной коллегии и/или внешними экспертами.

О С Н О В А Н В 2 0 0 6 Г .

Учредитель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»

Адрес редакции:
115478, Москва, Каширское шоссе,
24, стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й
этаж. Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Редактор Л.А. Лукманова
Корректор Е.С. Самойлова
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка О.В. Гончарук

Служба подписки и распространения
И. В. Шургаева,
+7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

Руководитель проекта
Н.В. Семенова, +7 (499) 929-96-19,
n.semenova@abvpress.ru

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций ПИИ № ФС 77-36931 от 21 июля 2009 г.

При полной или частичной перепечатке материалов ссылка на журнал «Клиницист» обязательна. Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая

может не совпадать с мнением редакции.

ISSN 1818-8338 (Print)
ISSN 2412-8775 (Online)
Клиницист. 2022.
Том 16. № 2. 1–68.

Сдано в печать 07.10.2022.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2022
Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор»

127273, Москва, Сигнальный
проезд, 19.

Тираж 10 000 экз. Бесплатно

<http://klinistsist.abvpress.ru>

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Шостак Надежда Александровна, д.м.н., заслуженный врач РФ, профессор кафедры факультетской терапии им. акад. А. И. Нестерова ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» (РНИМУ им. Н. И. Пирогова) Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Марцевич Сергей Юрьевич, д.м.н., профессор кафедры доказательной медицины факультета дополнительного профессионального образования преподавателей ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России, руководитель отдела профилактической фармакотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России (Москва, Россия)

Ребров Андрей Петрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России (Саратов, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Аничков Дмитрий Александрович, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии им. акад. А. И. Нестерова ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Гиляревский Сергей Руджерович, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва, Россия)

Драпкина Оксана Михайловна, д.м.н., член-корреспондент РАН, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, профессор кафедры факультетской терапии № 1 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)

Жилев Евгений Валерьевич, д.м.н., профессор кафедры ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, главный врач АО «Юропиан Медикал Сентер» (Москва, Россия)

Камчатнов Павел Рудольфович, д.м.н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Клименко Алеся Александровна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой факультетской терапии им. акад. А. И. Нестерова ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Кутишенко Наталья Петровна, д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России (Москва, Россия)

Левин Олег Семенович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» (Москва, Россия)

Лесняк Ольга Михайловна, д.м.н., профессор, профессор кафедры семейной медицины ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Лиля Александр Михайлович, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой» (Москва, Россия)

Мамедов Мехман Ниязович, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории по разработке междисциплинарного подхода в профилактике хронических неинфекционных заболеваний отдела профилактики коморбидных состояний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России (Москва, Россия)

Мартынов Михаил Юрьевич, д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Матвеев Всеволод Борисович, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, член группы ЕАУ по написанию рекомендаций по лечению рака простаты, Президент Российского общества онкоурологов, заместитель директора по научной и инновационной работе аппарата управления, заведующий урологическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Мишнев Олео Дмитриевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Мясоедова Светлана Евгеньевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии и эндокринологии Института последипломного образования ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России (Москва, Россия)

Напалков Дмитрий Александрович, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)

Насонов Евгений Львович, д.м.н., профессор, академик РАН, профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)

Овчаренко Светлана Ивановна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)

Пронин Вячеслав Сергеевич, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва, Россия)

Савенков Михаил Петрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической функциональной диагностики ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Тюрин Владимир Петрович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой внутренних болезней Института усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Хамаганова Ирина Владимировна, д.м.н., профессор кафедры кожных болезней и косметологии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Черных Татьяна Михайловна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России (Воронеж, Россия)

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН, директор Института диабета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, заведующая кафедрой эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

Шило Валерий Юрьевич, к.м.н., доцент кафедры нефрологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия)

Якусевич Владимир Валентинович, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии с курсом института последипломного образования ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ярославль, Россия)

Якушин Сергей Степанович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России (Рязань, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Ароян Арминэ Андреевна, к.м.н., заведующая отделением ревматологии медицинского центра Эребуни, заведующая кафедрой ревматологии Национального института здравоохранения им. акад. С. Х. Авадбекяна Минздрава Армении (Ереван, Республика Армения)

Виноградова Татьяна Леонидовна, д.м.н., заслуженный педагог РФ, профессор кафедры факультетской терапии им. акад. А. И. Нестерова ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Голлаш Майк, д.м.н., профессор, кафедра нефрологии и интенсивной терапии Берлинского университета им. Гумбольдта (Берлин, Германия)

Гроппа Лилиана Георгиевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой ревматологии и нефрологии Кишиневского государственного университета медицины и фармации им. Н. Тестемичану (Кишинев, Республика Молдова)

Гусейнов Надир Исмаил оглы, д.м.н., профессор кафедры физиотерапии и спортивной медицины Азербайджанского медицинского университета, главный врач Ревматологического центра «АЯН» Минздрава Азербайджанской Республики (Баку, Республика Азербайджан)

Лазебник Леонид Борисович, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, президент Научного общества гастроэнтерологов России (Москва, Россия)

Мазуров Вадим Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой терапии и ревматологии им. Э. Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Мареев Вячеслав Юрьевич, д.м.н., профессор, заместитель проректора ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова» (Москва, Россия)

Мясоедова Елена Евгеньевна, д.м.н., кафедра ревматологии Медицинской школы Майо (Рочестер, Миннесота, США)

Пономарев Владимир Борисович, д.м.н., отдел радиологии Института Мемориального онкологического центра Слоана-Кеттеринга (Нью-Йорк, США)

Стилиди Иван Сократович, академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, заведующий отделением абдоминальной онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, главный внештатный онколог Минздрава России (Москва, Россия)

Стоилов Румен, д.м.н., кафедра ревматологии университета Святого Ивана Рильски (София, Болгария)

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Демидова Наталья Александровна, к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии им. акад. А. И. Нестерова ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Карамова Арфеня Эдуардовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник научной части ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России (Москва, Россия)

The journal "The Clinician" is put on the Higher Attestation Commission (HAC) list of leading peer-reviewed scientific periodicals recommended to publish the basic research results of candidate's and doctor's theses.

The journal is included in the Scientific Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI) and has an impact factor; it is registered in the CrossRef, its papers are indexed with the digital object identifier (DOI). The journal's electronic version is available in the leading Russian and international electronic libraries, including EBSCO.

№ 2^{VOL 16}
'22

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

THE CLINICIAN

The main task of the journal Klinitsist ("The Clinician") is presentation of actual information based upon the principals of evidence-based medicine regarding all problems of internal medicine and related specializations. The journal is targeted at broad medical audience, including general practitioners, internists, cardiologists, rheumatologists, pulmonologists, gastroenterologists, neurologists, endocrinologists, physicians of related specializations. The journal contains publications about original clinical studies, scientific reviews, descriptions of clinical cases, lectures for practicing physicians, editorial articles.

All articles are reviewed by members of the editorial board and/or external experts.

FOUNDED IN 2006

Founder:
PH "ABV-Press"

Publishing office:
Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, 24 Kashirskoye Shosse, Build. 15,
Moscow, 115478.
Tel./Fax: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Editor L.A. Lukmanova
Proofreader E.S. Samoylova
Designer E.V. Stepanova
Maker-up O.V. Goncharuk

Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

Project Manager
N.V. Semenova, +7 (499) 929-96-19,
n.semenova@abvpress.ru

*The journal was registered
at the Federal Service for Surveillance
of Communications, Information
Technologies, and Mass Media
PI № FS 77-36931 dated 21 July 2009.*

**If materials are reprinted in whole
or in part, reference must necessarily
be made to the "Klinitsist".**

**The editorial board is not responsible
for advertising content.**

**The authors' point of view given
in the articles may not coincide
with the opinion of the editorial board.**

ISSN 1818-8338 (Print)
ISSN 2412-8775 (Online)
The Clinician. 2022. Vol. 16.
№ 2, 1–68.
Submitted 07.10.2022.
© PH «ABV-Press», 2022
Printed at the
10,000 copies.
Free distribution.

Printed at the Mediacolor
LLC. 19, Signalnyy Proezd,
Moscow, 127273.

<http://klinitsist.abvpress.ru>

EDITOR-IN-CHIEF

Nadezhda A. Shostak, MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the of Acad. A. I. Nesterov of Faculty Therapy, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

DEPUTIES EDITORS

Sergey Yu. Martsevich, MD, PhD, Professor of the Department of Evidence Based Medicine of the Faculty of Additional Professional Education of Teachers, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Head of Department of Preventive Pharmacotherapy of the National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Andrey P. Rebrov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy Medical Faculty, V. I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Saratov, Russia)

EXECUTIVE EDITOR

Dmitry A. Anichkov, PhD, Acad. A. I. Nesterov of Faculty Therapy, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Sergey R. Gilyarevskiy, MD, PhD, Professor of Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Oxana M. Drapkina, MD, PhD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russia, Professor of Department of Faculty Therapy No 1, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Chief Freelance General Practitioner of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Evgeniy V. Zhilyaev, MD, PhD, Professor of the Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Chief Physician of «European Medical Center» (Moscow, Russia)

Pavel R. Kamchatnov, MD, PhD, Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery of the Faculty Therapy, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Alesya A. Klimenko, MD, PhD, Associate Professor, Head of the Acad. A. I. Nesterov of Faculty Therapy, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Natalia P. Kutishenko, MD, PhD, Head of the Laboratory of Pharmacoepidemiological Research, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Oleg S. Levin, MD, PhD, Professor, Head of Department of Neurology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Olga M. Lesnyak, MD, PhD, Professor, Professor of Department of Family Medicine, I. I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Alexander M. Lila, MD, PhD, Professor, Institute of Postgraduate Education, V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Mekhman N. Mamedov, MD, PhD, Professor, Head of Laboratory for Development of Inter-disciplinary Approach to Prevention of Chronic Non-infectious Diseases, National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Mikhail Yu. Martynov, MD, PhD, Professor of Department of Neurology and Neurosurgery, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Vsevolod B. Matveyev, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, Member of the EAU Group on Guidelines on Treatment of Prostate Cancer, President of the Russian Association of Oncological Urology, Deputy Director for Science and Innovation of the Executive Office, Head of the Urology Department of the Research Institute of Clinical Oncology N. N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology (Moscow, Russian Federation)

Oleko D. Mishnev, MD, PhD, Professor, Head of the Pathology Anatomy, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Svetlana E. Myasoyedova, MD, PhD, Professor, Head of Department of Therapy and Endocrinology of the Faculty of Further Vocational Education of Teachers, Ivanovo State Medical Academy (Ivanovo, Russia)

Dmitry A. Napalkov, MD, PhD, Professor of Faculty Therapy Department No 1 of Therapeutic Faculty, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russian Federation (Moscow, Russia)

Evgeniy L. Nasonov, MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Svetlana I. Ovcharenko, MD, PhD, Professor of Faculty Therapy Department No 1 of the Therapeutic Faculty, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Vyacheslav S. Pronin, MD, PhD, Director of Clinic of Endocrinology of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Mikhail P. Savenkov, MD, PhD, Professor, Head of Department of Clinical Functional Diagnostics with the Course of Functional Diagnostics in Pediatrics of the Faculty of Improvement of Doctors (Moscow, Russia)

Vladimir P. Tyurin, MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Chief General Practitioner, Deputy Head of Department of Internal Diseases of the Institute of Improvement of Doctors, N. I. Pirogov National Medical and Surgery Center of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Irina V. Khamaganova, MD, PhD, Professor of Department of Skin Diseases and Cosmetology of Additional Professional Education, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Tatiana M. Chernykh, MD, PhD, Professor, Head of Department of Hospital Therapy and Endocrinology, N. N. Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Voronezh, Russia)

Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the Institute of Diabetes, Endocrinology Research Center of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Valeriy Yu. Shilo, PhD, Associate Professor of the Department of Nephrology, A. I. Evdokimov Moscow State Medical and Dentistry University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Vladimir V. Yakusevich, MD, PhD, Professor of Department of Clinical Pharmacology with a course of the Institute of Postgraduate Education, Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Yaroslavl, Russia)

Sergey S. Yakushin, MD, PhD, Professor, Head of Department of Hospital Therapy with the Course of Polyclinic Therapy, I. P. Pavlov Ryazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Ryazan, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Armine A. Aroyan, PhD, Professor, Head of the Department of Rheumatology of the Medical Center EREBUNI, Head of the Department of Rheumatology of the National Institute of Health, Acad. S. H. Avdalbekyan of the Ministry of Health of Armenia (Yerevan, Republic of Armenia)

Tatiana L. Vinogradova, MD, PhD, Professor, Honored Teacher of the Russian Federation, Acad. A. I. Nesterov of Faculty Therapy, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Maik Gollasch, MD, PhD, Professor, Department of Nephrology and Intensive Care Unit, Berlin Humboldt University (Berlin, Germany)

Liliana G. Groppa, MD, PhD, Professor, Head, Department of Rheumatology and Nephrology, Chisinau state N. Testemitanu University of Medicine and Pharmacy (Kishinyov, Republic of Moldova)

Nadir Ismail oghy Guseinov, MD, PhD, Professor, Department of Physiotherapy and Sports Medicine, Azerbaijan Medical University, Principal Physician Rheumatological Center «AYAN», Ministry of Health of the Republic of Azerbaijan (Baku, Republic of Azerbaijan)

Leonid B. Lazebnik, MD, PhD, Professor, Department of polyclinic Therapy, A. I. Evdokimov Moscow State Medical and Dentistry University of the Ministry of Health of Russia, President of the Scientific Society of Gastroenterologists of Russia (Moscow, Russia)

Vadim I. Mazurov, MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of E. E. Eichwald Department of Therapy and Rheumatology, I. I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Vyacheslav Yu. Mareyev, MD, PhD, Professor, Deputy Vice-rector, M. V. Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia)

Elena E. Myasoedova, MD, PhD, Department of Rheumatology, Mayo Medical School (Rochester, Minnesota, USA)

Vladimir B. Ponomarev, MD, PhD, Department of Radiology Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (New York, USA)

Ivan S. Stilidi, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor and Director of N. N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Head of the Department of Abdominal Oncology, N. N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Chief Freelance Oncologist, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russian Federation)

Rumen Stoilov, MD, PhD, Professor, Department of Rheumatology, St. Ivan Rilski University Hospital (Sofia, Bulgaria)

SCIENTIFIC EDITORS

Natalia A. Demidova, PhD, Associate Professor Acad. A. I. Nesterov of Faculty Therapy, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Arfenya E. Karamova, PhD, Lead Researcher of the Scientific Division, Research State Scientific Center of Dermatology and Cosmetology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОР

- А.Н. Паюдис, О.А. Ефремова, Л.А. Камышникова, Ю.С. Павлова, О.В. Дудченко,
И.И. Хамнагадаев, Т.П. Голивец*
**Влияние ингибиторов SGLT2 на течение хронической сердечной недостаточности
у больных сахарным диабетом 2-го типа. 10**
- Р.А. Бредихин, Р.В. Ахметзянов, Р.Н. Хайруллин*
**Расширение возможностей лечения и профилактики венозных тромбозных осложнений
у пациентов с онкологическими заболеваниями.
Роль пероральных антикоагулянтов 17**
- Н.А. Шостак, Д.Ю. Андрияшкина, А.С. Дворников, Н.М. Бабадаева, Д.В. Сомов*
**Ингибитор интерлейкина 17А секукиумаб в лечении пациентов
с псориатическим артритом 27**

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

- Ю.А. Сафонова, Н.В. Торопцова*
Частота и факторы риска саркопении у людей старших возрастных групп 40
- А.А. Богданова, А.А. Сагателян, М.Ю. Гиляров, Е.В. Константинова,
Е.С. Першина, А.В. Свет, Н.А. Шостак*
**Факторы прогрессирования атеросклероза сонных артерий у пациентов
с острым коронарным синдромом старческого возраста 48**

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

- В.Г. Самодай, Д.И. Варфоломеев, В.П. Кузнецова, М.И. Рыльков*
**Комплексное консервативное лечение пациентов как возможная альтернатива
хирургическому подходу в трудных ортопедических ситуациях 58**

КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ, СОВЕЩАНИЯ

- Тезисы призеров конкурса молодых ученых и студентов X Всероссийской
научно-практической конференции «Нестеровские чтения» 21 мая 2022 г. 64**

CONTENTS

REVIEW

- A.N. Payudis, O.A. Efremova, L.A. Kamyshnikova, Iu.S. Pavlova, O.V. Dudchenko, I.I. Khamnagadaev, T.P. Golivets*
Effect of SGLT2 inhibitors on the course of chronic heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus10
- R.A. Bredikhin, R.V. Akhmetzyanov, R.N. Khayrullin*
Expanding the possibilities of treatment and prevention of venous thromboembolic complications in cancer patients. The role of oral anticoagulants17
- N.A. Shostak, D.Y. Andriyashkina, A.S. Dvornikov, N.M. Babadaeva, D.V. Somov*
Interleukin 17A inhibitor secukinumab in the treatment of patients with psoriatic arthritis.27

ORIGINAL INVESTIGATION

- Yu.A. Safonova, N.V. Toroptsova*
Frequency and risk factors of sarcopenia in the elderly people40
- A.A. Bogdanova, A.A. Sagatelyan, M.Yu. Gilyarov, E.V. Konstantinova, E.S. Pershina, A.V. Svet, N.A. Shostak*
Factors of progression of atherosclerosis in the carotid arteries in elderly patients with acute coronary syndrome48

PHARMACOTHERAPY

- V.G. Samoday, D.I. Varfolomeev, V.P. Kuznetsova, M.I. Rylkov*
Comprehensive conservative treatment as a possible alternative to surgery in difficult orthopedic situations58

CONFERENCES, SYMPOSIUMS, MEETINGS

- Theses of the winners of the competition of young scientists and students of the X All-Russian Scientific and Practical Conference "Nesterov Readings" May 21, 2022**64

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2022-16-2-K656>

ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРОВ SGLT2 НА ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

А.Н. Паюдис, О.А. Ефремова, Л.А. Камышникова, Ю.С. Павлова, О.В. Дудченко, И.И. Хамнагадаев, Т.П. Голивец

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»; Россия, 308015 Белгородская область, Белгород, ул. Победы, 85

Контакты: Алексей Николаевич Паюдис alekseipau@yandex.ru

Сахарный диабет – это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при сахарном диабете сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов. Сахарный диабет посредством глюкозотоксического действия, влияния на гиперлипидемию и коагуляцию крови, нарушения автономной регуляции сердца и ряда других механизмов оказывает значительное влияние на формирование хронической сердечной недостаточности и является одним из ее значимых факторов риска. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера типа 2 (SGLT2) – это недавно появившийся класс противодиабетических препаратов, действующих посредством подавления реабсорбции глюкозы в почках. Существующие исследования эффективности и безопасности данных препаратов показали, что они обладают не только противодиабетическим, но и выраженным органопротективным, в особенности кардиопротективным, эффектом. Сегодня считается, что основная причина, ведущая к этому, лежит в уменьшении реабсорбции натрия в почках, уменьшении содержания внутриклеточных кальция и натрия, увеличении концентрации кальция в митохондриях. Также рассматриваются роль кетогенного действия этих препаратов, их влияние на окислительный стресс и процессы воспаления и фиброза в миокарде. К наиболее частым побочным эффектам ингибиторов SGLT2 относят инфекции мочевыводящих путей и половых органов, зугликемический кетоацидоз. Другие возможные побочные эффекты включают повышение риска ампутаций нижних конечностей, гангрену Фурнье, рак груди у женщин, рак мочевого пузыря у мужчин, ортостатическую гипотензию и острое почечное повреждение, повышенную склонность к переломам. Большинство побочных эффектов можно избежать благодаря адекватному обучению пациента и оценке факторов риска и противопоказаний перед началом применения препаратов. Несмотря на явную необходимость дополнительных исследований ингибиторов SGLT2, их широкое применение положительным образом скажется на здоровье популяции пациентов, страдающих сахарным диабетом.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, хроническая сердечная недостаточность, ингибиторы SGLT2, канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин, кардиопротекция, нефропротекция, кетоацидоз, натрийурез, побочные эффекты ингибиторов SGLT2

Для цитирования: Паюдис А.Н., Ефремова О.А., Камышникова Л.А. и др. Влияние ингибиторов SGLT2 на течение хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2-го типа. Клиницист 2022;16(2):10–6. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2022-16-2-K656>

Effect of SGLT2 inhibitors on the course of chronic heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus

A.N. Payudis, O.A. Efremova, L.A. Kamyshnikova, Yu.S. Pavlova, O.V. Dudchenko, I.I. Khamnagadaev, T.P. Golivets

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Belgorod State University”; 85 Pobedy Street, Belgorod, the Belgorod region, 308015, Russia

Contacts: Alexey Nikolaevich Payudis alekseipau@yandex.ru

Diabetes mellitus (DM) is a group of metabolic diseases characterized by chronic hyperglycemia, which is the result of impaired insulin secretion, insulin action, or both. Chronic hyperglycemia in diabetes is accompanied by damage, dysfunction, and failure of various organs, especially the eyes, kidneys, nerves, heart, and blood vessels. Diabetes mellitus plays a significant role in the formation and is one of the significant risk factors for the development of chronic heart failure (CHF) through its glucose toxic effect, the effect on hyperlipidemia and blood coagulation, impaired autonomic regulation of the heart and a number of other mechanisms. Sodium-glucose cotransporter type 2 (SGLT2) inhibitors are a recently emerging class of antidiabetic drugs that act by inhibiting the reabsorption of glucose in the kidneys. Existing studies of the efficacy and safety of these drugs have shown that they have not only antidiabetic, but also a pronounced organoprotective, especially cardioprotective effect. Today it is believed that the main reason leading to this lies in a decrease in sodium reabsorption in the kidneys, a decrease in the content of intracellular calcium and sodium, and an increase in the concentration of calcium in mitochondria. The role of the ketogenic action of these drugs, their effect on oxidative stress and the processes of inflammation and fibrosis in the myocardium is also considered. The most common side effects of SGLT2 inhibitors include urinary tract and genital infections, euglycemic ketoacidosis. Other possible side effects include an increased risk of lower limb amputations, Fournier gangrene, breast cancer in women, bladder cancer in men, orthostatic hypotension and acute kidney injury, and an increased tendency to fracture. Most side effects can be avoided through adequate patient education and assessment of risk factors and contraindications before starting the use of drugs. Despite the clear need for more research on SGLT2 inhibitors, their widespread use will positively affect the health of the diabetic patient population.

Keywords: type 2 diabetes, chronic heart failure, SGLT2 inhibitors, canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, cardio-protection, nephroprotection, ketoacidosis, natriuresis, side effects of SGLT2 inhibitors

For citation: Payudis A.N., Efremova O.A., Kamyshnikova L.A. et al. Effect of SGLT2 inhibitors on the course of chronic heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus. *Klinisist = The clinician* 2022;16(2):10–6. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2022-16-2-K656>

Введение

Основными биологическими процессами, характеризующими хроническую сердечную недостаточность (ХСН), являются системное воспаление, накопление эпикардиальной жировой ткани, коронарная микроциркуляторная разреженность, миокардиальный фиброз и ригидность сосудов, возникающие в результате нарушения растяжимости левого желудочка и аорты (особенно в сочетании с нарушением функции клубочков и задержкой натрия) [1–3]. Сахарный диабет (СД) – важный фактор риска развития ХСН. Сочетание ХСН и СД у больных ведет к ухудшению качества и снижению продолжительности их жизни, увеличению числа необходимых госпитализаций по поводу ХСН. В связи с этим растет необходимость выявления новых методов лечения диабета, способных предотвратить или замедлить развитие ХСН. Исследования инновационных препаратов из группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера типа 2 (SGLT2) выявили, что данные препараты обладают значительным органопротективным эффектом, наиболее выраженным относительно кардио- и нефропротекции.

Цель работы – обзор существующей информации о кардиопротективном влиянии ингибиторов SGLT2, их способности замедлять развитие ХСН при СД, механизмах осуществления кардиопротективного действия, эффективности и влиянии на другие органы и системы, побочных эффектах и безопасности. Поиск проводился по базам PubMed, eLibrary, Киберленинка.

Механизмы, приводящие к формированию ХСН у пациентов, страдающих сахарным диабетом

Согласно существующим исследованиям, СД является значимым фактором риска развития или усугубления течения ХСН (особенно на фоне абдоминального ожирения), а пациенты, страдающие сочетанием ХСН и сахарного диабета 2-го типа (СД2), чаще нуждаются в госпитализациях по поводу ХСН, чем пациенты без СД2. В частности, было показано, что при СД2 риск развития ХСН повышается в 1,7–3,3 раза, более того, отмечается линейная зависимость между уровнями гликированного гемоглобина и формированием ХСН [4, 5].

Существует целый ряд механизмов, приводящих к формированию ХСН у пациентов, страдающих СД. Во-первых, это развитие эндотелиальной дисфункции, формирование микроангиопатии, усиление дислипидемии и гиперкоагуляции у данных пациентов [6]. Во-вторых, сюда можно отнести группу механизмов, включающую стойкую гипергликемию, декомпенсацию углеводного обмена, выраженную вариабельность гликемии и развитие диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии. Значительные колебания уровня гликемии осуществляют свою патологическую роль, вызывая острые и хронические нарушения обмена веществ на клеточном уровне, развивающиеся вследствие прямого глюкозотоксического действия глюкозы. Для кардиоваскулярной нейропатии характерно, в первую очередь, поражение парасимпатического отдела нервной системы, что в сочетании

с гиперактивацией симпатической нервной системы, свойственной для пациентов с СД2, приводит к усилению нагрузки на миокард, его дальнейшему повреждению и ремоделированию, а также провоцирует активацию нейрогуморальных механизмов, эффект которых заключается в усилении гликемии. Другим важным элементом в развитии поражения миокарда является гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Изменения, вызванные совместным действием вышеперечисленных факторов, принято называть диабетической кардиомиопатией. Для нее характерны повышение массы миокарда левого желудочка, увеличение толщины стенок и объемов камер сердца, миокардиальный фиброз и внутриклеточное накопление липидов.

Препараты группы ингибиторов SGLT2

Учитывая распространенность СД в популяции, а также вышеуказанные его эффекты на риски, связанные с развитием ХСН, и, как следствие, снижение продолжительности, качества жизни и повышение затрат ресурсов здравоохранения, необходимо искать новые терапевтические подходы, позволяющие предупредить или замедлить развитие уже сформировавшейся ХСН у пациентов, страдающих СД.

В этом свете все большее внимание привлекают препараты группы ингибиторов SGLT2, осуществляющие фармакологический эффект ингибированием белка-транспортера глюкозы SGLT2 в проксимальном канальце нефрона, что ведет к развитию глюкозурии, посредством которой и достигается гипогликемический эффект [7], и увеличению выделения мочевой кислоты, что также может иметь кардиопротективный эффект, поскольку выявлялись связи повышения уровня мочевой кислоты и поражения сердечно-сосудистой системы [8].

Данные об эффективности ингибиторов SGLT2 при патологии различных органов и систем

На данный момент ведется исследование потенциальных положительных эффектов препаратов данной группы на различные органы и системы. Так, уже появляются первые экспериментальные данные о том, что посредством антиоксидантного действия ингибиторы SGLT2 могут оказывать положительное воздействие на развитие неалкогольной жировой болезни печени, нефропатии, заболеваний нервной системы и онкозаболеваний, осуществлять кардиопротективное действие [9, 10]. Также предполагается наличие такого эффекта, как снижение инсулинорезистентности тканей и улучшение функции β -клеток поджелудочной железы [11]. В частности, в скандинавском когортном исследовании сравнивались пациенты, принимавшие ингибиторы SGLT2 и ингибиторы дипептидилпептидазы 4. В результате было выявлено значимое снижение числа госпитализаций по поводу ХСН и нежелательных

явлений со стороны почек (отношение рисков (ОР) 0,41; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,32–0,52), случаев, когда была необходима трансплантация почки (ОР 0,32; 95 % ДИ 0,22–0,47), среди пациентов, принимавших ингибиторы SGLT2, в сравнении с контрольной группой [12]. Другое исследование показало снижение риска прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) до терминальной стадии (ОР 0,47; 95 % ДИ 0,34–0,65) и снижение смертности от всех причин (ОР 0,82; 95 % ДИ 0,73–0,93) при приеме блокаторов SGLT2 в большей степени, чем в случае приема других противодиабетических препаратов [13]. Большей выраженности нефропротективного действия удавалось добиться, комбинируя прием этих препаратов с другими, например ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ): снижение альбуминурии на 33,2 % (95 % ДИ 45,4–18,2) при использовании дапаглифлозина в комбинации с иАПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина II [14]. В основе нефропротективного действия сейчас рассматривается ряд механизмов, таких как снижение внутриклубочкового давления, легкое кетогенное действие (клетки почек поглощают кетоны как энергетический субстрат), усиление натрийуреза и, как следствие, гиповолемический эффект, большая чувствительность к диуретикам, уменьшение энергозатрат на реабсорбцию глюкозы и натрия [15].

Эффективность ингибиторов SGLT2 в предотвращении сердечно-сосудистой патологии

Уже существует целый ряд клинических исследований, показывающих, что применение ингибиторов SGLT2 у пациентов с СД2 ведет к снижению частоты наступления нежелательных сердечно-сосудистых событий и смертей как при сравнении с группой плацебо [16–18], так и при оценке их одновременного применения с другими препаратами. Например, было выявлено снижение риска развития значимых сердечно-сосудистых событий как при приеме блокаторов SGLT2 в комбинации с метформином, так и без него (ОР 0,93; 95 % ДИ 0,87–1,00 и ОР 0,82; 95 % ДИ 0,71–0,96 соответственно), а также риска ХСН и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин (ОР 0,79; 95 % ДИ 0,73–0,86 и ОР 0,74; 95 % ДИ 0,63–0,87) [19]. Подтверждение эффективности этих препаратов можно найти и в вышеданных недавно метаанализах. В частности, было показано, что у группы пациентов, принимавших ингибиторы SGLT2, по сравнению с контрольной группой требовались госпитализации по поводу сердечной недостаточности в 11 % случаев против 16 %, а смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и от общих причин снизилась на 2 % (9 против 11 % и 11 против 13 % соответственно). Однако к интерпретации подобных результатов следует относиться с большой осторожностью, так как часть авторов признают получение

финансирования со стороны фармацевтических компаний [20]. Другое когортное корейское исследование, в котором выполнялось сравнение эффектов ингибиторов SGLT2 и препаратов группы глиптинов, показало снижение числа госпитализаций, связанных с сердечной недостаточностью (ОР 0,86; 95 % ДИ 0,76–0,97; $p = 0,017$), снижение смертности от общих причин (ОР 0,85; 95 % ДИ 0,75–0,98; $p = 0,024$) и инсультов (ОР 0,86; 95 % ДИ 0,77–0,97; $p = 0,010$) и отсутствие влияния на риск инфаркта миокарда [21]. Исходя из благоприятного влияния блокаторов SGLT2, данные препараты возможно рассматривать как рекомендуемые для пациентов с поражениями сердечно-сосудистой системы [22].

Предполагаемые механизмы действия ингибиторов SGLT2

Предполагаемый на сегодня механизм, посредством которого препараты данной группы защищают сердечно-сосудистую систему, заключается в нескольких исследуемых на данный момент эффектах. Первоначально предполагалось, что значимую роль играет снижение уровня гликированного гемоглобина и массы тела. В первые недели приема блокаторов SGLT2 отмечалось снижение массы тела в среднем на 2–3 кг. Начиная примерно с 6-го месяца у большинства пациентов она устанавливалась в одном значении. Однако клинические испытания показали, что эти изменения не оказывают достаточного эффекта на течение ХСН. Также потенциально значимую роль может играть способность ингибиторов SGLT2 влиять на липидный профиль, что выражается в незначительном снижении уровней липопротеидов низкой плотности и триглицеридов и повышении уровня липопротеидов высокой плотности. Сообщалось об их способности незначительно снижать уровень артериального давления (на 3,76 мм рт. ст. — систолического и на 1,83 мм рт. ст. — диастолического). Тем не менее вышеперечисленные механизмы нельзя считать основными: хотя они и могут оказывать положительное влияние, оно ограничено и, более того, еще не было в полной мере изучено и подтверждено. На этом фоне куда значительно более выглядит опосредованное кардиопротективное влияние, достигающееся за счет нефропротективного эффекта и снижения скорости прогрессирования ХБП, которая является значимым фактором риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Большее значение сегодня придается воздействию данных препаратов на натрийурез. В нормальных условиях через SGLT2 реабсорбируется примерно 5 % натрия. Эти значения повышаются в условиях гипергликемии. Блокирование SGLT2 ведет к уменьшению реабсорбции натрия и объемов циркулирующей жидкости, тем самым снижая преднагрузку на сердце. Это ведет к уменьшению давления наполнения желудочков и постнагрузки, что через снижение артериального

давления и жесткости артерий улучшает субэндокардиальный кровоток. В исследованиях на животных моделях было выявлено, что применение SGLT2-блокаторов вело к уменьшению концентраций внутриклеточных кальция и натрия и увеличению концентрации кальция в митохондриях, что снижает риски смерти от сердечно-сосудистых причин и сердечной недостаточности. Другим предполагаемым механизмом является увеличение продукции кетонов, которые потребляются миокардом в качестве энергетического субстрата, что ведет к повышению гематокрита и увеличению доставки кислорода к миокарду. Помимо перечисленного, в исследованиях на животных было выявлено, что применение блокаторов SGLT2 вело к уменьшению фиброза, окислительного стресса и воспаления в миокарде, увеличению биодоступности оксида азота для эндотелия, улучшению диастолической функции левого желудочка, однако механизмы, приводящие к этому, на данный момент не ясны и требуют дополнительного изучения [23, 24]. Дополнительным положительно влияющим на сердечно-сосудистые исходы фактором выступает собственно противодиабетическое действие ингибиторов SGLT2: благодаря достижению нормогликемии уменьшается прямое токсическое действие глюкозы на клетки.

Побочные эффекты ингибиторов SGLT2

Потенциальные побочные эффекты ингибиторов SGLT2 на данный момент также являются предметом активных исследований. Сейчас к наиболее вероятным и частым побочным эффектам следует отнести инфекции мочевыводящих путей и половых органов (канаглифлозин, дапаглифлозин и эмпаглифлозин), а также эугликемический кетоацидоз (канаглифлозин и дапаглифлозин). Риск кетоацидоза выше, чем при приеме препаратов сульфонилмочевины, также он выше у пациентов, которые ранее получали инсулин или уже переносили кетоацидоз [25]. При исследовании других возможных побочных эффектов было выявлено, что пациенты, принимавшие ингибиторы SGLT2, чаще сталкивались с необходимостью ампутации нижних конечностей, причины чего до конца не ясны (эмпаглифлозин, канаглифлозин, эртуглифлозин [26]). Также среди побочных эффектов отмечали гангрену Фурнье, рак груди у женщин, рак мочевого пузыря у мужчин, ортостатическую гипотензию и острое почечное повреждение (канаглифлозин, дапаглифлозин). Хотя онкобезопасность препаратов этой группы уже относительно доказана, достоверных и четких исследований в этом направлении пока недостаточно, а результаты некоторых из них иногда противоречивы, в частности, в одних упоминается, что выявлялась связь приема эмпаглифлозина с раком мочевого пузыря, другие исследования ее отрицают [27–30]. Также среди пациентов, принимающих препараты группы блокаторов SGLT2, была замечена повышенная склонность

к переломам. Согласно исследованиям, к наиболее вероятным причинам следует отнести возможность изменения метаболизма костной ткани (изменение микроархитектоники и минеральной плотности костной ткани) вследствие влияния на обмен кальция и фосфатов (препараты группы блокаторов SGLT2 усиливают выделение хлоридов, калия, магния, фосфатов и кальция с мочой). Пока что не представляется возможным окончательно утвердить, является ли это побочное явление типичным для всей группы препаратов или только отдельных ее представителей [31, 32].

Меры профилактики побочных эффектов ингибиторов SGLT2

Имеющиеся на текущий момент данные о побочных эффектах говорят о необходимости тщательного исследования влияния данных препаратов на организм. Части побочных эффектов можно избежать или значительно уменьшить вероятность их развития путем внимательной оценки факторов риска, противопоказаний и инструктирования пациента. В частности, рекомендуется перед назначением препаратов описать пациенту их потенциальную пользу, часто и редко встречающиеся побочные эффекты, правила ухода за ногами (соблюдение гигиены, контроль цвета и целостности кожных покровов), рекомендовать употребление достаточных объемов жидкости, чтобы избежать дегидратации (если к этому нет противопоказаний).

Также проинструктировать пациента о том, как избежать кетоацидоза: сообщить о факторах риска кетоацидоза; рекомендовать избегать дегидратации, сильной утомляемости; отслеживать возникновение диареи, боли в животе, тошноты, рвоты, лихорадки; обращаться к лечащему врачу при возникновении симптомов простудных заболеваний, а также при невозможности поддерживать распорядок приемов пищи на фоне инсулинотерапии. Важно помнить, что следует уделить особое внимание пациентам из менее благополучных слоев населения в связи с их склонностью недостаточно следить за состоянием своего здоровья [33, 34].

Заключение

Учитывая рост распространенности СД2 среди населения, его связь с развитием поражений сердечно-сосудистой системы, уменьшением качества и продолжительности жизни населения и ростом расходов на здравоохранение, необходимо привлечение новых медицинских решений в борьбе с ним. На общем фоне выгодно смотрятся препараты группы ингибиторов SGLT2, которые характеризуются не только гипогликемическим, но и значимым органопротективным эффектом, реализуемым посредством сразу нескольких механизмов. Не оставляет сомнений факт необходимости активного применения и дальнейшего изучения эффектов и клинической безопасности ингибиторов SGLT2.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й выпуск. Сахарный диабет 2019;22(1S1): 1–144. DOI: 10.14341/DM221S1
Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y. et al. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. 9th edition. Saharnyi diabet = Diabetes mellitus 2019;22(1S1): 1–144. (In Russ.). DOI: 10.14341/DM221S1
- Ефремова О.А., Камышникова Л.А. Современные подходы к лечению хронической сердечной недостаточности. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация 2009;67(12):11–24.
Efremova O.A., Kamyshnikova L.A. Modern approaches to the treatment of chronic heart failure. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Medicina. Farmaciya = Belgorod State University Scientific Bulletin: Medicine. Pharmacy 2009;67(12):11–24. (In Russ.).
- Камышникова Л.А., Ефремова О.А. Структурно-функциональные изменения миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью при лечении спиронолактоном. Клиническая медицина 2012;90(5):25–8.
Kamyshnikova L.A., Efremova O.A. Structural and functional changes in the myocardium in patients with chronic heart failure in the treatment of spironolactone. Klinicheskaya medicina = Clinical medicine 2012;90(5):25–8. (In Russ.).
- Jia G., Hill M.A., Sowers J.R. Diabetic cardiomyopathy: an update of mechanisms contributing to this clinical entity. Circ Res 2018;122(4):624–38. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311586
- Гостева Е.В. Гендерные особенности метаболических нарушений у пожилых больных с сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса. Научные результаты биомедицинских исследований 2020;6(2):249–60.
DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-2-0-9
Gosteva E.V. Gender features of metabolic disorders in elderly patients with heart failure with mid-range ejection fraction. Nauchnye rezultaty biomeditsinskih issledovaniy = Research Results in Biomedicine 2020;6(2):249–60. (In Russ.). DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-2-0-9
- Марданов Б.У., Корнеева М.Н., Ахмедова Э.Б. Сердечная недостаточность и сахарный диабет: отдельные вопросы этиопатогенеза, прогноза и лечения. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(6):743–8. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-743-748
Mardanov B.U., Korneeva M.N., Akhmedova E.B. Heart failure and diabetes mellitus: selected issues of etiology and pathogenesis, prognosis and treatment. Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2016;12(6): 743–8. (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-743-748
- Lan N.S.R., Fegan P.G., Yeap B.B. et al. The effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on left ventricular function:

- current evidence and future directions. *ESC Heart Fail* 2019;6(5):927–35. DOI: 10.1002/ehf2.12505
8. Lytvyn Y., Škrtić M., Yang G.K. et al. Glycosuria-mediated urinary uric acid excretion in patients with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Am J Physiol Renal Physiol* 2015;308(2):F77–83. DOI: 10.1152/ajprenal.00555.2014
9. Tsai K.F., Chen Y.L., Chiou T.T. et al. Emergence of SGLT2 inhibitors as powerful antioxidants in human diseases. *Antioxidants (Basel)* 2021;10(8):1166. DOI: 10.3390/antiox10081166
10. Nespoux J., Patel R., Zhang H. et al. Gene knockout of the Na⁺-glucose cotransporter SGLT2 in a murine model of acute kidney injury induced by ischemia-reperfusion. *Am J Physiol Renal Physiol* 2020;318(5):F1100–12. DOI: 10.1152/ajprenal.00607.2019
11. Kaneto H., Obata A., Kimura T. et al. Unexpected pleiotropic effects of SGLT2 inhibitors: pearls and pitfalls of this novel antidiabetic class. *Int J Mol Sci* 2021;22(6):3062. DOI: 10.3390/ijms22063062
12. Pasternak B., Wintzell V., Melbye M. et al. Use of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors and risk of serious renal events: Scandinavian cohort study. *BMJ* 2020;369:m1186. DOI: 10.1136/bmj.m1186
13. Koh E.S., Han K., Nam Y.S. et al. Renal outcomes and all-cause death associated with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL 3 Korea). *Diabetes Obes Metab* 2021;23(2):455–66. DOI: 10.1111/dom.14239
14. Zou H., Zhou B., Xu G. SGLT2 inhibitors: a novel choice for the combination therapy in diabetic kidney disease [published correction appears in *Cardiovasc Diabetol*. 201;17(1):38]. *Cardiovasc Diabetol* 2017;16(1):65. DOI: 10.1186/s12933-017-0547-1
15. Салухов В.В., Халимов Ю.Ш., Шустов С.Б. и др. Ингибиторы SGLT2 и почки: механизмы и основные эффекты у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет* 2020;23(5): 475–91. DOI: 10.14341/DM12123
- Salukhov V.V., Khalimov Yu.S., Shustov S.B. et al. SGLT2 inhibitors and kidneys: mechanisms and main effects in diabetes mellitus patients. *Saharnyj diabet = Diabetes mellitus* 2020;23(5):475–91. (In Russ.). DOI: 10.14341/DM12123
16. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P. et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380(4):347–57. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389
17. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M. et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373(22):2117–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720
18. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W. et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377(7):644–57. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925
19. Neuen B.L., Arnott C., Perkovic V. et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors with and without metformin: a meta-analysis of cardiovascular, kidney and mortality outcomes. *Diabetes Obes Metab* 2021;23(2):382–90. DOI: 10.1111/dom.14226
20. Gager G.M., Gelbenegger G., Jilma B. et al. Cardiovascular outcome in patients treated with SGLT2 inhibitors for heart failure: a meta-analysis. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:691907. DOI: 10.3389/fcvm.2021.691907
21. Han S.J., Ha K.H., Lee N. et al. Effectiveness and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors compared with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in older adults with type 2 diabetes: a nationwide population-based study. *Diabetes Obes Metab* 2021;23(3):682–91. DOI: 10.1111/dom.14261
22. Zhang X.L., Zhu Q.Q., Chen Y.H. et al. Cardiovascular safety, long-term noncardiovascular safety, and efficacy of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: A systemic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *J Am Heart Assoc* 2018;7(2):e007165. DOI: 10.1161/JAHA.117.007165
23. Lytvyn Y., Bjornstad P., Udell J.A. et al. Sodium glucose cotransporter-2 inhibition in heart failure: potential mechanisms, clinical applications, and summary of clinical trials. *Circulation* 2017;136(17):1643–58. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030012
24. Durante W., Behnammanesh G., Peyton K.J. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on vascular cell function and arterial remodeling. *Int J Mol Sci* 2021;22(16):8786. DOI: 10.3390/ijms22168786
25. Wang L., Voss E.A., Weaver J. et al. Diabetic ketoacidosis in patients with type 2 diabetes treated with sodium glucose co-transporter 2 inhibitors versus other antihyperglycemic agents: an observational study of four US administrative claims databases. *Pharmacoeconom Drug Saf* 2019;28(12):1620–28. DOI: 10.1002/pds.4887
26. Donnan J.R., Grandy C.A., Chibrikov E. et al. Comparative safety of the sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2019;9(1):e022577. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-022577
27. Tentolouris A., Vlachakis P., Tzeravini E. et al. SGLT2 inhibitors: a review of their antidiabetic and cardioprotective effects. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16(16):2965. DOI: 10.3390/ijerph16162965
28. Pelletier R., Ng K., Alkabbani W. et al. Adverse events associated with sodium glucose co-transporter 2 inhibitors: an overview of quantitative systematic reviews. *Ther Adv Drug Saf* 2021;12:2042098621989134. DOI: 10.1177/2042098621989134
29. Shi F.H., Li H., Shen L. et al. Appraisal of non-cardiovascular safety for sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *Front Pharmacol* 2019;10:1066. DOI: 10.3389/fphar.2019.01066
30. Берштейн Л.М. Модифицируется ли онкологическая заболеваемость под влиянием ингибиторов SGLT2? *Сахарный диабет* 2019;22(4):399–402. DOI: 10.14341/DM10119
- Berstein L.M. Is cancer incidence modified by SGLT2 inhibitors? *Saharnyj diabet = Diabetes mellitus*. 2019;22(4):399–402. (In Russ.). DOI: 10.14341/DM10119
31. Ye Y., Zhao C., Liang J. et al. Effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on bone metabolism and fracture risk. *Front Pharmacol* 2019;9:1517. DOI: 10.3389/fphar.2018.01517
32. Cianciolo G., De Pascalis A., Gasperoni L. et al. The off-target effects, electrolyte and mineral disorders of SGLT2i. *Molecules* 2020;25(12):2757. DOI: 10.3390/molecules25122757
33. Dashora U., Gregory R., Winocour P. et al. Association of British Clinical Diabetologists (ABCD) and Diabetes UK joint position statement and recommendations for non-diabetes specialists on the use of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors in people with type 2 diabetes (January 2021). *Clin Med (Lond)* 2021;21(3):204–10. DOI: 10.7861/clinmed.2021-0045
34. Погурельская Е.П., Дудченко О.В., Ефремова О.А. и др. При-
верженность лекарственной терапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, перенесших мозговой инсульт. На-
учные ведомости Белгородского государственного
университета. Серия: Медицина. Фармация. 2019;42(1):65–72.
DOI: 10.18413/2075-4728-2019-42-1-65-72
- Pogurelskaya O.P., Dudchenko O.V., Efremova O.A. et al. Study
of the adherence of medicinal therapy patients with cardiovascular
diseases and cerebral brain stroke. *Nauchnye vedomosti
Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Medicina.
Farmaciya = Belgorod State University Scientific Bulletin:
Medicine, Pharmacy* 2019;42(1):65–72. (In Russ.).
DOI: 10.18413/2075-4728-2019-42-1-65-72

Вклад авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

А.Н. Паюдис: разработка концепции и дизайна исследования, обзор литературы, перевод литературы, написание статьи;

О.А. Ефремова: написание статьи, обзор литературы;

Л.А. Камышникова: научная консультация, обзор литературы;

Ю.С. Павлова: научное редактирование статьи, перевод литературы;

О.В. Дудченко: научное редактирование статьи;

И.И. Хамнагадаев: научное редактирование статьи;

Т.П. Голивец: научная консультация статьи.

Authors' contributions

All authors made a significant contribution to preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

A.N. Payudis: development of the concept and design of the study, literature review, translation of literature, writing an article;

O.A. Efremova: article writing, literature review;

L.A. Kamyshnikova: scientific consultation, literature review;

Iu.S. Pavlova: scientific editing of the article, translation of literature;

O.V. Dudchenko: scientific editing of the article;

I.I. Khamnagadaev: scientific editing of the article;

T.P. Golivets: scientific consultation of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Н. Паюдис / A.N. Payudis: <https://orcid.org/0000-0002-3456-4782>

О.А. Ефремова / O.A. Efremova: <https://orcid.org/0000-0002-6395-1626>

Л.А. Камышникова / L.A. Kamyshnikova: <https://orcid.org/0000-0002-6129-0625>

Ю.С. Павлова / Iu.S. Pavlova: <https://orcid.org/0000-0001-9958-2917>

О.В. Дудченко / O.V. Dudchenko: <https://orcid.org/0000-0003-1706-6738>

И.И. Хамнагадаев / I.I. Khamnagadaev: <https://orcid.org/0000-0001-8541-0364>

Т.П. Голивец / T.P. Golivets: <https://orcid.org/0000-0002-5308-8072>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was conducted without sponsorship.

Статья поступила: 25.04.2022. Принята к публикации: 04.08.2022

Article submitted: 25.04.2022. Accepted for publication: 04.08.2022

РАСШИРЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ. РОЛЬ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

Р.А. Бредихин^{1,2}, Р.В. Ахметзянов^{1,2}, Р.Н. Хайруллин²

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 420012 Казань, ул. Бутлерова, 49;

²ГБУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр»; Россия, 420101 Казань, ул. Карбышева, 12а

Контакты: Роман Александрович Бредихин rbredikhin@mail.ru

Улучшение качества оказания помощи пациентам с онкологическими заболеваниями вследствие совершенствования методов химиолучевого лечения и оперативных вмешательств, доступности и модернизации диагностического потенциала сопровождается неуклонным ростом частоты венозных тромбоэмболических осложнений, которые занимают одно из лидирующих мест среди причин смерти. Пациенты с онкозаболеваниями подвержены различным факторам риска тромбоэмболических осложнений, которые обусловлены наличием злокачественного новообразования, вследствие развития множества коагуляционных аномалий, инициирующих не только повышенную тенденцию к возникновению тромбозов, но и склонность к кровотечениям.

Канцер-ассоциированные венозные тромбозы, вырастая из рамок определенных врачебных специальностей, выступают в качестве коморбидных патологических состояний, требующих междисциплинарного подхода в выработке рациональных способов профилактики и лечения. Совершенствование понимания патофизиологических механизмов развития венозных тромбозов у онкологических больных способствует развитию современных методов профилактики и лечения, среди которых главенствующая роль отводится антикоагулянтной терапии. Появление на фармацевтическом рынке оральных антикоагулянтов, эффективность и безопасность которых подтверждаются серией рандомизированных клинических исследований, открывает новые перспективы в улучшении качества жизни и долгосрочной выживаемости пациентов со злокачественными новообразованиями.

Ключевые слова: канцер-ассоциированный тромбоз, венозные тромбоэмболические осложнения, венозный тромбоз, тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, антикоагулянтная терапия, прямые оральные антикоагулянты, низкомолекулярные гепарины, онкологические заболевания

Для цитирования: Бредихин Р.А., Ахметзянов Р.В., Хайруллин Р.Н. Расширение возможностей лечения и профилактики венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с онкологическими заболеваниями. Роль пероральных антикоагулянтов. Клиницист 2022;16(2):17–26.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2022-16-2-K667>

Expanding the possibilities of treatment and prevention of venous thromboembolic complications in cancer patients. The role of oral anticoagulants

R.A. Bredikhin^{1,2}, R.V. Akhmetzyanov^{1,2}, R.N. Khayrullin²

¹Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia; 49 Butlerova St., Kazan, 420012, Russia;

²Interregional Clinical and Diagnostic Center; 12a Karbysheva St., Kazan, 420101, Russia

Contacts: Roman Aleksandrovich Bredikhin rbredikhin@mail.ru

Improving the quality of care for patients with oncological diseases due to the improvement of methods of chemoradiotherapy and surgical interventions, accessibility and modernization of diagnostic potential, is accompanied by a steady

increase in the frequency of venous thromboembolic complications, which occupy one of the leading places among the causes of death.

Patients with oncological diseases are subject to various risk factors for thromboembolic complications, which are caused by the presence of a malignant neoplasm, due to the development of many coagulation abnormalities, initiating not only an increased tendency to thrombosis, but also a tendency to bleeding. Cancer-associated venous thrombosis, growing out of the framework of certain medical specialties, act as comorbid pathological conditions that require an interdisciplinary approach in developing rational methods of prevention and treatment. Improving the understanding of the pathophysiological mechanisms of venous thrombosis in cancer patients contributes to the development of modern methods of prevention and treatment, among which anticoagulant therapy plays a dominant role. The appearance of oral anticoagulants on the pharmaceutical market, the effectiveness and safety of which is confirmed by a series of randomized clinical trials, opens up new prospects for improving the quality of life and long-term survival in patients with malignant neoplasms.

Keywords: cancer-associated thrombosis, venous thromboembolism, venous thrombosis, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, anticoagulant therapy, direct oral anticoagulants, low molecular weight heparins, oncological diseases

For citation: Bredikhin R.A., Akhmetzyanov R.V., Khayrullin N. Expanding the possibilities of treatment and prevention of venous thromboembolic complications in cancer patients. The role of oral anticoagulants. *Klinitsist = The clinician* 2022;16(2):17–26. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2022-16-2-K667>

Введение

Канцер-ассоциированный тромбоз (КАТ) — группа венозных тромбозных осложнений (ВТЭО) у больных со злокачественными новообразованиями, которая включает тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоз легочной артерии (ТЭЛА), а также тромбозы, обусловленные наличием центральных венозных катетеров [1]. Наиболее часто КАТ проявляется развитием ТГВ нижних конечностей, далее следуют ТГВ верхних конечностей, ТЭЛА, тромбозы поверхностных вен (ТФПВ) и тромбозы атипичных локализаций — сосудов головного мозга, подключичных, яремных и висцеральных (портальных, селезеночных, брыжеечных) вен. Необходимо отметить, что клиническими проявлениями КАТ также могут быть тромботический небактериальный эндокардит, различные системные коагулопатии в виде синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания и гемолитической тромботической микроангиопатии [2, 3].

Идиопатический венозный тромбоз может служить единственным клиническим симптомом недиагностированного рака [4]. Он проявляется у 10–20 % пациентов с последующим выявлением злокачественного новообразования в течение 6–12 мес [5].

Венозные тромбозные осложнения в когорте пациентов с онкозаболеваниями регистрируют до 7 раз чаще в сравнении с общей популяцией, при этом некоторые формы рака повышают риск тромбоза в 40–60 раз [6, 7]. Указанные осложнения, отягощая результаты противоопухолевой терапии, служат одними из основных причин летальных исходов у онкологических больных, увеличивая риск смерти в 2,2 раза [8, 9]. В связи с неуклонным ростом числа пациентов с онкологическими заболеваниями, а также расширением возможностей диагностического потенциала проблема КАТ в последние годы обрела качественно иную окраску. Факт частого выявления венозных тромбозов у пациентов с раком был отмечен более

150 лет назад, в 1865 г., французским врачом Арманом Труссо (отсюда термин «синдром Труссо») [10]. В настоящее время появились доказательства, что онкологический процесс является протромботическим заболеванием, ассоциированным с высоким риском дебюта ВТЭО [2, 11]. КАТ проявляется в виде одного из первых и ранних симптомов рака и считается второй причиной смерти у онкологических больных после рецидивов опухоли и рака иной локализации [1, 3]. Актуальность КАТ обусловлена более высоким риском рецидива ВТЭО (до 21 % ежегодно), развития посттромботической болезни и легочной гипертензии, а также больших кровотечений, которые возникают в 2–4 раза чаще у онкобольных по сравнению с пациентами с ВТЭО без рака [12, 13].

Развитие КАТ в течение первого года после верификации онкологического заболевания служит весомым предиктором смерти. При прочих равных условиях выживаемость пациентов со злокачественными новообразованиями на первом году жизни с сопутствующим венозным тромбозом составляет 12 %, без ВТЭО — 36 % [14]. По данным регистра по венозным тромбозам GARFIELD-VTE, онкологические заболевания служат основной причиной смерти у пациентов с ВТЭО и составляют 54,1 % от всех летальных исходов [15].

Данный обзор — анализ особенностей течения КАТ, методов диагностики, профилактики и лечения ВТЭО у онкологических больных. Обзор проведен по базам MEDLINE, Scopus, Elsevier, Embase, PubMed. Одновременно был произведен поиск в Кокрановском центральном реестре контролируемых исследований. Ссылки на включенные исследования и другие важные публикации были изучены самостоятельно.

Эпидемиология канцер-ассоциированного тромбоза

В настоящее время заболеваемость КАТ чрезвычайно высока. Основными причинами указанного

феномена служат следующие факторы: увеличение распространенности злокачественных новообразований, повышение среднего возраста заболевших, повышение эффективности лабораторной и инструментальной диагностики, совершенствование методов химиолучевого и оперативного лечения [16]. Распространенность КАТ превышает частоту ВТЭО в популяции пациентов без рака более чем в 6 раз [17]. Венозные тромбозы регистрируют у 19 % онкологических больных, что свидетельствует о принадлежности ВТЭО к наиболее частым паранеопластическим синдромам [3]. Согласно результатам метаанализа, включившего более 34 тыс. онкологических пациентов, в течение 6 мес наблюдения было выявлено 6,9 % эпизодов ВТЭО [18].

Патофизиология

Злокачественные новообразования служат одними из наиболее значимых факторов риска, повышающих вероятность развития ВТЭО в 4–7 раз, а во время химиотерапии – в 6,5–10 раз. Все онкологические заболевания относят к так называемым большим персистирующим факторам риска с частотой развития рецидива ВТЭО после завершения антикоагулянтной терапии, превышающей 8 % [19]. Наибольшая частота тромботических осложнений наблюдается у пациентов с раком поджелудочной железы, головного мозга, желудка, мочевого пузыря, матки, почек и легких [20, 21].

Канцер-ассоциированный тромбоз является многофакторным процессом, основанным на патофизиологических механизмах, которые базируются на известной триаде Р. Вирхова. Классическая триада Вирхова служит наиболее известной и доминирующей теорией развития тромбоза и включает следующие патологические компоненты: повреждение сосудистой стенки, замедление кровотока и нарушение состава крови (гиперкоагуляционный синдром). Несмотря на самостоятельную роль каждого из указанных факторов в активации тромботического процесса у онкологических пациентов, главенствующая роль принадлежит гиперкоагуляционному синдрому, индуцированному опухолевым компонентом. При злокачественных новообразованиях активация коагуляции неразрывно связана с биологией опухоли, а также процессами неоангиогенеза. Опухолевые клетки оказывают прокоагулянтное, антифибринолитическое и проагрегантное действие [22]. Отмечается прямо пропорциональная зависимость между показателем агрессивности опухоли и активацией свертывания крови [23]. Кроме того, активация гиперкоагуляции стимулирует неоангиогенез и рост злокачественного новообразования, особенно при метастатических вариантах заболевания [24].

Активация системы гемостаза у пациентов с онкологическими заболеваниями в большей степени реализуется путем генерации соединений, оказывающих прокоагулянтное и фибринолитическое действие с выработкой провоспалительных цитокинов либо ассоци-

ацией с иными клетками сосудистой и кровеносной системы (эндотелиоциты, тромбоциты, моноциты и макрофаги). Таким образом, экспрессия коагуляции инициируется тромбоцитарным и прокоагулянтным звеньями гемостаза, которые приводят к образованию тромбина и перифокальному скоплению фибрина вокруг клеток злокачественной опухоли с форсированием роста злокачественной ткани и ангиогенеза с последующей стимуляцией КАТ и синдрома диссеминированного свертывания крови [2, 25].

Наиболее значимыми независимыми предикторами тромбоцитарного звена КАТ служат высокий уровень тромбоцитов и повышение их агрегационной способности, а также увеличение числа специфических маркеров активации тромбоцитов – растворимого Р-селектина, тромбоцитарного фактора-4, тромбоспондина и β -тромбоглобулина [3, 26]. Активация тромбоцитов обусловлена влиянием высокоактивного тканевого фактора, несущего микрочастицы ракового прокоагулянта, которые продуцируются и выделяются в кровоток опухолевой тканью [25]. Гиперпродукция опухолевыми клетками ряда цитокинов (фактора некроза опухоли, интерлейкина-1, сосудисто-эндотелиального фактора роста) ведет к росту прокоагулянтных свойств сосудистой стенки и неоангиогенезу [27]. С прогрессией опухолевой ткани связан и белок подопланин (трансмембранный сиалогликопротеин), вызывающий активацию тромбоцитов с их последующей агрегацией [28].

Прокоагулянтное звено КАТ ассоциировано со стимуляцией факторов свертывания крови (тканевой фактор, фактор Ха, тромбин) и ингибиторов фибринолиза (ингибитор активатора плазминогена типа 1) [29]. Тканевой фактор (тканевый тромбопластин, фактор свертывания крови III) выделен из большинства злокачественных тканей и непрерывно синтезируется клетками опухоли, благодаря этому сохраняется высокий уровень воспалительной реакции [30]. Тканевой фактор при взаимодействии с фактором свертывания VII образует комплексное соединение, которое активирует фактор свертывания X с последующей генерацией тромбина из протромбина, что инициирует механизм внутрисосудистого свертывания крови. Фактор свертывания X, в свою очередь, также ассоциирован с опухолевыми тканями и синтезируется ими исключительно в ответ на эндотелиальную деструкцию механического либо воспалительного генеза. Тканевой фактор, взаимодействуя с коагуляционными протеазами (факторы VII и Ха, тромбин) и увеличивая их локальную генерацию, приводит к активации системы гемостаза вследствие опухолевой инвазии в сосудистый просвет или миграции в системный кровоток метастатических клеток, а также запуска внутриклеточных сигнальных путей в опухолевых клетках и экспрессии ангиогенных факторов (фактора роста эндотелия сосудов и интерлейкина-8) [31].

Клинические проявления

Учитывая собирательный характер понятия ВТЭО, клинические проявления венозных тромбозов будут варьировать в зависимости от нозологической формы заболевания. При ТФПВ на передний план выступают явления локального воспаления поверхностной вены в виде местных гиперемии, отека, уплотнения и боли, сопровождающихся характерными субъективными симптомами данного воспаления — общим недомоганием и субфебрилитетом.

При ТГВ симптомы менее специфичны и различаются по частоте и тяжести. Типичным проявлением ТГВ служит клиническая триада в виде выраженной отечности конечности, сопровождаемой болями распирающего характера и цианозом ее кожных покровов. К косвенным признакам относят усиление рисунка подкожных вен и болезненность по ходу сосудисто-нервного пучка конечности. Для оценки вероятности ТГВ по клиническим данным у пациентов с подозрением на тромбоз применяют известную шкалу Wells.

Клиника ТЭЛА не сопровождается патогномоничными симптомами и наиболее часто проявляется одышкой, загрудинными болями, пресинкопальным или обморочным состоянием, кровохарканьем и нестабильной гемодинамикой. При подозрении на легочную эмболию используют специализированные валидированные шкалы Wells и Geneva, которые позволяют оценить риск ее возникновения.

К особенностям течения ВТЭО у онкологических больных следует относить более частый характер эмболических осложнений, склонность к затяжному и рецидивирующему течению, а также большую возможность развития геморрагических событий. Вероятность развития указанных осложнений по мере прогрессирования онкологического процесса увеличивается до 5 раз [32].

Диагностика

Диагностика ВТЭО, помимо клинической составляющей, объединяет ряд лабораторных и инструментальных исследований, арсенал которых варьирует в зависимости от клинического проявления ВТЭО.

Исследование системы гемостаза свидетельствует о развитии у онкологических пациентов гиперкоагуляции с признаками хронического внутрисосудистого свертывания крови, представленной повышением концентрации фибриногена и маркеров внутрисосудистого свертывания крови (фибрин-мономеров, D-димера, фактора Виллебранда) на фоне снижения уровня анти-тромбина III и протеина С, защищающих организм от тромбообразования [25].

При ТФПВ основным методом диагностики будет служить ультразвуковое исследование поверхностных и глубоких вен обеих нижних конечностей в В-режиме с компрессией и режиме дуплексного сканирования. При подозрении на распространение тромба на глубокие

вены и затруднении в визуализации глубоких вен возможно применение высокоточных лучевых методов.

Диагностика ТГВ включает ультразвуковое исследование с дуплексным или триплексным сканированием. В случаях невозможности оценки проксимальной границы тромба и планирования оперативного лечения (хирургической дезобструкции и/или имплантации кава-фильтра) применяют лучевые методы в виде мультиспиральной компьютерной (МСКТ), магнитно-резонансной и компьютерной томографии с контрастированием. Определение уровня D-димера в качестве диагностического предиктора применяют лишь при низкой информативности шкалы Wells и невозможности выполнения ультразвукового исследования. Исследование D-димера не следует применять в качестве скринингового метода у пациентов без клинических проявлений ВТЭО.

ТЭЛА верифицируют путем проведения МСКТ легких с контрастным усилением, компьютерной ангиопульмонографии, а при невозможности выполнения последней — эхокардиографии.

Онкопоиск у пациентов с неспровоцированным венозным тромбозом/эмболическим осложнением

Учитывая общеизвестный факт, что венозные тромбозы могут быть первым признаком недиагностированного рака, у пациентов с верифицированным ВТЭО рекомендуется проведение клинического обследования и скрининга на онкозаболевания. С этой целью предложена прогностическая модель оценки риска скрытого рака у пациентов с ВТЭО, где в качестве признаков, ассоциированных с онкозаболеваниями, фигурируют мужской пол, возраст более 70 лет, хронические заболевания легких, табакокурение, анемия, повышение уровня тромбоцитов, эпизоды ВТЭО в анамнезе, недавно проведенное оперативное вмешательство. Пациентам, набравшим высокую сумму баллов, рекомендован дальнейший развернутый диагностический онкопоиск [33, 34]. К последнему относят комплекс лабораторно-инструментальных исследований, включающий ректальный осмотр, обследование кала на скрытую кровь, МСКТ или позитронно-эмиссионную томографию грудной клетки, маммографию и МСКТ брюшной полости у женщин, а также иные исследования [35].

Профилактика канцер-ассоциированного тромбоза

У всех пациентов онкологического профиля в обязательном порядке должна проводиться индивидуальная профилактика ВТЭО с учетом риска возникновения как тромботических, так и геморрагических осложнений.

Для прогнозирования вероятности возникновения тромбозов у больных со злокачественными заболеваниями изучены различные факторы риска, которые

классифицируют в зависимости от особенностей опухоли, самого пациента и способа лечения.

К особенностям опухолевого субстрата относят его анатомическую локализацию, способствующую сосудистой компрессии либо прямой инвазии в крупный сосуд, а также сдавление прилежащих сосудов увеличенными регионарными лимфатическими узлами. Негативное значение имеют первичный очаг рака (легкое, желудок, поджелудочная железа, дистальный отдел кишечника, почки и мочевого пузыря, простата, яичники), гистологическое строение (аденокарцинома), поздняя стадия злокачественного новообразования, метастазирование и время от начала заболевания (первые 3–6 мес).

Неблагоприятными предикторами риска развития ВТЭО, связанными с самим пациентом, служат демографические характеристики (пожилой и старческий возраст, женский пол, негроидная раса), пагубные привычки и связанные с ними последствия (курение, избыточная масса тела, низкая физическая активность), наличие коморбидных состояний (фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, болезни легких, печени и почек, системные заболевания соединительной ткани, сахарный диабет, сепсис и инфекционные болезни), наличие тромбоза в анамнезе, наследственная тромбофилия, лабораторные отклонения до начала лечения (уровень гемоглобина <100 г/л, число тромбоцитов $\geq 350 \times 10^9$ /л и лейкоцитов $>11 \times 10^9$ /л).

К факторам риска, ассоциированным с особенностями лечения, относят большие хирургические операции продолжительностью не менее 60 мин, госпитализацию в стационар, установку центрального венозного катетера, проведение химиотерапии (ингибиторы ангиогенеза, блокаторы фактора роста эндотелия сосудов, препараты платины), гормональной терапии, гемотрансфузий, медикаментозной стимуляции эритропоэза [3, 36].

С целью стратификации вероятности развития КАТ используют специализированные инструменты в виде шкал и предиктивных моделей. Для оценки риска ВТЭО у пациентов, которым проводится хирургическое лечение, наибольшее распространение получила шкала Caprini. У пациентов на химиотерапевтическом лечении востребованы шкалы Khorana и Padua. Причем применение первой целесообразно при амбулаторном лечении, а второй — при стационарном. Для оценки риска у пациентов, получающих лучевую терапию, также применяют шкалу Padua. У госпитализированных нехирургических пациентов возможно использование шкалы IMPROVE VTE. После завершения антикоагулянтной терапии (АКТ) для оценки риска рецидива ВТЭО разработаны и могут применяться в клинической практике Венская предиктивная модель, шкалы DASH и HERDOO-2 [37].

Для оценки риска геморрагических осложнений на фоне приема АКТ применяют шкалы VTE-BLEED,

RIETE, АССР. Шкала АССР адаптирована для пациентов на пероральной АКТ [37].

В качестве средств фармакологической профилактики госпитализированных пациентов с онкопатологией рекомендовано применение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) либо фондапаринукса натрия, у пациентов с почечной недостаточностью — нефракционированного гепарина (НФГ). НМГ назначаются однократно в дозе 40 мг (эноксапарин) либо 5000 Ед (далтепарин) анти-Ха-активности, фондапаринукс — однократно по 2,5 мг, НФГ — по 5000 Ед 3 раза в сутки [38].

В случаях назначения противоопухолевой терапии в амбулаторных условиях применяют НМГ: 200 Ед/кг далтепарина с переходом через 1 мес на 150 Ед/кг либо 1 мг/кг эноксапарина, через 3 мес — по 40 мг ежедневно [38]. При этом особую настороженность стоит проявлять у пациентов с высоким риском кровотечения на фоне новообразований и эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта, рака мочеполовой системы, при наличии нефростомы или центрального венозного катетера, тромбоцитопении, заболеваниях печени и низкой скорости клубочковой фильтрации (15–29 мл/мин) [37].

Согласно последним рекомендациям Международной инициативы по тромбозам и раку (ИТАС) с целью расширенной профилактики на протяжении 4 нед для предотвращения послеоперационных ВТЭО после обширных абдоминально-тазовых операций у онкологических больных с невысоким риском кровотечения, а также у амбулаторных пациентов с местнораспространенным или метастатическим раком поджелудочной железы, получающих противоопухолевую терапию и имеющих низкий риск кровотечения, также рекомендуется применение тромбопрофилактики. В России с этой целью используются НМГ [1].

К немедикаментозным средствам профилактики ВТЭО после проведенных вмешательств относят раннюю активизацию и адекватную гидратацию пациента, применение механических способов профилактики в виде использования компрессионного трикотажа и средств перемежающейся пневматической компрессии.

Особенности лечения пациентов с канцер-ассоциированным тромбозом

У пациентов с ВТЭО на фоне активного рака АКТ должна проводиться не менее 6 мес и целесообразна до полного излечения онкологического заболевания [19, 33]. Под активным раком подразумевают потребность продолжения специфического лечения, наличие первичной или рецидивной опухоли либо отдаленных метастазов. Необходимость столь длительной АКТ обусловлена высокой частотой рецидивных ВТЭО в течение первого года лечения, достигающей 20,7 %. При этом продленная АКТ проводится на основании индивидуальной оценки пользы и риска с учетом

курабельности рака, риска кровотечения, ожидаемой продолжительности жизни и других факторов риска.

До недавнего времени рутинной практикой антикоагулянтной фармакотерапии пациентов с КАТ служило назначение НМГ, которые имели значительное преимущество перед остальными препаратами в силу отсутствия необходимости постоянного лабораторного мониторинга. Метаанализ, объединивший ряд исследований (Meyer, CLOT, Hull, Deitcher, Romera, SATCH), сравнивающих терапию КАТ антагонистами витамина К (АВК) с НМГ, где критериями эффективности и безопасности служили возникновение больших кровотечений и рецидивирование ВТЭО, доказал безусловное преимущество использования НМГ на фоне их сравнимой безопасности [39]. Необходимо отметить, что к ограничивающим факторам назначения АВК относят узкое терапевтическое окно, необходимость постоянного лабораторного контроля, выраженные пищевые и лекарственные взаимодействия.

Появление на фармацевтическом рынке препаратов нового поколения, изначально названных новыми пероральными антикоагулянтами, а впоследствии переименованных в прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК), сопровождалось ожидаемыми перспективами в плане удобства применения АКТ и повышения приверженности на фоне сохранения достаточной эффективности лечения. Препараты данной группы являются высокоселективными ингибиторами Ха-фактора свертывания крови и тромбина.

К настоящему времени проведено несколько клинических исследований, в которых были получены весьма обнадеживающие результаты. Сравнение стандартной терапии АВК с приемом ПОАК (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан, дабигатран) на основании исследований EINSTEIN DVT, EINSTEIN PE, AMPLIFY, Hokusai VTE, RECOVER I и RECOVER II выявило высокий профиль безопасности и эффективности ПОАК, сопоставимый с АВК [40]. При этом отсутствие доказательной базы в начале применения ПОАК ограничивало их назначение в сравнении с эталонной АКТ в виде НМГ не только у пациентов с КАТ, но и в целом с ВТЭО.

Несмотря на возможность применения у пациентов с ВТЭО и НМГ, и ПОАК, со временем назрел вопрос о прямом сравнении результатов лечения этими двумя группами препаратов. Безусловно, что основным ожидаемым результатом данных этих исследований служило предполагаемое преимущество ПОАК вследствие недостаточной приверженности терапии НМГ, обусловленной экономической составляющей (высокая стоимость препаратов), инвазивностью лечения, достаточной частотой развития постинъекционных осложнений в виде подкожных гематом и риском развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении. Кроме того, лечение НМГ требует подбора дозы в зависимости от массы тела пациента.

Было проведено 4 исследования, сравнивающих далтепарин с ПОАК при лечении онкоассоциированных тромбозов сроком не менее 6 мес, установивших, что ПОАК не уступают НМГ по исходам рецидивирующей ВТЭО и смертности. Исследование HOKUSAI VTE Cancer, включившее 1050 пациентов, доказало хорошую эффективность эдоксабана в виде низкой частоты рецидивов ВТЭО, составившей 6,5 % (8,8 % у далтепарина). Однако частота крупных кровотечений из желудочно-кишечного тракта у пациентов на эдоксабана была статистически значимо выше — 5,6 против 3,2 % [41].

Следующее исследование SELECT-D (406 пациентов), где применяли ривароксабан, сопровождалось аналогичными результатами. На фоне уменьшения рецидивов ВТЭО у пациентов на ривароксабана (4 %) по сравнению с далтепарином (11 %) было зафиксировано большее число геморрагических осложнений — 6 и 4 % соответственно [42]. Итоги этих исследований существенно ограничили применение эдоксабана и ривароксабана у пациентов с онкологическими заболеваниями пищевода, желудка, тонкого и толстого кишечника.

Далее было проведено 2 клинических исследования с препаратом апиксабан — ADAM VTE и CARAVAGGIO. ADAM VTE с включением 287 пациентов показало, что прием апиксабана ассоциировался с низкой частотой рецидивов ВТЭО (0,7 против 6,3 %) и отсутствием массивных кровотечений (0 против 1,4 %) у онкологических больных [43]. CARAVAGGIO, явившееся более масштабным и наиболее крупным исследованием с ПОАК, где приняли участие 1155 пациентов, также доказало преимущество не только эффективности апиксабана с меньшей частотой рецидивов (5,6 против 7,9 %), но и безопасности в виде снижения частоты развития больших кровотечений (3,8 против 4,0 %) [44]. Благодаря данным исследованиям появляются перспективы улучшения не только качества жизни, но и прогноза течения заболеваний у онкологических больных вследствие несомненного удобства приема препаратов и повышения комплаентности АКТ.

Стандартные схемы АКТ, назначаемой для лечения КАТ, представлены в таблице [8, 38].

Согласно рекомендациям ИТАС 2022 г., для начального лечения и поддерживающей терапии КАТ следует назначать НМГ, а для начального и поддерживающего лечения КАТ у пациентов с низким риском желудочно-кишечного или мочеполового кровотечения при отсутствии сильного лекарственного взаимодействия или нарушения всасывания в желудочно-кишечном тракте — ПОАК. Прием препаратов рекомендован на срок не менее 6 мес [1].

В методических рекомендациях АССР-CHEST 2021 г. в первой линии АКТ при КАТ рекомендованы ПОАК наряду с НМГ. При этом в ряду ПОАК апиксабан служит препаратом выбора при злокачественных новообразованиях желудочно-кишечного тракта [45].

Дозировки антикоагулянтов, применяемые для лечения канцер-ассоциированного тромбоза

Dosages of anticoagulants used to treat cancer-associated thrombosis

Препарат Drug	Лечебная начальная доза Initial therapeutic dose	Лечебная поддерживающая доза Supportive therapeutic dose
НФГ внутривенно Intravenous UFH	80 Ед/кг болюсно 80 Units/kg with bolus infusion	18 Ед/кг/ч с поправкой для достижения АЧТВ в 2,0–2,5 раза выше нормы, затем 250 Ед/кг каждые 12 ч 18 Units/kg/h adjusted to the achievement of APTT 2.0–2.5 higher than normal, then 250 Units/kg every 12 hours
НФГ подкожно Subcutaneous UFH	333 Ед/кг однократно 333 Units/kg once	250 Ед/кг каждые 12 ч 250 Units/kg every 12 hours
НМГ (эноксапарин) LMWH (enoxaparin)	1 мг/кг каждые 12 ч – 1 мес 1 mg/kg every 12 hours for 1 month	1,5 мг/кг каждые 24 ч 1.5 mg/kg every 24 hours
НМГ (далтепарин) LMWH (dalteparin)	200 Ед/кг каждые 24 ч – 1 мес 200 Units/kg every 24 hours for 1 month	150 Ед/кг каждые 24 ч 150 Units/kg every 24 hours
Фондапаринукс Fondaparinux	7,5 мг каждые 24 ч (при массе тела менее 50 кг – 5 мг, более 100 кг – 10 мг) 7.5 mg every 24 hours (5 mg in patients weighing less than 50 kg; 10 mg in patients weighing more than 100 kg)	
Апиксабан Apixaban	10 мг каждые 12 ч – 7 дней 10 mg every 12 hours for 7 days	5 мг каждые 12 ч 5 mg every 12 hours
Ривароксабан Rivaroxaban	15 мг каждые 12 ч – 21 день 15 mg every 12 hours for 21 days	20 мг каждые 24 ч 20 mg every 24 hours
Эдоксабан Edoxaban	НМГ или НФГ – 5 дней LMWH or UFH for 5 days	60 мг каждые 24 ч 60 mg every 24 hours
Дабигатран Dabigatran	НМГ или НФГ – 5 дней LMWH or UFH for 5 days	150 мг каждые 12 ч 150 mg every 12 hours

Примечание. НФГ – нефракционированный гепарин; НМГ – низкомолекулярный гепарин; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время.

Note. UFH – unfractionated heparin; LMWH – low molecular weight heparin; APTT – activated partial thromboplastin time.

Проект отечественных рекомендаций по тромбозу глубоких вен конечностей у пациентов с онкологическими заболеваниями и ТГВ/ТЭЛА рекомендует отдавать предпочтение НМГ и ПОАК перед АВК, а апиксабану и ривароксабану – перед НМГ. При этом оговаривается применение ПОАК у пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта с особой осторожностью и на основании индивидуальной оценки пользы и риска [37].

При назначении ПОАК пациентам с КАТ необходимо руководствоваться персонифицированным подходом, учитывающим не только риск развития геморрагических осложнений, но и возможность развития нежелательных лекарственных взаимодействий, приводящих к изменению фармакокинетики ПОАК [46].

Существенное увеличение риска кровотечений вызывают не только опухоли желудочно-кишечного тракта, но и эпизоды желудочно-кишечных кровотечений в анамнезе, недавнее жизнеугрожающее кровотечение любой локализации, проведение противоопухолевого лечения, прием дезагрегантов, тромбоцитопения ($<50 \times 10^9/\text{л}$), явления почечной недо-

статочности (скорость клубочковой фильтрации 30–50 мл/мин) [47].

Все ПОАК являются субстратами для белков-переносчиков Р-гликопротеина (Р-gp), а апиксабан и ривароксабан – для цитохромов СYP3A4. Данный факт необходимо принимать во внимание при оценке возможных лекарственных взаимодействий. Ряд препаратов, используемых для лечения опухолевых заболеваний (иматиниб, кризотиниб, абиратерон, энзулатамид, циклоспорин, такролимус), способны ингибировать активность Р-gp и СYP3A4, что может приводить к повышению концентрации ПОАК в плазме крови и увеличению риска кровотечений. При этом иные фармакопрепараты, применяемые в терапии онкологических больных (паклитаксел, вемурафениб, дазатиниб), напротив, индуцируют данные ферменты, которые повышают экскрецию ПОАК и, соответственно, увеличивают риск рецидива ВТЭО [37, 47]. По аналогичным причинам не рекомендован совместный прием системных противогрибковых препаратов, а также ВИЧ-ингибиторов протеаз [47, 48].

Противопоказаниями к приему ПОАК служат хроническая болезнь почек IV–V стадии с расчетным

клиренсом креатинина менее 30 мл/мин, активное заболевание печени с повышением активности аланинаминотрансферазы/аспартатаминотрансферазы в 3 раза (в 2 раза для дабигатрана) и увеличением общего билирубина в 2 раза для апиксабана и эдоксабана [38].

Существенным фактором, ограничивающим применение ПОАК, является частая рвота, приводящая к снижению всасывания препарата и ограничивающая его действие.

При этом ПОАК, наряду с фондапаринуксом натрия и бивалирудином, входят в группу так называемых альтернативных антикоагулянтов, применяемых при гепарин-индуцированной тромбоцитопении, которая выражается в виде парадоксальной реакции при терапии НФГ и НМГ и проявляется агрегацией и разрушением тромбоцитов [49].

Заключение

Для помощи пациенту с онкопатологией и тромбоцическими осложнениями необходима реализация комплексного междисциплинарного подхода с последующим суммированием полученных результатов для улучшения исходов лечения. При лечении пациентов с КАТ необходимо балансировать между возможностью развития рецидива ВТЭО и инициацией геморрагических осложнений, что вызывает сложности

курации этой группы больных. Нельзя не отметить и факт неуклонного роста выявления пациентов с КАТ.

Онкологический процесс активизирует свертывающую систему крови, вследствие чего служит высоким независимым предиктором развития ВТЭО, что приводит к значимому увеличению смертности среди данной когорты пациентов. Несмотря на возрастающее в последние годы число проводимых клинических исследований, остается достаточно вопросов, касающихся профилактики и лечения пациентов с КАТ. При этом не подлежит сомнению, что эффективная профилактика и лечение ВТЭО у онкологических больных значительно повышают их выживаемость.

Проведенные клинические исследования ADAM VTE и CARAVAGGIO, оценивающие лечение пациентов с КАТ препаратом апиксабан, доказали эффективность и безопасность указанной терапии. Наряду с этим данное лечение повышает не только комплаентность АКТ, но и качество жизни пациентов с КАТ, что ожидаемо должно способствовать улучшению прогноза течения онкологического заболевания.

Дальнейшее совершенствование понимания патофизиологических механизмов КАТ будет способствовать модернизации методов профилактики и лечения, а соответственно, и выживаемости пациентов со злокачественными новообразованиями.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Farge D., Frere C., Connors J.M. et al. International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel. 2022 International Clinical Practice Guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncol* 2022;23(7):e334–47. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00160-7
2. Сушинская Т.В., Стуклов Н.И., Доброхотова Ю.Э. Гемостаз и рак-ассоциированный тромбоз: современная профилактика и лечение. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена* 2018;(4): 64–72. DOI: 1017116/oncolog20187464
Sushinskaya T.V., Stuklov N.I., Dobrokhotova Yu.E. Hemostasis and cancer-associated thrombosis: modern prevention and treatment. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = P.A. Herzen Journal of Oncology* 2018;4:64–72. (In Russ.). DOI: 1017116/oncolog20187464
3. Плохова Е.В., Дундуа Д.П. Проблема тромбоза у пациентов со злокачественными заболеваниями. *Кардиология* 2018;58(9S):19–28. DOI: 10.18087/cardio.2523
Plokhova E.V., Dundua D.P. Thrombosis in patients with malignancy. *Kardiologiya = Kardiologiya* 2018;58(9S):19–28. (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2523
4. Piccioli A., Prandoni P. Idiopathic venous thromboembolism as a first manifestation of cancer. *Haemostasis* 2001;31(1):37–9. PMID: 11990473
5. Robin P., Carrier M. Revisiting occult cancer screening in patients with unprovoked venous thromboembolism. *Thromb Res* 2018;164(1):7–11. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.12.024
6. Shaib W., Deng Y., Zilberman D. et al. Assessing risk and mortality of venous thromboembolism in pancreatic cancer patients. *Anticancer Res* 2010;30(10):4261–4. PMID: 21036750
7. Ashrani A.A., Marks R.S., Petterson T.M. et al. Predictors of venous thromboembolism recurrence and bleeding among active cancer patients: a population-based cohort study. *Blood* 2014;123(25):3972–8. DOI: 10.1182/blood-2014-01-549733
8. Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E. et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost* 2007;5(3):632–4. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02374.x
9. Barsam S.J., Patel R., Arya R. Anticoagulation for prevention and treatment of cancer-related venous thromboembolism. *Br J Haematol* 2013;161(6):764–77. DOI: 10.1111/bjh.12314
10. Trousseau A. Clinique Médicale de L'hôtel-dieu de Paris. 2nd ed. Vol. 3. Phlegmatia alba dolens. Paris, France: J.-B. Baillière et fils, 1865. Pp. 654–712.
11. Falanga A., Russo L. Epidemiology, risk and outcomes of venous thromboembolism in cancer. *Hamostaseologie* 2012;32(2):115–25. DOI: 10.5482/ha-1170
12. Monreal M., Falga C., Valdes M. et al. Fatal pulmonary embolism and fatal bleeding in cancer patients with venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost* 2006;4(9):1950–6. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.02082.x
13. Falanga A., Marchetti M., Vignoli A. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects. *J Thromb Haemost* 2013;11(2): 223–33. DOI: 10.1111/jth.12075
14. Sørensen H.T., Mellekjaer L., Olsen L.H. et al. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000;343(25):1846–50. DOI: 10.1056/NEJM200012213432504
15. Bounameaux H., Haas S., Farjat A.E. et al. Comparative effectiveness of oral anticoagulants in venous thromboembolism:

- GARFIELD-VTE. *Thromb Res* 2020;191:103–12. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.036
16. Jemal A., Bray F., Center M.M. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61(2):69–90. DOI: 10.3322/caac.20107
17. Li M., Guo Q., Hu W. Incidence, risk factors, and outcomes of venous thromboembolism after oncologic surgery: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2019;173:48–56. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.11.012
18. Mulder F.I., Candeloro M., Kamphuisen P.W. et al. The khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica* 2019;104(6):1277–87. DOI: 10.3324/haematol.2018.209114
19. Key N.S., Khorana A.A., Kuderer N.M. et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2020;38(5):496–520. DOI: 10.1200/JCO.19.01461
20. Blom J.W., Vanderschoot J.P.M., Oostindier M.J. et al. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost* 2006;4(3):529–35. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01804.x
21. Ay C., Dunkler D., Marosi C. et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood* 2010;116(24):5377–82. DOI: 10.1182/blood-2010-02-270116
22. Rickles F.R. Mechanisms of cancer-induced thrombosis in cancer. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2006;35(1–2):103–10. DOI: 10.1159/000093551
23. Agnelli G., Verso M. Thromboprophylaxis during chemotherapy in patients with advanced cancer. *Thromb Res* 2010;125(2):17–20. DOI: 10.1016/S0049-3848(10)70007-4
24. Khorana A.A. Venous thromboembolism and prognosis in cancer. *Thromb Res* 2010;125(6):490–3. DOI: 10.1016/j.thromres.2009.12.023
25. Сомонова О.В., Елизарова А.Л., Блиндарь В.Н. и др. Лечение рак-ассоциированного тромбоза: от рекомендаций к реальной клинической практике. *Современная онкология* 2019;21(1):60–5. DOI: 10.26442/18151434.2019.1.190247
- Somonova O.V., Elizavara A.L., Blindar V.N. et al. Treatment of cancer-related thrombosis: from recommendations to real clinical practice. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2019; 21(1):60–5. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2019.1.190247
26. Riedl J., Hell L., Kaider A. et al. Association of platelet activation markers with cancer-associated venous thromboembolism. *Platelets* 2016;27(1):80–5. DOI: 10.3109/09537104.2015.1041901
27. Falanga A., Marchetti M. Hemostatic biomarkers in cancer progression. *Thromb Res* 2018;164(1):54–61. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.01.017
28. Riedl J., Preusser M., Nazari P.M. et al. Podoplanin expression in primary brain tumors induces platelet aggregation and increases risk of venous thromboembolism. *Blood* 2017;129(13):1831–9. DOI: 10.1182/blood-2016-06-720714
29. Rickles F.R. Mechanisms of cancer-induced thrombosis in cancer. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2006;35(1–2):103–10. DOI: 10.1159/000093551
30. Demers M., Wagner D.D. Neutrophil extracellular traps: a new link to cancer-associated thrombosis and potential implications for tumor progression. *Oncotarget* 2013;2(2):e22946. DOI: 10.4161/onci.22946
31. Rak J., Yu J.L., Luyendyk J. et al. Oncogenes, Trousseau syndrome, and cancer-related changes in the coagulum of mice and humans. *Cancer Research* 2006;66(22):10643–6. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-2350
32. Prandoni P. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002;100(10):3484–8. DOI: 10.1182/blood-2002-01-0108
33. Kakkos S.K., Gohel M., Baekgaard N. et al. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 clinical practice guidelines on the management of venous thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2021;61(1):9–82. DOI: 10.1016/j.ejvs.2020.09.023
34. Jara-Palomares L., Otero R., Jimenez D. et al. Development of a risk prediction score for occult cancer in patients with VTE. *Chest* 2017;151(3):564–71. DOI: 10.1016/j.chest.2016.10.025
35. Zhou M., Zhang L., Ding Y. et al. Extensive screening for occult malignancy in unprovoked venous thromboembolism: a meta-analysis. *Thromb Res* 2017;157:147–53. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.07.019
36. Zamorano J.L., Lancellotti P., Muñoz D.R. et al. 2016 ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC committee for practice guidelines. *Kardiologia Polska* 2016;74(11):1193–233. DOI: 10.5603/KP.2016.0156
37. Проект клинических рекомендаций Ассоциации флебологов России «Тромбоз глубоких вен конечностей», 2022. <https://phlebounion.ru/recommendations/proyekt-kr-tgv-mz-rf-20>. Draft clinical recommendations of the Association of Phlebologists of Russia “Deep vein thrombosis of extremities”, 2022. <https://phlebounion.ru/recommendations/proyekt-kr-tgv-mz-rf-20>.
38. Streiff M.B., Holmstrom B., Angelini D. et al. Cancer-associated venous thromboembolic disease, Version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2021;19(10):1181–201. DOI: 10.6004/jnccn.2021.0047
39. Carrier M., Prandoni P. Controversies in the management of cancer-associated thrombosis. *Expert Rev Hematol* 2017;10(1):15–22. DOI: 10.1080/17474086.2017.1257935
40. Vedovati M., Germini F., Agnelli G. et al. Direct oral anticoagulants in patients with VTE and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2015;147(2):475–83. DOI: 10.1378/chest.14-0402
41. Raskob G.E., van Es N., Verhamme P. et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;378(7):615–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1711948
42. Young A.M., Marshall A., Thirlwall J. et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: Results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018;36(20):2017–23. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.8034
43. McBane R.D. 2nd, Wysokinski W.E., Le-Rademacher J.G. et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: the ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost* 2020;18(2):411–21. DOI: 10.1111/jth.14662
44. Ageno W., Vedovati M.C., Cohen A. et al. Bleeding with apixaban and dalteparin in patients with cancer-associated venous thromboembolism: results from the Caravaggio study. *Thromb Haemost* 2021;121(5):616–24. DOI: 10.1055/s-0040-1720975
45. Stevens S.M., Woller S.C., Kreuziger L.B. et al. Executive summary: antithrombotic therapy for VTE disease: second update of the CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2021;160(6):2247–59. DOI: 10.1016/j.chest.2021.07.056
46. Carrier M., Blais N., Crowther M. et al. Treatment algorithm in cancer-associated thrombosis: Canadian expert consensus. *Curr Oncol* 2018;25(5):329–37. DOI: 10.3747/co.25.4266
47. Кательницкая О.В., Кит О.И., Кательницкий И.И. и др. Особенности антикоагулянтной терапии венозных тромбозов и осложнений у пациентов со злокачественными новообразованиями. *Флебология* 2020;14(2):135–41. DOI: 10.17116/flebo202014021135
- Katelnitskaya O.V., Kit O.I., Katelnitskiy I.I. et al. Features of anticoagulant therapy of venous thromboembolism in patients with cancer. *Flebologiya = Flebologiya* 2020;14(2):135–41. (In Russ.). DOI: 10.17116/flebo202014021135
48. Riess H., Prandoni P., Harder S. et al. Direct oral anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: potential for drug-drug interactions. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018;132:169–79. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.09.015
49. Cuker A., Arepally G.M., Chong B.H. et al. American society of hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv* 2018;2(22):3360–92. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018024489

Вклад авторов

Р.А. Бредихин: получение данных и их анализ, концепция и дизайн исследования, написание текста рукописи, редактирование;

Р.В. Ахметзянов: получение данных и их анализ, написание текста рукописи;

Р.Н. Хайруллин: получение данных и их анализ, написание текста рукописи.

Authors' contributions

R.A. Bredikhin: obtaining data for analysis, analysis of the received data, the concept and design of the study, writing the text of the manuscript, editing;

R.V. Akhmetzyanov: obtaining data for analysis, analysis of the received data, writing the text of the manuscript;

R.N. Khairullin: obtaining data for analysis, analysis of the received data, writing the text of the manuscript.

ORCID авторов / ORCID of authors

Р.А. Бредихин / R.A. Bredikhin: <https://orcid.org/0000-0001-7160-3333>

Р.В. Ахметзянов / R.V. Akhmetzyanov: <https://orcid.org/0000-0001-8146-2263>

Р.Н. Хайруллин / R.N. Khairullin: <https://orcid.org/0000-0002-2160-7720>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

ИНГИБИТОР ИНТЕРЛЕЙКИНА 17А СЕКУКИНУМАБ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

Н.А. Шостак¹, Д.Ю. Андрияшкина¹, А.С. Дворников², Н.М. Бабадаева¹, Д.В. Сомов¹

¹Кафедра факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

²кафедра дерматовенерологии им. академика Ю.К. Скрипкина ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Дарья Юрьевна Андрияшкина andryashkina.darya@yandex.ru

Псориатический артрит – хроническое воспалительное заболевание суставов, связанное с псориазом, которое отличается разнообразием в проявлении болезни, течении и реакции на лечение. Лучшее понимание патогенеза привело к разработке целевых терапевтических агентов и инновационных стратегий лечения псориатического артрита. Статья посвящена препарату, нацеленному на путь Т-хелперов 17, в частности интерлейкину 17А. Секукинумаб – полностью человеческое моноклональное антитело, которое избирательно нацелено на интерлейкин 17А, провоспалительный цитокин, участвующий в патогенезе псориатического артрита. Секукинумаб – первый среди антител против интерлейкина 17, одобрен во многих странах мира для лечения взрослых пациентов с псориатическим артритом. В III фазе исследования FUTURE секукинумаб, вводимый подкожно в дозах 150 и 300 мг, показал высокую эффективность в отношении активности заболевания у пациентов, ранее получавших лечение нестероидными противовоспалительными препаратами, базисными противоревматическими препаратами и/или ингибиторами фактора некроза опухоли, и сохранение эффекта в течение длительного времени лечения (более 5 лет). Кроме того, в исследованиях FUTURE 1 и 5 секукинумаб подавлял структурное повреждение суставов и был связан с устойчиво низкими показателями рентгенологического прогрессирования через 1–3 года лечения. Лечение секукинумабом улучшило физическую функцию и качество жизни и в целом хорошо переносилось как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе. Секукинумаб эффективен во всех ключевых доменах псориатического артрита и поэтому представляет собой вариант лечения, который может быть альтернативой ингибиторам фактора некроза опухоли и другим базисным противоревматическим препаратам у взрослых пациентов с данным заболеванием.

Ключевые слова: псориатический артрит, лечение псориатического артрита, секукинумаб, ингибитор интерлейкина 17, биологические базисные противовоспалительные препараты, генно-инженерные биологические препараты, энтезит, дактилит, спондилит, воспалительный артрит

Для цитирования: Шостак Н.А., Андрияшкина Д.Ю., Дворников А.С. и др. Ингибитор интерлейкина 17А секукинумаб в лечении пациентов с псориатическим артритом. Клиницист 2022;16(2):27–39.
DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2022-16-2-K665>

Interleukin 17A inhibitor secukinumab in the treatment of patients with psoriatic arthritis

N.A. Shostak¹, D. Yu. Andriyashkina¹, A.S. Dvornikov², N.M. Babadaeva¹, D.V. Somov¹

¹Department of Faculty Therapy named after Academician A.I. Nesterov, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

²Department of Dermatovenereology named after Academician Yu.K. Skripkin, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

Contacts: Daria Yurievna Andriyashkina andryashkina.darya@yandex.ru

Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic inflammatory joint disease associated with psoriasis and characterized by various presentation, course, and response to treatment. A better understanding of the pathogenesis has led to the development of targeted therapeutic agents and innovative treatment strategies for PsA. The article is dedicated to a drug targeting

interleukin-17A. Secukinumab is a fully human monoclonal antibody that selectively targets interleukin (IL) 17A, a pro-inflammatory cytokine involved in the pathogenesis of PsA. Secukinumab is the first antibody against IL 17 approved in many countries for PsA treatment in adult patients. In the Phase III FUTURE trial, secukinumab 150 and 300 mg subcutaneously showed high efficacy on disease activity in patients previously treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), and/or tumor necrosis factor (TNF) inhibitors and maintaining the effect for a long time of treatment (more than 5 years). In addition, in studies FUTURE 1 and 5 secukinumab suppressed structural joint damage and was associated with consistently low rates of radiological progression after 1–3 years of treatment. Treatment with secukinumab improved physical function and quality of life and was generally well tolerated in both short and long term. Secukinumab is effective in all key PsA domains and therefore represents a treatment option that may be an alternative to TNF inhibitors and other DMARDs in adult patients with PsA.

Keywords: psoriatic arthritis, treatment of psoriatic arthritis, secukinumab, interleukin-17 inhibitor, biological basic anti-inflammatory drugs, genetically engineered biological drugs, entesitis, dactylitis, spondylitis, inflammatory arthritis

For citation: Shostak N.A., Andriyashkina D.Y., Dvornikov A.S. et al. Klinitsist = The clinician 2022;16(2):27–39. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2022-16-2-K665>

Введение

Псориатический артрит (ПсА) — хроническое воспалительное заболевание опорно-двигательного аппарата, характеризующееся наличием артрита, спондилита, дактилита, энтезита и псориаза [1–3]. По данным литературы [1, 4–6], заболевание развивается у 30 % пациентов, страдающих псориазом, характеризуется широким спектром коморбидных состояний и может значительно ухудшать качество жизни. Традиционные варианты фармакологического лечения ПсА включают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и синтетические базисные болезнь-модифицирующие противоревматические препараты (БПВП), в первую очередь метотрексат [1, 3, 6]. Разработка биологической терапии значительно расширила горизонты лечения ПсА.

История биологической терапии ПсА

До начала использования биологических препаратов, таких как ингибиторы фактора некроза опухоли (иФНО), в терапии ПсА способность контролировать активность болезни была ограничена, и у ряда пациентов, получающих традиционные синтетические БПВП (метотрексат и сульфасалазин), отмечался недостаточный эффект лечения. В 1990-х годах расширилось понимание молекулярного и клеточного патогенеза аутоиммунного воспалительного процесса при таких заболеваниях, как ревматоидный артрит, ПсА, анкилозирующий спондилит, псориаз, воспалительное заболевание кишечника, рассеянный склероз и многих других. Также появилась возможность идентифицировать и синтезировать белок, направленный на подавление определенных цитокинов и клеток, что позволило начать эру «биологической» терапии аутоиммунных заболеваний. Первыми «болезнями-мишенями» были известные аутоиммунные заболевания в ревматологии, дерматологии, гастроэнтерологии и неврологии, в частности ревматоидный артрит, псориаз, воспалительные заболевания кишечника и рассеянный склероз.

Внедрение иФНО в терапевтические схемы лечения ПсА существенно повлияло на качество жизни пациентов, так как их применение позволяет контролировать большинство клинических проявлений заболевания и способно препятствовать прогрессирующему структурному повреждению суставов. Тем не менее не у всех пациентов отмечается ответ на лечение, а у многих больных ускользает эффект терапии со временем, что связано отчасти с иммуногенностью (развитием антител, блокирующих полный терапевтический эффект), а также с плохой переносимостью и/или нежелательными явлениями.

Достижение терапевтического эффекта возможно путем перехода на новые лекарственные препараты с альтернативными механизмами действия, нацеленными на другие ключевые цитокины и иммунологические пути, в частности устекинумаб, ингибирующий интерлейкины (ИЛ) 12 и 23, а также секукинумаб и иксекизумаб, ингибирующие ИЛ-17, которые продемонстрировали значительную эффективность при псориазе и ПсА.

Основываясь на понимании ключевой роли Т-лимфоцитов в патогенезе заболевания, первыми биологическими агентами, подлежащими изучению, были агенты костимулирующей блокады, которые подавляют «второй» сигнал активации лимфоцитов, а препараты, которые были протестированы, — алефасепт и эфализумаб. Они оказались довольно эффективными и были одобрены для лечения псориаза. Однако такие проблемы, как потенциал снижения CD4-положительных Т-клеток с алефасептом и неожиданные эпизоды тяжелых инфекций на фоне приема эфализумаба, снизили их эффективность, особенно по сравнению с новой на то время группой препаратов — иФНО.

Известно, что пионерами среди биологических агентов для лечения ПсА стали иФНО, поскольку считается, что именно ФНО является ключевым медиатором воспаления при ПсА [7]. Начиная с конца 1990-х годов применение иФНО позволило добиться состояния низкой активности или ремиссии заболевания

у многих пациентов с ревматоидным артритом и спондилоартритами, включая ПсА. Первое экспериментальное исследование ингибирования ФНО у больных ПсА было проведено с этанерцептом и инфликсимабом, а вскоре и другие иФНО (адалимумаб, голимумаб и цертолизумаба пэгол) показали сравнимую эффективность и безопасность и в настоящее время включены в рекомендации по лечению ПсА [8–15].

Однако даже при успехе анти-ФНО-терапии в целом не все пациенты достигают или поддерживают удовлетворительное состояние по целому ряду причин. Некоторые пациенты могут иметь противопоказания к применению иФНО, такие как застойная сердечная недостаточность, лимфома или профессиональные особенности (работа в районе, эндемичном по туберкулезу или инвазивным грибковым инфекциям). Кроме того, у значительного числа пациентов терапия иФНО неэффективна. В клинических исследованиях терапии иФНО при ПсА 40 % пациентов не достигают ответа ACR20, 60 % – не получают ответа ACR50 и не менее 80 % – не достигают ответа ACR70 к 24 нед лечения [16]. Причины первичного отсутствия ответа включают истинное отсутствие клинического эффекта, серьезные побочные действия, а также наличие необратимых структурных изменений суставов или сопутствующей фибромиалгии, при которых иммуномодулирующая терапия неэффективна. Иногда первично не ответивший на лечение пациент получает эффект при переключении на другой препарат внутри группы, но данные реестров показывают, что достижение хорошего ответа при таком варианте маловероятно. В тех же случаях, когда ответ на первый иФНО удовлетворительный, его долгосрочность может быть разной и не всегда сохраняется в течение нескольких лет. Выводы, сделанные на основании анализа данных клинических регистров, показывают, что средняя «выживаемость» эффекта терапии иФНО находится в диапазоне 2–4 года для первой попытки и более короткая для последующего иФНО [17–19]. Таким образом, многие пациенты с ПсА либо не достигают изначально ответа, либо постепенно теряют ответ на иФНО, что определяет потребность в применении лекарственных препаратов с разными механизмами действия.

Последующие исследования указывают на значительную роль в патогенезе заболевания кроме ФНО и других провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-12, -17, -23 [7, 20, 21]. Показано, что ИЛ-17А, входящий в семейство ИЛ-17, активируется в коже, пораженной псориазом, и в синовиальной оболочке суставов пациентов с ПсА, что дает основание для разработки целевой анти-ИЛ-17 терапии [21].

Т-хелперы 17-го типа как цель таргетной терапии ПсА

Исследования, проведенные за последние несколько лет, показали, что ИЛ 23, 17 и 22 – ключевые цито-

кины, участвующие в пути активации и эффекторной активности лимфоцитов Th17 [22], которые активно вовлечены в поражение кожи при псориазе, а также имеются в крови и синовиальной оболочке пациентов с ПсА. Их роль в патофизиологии включает гиперпролиферацию кератиноцитов, стимулирование синовиита и активацию множества эффекторных клеток, участвующих в разрушении хряща и костной ткани. Исследования лекарственных препаратов, которые ингибируют ИЛ 12/23, 23 и 17, демонстрируют их хорошую эффективность при различных клинических проявлениях псориаза и ПсА.

Т-хелперы 17-го типа продуцируют множество цитокинов, включая ИЛ-17А, -17В, -17С, -17D, -17Е и -17F (из которых наиболее мощным для хронического воспаления является ИЛ-17А), а также ИЛ-22, -26 и хемокин CCL20 [23]. Реакция, вызванная ИЛ-17, приводит к воспалению в коже, энтезах и синовиальной оболочке [24].

Показано, что область воспаленного энтеза содержит уникальную популяцию резидентных Т-клеток, которые при активации с помощью ИЛ-23 вызывают воспалительный ответ посредством высвобождения медиаторов воспаления, включая ИЛ-17 и 22 [25]. Этот процесс вызывается в первую очередь ИЛ-17, и предполагается, что он приводит к синовииту в прилежащем суставе при ПсА (вовлечению «синовииоэнтезийного комплекса») [26]. Совместное влияние ИЛ-17 и ФНО вызывает разрушение хряща и костной ткани и формирует эрозии суставов [23]. Напротив, предполагается, что ИЛ-22 приводит к остеопролиферации, потенциально способствуя характерной пролиферации костей и анкилозу при ПсА [25]. Результатом этих двух одновременно, но разнонаправленно происходящих процессов являются рентгенографические признаки ПсА. Поскольку они могут быть результатом активности воспалительных цитокинов, секретируемых клетками Th17, лечение, нацеленное на этот клеточный путь, может быть эффективным для нескольких аспектов патологических процессов при ПсА [27].

К препаратам, которые блокируют ИЛ-17 и используются в лечении ПсА, в настоящее время относят секукинумаб и иксекизумаб. Данный обзор посвящен секукинумабу.

Секукинумаб представляет собой рекомбинантное, полностью человеческое моноклональное антитело высокой аффинности, направленное против ИЛ-17А. Он одобрен во многих странах для лечения взрослых пациентов с активным ПсА [28, 29]. Обзор свойств секукинумаба представлен в табл. 1. Эффективность секукинумаба для лечения ПсА была оценена в нескольких рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых многоцентровых исследованиях фазы III: FUTURE 1–5 [30–34], MAXIMIZE [35] и ULTIMATE [36]. Кроме того, проведено рандомизированное двойное слепое контролируемое многоцентровое исследование фазы IIb

Таблица 1. Основные свойства секукинумаба

Table 1. Overview of key pharmacological properties of secukinumab

Свойства Features	Характеристика Characteristic
Фарма- кодина- мические свойства Pharmaco- dynamic properties	Рекомбинантное, полностью человеческое моноклональное антитело IgG1/κ с высокой аффинностью; избирательно связывается и нейтрализует ИЛ-17А и ингибирует его взаимодействие с рецептором ИЛ-17; подавляет высвобождение провоспалительных цитокинов, хемокинов и медиаторов повреждения тканей Recombinant, high affinity, fully human IgG1/κ monoclonal antibody; selectively binds to and neutralizes IL-17A and inhibits its interaction with the IL-17 receptor; inhibits the release of proinflammatory cytokines, chemokines and mediators of tissue damage
	Начальное ↑ сывороточных уровней общего ИЛ-17А (свободный + секукинумаб-связанный ИЛ-17А), затем медленное ↓ из-за снижения клиренса секукинумаб-связанного цитокина Initial ↑ in serum levels of total IL-17A (free + secukinumab-bound IL-17A), then slow ↓ due to reduced clearance of secukinumab-bound cytokine
	Клинически значимые уровни секукинумаба достигают кожи, что приводит к локальному ↓ воспалительных маркеров и ↓ эритемы, уплотнения и шелушения Clinically relevant levels of secukinumab reach the skin, leading to ↓ local inflammatory markers and ↓ erythema, induration and desquamation
	↓ псориазных эпидермальных изменений (например, утолщения эпидермиса, паракератоз, акантоз) с параллельным ↓ количества нейтрофилов в эпидермисе в бляшках; ↓ патологической инфильтрации псориазных поражений Т-клетками, макрофагами и субпопуляциями воспалительных дендритных клеток ↓ psoriatic epidermal abnormalities (i. e. epidermal thickening, parakeratosis, acanthosis) with parallel ↓ in epidermal neutrophil counts in plaques; ↓ pathological infiltration of psoriasis lesions by T cells, macrophages and inflammatory dendritic cell subsets
	↓ синовиального воспаления и отсутствие прогрессирования катаболических и анаболических изменений костей в суставах пациентов с ПсА ↓ synovial inflammation and no progression of catabolic and anabolic bone changes in joints of pts with PsA
	↓ уровня С-реактивного белка (воспалительного биомаркера) у пациентов с бляшечным псориазом, ПсА, анкилозирующим спондилитом ↓ levels of C-reactive protein (inflammatory biomarker) in pts with PP, PsA and AS
	↓ уровня β-дефенсина 2 в сыворотке крови (предполагаемый суррогатный маркер активности заболевания) у пациентов с ПсА ↓ serum levels of β-defensing 2 (proposed surrogate marker of disease activity) in pts with PsA
	Пациентам, получающим секукинумаб, нельзя вводить живые вакцины; во время лечения секукинумабом можно вводить неживые вакцины; секукинумаб не повлиял на иммунный ответ на менингококковую конъюгированную полисахаридную вакцину и инактивированную вакцину против гриппа Pts receiving secukinumab should not be administered live vaccines; non-live vaccines may be given during secukinumab treatment; secukinumab did not impair immune response to a meningococcal polysaccharide conjugate vaccine and an inactivated influenza vaccine
Фарма- кине- тические свойства Pharmaco- kinetic properties	Фармакокинетика секукинумаба у пациентов с ПсА аналогична таковой у пациентов с бляшечным псориазом или другими аутоиммунными заболеваниями Pharmacokinetics of secukinumab in pts with PsA are similar to those in pts with plaque psoriasis or other autoimmune diseases
	Введение через ручку Sensoready® привело к средним минимальным концентрациям на 4-й и 12-й неделях, которые были на 23–30 % выше, чем после введения восстановленного лиофилизированного порошка, и на 23–26 % выше, чем после введения через предварительно заполненный шприц Administration via Sensoready® pen resulted in mean trough concentrations at weeks 4 and 12 that were 23–30 % higher than after administration of reconstituted lyophilized powder and 23–26 % higher than after administration via prefilled syringe
	Низкий общий объем распространения; расчетный объем распространения 3,66 и 2,45 л для центрального и периферического отделов Low total volume of distribution; estimated volume of distribution 3.66 and 2.45 L for the central and peripheral compartments
	Большая часть выведения происходит за счет внутриклеточного катаболизма (после эндоцитоза); системный клиренс ≈ 0,19 л/сут; средний конечный период полувыведения 25 дней Majority of elimination occurs through intracellular catabolism (following endocytosis); systemic clearance ≈ 0.19 L/day; average terminal elimination half-life 25 days
Лекар- ственные взаимо- действия Drug interactions	Специфических исследований лекарственного взаимодействия не проводилось No specific drug interaction studies have been performed

Свойства Features	Характеристика Characteristic
Лекар- ственные взаимо- действия Drug interactions	Отсутствует взаимодействие при одновременном применении секукинаума с метотрексатом и пероральными глюкокортикоидами No interaction when secukinumab is co-administered with methotrexate ± oral glucocorticoids
	Образование некоторых ферментов CYP450 может быть изменено увеличением уровня определенных цитокинов во время хронического воспаления; секукинаум потенциально может повлиять на CYP450, поэтому необходимо проводить мониторинг и корректировать дозировки при начале или прекращении приема секукинаума у пациентов, получающих сопутствующие субстраты CYP450 (особенно с узким терапевтическим индексом) Formation of some CYP450 enzymes can be altered by ↑ levels of certain cytokines during chronic inflammation; secukinumab could potentially affect CYP450 levels; consider monitoring and dosage adjustment when initiating or discontinuing secukinumab in pts receiving concomitant CYP450 substrates (particularly those with a narrow therapeutic index)
Особые отметки Special populations	↑ клиренса секукинаума и объема распространения с ↑ собственного веса ↑ secukinumab clearance and volume of distribution with ↑ bodyweight
	Печеночная недостаточность или нарушение функции почек не влияют на элиминацию или клиренс секукинаума Hepatic impairment or abnormal kidney function is not expected to influence secukinumab elimination or clearance
	У пациентов в возрасте ≥65 лет корректировка дозировки не требуется No dosage adjustment required in pts aged ≥65 years
	Отсутствуют клинически значимые различия в фармакокинетике секукинаума в зависимости от возраста, пола или расы (после поправки на массу тела) No clinically relevant differences in secukinumab pharmacokinetics based on age, gender or race (after adjusting for bodyweight)

EXCEED, где эффективность секукинаума сравнивали с адалимумабом [37]. Сводные данные представлены в табл. 2.

Результаты исследования FUTURE

В исследование FUTURE были включены пациенты в возрасте ≥18 лет с диагнозом ПсА согласно критериям Caspar, 2006. Активность ПсА, определенная как ≥3 болезненных и ≥3 опухших суставов, была у всех пациентов, несмотря на предшествующее лечение НПВП, БПВП и/или иФНО. В данном исследовании могли участвовать пациенты, которые ранее получали иФНО, при условии неадекватного ответа или развития нежелательных реакций/непереносимости на фоне проводимой терапии. Прием глюкокортикоидов и метотрексата допускался в стабильных дозах. Во всех исследованиях средний возраст пациентов составлял 47–50 лет, 65–76 % пациентов ранее не получали иФНО и 47–61 % — одновременно получали метотрексат. Пациенты в каждом исследовании были рандомизированы в одну из двух групп — секукинаума или плацебо, рандомизация была стратифицирована предыдущим использованием иФНО. В FUTURE 1 пациенты группы секукинаума получили внутривенные нагрузочные дозы препарата 10 мг/кг на 0, 2 и 4-й неделях с последующим подкожным введением секукинаума 75 или 150 мг каждые 4 нед [30]. В FUTURE 2 пациенты группы секукинаума получали препарат

в дозе 75, 150 или 300 мг подкожно на 0, 1, 2, 3 и 4-й неделях, затем каждые 4 нед [31]. В FUTURE 3 в группе секукинаума пациентам вводили 150 или 300 мг подкожно на 0, 1, 2, 3 и 4-й неделях, затем каждые 4 нед [32]. В FUTURE 4 секукинаум вводился подкожно либо с нагрузкой, т.е. 150 мг на 0, 1, 2 и 3-й неделях, затем каждые 4 нед, либо без режима нагрузки, т.е. 150 мг каждые 4 нед [33]. В FUTURE 5 секукинаум вводился подкожно через предварительно заполненный шприц через нагрузочный режим (например, 150 или 300 мг на 0, 1, 2 и 3-й неделях, затем каждые 4 нед) или без режима нагрузки (150 мг каждые 4 нед) [34].

Ответчиками на полученное лечение считали пациентов, у которых к 16-й неделе произошло улучшение на ≥20 % по сравнению с исходным уровнем (ACR 20) по числу болезненных и припухших суставов. После 16-й недели пациентам, находившимся в группе плацебо, был назначен секукинаум в дозе 75 или 150 мг каждые 4 или 24 нед (респонденты).

Прием секукинаума улучшил признаки и симптомы ПсА, а частота ответа ACR20 на 16-й [33, 34] или 24-й неделе [30–32] была статистически значимо выше в группах, получавших препарат, независимо от дозы (т.е. и 150 и 300 мг) по сравнению с плацебо. Отдельно проанализированы пациенты с предшествующим лечением иФНО. Показана сопоставимая эффективность секукинаума во всех группах, независимо

Таблица 2. Клинические исследования секукинаума при псориатическом артрите

Table 2. Clinical trials of secukinumab in psoriatic arthritis

Название исследования Study name	Число пациентов, n Number of patients, n	Способ введения, доза секукинаума и распределение по группам Route of administration, dose of secukinumab and grouping	Первичная конечная точка Primary endpoint	Результат Result
FUTURE 1 [30]	606	Подкожно каждые 4 нед: I группа — секукинаум 75 мг; II — секукинаум 150 мг; III — плацебо Subcutaneously every 4 weeks: group I secukinumab 75 mg; group II secukinumab 150 mg; group III — placebo	Доля пациентов, достигших ≥ 20 % улучшения критериев ответа Американского колледжа ревматологов (ACR) на 24-й неделе Proportion of patients achieving ≥ 20 % improvement in American College of Rheumatology (ACR) response criteria at week 24	ACR20 к 24-й неделе достигнут в I и II группах у 50,0 и 50,5 % пациентов соответственно; в III — у 17,3 % ACR20 by week 24 was achieved in groups I and II in 50.0 % and 50.5 % of patients, respectively; in the placebo group — 17.3 % of patients
FUTURE 2 [31]	397	Подкожно каждые 4 нед: I группа — секукинаум 75 мг; II — секукинаум 150 мг; III — секукинаум 300 мг; IV — плацебо Subcutaneously every 4 weeks: group I secukinumab 75 mg; group II secukinumab 150 mg; group III secukinumab 300 mg; group IV — placebo	Доля пациентов, достигших ≥ 20 % улучшения ACR на 24-й неделе Proportion of patients achieving ≥ 20 % improvement in ACR at week 24	ACR20 к 24-й неделе достигнут в I группе у 54 % пациентов; во II — у 51 %; в III — у 29 %; в IV — у 15 % ACR20 by week 24 was achieved in group I in 54 %; in group II, 51 %; in group III in 29 % of patients; in group IV in 15 % of patients
FUTURE 3 [32]	414	Подкожно каждые 4 нед: I группа — секукинаум 150 мг; II — секукинаум 300 мг; III — плацебо Subcutaneously every 4 weeks: group I secukinumab 150 mg; group II secukinumab 300 mg; group III — placebo	Доля пациентов, достигших ≥ 20 % улучшения ACR на 24-й неделе Proportion of patients achieving ≥ 20 % improvement in ACR at week 24	ACR20 достигнут в I группе у 48,2 % пациентов; во II — у 42 %; в III — у 16,1 % ACR20 was achieved in group I in 48.2 %; in group II, 42 %; in the placebo group, 16.1 %
FUTURE 4 [33]	341	Подкожно каждые 4 нед: I группа — секукинаум 150 мг; II — плацебо Subcutaneously every 4 weeks: group I secukinumab 150 mg; group II — placebo	Доля пациентов, достигших ≥ 20 % улучшения ACR на 16-й неделе Proportion of patients achieving ≥ 20 % improvement in ACR at week 16	ACR20 достигнут в I группе у 41,2 % пациентов; во II — у 18,4 % ACR20 was achieved in group I in 41.2 %; in the placebo group, 18.4 %
FUTURE 5 [34]	996	Подкожно каждые 4 нед: I группа — секукинаум 150 мг; II — секукинаум 300 мг; III — плацебо Subcutaneously every 4 weeks: group I secukinumab 150 mg; group II secukinumab 300 mg; group III — placebo	Доля пациентов, достигших ≥ 20 % улучшения ACR на 16-й неделе Proportion of patients achieving ≥ 20 % improvement in ACR at week 16	ACR20 достигнут в I группе у 55,5 % пациентов; во II — у 62,6 %; в III — у 27,4 % ACR20 achieved in group I 55.5 %; II group 62.6 %; in the placebo group 27.4 %
MAXIMIZE [35]	498	Подкожно каждые 4 нед: I группа — секукинаум 150 мг; II — секукинаум 300 мг; III — плацебо Subcutaneously every 4 weeks: group I secukinumab 150 mg; group II secukinumab 300 mg; group III — placebo	Доля пациентов, достигших ≥ 20 % улучшения критериев ответа Международного общества по оценке спондилоартрита (ASAS20) на 12-й неделе Proportion of patients achieving ≥ 20 % improvement in International Spondyloarthritis Evaluation Society (ASAS20) response criteria at week 12	ASAS20 достигнут в I группе у 66 % пациентов; во II — у 63 %; в III — у 31 % ASAS20 was achieved in group I by 66 %; in group II 63 %; in the placebo group 31 %
ULTIMATE [36]	166	Подкожно каждые 4 нед: I группа — секукинаум 150 мг; II — секукинаум 300 мг; III — плацебо Subcutaneously every 4 weeks: group I secukinumab 150 mg; group II secukinumab 300 mg; group III — placebo	Разница в оценке синовиита OMERACT-EULAR на 12-й неделе OMERACT-EULAR synovitis score difference at 12 weeks	Среднее изменение по методу наименьших квадратов GLOESS на 12-й неделе в I группе — 9,0; во II — 5,8 The average change according to the GLOESS least squares method at week 12 in group I was 9.0; in group II — 5.8

Окончание табл. 2

End of table 2

Название исследования Study name	Число пациентов, n Number of patients, n	Способ введения, доза секукинумаба и распределение по группам Route of administration, dose of secukinumab and grouping	Первичная конечная точка Primary endpoint	Результат Result
EXCEED [37]	853	Подкожно: I группа — секукинумаб 300 мг каждые 4 нед; II — адалимумаб 40 мг каждые 2 нед Subcutaneously: group I secukinumab 300 mg every 4 weeks; group II adalimumab 40 mg every 2 weeks	Частота ответа ACR20 на 52-й неделе ACR20 response rate at 52 weeks	ACR20 на 52-й неделе составила 67 % для I группы; 62 % для II ACR20 at week 52 was 67 % for group I; 62 % for group II

от факта предшествующего лечения иФНО. В предварительно определенном (FUTURE 3) или апостериорном (FUTURE 1 и 2) анализах частота ответа ACR20 на 24-й неделе была значительно выше при приеме секукинумаба, чем при приеме плацебо, независимо от сопутствующего приема метотрексата.

Отмечался положительный эффект секукинумаба и в отношении вторичных конечных точек на 16-й [33, 34] или 24-й неделе [30–32]. Доля пациентов, достигших ≥ 50 % улучшения критериев ответа ACR (ACR50), ≥ 75 и ≥ 90 % показателей индекса площади и тяжести псориаза (PASI) (PASI75 и PASI90), была значительно выше в группе секукинумаба, чем в группе плацебо. По сравнению с исходными данными улучшение индекса активности заболевания (DAS28-CPB) в группе секукинумаба было значимо больше, чем в группе плацебо. Кроме того, отмечена эффективность секукинумаба в отношении разрешения дактилитов и энтезитов по сравнению с плацебо. Показана возможность длительного приема с сохранением эффективности лечения на 52-й и 104-й неделях [30–32, 36–41]. В более долгосрочной перспективе секукинумаб способствовал улучшению показателей ответа по ACR20 (70–74 %) и других ключевых конечных точек эффективности на срок до 5 лет в FUTURE 1 и 2.

Влияние секукинумаба на рентгенологические проявления ПсА

Применение секукинумаба у больных ПсА показало низкую частоту рентгенологического структурного прогрессирования [30, 34]. В FUTURE 1 и 5 изменение общего балла Sharp (vdH-mTSS; более высокие баллы указывают на большее повреждение) по сравнению с исходным уровнем на 24-й неделе было значительно ниже ($p < 0,05$) среди пациентов, получавших секукинумаб, чем у группы плацебо. Уменьшение признаков рентгенологического прогрессирования, достигнутое с помощью секукинумаба на 24-й неделе, сохранялось до 156-й недели лечения [42]. Более того,

переход на секукинумаб замедлял рентгенологическое прогрессирование у пациентов, изначально рандомизированных в группу плацебо и перешедших на лечение с 16-й недели. При лечении секукинумабом наблюдалось замедление рентгенологического прогрессирования независимо от предшествующего лечения иФНО и от того, получали ли пациенты одновременно метотрексат [38].

Влияние секукинумаба на функциональные возможности и качество жизни пациентов

Как показали исследования FUTURE 1, 2, 3 и 5, секукинумаб улучшал физическую активность у пациентов с ПсА, которая оценивалась с помощью индекса нетрудоспособности Health Assessment Questionnaire (HAQ-DI) на 16-й [33, 34] или 24-й неделе [30–32] в дозах 150 и 300 мг по сравнению с плацебо, при этом эффект удерживался в течение 5 лет [40–48]. Секукинумаб продемонстрировал улучшение качества жизни и уменьшение усталости согласно анализу показателей опросника качества жизни (SF-36) и оценке FACIT. На 16-й и 24-й неделях в группе секукинумаба отмечалось значительно большее улучшение в опросниках SF-36 и FACIT по сравнению с исходным, чем в группе плацебо. На 24-й неделе в FUTURE 1 и 2 прием секукинумаба также был связан с улучшением по сравнению с исходным уровнем показателя боли по визуальной аналоговой шкале, общего состояния здоровья, качества жизни при ПсА, производительности труда, индекса качества жизни из-за кожных проявлений и состояния здоровья по опроснику EuroQoL, в том числе с продолжающимся или дополнительным улучшением этих показателей на 52-й неделе.

Простота самостоятельного использования препарата также была высоко оценена пациентами в исследовании FUTURE 3, где более 99 % пациентов отметили успешное самостоятельное введение секукинумаба с помощью автоинъектора на 1-й неделе лечения.

Влияние секукинумаба на активность заболевания

Достижение минимальной активности заболевания было оценено в исследовании FUTURE 2, 4, 5. Значительно ($p < 0,05$) большее количество пациентов, получавших секукинумаб, достигло этой точки по сравнению с плацебо на 16-й неделе, при этом показатели ответа сохранялись в течение 52 нед в FUTURE 4 [33] и через 5 лет в FUTURE 2 [31]. В исследовании FUTURE 2 через 2 года 40–49 % пациентов в группе секукинумаба соответствовали даже более строгим критериям очень низкой активности заболевания, чем минимальной активности заболевания [49].

Апостериорный анализ оценивал способность секукинумаба достигать ремиссии или низкой активности заболевания с использованием показателей индекса активности псориатического артрита (DAPSA) и оценки активности псориатического артрита (PASDAS). В FUTURE 2 и 5 большее количество пациентов, получающих секукинумаб, достигли ремиссии (DAPSA ≤ 4 , PASDAS $\leq 1,9$) или низкой активности заболевания (DAPSA от >4 до ≤ 14 , PASDAS от $>1,9$ до $<3,2$) на 16-й неделе, с сохранением ответа в течение 2 лет по сравнению с плацебо [34, 50, 51].

Исследование MAXIMIZE

В исследование MAXIMIZE были включены пациенты в возрасте ≥ 18 лет с ПсА и спондилитом с оценкой боли в спине по визуальной аналоговой шкале $\geq 40/100$ и индексом BASDAI ≥ 4 , несмотря на использование как минимум двух НПВП. Пациенты были рандомизированы для получения подкожно секукинумаба 150 мг ($n = 165$), 300 мг ($n = 167$) или плацебо ($n = 166$) еженедельно в течение первого месяца, а затем каждые 4 нед. На 12-й неделе пациенты в группе плацебо были повторно рандомизированы для получения секукинумаба в дозе 150 или 300 мг. Первичной конечной точкой была доля пациентов, достигших ≥ 20 % улучшения критериев ответа Международного общества по оценке спондилоартрита (ASAS20) на 12-й неделе [35].

Исследование показало, что секукинумаб улучшил аксиальные проявления у пациентов с ПсА. Ответ по ASAS20 на 12-й неделе был достигнут у 66 и 63 % реципиентов, получающих секукинумаб в дозах 150 и 300 мг соответственно, по сравнению с 31 % реципиентов группы плацебо. Отношение шансов для секукинумаба 150 и 300 мг по сравнению с плацебо составляло 4,4 (95 % доверительный интервал (ДИ) 2,7–7,0) и 3,8 (95 % ДИ 2,4–6,1; оба $p < 0,0001$) соответственно. Частота ответа по ASAS20 на 52-й неделе составила 80 и 81 % соответственно в группе секукинумаба 150 и 300 мг; 80 и 75 % соответственно – у пациентов, которые перешли с плацебо на секукинумаб 150 и 300 мг на 12-й неделе. Секукинумаб также уменьшал воспаление в позвоночнике и крестцово-подвздошных суставах по данным MPT [35].

Исследование ULTIMATE

В исследование ULTIMATE были включены пациенты с ПсА, у которых при ультразвуковом исследовании выявлен синовит и по крайней мере 1 клинически диагностированный энтезит [36]. Все пациенты имели ПсА с клиническими признаками активности, ранее не получали биологическую терапию и имели неадекватный ответ на синтетические БПВП. Они были рандомизированы для получения секукинумаба подкожно в дозе 150 или 300 мг или плацебо еженедельно в течение 4 нед, а затем каждые 4 нед. Первичной конечной точкой была разница между секукинумабом и плацебо по сравнению с исходным уровнем и 12-й неделей согласно глобальной оценке синовита OMERACT-EULAR (GLOESS) [36].

Исследование показало значительное уменьшение синовита у пациентов с ПсА, которые получали секукинумаб. Среднее изменение по методу наименьших квадратов GLOESS на 12-й неделе было статистически значимо больше для секукинумаба, чем для группы плацебо ($-9,0$ против $-5,8$, $p = 0,004$); улучшение наблюдалось уже на 1-й неделе. Секукинумаб также был связан со статистически значимо ($p < 0,0001$) более высокой частотой ответа ACR20 (68 против 34 %) и ACR50 (46 против 9 %) по сравнению с плацебо. Наименьшее квадратичное отклонение от исходного уровня канадского индекса энтезита Spondyloarthritis Research Consortium составило $-2,35$ для группы секукинумаба по сравнению с $-1,65$ для группы плацебо ($p = 0,02$) [52].

Исследование EXCEED

В исследовании EXCEED проводилось непосредственное сравнение эффективности секукинумаба и адалимумаба. Участвовали пациенты в возрасте ≥ 18 лет с ПсА с клиническими признаками активности, определяемыми как ≥ 3 болезненных и ≥ 3 припухших суставов [37]. У данных больных также был активный бляшечный псориаз с ≥ 1 бляшкой диаметром ≥ 2 см или изменениями ногтей, соответствующими псориазу, или документально подтвержденный бляшечный псориаз в анамнезе. Все пациенты ранее не принимали иФНО, имели неадекватный ответ или непереносимость синтетических БПВП (включая метотрексат) и недостаточный ответ на НПВП в течение ≥ 4 нед до рандомизации. Пациентам разрешалось применение стабильных доз НПВП и глюкокортикоидов. После периода «вымывания» в течение 4 нед для всех синтетических БПВП или 8 нед для лефлуномида пациенты были рандомизированы для получения подкожно секукинумаба 300 мг через предварительно заполненный шприц на 0, 1, 2, 3 и 4-й неделях, затем каждые 4 нед до 48-й недели ($n = 426$) или подкожно 40 мг адалимумаба каждые 2 нед до 50-й недели ($n = 427$) [37].

При сравнении эффективности в отношении артрита у пациентов с ПсА секукинумаб по отношению

к адалимумабу превосходства не показал. Частота ответа ACR20 на 52-й неделе (первичная конечная точка) составила 67 % для секукинумаба и 62 % для адалимумаба. Поскольку превосходство секукинумаба по сравнению с адалимумабом в отношении первичной конечной точки не было достигнуто, статистическая значимость не могла быть официально протестирована для ключевых вторичных конечных точек: PASI90, ACR50, изменение HAQ-DI по сравнению с исходным уровнем и разрешение энтезита. Следует отметить, что частота ответа PASI90 была численно выше для секукинумаба, чем для адалимумаба [37].

Секукинумаб в реальной клинической практике

Учитывая, что при подготовке клинических исследований и определения когорты пациентов, которые могут принимать в них участие, существует довольно жесткий отбор, что часто отличается от реальных больных в повседневной практике врача-ревматолога, особенно интересными представляются данные практического применения препарата.

Практический опыт подтвердил эффективность секукинумаба для лечения ПсА. В нескольких исследованиях, проведенных в условиях реальной клинической практики ($n \geq 100$) в странах Европы и США, секукинумаб улучшил активность заболевания, частоту ремиссии, боль и качество жизни у пациентов с ПсА [53–60]. При применении секукинумаба подавляющее большинство пациентов (>96 %) [59] и врачей (88 %) [61] были удовлетворены результатом лечения и 56–86 % пациентов сохранили высокую приверженность и продолжительность лечения [55, 62–64].

Переносимость секукинумаба

Секукинумаб при подкожном введении в дозе 150 или 300 мг обычно хорошо переносился в ходе клинических испытаний, в том числе в долгосрочной перспективе, у пациентов с ПсА, бляшечным псориазом, анкилозирующим спондилитом и другими аутоиммунными состояниями. Профиль переносимости был удовлетворительным. Наиболее частыми побочными эффектами секукинумаба в клинических испытаниях и постмаркетинговых отчетах были инфекции верхних дыхательных путей, чаще всего назофарингит и ринит [29].

В течение 16- или 24-недельных плацебо-контролируемых периодов FUTURE 1–3 и 5 нежелательные реакции возникали у 55–65 % больных, получающих секукинумаб, и у 56–62 % – плацебо, при этом серьезные побочные эффекты наблюдались у 1–5 и 2–7 % пациентов соответственно. Преждевременно исключены из исследования в результате развившихся нежелательных реакций 0–4 % пациентов, получавших секукинумаб, и 2–4 % – плацебо.

В непосредственном испытании EXCEED профили безопасности секукинумаба и адалимумаба соот-

ветствовали предыдущим отчетам. В течение 52-недельного периода лечения нежелательные реакции были зарегистрированы у 77 % реципиентов секукинумаба и 79 % реципиентов адалимумаба. Наиболее частыми (≥ 10 %) нежелательными реакциями были назофарингит (19 % как для секукинумаба, так и для адалимумаба) и острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) (10 против 11 %). Реакции в месте инъекции наблюдались у 4 % больных, получающих секукинумаб, и у 11 % – принимающих адалимумаб. Прекратили лечение из-за нежелательных реакций 4 % пациентов, принимавших секукинумаб, и 7 % – адалимумаб [37].

Нежелательные явления, представляющие особый интерес

Лечение секукинумабом может повышать риск инфекций, при этом частота некоторых из них оказывается дозозависимой. В плацебо-контролируемых исследованиях с участием пациентов с ПсА, бляшечным псориазом и анкилозирующим спондилитом наблюдалась более высокая частота распространенных инфекций, таких как ОРВИ, ринофарингит и грибковая инфекция (*Candida*) кожи и слизистых при применении секукинумаба по сравнению с плацебо [28]. Однако эти инфекции были от легкой до средней степени тяжести и не требовали отмены секукинумаба. Следует соблюдать осторожность при рассмотрении вопроса о применении секукинумаба у пациентов с хроническими или рецидивирующими инфекциями в анамнезе. Пациенты, у которых развивается серьезная инфекция во время приема секукинумаба, должны находиться под тщательным наблюдением, и прием секукинумаба следует прекратить до исчезновения инфекции [28].

В программе клинических исследований секукинумаба не было зарегистрировано случаев активного туберкулеза или реактивации латентной туберкулезной инфекции [65]. Однако до начала лечения секукинумабом пациенты должны быть обследованы на наличие туберкулезной инфекции, а во время лечения необходим контроль на предмет наличия признаков и симптомов активного туберкулеза во время и после лечения. Секукинумаб не следует назначать пациентам с активным туберкулезом, и необходимо рассмотреть возможность противотуберкулезной терапии до начала лечения секукинумабом у пациентов с латентным туберкулезом [28].

Сообщалось о новых случаях возникновения или обострения воспалительных заболеваний кишечника, включая некоторые серьезные случаи, у пациентов, получающих секукинумаб [28].

У больных, получавших секукинумаб, возникали реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию и крапивницу [28].

В объединенном анализе FUTURE 1–5 нежелательные реакции, представляющие особый интерес, а именно злокачественные новообразования, серьезные

неблагоприятные сердечно-сосудистые события и увелит, были низкими и стабильными в течение всего периода лечения [66]. Аналогичные результаты были получены при постмаркетинговом наблюдении.

Как и все терапевтические белки, секукинумаб обладает потенциалом иммуногенности [28]. За 52 нед лечения в FUTURE 1–3 у 5 (0,4 %) реципиентов в группе секукинумаба развились нейтрализующие антитела [67].

Секукинумаб: способ применения и дозы

Секукинумаб для подкожного введения одобрен в США и ЕС для лечения взрослых пациентов с ПсА с клиническими признаками активности заболевания (когда ответ на предыдущую терапию БПВП был неадекватным), и его можно вводить в сочетании с метотрексатом или без. Секукинумаб доступен в виде лиофилизированного порошка (150 мг) во флаконе для восстановления или в виде раствора 150 мг/мл для инъекций в предварительно заполненном шприце или ручке. Препарат в виде лиофилизированного порошка должен вводиться только медицинскими работниками, в то время как секукинумаб в предварительно заполненном шприце или ручке может вводиться самостоятельно пациентом после надлежащего обучения технике подкожных инъекций. Каждую инъекцию следует вводить в другое место (например, плечо, бедро или живот), при этом избегая участков кожи, пораженных псориазом, если возможно [28].

Рекомендуемая доза секукинумаба для пациентов с ПсА и сопутствующим бляшечным псориазом от умеренной до тяжелой степени (или неадекватным ответом на иФНО) составляет 300 мг на 0, 1, 2, 3 и 4-й неделях (нагрузочная доза), а затем ежемесячно. Для других пациентов с ПсА рекомендуемая доза секукинумаба составляет 150 мг на 0, 1, 2, 3 и 4-й неделях (нагрузочная доза) с последующим ежемесячным приемом. Доза секукинумаба может быть увеличена до 300 мг в зависимости от клинического ответа. Пациент должен быть информирован обо всех вопросах, связанных с препаратом: противопоказаниях и мерах предосторожности, лекарственных взаимодействиях и использовании в особых группах населения [28].

рожности, лекарственных взаимодействиях и использовании в особых группах населения [28].

Место секукинумаба в лечении псориатического артрита

Основная цель лечения ПсА – контроль симптомов, предотвращение структурных повреждений, оптимизация физической активности и улучшение качества жизни и здоровья пациента. Выбор лечения зависит от клинической картины заболевания. Следует учитывать каждый симптом поражения опорно-двигательного аппарата, а также скелетно-мышечные проявления и сопутствующие заболевания [68]. Руководства по лечению Группы по исследованию и оценке псориаза и ПсА (GRAPPA) [69] и EULAR рекомендуют синтетические БПВП (предпочтительно метотрексат) в качестве терапии первой линии для периферического артрита, за которой следует биологическая терапия (т. е. иФНО, ингибиторы ИЛ 12/23 или 17), если цели лечения не достигнуты. У пациентов с преимущественно осевым поражением в руководствах EULAR рекомендуется использовать ингибитор ИЛ-17 вместо иФНО, когда имеется соответствующее поражение кожи [68]. Американская коллегия ревматологов (ACR) и Национальный фонд псориаза (NPF) условно рекомендуют иФНО вместо синтетических БПВП или апремиласта для нелеченого ПсА, а также ингибиторы ИЛ 12/23 и 17 у пациентов с неэффективностью или наличием противопоказаний к иФНО [70].

Заключение

Секукинумаб эффективен при различных клинических проявлениях ПсА и, как правило, хорошо переносится, при этом, как доказали клинические исследования, эффективность и переносимость сохраняются в течение длительного времени. Таким образом, секукинумаб представляет собой лечебную альтернативу иФНО и другим биологическим БПВП у взрослых пациентов с ПсА с клиническими признаками активности заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hackett S., Coates L. Psoriatic arthritis: an up to date overview. *Indian J Rheumatol* 2020;15(1):45–51. DOI: 10.4103/0973-3698.284751
- Лила А.М., Насонов Е.Л., Коротаева Т.В. Псориатический артрит: патогенетические особенности и инновационные методы терапии. *Научно-практическая ревматология* 2018;56(6):685–91. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-685-691
Lila A.M., Nasonov E.L., Korotaeva T.V. Psoriatic arthritis: pathogenetic features and innovative therapies. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice* 2018;56(6):685–91. (In Russ.) DOI: 10.14412/1995-4484-2018-685-691
- Ogdie A., Coates L.C., Gladman D.D. Treatment guidelines in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59(1):37–46. DOI: 10.1093/rheumatology/kez383
- Коротаева Т.В., Корсакова Ю.Л. Псориатический артрит: классификация, клиническая картина, диагностика, лечение. *Научно-практическая ревматология* 2018;56(1):60–9. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-60-69
Korotaeva T.V., Korsakova Yu.I. Psoriatic arthritis: classification, clinical presentation, diagnosis, treatment. *Naychno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice* 2018;56(1):60–9. (In Russ.) DOI: 10.14412/1995-4484-2018-60-69
- Мишина О.С., Дворников А.С., Донцова Е.В. Анализ заболеваемости псориазом и псориатическим артритом

- в Российской Федерации за 2009–2011 гг. Доктор.Ру 2013;4(82):52–5.
- Mishina O.S., Dvornikov A.S., Dontsova E.V. Analysis of the incidence of psoriasis and psoriatic arthritis in the Russian Federation for 2009–2011. *Doktor Ru = Dr.Ru* 2013;4(82):52–5.
6. Toussi A., Maverakis N., Le S.T. et al. Updated therapies for the management of psoriatic arthritis. *Clin Immunol* 2020;220:108536. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108536
7. Clegg D.O., Reda D.J., Mejias E. et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum* 1996;39(12):2013–20. DOI: 10.1002/art.1780391210
8. Mease P.J., Goffe B.S., Metz J. et al. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2000;356(9227):385–90. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02530-7
9. Antoni C.E., Kavanaugh A., Kirkham B. et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis-controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum* 2005;52(4):1227–36. DOI: 10.1002/art.20967
10. Mease P., Kivitz A., Burch F. et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum* 2004;50(7):2264–72. DOI: 10.1002/art.20335
11. Antoni C., Krueger G.G., de Vlam K. et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2005;64(8):1150–57. DOI: 10.1136/ard.2004.032268
12. Mease P., Gladman D., Ritchlin C. Adalimumab in the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: Results of ADEPT. *Arthritis Rheum* 2005;52(10):3279–89. DOI: 10.1002/art.21306
13. Kavanaugh A., McInnes I., Mease P. et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2009;60(4):976–86. DOI: 10.1002/art.24403
14. Mease P.J., Fleischmann R., Deodhar A.A. et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 doubleblind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis* 2014;73(1):48–55. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.2023
15. Mease P.J. Measures of psoriatic arthritis: Tender and Swollen Joint Assessment, Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Mander/Newcastle Enthesitis Index (MEI), Leeds Enthesitis Index (LEI), Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC), Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score (MASES), Leeds Dactylitis Index (LDI), Patient Global for Psoriatic Arthritis, Dermatology Life Quality Index (DLQI), Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQOL), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F), Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC), Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI), Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA), and Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63(11):64–85. DOI: 10.1002/acr.20577
16. Mease P. Psoriatic arthritis and spondyloarthritis assessment and management update. *Curr Opin Rheumatol* 2013;25(3):287–96. DOI: 10.1136/ard.2010.140582
17. Mease P., Collier D., Karki C. et al. Persistence and predictors of biologic TNFi therapy among biologic naïve psoriatic arthritis patients in a US registry. *Arthritis Rheum* 2014;66(10):abs 1853. DOI: 10.21203/rs.3.rs-78064/v1
18. Fagerli K.M., Lie E., van der Heijde D. et al. The role of methotrexate co-medication in TNF-inhibitor treatment in patients with psoriatic arthritis: results from 440 patients included in the NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis* 2014;73(1):132–7. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202347
19. Jorgensen T.S., Kristensen L.E., Christensen R. et al. Effectiveness and drug adherence of biologic monotherapy in routine care of patients with rheumatoid arthritis: a cohort study of patients registered in the Danish biologic's registry. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54(12):2156–65. DOI: 10.1093/rheumatology/kev216
20. Mease P.J., Gladman D.D., Keystone E.C. Alefacept in combination with methotrexate for the treatment of psoriatic arthritis: Results of a randomized, double-blind, placebocontrolled study. *Arthritis Rheum* 2006;54(5):1638–45. DOI: 10.1002/art.21870
21. Mease P.J. Psoriatic arthritis: update on pathophysiology, assessment and management. *Ann Rheum Dis* 2011;70(1):77–84. DOI: 10.1136/ard.2010.140582
22. Patel D.D., Lee D.M., Kolbinger F. et al. Effect of IL-17A blockade with secukinumab in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* 2013;72(2):116–23. DOI: 10.14412/1996-7012-2013-04
23. Van den Berg W.B., McInnes I.B. Th17 cells and IL-17a – focus on immunopathogenesis and therapeutics. *Semin Arthritis Rheum* 2013;43(2):158–70. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2013.04.006
24. Frleta M., Siebert S., McInnes I.B. The interleukin-17 pathway in psoriasis and psoriatic arthritis: disease pathogenesis and possibilities of treatment. *Curr Rheumatol Rep* 2014;16(4):414. DOI: 10.1007/s11926-014-0414-y
25. Lories R.J., McInnes I.B. Primed for inflammation: entheses-resident T cells. *Nat Med* 2012;18(7):1018–9. DOI: 10.1038/nm.2854
26. McGonagle D., Lories R.J., Tan A.L. et al. The concept of a “synovio-entheseal complex” and its implications for understanding joint inflammation and damage in psoriatic arthritis and beyond. *Arthritis Rheum* 2007;56(8):2482–91. DOI: 10.1002/art.22758
27. Mease P.J. Inhibition of interleukin-17, interleukin-23 and the TH17 cell pathway in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis. *Curr Opin Rheumatol* 2015;27(2):127–33. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000147
28. Novartis. COSENTYX® (secukinumab) injection: US prescribing information. 2020. <https://dailymed.nlm.nih.gov>. Accessed 18 Jan 2021.
29. European Medicines Agency. Secukinumab (Cosentyx): EU summary of product characteristics. 2020. <https://www.ema.europa.eu>. Accessed 18 Jan 2021.
30. Mease P.J., McInnes I.B., Kirkham B. Secukinumab inhibition of interleukin-17A in patients with psoriatic arthritis. *N Engl J Med* 2015;373(14):1329–39. DOI: 10.1056/NEJMoa1412679
31. McInnes I.B., Mease P.J., Kirkham B. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic Secukinumab: A Review 493 arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebocontrolled, phase 3 trial. *Lancet* 2015;386(9999):1137–46. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)61134-5
32. Nash P., Mease P.J., McInnes I.B. et al. Efficacy and safety of secukinumab administration by autoinjector in patients with psoriatic arthritis: results from a randomized, placebo-controlled trial (FUTURE 3). *Arthritis Res Ther* 2018;20(1):47. DOI: 10.1186/s13075-018-1551-x
33. Kivitz A.J., Nash P., Tahir H. et al. Efficacy and safety of subcutaneous secukinumab 150 mg with or without loading regimen in psoriatic arthritis: results from the FUTURE 4 study. *Rheumatol Ther* 2019;6(3):393–407. DOI: 10.1007/s40744-019-0163-5
34. Mease P., van der Heijde D., Landewe R. et al. Secukinumab improves active psoriatic arthritis symptoms and inhibits radiographic progression: primary results from the randomised, double-blind, phase III FUTURE 5 study. *Ann Rheum Dis* 2018;77(6):890–7. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212687
35. Baraliakos X., Gossec L., Pournara E. et al. Secukinumab in patients with psoriatic arthritis and axial manifestations: results from the double-blind, randomised, phase 3 MAXIMISE trial. *Ann Rheum Dis* 2021;80(5):582–90. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218808
36. Ostino M., Schett G., Lopez-Rdz A. et al. Secukinumab significantly decreased joint synovitis measured by power doppler ultrasonography in biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: primary (12-week) results from a randomized, placebo-

- controlled phase III study. *Br J Rheumatol* 2020; 60(1):100–1. DOI: 10.1093/rheumatology/keab247.182
37. McInnes I.B., Behrens F., Mease P.J. et al. Secukinumab versus adalimumab for treatment of active psoriatic arthritis (EXCEED): a double-blind, parallel-group, randomised, active controlled, phase 3b trial. *Lancet* 2020;395(10235):1496–5. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31205-8
 38. Van der Heijde D., Mease P.J., Landewe R.B.M. et al. Secukinumab provides sustained low rates of radiographic progression in psoriatic arthritis: 52-week results from a phase 3 study, FUTURE 5. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59(6):1325–34. DOI: 10.1093/rheumatology/kez420
 39. Mease P.J., Landewe R.B.M., Rahman P. et al. Subcutaneous secukinumab 300 mg and 150 mg provides sustained inhibition of radiographic progression in psoriatic arthritis over 2 years: results from the phase 3 FUTURE-5 trial [abstract no. LB0006]. *Ann Rheum Dis* 2019;78(2):262. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.8808
 40. McInnes I.B., Mease P.J., Ritchlin C.T. et al. Secukinumab sustains improvement in signs and symptoms of psoriatic arthritis: 2-year results from the phase 3 FUTURE 2 study. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56(11):1993–2003. DOI: 10.1093/rheumatology/kex301
 41. Kavanaugh A., Mease P.J., Reimold A.M. et al. Secukinumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: a two-year followup from a phase III, randomized, double-blind placebo-controlled study. *Arthritis Care Res* 2017;69(3):347–55. DOI: 10.1002/acr.23111
 42. Mease P.J., Kavanaugh A., Reimold A. et al. Secukinumab provides sustained improvements in the signs and symptoms of psoriatic arthritis: final 5-year results from the phase 3 FUTURE 1 study. *ACR Open Rheumatol* 2020;2(1):18–25. DOI: 10.1002/acr2.11097
 43. Mease P.J., Kavanaugh A., Reimold A. et al. Secukinumab in the treatment of psoriatic arthritis: efficacy and safety results through 3 years from the year 1 extension of the randomised phase III FUTURE 1 trial. *RMD Open* 2018;4(2):e000723. DOI: 10.1136/rmdopen-2018-000723
 44. Nash P., McInnes I.B., Rahman P. et al. Secukinumab provides sustained improvements in the signs and symptoms of active psoriatic arthritis: 3-year results from the phase 3 FUTURE 2 study [abstract no. THU0322]. *Ann Rheum Dis* 2018;77(2):379. DOI: 10.1136/rmdopen-2018-000723
 45. McInnes I.B., Mease P.J., Kivitz A.J. et al. Long-term efficacy and safety of secukinumab in patients with psoriatic arthritis: 5-year (end-of-study) results from the phase 3 FUTURE 2 study. *Lancet Rheumatol* 2020;2(4):e227–35. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30036-9
 46. Van der Heijde D., Landewe R.B., Mease P.J. et al. Secukinumab provides significant and sustained inhibition of joint structural damage in a phase III study of active psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(8):1914–21. DOI: 10.1002/art.39685
 47. Strand V., Mease P., Gossec L. et al. Secukinumab improves patient-reported outcomes in subjects with active psoriatic arthritis: results from a randomised phase III trial (FUTURE 1). *Ann Rheum Dis* 2017;76(1):203–7. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-209055
 48. McInnes I.B., Mease P.J., Schett G. et al. Secukinumab provides rapid and sustained pain relief in psoriatic arthritis over 2 years: results from the FUTURE 2 study. *Arthritis Res Ther* 2018;20(1):113. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-209055
 49. Coates L.C., Mease P.J., Gossec L. et al. Minimal disease activity among active psoriatic arthritis patients treated with secukinumab: 2-year results from a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase III study. *Arthritis Care Res* 2018;70(10):1529–35. DOI: 10.1002/acr.23537
 50. Coates L.C., Gladman D.D., Nash P. et al. Secukinumab provides sustained PASDAS-defined remission in psoriatic arthritis and improves health-related quality of life in patients achieving remission: 2-year results from the phase III FUTURE 2 study. *Arthritis Res Ther* 2018;20(1):272. DOI: 10.1186/s13075-018-1773-y
 51. Coates L.C., Nash P., Kvien T.K. et al. Comparison of remission and low disease activity states with DAPSA, MDA and VLDA in a clinical trial setting in psoriatic arthritis patients: 2-year results from the FUTURE 2 study. *Semin Arthritis Rheum* 2020;50(4):709–18. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2020.03.015
 52. D'Agostino M., Schett G., Lopez-Rodriguez A. et al. Secukinumab significantly decreased joint synovitis measured by power doppler ultrasonography in biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: primary (12-week) results from a randomized, placebo-controlled phase 3 study. *Rheumatology (Oxford)* 2021;60(1):P187. DOI: 10.1093/rheumatology/keab247.182
 53. Chimenti M.S., Fonti G.L., Conigliaro P. et al. One-year effectiveness, retention rate, and safety of secukinumab in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: a real-life multicenter study. *Expert Opin Biol Ther* 2020;20(7):813–21. DOI: 10.1080/14712598.2020.1761957
 54. Conaghan P.G., Holdsworth E., Tian H. et al. Real world effectiveness of secukinumab in psoriatic arthritis: findings from a recent cross-sectional survey of rheumatologists and patients in Europe [abstract no. AB0755]. *Ann Rheum Dis* 2020;79(1):1674–5. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.1374
 55. Kiltz U., Peterlik D., Winkelmann V. et al. AQUILA study in Germany – real world data on secukinumab's effectiveness in psoriatic arthritis patients – results from an interim analysis [abstract no. FRI0405]. *Ann Rheum Dis* 2019;78(2):889–90. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.436
 56. Mease P.J., Blachley T., Glynn M. et al. Secukinumab improves clinical and patient-reported outcomes at 6 months among patients with psoriatic arthritis in the US-based Corona psoriatic arthritis/spondyloarthritis (PsA/SpA) registry [abstract no. SAT0429]. *Ann Rheum Dis* 2020;79(1):1169. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.1014
 57. Favalli E.G., Marchesoni A., Balduzzi S. et al. Effectiveness and retention rate of secukinumab for psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis: real-life data from the Italian LORHEN registry [abstract no. FRI0273]. *Ann Rheum Dis* 2020;79(1):722–3. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.3197
 58. Lorenzin M., Carletto A., Foti R. et al. Effectiveness and safety of secukinumab in naïve or TNF-inhibitors failure psoriatic arthritis patients in real life: a 24-months prospective multicenter study [abstract no. FRI0284]. *Ann Rheum Dis* 2020;79(1):730. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.3702
 59. Magrey M., Bozyczko M., Wolin D. et al. Evaluation of the feasibility of a web-based survey to assess patient-reported symptom improvement and treatment satisfaction among patients with psoriatic arthritis receiving secukinumab. *Clin Drug Investig* 2019;39(12):1205–12. DOI: 10.1007/s40261-019-00856-8
 60. Martin L.M., Valero M., Emperiale V. et al. Real-world experience of secukinumab for psoriatic arthritis [abstract no. FRI0448]. *Ann Rheum Dis* 2019;78(2):915. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.7452
 61. Holdsworth E., Booth N., Lobosco S. et al. Real-world physician satisfaction with secukinumab in psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis in Europe [abstract no. THU0635]. *Ann Rheum Dis* 2019;78(2):611–2. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.4167
 62. Michelsen B., Georgiadis S., Giuseppe D.I. et al. Secukinumab effectiveness in 1543 patients with psoriatic arthritis treated in routine clinical practice in 13 European countries in the EuroSpA research collaboration network [abstract no. SAT0430]. *Ann Rheum Dis* 2020;79(1):1169–71. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.1413
 63. Kiltz U., Peterlik D., Winkelmann V. AQUILA study in Germany – real world adherence and persistence of secukinumab treatment in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis patients – an interim analysis [abstract no. AB0705]. *Ann Rheum Dis* 2019;78(2):1814–5. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.435
 64. Oelke K.R., Chambenoit O., Majjhoo A.Q. et al. Persistence and adherence of biologics in US patients with psoriatic arthritis: analyses from a claims database. *J Comp Eff Res* 2019;8(8):607–22. DOI: 10.2217/ce-2019-0023

65. Elewski B.E., Baddley J.W., Deodhar A.A. et al. Association of secukinumab treatment with tuberculosis reactivation in patients with psoriasis, psoriatic arthritis, or ankylosing spondylitis. *JAMA Dermatol* 2021;157(1):43–51. DOI: 10.1001/jamadermatol.2020.3257
66. Deodhar A., McInnes I., Baraliakos X. et al. Secukinumab demonstrates a consistent safety profile in patients with psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis over long term: updated pooled safety analysis [abstract no. FRI0272]. *Ann Rheum Dis* 2020;79(1):722. DOI: 10.1093/rheumatology/kez107.073
67. Deodhar A., Gladman D.D., McInnes I.B. et al. Secukinumab immunogenicity over 52 weeks in patients with psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2020;47(4):539–47. DOI: 10.3899/jrheum.190116
68. Gossec L., Baraliakos X., Kerschbaumer A. et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020;79(6):700–12. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217159
69. Coates L.C., Kavanaugh A., Mease P.J. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(5):1060–71. DOI: 10.1002/art.39573
70. Singh J.A., Guyatt G., Ogdie A. et al. 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation guideline for the treatment of psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2019;71(1):5–32. DOI: 10.1002/acr.23789

Вклад авторов

Н.А. Шостак: редактирование статьи, утверждение финального варианта статьи;
 Д.Ю. Андрияшкина: дизайн статьи, поиск литературных источников, написание текста;
 А.С. Дворников: редактирование статьи;
 Н.М. Бабадаева: написание текста, поиск литературных источников;
 Д.В. Сомов: написание текста, поиск литературных источников.

Authors' contributions

N.A. Shostak: editing of the article, approval of the final version of the article;
 D.Yu. Andriyashkina: article design, search for literary sources, writing the text;
 A.S. Dvornikov: editing the article;
 N.M. Babadaeva: writing a text, searching for literary sources;
 D.V. Somov: writing a text, searching for literary sources.

ORCID авторов/ORCID of authors

Н.А. Шостак/N.A. Shostak: <https://orcid.org/0000-0003-4669-1006>
 Д.Ю. Андрияшкина/D.Yu. Andriyashkina: <https://orcid.org/0000-0001-8266-6022>
 А.С. Дворников/A.S. Dvornikov: <https://orcid.org/0000-0002-0429-3117>
 Н.М. Бабадаева/N.M. Babadaeva: <https://orcid.org/0000-0002-0652-2884>
 Д.В. Сомов/D.V. Somov: <https://orcid.org/0000-0002-8874-3663>

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.
Conflict of interests. The authors declare that this work, its theme, subject matter and content do not affect competing interests.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was conducted without sponsorship.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2022-16-2-K661>

ЧАСТОТА И ФАКТОРЫ РИСКА САРКОПЕНИИ У ЛЮДЕЙ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Ю.А. Сафонова^{1,2}, Н.В. Торопцова²

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

Контакты: Юлия Александровна Сафонова jula_safonova@mail.ru

Цель исследования – определить частоту и оценить факторы риска саркопении у пожилых людей, проживающих в домашних условиях.

Материалы и методы. В исследование включены 230 пациентов в возрасте 65 лет и старше, проживающих в домашних условиях и наблюдавшихся амбулаторно. Для выявления саркопении выполняли измерение силы мышц кистей и определение мышечной массы с помощью двухэнергетической абсорбциометрии, а для диагностики тяжелой саркопении проводили комплекс тестов физической работоспособности и тест «Встань и иди». Диагноз саркопении ставился по критериям EWGSOP2 (2018). Лабораторное обследование включало клинический и биохимический анализы крови, определение уровня 25 (ОН) D.

Результаты. Вероятная саркопения установлена у 64,8 % людей пожилого и старческого возраста, подтвержденная – у 28,7 %, тяжелая – у 21,3 %. Частота саркопении увеличивалась с возрастом с 19,6 % в 65–74 года до 52,9 % в 85 лет и старше ($p < 0,05$). Результаты многофакторного анализа показали, что вероятность саркопении повышалась при индексе массы тела менее 25 кг/м² (отношение шансов (ОШ) 5,459; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,939–15,369; $p = 0,0013$), тяжелой коморбидности, рассчитанной по индексу Charlson (ОШ 5,178; 95 % ДИ 1,597–14,128; $p = 0,0030$), и наличии таких лабораторных показателей, как уровень 25(ОН)D <20 нг/мл (ОШ 4,989; 95 % ДИ 1,321–12,626; $p = 0,0420$), общий белок <64 г/л (ОШ 8,567; 95 % ДИ 2,658–27,617; $p = 0,00032$), С-реактивный белок >5 мг/л (ОШ 14,279; 95 % ДИ 3,511–58,071; $p = 0,00020$) и умеренно сниженной функции почек (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м²) (ОШ 12,108; 95 % ДИ 3,944–37,170; $p = 0,00001$).

Заключение. Среди людей пожилого возраста выявлена высокая частота саркопении (28,7 %), растущая с увеличением возраста. Индекс массы тела менее 25 кг/м², дефицит 25 (ОН) D, уровни общего белка <64 г/л и С-реактивный белок >5 мг/л, снижение скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин ассоциировались с наличием саркопении у лиц пожилого и старческого возраста.

Ключевые слова: пожилой возраст, саркопения, мышечная сила, мышечная масса, факторы риска, физическая работоспособность, двухэнергетическая абсорбциометрия, саркопенический фенотип состава тела, индекс аппендикулярной мышечной массы, коморбидность

Для цитирования: Сафонова Ю.А., Торопцова Н.В. Частота и факторы риска саркопении у людей старших возрастных групп. Клиницист 2022;16(2):40–7.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2022-16-2-K661>

Frequency and risk factors of sarcopenia in the elderly people

Yu.A. Safonova^{1,2}, N.V. Toroptsova²

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41 Kirochnaya St., St.-Petersburg 191015, Russia;

²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34 A Kashirskoye Shosse, Moscow 115522, Russia

Contacts: Yulia Alexandrovna Safonova jula_safonova@mail.ru

Aim. To determine the frequency and assess the risk factors of sarcopenia (SP) in elderly people living at home.

Materials and methods. The study included 230 people aged 65 years and older who lived at home and were observed in outpatient clinic. To detect SP, grip strength was measured and muscle mass was determined using dual-energy absorptiometry (DXA). Severe SP was diagnosed based on the results of Short physical performance battery (SPPB) and the "Up and Go" test. The diagnosis of SP was made according to the criteria of EWGSOP2 (2018). The laboratory examination

included clinical and biochemical blood analysis, determination of the level of 25 (OH) D.

Results. Probable SP was found in 64.8 %, confirmed SP – in 28.7 %, and severe SP – in 21.3 % of older people. The frequency of SP increased with age from 19.6 % in 65–74 years to 52.9 % in 85 years and older ($p < 0.05$). The results of multivariate analysis showed that the probability of SP increased with a BMI of less than 25 kg/m² (OR 5,459; 95 % CI: 1,939–15,369; $p = 0.0013$), severe comorbidity calculated by the Charlson index (OR 5,178; 95 % CI: 1,597–14,128; $p = 0.0030$) and the presence of such laboratory indicators like level 25 (OH) D less than 20 ng/ml (OR 4,989; 95 % CI: 1,321–12,626; $p = 0.0420$), total protein less than 64 g/l (OR 8,567; 95 % CI: 2,658–27,617; $p = 0.00032$), CRP more than 5 mg/l (OR 14,279; 95 % CI: 3,511–58,071; $p = 0.00020$) and moderately reduced renal function (GFR <60 ml/min/1.73 m²) (OR 12,108; 95 % CI: 3,944–37,170; $p = 0.00001$).

Conclusions. Among elderly people, a high frequency (28.7 %) of SP was detected, which increased with age. A BMI of less than 25 kg/m², a deficiency of 25(OH)D, total protein level of less than 64 g/l and CRP of more than 5 mg/l, a decrease in GFR of less than 60 ml/min were associated with the presence of SP.

Key words: elderly age, sarcopenia, muscle strength, muscle mass, risk factors, physical performance

For citation: Safonova Yu.A., Toroitsova N.V. Frequency and risk factors of sarcopenia in the elderly people. Klinitsist = The clinician 2022;16(2):40–7. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2022-16-2-K661>

Введение

В течение последних лет все большее внимание уделяется проблеме саркопении (СП), которая определялась I. Rosenberg, предложившим данный термин в 1989 г., как уменьшение мышечной массы и снижение функции скелетных мышц, обусловленное в первую очередь старением организма [1].

В 2010 г. Европейской рабочей группой по изучению СП (European Working Group on Sarcopenia in Older People, EWGSOP) дано определение СП, в основе диагноза которой лежало снижение мышечной массы, и были разработаны диагностические критерии [2]. В последующем EWGSOP второго созыва (EWGSOP2) выпустила обновленный консенсус, в котором диагностика СП в первую очередь основывается на сниженной функции мышц, а не мышечной массы, так как мышечная сила лучше предсказывает возникновение неблагоприятных исходов [3]. Качество мышц и количество мышечных фибрилл также нарушается при СП, но в связи с ограничением технологических возможностей для их определения они не могут быть первичными параметрами для выявления СП. EWGSOP2 выделила вероятную, подтвержденную и тяжелую СП и конкретизировала диагностические критерии заболевания.

Систематический обзор и метаанализ эпидемиологических популяционных исследований в мире продемонстрировали, что в среднем по 8 % мужчин и женщин пожилого возраста имели СП, в то же время результаты разнились в зависимости от пола и расовой принадлежности обследованных лиц. Так, среди мужчин частота СП варьировала от 1 до 26 %, а среди женщин распространенность данного синдрома составила до 44 % [4].

В настоящее время работы по изучению СП в нашей стране единичны, в основном они проводились у пациентов с тем или иным заболеванием, однако известно, что она может развиваться у пожилых людей как первичное состояние, связанное со старением

организма, или в сочетании с хроническими болезнями. Поэтому определение частоты СП и факторов, ассоциирующихся с ней, в российской популяции пожилых лиц является важной задачей для дальнейшего планирования лечебно-профилактических мероприятий, направленных на снижение вероятности возникновения СП и улучшение или сохранение качества жизни людей старшего возраста.

Цель исследования — определить частоту и оценить факторы риска СП у пожилых людей, проживающих в домашних условиях.

Материалы и методы

В исследование включены 230 человек (70 мужчин и 160 женщин) в возрасте 65 лет и старше, проживающих дома и обследованных в амбулаторных условиях. Медиана возраста составила 75 [68; 79] лет.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Характеристика участников представлена в табл. 1.

Среди включенных лиц 112 (48,7 %) были в возрасте 65–74 лет, 101 (43,9 %) — в возрасте 75–84 лет и 17 (7,4 %) — в возрасте 85 лет и старше. Преобладали женщины (69,6 %). Высшее образование имели 51,7 % обследованных, 44,3 % проживали одиноко в своих квартирах. Наиболее распространенные сопутствующие болезни выявлялись со следующей частотой: сердечно-сосудистые (74,3 %), костно-мышечной системы (81,3 %), ожирение (29,1 %), сахарный диабет 2-го типа (8,7 %) и хроническая обструктивная болезнь легких (7,4 %). В исследование не включали пожилых пациентов, имевших хронические заболевания с выраженной органной недостаточностью или функциональными нарушениями в стадии декомпенсации, любые клинически значимые нарушения или заболевания, затруднявшие передвижение и самообслуживание, в том числе переломы нижних конечностей в течение 6 мес до начала исследования, лиц, нуждавшихся в посторонней помощи или принимавших лекарственные

Таблица 1. Социально-демографическая характеристика обследованных пациентов**Table 1.** Socio-demographic characteristics of the examined patients

Показатель Indicator	Число пациентов, n (%) Number of persons, n (%)	Статус курения Smoking status некурящие non-smokers курящие на момент исследования smokers at the time of the study	219 (95,2) 11 (4,8)
Возраст, лет Age, years		Социальный статус Social status работающие working неработающие на момент исследования not working at the time of the study	26 (11,3) 204 (88,7)
65–74 года 65–74 years	112 (48,7)	Наличие группы инвалидности Having a disability	176 (76,5)
75–84 года 75–84 years	101 (43,9)	Сердечно-сосудистые заболевания Cardiovascular diseases	171 (74,3)
85 лет и старше 85 years and older	17 (7,4)	Постменопаузальный остеопороз Postmenopausal osteoporosis	187 (81,3)
Женщины Women	160 (69,6)	Остеоартрит крупных суставов Osteoarthritis of large joints	159 (69,1)
Мужчины Men	70 (30,4)	Сахарный диабет 2 типа Diabetes type 2	20 (8,7)
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²		Ожирение Obesity	67 (29,1)
< 18,5	51 (22,2)	Хроническая обструктивная болезнь легких Chronic obstructive pulmonary disease	17 (7,4)
18,5–24,9	66 (28,7)		
25–29,9	57 (24,8)		
≥ 30	56 (24,3)		
Образование Education			
начальное initial	13 (5,7)		
среднее average	98 (42,6)		
высшее higher	119 (51,7)		
Проживание Accommodation			
в семье in family	128 (55,7)		
одинокое lonely	102 (44,3)		

препараты, влияющие на функцию скелетных мышц и повышающие риск падений (глюкокортикоиды системного действия, петлевые диуретики, трициклические антидепрессанты, нейролептические средства и транквилизаторы).

Диагностику СП проводили в соответствии с критериями EWGSOP2 (2018). Вначале оценивалась мышечная сила кистевым динамометром Jamar-00105 (Sammons Preston Inc, Боллингтон, США) и при ее значениях менее 16 кг у женщин и 27 кг у мужчин диагностировали вероятную СП. В дальнейшем измерялась мышечная масса с помощью двухэнергетической абсорбциометрии (DXA) на аппарате HOLOGIC Explorer QDR. Саркопенический фенотип состава тела определялся на основе расчета индекса аппендикулярной мышечной массы (ИАММ), который представляет собой отношение суммарной мышечной массы скелетных мышц верхних и нижних конечностей к росту пациента в квадрате (кг/м²). Низкий ИАММ у женщин соответствовал значениям менее 5,5 кг/м²,

у мужчин — менее 7,0 кг/м². При наличии у пациента низких значений мышечной силы и мышечной массы ставился диагноз подтвержденной СП. Для выявления тяжелой СП оценивалась физическая работоспособность по результатам функциональных тестов Short physical performance battery (SPPB) и теста «Встань и иди». Физическую активность определяли по опроснику IPAQ (International Physical Activity Questionnaire). При значении результата анкетирования менее 7 баллов устанавливалась низкая физическая активность.

Лабораторное обследование включало клинический и биохимический анализы крови с определением уровня 25(ОН)D, общего белка, С-реактивного белка (СРБ), креатинина с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI. Забор крови для определения уровня 25 (ОН) D проводили в период низкой инсоляции с октября по апрель.

Полученные в процессе выполнения работы результаты были обработаны с использованием программы STATISTICA for Windows (версия 10 Лиц.

BXXR310F964808FA-V). Количественные данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (25-й и 75-й перцентили) [Q1; Q3]. Качественные показатели изложены в виде абсолютных и относительных частот. Для выявления факторов в группах рассчитывали отношение шансов (ОШ) и его 95 % доверительный интервал (ДИ). Корреляцию между непараметрическими переменными определяли с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Многофакторный анализ проводился с применением логистической регрессионной модели. Критерием статистической значимости считали $p < 0,05$.

Результаты

Сила кистей меньше пороговых значений для мужчин и женщин выявлена у 149 (64,8 %) лиц старше 65 лет, что позволило заподозрить у них вероятную СП. После проведения денситометрического обследования саркопенический фенотип состава тела диагностирован у 66 (28,7 %) участников исследования. У всех пожилых лиц, имевших низкий ИАММ, также была снижена сила кистей. Таким образом, у 28,7 % обследованных подтверждено наличие СП. После проведения SPPV-тестов и теста «Встань и иди» тяжелая СП диагностирована у 49 (21,3 %) лиц без значимой разницы между мужчинами и женщинами (рис.). Частота СП увеличивалась с возрастом с 19,6 % в группе лиц 65–74 года до 52,9 % в группе 85 лет и старше.

При сравнении людей пожилого и старческого возраста в зависимости от наличия СП выявлено, что пациенты с СП были старше по сравнению с лицами без нее ($p = 0,0018$). Не получено различий в частоте СП между мужчинами и женщинами (30,0 и 28,1 % соответственно; $p = 0,772$) (табл. 2).

Медиана ИМТ в изучаемой выборке составила 25,5 [23,7; 30,2] кг/м², его значения варьировали от 15,1 до 39,8 кг/м², при этом у пациентов с СП он в среднем был меньше по сравнению с лицами без СП ($p < 0,001$)

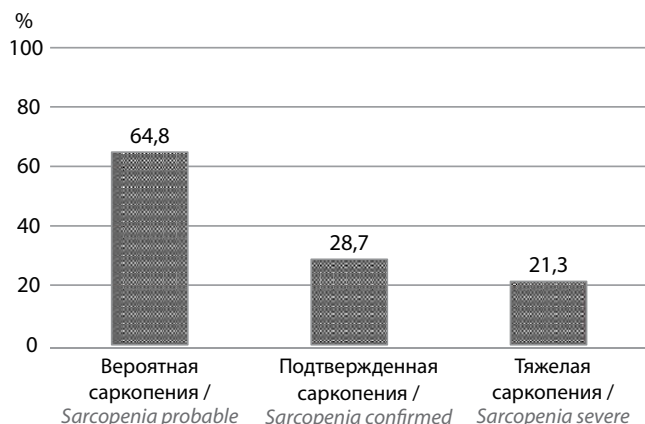
(табл. 2). У пациентов с подтвержденной СП низкий и нормальный ИМТ (менее 25 кг/м²) выявлялся значительно чаще (47,0 и 40,9 % соответственно) по сравнению с пациентами без СП (12,2 и 23,8 % соответственно).

Пожилые лица не различались по социальным характеристикам, таким как уровень образования, вид проживания, наличие группы инвалидности и статус курения, которые встречались с одинаковой частотой как среди пациентов с СП, так и без нее ($p > 0,05$).

Изучение уровня физической активности по опроснику IPAQ показало, что в среднем он был низким (6 [3; 6] баллов). Гиподинамия выявлялась с одинаковой частотой у пациентов обеих групп (80,3 и 69,5 % случаев соответственно; $p = 0,097$). Среднее время, затрачиваемое на выполнение физических упражнений в неделю, также не различалось (табл. 2). С увеличением возраста чаще выявлялась низкая физическая активность вне зависимости от наличия СП, при этом в группе лиц 85 лет и старше гиподинамия выявлялась у 100 % пациентов с СП и у 75 % лиц без СП ($p = 0,016$). Уровень физической активности у мужчин и женщин не различался ($p > 0,05$).

В изучаемой выборке пожилых людей медиана концентрации 25 (ОН) D составила 19 [14; 24] нг/мл. У лиц с СП дефицит витамина D встречался чаще по сравнению с лицами без СП (72,7 и 53,0 % соответственно; $p = 0,007$). Медиана уровня общего белка составила 68 [65; 72] г/л, уровень его варьировал от 57 до 81 г/л. Гипопротеинемия < 64 г/л у пациентов с СП выявлялась чаще, чем у лиц без СП (53,0 и 8,5 % соответственно; $p < 0,001$). Определение уровня СРБ показало, что в общей когорте он в среднем был 5 [1; 10] мг/л, варьируя от 1 до 44 мг/л. У пациентов с СП высокие уровни СРБ (> 5 мг/л) встречались чаще по сравнению с лицами без СП (71,2 и 26,2 % соответственно; $p < 0,001$). Содержание сывороточного креатинина составило 76 [67; 85] мкмоль/л и не различалось в зависимости от наличия СП ($p > 0,05$). Медиана СКФ составила 66 [59; 79] мл/мин/1,73 м². У 45,5 % лиц с СП отмечалось умеренное снижение СКФ до 45–59 мл/мин/1,73 м², которое встречалось чаще, чем у пожилых людей без СП (25,6 %, $p = 0,004$).

Проведенный корреляционный анализ продемонстрировал слабую положительную связь между мышечной силой и ИМТ ($r = 0,189$, $p = 0,004$), уровнем 25(ОН)D ($r = 0,240$, $p = 0,0002$), общим белком сыворотки крови ($r = 0,176$, $p = 0,008$) и расчетной СКФ ($r = 0,126$, $p = 0,047$), а также умеренную отрицательную связь с уровнем СРБ в сыворотке крови ($r = -0,319$, $p < 0,0001$). Установлена слабая положительная корреляция между физической работоспособностью и ИМТ ($r = 0,131$, $p = 0,047$), физической активностью ($r = 0,231$, $p = 0,0004$), уровнем 25 (ОН) D ($r = 0,166$, $p = 0,012$) и расчетной СКФ ($r = 0,205$, $p = 0,002$), а также слабая отрицательная связь с уровнем СРБ в сыворотке крови ($r = -0,235$, $p = 0,002$).



Частота саркопии у людей старше 65 лет в соответствии с критериями EWGSOP2

The incidence of sarcopenia in people over 65 according to the EWGSOP2 criteria

Таблица 2. Сравнительная характеристика обследованных лиц пожилого и старческого возраста в зависимости от наличия саркопении
Table 2. Comparative characteristics of the elderly and old people depending on the presence of sarcopenia

Показатель Indicator	Пациенты с саркопенией (n = 66) Sarcopenia (n = 66)	Пациенты без саркопении (n = 164) No sarcopenia (n = 164)	Отношение шансов (95 % ДИ) Odds ratio (95 % CI)	p
Возраст, лет, Ме [Q1; Q3] Age, years, Me [Q1; Q3]	76 [69; 80]	74 [67; 78]	2,70 (1,50–4,83)	0,0018
Женщины, n (%) Women, n (%)	45 (28,1)	115 (71,9)	0,94 (0,61–1,45)	0,772
Мужчины, n (%) Men, n (%)	21 (30,0)	49 (70,0)		
Индекс массы тела, кг/м ² , Ме [Q1; Q3] Body mass index, kg/m ² , Me [Q1; Q3]	20,6 [18,8; 23,6]	28,6 [22,5; 30,8]	14,30 (6,39–31,98)	< 0,001
Образование начальное и среднее Education primary and secondary	26 (39,4)	65 (39,6)	0,99 (0,65–1,51)	0,974
Одинокое проживание Lonely living	29 (43,9)	73 (44,5)	0,72 (0,48–1,08)	0,937
Курение на момент исследования Smoking at the time of the study	4 (6,1)	7 (4,3)	1,28 (0,57–2,89)	0,572
Наличие группы инвалидности Having a disability	50 (75,8)	122 (74,4)	1,18 (0,73–1,91)	0,832
Физическая активность, IPAQ балл, Ме [Q1; Q3] Physical activity, IPAQ score, Me [Q1; Q3]	6 [3; 6]	6 [4; 7]	1,54 (0,90–2,62)	0,097
Занятия физическими упражнениями, минут в неделю, Ме [Q1; Q3] Physical exercise, min. per week, Me [Q1; Q3]	35 [32; 42]	35 [32; 43]	1,25 (0,96–2,17)	0,192
25 (ОН) D, нг/мл, Ме [Q1; Q3] 25 (OH) D, ng/ml, Me [Q1; Q3]	17 [14; 21]	20 [15; 26]	4,44 (1,15–17,12)	0,007
Общий белок, г/л, Ме [Q1; Q3] Total protein, g/l, Me [Q1; Q3]	65 [63; 69]	70 [67; 74]	4,17 (2,89–6,02)	< 0,001
СРБ, мг/л, Ме [Q1; Q3] CRP, mg/l, Me [Q1; Q3]	10 [3; 10]	5 [2; 8]	3,85 (2,42–6,11)	< 0,001
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , Ме [Q1; Q3] GFR, ml/min/1,73 m ² , Me [Q1; Q3]	62 [56; 68]	72 [61; 79]	2,55 (1,28–5,09)	0,014

Примечание. СРБ – С-реактивный белок; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.
Note. CRP – C-reactive protein; GFR – glomerular filtration rate.

Для многофакторного анализа выбрана модель бинарной логистической регрессии, в которой в качестве зависимой переменной использован дихотомический показатель наличие/отсутствие СП, а независимыми – качественные или количественные показатели, которые были статистически значимы при однофакторном анализе (табл. 3).

Результаты анализа показали, что вероятность СП повышалась при ИМТ <25 кг/м² (ОШ 5,459; 95 % ДИ 1,939–15,369; $p = 0,0013$), тяжелой коморбидности, рассчитанной по индексу *Charlson* (ОШ 5,178; 95 % ДИ 1,597–14,128; $p = 0,0030$), и наличию таких лаборатор-

ных показателей, как уровень 25 (ОН) D <20 нг/мл (ОШ 4,989; 95 % ДИ 1,321–12,626; $p = 0,0420$), общий белок <64 г/л (ОШ 8,567; 95 % ДИ 2,658–27,617; $p = 0,00032$), СРБ >5 мг/л (ОШ 14,279; 95 % ДИ 3,511–58,071; $p = 0,00020$) и умеренно сниженной функции почек (расчетной СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м²) (ОШ 12,108; 95 % ДИ 3,944–37,170; $p = 0,00001$).

Обсуждение

В настоящем исследовании установлено, что частота СП у лиц в возрасте 65 лет и старше составила 28,7 %. В исследованиях, проведенных в других странах мира,

распространенность СП варьировала от 1 до 46 % [4]. Такой разброс в полученных результатах связан с тем, что обследования проводились на различных популяциях с использованием разных диагностических критериев. Кроме того, в части работ для определения мышечной массы использовали аппараты DXA, в других — биоимпендансный анализ, в третьих — антропометрические измерения. Так, в нашем исследовании мы применяли критерии EWGSOP2 [3], а в большинстве европейских работ — EWGSOP [2]. В ряде исследований проведена сравнительная оценка частоты СП в соответствии с диагностическими критериями EWGSOP и EWGSOP2. Так, в исследовании J. Reiss и соавт. [5] частота СП значительно снизилась с 27,7 до 18,1 %, а по данным M. Yang и соавт., она не изменилась (26,8 и 27,3 % соответственно) [6]. В нашем исследовании было проведено сравнение частоты СП в зависимости от алгоритма диагностики EWGSOP или EWGSOP2, которое показало незначимое снижение с 30 до 28,7 % соответственно.

Нами была проведена оценка факторов, ассоциирующихся с наличием СП. Так, было выявлено, что с увеличением возраста частота СП увеличивалась, достигая 52,9 % у лиц 85 лет и старше. В других исследованиях также было показано, что возраст является значимым фактором риска СП [7, 8].

Представляет интерес вопрос о наличии различий в распространенности СП в зависимости от пола. Так, в метаанализе 2014 г. с включенными 18 исследованиями показано, что среди женщин частота СП была выше, чем среди мужчин (31,6 и 17,4 % соответственно) [9]. В более позднем метаанализе 2017 г. J.B. Diz и соавт., в который было включено 31 исследование, также СП встречалась чаще у женщин, чем у мужчин (20 против 12 %) [10]. Однако в другом метаанализе 2017 г. с включенными 35 исследованиями не было выявлено различий в частоте СП у мужчин и женщин, что соответствует полученным нами данным (30,0 и 28,1 % соответственно) [4].

В зарубежных исследованиях имеются данные, которые свидетельствуют о том, что как низкий, так и высокий ИМТ повышают риск СП. В одних работах показано, что у пожилых людей с ожирением частота СП выше, чем у людей, у которых его не было [11, 12]. В то же время в других исследованиях установлено, что у людей с ИМТ <25 кг/м² частота СП была больше по сравнению с лицами, у которых он был более высоким [13, 14]. В нашем исследовании ИМТ менее 25 кг/м² повышал риск СП у пожилых людей в 5,45 раза ($p = 0,0013$).

Многочисленные исследования посвящены изучению роли физической активности в развитии СП,

Таблица 3. Клинические факторы и лабораторные маркеры, ассоциирующиеся с наличием саркопении у пожилых людей (многофакторный регрессионный анализ)

Table 3. Clinical factors and laboratory markers associated with sarcopenia in the elderly (multivariate regression analysis)

Переменные в уравнении Variables in the equation	b	Стандартная ошибка b Standard error b	Статистика Вальда Statistics Wald	p	ОШ Exp (b) OR Exp (b)	95 % ДИ для Exp (b) 95 % CI for Exp (b)
Возраст 75 лет и старше Age 75 and over	0,665	0,505	1,316	0,1880	1,944	0,722–5,231
Индекс массы тела менее 25 кг/м ² Body mass index less 25 kg/m ²	1,697	0,528	3,214	0,0013	5,459	1,939–15,369
Тяжелая коморбидность по индексу Charlson Severe comorbidity according to the Charlson index	1,729	0,496	3,486	0,0030	5,178	1,597–14,128
25(ОН)D менее 20 нг/мл 25(OH)D less 20 ng/ml	2,125	0,564	2,348	0,0420	4,989	1,321–12,626
Общий белок менее 64 г/л Total protein less 64 g/l	2,148	0,597	3,597	0,00032	8,567	2,658–27,617
СРБ более 5 мг/л CRP more 5 mg/l	2,659	0,716	3,715	0,00020	14,279	3,511–58,071
СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м ² GFR less 60 ml/min/1,73 m ²	2,494	0,572	4,358	0,00001	12,108	3,944–37,170

Примечание. СРБ — С-реактивный белок; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Note. CRP — C-reactive protein; CFR — glomerular filtration rate.

поскольку патогенетические механизмы, связанные с продукцией провоспалительных цитокинов, миокинов и адипокинов, а также митохондриальная дисфункция отчасти обусловлены гиподинамией у лиц пожилого и старческого возраста. В то же время в одних работах показано, что физические нагрузки снижают риск развития СП в 3 раза, а в других эта связь не установлена [15, 16]. В нашем исследовании не было выявлено различий в уровне физической активности у пациентов в зависимости от наличия СП. Гиподинамия встречалась в 75 % случаев у лиц старше 65 лет без статистической значимости между пациентами с СП и без нее. Тем не менее проведенный корреляционный анализ позволил установить слабую положительную связь между физической активностью и физической работоспособностью скелетных мышц, определенной с помощью функциональных тестов ($r = 0,231$, $p = 0,0004$).

Нам не удалось выявить различий в социальном статусе между пациентами с СП и лицами без нее. С аналогичной частотой в этих группах выявлялись лица с одинаковым уровнем образования, одиноко проживавшие, с наличием инвалидности, а также по статусу курения. В то же время имеются данные о том, что риск СП выше в 3 раза у курящих, а у одиноко живущих лиц он повышен в 6 раз по сравнению с теми, кто не курил и проживал в семье ($p < 0,05$) [17].

В течение последних лет проводятся исследования по изучению различных серологических маркеров, которые потенциально можно было бы использовать для выявления лиц с риском СП. В нашем исследовании в качестве возможных маркеров СП были предложены те из них, которые используются в рутинной клинической практике и в то же время отражают разные механизмы развития заболевания. В первую очередь мы уделили внимание витамину D, синтез которого у лиц старшего возраста снижен, что может отражаться на функции скелетных мышц. Однако в литературе имеются разные данные о взаимосвязи между уровнем 25 (ОН) D и СП. В одних исследованиях показано, что у лиц с гиповитаминозом D снижена

мышечная сила и физическая работоспособность и установлена высокая частота СП, а в других такой связи не найдено [18, 19]. В представляемом исследовании продемонстрировано, что уровень 25 (ОН) D, соответствующий его дефициту (< 20 нг/мл), повышал риск СП почти в 5 раз ($p = 0,042$). Также было установлено, что уровень общего белка < 64 г/л в сыворотке крови увеличивал риск СП в более чем 8,5 раза ($p < 0,001$), а СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² – в 12 раз ($p < 0,001$). Полученные данные согласуются с результатами зарубежных исследований [20, 21].

Важно отметить, что в патогенезе СП играет роль низкоинтенсивное воспаление, которое может манифестировать повышением уровня провоспалительных цитокинов и СРБ в сыворотке крови. В одном из представленных метаанализов показано, что у пациентов с СП высокий уровень СРБ встречался значимо чаще по сравнению с лицами без СП [22], а во втором была выявлена корреляционная связь между концентрацией СРБ и мышечной силой [23]. В то же время в доступной литературе имеются исследования, в которых не установлена связь между СРБ и СП [24]. В нашей работе в ходе построения многофакторной модели было выявлено, что наибольший вклад в развитие СП вносил уровень СРБ > 5 мг/л (ОШ = 14,28; $p < 0,001$).

Настоящая работа имела ряд ограничений: выборка состояла только из лиц, проживающих в домашних условиях; она формировалась на базе двух консультативно-диагностических поликлиник и не была эпидемиологической; число лиц старше 85 лет было небольшим (всего 17 пациентов).

Заключение

Таким образом, наше исследование продемонстрировало, что среди лиц пожилого возраста 28,7 % имели СП, из них тяжелая СП диагностирована у 74,2 % пациентов. Возраст старше 75 лет, ИМТ < 25 кг/м² и лабораторные маркеры, такие как дефицит 25(ОН)D, уровень общего белка < 64 г/л, повышенный уровень СРБ и СКФ < 60 мл/мин, увеличивали риск СП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rosenberg I. Summary comments. Am J Clin Nutr 1989;50(5):1231–3. DOI: 10.1093/ajcn/50.5.1231
- Cruz-Jentoft A.J., Baeyens J.P., Bauer J.M. et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. Age Ageing 2010;39(4):412–23. DOI: 10.1093/ageing/afq034
- Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing 2019;48(1):16–31. DOI: 10.1093/ageing/afy169
- Shafiee G., Keshkar A., Soltani A. et al. Prevalence of sarcopenia in the world: a systematic review and meta-analysis of general population studies. J Diabetes Metab Disord 2017;16(16):21. DOI: 10.1186/s40200-017-0302-x
- Reiss J., Iglseider B., Alzner R. et al. Consequences of applying the new EWGSOP2 guideline instead of the former EWGSOP guideline for sarcopenia case finding in older patients. Age Ageing 2019;48(5):719–24. DOI: 10.1093/ageing/afz035
- Yang M., Liu Y., Zuo Y. et al. Sarcopenia for predicting falls and hospitalization in community dwelling older adults: EWGSOP versus EWGSOP2. Sci Rep 2019;9(1):17636. DOI: 10.1038/s41598-019-53522-6
- Kurose S., Nishikawa S., Nagaoka T. et al. Prevalence and risk factors of sarcopenia in community-dwelling older adults visiting regional medical institutions from the Kadoma Sarcopenia Study. Sci Rep 2020;10(1):19129. DOI: 10.1038/s41598-020-76185-0

8. Espinel-Berm-dez M.C., Ramírez-García E., García-Peña C. et al. Prevalence of sarcopenia in community-dwelling older people of Mexico City using the EWGSOP (European Working Group on Sarcopenia in Older People) diagnostic criteria. *J Cachexia Sarcopenia Muscle Clinical Reports* 2017;2(2):e00009. DOI: 10.17987/jcsm-cr.v2i2.9
9. Cruz-Jentoft A.J., Landi F., Schneider S.M. et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age Ageing* 2014;43(6):748–59. DOI: 10.1093/ageing/afu115
10. Diz J.B., Leopoldino A.A., Moreira B.S. et al. Prevalence of sarcopenia in older Brazilians: a systematic review and meta-analysis. *Geriatr Gerontol Int* 2017;17(1):5–16. DOI: 10.1111/ggi.12720
11. Lutski M., Weinstein G., Tanne D. et al. Overweight, obesity, and late-life sarcopenia among men with cardiovascular disease, Israel. *Prev Chronic Dis* 2020;17:E164. DOI: 10.5888/pcd17.200167
12. Scott D., Johansson J., Ebeling P.R. Adiposity without obesity: associations with osteoporosis, sarcopenia, and falls in the Healthy Ageing Initiative cohort study. *Obesity (Silver Spring)* 2020;28(11):2232–41. DOI: 10.1002/oby.22984
13. Kim H., Suzuki T., Kim M. et al. Incidence and predictors of sarcopenia onset in community-dwelling elderly Japanese women: 4-year follow-up study. *J Am Med Dir Assoc* 2015;16(1):85. DOI: 10.1016/j.jamda.2014.10.006
14. Yu R., Wong M., Leung J. et al. Incidence, reversibility, risk factors and the protective effect of high body mass index against sarcopenia in community-dwelling older Chinese adults. *Geriatr Gerontol Int* 2014;14(1):15–2. DOI: 10.1111/ggi.12220
15. Steffl M., Bohannon R. W., Sontakova L. et al. Relationship between sarcopenia and physical activity in older people: a systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging* 2017;12:835–45. DOI: 10.2147/CIA.S132940
16. Volpato S., Bianchi L., Cherubini A. et al. Prevalence and clinical correlates of sarcopenia in community-dwelling older people: application of the EWGSOP definition and diagnostic algorithm. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014;69(4):438–46. DOI: 10.1093/gerona/glt149
17. Therakomen V., Petchlorlian A., Lakananurak N. Prevalence and risk factors of primary sarcopenia in community-dwelling outpatient elderly: a cross-sectional study. *Sci Rep* 2020;11;10(1):19551. DOI: 10.1038/s41598-020-75250-y
18. Luo J., Quan Z., Lin S. et al. The association between blood concentration of 25-hydroxyvitamin D and sarcopenia: a meta-analysis. *Asia Pac J Clin Nutr* 2018;27(6):1258–70. DOI: 10.1111/ced.13381
19. Matheï C., Pottelbergh G.V., Vaes B. et al. No relation between vitamin D status and physical performance in the oldest old: results from the Belfrail study. *Age Ageing* 2013;42(2):186–90. DOI: 10.1093/ageing/afs186
20. Can B., Kara O., Kizilarlanoglu M.C. et al. Serum markers of inflammation and oxidative stress in sarcopenia. *Aging Clin Exp Res* 2017;29(4):745–52. DOI: 10.1007/s40520-016-0626-2
21. Moreno-Gonzalez R., Corbella X., Mattace-Raso F. et al. SCOPE investigators. Prevalence of sarcopenia in community-dwelling older adults using the updated EWGSOP2 definition according to kidney function and albuminuria: The Screening for CKD among Older People across Europe (SCOPE) study. *BMC Geriatr* 2020;20(1):327. DOI: 10.1186/s12877-020-01700-x
22. Bano G., Trevisan C., Carraro S. et al. Inflammation and sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2017;96:10–15. DOI: 10.1016/j.maturitas.2016.11.006
23. Shokri-Mashhadi N., Moradi S., Heidari Z. et al. Association of circulating C-reactive protein and high-sensitivity C-reactive protein with components of sarcopenia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Exp Gerontol* 2021;150:111330. DOI: 10.1016/j.exger.2021.111330
24. Tang T., Xie L., Tan L. et al. Inflammatory indexes are not associated with sarcopenia in Chinese community-dwelling older people: a cross-sectional study. *BMC Geriatr* 2020;20(1):457. DOI: 10.1186/s12877-020-01857-5

Вклад авторов

Ю.А. Сафонова: сбор, анализ и интерпретация данных, разработка концепции статьи и написание рукописи;
Н.В. Торопцова: разработка концепции статьи, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Authors' contributions:

Yu.A. Safonova: data collection, analysis and interpretation, article concept development and manuscript writing;
N.V. Toroptsova: development of the concept of the article, editing, approval of the final version of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.А. Сафонова / Yu.A. Safonova: <https://orcid.org/0000-0003-2923-9712>
Н.В. Торопцова / N.V. Toroptsova: <https://orcid.org/0000-0003-4739-4302>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» (Государственное задание № 1021051403074-2).

Financing. The study was conducted within the framework of the research work of the V.A. Nasonova Research Institute (State Task No. 1021051403074-2).

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Исследование получило одобрение Локального этического комитета ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study was approved by the Local Committee of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. All patients signed an informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 09.06.2022. Принята к публикации: 10.08.2022.

Article submitted: 09.06.2022. Accepted for publication: 10.08.2022.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2022-16-2-K655>

ФАКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА СОННЫХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

А.А. Богданова¹, А.А. Сагателян¹, М.Ю. Гиляров^{1,2}, Е.В. Константинова², Е.С. Першина¹, А.В. Свет¹, Н.А. Шостак²

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ г. Москвы»; Россия, 119049 Москва, Ленинский просп., 8;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

³ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119048 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Арпинэ Артуровна Сагателян Sagatelyan arpine@yandex.ru

Цель работы – изучить выраженность атеросклероза сонных артерий в период госпитализации и через 1 год после перенесенного острого коронарного синдрома у пациентов старческого возраста и определить факторы, влияющие на прогрессирование атеросклеротического процесса.

Материалы и методы. В исследование были включены 105 пациентов с перенесенным острым коронарным синдромом в возрасте 75 лет и старше с наличием атеросклероза сонных артерий по данным дуплексного сканирования. Через 1 год повторно были проанализированы данные 86 пациентов. В период госпитализации и через 1 год оценивались степень стенозов сонных артерий, структура атеросклеротических бляшек (АСБ) с определением признаков нестабильности.

Результаты. В течение 1 года у 56,9 % пациентов случились неблагоприятные клинические исходы, включая летальные. Прогрессирование атеросклеротического процесса было обнаружено у 31,4 % больных, регресс – у 7,2 %, АСБ без изменений – у 61,4 % больных. При оценке структуры АСБ в период госпитализации и через 1 год был обнаружен регресс признаков нестабильности гетерогенной структуры в 29 и 19,5 % случаев ($p = 0,019$), неровной поверхности – в 9,2 и 4,9 % ($p = 0,605$), гипеохогенного компонента – у 27,6 и 17,3 % больных ($p = 0,012$); признаков локального кальциноза – в 14,7 и 8,8 % ($p = 0,075$), изъязвления – в 2,8 и 1,3 % случаев ($p = 0,329$). Обнаружена взаимосвязь между прогрессированием атеросклероза и приверженностью к терапии. Наличие исходно стенозов сонных артерий более 50 % (отношение шансов 2,53 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,65–9,86; $p < 0,001$) и гетерогенной структуры АСБ (отношение шансов 2,4 (95 % ДИ 0,86–6,73; $p = 0,026$) оказывает влияние на прогрессирование атеросклеротического процесса.

Заключение. У 56,9 % пациентов старческого возраста с перенесенным острым коронарным синдромом в течение 1 года случились неблагоприятные клинические исходы. Прогрессирование атеросклероза сонных артерий было у 31,4 % больных. При оценке структуры АСБ в сонных артериях был обнаружен регресс признаков нестабильности. Выявлена взаимосвязь между прогрессированием АСБ и приверженностью к терапии. Определены факторы, оказывающие наибольшее влияние на прогрессирование атеросклеротического процесса в сонных артериях, что может помочь снизить риск развития цереброваскулярных и повторных сердечно-сосудистых катастроф.

Ключевые слова: сонные артерии, прогрессирование атеросклероза, острый коронарный синдром, коморбидные заболевания, цереброваскулярные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания, старческий возраст, дуплексное сканирование, атеросклеротическая бляшка, стеноз сонных артерий

Для цитирования: Богданова А.А., Сагателян А.А., Гиляров М.Ю. и др. Факторы прогрессирования атеросклероза сонных артерий у пациентов с острым коронарным синдромом старческого возраста. Клиницист 2022;16(2):48–57. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2022-16-2-K655>

Factors of progression of atherosclerosis in the carotid arteries in elderly patients with acute coronary syndrome

A.A. Bogdanova¹, A.A. Sagatelyan², M. Yu. Gilyarov^{1,2}, E. V. Konstantinova², E.S. Pershina¹, A. V. Svet¹, N.A. Shostak²

¹City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov; 8 Lenin Ave., Moscow 119049, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University); 1 Ostrovitianov St., Moscow 117997, Russia;

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Bld 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Arpine Arturovna Sagatelyan Sagatelyan.arpine@yandex.ru

Aim. To study the severity of atherosclerosis of the carotid arteries during the period of hospitalization and one year after acute coronary syndrome (ACS) in elderly patients and to determine the factors influencing the progression of the atherosclerotic process.

Materials and methods. The study included 105 patients with ACS aged 75 and over and with the presence of atherosclerosis of the carotid arteries according to duplex scanning. The data of 86 patients were re-analyzed one year after ACS. The degree of stenosis of the carotid arteries, the structure of atherosclerotic plaques (ASP) with the determination of signs of instability were assessed during the period of hospitalization and one year after ACS.

Results. One year after ACS, 56,9 % patients had adverse clinical outcomes, including death. Progression of the atherosclerotic process was detected in 31,4 %, regression – 7,2 %, unchanged – 61,4 %. During the period of hospitalization and one year after ACS, the regression of signs of instability was found when assessing the structure of ASP: heterogeneous structure – 29 and 19,5 % ($p = 0,019$), irregular surface – 9,2 and 4,9 % ($p = 0,605$), hypoechogenic component – 27,6 and 17,3 % ($p = 0,012$), signs of local calcification – 14,7 and 8,8 % ($p = 0,075$), ulcerated ASP – 2,8 and 1,3 % ($p = 0,329$). The relationship between the progression of atherosclerosis and adherence to therapy was found. The presence of stenoses of the carotid arteries of 50 % and more: OR = 2,53 (95 % CI: 0,65–9,86, $p < 0,001$) and heterogeneous structure of ASP: OR = 2,4 (95 % CI: 0,86–6,73, $p = 0,026$) can affect the progression of the atherosclerotic process.

Conclusion. 56,9 % of elderly patients one year after ACS had adverse clinical outcomes. Progression of atherosclerosis of the carotid arteries was in 31,4 %. Regression of signs of instability was detected one year after ACS when assessing the structure of ASP in the carotid arteries. The relationship between the progression of ASP and adherence to therapy was found. The greatest influencing factors on the progression of the atherosclerotic process in the carotid arteries have been determined, which can help reduce the risk of developing cerebrovascular and recurrent cardiovascular events.

Keywords: carotid arteries, progression of atherosclerosis, acute coronary syndrome, comorbid diseases, cerebrovascular diseases, cardiovascular diseases, senile age, duplex scanning, atherosclerotic plaque, carotid artery stenosis

For citation: Bogdanova A.A., Sagatelyan A.A., Gilyarov M.Yu. et al. Factors of progression of atherosclerosis in the carotid arteries in elderly patients with acute coronary syndrome. *Klinitsist = The clinician* 2022;16(2):48–57. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2022-16-2-K655>

Введение

Пациенты с наличием атеросклеротических бляшек (АСБ) в артериях каротидного русла относятся к группе высокого риска развития сердечно-сосудистых (ССЗ) и цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) [1, 2]. Многочисленные исследования показывают, что раннее выявление АСБ и оценка выраженности атеросклеротического процесса в сонных артериях могут предотвратить сердечно-сосудистые и церебральные катастрофы в будущем [3, 4]. Об этом свидетельствует работа Y. Zhang и соавт., в которой показано, что у больных со стенозами сонных артерий менее 50 % риск развития ССЗ повышался в 2 раза, со стенозами более 50 % – в 3,1 раза [5].

Существенное влияние на вероятность развития и тяжесть ЦВЗ и ССЗ оказывает не только наличие АСБ, но и особенности структуры, а именно, наличие признаков нестабильности АСБ [2, 6]. Кроме того, при оценке риска развития ССЗ и ЦВЗ особенно важным является своевременное выявление прогрессирования атеросклеротического процесса и определение факторов, оказывающих влияние на данный процесс. Так, в работе M. Hirano и соавт. при 6-месячном наблюдении за пациентами с ишемической болезнью сердца (ИБС) было обнаружено, что увеличение толщины АСБ в каротидных артериях ассоциировалось с увеличением риска развития ССЗ в 1,21 раза [7].

В последние годы имеется тенденция к росту числа лиц пожилого и старческого возраста как в общей популяции, так и среди пациентов с ССЗ, в том числе с острым коронарным синдромом (ОКС), в связи с чем являются актуальными вопросы изучения особенностей атеросклероза каротидного русла, динамическое наблюдение и выявление факторов, оказывающих влияние на прогрессирование атеросклеротического процесса, у пациентов данной группы.

Цель исследования – изучить выраженность атеросклероза сонных артерий в период госпитализации и через 1 год после перенесенного ОКС у пациентов старческого возраста и определить факторы, влияющие на прогрессирование атеросклеротического процесса.

Материалы и методы

Работа выполнена на базе ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова. В период госпитализации в исследование были включены 105 пациентов в возрасте 75 лет и старше с наличием подтвержденного диагноза инфаркта миокарда или нестабильной стенокардии и атеросклероза сонных артерий (наличие АСБ хотя бы в одной из артерий: в общих, внутренних или наружных сонных артериях) по данным дуплексного сканирования. Критериями наличия АСБ служило локальное утолщение стенки сосуда более чем на 0,5 мм или на 50 % в сравнении с окружающими участками [8]. Процент

стеноза был рассчитан планиметрически в В-режиме с использованием метода ECST (European Carotid Surgery Trial).

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании, протокол которого был одобрен этическим комитетом РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Критериями исключения были пациенты в возрасте младше 75 лет с отсутствием ОКС в период госпитализации, наличием острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе.

Всем пациентам было рекомендовано выполнение повторного дуплексного сканирования сонных артерий через 1 год. Однако на повторный осмотр и на повторный анализ данных через 1 год дали согласие 86 пациентов и/или их родственники. За время наблюдения, со слов родственников, у 16 пациентов случился летальный исход, в связи с чем в дальнейшее исследование были включены 70 пациентов (средний возраст 82 ± 5 лет, 27 мужчин и 43 женщины).

Дуплексное сканирование сонных артерий в момент госпитализации и через 1 год было выполнено одним медицинским специалистом с опытом регулярного выполнения данного исследования не менее 2400 в год. Дуплексное сканирование проводилось с помощью ультразвуковой системы Vivid E95 с использованием линейного датчика 9L как в период госпитализации, так и через 1 год. Исходно оценивались степень стеноза сонных артерий, структура АСБ с определением признаков нестабильности: гетерогенная структура, гипеохогенный компонент, неровная поверхность, признаки локального кальциноза и изъязвления. Через 1 год повторно были оценены выраженность стеноза сонных артерий, структура АСБ и изменение признаков нестабильности в динамике. Оценивались новые АСБ и динамические изменения уже имеющихся АСБ в сонных артериях. Прогрессированием атеросклеротического процесса считалось увеличение степени стеноза в динамике не менее чем на 1/10 по отношению к предыдущему измерению, а регрессом – уменьшение степени стеноза на указанную величину, остальные данные (отсутствие прогрессирования или регресса АСБ на 1/10 по отношению к предыдущему измерению) расценивались в рамках отсутствия изменений АСБ [9].

Проводились детальная оценка сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений за время наблюдения и определение уровня приверженности пациентов к назначенной терапии, в частности к приему антиагрегантов, статинов, бета-блокаторов и ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Определялись факторы, влияющие на прогрессирование атеросклеротического процесса, в том числе на формирование новых АСБ.

Статистический анализ

Статистический анализ данных проводился с использованием программы Statistica v. 10.0. При оценке

особенностей атеросклероза сравнение качественных показателей осуществляли с помощью критерия Мак-Немара (для бинарных переменных) и критерия Вилкоксона (для числовых переменных). Для сравнения показателей, определяющих клинико-лабораторные характеристики пациентов, использовались t-критерий Стьюдента (для числовых переменных) и критерий Пирсона χ^2 (для категориальных переменных). Качественные переменные были описаны абсолютными и относительными частотами – n (%). Лабораторные данные были представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (25-й и 75-й процентиль). С целью определения факторов и их влияния на прогрессирование атеросклеротического процесса был выполнен многофакторный регрессионный анализ; рассчитан показатель отношения шансов (ОШ) и его 95 % доверительный интервал (ДИ). При значении ОШ >1 наличие фактора имело прямую связь с вероятностью исхода. Различия групп при проверке статистических гипотез полагали значимым при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика включенных в исследование пациентов

В период госпитализации исходно в исследование были включены 105 пациентов старческого возраста с подтвержденным диагнозом «инфаркт миокарда» или «нестабильная стенокардия». Основная клинико-лабораторная характеристика исследуемых больных представлена в табл. 1.

Коморбидная патология и летальный исход у исследуемых больных за время наблюдения

Через 1 год были повторно проанализированы данные 86 пациентов (с учетом согласия пациентов или родственников). За время наблюдения у 38,3 % больных зарегистрировано развитие сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений; летальный исход, со слов родственников, – у 16 (18,6 %) пациентов (рис. 1). С учетом летального исхода в дальнейшее исследование и итоговый анализ данных были включены 70 пациентов.

Сердечно-сосудистые и цереброваскулярные осложнения в течение 1 года у включенных в исследование пациентов с перенесенным ОКС старческого возраста

У включенных в исследование пациентов ($n = 70$) нами были рассмотрены основные исходные данные и клинико-лабораторные характеристики в зависимости от наличия или отсутствия сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений за время наблюдения. Обращало на себя внимание, что в группе больных с данными осложнениями ($n = 33$) за время наблюдения преобладали мужчины, в то время как в группе пациентов без осложнений ($n = 37$) мужчин было

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов, включенных в исследование, в период госпитализации ($n = 105$)

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of patients included in the study during hospitalization ($n = 105$)

Параметр Indicator	Значение Meaning
Возраст, годы Age, years	83 + 5
Мужской пол, n (%) Male, n (%)	39 (37,1)
Сахарный диабет, n (%) Diabetes mellitus, n (%)	34 (32,4)
Артериальная гипертензия, n (%) Hypertension, n (%)	102 (97,1)
Фибрилляция предсердий, n (%) Atrial fibrillation, n (%)	24 (22,9)
Постинфарктный кардиосклероз, n (%) Postinfarction cardiosclerosis, n (%)	39 (37,1)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%) Chronic heart failure, n (%)	23 (21,9)
Фракция выброса, % Ejection fraction, %	45,3 + 8,5
Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, n (%) Myocardial infarction with ST-segment elevation, n (%)	30 (28,6)
Инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, n (%) Myocardial infarction without ST-segment elevation, n (%)	55 (52,4)

Нестабильная стенокардия, n (%) Unstable angina pectoris, n (%)	20 (19)
СКФ, мл/мин/1,73 м ² GFR, ml/min/1,73 m ²	53,3 (38,9; 61,9)
Уровень гемоглобина, г/л Hemoglobin, g/l	133 (115; 142)
Уровень глюкозы, ммоль/л Glucose, mmol/l	5,4 (4,4; 6,5)
СРБ, мг/л CRP, mg/l	5,3 (0,14; 16,9)
Общий ХС, ммоль/л Total HC, mmol/l	4,4 (3,57; 5,4)
ТГ, ммоль/л TG, mmol/l	1,25 (0,95; 1,57)
ХС ЛПНП, ммоль/л LDL-HC, mmol/l	2,74 (2,04; 3,55)
ХС ЛПОНП, ммоль/л VLDL-HC, mmol/l	0,54 (0,41; 0,74)
ХС ЛПВП, ммоль/л HDL-HC, mmol/l	1,12 (0,95; 1,34)

Примечание. Данные представлены в виде $M + SD$, если не указано иное. Лабораторные характеристики представлены в виде Me (25 %; 75 %). ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СРБ – С-реактивный белок; ТГ – триглицериды; ХС – холестерин.
Note. The data is presented as $M + SD$, unless otherwise specified. Laboratory characteristics are presented as Me (25 %; 75 %). HDL – high-density lipoproteins; LDL – low-density lipoproteins; VLDL – very low-density lipoproteins; GFR – glomerular filtration rate; CRP – C-reactive protein; TG – triglycerides; HC – cholesterol.

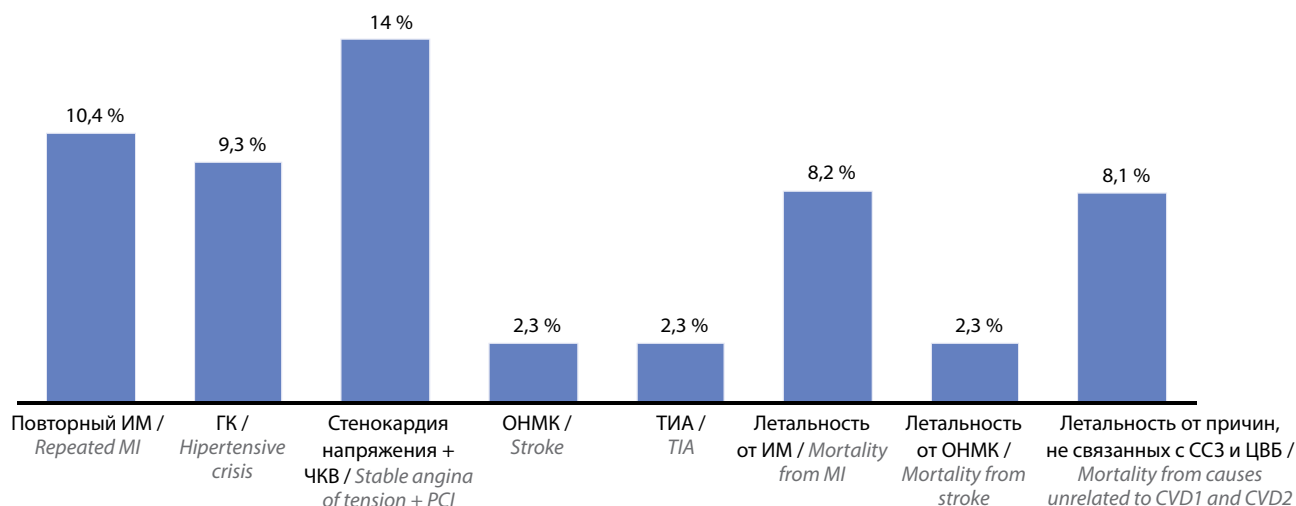


Рис. 1. Неблагоприятные клинические исходы включенных в исследование пациентов с перенесенным ОКС старческого возраста за время наблюдения ($n = 86$). ГК – гипертонический криз; ИМ – инфаркт миокарда; ОКС – острый коронарный синдром; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ЦВБ – цереброваскулярные болезни; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

Fig. 1. Adverse clinical outcomes of the elderly patients with ACS included in the study during follow-up ($n = 86$). ACS – acute coronary syndrome; GC – hypertensive crisis; MI – myocardial infarction; CVD1 – cardiovascular diseases; TIA – transient ischemic attack; CVD2 – cerebrovascular diseases; PCI – percutaneous coronary intervention

меньше — 54,5 и 24,3 % соответственно ($p = 0,01$). При этом у больных с наличием сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений при сравнении с пациентами без наличия подобных осложнений в период госпитализации чаще был диагностирован инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST — 42,4 и 27 % соответственно ($p = 0,099$). Кроме того, пациенты с наличием данных осложнений исходно имели чаще коморбидную патологию: наличие сахарного диабета, фибрилляции предсердий, постинфарктного кардиосклероза и хронической сердечной недостаточности (рис. 2).

Особенности атеросклероза сонных артерий в период госпитализации и через 1 год

Согласно определению, прогрессированием атеросклеротического процесса считается увеличение степени стеноза в динамике не менее чем на 1/10 по отношению к предыдущему измерению, а регрессом — уменьшение степени стеноза на указанную величину

[9]. Однако у всех исследуемых пациентов прогрессирование или регресс атеросклеротического процесса в динамике составили не менее 5 % от предыдущего измерения, в связи с этим нами динамические изменения АСБ были рассмотрены как изменения в величину 5 % и более, что превышает потенциальную погрешность метода.

По данным повторного дуплексного сканирования сонных артерий через 1 год было выявлено прогрессирование атеросклеротического процесса у 22 (31,4 %) пациентов: у 14 больных — прогрессирование уже имеющихся АСБ, у 8 — образование новых АСБ, которые отсутствовали в период госпитализации и не были обнаружены при первичном дуплексном сканировании сонных артерий. У большинства пациентов АСБ были без изменений — у 43 (61,4 %); регресс АСБ наблюдался лишь у 5 (7,2 %) пациентов.

При оценке количества АСБ во всех сонных артериях (общих, внутренних и наружных) справа и слева в период госпитализации было выявлено 217 АСБ, че-

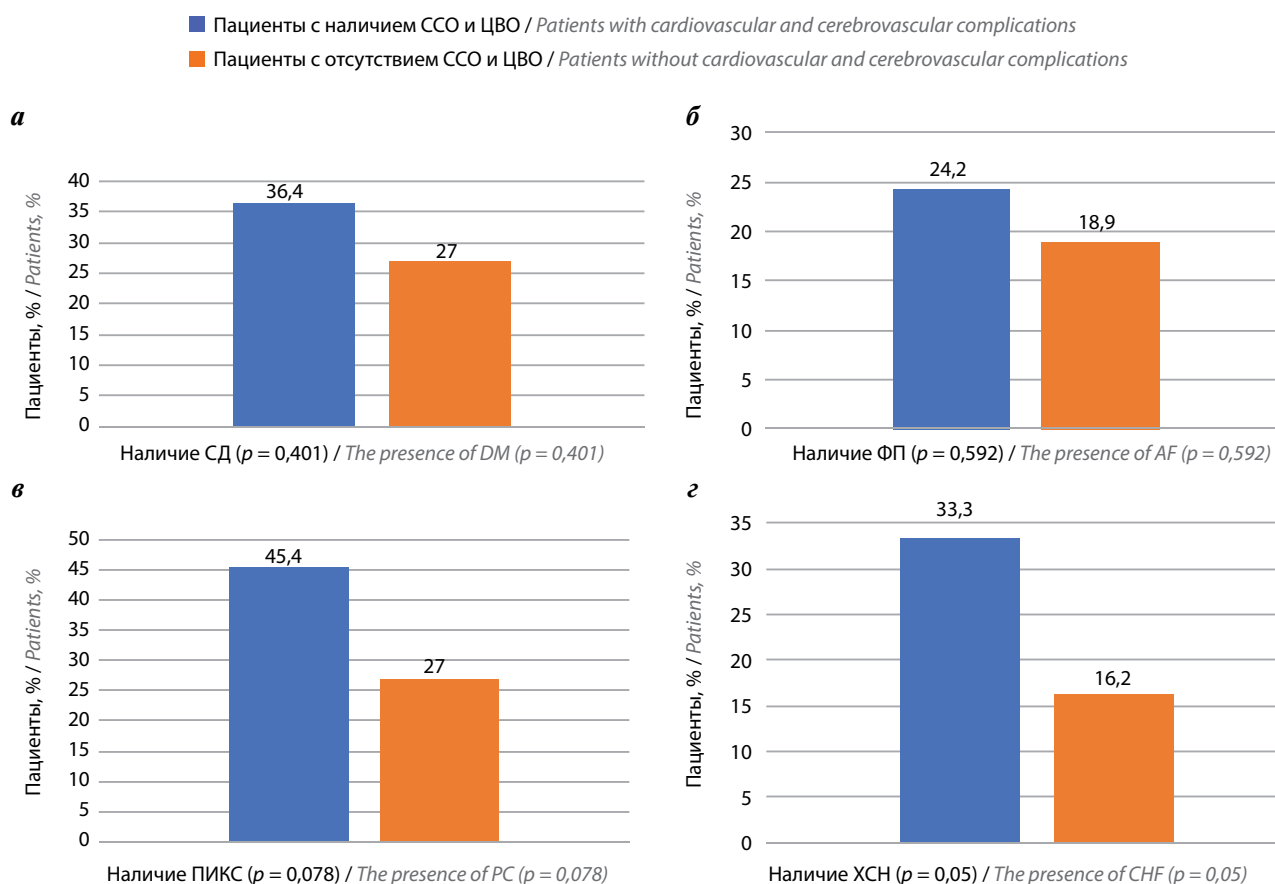


Рис. 2. Коморбидная патология у пациентов с ОКС старческого возраста в зависимости от наличия или отсутствия ССО и ЦВО в течение 1 года: а — наличие СД; б — наличие ФП; в — наличие ПИКС; г — наличие ХСН. ОКС — острый коронарный синдром; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; СД — сахарный диабет; ССО — сердечно-сосудистые осложнения; ФП — фибрилляция предсердий; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ЦВО — цереброваскулярные осложнения

Fig. 2. Comorbid pathology of the elderly patients with ACS depending on the presence or absence of cardiovascular and cerebrovascular complications during 1 year: a — the presence of DM; б — the presence of AF; в — the presence of PC; г — the presence of CHF. ACS — acute coronary syndrome; PC — postinfarction cardiosclerosis; DM — diabetes mellitus; CVC — cardiovascular complications; AF — atrial fibrillation; CHF — chronic heart failure; CVC — cerebrovascular complications

рез 1 год общее количество АСБ составило 226. Новые АСБ были обнаружены в общих и внутренних сонных артериях, при этом в наружных сонных артериях количество АСБ не изменилось при повторном дуплексном сканировании. При оценке структуры АСБ в период госпитализации было выявлено стабильных АСБ 41 и с признаками нестабильности – 176, через 1 год – 109 и 117 соответственно. Также обнаружено, что признаки нестабильности АСБ (гетерогенная структура, гипоехогенный компонент, участки локального каль-

циноза, неровной поверхности, признаки изъязвления) регрессировали в течение периода наблюдения. Данные представлены в табл. 2.

Определение факторов прогрессирования атеросклеротического процесса в сонных артериях в течение 1 года

С целью дальнейшей оценки динамики атеросклеротического процесса в сонных артериях и определения факторов, влияющих на изменение АСБ в течение

Таблица 2. Оценка количества стенозов сонных артерий и структуры АСБ с помощью ДС у пациентов с ОКС старческого возраста в период госпитализации и через 1 год

Table 2. Assessment of the number of the carotid artery stenoses and the structure of ASP using DUS in elderly patients with ACS during hospitalization and one year after ACS

Параметр Indicator	Данные ДС в период госпитализации Data of DUS during hospitalization	Данные ДС через 1 год Data of DUS after one year	p
Количество стенозов сонных артерий у исследуемой группы пациентов (n = 70) The number of the carotid artery stenoses of the patients in the study group (n = 70)			
Стеноз ОСА, n (%) Stenosis of the CCA, n (%)			
справа from the right side	53 (75,7)	54 (77,1)	0,998
слева from the left side	57 (81,4)	60 (85,7)	0,649
Стеноз ВСА, n (%) Stenosis of the ICA, n (%)			
справа from the right side	38 (54,3)	40 (57,1)	0,865
слева from the left side	43 (61,4)	46 (65,7)	0,726
Стеноз НСА, n (%) Stenosis of the ECA, n (%)			
справа from the right side	12 (17,1)	12 (17,1)	0,999
слева from the left side	14 (20)	14 (20)	0,999
Средняя степень стеноза ОСА справа и слева, % The average degree of stenosis of the CCA from the right side and from the left side, %	26,14 + 16,3	27,5 + 15,8	0,862
Средняя степень стеноза ВСА справа и слева, % The average degree of stenosis of the ICA from the right side and from the left side, %	19,89 + 18,9	20,9 + 18,8	0,924
Средняя степень стеноза НСА справа и слева, % The average degree of stenosis of the ECA from the right side and from the left side, %	5,6 + 12	5,6 + 12	0,999
Оценка признаков нестабильности АСБ в момент госпитализации (n = 217 АСБ) и в динамике через 1 год (n = 226 АСБ) Assessment of the signs of instability in the ASP during hospitalization (n = 217 ASP) and in the dynamics after 1 year (n = 226 ASP)			
Гетерогенная структура, n (%) Heterogenous structure, n (%)	64 (29,4)	44 (19,5)	0,019
Гипоехогенный компонент, n (%) Hypoechogenic component, n (%)	60 (27,6)	39 (17,3)	0,012
Участки локального кальциноза, n (%) Local calcification, n (%)	32 (14,7)	20 (8,8)	0,075
Признаки изъязвления, n (%) Ulcerated ASP, n (%)	6 (2,8)	3 (1,3)	0,329

Окончание табл. 2

End of table 2

Параметр Indicator	Данные ДС в период госпитализации Data of DUS during hospitalization	Данные ДС через 1 год Data of DUS after one year	p
Оценка признаков нестабильности АСБ в момент госпитализации (n = 217 АСБ) и в динамике через 1 год (n = 226 АСБ) Assessment of the signs of instability in the ASP during hospitalization (n = 217 ASP) and in the dynamics after 1 year (n = 226 ASP)			
Неровная поверхность, n (%) Irregular surface, n (%)	14 (9,2)	11 (4,9)	0,605

Примечание. Средняя степень стенозов представлена в виде $M + SD$, остальные значения представлены в виде абсолютного значения n (%). АСБ — атеросклеротическая бляшка; ВСА — внутренняя сонная артерия; ДС — дуплексное сканирование; НСА — наружная сонная артерия; ОКС — острый коронарный синдром; ОСА — общая сонная артерия.

Note. The average degree of stenoses is presented as $M + SD$, the remaining values are presented as an absolute value n (%). ASP — atherosclerotic plaque; ICA — internal carotid artery; DUS — duplex scanning; ECA — external carotid artery; ACS — acute coronary syndrome; CCA — common carotid artery.

года, больные были разделены на 2 группы: пациенты с прогрессированием атеросклеротического процесса (включая пациентов с увеличением степени стеноза сонных артерий и пациентов с наличием новых АСБ) и пациенты без прогрессирования атеросклеротического процесса (включая пациентов с регрессом АСБ и пациентов с АСБ без изменений в течение периода наблюдения). С помощью многофакторного регрессионного анализа нами оценивались факторы, по-видимому, влияющие на прогрессирование атеросклероза. Было выявлено, что наличие стенозов сонных артерий более 50 % (ОШ = 2,53 (95 % ДИ 0,65–9,86; $p < 0,001$) и гетерогенной структуры АСБ (ОШ = 2,4 (95 % ДИ 0,86–6,73; $p = 0,026$) оказывает наибольшее влияние на прогрессирование атеросклеротического процесса в сонных артериях. Обращало на себя внимание, что наличие сахарного диабета (ОШ = 1,39 (95 % ДИ 0,48–4,04; $p = 0,548$), сочетанного поражения общих и внутренних сонных артерий (ОШ = 1,7 (95 % ДИ 0,58–5,26; $p = 0,321$)), а также уровень липопротеидов очень низкой плотности (ОШ = 1,09 (95 % ДИ 0,18–6,6; $p = 0,927$) возможно могут оказывать влияние на прогрессирование атеросклеротического процесса.

Оценка приверженности к рекомендованной терапии в группе больных с прогрессированием и в группе пациентов без прогрессирования атеросклеротического процесса в сонных артериях в течение 1 года

Проводилась оценка приверженности пациентов к назначенной терапии в течение периода наблюдения в каждой группе больных. Сравнительная диаграмма приверженности к терапии в обеих группах представлена на рис. 3.

Отмечено, что пациенты в группе с прогрессированием атеросклеротического процесса были менее привержены к рекомендованной терапии: определена взаимосвязь между прогрессированием атеросклероза и приверженностью пациентов к терапии.

Обсуждение

В настоящее время в литературе имеются результаты многочисленных исследований, доказывающих наличие взаимосвязи между атеросклеротическим поражением коронарных и сонных артерий [2, 10]. Ввиду не только мультифокального характера атеросклероза, но и склонности к дальнейшему прогрессированию увеличивается риск развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений. В исследовании В.В. Кашталап и соавт. при оценке прогрессирования мультифокального атеросклероза после инфаркта миокарда у пациентов мужского пола (средний возраст 59,5 лет) были обнаружены неблагоприятные исходы в 13 % случаев [11]. В нашей работе, включающей пациентов и женского, и мужского пола, при этом исключительно старческого возраста, сердечно-сосудистые и цереброваскулярные осложнения встречались у 38,3 % больных; в 18,6 % случаев развился летальный исход в течение года. Высокий процент осложнений и наличие летальных исходов (56,9 %), по-видимому, связаны с возрастным фактором и присутствием у исследуемых больных более тяжелой коморбидной патологии при сравнении с пациентами молодого возраста. Нами было обнаружено, что среди пациентов с сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными осложнениями чаще были мужчины с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в период госпитализации, при этом у данной группы больных исходно чаще определялась коморбидная патология: сахарный диабет, фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность и постинфарктный кардиосклероз.

Важную роль в развитии повторных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений играет не только наличие атеросклеротического поражения в артериях, но и прогрессирование данного процесса. Процент прогрессирования атеросклероза в различных артериях является довольно вариabельным в популяции. Так, в работе S. Sabeti и соавт., включающей когорту пациентов с различной сердечно-сосудистой

■ Пациенты с прогрессированием атеросклеротического процесса (n = 22) / Patients with progression of the atherosclerotic process (n = 22)
 ■ Пациенты без прогрессирования атеросклеротического процесса (n = 48) / Patients without progression of the atherosclerotic process (n = 48)

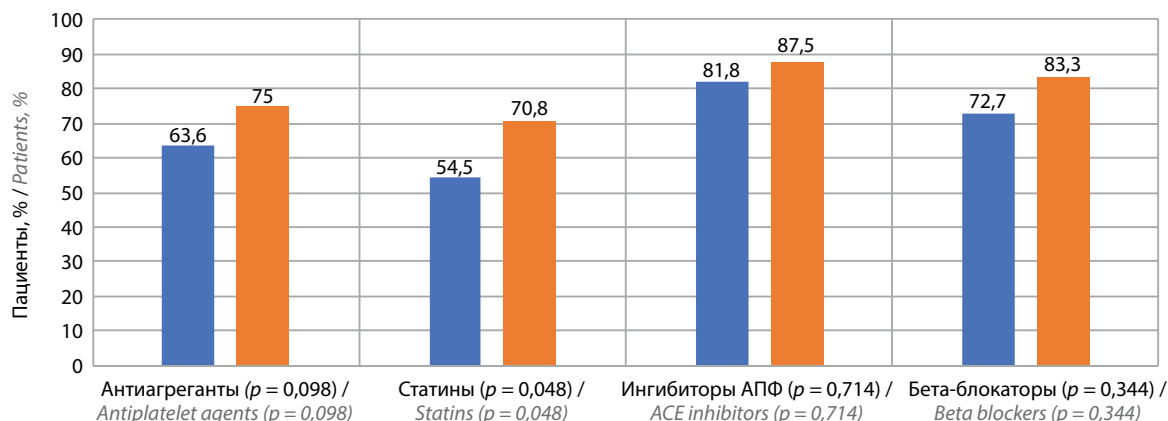


Рис. 3. Приверженность терапии в течение 1 года среди пациентов с прогрессированием и без прогрессирования атеросклеротического процесса в сонных артериях после перенесенного ОКС. АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; ОКС — острый коронарный синдром
 Fig. 3. Adherence to the therapy among elderly patients with and without progression of the atherosclerotic process in the carotid arteries after ACS during 1 year.
 ACE — angiotensin-converting enzyme; ACS — acute coronary syndrome

патологией или наличием ОНМК (средний возраст пациентов 71 год), было выявлено, что у пациентов с прогрессированием атеросклероза сонных артерий в течение 6–9 мес значительно чаще возникали сердечно-сосудистые события. В этом же исследовании было показано, что в течение 6 мес прогрессирование атеросклероза артерий каротидного русла наблюдалось у 9 % больных [12]. По результатам нашего исследования, включающего пациентов только старческого возраста и без ОНМК в анамнезе, прогрессирование атеросклеротического процесса было обнаружено у 31,4 % больных, в том числе образование новых АСБ. Процент прогрессирования атеросклероза сонных артерий по данным нашей работы оказался выше при сравнении с данными S. Sabeti и соавт. Вероятно, это обусловлено более длительным сроком наблюдения и наличием когорты пациентов старческого возраста в нашем исследовании. Стоит упомянуть исследование Д. Ю. Седых и соавт., в которое была включена когорта более молодых пациентов (средний возраст $66,28 \pm 6,3$ года) по сравнению с нашей группой больных. Было показано, что прогрессирование атеросклероза сонных артерий в течение 12 мес составило 24 %, что сопоставимо с полученными нами данными [13].

Среди 31,4 % исследуемых нами пациентов старческого возраста с прогрессированием атеросклероза сонных артерий были и больные с новыми АСБ, обнаруженными в общих и внутренних сонных артериях, при этом в наружных сонных артериях новые АСБ при повторном дуплексном сканировании через 1 год не определялись. Данные литературы подтверждают полученный результат: наиболее частой локализацией для формирования АСБ является бифуркация общей сонной артерии, наружные сонные артерии при этом поражаются реже. Подобные результаты свидетельствуют о том, что схожие изменения характерны

не только для общей популяции, но и для лиц старческого возраста [14].

Стоит отметить, что регресс атеросклеротического процесса в нашем исследовании был выявлен лишь у 5 (7,2 %) пациентов, а у большинства больных (61,4 %) по данным повторного дуплексного сканирования не было значимых изменений АСБ. Вероятно, возрастной фактор может оказывать влияние на степень динамических изменений АСБ, в связи с этим среди пациентов старческого возраста реже был обнаружен регресс атеросклеротического процесса.

Оценка структуры АСБ и выявление признаков нестабильности могут влиять на тактику ведения пациентов и на дальнейший прогноз ССЗ и ЦВЗ. В работе О.А. Погореловой и соавт. при обследовании пациентов (32–83 лет) с ОКС и пациентов (46–83 лет) со стабильными формами ИБС было показано, что пациенты с ОКС чаще имели признаки нестабильности АСБ в сонных артериях, при этом у пациентов со стабильными формами ИБС были менее выражены признаки нестабильности АСБ или они вовсе отсутствовали [15]. Результаты нашего исследования с включением когорты пациентов старческого возраста показали, что у пациентов в момент госпитализации в острый период инфаркта миокарда или при наличии нестабильной стенокардии были чаще обнаружены признаки нестабильности АСБ в сонных артериях. При этом через 1 год при отсутствии сердечно-сосудистых осложнений или при стабильном течении ССЗ отмечался значимый регресс признаков нестабильности АСБ, что свидетельствует о том, что подобные данные характерны не только для обширной возрастной группы пациентов, но и для когорты пациентов исключительно старческого возраста.

В литературе описаны различные факторы, которые могут влиять на прогрессирование атеросклероза.

Имеются данные о том, что гетерогенная структура АСБ является независимым предиктором неблагоприятного исхода ССЗ у лиц в возрасте 66 ± 11 лет [16]. При исследовании группы пациентов в возрасте 75 лет и старше нами было обнаружено, что наличие гетерогенной структуры АСБ влияет на прогрессирование атеросклероза сонных артерий и, возможно, в дальнейшем окажет влияние на прогноз и исход ССЗ. Кроме того, нами было выявлено, что наличие исходно поражения сонных артерий более 50 % может также влиять на прогрессирование атеросклеротического процесса в течение 1 года. Подобные данные были получены в работе Д. Ю. Седых и соавт. [13], однако при исследовании более молодой группы пациентов при сравнении с нашей когортой больных. Кроме того, факторами, оказывающими влияние на прогрессирование атеросклероза сонных артерий, могут быть сахарный диабет, сочетанное поражение общих и внутренних сонных артерий и уровень липопротеидов очень низкой плотности.

Приверженность пациентов к терапии может существенно замедлить прогрессирование атеросклероза и дальнейшее развитие ССЗ и ЦВЗ. Как известно, антиагреганты и статины оказывают влияние на стабилизацию АСБ и на профилактику атеротромбоза. По данным литературы, у 70 % пациентов после инфаркта миокарда в течение 12 мес прогрессирует мультифокальный атеросклероз при отсутствии адекватной терапии, в частности терапии статинами [11]. В связи

с этим нами оценивалась терапия как в группе пациентов с прогрессированием, так и в группе больных без прогрессирования атеросклеротического процесса. Обнаружено, что за время наблюдения пациенты без прогрессирования атеросклероза были более привержены к рекомендованной терапии при сравнении с пациентами с прогрессированием атеросклеротического процесса в сонных артериях.

Заключение

При динамическом наблюдении пациентов старческого возраста с перенесенным ОКС в течение 1 года в реальной клинической практике в 56,9 % случаев были выявлены неблагоприятные клинические исходы.

По данным дуплексного сканирования сонных артерий выявлено, что через 1 год у 31,4 % пациентов было прогрессирование атеросклеротического процесса, в частности образование новых АСБ. При оценке структуры АСБ в сонных артериях был обнаружен регресс признаков нестабильности за время наблюдения.

Нами были определены факторы, по-видимому, оказывающие наибольшее влияние на прогрессирование атеросклеротического процесса в сонных артериях, что может помочь снизить вероятность развития повторных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных катастроф. Такими факторами являлись наличие стенозов сонных артерий более 50 % и исходно гетерогенная структура АСБ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии 2020;(1):7–42. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002
Kukharchuk V.V., Ezhov M.V., Sergienko I.V. et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis. Russian recommendations VII revision. Atherosclerosis i dislipidemii = Atherosclerosis and dyslipidemia 2020;(1):7–42 (In Russ.). DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002
2. Ершова А.И., Мешков А.Н., Деев А.Д. и др. Атеросклеротическая бляшка в сонных артериях как маркер развития сердечно-сосудистых событий в популяции среднего возраста. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2018;17(4):34–39. DOI: 10.15829/1728-8800-2018-4-34-39
Ershova A.I., Meshkov A.N., Deev A.D. et al. Atherosclerotic plaque in carotid arteries as a risk marker for cardiovascular events risk in middle aged population. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention 2018;17(4):34–39. (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2018-4-34-39
3. Schindler A., Schinner R., Altaf N. et al. Prediction of stroke risk by detection of hemorrhage in carotid plaques: meta-analysis of individual patient data. JACC Cardiovasc Imaging 2020;2(1):395–406. DOI: 10.1016/j.jcmg.2019.03.028
4. Cui L., Xing Y., Zhou Y. et al. Carotid intraplaque neovascularisation as a predictive factor for future vascular events in patients with mild and moderate carotid stenosis: an observational prospective study. Ther Adv Neurol Disord 2021;14: 17562864211023992. DOI: 10.1177/17562864211023992
5. Zhang Y., Fang X., Hua Y. et al. Carotid intima-media thickness, and risk of cardiovascular events and all-cause death in older adults: a 5-year prospective, Community-Based Study. Angiology 2018;69(2):120–9. DOI: 10.1177/0003319717716842
6. Matella L.E., Colledanchise K.N., Hetu M.F. et al. Carotid intraplaque neovascularization predicts coronary artery disease and cardiovascular events. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2019;20(11):1239–47. DOI: 10.1093/ehjci/jez070
7. Hirano M., Nakamura T., Kitta Y. et al. Short-term progression of maximum intima-media thickness of carotid plaque is associated with future coronary events in patients with coronary artery disease. Atherosclerosis 2011;215(2):507–12. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.01.014
8. Tang W., Shen X., Li H. et al. The independent and incremental value of ultrasound carotid plaque length to predict the presence and severity of coronary artery disease: analysis from the carotid plaque length prospective registry. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2020;21(4):389–96. DOI: 10.1093/ehjci/jez304
9. Куликов В.П. Ультразвуковая диагностика патологии экстракраниальных сосудов головы и шеи. В кн.: Куликов В.П.

- Основы ультразвукового исследования сосудов.
М.: Видар-М, 2015.
- Kulikov V.P. Ultrasound diagnostics of pathology of extracranial vessels of the head and neck. In: Kulikov V.P. The basics of vascular ultrasonography. Moscow: Vidar-M Publishers, 2015. (In Russ.).
10. Inaba Y., Chen J.A., Bergman S.R. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2012;220(1):128–33. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.044
 11. Кашталап В.В., Барбараш О.Л., Коломыцева И.С. и др. Прогрессирование мультифокального атеросклероза после инфаркта миокарда. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия* 2013;6(3):23–8.
Kashtalap V.V., Barbarash O.L., Kolomytseva I.S. et al. Progression of multifocal atherosclerosis after myocardial infarction. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya hirurgiya = Cardiology and Cardiovascular Surgery* 2013;6(3):23–8. (In Russ.).
 12. Sabeti S., Schlager O., Exner M. et al. Progression of carotid stenosis detected by duplex ultrasonography predicts adverse outcomes in cardiovascular high-risk patients. *Stroke* 2007;38(11):2887–94. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.488387
 13. Седых Д.Ю., Казанцев А.Н., Тарасов Р.С. и др. Предикторы прогрессирования мультифокального атеросклероза у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. *Кардиология* 2019;59(5):36–44. DOI: 10.18087/cardio.2019.5.10257
 14. Morbiducci U., Kok A.M., Kwak B.R. et al. Atherosclerosis at arterial bifurcations: evidence for the role of haemodynamics and geometry. *Thromb Haemost* 2016;115(3):484–92. DOI: 10.1160/TH15-07-0597
 15. Погорелова О.А., Трипотень М.И., Гучаева Д.А. и др. Признаки нестабильности атеросклеротической бляшки в сонных артериях у больных с острым коронарным синдромом по данным ультразвукового дуплексного сканирования. *Кардиология* 2017;57(12):5–15. DOI: 10.18087/cardio.2017.12.10061
 16. Petersen C., Peçanha P.B., Venneri L. et al. The impact of carotid plaque presence and morphology on mortality outcome in cardiological patients. *Cardiovasc Ultrasound* 2006;4:16. DOI: 10.1186/1476-7120-4-16

Вклад авторов:

А.А. Богданова: концепция и дизайн статьи;
А.А. Сагателян: концепция и дизайн статьи, написание текста, обработка материала;
М.Ю. Гиляров: концепция статьи, редактирование;
Е.В. Константинова: редактирование, ответственность за целостность всех частей статьи;
Е.С. Першина: утверждение окончательного варианта статьи;
А.В. Свет: утверждение окончательного варианта статьи;
Н.А. Шостак: утверждение окончательного варианта статьи.

Authors' contributions:

A.A. Bogdanova: concept and design of the article;
A.A. Sagatelyan: concept and design of the article, writing the text, processing of data;
M.Yu. Gilyarov: concept of the article, editing;
E.V. Konstantinova: editing, responsibility for the integrity of all parts of the article;
E.S. Pershina: approval of the final version of the article;
A.V. Svet: approval of the final version of the article;
N.A. Shostak: approval of the final version of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Богданова / A.A. Bogdanova: <https://orcid.org/0000-0001-5509-8023>
А.А. Сагателян / A.A. Sagatelyan: <https://orcid.org/0000-0001-6177-6329>
М.Ю. Гиляров / M.Yu. Gilyarov: <https://orcid.org/0000-0002-2870-3301>
Е.В. Константинова / E.V. Konstantinova: <https://orcid.org/0000-0003-4918-3795>
Е.С. Першина / E.S. Pershina: <https://orcid.org/0000-0002-3952-6865>
А.В. Свет / A.V. Svet: <https://orcid.org/0000-0002-2278-7292>
Н.А. Шостак / N.A. Shostak: <https://orcid.org/0000-0003-4669-1006>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was conducted without sponsorship.

Статья поступила: 11.04.2022. **Принята в печать:** 29.06.2022.

Article submitted: 11.04.2022. **Accepted for publication:** 29.06.2022.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2022-16-2-K662>

КОМПЛЕКСНОЕ КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ КАК ВОЗМОЖНАЯ АЛЬТЕРНАТИВА ХИРУРГИЧЕСКОМУ ПОДХОДУ В ТРУДНЫХ ОРТОПЕДИЧЕСКИХ СИТУАЦИЯХ

В.Г. Самодай, Д.И. Варфоломеев, В.П. Кузнецова, М.И. Рыльков

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; Россия, 394036 Воронеж, ул. Студенческая, 10

Контакты: Валерий Григорьевич Самодай V_Samoday@mail.ru

Остеoarthritis как идиопатический, так и посттравматический в настоящее время является самой актуальной проблемой в ортопедии. Особенные трудности возникают в лечении коморбидных пациентов, когда решается вопрос об оперативном вмешательстве по поводу патологии суставов в заключительной стадии болезни. Операция в такой ситуации может быть сопряжена со значительным риском. Даже если серьезной сопутствующей патологии у больного нет, основная задача лечащих врачей (а это мультидисциплинарная проблема) – продление функционирования сустава при сохранении качества жизни пациента. В статье представлены трудные клинические случаи, в которых при использовании комплекса немедикаментозных (лечебная физкультура, физиотерапевтическое лечение, ортобиология – PRP-терапия) и фармакологических (нестероидные противовоспалительные препараты, хондропротекторы, витамины, препараты кальция, стимуляторы репарации тканей) методов лечения удалось получить достаточный эффект, что позволило сохранить функцию страдающего сегмента опорно-двигательного аппарата и качество жизни пациента без оперативного вмешательства. Сделан вывод о том, что включение в схему терапии хондропротектора Амбене® Био позволяет увеличить эффект всего комплекса лечения.

Ключевые слова: остеоартрит, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), хондропротекторы, Амбене® Био, качество жизни (визуально-аналоговая шкала, опросник SF-36)

Для цитирования: Самодай В.Г., Варфоломеев Д.И., Кузнецова В.П., Рыльков М.И. Комплексное консервативное лечение пациентов как возможная альтернатива хирургическому подходу в трудных ортопедических ситуациях. Клиницист 2022;16(2):58–63.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2022-16-2-K662>

Comprehensive conservative treatment as a possible alternative to surgery in difficult orthopedic situations

V.G. Samoday, D.I. Varfolomeev, V.P. Kuznetsova, M.I. Rylkov

N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Health of Russia; 10 Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia

Contacts: Valeriy Grigoryevich Samoday V_Samoday@mail.ru

Osteoarthritis, both idiopathic and post-traumatic, is currently the most significant problem in orthopedics. It is particularly difficult to treat patient with comorbidities, when it is necessary to decide on surgery for a late-stage joint disease. An operation is associated with a great risk in such patients. Even if the patient does not have serious somatic disorders, the main task of doctors (and this is a multidisciplinary problem) is to prolong joint functioning and maintain the patient's quality of life.

In this article, we report difficult cases, when a complex of non-pharmacological (therapeutic exercise, physiotherapy, orthobiology – PRP therapy) and pharmacological (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, chondroprotectors, vitamins, calcium, tissue repair stimulants) treatments ensured a good effect, thereby maintaining the joint function and adequate quality of life without surgery. We also found that the use of Ambene® Bio (a chondroprotector) increased treatment efficacy.

Keywords: osteoarthritis, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), chondroprotectors, Ambene® Bio, quality of life (Visual Analogue Scale, SF-36 questionnaire)

For citation: Samoday V.G., Varfolomeev D.I., Kuznetsova V.P., Rylkov M.I. Comprehensive conservative treatment as a possible alternative to surgery in difficult orthopedic situations. Klinitsist = Clinician 2022;16(2):58–63.
DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2022-16-2-K662>

Введение

В настоящее время мировая медицинская статистика констатирует значительный рост случаев остеоартрита разной этиологии. В экономически развитых странах более половины населения старше 50 лет страдает заболеваниями опорно-двигательной системы [1]. В последнее время заболевания суставов значительно «помолодели», остеоартрит встречается у 13 % населения в возрасте от 18 до 35 лет [2, 3]. В России за последние 20 лет число пациентов с остеоартритом увеличилось в 2 раза [3]. К 2030 г. остеоартрит станет преобладающей причиной инвалидизации в общей популяции [4]. Проблема остеоартрита на современном этапе является мультидисциплинарной. Лечение этой патологии занимаются врачи общей практики, ревматологи, хирурги, травматологи-ортопеды, неврологи, физиотерапевты, реабилитологи и др. Подход к созданию схем лечения должен быть комплексным. Основные задачи базовой терапии остеоартрита — купирование болевого синдрома и улучшение трофики хряща, субхондральной кости и периартикулярных тканей. Для этой цели используются препараты различных фармакологических групп, но основой схемы лечения остаются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и хондропротекторы. Из большого разнообразия лекарственных средств необходимо подобрать наиболее эффективные и безопасные. Иногда, применяя персонифицированный подход к лечению пациента, из равнодействующих препаратов приходится делать выбор эмпирически. Каждому доктору, занимающемуся этой патологией, хотелось бы иметь в арсенале препарат, оказывающий структурно- и симптом-модифицирующий эффект, то есть обезболивающее и хондропротективное действие.

В 2020 г. авторы этой статьи, занимаясь клинической работой, стали использовать в сложных случаях недавно появившийся на рынке фармпрепаратов отечественный хондропротектор Амбене® Био, относящийся к препаратам SYSADOA. Этому предшествовало знакомство с публикациями по данной тематике коллег из Москвы [5–7].

Амбене® Био — инъекционный хондропротектор с уникальным составом, производимый по современной технологии биоэкстракции. Использование этой технологии позволяет:

- получить экстракт с определенным количеством действующего вещества (100 мг экстракта/1 мл), что обеспечивает предсказуемые результаты терапии;
- приготовить раствор высокой чистоты (за счет инновационной системы нанофильтрации), что способствует хорошей переносимости;

- получить низкий молекулярный вес пептидов, входящих в состав Амбене® Био, что повышает возможности точечной доставки экстракта к пораженным суставам;
- получить раствор с определенным pH (5–7), что обеспечивает антигиалуронидазную активность и противовоспалительное действие препарата [8].

Мы отметили уменьшение болевого синдрома и отсутствие прогрессирования асептического некроза у пациентов, в схему лечения которых был включен этот препарат. На текущий момент можем констатировать положительный эффект лечения препаратом клинически (визуально-аналоговая шкала (ВАШ) и опросник SF-36), но предполагается расширить объем исследований (динамика СТХ-2, олигомерный матриксный белок). Представляем несколько клинических случаев, где, на наш взгляд, хондропротектор Амбене® Био сыграл в лечении положительную роль.

Клинический пример 1

Пациент К., 72 года. Коксартроз 3-й степени с обеих сторон (рис. 1).

Пациент страдает фибрилляцией предсердий (постоянная форма, тахисистолический вариант), имеет дефицит пульса. Наблюдается с диагнозом: ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия напряжения II ФК. Хроническая сердечная недостаточность IIa стадии.

Длительное время принимает варфарин. Травматологом поликлиники рекомендовано эндопротезирование левого тазобедренного сустава. После консультации на кафедре травматологии и ортопедии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко от операции рекомендовано воздержаться из-за высокого риска осложнений.

Пациент в 2020 г. около 6 мес получал комплексное консервативное лечение, предлагаемое клиническими рекомендациями РФ, — магнитотерапия, хондропротекторы, НПВП, препараты кальция и витамины [9]. Однако от НПВП отказаться не удалось. В 2021 г. проведено 2 курса Амбене® Био по схеме 2 мл внутримышечно через день 10 инъекций каждые 6 мес в течение 1 года.

В настоящее время после проведенной терапии пациент ходит без опоры, принимает НПВП только при возникновении болей (боли возникают редко, купируются минимальными дозами НПВП), по ВАШ — 3–4 см, SF-36 (физическое состояние) — 38 баллов.

Клинический пример 2

Пациент С., 60 лет. Работает водителем. Деформирующий спондилоартроз поясничного отдела позвоночника, антелистез на уровне L4–L5, грыжа диска L4–L5. Болевой синдром. Парестезии пальцев стоп (рис. 2).

Лечение: полужесткий бандаж на поясницу, физиотерапевтическое лечение, лечебная физкультура, различные группы НПВП и пероральные хондропротекторы в течение 2 лет. Болевой синдром по ВАШ – 5 см, SF-36 (физическое состояние) – 40 баллов.

В 2021–2022 гг. получал 2 курса препаратом Амбене® Био по схеме 2 мл внутримышечно через день 10 инъекций каждые 6 мес в течение 1 года. В настоящий момент НПВП использует редко. Болевой синдром по ВАШ – 2–3 см, SF-36 (физическое состояние) – 52 балла.



Рис. 1. Рентгенограмма тазобедренных суставов пациента К. (март 2020 г.)

Fig. 1. X-ray of the hip joints of patient K. (March 2020)

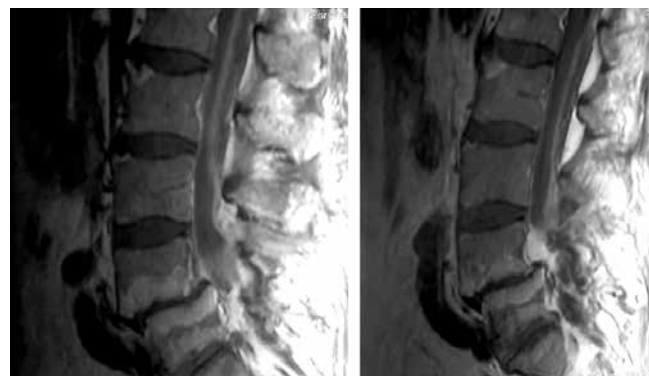


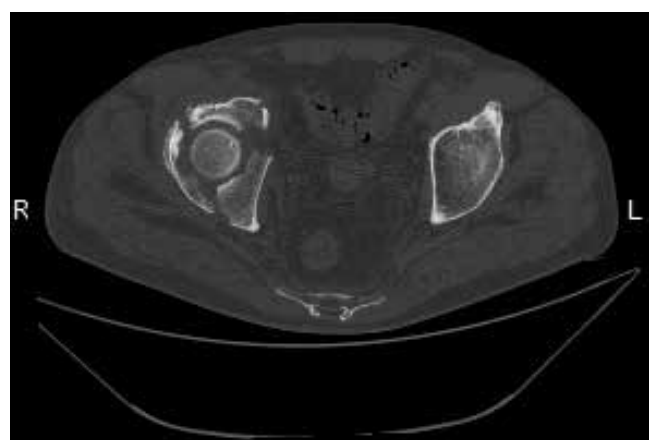
Рис. 2. МРТ поясничного отдела пациента С. (ноябрь 2019 г.)

Fig. 2. MRI of the lumbar spine of patient S. (November 2019)



Рис. 3. Компьютерная томография пациента Ф. (июнь 2017 г.)

Fig. 3. Computed tomography of patient F. (June 2017)



Парестезии пальцев стоп не беспокоят. Продолжает работать.

Клинический пример 3

Пациент Ф., 58 лет. Травма в апреле 2017 г. Трансвертлужный перелом таза, центральный вывих правого бедра. Лечение (некорректное) — скелетное вытяжение по оси бедра (рис. 3).

Консервативное лечение: ксарелто, кальцеин ад-ванс, остеогенон, метилурацил, пероральные хондропротекторы; физиотерапевтическое лечение, лечебная физкультура.

Осмотр в июле 2018 г. и ноябре 2019 г.: остается умеренный болевой синдром, который иногда требует купирования с помощью НПВП. В феврале 2020 г. проведен курс PRP-терапии (3 инъекции 1 раз в неделю периартикулярно под ультразвуковым контролем).

В 2020–2021 гг. в качестве хондропротектора использовали Амбене® Био (2 курса по 2 мл внутримышечно через день 10 инъекций каждые 6 мес в течение 1 года). Осмотр в феврале 2022 г. Боль не беспокоит. Ходьба без опоры, может заниматься физической работой, необходимости в использовании НПВП нет.

Спустя 4 года у пациента Ф. асептический некроз головки правой бедренной кости не прогрессирует. В феврале 2022 г. проведен еще один курс инъекций Амбене® Био. Боль по ВАШ — 0–1 см, SF-36 (физическое состояние) — 62 балла (рис. 4).

Обсуждение

Клинические примеры демонстрируют положительный эффект лечения хондропротектором Амбене® Био, что в дополнение к комплексу лечебных мероприятий позволило улучшить качество жизни пациентов. Амбене® Био представляет собой выделенный по уникальной технологии экстракт из мелкой морской рыбы. Современная технология биоэкстракции позволяет получать препарат с определенным количеством действующего вещества (100 мг в 1 мл), полностью очищенный от примесей, с определенным размером пептидов и точным pH. Препарат содержит мукополисахариды (хондроитина сульфат), аминокислоты, пептиды, ионы натрия, калия, магния, железа, меди и цинка [10]. Хондроитина сульфат, входящий в состав препарата, способен связываться с белками-рецепторами на поверхности хондроцитов, синовиоцитов и остеобластов, что приводит к подавлению воспалительных сигнальных путей, запущенных в результате активации рецепторов. Как следствие, в тканях сустава уменьшаются воспаление, деградация хряща, разрушение костной ткани, образование сосудов в зоне воспаления (неоангиогенез) и апоптоз клеток. Противовоспалительное действие и регенерация тканей также обусловлены угнетением активности гиалуронидазы и нормализацией биосинтеза гиалуроновой кислоты. Оба эти эффекта синергичны и обуславливают активацию вос-

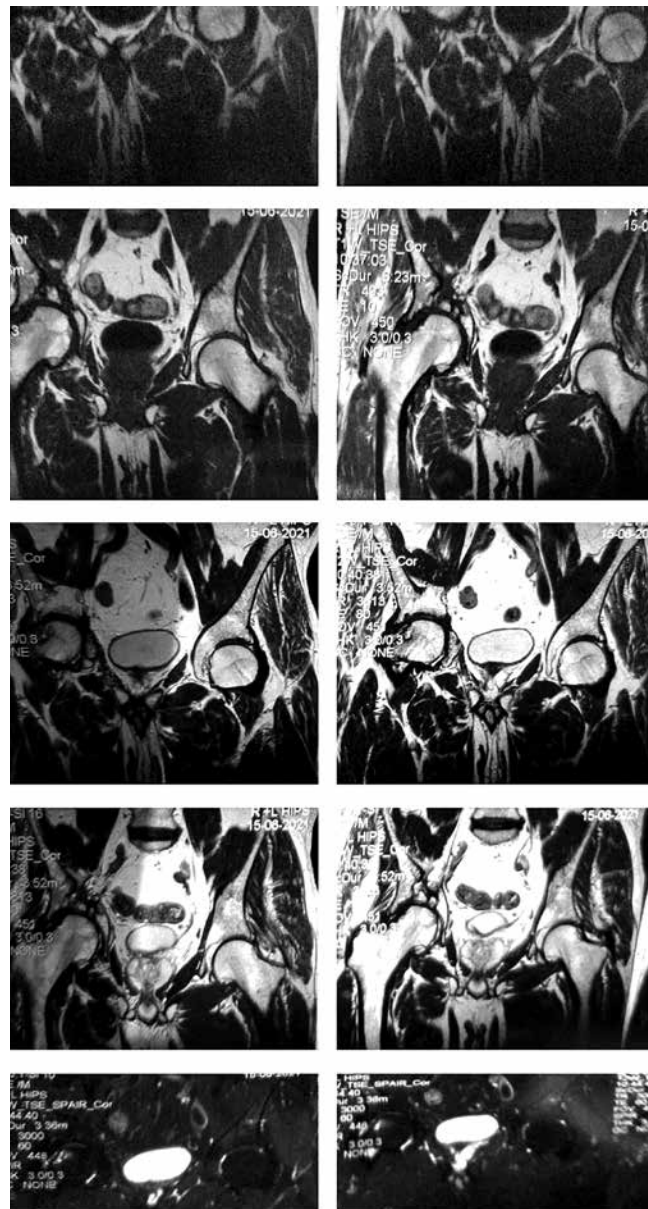


Рис. 4. МРТ пациента Ф. (июнь 2021 г.)
Fig. 4. MRI of patient F. (June 2021)

становительных процессов в тканях, способствуют замедлению деградации хряща [2].

Кроме того, благодаря биорегуляторным хондро-пептидам Амбене® Био улучшает транспорт хондроитина сульфата к пораженным суставам, предотвращает апоптоз хондроцитов, стимулирует процессы восстановления в ткани суставного хряща и интерстициальной ткани, а благодаря аминокислотам, микро- и макро-элементам в составе препарата Амбене® Био хрящевая ткань получает дополнительный субстрат для синтеза новых компонентов. Такая синергия активных компонентов повышает эффективность симптоматической и патогенетической терапии, способствует устранению боли и воспаления [7]. Препарат обладает высокой эффективностью и благоприятным профилем безопасности.

У Амбене® Био зарегистрирована удобная короткая схема применения, позволяющая повысить приверженность пациентов к лечению и за непродолжительный курс из 10 инъекций обеспечить длительный эффект до 6 мес [11].

Авторы статьи с 2020 г. стали использовать при остеоартрите, в том числе его продвинутых стадиях с асептическим некрозом костной ткани, отечественный хондропротектор Амбене® Био. Ранее эффективность препарата была описана в отечественных публикациях [7, 12]. В своих исследованиях мы отметили уменьшение болевого синдрома и отсутствие прогрессирования очагов асептического некроза костной ткани у пациентов с коксартрозом, в схему лечения которых был включен Амбене® Био. Назначение препарата позволило уменьшить дозу и кратность приема принимаемых НПВП. Безусловно, для констатации положительного эффекта лечения препаратом требуется расширить объем исследований, включив пациентов с различной локализацией остеоартрита, оценить

уровень маркеров резорбции костной ткани и метаболизма хряща (динамика С-концевого телопептида коллагена I типа, олигомерного матриксного белка хряща). В данной публикации авторы хотели поделиться первым клиническим опытом использования отечественного хондропротектора Амбене® Био.

Заключение

Комплексное назначение как немедикаментозных, так и фармакологических методов лечения при остеоартрите может способствовать уменьшению болевого синдрома, улучшению качества жизни больных даже в трудных клинических ситуациях, когда высок риск сердечно-сосудистых осложнений и необходимо оперативное лечение остеоартрита. Назначение препаратов, направленных на нормализацию трофики хрящевой и субхондральной тканей сустава и, соответственно, пролонгацию его функционирования, позволяет в некоторых случаях отсрочить или даже избежать оперативного вмешательства.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Glyn-Jones S., Palmer A.J., Agricola R. et al. Osteoarthritis. *Lancet* 2015;386(9991):376–87. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60802-3
- Широкова И., Прожерина Ю. Остеоартрит в XXI веке: вызовы и решения. *Ремедиум* 2017(10):33–6. DOI: 10.21518/1561-5936-2017-10-33-36
Shirokova I., Prozherina J. Osteoarthritis in the 21st century. Challenges and solutions. *Remedium = Remedium* 2017(10):33–6. (In Russ.) DOI: 10.21518/1561-5936-2017-10-33-36
- Лучихина Л.В., Мендель О.И., Мендель В. и др. Остеоартрит и возраст. Роль старения в этиологии и патогенезе заболевания. *Современная ревматология* 2017;11(1):4–11. DOI: 10.14412/1996-7012-2017-1-4-11
Luchikhina L.V., Mendel O.I., Mendel V. et al. Osteoarthritis and age. Role of aging in the etiology and pathogenesis of the disease. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal* 2017;11(1): 4–11. (In Russ.) DOI: 10.14412/1996-7012-2017-1-4-11
- Остеоартроз. Клинические рекомендации РФ 2013–2017 (Россия), 2013 г. Osteoarthritis. Clinical guidelines of the Russian Federation 2013–2017 (Russia), 2013 (In Russ.).
- Swain S., Sarmanova A., Coupland C. et al. Comorbidities in osteoarthritis: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2020;72(7):991–1000. DOI: 10.1002/acr.24008
- Шавловская О.А., Золотовская И.А., Прокофьева Ю.С. Противовоспалительные и антивозрастные эффекты хондроитина сульфата. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2020;12(5):111–6. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-111-116
Shavlovskaya O.A., Zolotovskaya I.A., Prokofyeva Yu.S. Anti-inflammatory and anti-aging effects of chondroitin sulfate. *Nevrologiya, neuropsychiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics* 2020;12(5):111–6. (In Russ.) DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-111-116
- Меньшикова И.В., Сороцкая В.И. Лечение остеоартроза крупных и мелких суставов с использованием инъекционного хондропротектора комплексного действия. *Лечащий врач* 2021;4(24):66–71. DOI: 10.51793/OS.2021.14.17.012
Menshikova I.V., Sorotskaya V.I. Treatment of osteoarthritis of large and small joints using an injectable complex action chondroprotector. *Lechaschi vrach = Attending physician* 2021;4(24):66–71. (In Russ.) DOI: 10.51793/OS.2021.14.17.012
- Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология* 2018;56:1–29. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-1-29
Karateev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T. et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56:1–29. (In Russ.) DOI: 10.14412/1995-4484-2018-1-29
- Коксартроз [артроз тазобедренного сустава] (M16) Клинические рекомендации РФ 2021 (Россия). Coxarthrosis (hip arthrosis) (M16). Clinical guidelines of the Russian Federation 2021 (Russia) (In Russ.).
- Нормативная документация: Фармакопейная статья на субстанцию-жидкость «биоактивный экстракт из мелкой морской рыбы». <https://zdravmedinform.ru>. Regulatory document “Pharmacopoeial monograph on “bioactive extract from small sea fish”. <https://zdravmedinform.ru> (In Russ.).
- Данилов А.Б., Зоткин Е.Г. Медицинский дуэт: остеоартрит и остеохондроз – консенсус невролога и ревматолога. *Эффективная фармакотерапия* 2022;18(5):44–8. Danilov A.B., Zotkin Ye.G. Medical duo: osteoarthritis and osteochondrosis – the consensus of a neurologist and a rheumatologist. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective pharmacotherapy* 2022;18(5):44–8. (In Russ.).
- Феклистов А.Ю., Воробьева Л.Д., Алексеева О.Г. и др. Результаты неинтервенционного клинического исследования «Колibri» по оценке эффективности и безопасности применения препарата Амбене® Био у пациентов с первичным и вторичным остеоартритом различной локализации. *РМЖ. Медицинское обозрение* 2022;6(3):126–32. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-3-126-132
Feklistov A.Yu., Vorobyova L.D., Alekseeva O.G. et al. Results of a non-interventional study “Colibri” to evaluate the efficacy and safety of Ambene® Bio in patients with primary and secondary osteoarthritis of various localization. *RMZH. Medicinskoe obozrenie = Russian Medical Journal* 2022;6(3):126–32. (In Russ.) DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-3-126-132

Вклад авторов

В.Г. Самодай: написание статьи;
Д.И. Варфоломеев: подбор литературы;
В.П. Кузнецова: курирование пациентов;
М.И. Рыльков: ведение историй болезни пациентов.

Authors' contributions

V.G. Samodai: drafted the manuscript;
D.I. Varfolomeev: reviewed the literature;
V.P. Kuznetsova: managed the patients;
M.I. Rylkov: filled in medical records.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.Г. Самодай / V.G. Samodai: <https://orcid.org/0000-0003-1414-0832>
Д.И. Варфоломеев / D.I. Varfolomeev: <https://orcid.org/0000-0002-2133-6510>
В.П. Кузнецова / V.P. Kuznetsova: <https://orcid.org/0000-0002-4642-9115>
М.И. Рыльков / M.I. Rylkov: <https://orcid.org/0000-0003-1543-7064>

Конфликт интересов. Публикация статьи поддержана компанией ПРОМОМЕД, что не повлияло на мнение авторов.

Conflict of interests. The publication of the article was supported by the PROMOMED company, which did not affect the authors' own opinion

ТЕЗИСЫ ПРИЗЕРОВ КОНКУРСА МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ И СТУДЕНТОВ

X Всероссийской научно-практической конференции «НЕСТЕРОВСКИЕ ЧТЕНИЯ»

21 мая 2022 г.

г. Москва

РЕДКАЯ ПРИЧИНА С3-ГЛОМЕРУЛОПАТИИ ПОД МАСКОЙ ЛЮПУС-НЕФРИТА

**М.О. Анищенко, Г.Р. Аветисян, К.В. Дрозд,
А.А. Кондрашов**

*Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова
лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва
e-mail: maksim546fil12@gmail.com*

Цель работы — описать клинический случай CFHR5-нефропатии, потребовавший дифференциального диагноза между нозологиями, для которых характерно развитие С3-нефропатии.

Материалы и методы. Пациентка, 31 год, поступила в ревматологическое отделение ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова с жалобами на боль в коленных и голеностопных суставах. Из анамнеза: в феврале 2017 г. впервые выявлены протеинурия до 1 г/л, микрогематурия до 15–20 эритроцитов в поле зрения. В апреле 2017 г. после перенесенного ОРЗ появилась боль в поясничной области, впервые зафиксировано повышение АД до 170/90 мм рт. ст., протеинурия до 1,5 г/л. В мае 2018 г. во время госпитализации в нефрологическое отделение сохранялись протеинурия, микрогематурия, анализ крови на АНФ 1:320 (иммуноблот отрицательный), на АНЦА, антитела к фосфолипидам — отрицательные. По данным скintiграфии почек — диффузные и очаговые изменения в обеих почках. Данных, говорящих о патологии почечных сосудов, не получено. Заподозрена системная красная волчанка с поражением почек, иммунологическими нарушениями (АНФ+, снижение С3-компонента комплемента). Назначены

преднизолон 10 мг/сут, гидроксихлорохин 200 мг/сут. Пациентке выполнялась нефробиопсия, однако в связи с недостатком гистологического материала исследование было неинформативно. В апреле 2019 г. выявлено повышение уровня креатинина до 735 мкмоль/л, АНФ менее 1:160 (иммуноблот отрицательный). По данным нефробиопсии: диффузный иммунокомплексный гломерулонефрит с преобладанием депозитов С3, гломерулосклероз (склероз более 80 % клубочков), хроническое выраженное тубулоинтерстициальное воспаление, тотальный острый канальцевый некроз, тяжелый тубулоинтерстициальный фиброз (>80 %), вторичная острая тромботическая микроангиопатия. С августа 2019 г. инициирована программная заместительная почечная терапия, продолжен прием преднизолона, гидроксихлорохина. В лабораторных анализах крови от июля 2020 г. отмечалось снижение С3-компонента комплемента до 0,45 г/л (0,76–1,64). По данным КТ органов грудной клетки от 07.07.21: двусторонний гидроторакс, застойные изменения в малом круге кровообращения, гидроперикард, лимфаденопатия средостения. В августе 2021 г. проведена аллотрансплантация почки. Повторно консультирована нефрологом, диагноз «системная красная волчанка» поставлен под сомнение, рассматривался вопрос о комбинации С3-гломерулонефрита и атипичного гемолизико-уремического синдрома. Данных в пользу гемолиза получено не было (билирубин, ЛДГ — норма). Для верификации генеза С3-гломерулонефрита проведено генетическое исследование, выявлены мутация CFHR5 в гетерозиготном состоянии (в гетерозиготном состоянии мутации в данном гене могут приводить

к развитию нефропатии, связанной с недостаточностью CFHR5) и мутации в генах CFH, C3 и MTHFR в гетерозиготном состоянии. Рекомендована терапия: та- кролимус пролонгированного действия 12 мг/сут, микофеноловая кислота по 720 мг 2 раза в сутки, метилпреднизолон 12 мг/сут, экулизумаб 1200 мг 2 нед, микофеноловая кислота отменена в ноябре 2021 г. в связи с развитием гидроторакса.

В январе 2022 г. обратилась в Московский городской ревматологический центр с целью исключения систем- ной красной волчанки, была госпитализирована.

Результаты. По данным физикального осмотра кли- нических признаков системной красной волчанки не отмечалось, клинический анализ крови, общий анализ мочи без отклонений от нормы, уровень C3- и C4-компонентов комплемента на уровне нижней границы нормы (0,8 и 0,2 г/л соответственно), АНФ, иммуноблот антинуклеарных антител, антифосфоли- пидные антитела, антитела к кардиолипину, C1q- ингибитор отрицательные, общий билирубин и ЛДГ в пределах нормы. По данным КТ органов грудной клетки, ЭхоКГ, УЗИ брюшной полости патологических изменений не выявлено.

Заключение. Данный клинический случай демон- стрирует редкий вариант C3-нефропатии, приведшей в течение 3 лет к развитию хронической болезни почек C5Д. В связи с персистирующей в течение 2 лет про- теинурией, снижением C3-комплемента, повышением титра АНФ больная наблюдалась у нефролога с диа- гнозом «системная красная волчанка, волчаночный нефрит». Однако в связи с тем, что отсутствовали характерные для системной красной волчанки кли- нические проявления (поражение кожи, слизистых оболочек и др.), иммунологические нарушения, дан- ный диагноз исключен (несоответствие критериям ACR/EULAR 2019). Наличие гидроторакса, гидропе- рикарда в анамнезе, вероятнее всего, было вызвано азотемией. Морфологическая картина биоптата почки (диффузный иммунокомплексный гломерулонефрит с преобладанием депозитов C3), а также результаты генетического исследования позволили установить диагноз C3-гломерулопатии (CFHR5-нефропатии) и назначить патогенетическую терапию экулизума- бом.

СЛОЖНОСТИ КУРАЦИИ ПАЦИЕНТА С СИНДРОМОМ ДАУНА И ПОЛИМОРБИДНОСТЬЮ В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ

З.А. Колхидова, И.П. Никишина, В.Г. Маткава

*Детское ревматологическое отделение
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва
e-mail: kolkhidovaz@gmail.com*

Цель работы — на примере клинического наблюде- ния описать трудности курации пациентки с синдро- мом Дауна и множеством сопутствующих состояний,

усугубленных перенесенной новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

Материалы и методы. Пациентка Н., 9 лет. Сразу после рождения у девочки диагностированы: синдром Дауна, синдромальная форма врожденного порока сердца, дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки, высокая легочная ги- пертензия, недостаточность трикуспидального клапа- на. С раннего возраста наблюдалась неврологом по по- воду задержки психоречевого развития, ортопедами (вывих левого надколенника кнаружи, латеритизация правого надколенника, дисплазия блока левого бедра, шейно-плечевой синдром, нестабильность шейного отдела позвоночника, spina bifida anterior C5-Th1), офтальмологом (ОУ-миопический астигматизм, рас- ходящееся косоглазие). По жизненным показаниям постоянно получала силденафил, мацитентан, спиро- нолактон, а также ноотропные и антигипоксические препараты. С 2018 г. появились боли в лучезапястных, коленных, голеностопных суставах, которые связыва- ли с артропатией в рамках синдрома Дауна. В марте 2020 г. установлен диагноз ювенильного идиопатиче- ского артрита, назначен метотрексат с умеренным по- ложительным эффектом, однако стойкая тенденция к лейкопении ограничила регулярную терапию.

Впервые госпитализирована в детское отделение ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в ноябре 2021 г.

Результаты. Проведенное в детском отделении ком- плексное обследование, в том числе МРТ в режиме whole body, позволило идентифицировать практически тотальное полиартикулярное поражение с синовитами и участками остеита. Это окончательно подтвердило воспалительную природу заболевания, сомнения в ко- торой были вызваны отсутствием значимого ограничения функции вследствие экстремальной гипермобильности суставов и невозможностью оценки субъективного вос- приятия боли пациенткой с синдромом Дауна. Учиты- вая сохранение активности на фоне терапии метотрек- сатом, его плохую переносимость из-за лейкопении, наличие тяжелой мультиморбидности, планируемое оперативное вмешательство, относительные ограни- чения к применению инъекционных форм препаратов, предпочтительным выбором стало назначение инги- битора янус-киназ тофацитиниба. Терапия продол- жена с удовлетворительной переносимостью и поло- жительным эффектом, что позволило 26.01.22 в НМИЦ ДТиО им. Г.И. Турнера провести корригирующую ва- ризирующую остеотомию дистального отдела левого бедра, открытое вправление левого надколенника, временный эпифизиодез медиального мыщелка лево- го бедра. Ранний послеоперационный период протекал без особенностей. В день выписки наблюдались на- чальные признаки ОРВИ. 03.02.22 подтверждено за- болевание COVID-19, КТ1. В ДГКБ им. З.А. Башляе- вой 07.02.22 осуществлено введение моноклональных антител бамланивимаб + этесевимаб. Лабораторно

выявлена стойкая гиперкоагуляция (в том числе Д-димер >1000 нг/мл ($n < 500$)). Назначены антикоагулянты: гепарин с переходом на варфарин под контролем МНО (целевое 2–3). 01.03.22 в удовлетворительном состоянии выписана из стационара. По организационным причинам контроль МНО впервые выполнен 26.03.22: МНО >8 , без последующей врачебной консультации. Прием варфарина продолжен. 28.03.22 в НМИЦ ДТиО им. Г.И. Турнера амбулаторно выполнено удаление спиц с наложением циркулярного гипса (вероятно, травматолог не был информирован о показателях гемостаза). В течение последующих суток развитие некупируемого кровотечения из мест стояния спиц, обширная гематома в области послеоперационной раны, гемартроз. В тяжелом состоянии 04.04.22 девочка госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии ДГКБ им. З.А. Башляевой, введена свежемороженая плазма, отменен варфарин. 08.04.22 под наркозом выполнена аспирация содержимого гематомы из левого коленного сустава. 11.04.22 г. девочка выписана в удовлетворительном состоянии.

Заключение. Наше клиническое наблюдение иллюстрирует сложности дифференциации воспалительной природы артрита у ребенка с синдромом Дауна. Решению проблемы помогло выполнение МРТ в режиме whole body. Сложность выбора терапии была обусловлена множеством коморбидных состояний и нервно-психическими особенностями ребенка с синдромом Дауна. Развитие жизнеугрожающего состояния в послеоперационном периоде, осложнившегося присоединением инфекции COVID-19, можно объяснить дискоординацией действий смежных специалистов и несоблюдением рекомендаций по контролю МНО родителями. Назначение варфарина было обосновано наличием коагуляционных нарушений на фоне COVID-19 и врожденного порока сердца, но не было учтено наличие временного эпифизиодеза (установленные спицы). Решение вопроса о выполнении плановых оперативных вмешательств в период пика пандемии требует строго взвешенного подхода с учетом прогностически неблагоприятных факторов у пациентов с сопутствующими заболеваниями и высокими рисками заражения COVID-19 в лечебно-профилактическом учреждении.

РЕДКОЕ РЕВМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ: БОЛЕЗНЬ СТИЛЛА У ВЗРОСЛЫХ

В.П. Раужева, С.П. Ескин

*Кафедра госпитальной терапии им. академика
П.Е. Лукомского лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва
e-mail: rauzhevav@mail.ru*

Цель работы — описать клинический случай пациентки с болезнью Стилла и определить, возможна ли ранняя диагностика и нужно ли учитывать данную

патологию в диагностическом поиске у взрослых пациентов.

Материалы и методы. Пациентка Н., 27 лет, поступила 11.10.13 в ревматологическое отделение ГКБ № 15 с жалобами на боли в коленных и левом плечевом суставах, общую слабость, повышение температуры тела до фебрильных цифр в одно и то же время суток (в 19 ч), появление пятнисто-папулезной сыпи розового цвета на высоте лихорадки, уменьшающейся по интенсивности при снижении температуры. Ранее считала себя относительно здоровой. В сентябре 2013 г. обратилась к дерматологу по поводу высыпаний на коже. Принимала антигистаминные препараты без эффекта. В дальнейшем присоединились боли в суставах, боли и чувство жжения в горле, повышение температуры тела до фебрильных значений. Была госпитализирована в КИБ № 3 с диагнозом «ОРВИ, реактивный полиартрит», где находилась с 06.10.13 по 11.10.13, когда впервые присоединился кожный зуд. На фоне терапии глюкокортикоидами (преднизолон 150 мг/сут в течение 4 дней, затем 60 мг/сут — 2 дня) сыпь регрессировала, температура тела снизилась до субфебрильных значений, боли в суставах уменьшились. Дважды осмотрена ЛОР-врачом: патологии не выявлено. Известно, что за 2–3 нед до дебюта заболевания перенесла обострение вирусной инфекции простого герпеса. Была переведена в ревматологическое отделение ГКБ № 15 с подозрением на системность процесса.

Результаты. При поступлении в отделение состояние пациентки средней тяжести. На коже шеи, плеч, бедер, ладонных поверхностей кистей определялась пятнисто-папулезная сыпь. Слизистые оболочки бледные. Увеличение лимфатических узлов шейной группы. Боли при максимальном сгибании в коленных суставах. Деформация правого коленного сустава за счет артрита. Боли с ограничением объема активных движений до 90° в левом плечевом суставе. Печень выступала из-под края реберной дуги на 2 см. Пальпировалась незначительно увеличенная селезенка. В общем анализе крови: анемия легкой степени тяжести (Hb 115 г/л), лейкоцитоз $17,3 \times 10^9$ /л, тромбоцитоз 617×10^9 /л, в биохимическом анализе крови: увеличение СРБ до 52,9 мг/л. Лабораторные симптомы системных ревматических заболеваний (АНФ на Нер-2 клетках; антитела к кардиолипину класса IgG, IgM; АЦЦП; HLA-B27; иммуноблоттинг на антиядерные антитела) выявлены не были. На основании описанных выше клинических и лабораторных симптомов был поставлен диагноз: болезнь Стилла. На фоне проведенной терапии метипредом, пульс-терапии метилпреднизолоном, метотрексатом был получен хороший эффект: положительная динамика в виде регресса артритов, высыпаний и кожного зуда, нормализации температуры тела и лабораторных показателей.

Заключение. Представленный клинический случай демонстрирует пример трудностей диагностики

болезни Стилла во взрослом возрасте. Данное заболевание с неясной этиологией, однако некоторые авторы считают перенесенную герпесвирусную инфекцию одной из причин манифестации болезни Стилла, как и в описанном нами случае, что может являться основанием для включения данной патологии в диагностический поиск. Критерии диагностики болезни Стилла у взрослых также нуждаются в доработке, так как наравне с описанными классическими симптомами с постоянной периодичностью выявляются и другие, неклассические симптомы заболевания. Кроме того, в литературе встречаются и более поздние случаи дебюта болезни Стилла. Поэтому следует отметить, что болезнь Стилла у взрослых трудно распознать на ранних стадиях заболевания и необходимо проводить соответствующее обследование у больных со схожими симптомами ревматологической патологии с целью своевременной диагностики. Пациенты с подобными жалобами и симптоматикой часто обращаются за медицинской помощью к врачам-дерматовенерологам или попадают в инфекционные стационары с диагнозом ОРВИ, поэтому врачам данных специальностей при проведении диагностики также необходимо иметь в виду вероятность наличия у пациента болезни Стилла.

ГРАНУЛЕМАТОЗНЫЙ МИОЗИТ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ВВЕДЕНИЕМ МАСЛЯНЫХ РАСТВОРОВ АНАБОЛИЧЕСКИХ СТЕРОИДОВ

С.С. Рамазанова¹, Э.А. Скрипниченко^{1,2}

¹Кафедра госпитальной терапии им. академика

Г.И. Сторожакова лечебного факультета

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

²ГБУЗ «ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ», Москва

e-mail: elkaskrip@gmail.com

Цель работы — описать клинический случай гранулематозного миозита, ассоциированного с многократным внутримышечным введением масляных растворов тестостерона.

Материалы и методы. Пациент И., 38 лет, поступил в сентябре 2021 г. с жалобами на фебрилитет, слабость, проливной пот, снижение массы тела за счет уменьшения объема мышц, боли в мышцах бедер, ягодиц, плечевого пояса с ощущением их уплотнения. Постоянный субфебрилитет беспокоил с середины июля 2021 г., на этом фоне при отсутствии других жалоб пациент был вакцинирован от COVID-19 первым компонентом вакцины «Спутник V». Через 5 дней поднялась температура до 38 °С, появился кашель, была диагностирована интерстициальная пневмония, КТ1. Терапия фавипиравиром, азитромицином не привела к снижению лихорадки, которую купировали приемом метилпреднизолона в дозе 8 мг. Повторная КТ спустя 1 нед не выявила признаков вирусной пневмонии. Однако при отмене препарата температура тела вновь повысилась

до 40 °С. Назначен левофлоксацин, без эффекта. Некупируемая лихорадка послужила поводом госпитализации в инфекционный стационар, в ходе которой были отвергнуты инфекционные причины заболевания. После выписки пациент выполнил МРТ бедра, в результате которой была обнаружена картина миозита. К врачам не обращался. Последующий рецидив лихорадки до 40° С сопровождался гипотензией, в связи с чем пациент был госпитализирован в ГКБ им. В.М. Буянова с диагнозом «лихорадка неясного генеза». При опросе пациента было установлено, что он профессионально занимается бодибилдингом, в связи с чем в 2015–2016 гг. самостоятельно выполнял инъекции стероидных гормонов в передние поверхности бедер, ягодичные и дельтовидные мышцы. В 2018 г. впервые отметил мышечные боли и субфебрилитет после физических упражнений, которым не придавал значения.

Результаты. При осмотре: повышение температуры тела до 37,6 °С. Пациент атлетического телосложения. Мышечная сила сохранена. При пальпации в средней трети обоих бедер, а также левой ягодице обнаружены безболезненные уплотнения. Пациент был обследован в рамках синдромного диагноза: лихорадка неясного генеза. По данным лабораторного обследования были выявлены гранулоцитоз $9,1 \times 10^9/\text{л}$, лимфопения $0,7 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 49 мм/ч, С-реактивный белок 150 мг/л, АЛТ 56 Ед/л, ГГТП 228 Ед/л, что могло свидетельствовать о воспалительном процессе и вероятном лекарственном поражении печени. При этом КФК, АСТ, ЛДГ были в пределах нормы. При тщательном обследовании по выяснению причины лихорадки неясного генеза патологии не выявлено. С учетом данных физикального обследования и признаков миозита по данным МРТ синдром миопатии был одним из ведущих в дифференциально-диагностическом ряду. У пациента отсутствовала мышечная слабость, что могло быть следствием хорошо развитой мускулатуры. По данным электронейромиографии у пациента не было выявлено признаков первично-мышечного поражения. С целью верификации диагноза выполнена биопсия кожно-мышечного лоскута бедра: чередование атрофии и гипертрофии миоцитов, наличие полей склероза, фокусов рабдомиолиза отдельных миоцитов; периваскулярно и между мышечными волокнами имеются очаги воспаления, представленные лимфоцитами, макрофагами, гистиоцитами, и воспалительные гранулемы с гигантскими многоядерными клетками. Таким образом, был установлен диагноз: гранулематозный миозит, ассоциированный с внутримышечным введением масляного раствора тестостерона; хронический лекарственный гепатит низкой степени активности по уровню трансаминаз. Назначен метилпреднизолон в дозе 8 мг/сут, что привело к нормализации температуры тела и лабораторных показателей. При повторной МРТ мышц бедра спустя 4,5 мес от исходного: отек сохраняется,

начальные явления жировой перестройки мышц бедер. При снижении дозы глюкокортикостероидов у пациента наблюдался рецидив лихорадки, поэтому полностью отменить препарат к настоящему времени не удастся, ремиссия поддерживается приемом 2 мг метилпреднизолона.

Заключение. Гранулематозный миозит — редкое заболевание, которое может быть как идиопатическим, так и развиваться вследствие ряда причин, таких как саркоидоз, инфекции, лимфомы и др. Характерным для данного заболевания является неказеозное гранулема-

тозное воспаление с развитием чаще двусторонней симметричной мышечной слабости, обычно нормальным уровнем КФК. По нашему мнению, в представленном случае причиной развития гранулематозного миозита является введение масляного раствора. Данный случай демонстрирует важность подробного сбора анамнеза жизни, в том числе не предшествовавшего непосредственно заболеванию, а также необходимость проведения и грамотной интерпретации гистологического исследования мышцы в случае подозрения на миозит.