

ISSN 2226-6704 (Print)
ISSN 2411-6564 (Online)

2023 год

Архивъ
• внутренней •
медицины

The Russian Archives
of Internal Medicine

TOM 13

№ 3

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор — **Ильченко Людмила Юрьевна** — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Заместитель главного редактора — **Былова Надежда Александровна** — к.м.н., доцент, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Редакционная коллегия

Адашева Татьяна Владимировна — д.м.н., профессор, МГМСУ имени А.И. Евдокимова (Москва, Россия)
Айнабекова Баян Алькеновна — д.м.н., профессор, АО «Медицинский университет Астана» (Астана, Казахстан)
Ватутин Николай Тихонович — д.м.н., профессор, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького (Донецк, ДНР)
Виноградский Борис Викторович — д.м.н., Кливлендский медицинский центр (Кливленд, США)
Воронкова Кира Владимировна — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Гендлин Геннадий Ефимович — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Дворецкий Леонид Иванович — д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)
Заугольников Татьяна Васильевна — к.м.н., доцент, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)
Карабиненко Александр Александрович — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Карпов Игорь Александрович — д.м.н., профессор, Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)
Малявин Андрей Георгиевич — д.м.н., проф., МГМСУ им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия)
Матвиевский Александр Сергеевич — к.м.н., доцент, Общая больница Тампы, (Тампа, США)
Медведев Владимир Эрнстович — к.м.н., доцент, Российский университет дружбы народов (Москва, Россия)
Михин Вадим Петрович — д.м.н., профессор, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия)
Никитин Игорь Геннадиевич — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Никифоров Сергей Сергеевич — д.м.н., профессор, СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)
Ребров Андрей Петрович — д.м.н., профессор, Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского (Саратов, Россия)
Сайфутдинов Рустам Ильхамович — д.м.н., профессор, Оренбургская государственная медицинская академия (Оренбург, Россия)
Стаценко Михаил Евгеньевич — д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия)
Супонева Наталья Александровна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующая отделением нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)
Ткачева Ольга Николаевна — д.м.н., профессор, Российский геронтологический научно-клинический центр РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Хохлачева Наталья Александровна — д.м.н., профессор, Ижевская государственная медицинская академия (Ижевск, Россия)
Чесникова Анна Ивановна — д.м.н., профессор, РостГМУ Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)
Ягода Александр Валентинович — д.м.н., профессор, Ставропольский государственный медицинский университет (Ставрополь, Россия)
Якушин Сергей Степанович — д.м.н., профессор, Рязанский государственный медицинский университет им. И.И. Павлова (Рязань, Россия)

Редакционный совет

Бойцов Сергей Анатольевич — д.м.н., профессор, академик РАН, РКНПК Минздрава РФ (Москва, Россия)
Васюк Юрий Александрович — д.м.н., профессор, МГМСУ имени А.И. Евдокимова (Москва, Россия)
Игнатенко Григорий Анатольевич — д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького (Донецк, ДНР)
Мазуров Вадим Иванович — д.м.н., профессор, академик РАН, СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)
Малеев Виктор Васильевич — д.м.н., профессор, академик РАН, ЦНИИ эпидемиологии Минздрава РФ (Москва, Россия)
Насонов Евгений Львович — д.м.н., профессор, академик РАН, НИИР им. В.А. Насоновой (Москва, Россия)
Скворцова Вероника Игоревна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Министерство здравоохранения РФ (Москва, Россия)
Терентьев Владимир Петрович — д.м.н., профессор, РостГМУ Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)
Трошина Екатерина Анатольевна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии (Москва, Россия)
Тюрин Владимир Петрович — д.м.н., профессор, Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Хохлов Александр Леонидович — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Ярославский государственный медицинский университет (Ярославль, Россия)
Шляхто Евгений Владимирович — д.м.н., профессор, академик РАН, ФМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава РФ (Санкт-Петербург, Россия)

Научно-практический журнал для работников здравоохранения

Включён в Перечень ведущих рецензируемых периодических изданий ВАК Минобрнауки РФ

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

Общество с ограниченной ответственностью «Синапс»
107076, Москва, ул. Короленко, д.3А, офис 18Б
Тел.: (495) 777-41-17
E-mail: info@medarhive.ru

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Чернова Ольга Александровна
o_chernova@medarhive.ru

АДРЕС РЕДАКЦИИ

107076, Москва, ул. Короленко, д.3А, офис 18Б
Тел.: (495) 777-41-17

Медицинский редактор

Ефремова Елена Владимировна, д.м.н., доцент кафедры терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (Ульяновск, Россия)
Кочетков Андрей Валерьевич, к.м.н. (Москва, Россия)

Научный консультант

Федоров Илья Германович, к.м.н., доцент, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)

Верстка

Виталий Котов

Отдел распространения и рекламы

Бабяк Алина
reklama@medarhive.ru

Подписано в печать 22.05.2023 года
Тираж 3000 экземпляров.

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Свидетельство о регистрации
ПИ № ФС77-45961 от 26 июля 2011 г.

ISSN 2226-6704 (Print)
ISSN 2411-6564 (Online)

Отпечатано в типографии «Onebook.ru»

ООО «Сам Полиграфист»
г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, корп. 5
www.onebook.ru

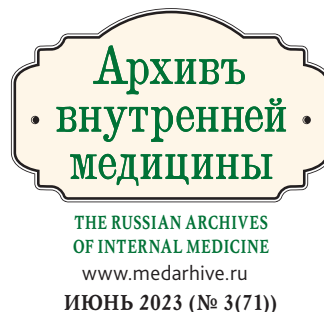
Контент доступен под лицензией
Creative Commons Attribution 4.0 License.

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Статьи журнала представлены в Российской универсальной научной электронной библиотеке www.elibrary.ru

Подписной индекс в каталоге «Урал-Пресс Округ» 87732

DOI: 10.20514/2226-6704-2023-3



THE EDITORIAL BOARD

EDITOR-IN-CHIEF — **Lyudmila Yu. Ilchenko** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF — **Nadezhda A. Bylova** — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

The Editorial Board

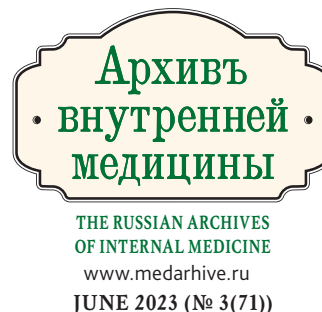
Tatiana V. Adasheva — Dr. Sci. (Med.), prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
Bayan A. Ainabekova — Dr. Sci. (Med.), prof., Medical University of Astana (Astana, Kazakhstan)
Nikolai T. Vatutin — Dr. Sci. (Med.), prof., M. Gorky Donetsk National Medical University (Donetsk, DPR)
Boris V. Vinogradsky — Dr. Sci. (Med.), University Hospitals Cleveland Medical Center (Cleveland, USA)
Kira V. Voronkova — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Gennady E. Gendlin — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Leonid I. Dvoretzky — Dr. Sci. (Med.), prof., the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
Tatiana V. Zaugonlikova — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
Alexander A. Karabinenko — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Igor A. Karpov — Dr. Sci. (Med.), prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)
Andrey G. Malyavin — Dr. Sci. (Med.), prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
Alexander S. Matveevskii — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, Tampa General Hospital (Tampa, USA)
Vladimir E. Medvedev — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the People's Friendship University of Russian (Moscow, Russia)
Vadim P. Mikhlin — Dr. Sci. (Med.), prof., the Kursk state medical university (Kursk, Russia)
Igor G. Nikitin — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Victor S. Nikiforov — Dr. Sci. (Med.), prof., the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)
Andrey P. Rebrov — Dr. Sci. (Med.), prof., the Saratov State Medical University named after I.N. Razumovsky (Saratov, Russia)
Rustam I. Saifutdinov — Dr. Sci. (Med.), prof., the Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia)
Mikhail E. Statsenko — Dr. Sci. (Med.), prof., the Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)
Nataliya A. Suponeva — doctor of medical sciences, professor, member correspondent of the Russian Academy of Sciences, head of the department of neurorehabilitation and physiotherapy, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)
Olga N. Tkacheva — Dr. Sci. (Med.), prof., Russian Gerontology Clinical Research Center the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Natalia A. Hohlacheva — Dr. Sci. (Med.), prof., the Izhevsk State Medical Academy (Izhevsk, Russia)
Anna I. Chesnikova — Dr. Sci. (Med.), prof., the Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)
Alexander V. Yagoda — Dr. Sci. (Med.), prof., the Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia)
Sergey S. Yakushin — Dr. Sci. (Med.), prof., the Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov (Ryazan, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Sergey A. Boitsov — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Russian cardiology research and production complex, Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)
Yury A. Vasyuk — Dr. Sci. (Med.), prof., the Moscow State Medical and Dental University (Moscow, Russia)
Grigory A. Ignatenko — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member of the NAMS of Ukraine, Donetsk National Medical University. M. Gorky (Donetsk, DPR)
Vadim I. Mazurov — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)
Victor V. Maleev — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Science, professor, the Central Research Institute for Epidemiology (Moscow, Russia)
Evgeny L. Nasonov — Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, the Institute of rheumatology of the Russian Academy of Medical Science (Moscow, Russia)
Veronica I. Skvortsova — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the Russian Ministry of Health (Moscow, Russia)
Vladimir P. Terentev — Dr. Sci. (Med.), prof., the Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)
Ekaterina A. Troshina — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, National medical Research Center of Endocrinology (Moscow, Russia)
Vladimir P. Tiurin — Dr. Sci. (Med.), prof., the National medical and surgical center of N.I. Pirogov (Moscow, Russia)
Alexander L. Khokhlov — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the Yaroslavl state medical university (Yaroslavl, Russia)
Evgeny V. Shliakhto — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Science, the Federal Almazov North-West Medical Research Centre (Saint-Petersburg, Russia)

Scientific and practical journal
for health professionals

Included the List of the Russian
reviewed scientific magazines
in which the main scientific
results of theses on competition
of academic degrees
of the doctor and candidate
of science have to be published.



FOUNDER AND PUBLISHER

«SYNAPSE» LLC
107076, Moscow, Korolenko str., 3A, of. 18B
info@medarhive.ru

CHIEF EXECUTIVE OFFICER

Olga A. Chernova
o_chernova@medarhive.ru

JOURNAL EDITORIAL OFFICE

107076, Moscow, Korolenko str., 3A, of. 18B
Phone: +7(495)777-41-17

MEDICAL EDITOR

Elena V. Efremova, Dr. Sci. (Med.), assistant professor, Department of General Medicine and Occupational Diseases, Medical Faculty, Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Federal State Budgetary Educational Institution «Ulyanovsk State University» (Ulyanovsk, Russia)
Andrey V. Kochetkov, Cand. Sci. (Med.), (Moscow, Russia)

SCIENTIFIC CONSULTANTS

Ilya G. Fedorov — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

PAGE-PROOFS

Kotov Vitaly

ADVERTISING

Babiak Alina
reklama@medarhive.ru

Signed for printing on 22.05.2023
Circulation 3000 exemplars

It is registered by state committee of the Russian Federation on the press

The certificate on registration of mass media ПИ № ФС77-45961,
26 July 2011

ISSN 2226-6704 (Print)
ISSN 2411-6564 (Online)

Printed «Onebook.ru»

«Sam Poligrafist»
Moscow, Volgograd Prospect, 42-5
www.onebook.ru

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

The journal is included in Russia Science Citation Index (RSCI)

Journal data are published on website of Russian General Scientific
Electronic Library www.elibrary.ru

Subscription index in the catalogue «Ural-Press Okrug» 87732

DOI: 10.20514/2226-6704-2023-3

СОДЕРЖАНИЕ

ЛЕКЦИИ

Р.Н. Мустафин

Метод вирусной мимикрии в онкологии и перспективы его развития 165

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Н.Л. Старикова

Лекарственно-индуцированная головная боль (обзор литературы и рекомендации для практики) 175

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Е.В. Резник, Т.Л. Нгуен, М.С. Дикаева, И.О. Сиренова,

А.В. Саликов, О.В. Гаврилова, Е.Н. Платонова, Г.Н. Голухов

Особенности диагностики и течения гипертрофической кардиомиопатии в реальной клинической практике 181

А.С. Кузнецова, А.И. Долгушина, В.Н. Поспелов,

Т.А. Соколова, Е.В. Лебедев, В.В. Генкель

Использование ультразвуковой шкалы выраженности стеатоза печени в диагностике атеросклероза периферических артерий у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени 196

А.С. Цымбал, М.А. Карнаушкина, О.С. Аришева,

Н.Д. Кислый, Ж.Д. Кобалава

Гепатопульмональный синдром при циррозе печени: распространенность, клиническое значение, особенности диагностики, подходы к терапии 203

С.Н. Котляров, И.А. Сучков, О.М. Урясьев, А.А. Котлярова

Анализ биомаркеров воспаления в конденсате выдыхаемого воздуха у пациентов с ХОБЛ в сочетании с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей 213

РАЗБОР КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

А.Ю. Ищенко, М.Ю. Галушко

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с развитием вторичного диффузного эзофагоспазма 224

Т.А. Гайдина, А.С. Дворников, О.Ю. Милушкина, А.А. Гамидова

Диагностика и профилактика чесотки у маломобильных пациентов с когнитивными нарушениями 232

С 2021 ГОДА СТАТЬИ В ЖУРНАЛ ПРИНИМАЮТСЯ
ТОЛЬКО ЧЕРЕЗ РЕДАКЦИОННУЮ ПЛАТФОРМУ:

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#onlineSubmissions>

НОВЫЕ ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2023):

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

CONTENT

LECTURES

R.N. Mustafin

The Method of Viral Mimicry in Oncology and Prospects for its Improvement 165

REVIEW ARTICLES

N.L. Starikova

Medication-Overuse Headache (Review of Literature and Recommendations for Practice) 175

ORIGINAL ARTICLE

E.V. Reznik, T.L. Nguyen, M.S. Dikaeva, I.O. Sirenova,

A.V. Salikov, O.V. Gavrylova, E.N. Platonova, G.N. Golukhov

Features of Diagnostics and Course of Hypertrophic Cardiomyopathy in Real Clinical Practice 181

A.S. Kuznetsova, A.I. Dolgushina, V.V. Pospelov,

T.A. Sokolova, E.V. Lebedev, V.V. Genkel

Ultrasound Score of Liver Steatosis Severity in the Diagnosis of Peripheral Arterial Atherosclerosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease 196

A.S. Tsymbal, M.A. Karnaushkina, O.S. Arisheva,

N.D. Kislyy, Z.D. Kobalava

Hepatopulmonary Syndrome in Patients with Liver Cirrhosis: Prevalence, Clinical Significance, Clinical Features, Therapeutic Approaches 203

S.N. Kotlyarov, I.A. Suchkov, O.M. Uryasev,

A.A. Kotlyarova

Analysis of Inflammation Biomarkers in Exhaled Breath Condensate in Patients with COPD Combined with Peripheral Arterial Disease 213

ANALYSIS OF CLINICAL CASES

A.Yu. Ishchenko, M.Yu. Galushko

Case of Gastroesophageal Reflux Disease Resulted in Secondary Esophageal Spasm 224

T.A. Gaydina, A.S. Dvornikov, O.Yu. Milushkina,

A.A. Gamidova

Diagnosis and Prevention of Scabies in Low Mobility Patients with Cognitive Impairment 232

SINCE 2021, ARTICLES IN THE JOURNAL HAVE BEEN ACCEPTED
ONLY THROUGH THE EDITORIAL PLATFORM:

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#onlineSubmissions>

NEW GUIDELINES OF PUBLICATION FOR AUTHORS OF ARTICLES (2023):

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-3-165-174

УДК 616-006

EDN: ENSMNZ

**Р.Н. Мустафин**ФГБУЗ «Башкирский государственный медицинский университет»,
Уфа, Россия

МЕТОД ВИРУСНОЙ МИМИКРИИ В ОНКОЛОГИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЕГО РАЗВИТИЯ

R.N. Mustafin

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

The Method of Viral Mimicry in Oncology and Prospects for its Improvement

Резюме

Клетки злокачественных новообразований характеризуются эволюцией клонов, устойчивых к применяемым противоопухолевым препаратам и уклонением от воздействия иммунной системы. В связи с этим перспективным и многообещающим направлением в современной онкологии является стимуляция иммунного ответа против новообразований. Данный способ может быть использован в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами и самостоятельно. Клетки опухолей вырабатывают контрольные точки CTLA4 (CTLA4 — cytotoxic T-lymphocyte protein 4) и PD-1 (programmed cell death), подавляющие активность Т-лимфоцитов и выработку ими противоопухолевых цитокинов. В клинике применяются антитела против CTLA4, PD-1 и PD-L1, монотерапия которыми повышает эффективность применяемой химиотерапии, но значительно усугубляет развитие нежелательных реакций, что ограничивает их назначение. Монотерапия анти-PD/PD-L1 показала низкую эффективность и также высокий риск осложнений со стороны легких, печени и щитовидной железы. В связи с этим необходима разработка новых способов иммунотерапии опухолей. Наиболее перспективен в данном отношении метод вирусной мимикрии, когда в качестве триггера для выработки интерферона и активации Т-киллеров служат двуцепочечные РНК, образованные из транскриптов ретроэлементов. Для искусственной активации ретроэлементов используют ингибиторы ДНК-метилтрансфераз, деацетилаз и метилтрансфераз гистонов. Поскольку ретроэлементы располагаются в интронах генов, вирусная мимикрия может быть использована в сплайсosomal таргетной терапии. Необходимо отметить, что транспозоны служат драйверами канцерогенеза, поэтому, помимо их искусственной активации, в онкологии используются методы сайленсинга ретроэлементов с помощью ингибиторов обратной транскриптазы. Применение для этого неспецифических метилтрансфераз и ингибиторов деметилаз гистонов может привести к подавлению экспрессии других генов, с возможным провоцированием побочных эффектов. Поэтому данная методика наиболее перспективна с использованием гидов, направляющих ферменты модификации гистонов в локусы расположения генов ретроэлементов в геноме. Гиды могут быть использованы также для активации наиболее значимых ретроэлементов в развитии иммунного противоопухолевого ответа и исключения экспрессии элементов, участвующих в инициации и поддержании канцерогенеза. В качестве гидов могут быть использованы микроРНК, длинные некодирующие РНК и антисмысловые олигонуклеотиды.

Ключевые слова: антисмысловые олигонуклеотиды, вирусная мимикрия, злокачественные новообразования, канцерогенез, микроРНК, ретроэлементы, таргетная терапия, транспозоны

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 20.12.2022 г.

Принята к публикации 10.04.2023 г.

Для цитирования: Мустафин Р.Н. МЕТОД ВИРУСНОЙ МИМИКРИИ В ОНКОЛОГИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЕГО РАЗВИТИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ПРАКТИКИ). Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(3): 165-174. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-3-165-174. EDN: ENSMNZ

*Контакты: Рустам Наилевич Мустафин, e-mail: ruji79@mail.ru

*Contacts: Rustam N. Mustafin, e-mail: ruji79@mail.ru

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4091-382X>

Abstract

Malignant neoplasms cells are characterized by clonal evolution that is resistant to the applied antitumor drug and evasion from the effects of the immune system. Therefore, a promising direction in modern oncology is the stimulation of the immune response against neoplasms. This method can be used in combination with other anticancer drugs and alone. Tumor cells produce CTLA4 (CTLA4 — cytotoxic T-lymphocyte protein 4) and PD-1 (programmed cell death) checkpoints that inhibit the activity of T-lymphocytes and their production of antitumor cytokines. The clinic uses antibodies against CTLA4, PD-1 and PD-L1, monotherapy with which increases the effectiveness of the chemotherapy used, but significantly aggravates the development of adverse reactions, which limits their use. Monotherapy with anti-PD/PD-L1 showed low efficacy and also a high risk of pulmonary, hepatic, and thyroid complications. In this regard, it is necessary to develop new methods of tumor immunotherapy. The most promising in this regard is the method of viral mimicry, when double-stranded RNA formed from transcripts of retroelements serve as a trigger for the production of interferon and activation of T-killers. For artificial activation of retroelements, inhibitors of DNA methyltransferases, deacetylases, and histone methyltransferases are used. Since retroelements are located in gene introns, viral mimicry can be used in spliceosomal targeted therapy. Transposons serve as drivers of carcinogenesis, therefore, in addition to their artificial activation, oncology uses methods for silencing retroelements using reverse transcriptase inhibitors. The use of non-specific methyltransferases and inhibitors of histone demethylases for this can lead to suppression of the expression of other genes, with possible side effects. Therefore, this technique is the most promising with the use of guides that direct histone modification enzymes to the loci of the location of retroelement genes in the genome. Guides can also be used to activate the most significant retroelements in the development of the immune antitumor response and exclude the expression of elements involved in the initiation and maintenance of carcinogenesis. MicroRNAs, long non-coding RNAs, and antisense oligonucleotides can be used as guides.

Key words: antisense oligonucleotides, viral mimicry, malignant neoplasms, carcinogenesis, microRNA, retroelements, targeted therapy, transposons

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 20.12.2022

Accepted for publication on 10.04.2023

For citation: Mustafin R.N. The Method of Viral Mimicry in Oncology and Prospects for its Improvement. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(3): 165-174. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-3-165-174. EDN: ENSMNZ

AZA — 5-аза-2-деоксицитидин, CTLA4 — cytotoxic T-lymphocyte protein 4, HERV — human endogenous retrovirus, LINE — Long Interspersed Nuclear Element, MAVS — Mitochondrial Antiviral-Signaling Protein, ORR — objective response rate, PD-1 — programmed cell death (контрольные точки запрограммированной клеточной смерти), PD-L — лиганд контрольных точек запрограммированной клеточной смерти, SINE — Short Interspersed Nuclear Element, TLR3 — Toll-Like Receptor 3, TNF- α — фактор некроза опухоли альфа, АСО — антисмысловые олигонуклеотиды, ДМГ — ДНК-метилтрансфераза, днРНК — длинные некодирующие РНК, дцРНК — двуцепочечная РНК, ЗНО — злокачественные новообразования, ДМТ — ДНК-метилтрансфераза, иДАГ — ингибиторы деацетилазы гистонов, иДМТ — ингибиторы ДНК-метилтрансферазы, НИОТ — нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, ННИОТ — ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, нкРНК — некодирующие РНК, РЭ — ретроэлементы, СТТ — сплайсосомная таргетная терапия, ТНРМЖ — трижды негативный рак молочной железы

Введение

Одним из факторов прогрессирования злокачественных новообразований (ЗНО) является уклонение опухолевых клеток от иммунного ответа за счет воздействия на секреторную и регуляторную функцию Т-лимфоцитов, презентацию антигена, изменение продукции иммуносупрессивных медиаторов. Данные механизмы представляют интерес для целевого воздействия противоопухолевых препаратов путем их стимуляции (например, Т-клеток, вырабатывающих цитотоксины и интерферон- γ) или ингибирования (иммуносупрессивных медиаторов, таких как трансформирующий фактор роста бета (TGF- β), фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), интерлейкины IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, колониестимулирующий фактор CSF-1 и интерферон I типа) [1]. Клетки ЗНО эффективно подавляют иммунный ответ путем активации негативных регуляторных путей, которые называются «контрольными точками». При их помощи опухоли избегают обнаружения иммунной системой организма хозяина. Известны контрольные точки запрограммированной клеточной смерти (PD-1 — programmed cell death) и цитотоксического белка Т-лимфоцитов (CTLA4 — cytotoxic T-lymphocyte protein 4) [2]. Рецептор поверхности

клеток PD-1 экспрессируется Т-лимфоцитами при их активации во время праймирования или экспансии и связывается с одним из двух лигандов: PD-L1 и PD-L2, которые вырабатываются нормальными и опухолевыми клетками под воздействием цитокинов (таких как интерферон- γ). При связывании PD-L1 или PD-L2 с рецепторами PD-1, генерируется сигнал, ингибирующий активность Т-лимфоцитов. CTLA4 также является отрицательным регулятором, контролирующим активацию Т-клеток за счет конкуренции с костимулирующей молекулой CD28 за связывание с общими лигандами CD80 и CD86. Антитела, блокирующие взаимодействие PD-L1 с PD-1, обладают противоопухолевым действием в связи с активацией иммунного ответа на клетки ЗНО [3].

Клиническое применение в лечении гемобластозов и солидных новообразований получили антитела к α -PD-1 (анти-PD-1) ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб, синтилимаб, камрелизумаб, торипалимаб, тислелизумаб, зимберелимаб, пролголимаб и достарлимаб, а также антитела к α -PD-L1 (анти-PD-L1) атезолизумаб, дурвалумаб и авелумаб [4]. Согласно результатам проведенных мета-анализов, использование анти-PD-1/PD-L1 повышает эффективность проводи-

мой химиотерапии у онкологических больных при комбинации с ингибиторами CTLA4 [5], у больных раком желудка и гастроэзофагеальным раком [6], меланомы III-IV стадии [7], назофарингеальной карциномы [8].

Проведенные мета-анализы исследований онкологических больных показали, что применение ингибиторов PD-L1 и PD-1 в монотерапии и комбинации с другими противоопухолевыми препаратами достоверно повышает риск токсического поражения печени [9], иммунозависимого пневмонита [10], дисфункции щитовидной железы (особенно гипотиреоза) [11] и сыпи (особенно при комбинации анти-PD-L1 и анти-PD-1) [12]. Совместный прием анти-PD-L1/PD-1 с ингибиторами BRAF и MEK значительно повышает риск развития лихорадки, астении, миалгии, артралгии, гипотиреоза, поражения печени (с изменением уровней АЛТ и АСТ) [7]. Поэтому комбинация анти-PD-L1/PD-1 с химиотерапией ЗНО сопряжена с развитием нежелательных осложнений, что ограничивает их применение. В то же время эффективность монотерапии анти-PD-L1/PD-1 невысокая. Так, при лечении назофарингеальной карциномы частота объективных ответов составила 19% на ниволумаб, 23,3% — на JS001, 26,3% — на пембролизумаб, 34,1% — на камрелизумаб [8]. В среднем, независимо от типа опухоли, показатель ORR (objective response rate) для ингибиторов α -PD-1 составил 1,33 [5]. Мета-анализ результатов применения анти-PD-L1/PD-1 у возрастных (старше 75 лет) больных солидными опухолями не показал эффективности (за исключением меланомы) при их монотерапии [13]. В связи с этим перспективен поиск новых способов иммунотерапии ЗНО, нацеленных на более специфические мишени, вовлеченные в канцерогенез.

Ретроэлементы в иммунотерапии злокачественных новообразований

Одним из направлений в противоопухолевой терапии является метод вирусной мимикрии, в котором используется запуск противовирусного ответа за счет активации входящих в состав генома человека ретроэлементов (РЭ) [14]. Поскольку образование 5-метилцитозина ассоциировано с гетерохроматизацией и транскрипционной репрессией [15], с этой целью можно использовать ингибиторы ДНК-метилтрансферазы (иДМТ), которые снимают метки 5-метилцитозина в локусах РЭ и способствуют их экспрессии. В результате усиливается иммунная передача сигналов противовирусной защиты и запускается цитозольное восприятие двуцепочечной РНК (дцРНК) эндогенных ретровирусов человека (HERV — human endogenous retrovirus) с последующим апоптозом клеток под действием интерферона. В качестве сенсоров дцРНК могут служить митохондриальные антивирусные сигнальные белки MAVS (Mitochondrial Antiviral-Signaling Protein) и Толл-подобные рецепторы TLR3 (Toll-Like Receptor 3) [16]. Продукты транскрипции HERV распознаются также Т-киллерами, которые уничтожают клетки ЗНО [17],

что может быть использовано для ДНК-вакцинации на основе аденовирусного или других векторов [18].

РЭ относятся к мобильным генетическим элементам (транспозонам) — специфическим участкам ДНК, способным перемещаться внутри генома. Подробный анализ последовательностей ДНК человека показал, что транспозоны занимают большую часть нуклеотидных последовательностей генома человека (69%) [19]. Помимо РЭ в геноме человека содержится ДНК-транспозоны, которые перемещаются по механизму вырезания и вставки и составляют 3% всех последовательностей генома. РЭ образуют копии за счет обратной транскрипции собственных РНК и вставкой кДНК в другой локус. РЭ подразделяют на содержащие длинные концевые повторы (LTR — long terminal repeats) HERV, занимающие 8% генома, и не содержащие LTR РЭ (более 35% генома): автономные LINE (Long Interspersed Nuclear Element) и неавтономные SINE (Short Interspersed Nuclear Element) элементы [20].

Для вирусной мимикрии могут быть использованы иДМТ 5-аза-2-деоксицитидин (5-AZA), и 5-азацитидин (5AC), которые впервые в клинике были использованы еще в 1979 году при лечении хронического миелолейкоза [21]. В 2015 году в доклинических исследованиях на клетках рака молочной железы [22] и колоректального рака [23] был описан феномен вирусной мимикрии под влиянием AZA. К нуклеозидным иДМТ относятся такие эпигенетические регуляторы как эпигаллокатехин, куркумин, RG-108, изоксазолин, гидралазин, прокаин, которые обратимо связываются с каталитическим доменом ДМТ [24]. Клинические исследования, проведенные в 2017 году, показали эффективность нуклеозидного иДМТ гуадецитабина (SGI-110) у больных острым миелобластным лейкозом [25].

Помимо иДМТ, для активации РЭ в вирусной мимикрии можно воздействовать на ферменты модификации гистонов. Примером является таземостат, ингибитор EZH, компонента репрессивного комплекса Polycomb 2 (PRC2), устанавливающего метки метилирования лизина 27 гистона H3 (H3K27me). Эффективность таземостата в клинических исследованиях при лечении мезотелиомы, эпителиоидной саркомы и крупноклеточной В-клеточной лимфомы [26] стала основой для применения ингибиторов EZH2 в лечении резистентного к химиотерапии рака молочной железы [27], а также рака простаты (в комбинации с анти-PD-1) [28]. Наиболее эффективным противоопухолевым действием обладает комбинация иДМТ с ингибиторами деацетилазы гистонов (иДАГ). В эксперименте на мышах с моделированным немелкоклеточным раком легкого такой метод способствовал усилению антигенной презентации за счет повышенной экспрессии дцРНК, со стимуляцией интерферона-I. При этом активировался CCL5 (хемоаттрактант Т-клеток) и подавлялся онкоген MYC. В результате опухоли становились репрезентативными для иммунного ответа с их инфильтрацией Т-киллерами [29]. Комбинация иДМТ и иДАГ показала выраженный противоопухолевый эффект в эксперименте на мышах с эпителиальным раком яичника, наиболее значительно совместно с анти-PD-1 [30].

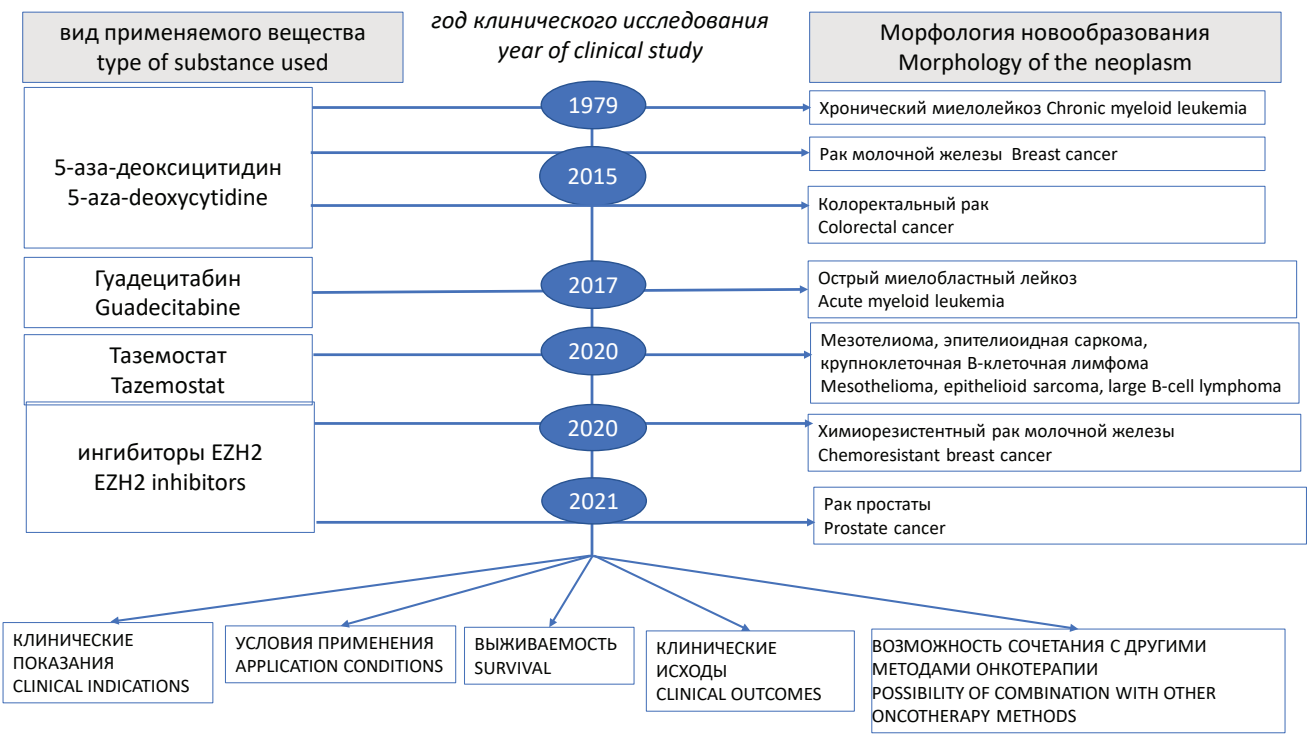


Рисунок 1. Алгоритм применения метода вирусной мимикрии в онкологии с примерами
Figure 1. Algorithm for applying the method of viral mimicry in oncology with examples

Эффект вирусной мимикрии может быть достигнут за счет ингибирования метилтрансфераз гистонов (триметилирование H3K9me3 — репрессивная метка РЭ). Примером является применение в терапии острого миелобластного лейкоза ингибиторов метилтрансферазы гистонов SENDB1, которая вызывает образование гетерохроматина в локусах расположения РЭ с помощью KAP1 или комплекса сайленсинга HUSH (human silencing hub complex) [31]. Ингибиторы метилтрансферазы гистонов G9a показали свою эффективность в отношении клеток рака яичника [32]. Перспективной мишенью для вирусной мимикрии в противоопухолевой терапии является метилтрансфераза гистонов SUV39H1, которая рекрутируется с помощью FBXO44 в области расположения РЭ [20]. Истощение другой метилтрансферазы гистонов SETDB1 вызывает активацию РЭ, индуцируя экспрессию генов вирусного ответа, индуцируя гибель клеток острого миелобластного лейкоза под влиянием SETDB1 [33]. На рисунке 1 представлен алгоритм применения препаратов вирусной мимикрии в онкологии с примерами.

Роль мишеней вирусной мимикрии в канцерогенезе

Поскольку применяемые в клинике и разрабатываемые в вирусной мимикрии иДМТ, иДАГ, ингибиторы метилтрансферазы не обладают селективностью в отношении активации специфических РЭ, необходимо учитывать возможные последствия, вызванные их воздействием, поскольку РЭ являются драйверами

канцерогенеза (рисунок 2). Имеются свидетельства о роли патологическая активация LINE-1 в инициации опухолевого процесса в ЗНО [34, 35]. Проведенные мета-анализы определили достоверную активацию Alu элементов [36] и LINE-1 [37] в тканях различных ЗНО. Крупномасштабные исследования показали инсерции РЭ в геномах 35 % [38] — 87 % (для отдельных типов ЗНО) образцов опухолей, с активацией протоонкогенов под влиянием интегрированных промоторов HERV и LINE-1 [39]. Степень активации РЭ влияет также на выживаемость пациентов с ЗНО, что говорит о значимости РЭ в механизмах прогрессирования опухолей [40]. Поэтому более безопасным могли бы стать способы воздействия на строго определенные РЭ, не несущие потенциальной опасности в отношении развития вторичных опухолей в организме человека. Реализация данной стратегии возможна с помощью специфических гидов — синтетических олигонуклеотидов или некодирующих РНК, комплементарных РЭ. Поскольку в эволюции большинство генов днРНК [41] и микроРНК [42] произошли от транспозонов, анализ их взаимосвязей перспективен для разработки таргетной терапии ЗНО с использованием вирусной мимикрии.

В пользу предлагаемого подхода использования гидов свидетельствуют данные о вовлеченности в канцерогенез специфических нкРНК, произошедших от РЭ. Возникшая в эволюции от HERV днРНК TROJAN используется в механизмах прогрессирования трижды негативного рака молочной железы (ТНРМЖ) [43]. HERV оказались источниками участвующих в канцерогенезе днРНК HCP5 [44], PRLH1 [45] и lncMER52A [46].

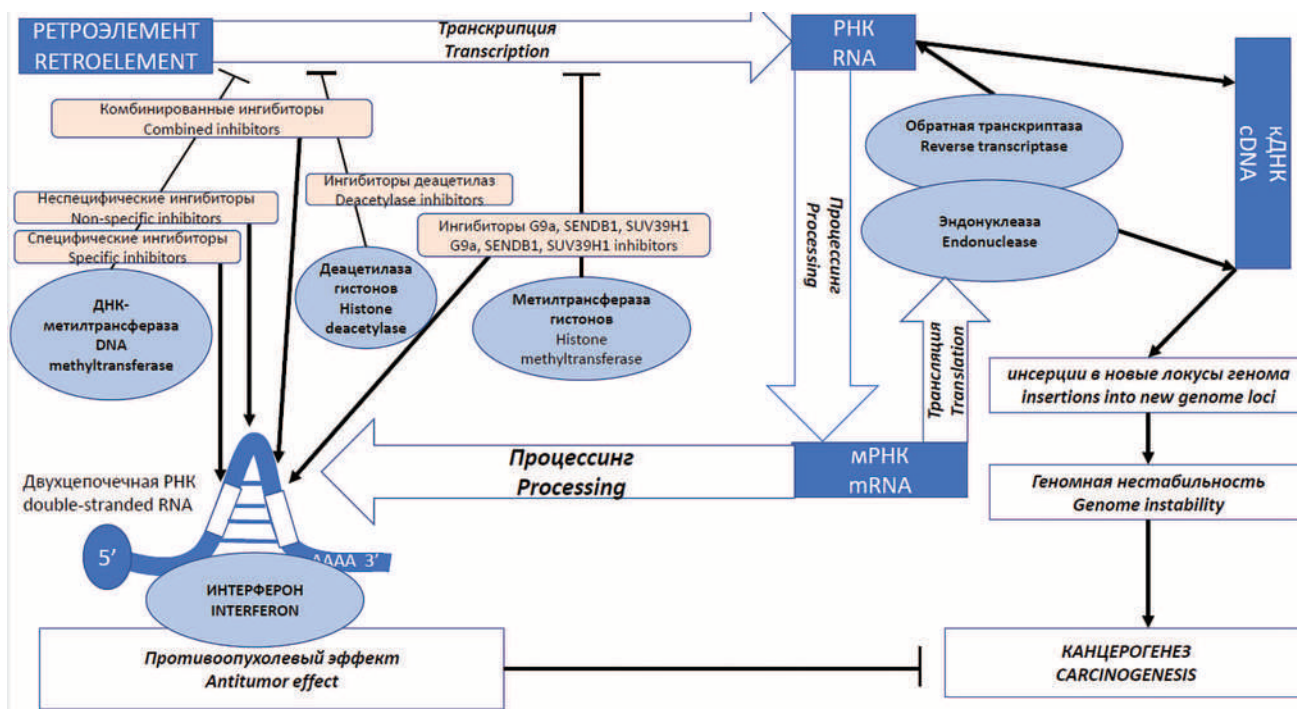


Рисунок 2. Схема используемых вариантов вирусной мимикрии и роли РЭ в канцерогенезе
Figure 2. Scheme of used variants of viral mimicry and the role of retroelements in carcinogenesis

Процессинг днРНК может приводить к образованию специфических микроРНК, участвующих в канцерогенезе: при раке молочной железы экспрессируется днРНК LOC554202, которая процессируется в miR-31 [47] и днРНК H19 в miR-675 [48], из днРНК MIR497HG образуется pri-miR-497, предшественник miR-195 и miR-497 (которая связывается с рибосомами и образует онкосупрессорный пептид miPER497) [49]. Анализ литературных данных показал, что в развитии различных ЗНО участвуют 94 специфических микроРНК, произошедших от транспозонов [42].

Роль ретроэлементов в сплайсosomal таргетной терапии опухолей

Феномен вирусной мимикрии может быть использован в отношении расположенных в интронах генов РЭ, а также последовательностей самих интронов, которые в эволюции произошли от РЭ [50]. Данная методика относится к сплайсosomal таргетной терапии (СТТ) опухолей. Ингибирование компонентов сплайсосомы приводит к дефективному сплайсингу, в результате чего образующиеся молекулы мРНК образуют петли в виде двойной цепочки (рисунок 3) и становятся мишенями для противовирусных систем организма. Продуцируемый в результате интерферон вызывает апоптоз опухолевых клеток. В СТТ проводится воздействие на различные компоненты сплайсинга, к которым относятся SF3B1 белок, стабилизирующий связывание малой ядерной РНК U2 с последовательностью точки

ветвления; белок U2AF1, распознающий динуклеотид AG в области 3'-сайта сплайсинга; SRSF2 связывающий энхансерные мотивы сплайсинга экзонов мРНК; ZRSR2 — компонент сплайсосомы, необходимый для распознавания 3'-сайтов сплайсинга [51].

Поскольку наибольшей иммуногенностью обладают РЭ, в качестве мишеней для вирусной мимикрии в СТТ были предложены дцРНК транскриптов SINE, часто располагающихся в интронах [15]. Эффективность СТТ была продемонстрирована в эксперименте на MYC-позитивных клетках ТНРМЖ. При этом в качестве мишеней были использованы дцРНК, образованные из неправильно сплайсированных мРНК, которые воспринимались противовирусными защитными системами организма. Для этого были использованы нацеленные на сплайсosomal компонент SF3B1 агенты SD6 и H3B-8800 [52]. Для клеток рака простаты характерна высокая чувствительность к ингибитору сплайсосомы E7107, также нацеленному на комплекс SF3B [53].

Необходимо отметить, что мутации самих факторов сплайсинга или воздействующих на него молекул могут играть важную роль в этиопатогенезе ЗНО. Например, при остром миелобластном лейкозе наблюдаются мутации в генах SF3B1, SRSF2, U2AF1, ZRSR2, при волосатоклеточном лейкозе — в гене U2AF1 [51]. Поэтому одним из направлений СТТ может стать диаметрально противоположный принцип — восстановление функции сплайсosomal компонентов для устранения механизмов развития опухоли. При раке почки микроРНК miR-30a-5p и miR-181a-5p подавляют экспрессию SRSF7 (serine/arginine-rich splicing factor 7).

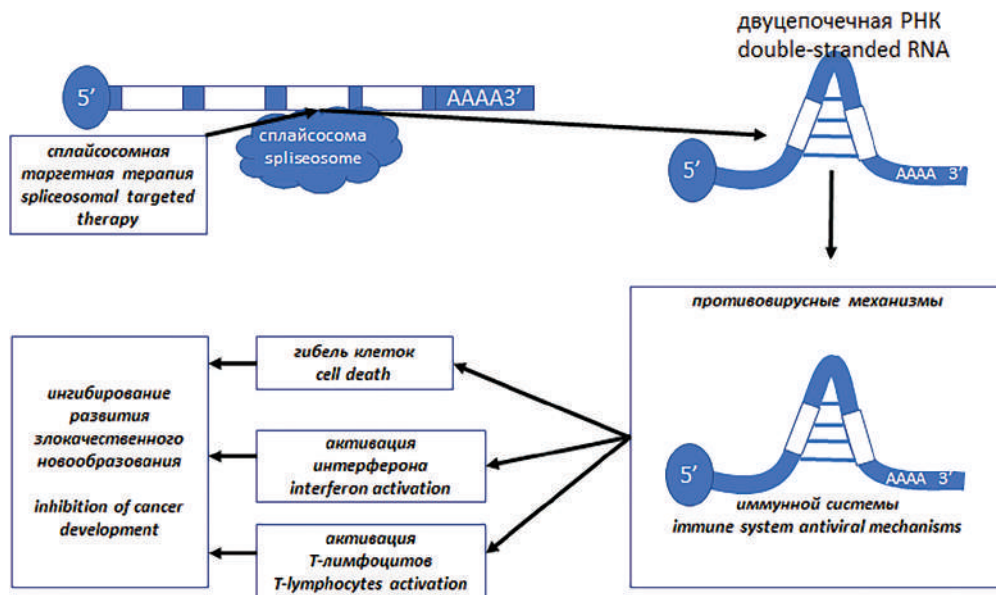


Рисунок 3. Схема активации иммунного ответа против опухоли при использовании сплайсосомной таргетной терапии

Figure 3. Scheme of immune response activation against the tumor using spliceosomal targeted therapy

В результате нарушается сплайсинг регуляторов апоптоза и супрессоров опухолей, что приводит к канцерогенезу [54]. Индуцированные ретиноевой кислотой miR-10a и miR-10b репрессируют SRSF1, приводя к дифференцировке клеток нейробластомы [55].

Ингибирование ретроэлементов в противоопухолевой терапии

Необходимо учесть, что использование вирусной мимикрии в противоопухолевой терапии может иметь негативные последствия, так как ЗНО характеризуются патологической активацией РЭ, которые вызывают геномную нестабильность и канцерогенез. Поэтому, подобно СТТ, в лечении ЗНО в отношении РЭ может быть использована диаметрально противоположная вирусной мимикрии стратегия, направленная на подавление экспрессии РЭ. Для этого возможно ингибирование деметилаз гистонов (ДМГ), характеризующихся гиперэкспрессией в ЗНО с потерей гетерохроматина и активацией РЭ. Мишенью для ингибирования РЭ может стать ДМГ KDM1A (LSD1) подавляет экспрессию HERV и гены, содержащие LTR в своих промоторах, за счет деметилирования H3K9 и усиления ацетилирования H3K27 и метилирования H3K4 [56]. В различных типах опухолей определяются также повышенные уровни представителей подсемейств ДМГ KDM5A/B/C/D семейства JARID1, которое деметилирует H3K4me2 и H3K4me3. К селективным ингибиторам ДМГ относятся CPI-455 и 1,7-нафтиридины, эффективные в отношении устойчивых к химиотерапии ЗНО [57].

Перспективной мишенью для ингибирования активности РЭ в противоопухолевой терапии могла бы стать специфическая метилтрансфераза гистонов SETDB1 (ESET, KMT1E), которая действует на H3K-9me3 независимым от ДМТ способом за счет взаимодействий с KRAB белком цинковых пальцев [58]. Однако исследования показали, что, помимо сайленсинга ретроэлементов, SETDB1 препятствует функции транскрипционных факторов CDX2, ELF3, HNF4G (ядерный фактор гепатоцитов 4 гамма), PPARG (гамма-рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом), VDR (рецептор витамина D). Поэтому истощение SETDB1 в эксперименте способствовало переходу стволовых клеток колоректального рака в постмитотическое состояние с восстановлением нормальной морфологии и глобального профиля экспрессии генов дифференцированных клеток [59]. Соответственно, активация SETDB1 с целью ингибирования патологически активированных в опухолях РЭ может стать причиной других путей канцерогенеза. Подобные механизмы необходимо учитывать в разработке таргетной противоопухолевой терапии. Поэтому наиболее перспективно воздействие на специфические РЭ, являющиеся индукторами канцерогенеза, с использованием в качестве гидов молекулы микроРНК или днРНК, комплементарные этим РЭ (рисунок 4). Другим альтернативным вариантом ингибирования РЭ является использование обратной транскриптазы в качестве мишени.

В клинических исследованиях при колоректальном раке использование нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ), показало достоверную эффективность. Помимо устранения геномной нестабильности, вызванной ретроэлементами, НИОТ индуцировали повреждение ДНК и интерфероновый

ответ против опухоли [35]. Противоопухолевая эффективность НИОТ определена в отношении гормон-резистентного рака простаты [34]. На линии клеток рака молочной железы использование НИОТ абакавира и ставудина показало значительное увеличение количества и скорости гибели клеток, ингибирование их миграционной способности, особенно в комбинации с паклитакселом [60]. Мета-анализы показали также снижение риска гепатоцеллюлярной карциномы у больных, принимающих НИОТ тенофовира у больных хроническим вирусным гепатитом В [61].

Перспективно также использование нунуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ). К ним относится эфавиренц, который показал свою противоопухолевую активность на клетках рака поджелудочной железы [62]. ННИОТ этравирин, вызывающий деградацию AGR2 (белок эндоплазматической сети, секретируемый опухолевым микроокружением) *in vitro* подавлял пролиферацию, миграцию и инвазию опухолевых клеток. На моделях мышей комбинация паклитаксела с этраверином более эффективно ингибировала прогрессирование рака яичника [63]. Нужно отметить, что выраженная экспрессия обратной транскриптазы теломеразы ассоциирована с плохим клиническим ответом на ингибиторы иммунных контрольных точек [64], в связи с чем ННИОТ могут быть предложены в комбинированной терапии с данными препаратами.

В качестве инструментов для ингибирования РЭ могут быть использованы антисмысловые олигонуклеотиды (АСО), последовательности РНК длиной 12 — 25 нуклеотидов, которые ингибируют экспрессию генов путем связывания с клеточными мРНК, а также микроРНК и длинными некодирующими РНК [65].

Поскольку РЭ являются ключевыми эволюционными источниками (вследствие этого содержат идентичные последовательности) генов днРНК [41] и микроРНК [42], использование таких АСО может оказывать воздействие на РЭ. Мишенями АСО, помимо некодирующих РНК, являются молекулярные участники сплайсинга, трансляции РНК, деградации мРНК, высвобождения секвестрированного белка [65]. В современной научной литературе не представлены данные о применении АСО, нацеленных на РЭ в онкологии. Однако имеется информация о применении АСО против Alu при возрастной дегенерации желтого пятна [66], против SVA (SINE-VNTR-Alu) РЭ при мышечной дистрофии Фукуямы [67], против HERV HML-2, участвующего в патогенезе бокового амиотрофического склероза [68].

Основой для проектирования АСО, направленных на специфические РЭ, могут стать уже имеющиеся сведения об использовании в онкологии АСО, направленных на микроРНК (которым могли произойти в эволюции от РЭ) [42], онкогены или онкосупрессоры (поскольку они характеризуются тесной взаимосвязью с РЭ [69]). Так, предложены АСО, нацеленные на 11 экзон онкосупрессорного гена *NF2* при нейрофиброматозе 2-го типа [70], на FLT3-ITD (онкогенная *fms*-подобная тирозинкиназа 3) и микроРНК *miR-125b* при остром миелобластном лейкозе [2], на микроРНК *miR-17* (для μ -17-ON), *miR-21* (для μ -21-ON) и *miR-155* (для μ -155-ON) при лимфосаркоме [71], на онкогенный IGF1R (рецептор инсулиноподобного фактора роста) [72], супрессоры опухолей *Smad7* [73], *Stat3* при гепатоцеллюлярной карциноме [74], онкогенный трансформирующий фактор роста *TGF- β 2* при раке легкого [75] и *THPMJ* [76].

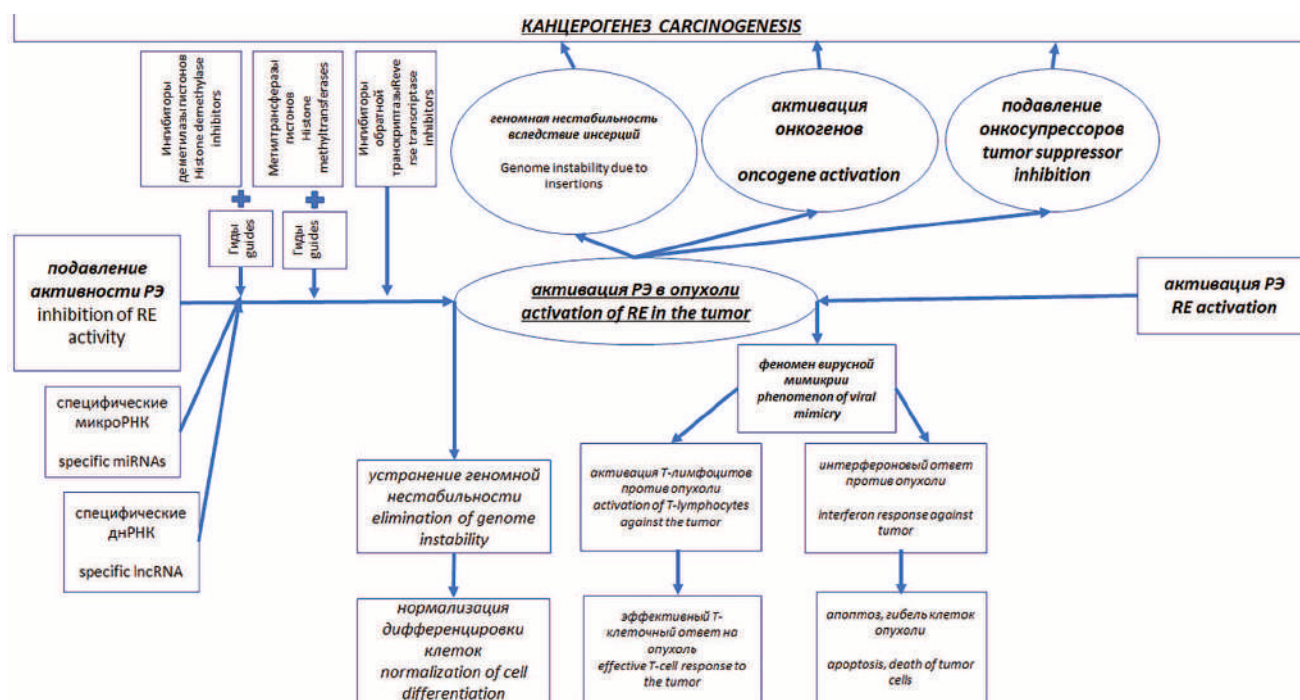


Рисунок 4. Схема противоопухолевой, нацеленной на ретроэлементы

Figure 4. Scheme of retroelement-targeted antitumor therapy

Заключение

Поскольку метод анти-PD-1/PD-L1 малоэффективен при монотерапии, а в комбинации с противоопухолевыми препаратами приводит к серьезным осложнениям, необходим поиск более эффективных и менее токсичных средств. Метод вирусной мимикрии основан на активации экспрессии РЭ в опухоли, за счет чего стимулируется иммунный ответ против ЗНО. Для этого используются ингибиторы ДНК метилтрансферазы, деацетилазы и метилтрансферазы гистонов, которые активируют РЭ и запускают интерфероновый ответ против опухоли. Вариантом вирусной мимикрии является сплайсинговая таргетная терапия, в которой мишенями для иммунного ответа становятся инсертированные в интроны РЭ или сами интроны, произошедшие в эволюции от РЭ. Поскольку в этиопатогенезе ЗНО важную роль играет патологическая активация РЭ, метод вирусной мимикрии может быть наиболее безопасен в комбинации с препаратами, подавляющими активность специфических РЭ и их инсерции. Для этого используют ингибиторы обратной транскриптазы, которые применяются в клинике. Использование ингибиторов деметилаз и метилтрансфераз гистонов, также как метода вирусной мимикрии наиболее перспективно с использованием гидов (микроРНК, днРНК или АСО), которые могли бы рекрутировать ферменты модификации гистонов и ДНК в локусы расположения играющих роль в этиопатогенезе опухоли РЭ (при ингибировании РЭ) или имеющих наибольшее значение в иммунном ответе (при активации РЭ).

Список литературы / References:

- Vinay D.S., Ryan E.P., Pawelec G. et al. Immune evasion in cancer: Mechanistic basis and therapeutic strategies. *Semin. Cancer. Biol.* 2015; 35: S185-S198. doi: 10.1016/j.semcancer.2015.03.004.
- Chen H., Jayasinghe M.K., Yeo E.Y. et al., CD33-targeting extracellular vesicles deliver antisense oligonucleotides against FLT3-ITD and miR-125b for specific treatment of acute myeloid leukemia. *Cell. Prolif.* 2022; 55(9): e13255.
- Chen D.S., Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature.* 2017; 541(7637): 321-330. doi: 10.1038/nature21349.
- Yi M., Zheng X., Niu M. et al. Combination strategies with PD-1/PD-L1 blockade: current advances and future directions. *Mol. Cancer.* 2022; 21(1): 28. doi: 10.1186/s12943-021-01489-2.
- Wu K., Yi M., Qin S. et al. The efficacy and safety of combination of PD-1 and CTLA-4 inhibitors: a meta-analysis. *Exp. Hematol. Oncol.* 2019; 8: 26. doi: 10.1186/s40164-019-0150-0.
- Wang B.C., Zhang Z.J., Fu C., Wang C. Efficacy and safety of anti-PD-1/PD-L1 agents vs chemotherapy in patients with gastric or gastroesophageal junction cancer: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(47):e18054. doi: 10.1097/MD.00000000000018054.
- Liu Y., Zhang X., Wang G., Cui X. Triple Combination Therapy With PD-1/PD-L1, BRAF, and MEK Inhibitor for Stage III-IV Melanoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Oncol.* 2021; 11: 693655. doi: 10.3389/fonc.2021.693655.
- Lv J.W., Li J.Y., Luo L.N. et al. Comparative safety and efficacy of anti-PD-1 monotherapy, chemotherapy alone, and their combination therapy in advanced nasopharyngeal carcinoma: findings from recent advances in landmark trials. *J. Immunother. Cancer.* 2019; 7(1): 159. doi: 10.1186/s40425-019-0636-7.
- Zhang x., Ran Y., Wang K. et al. Incidence and risk of hepatic toxicities with PD-1 inhibitors in cancer patients: a meta-analysis. *Drug. Des. Devel. Ther.* 2016; 10: 3153-3161. doi: 10.2147/DDDT.S115493.
- Xu D., Liu H., Xiang M. et al. The relationship between pneumonitis and programmed cell death-1/programmed cell death ligand 1 inhibitors among cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99(41): e22567. doi: 10.1097/MD.00000000000022567.
- Tian Y., Li R., Liu Y. et al. The Risk of Immune-Related Thyroid Dysfunction Induced by PD-1/PD-L1 Inhibitors in Cancer Patients: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Oncol.* 2021; 11: 667650. doi: 10.3389/fonc.2021.667650.
- Tian Y., Zhang C., Dang Q. et al. Risk of Rash in PD-1 or PD-L1-Related Cancer Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Oncol.* 2022; 2022: 4976032. doi: 10.1155/2022/4976032.
- Nie R.C., Chen G.M., Wang Y. et al. Efficacy of Anti-PD-1/PD-L1 Monotherapy or Combinational Therapy in Patients Aged 75 Years or Older: A Study-Level Meta-Analysis. *Front. Oncol.* 2021; 11: 538174. doi: 10.3389/fonc.2021.538174.
- Chen R., Ishak C.A., De Carvalho D.D. Endogenous Retroelements and the Viral Mimicry Response in Cancer Therapy and Cellular Homeostasis. *Cancer. Discov.* 2021;11(11):2707-2725. doi: 10.1158/2159-8290.
- Mehdipour P., Marhon S.A., Ettayebi I. et al. Epigenetic therapy induces transcription of inverted SINEs and ADAR1 dependency. *Nature.* 2020; 471: 169-173. doi: 10.1038/s41586-021-03329-1.
- Chiappinelli K.B., Strissel P.L., Desrichard A. et al. Inhibiting DNA methylation causes an interferon response in cancer via dsRNA including endogenous retroviruses. *Cell.* 2015; 162: 974-86.
- Attermann A.S., Bjerregaard A.M., Saini S.K. et al. Human endogenous retroviruses and their implication for immunotherapeutics of cancer. *Ann. Oncol.* 2018; 29: 2183-2191.
- Bermejo A.V., Ragonnaud E., Daradoumis J., Holst P. Cancer Associated Endogenous Retroviruses: Ideal Immune Target for Adenovirus-Based Immunotherapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21: 4843.
- De Koning A.P., Gu W., Castoe T.A. et al. Repetitive Elements May Comprise Over Two-Thirds of the Human Genome. *PLOS Genetics.* 2011; 7(12): e1002384.
- Shen J.Z., Qiu Z., Wu Q. et al. FBXO44 promotes DNA replication-coupled repetitive element silencing in cancer cells. *Cell.* 2021; 184: 352-69. doi: 10.1016/j.cell.2020.11.042.
- Von Hoff D.D., Schilsky R., Reichert C.M. et al. Toxic effects of cis-dichlorodiammineplatinum (II) in man. *Cancer Treat. Rep.* 1979; 63(9-10): 1527-1531.
- Chiappinelli K.B., Strissel P.L., Desrichard A. et al. Inhibiting DNA Methylation Causes an Interferon Response in Cancer via dsRNA Including Endogenous Retroviruses. *Cell.* 2015; 162(5): 974-986. doi: 10.1016/j.cell.2015.07.011.
- Roulois D., Loo Yau H., Singhania R. et al. DNA-demethylating agents target colorectal cancer cells by inducing viral mimicry by endogenous transcripts. *Cell.* 2015; 162: 961-73.
- Nebbio A., Carafa V., Benedetti R., Altucci L. Trials with 'epigenetic' drugs: an update. *Mol. Oncol.* 2012; 6(6): 657-682.
- Kantarjian H.M., Roboz G.J., Kropf P.L. et al. Guadecitabine (SGI-110) in treatment-naïve patients with acute myeloid leukaemia: phase 2 results from a multicentre, randomised, phase 1/2 trial. *The Lancet. Oncology.* 2017; 18(10): 1317-1326.

26. Hoy S.M. Tazemetostat: first approval. *Drugs*. 2020; 80: 513–521. doi: 10.1007/s40265-020-01288-x.
27. Deblais G., Tonekaboni S.M., Grillo G. et al. Epigenetic switch-induced viral mimicry evasion in chemotherapy-resistant breast cancer. *Cancer. Discov.* 2020; 10: 1312–29.
28. Morel K.L., Sheahan A.V., Burkhart D.L. et al. EZH2 inhibition activates a dsRNA-STING-interferon stress axis that potentiates response to PD-1 checkpoint blockade in prostate cancer. *Nat. Cancer*. 2021; 2(4): 444–456. doi: 10.1038/s43018-021-00185-w.
29. Topper M.J., Vaz M., Chiappinelli K.B. et al. Epigenetic therapy ties MYC depletion to reversing immune evasion and treating lung cancer. *Cell*. 2017; 171: 1284–300.
30. Stone M.L., Chiappinelli K.B., Li H. et al. Epigenetic therapy activates type I interferon signaling in murine ovarian cancer to reduce immunosuppression and tumor burden. *Proc Natl Acad. Sci. USA*. 2017; 114: E10981–E90. doi: 10.1073/pnas.1712514114.
31. Monaghan L., Massett M.E., Bunschoten R.P. et al. The emerging role of H3K9me3 as a potential therapeutic target in acute myeloid leukemia. *Front. Oncol.* 2019; 9: 705. doi: 10.3389/fonc.2019.00705.
32. Liu M., Thomas S.L., DeWitt A.K. et al. Dual inhibition of DNA and histone methyltransferases increases viral mimicry in ovarian cancer cells. *Cancer Res.* 2018; 78: 5754–66.
33. Cuellar T.L., Herzner A.M., Zhang X. et al. Silencing of retrotransposons by SETDB1 inhibits the interferon response in acute myeloid leukemia. *J. Cell. Biol.* 2017; 216: 3535–3549.
34. Sciamanna I., Sinibaldi-Vallebona P., Serafino A., Spadafora C. LINE-1-encoded reverse Transcriptase as a target in cancer therapy. *Front. Biosci. (Landmark Ed)*. 2018; 23(7): 1360–1369. doi: 10.2741/4648.
35. Rajurkar M., Parikh A.R., Solovyov A. et al. Reverse Transcriptase Inhibition Disrupts Repeat Element Life Cycle in Colorectal Cancer. *Cancer Discov.* 2022; 12(6): 1462–1481. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-1117.
36. Ye D., Jiang D., Zhang X., Mao Y. Alu Methylation and Risk of Cancer: A Meta-analysis. *Am. J. Med. Sci.* 2020; 359(5): 271–280. DOI: 10.1016/j.amjms.2020.03.002.
37. Barchitta M., Quattrocchi A., Maugeri A. et al. LINE-1 hypomethylation in blood and tissue samples as an epigenetic marker for cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014; 9(10): e109478. DOI: 10.1371/journal.pone.0109478.
38. Rodriguez-Martin B., Alvarez E.G., Baez-Ortega A. et al. Pan-cancer analysis of whole genomes identifies driver rearrangements promoted by LINE-1 retrotransposition. *Nat Genet* 2020; 52: 306–319. doi: 10.1038/s41588-019-0562-0.
39. Jang H.S., Shah N.M., Du A.Y. et al. Transposable elements drive widespread expression of oncogenes in human cancer. *Nat. Genet.* 2019; 51: 611–617.
40. Ye D., Jiang D., Li Y. et al. The role of LINE-1 methylation in predicting survival among colorectal cancer patients: a meta-analysis. *Int. J. Clin. Oncol.* 2017; 22(4): 749–757. doi: 10.1007/s10147-017-1106-1.
41. Johnson R., Guigo R. The RIDL hypothesis: transposable elements as functional domains of long noncoding RNAs. *RNA*. 2014; 20: 959–976.
42. Mustafin R.N. Interrelation of microRNAs and transposons in aging and carcinogenesis. *Advances in Gerontology*. 2022; 12(3): 264–277. doi: 10.1134/S2079057022030092.
43. Jin X., Xu X.E., Jiang Y.Z. et al. The endogenous retrovirus-derived long noncoding RNA TROJAN promotes triple-negative breast cancer progression via ZMYND8 degradation. *Sci. Adv.* 2019; 5(3): eaat9820. doi: 10.1126/sciadv.aat9820.
44. Kulski J.K. Long Noncoding RNA HCP5, a Hybrid HLA Class I Endogenous Retroviral Gene: Structure, Expression, and Disease Associations. *Cells*. 2019; 8(5): 480. doi: 10.3390/cells8050480.
45. Deng B., Xu W., Wang Z. et al. An LTR retrotransposon-derived lncRNA interacts with RNF169 to promote homologous recombination. *EMBO Rep.* 2019; 20(11): e47650. doi: 10.15252/embr.201847650.
46. Wu Y., Zhao Y., Huan L. et al. An LTR Retrotransposon-Derived Long Noncoding RNA lncMERS2A Promotes Hepatocellular Carcinoma Progression by Binding p120-Catenin. *Cancer Res.* 2020; 80(5): 976–987. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-2115.
47. Augoff K., McCue B., Plow E.F., Sossey-Alaoui K. MiR-31 and its host gene lncRNA LOC554202 are regulated by promoter hypermethylation in triple-negative breast cancer. *Mol. Canc.* 2012; 11: 5. doi: 10.1186/1476-4598-11-5.
48. Collette J., Le Bourhis X., Adriaenssens E. Regulation of human breast cancer by the long non-coding RNA H19. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18: 2319. doi: 10.3390/ijms18112319.
49. Prel A., Dozier C., Combier J.P. et al. Evidence That Regulation of Pri-miRNA/miRNA Expression Is Not a General Rule of miPEPs Function in Humans. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22: 3432.
50. Haack D.B., Toor N. Retroelement origins of pre-mRNA splicing. *Wiley Interdiscip Rev RNA*. 2020; 11(4): e1589. doi: 10.1002/wrna.1589.
51. Yang H., Beutler B., Zhang D. Emerging roles of spliceosome in cancer and immunity. *Protein Cell* 2022; 13(8): 559–579. doi: 10.1007/s12338-021-00856-5.
52. Bowling E.A., Wang J.H., Gong F. et al. Spliceosome-targeted therapies trigger an antiviral immune response in triple-negative breast cancer. *Cell*. 2021; 184: 384–403.
53. Zhang D., Hu Q., Liu X. et al. Intron retention is a hallmark and spliceosome represents a therapeutic vulnerability in aggressive prostate cancer. *Nat. Commun.* 2020; 11: 2089. doi: 10.1038/s41467-020-15815-7.
54. Boguslawska J., Sokol E., Rybicka B. et al. microRNAs target SRSF7 splicing factor to modulate the expression of osteopontin splice variants in renal cancer cells. *Gene*. 2016; 595: 142–149. doi: 10.1016/j.gene.2016.09.031.
55. Meseguer S., Mudduluru G., Escamilla J.M. et al. MicroRNAs-10a and -10b contribute to retinoic acid-induced differentiation of neuroblastoma cells and target the alternative splicing regulatory factor SFRS1 (SF2/ASF). *J. Biol. Chem.* 2011; 286: 4150–4164. doi: 10.1074/jbc.M110.167817.
56. Macfarlan T.S., Gifford W.D., Agarwal S. et al. Endogenous retroviruses and neighboring genes are coordinately repressed by LSD1/KDM1A. *Genes. Dev.* 2011; 25: 594–607. doi: 10.1101/gad.2008511.
57. Harmeyer K.M., Facompre N.D., Herlyn M., Basu D. JARID1 histone demethylases: emerging targets in cancer. *Trends Cancer*. 2017; 3: 713–25.
58. Fukuda K., Shinkai Y. SETDB1-mediated silencing of retroelements. *Viruses*. 2020; 12: 596.
59. Lee S., Lee C., Hwang C.Y. et al. Network inference analysis identifies SETDB1 as a key regulator for reverting colorectal cancer cells into differentiated normal-like cells. *Mol. Cancer. Res* 2020; 18: 118–129.
60. Sekeroglu Z.A., Sekeroglu V., Kucuk N. Effects of Reverse Transcriptase Inhibitors on Proliferation, Apoptosis, and Migration in Breast Carcinoma Cells. *Int. J. Toxicol.* 2021; 40(1): 52–61. doi: 10.1177/1091581820961498.
61. Choi W.M., Choi J., Lim Y.S. Effects of Tenofovir vs Entecavir on Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Chronic HBV Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; 19(2): 246–258.e9. doi: 10.1016/j.cgh.2020.05.008.
62. Hecht M., Erber S., Harrer T. et al. Efavirenz Has the Highest Anti-Proliferative Effect of Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors against Pancreatic Cancer Cells. *PLoS One*. 2015; 10(6): e0130277. doi: 10.1371/journal.pone.0130277.

63. Ly T.T.G., Yun J., Ha J. et al. Inhibitory Effect of Etravirine, a Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor, via Anterior Gradient Protein 2 Homolog Degradation against Ovarian Cancer Metastasis. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(2): 944. doi: 10.3390/ijms23020944.
64. Bao H., Bai T., Takata K. et al. High expression of carcinoembryonic antigen and telomerase reverse transcriptase in circulating tumor cells is associated with poor clinical response to the immune checkpoint inhibitor nivolumab. *Oncol. Lett.* 2018; 15(3): 3061-3067. doi: 10.3892/ol.2017.7671.
65. Quemener A.M., Bachelot L., Forestier et al. The powerful world of antisense oligonucleotides: From bench to bedside. *Wiley Interdiscip. Rev. RNA.* 2020; 11(5): e1594. doi: 10.1002/wrna.1594.
66. Kaneko H., Dridi S., Tarallo V. et al. *Nature.* 2011; 471(7338): 325-30. doi: 10.1038/nature09830.
67. Taniguchi-Ikeda M., Kobayashi K., Kanagawa M. et al. Pathogenic exon-trapping by SVA retrotransposon and rescue in Fukuyama muscular dystrophy. *Nature.* 2011; 478(7367): 127-31. doi: 10.1038/nature10456.
68. Li W., Pandya D., Pasternack N. et al. Retroviral Elements in Pathophysiology and as Therapeutic Targets for Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurotherapeutics.* 2022; 19(4): 1085-1101. doi: 10.1007/s13311-022-01233-8.
69. Мустафин Р.Н. Влияние ретроэлементов на онкогены и онко-супрессоры в канцерогенезе. *Современная онкология.* 2022; 23(4): 666-673.
70. Catusus N., Rosas I., Bonache S. et al. Antisense oligonucleotides targeting exon 11 are able to partially rescue the NF2-related schwannomatosis phenotype in vitro. *Mol. Ther. Nucleic. Acids.* 2022; 30: 493-505. doi: 10.1016/j.omtn.2022.10.026.
71. Gaponova S., Patutina O., Senkova A. et al. Single Shot vs. Cocktail: A Comparison of Mono- and Combinative Application of miRNA-Targeted Mesyl Oligonucleotides for Efficient Antitumor Therapy. *Cancers (Basel).* 2022; 14(18): 4396. doi: 10.3390/cancers14184396.
72. Guan J., Pan Y., Li H. et al. Activity and Tissue Distribution of Antisense Oligonucleotide CT102 Encapsulated with Cytidinyl/Cationic Lipid against Hepatocellular Carcinoma. *Mol. Pharm.* 2022; 19(12): 4552-4564. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.2c00026.
73. Maresca C., Maggio G.D., Stolfi C. et al. Smad7 Sustains Stat3 Expression and Signaling in Colon Cancer Cells. *Cancers (Basel).* 2022; 14(20): 4993. doi: 10.3390/cancers14204993.
74. Nishina T., Fujita T., Yoshizuka N. et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics and preliminary antitumour activity of an antisense oligonucleotide targeting STAT3 (danvatirsen) as monotherapy and in combination with durvalumab in Japanese patients with advanced solid malignancies: a phase 1 study. *BMJ Open* 2022; 12(10): e055718. doi: 10.1136/bmjopen-2021-055718.
75. Yao Y., Li J., Qu K. et al. Immunotherapy for lung cancer combining the oligodeoxynucleotides of TLR9 agonist and TGF- β 2 inhibitor. *Cancer Immunol Immunother* 2022. doi: 10.1007/s00262-022-03315-0.
76. Lee H.K., Ji H.J., Shin S.K. et al. Targeting transforming growth factor- β 2 by antisense oligodeoxynucleotide accelerates T cell-mediated tumor rejection in a humanized mouse model of triple-negative breast cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2022; 71(9): 2213-2226. doi: 10.1007/s00262-022-03157-w.



Уважаемые коллеги!

Сообщаем Вам, что теперь у нас есть телеграм-канал:

<https://t.me/medarhive>,

в котором публикуются новости о деятельности журнала, в том числе о проводимых им в рамках расширения образовательной деятельности мероприятиях, а также медицинские новости, анонсы интересных мероприятий и другое.

Подписывайтесь на наш канал!

DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-3-175-180

УДК — 616.1/9-085.212-06:616.831-009.7

EDN: FEKKPE

**Н.Л. Старикова**ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет
им. ак. Е.А. Вагнера МЗ РФ, Пермь, Россия

ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННАЯ ГОЛОВНАЯ БОЛЬ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ПРАКТИКИ)

N.L. Starikova

The Neurology Department of E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia

Medication-Overuse Headache (Review of Literature and Recommendations for Practice)

Резюме

Лекарственно-индуцированная головная боль (ЛИГБ) является распространенной вторичной цефалгией, развивающейся у пациентов с частыми и хроническими головными болями при злоупотреблении анальгетическими препаратами и приводящей к значительному ухудшению качества жизни пациентов. Терапия ЛИГБ требует высокой степени комплаентности в отношениях врач-пациент и не всегда приводит к удовлетворительному результату. Поэтому важной задачей является профилактика излишне частого применения симптоматических средств для купирования головной боли. В обзоре представлены современные данные о ЛИГБ, ее лечении и профилактике.

Ключевые слова: лекарственно-индуцированная головная боль; анальгетические препараты; лечение; профилактика

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 26.01.2023 г.

Принята к публикации 10.04.2023 г.

Для цитирования: Старикова Н.Л. ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННАЯ ГОЛОВНАЯ БОЛЬ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ПРАКТИКИ). Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(3): 175-180. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-3-175-180. EDN: FEKKPE

Abstract

Medication-overuse headache (MOH) is a highly prevalent secondary headache, developing in patients with frequent and chronic cephalalgias due to excessive use of "acute" medications for headache, and significantly affecting patients' quality of life. Treatment of MOH demands high compliance physician-patient, and the result is satisfactory not in all cases. For this reason, the prophylaxis of overuse of symptomatic medications for headaches is important. The review presents contemporary data on MOH, its treatment and prophylaxis.

Key words: medication-overuse headache, analgesic medications, treatment, prophylaxis

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 26.01.2023

Accepted for publication on 10.04.2023

For citation: Starikova N.L. Medication-Overuse Headache (Review of Literature and Recommendations for Practice). The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(3): 175-180. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-3-175-180. EDN: FEKKPE

fMRI — функциональная МРТ, ГБ — головная боль, ЛИГБ — лекарственно-индуцированная головная боль

*Контакты: Наталья Леонидовна Старикова, e-mail: nlsta@mail.ru

*Contacts: Natalia L. Starikova, e-mail: nlsta@mail.ru

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8350-7004>

Введение

Доступность лекарственных препаратов для симптоматического лечения болевых синдромов привела к распространению бесконтрольного употребления их пациентами с болью различной локализации. Учитывая высокую частоту головных болей в популяции (все виды головных болей — 47 %, мигрень — до 11 — 20 %, головная боль напряжения — около 42 % [1, 2]), значительное их влияние на повседневную жизнь пациентов, а также эмоционально-личностные особенности лиц, страдающих первичными цефалгиями, проблема лекарственно-индуцированной («абузусной») головной боли (ЛИГБ) приобретает всё большую актуальность. Частое бесконтрольное употребление пациентами симптоматических средств для терапии головной боли (ГБ) приводит к учащению цефалгических эпизодов, снижению эффективности симптоматических противоболевых препаратов и трансформации эпизодической головной боли в хроническую.

В Международной Классификации головных болей третьего пересмотра [3] лекарственно-индуцированной головной боли посвящен раздел 8.2.

Диагностические критерии ЛИГБ [3]:

А. Наличие хронической головной боли на протяжении 15 и более дней в месяц у пациента с ранее существовавшей головной болью;

В. Регулярное злоупотребление одним или более анальгетическим препаратом для симптоматического лечения головной боли в течение более трех месяцев;

С. Головная боль не может быть объяснена другим диагнозом Международной классификации.

Под злоупотреблением понимается прием препаратов анальгетического действия на протяжении 10 (триптаны, препараты эрготамина, комбинированные анальгетики) или 15 (простые анальгетики и НПВС) дней в месяц, в зависимости от препарата.

ЛИГБ классифицируется по принципу злоупотребления конкретными противобольными препаратами и может развиваться при частом приеме любого из них — эрготамина, триптанов, неопиоидных анальгетиков, парацетамола (ацетаминофена), нестероидных противовоспалительных препаратов (в том числе аспирина), комбинированных анальгетиков. Особый интерес представляет подраздел Классификации 8.2.6, посвященный злоупотреблению несколькими классами препаратов без злоупотребления каждым из них. Речь идет о часто встречающемся в клинической практике чередовании пациентом нескольких препаратов.

При этом, учитывая развитие ЛИГБ у пациента с предсуществовавшей головной болью, пациенту устанавливаются оба клинических диагноза — первичной цефалгии и ЛИГБ.

Эпидемиология

Распространенность лекарственно-индуцированной головной боли в популяции оценивается как 1-7 % [4, 5],

с преобладанием среди пациентов лиц женского пола с соотношением 4:1 [6]. Однако среди пациентов с головными болями, в особенности с хронической мигренью, распространенность ЛИГБ намного выше [5].

По результатам международных исследований ЛИГБ считается глобальной проблемой, нарушающей повседневную жизнь около 60 миллионов пациентов, а социально-экономические последствия ЛИГБ (нетрудоспособность, лекарственная терапия, медицинская помощь) оцениваются в три раза выше, чем таковые при мигрени [7]. Следует заметить, что, по данным Всемирной организации здравоохранения, мигрень входит в топ-10 заболеваний, негативно влияющих на жизнь пациентов.

Этиология

ЛИГБ обычно развивается в результате прогрессирования частой эпизодической или хронической головной боли. Основной причиной ЛИГБ считается хроническая мигрень, приводящая к частому приему симптоматических противоболевых средств, в том числе триптанов и комбинированных анальгетиков, однако к возникновению ЛИГБ могут привести и другие варианты частых и хронических цефалгий (головная боль напряжения, головные боли при сосудистых заболеваниях и др.).

В 2020 году Salhofer-Polanyi S, et al. опубликовали результаты ретроспективного, за 32 года, анализа препаратов, которыми злоупотребляли 787 пациентов специализированного цефалгологического центра, страдавших ЛИГБ. В 2004-2015 гг. пациенты наиболее часто пользовались простыми анальгетиками (54,4 %) и комбинированными анальгетиками (33,5 %), реже триптанами (31,9 %) и препаратами эрготамина (8,2 %). Вместе с тем у 53 % пациентов диагностировано злоупотребление двумя или более классами препаратов [8]. Изучается также и риск развития ЛИГБ при приеме новых классов препаратов для купирования приступа мигрени — дитанов (не зарегистрированы в России) [9].

Следует отметить, что структура этого списка препаратов постепенно менялась: сократилось применение препаратов эрготамина, возросло количество пациентов, злоупотребляющих триптанами (в том числе, в России, благодаря появлению более дешевых отечественных препаратов-дженериков), а также злоупотребляющих несколькими классами препаратов.

НПВС и парацетамол считаются препаратами с меньшим риском развития ЛИГБ, в то время как триптаны приводят к развитию ЛИГБ быстро. Однако головная боль, связанная со злоупотреблением триптанами, быстрее, с более коротким периодом «головных болей отмены», отвечает на терапию [8, 10, 11].

Патогенез ЛИГБ до настоящего времени остается не вполне ясным. Предполагается роль генетических факторов, в частности, полиморфизмов генов дофаминергической системы (DRD4, DRD2, COMT, SLC6A3), а также генов, ассоциированных с механизмами аддитивных состояний [12]. Однако количество участников исследований и качество полученных доказательств не позволили сделать однозначных выводов при метаанализе [12].

Считается, что развитию частого и чрезмерного приема препаратов способствуют эмоциональные и личностные факторы, в числе которых [13]:

1. Желание пациента уменьшить боль и продолжать осуществлять повседневную активность;
2. Страх/тревога в отношении возникновения боли;
3. Наличие «головной боли отмены»;
4. Коморбидные депрессия и тревога;
5. Наличие/склонность к наличию аддитивных состояний.

В результате пациенты начинают принимать анальгетические препараты не только в самом начале возникновения головной боли, но и «впрок», с мифической «профилактической» целью.

Патофизиология ЛИГБ неясна. Возможно, анальгетические препараты создают основу для ЛИГБ, взаимодействуя с нейротрансмиттерными системами [5]. Предполагается, что избыточный прием препаратов, купирующих приступ головной боли, приводит к дисрегуляции нисходящего ингибирующего контроля ноцицепции [14,15], нарушению функциональных связей головного мозга с образованием патологических нейрональных сетей и изменением обработки ноцицептивной информации [16], снижению болевого порога, повышению экспрессии рецепторов серотонина 5HT_{2a} в коре головного мозга и тригеминальном ганглии [11].

Ведущая роль в развитии хронических болевых синдромов принадлежит феномену центральной сенситизации, под которым понимается долговременное (но обратимое) повышение возбудимости нейронов центральных ноцицептивных структур в результате повторной ноцицептивной стимуляции. Среди механизмов этого феномена описаны дисбаланс между возбуждающими и тормозными нейротрансмиттерами, нейрональная и синаптическая пластичность и, как результат последних исследований, нарушение взаимоотношений глия-нейрон [15]. К синдромам центральной сенситизации могут быть отнесены и хронические цефалгии (хроническая мигрень, хроническая головная боль напряжения и ЛИГБ) [17]. Клиническим маркером центральной сенситизации считается наличие кожной аллодинии (болезненности кожи при воздействии неболевых раздражителей), которая выявляется у 50-80 % пациентов с мигренью и считается предиктором хронификации [11].

Поскольку не у всех пациентов, «злоупотребляющих» анальгетическими препаратами в соответствии с определением Международной классификации, развивается ЛИГБ, первостепенной задачей дальнейших исследований считается разработка маркера (биохимического либо нейровизуализационного), который позволил бы выявить пациентов с «истинной» или потенциальной ЛИГБ [18]. В частности, морфометрические исследования показали, что у пациентов с ЛИГБ, по сравнению с здоровыми субъектами, увеличен объем серого вещества головного мозга в вентральной части стриатума (зона, вовлеченная в поведенческие процессы вознаграждения и аддикции) [19] и уменьшен в области орбитофронтальной коры (часть мезокортиколимбической системы, также вовлеченная в аддитивное

поведение) [20]. Функциональная МРТ (fMRI) выявила повышенную нейрональную активность в таламусе [21]. При магнитно-резонансной спектроскопии Niddam et al. обнаружили изменения нескольких маркеров (N-ацетил-аспартат, мио-инозитол) у пациентов с ЛИГБ и сделали вывод о возможной их причастности к развитию заболевания [22].

К сожалению, в настоящее время ни структурные, ни биохимические маркеры не имеют клинического применения.

Факторы, ассоциированные с развитием ЛИГБ:

До настоящего времени по-прежнему не ясно, почему ЛИГБ развивается у одних пациентов с первичными цефалгиями и не развивается у других. Viana M, et al. [23] сообщили о результатах обследования 318 пациентов, длительно (более 10 лет) страдавших мигренью. Из них ЛИГБ выявлена у половины (162 пациента); при этом средняя длительность мигрени в группах с ЛИГБ и без нее не различалась. Среди факторов, ассоциированных с развитием ЛИГБ, описаны как вполне ожидаемые (низкая физическая активность, депрессия в анамнезе, инсомния, черепно-мозговая травма), так и некоторые неожиданные, например, семейное положение (ЛИГБ встречалась чаще у проживающих в браке и разведенных, чем у одиноких пациентов) и более молодой возраст начала мигрени. В этом исследовании не обнаружено корреляций ЛИГБ с полом пациента, индексом массы тела, кофе, алкоголем и курением [23]. Также в качестве риск-фактора упоминаются низкий уровень образования и наличие хронических гастроинтестинальных жалоб.

Наиболее значимым риск-фактором ЛИГБ считается частота эпизодов первичной головной боли [24]. В связи с этим спорным остается вопрос: является ли частый прием анальгетических препаратов причиной хронизации головной боли, либо ее следствием [18, 23]? Тем не менее, доказанно эффективным методом лечения ЛИГБ является отмена «виновных» препаратов анальгетического действия, что подтверждает их роль в патогенезе заболевания.

В то же время в литературе широко обсуждается роль депрессии и тревоги в развитии хронических цефалгий и, в частности, ЛИГБ [13, 25]. По данным мультицентрового исследования COMOESTAS, высокие уровни тревоги выявлены у 57,7 %, а депрессии — у 40 % из 492 пациентов с ЛИГБ [26], но при этом не было выявлено ассоциации между наличием тревоги/депрессии и количеством дней с головной болью. По данным Park H-K et al. [27], депрессия выявлена у 83 % из 229 пациентов с ЛИГБ, тревога — у 62 %.

ЛИГБ рассматривается как биоповеденческое расстройство, в развитии которого важную роль играют личностные факторы и поведенческие паттерны пациентов [28, 29]. Отмечено, что до 50 % пациентов с ЛИГБ демонстрируют зависимое поведение, снижение или потерю контроля за применением противоболевых препаратов [5], что позволяет говорить о «ритуализированном» приеме анальгетиков [11].

Терапевтическая стратегия при ЛИГБ:

В лечении ЛИГБ важнейшей задачей является создание доверительных отношений врач-пациент и объяснение пациенту в доступной форме механизма патологической связи приема лекарственных препаратов и учащения эпизодов головной боли.

В процессе информационной беседы рекомендуется осветить пациенту следующие моменты [13]:

1. Роль избыточного приема симптоматических противобольных препаратов в увеличении частоты и тяжести головных болей и в потенциальном снижении эффективности других видов лечения;
2. Возможность развития ЛИГБ уже при частоте приема анальгетиков 2-3 дня в неделю;
3. Объяснение феномена «головной боли отмены», то есть временного ухудшения состояния пациента при отмене «виновных» препаратов;
4. Сведения о максимальной частоте приема симптоматических препаратов и о недопустимости их приема «впрок».

Целью лечения ЛИГБ является снижение частоты головных болей, уменьшение приема анальгетических препаратов и улучшение терапевтического ответа на профилактическую и симптоматическую терапию. Лечебные мероприятия включают отмену (одномоментную или постепенную) «виновных» препаратов, назначение курсовой профилактической терапии и купирование «симптомов отмены».

Отмена препаратов может проводиться как одномоментно, так и с постепенным снижением частоты их приема. Обе стратегии имеют как преимущества, так и недостатки. Одномоментная отмена препаратов более эффективна, но, как правило, вызывает выраженные симптомы отмены, что снижает комплаентность пациентов. Постепенное снижение частоты приема препаратов легче переносится пациентом, но включает в себе вероятность произвольного учащения применения медикаментов и возвращения к прежнему паттерну злоупотребления. Nielsen M, et al. [30], изучив результаты отмены препаратов (полная отмена либо ограничение приема, срок наблюдения 6-12 месяцев) у 72 пациентов с ЛИГБ, пришли к выводу о наибольшей эффективности программы с полной отменой симптоматических противобольных медикаментов. Вместе с тем, исследования показали, что средняя результативность программ отмены анальгетических препаратов остается недостаточной, составляя около 30 % [31]. Поэтому был продолжен поиск способов повышения их эффективности.

Кроме отмены «виновных» препаратов, пациентам рекомендуется назначить курсовую профилактическую терапию препаратами с доказанной эффективностью. Перечень препаратов зависит от варианта первичной головной боли: топирамат, бета-адреноблокаторы, амитриптилин при мигрени; антидепрессанты (в первую очередь трициклические) при головной боли напряжения [18,32]. По данным международного мультицентрового анализа регистра ЛИГБ, в реальной практике при курсовом лечении наиболее часто назначаются

противоэпилептические препараты (25 %), бета-адреноблокаторы (13 %), трициклические антидепрессанты (12 %), ботулинический токсин А (9 %), моноклональные антитела к CGRP и его рецепторам (7 %), блокаторы кальциевых каналов (6 %), антагонисты рецепторов ангиотензина II (2 %) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (1 %) [27]. Препаратами с наиболее высоким уровнем доказательности в отношении ЛИГБ считаются топирамат и онаботулотоксин А [18], а также моноклональные антитела к CGRP и его рецепторам (фреманезумаб, эренумаб), являющиеся новыми таргетными препаратами для курсового лечения эпизодической и хронической мигрени, в том числе в сочетании с ЛИГБ [33]. Следует заметить, что часто назначаемые в российской практике препараты «нейрометаболического» действия не применяются в лечении ЛИГБ и первичных цефалгий.

Конкретные сроки назначения профилактической терапии обсуждаются. Она может быть начата в первый же день отмены анальгетиков или позже [18, 32]. Отсроченное начало курсового лечения обосновывается тем, что около половины пациентов в дальнейшем в нем не нуждается [34]. Большое значение имеет сопровождение пациента и поддержка его усилий по преодолению злоупотребления медикаментами.

Рекомендуются также терапевтические программы под собирательным названием «детокс» [32], включающие, наряду с отменой или ограничением анальгетических препаратов, назначение курсовой профилактической терапии, курс кортикостероидов (преднизолона) и регидратацию [34-36]. Такие программы могут проводиться как амбулаторно, так и в стационаре. Краткосрочное лечение в стационаре в особенности показано пациентам с коморбидными депрессией и тревогой, а также с хроническими стрессовыми ситуациями [8]. В первые дни после отмены симптоматических препаратов для облегчения «симптомов отмены» могут назначаться напроксен, ацетаминофен, прометазин, метоклопрамид. Сообщается о долгосрочной эффективности программ детоксикации при наблюдении за пациентами в течение 6 месяцев [26] и 5 лет [37].

Из немедикаментозных неинвазивных методов лечения хронических головных болей вызывают интерес методика ритмической транскраниальной магнитной стимуляции [38], методы обратной связи (компьютерное биоуправление и мобильные приложения поведенческой терапии) [39] и чрескожная электростимуляция тройничного нерва — Cefaly [40].

Прогноз

Терапевтические мероприятия при ЛИГБ не всегда приводят к успеху в долгосрочной перспективе. Проспективные исследования показывают, что 20-30-50 % пациентов продолжают злоупотреблять препаратами [5, 23, 41], а также существует 25-45 %-ная вероятность рецидива ЛИГБ через годы после успешной отмены «виновных» анальгетиков [18,42]. Рецидивы обычно развиваются в течение первого года после отмены препаратов; при рецидиве большинство пациентов продолжают

злоупотреблять теми же препаратами, которыми злоупотребляли при постановке диагноза [43]. При этом повторная попытка отмены препаратов, как правило, встречает негативное отношение пациентов. Это дополнительно подчеркивает необходимость длительного и регулярного наблюдения за пациентами после проведенного лечения [44]. Кроме того, важно идентифицировать и корригировать коморбидные тревогу, психологическую зависимость, катастрофизацию боли [11].

Прогностически благоприятными факторами считаются успешная отмена «виновных» препаратов и отсутствие хронической головной боли к концу первого года после отмены [41, 43].

Профилактика ЛИГБ заключается в идентификации группы риска по развитию лекарственной зависимости и в индивидуальной работе с этими пациентами, включая образовательные мероприятия [5]. Считается, что в большинстве случаев развития ЛИГБ можно избежать при своевременном проведении профилактических мероприятий. Необходимо информировать пациентов о необходимости максимально сократить прием симптоматических препаратов для лечения головной боли. Национальная кампания по профилактике ЛИГБ, начатая в Дании, включает не только индивидуальную работу с пациентами, но и распространение информации о допустимом приеме анальгетических препаратов через средства массовой информации, онлайн-ресурсы, аптеки, а также медицинских профессионалов первичного звена [7]. В нашей стране телевизионный рекламный лозунг «нельзя терпеть головную боль» должен быть признан некорректным, и пациенты должны получить соответствующую информацию. Другим важным профилактическим методом является своевременное назначение курсовой профилактической терапии головных болей препаратами с доказанной эффективностью. Исследования показывают, что до обращения в специализированный центр лишь 21-38% пациентов принимают превентивную терапию по поводу цефалгии [8,27]; отсутствие превентивной терапии в конечном итоге приводит к трансформации частой эпизодической головной боли в хроническую.

Заключение и рекомендации для практики:

Лекарственно-индуцированная головная боль является распространенной вторичной цефалгией, приводящей к значительному ухудшению качества жизни пациентов. Терапия ЛИГБ требует высокой степени комплаентности в отношениях врач-пациент и не всегда приводит к удовлетворительному результату. Поэтому важной задачей является профилактика излишнего частого применения симптоматических средств для купирования головной боли. Важнейшая часть этой работы — информирование населения о неблагоприятных последствиях частого приема анальгетических препаратов. Пациенты должны знать о том, что максимальная допустимая частота применения симптоматических средств для купирования головной боли, по

международным стандартам, составляет не более 2 дней в неделю, и о том, что не все варианты головной боли являются показанием для анальгетической терапии.

Цель публикации — повышение степени информированности специалистов терапевтического профиля о лекарственно-индуцированной головной боли.

Список литературы / References:

1. Peters GL. Migraine overview and summary of current and emerging treatment options. *Am J Manag Care* 2019;25(2 Suppl):s23-s34
2. Stovner L, Hagen K, Jensen R, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalgia* 2007; 27(3): 193–210. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01288.x>
3. The International Classification of headache disorders, 3rd edition. *Cephalgia* 2018; 38(1): 1-211. doi: 10.1177/0333102417738202
4. Westergaard ML, Munksgaard SB, Bendtsen L, et al. Medication-overuse headache: a perspective review. *Ther Adv Drug Saf* 2016; 7(4): 147-158. doi: 10.1177/2042098616653390
5. Diener H-C, Holle D, Solbach K, et al. *Nat Rev Neurol* 2016; 12(10): 575-583. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.124>
6. Diener H-C, Holle D, Dresler T, et al. Chronic headache due to overuse of analgesics and anti-migraine agents. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115(22): 365-370. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0365>
7. Carlsen LN, Westergaard ML, Bisgaard M, et al. National awareness campaign to prevent medication-overuse headache in Denmark. *Cephalgia* 2018; 38(7): 1316-1325. <https://doi.org/10.1177/0333102417736898>
8. Salhofer-Polanyi S, Zebenholzer K, Berndt T et al. Medication overuse headache in 787 patients admitted for inpatient treatment over a period of 32 years. *Cephalgia* 2020; 40(8): 808-817. doi: 10.1177/0333102420911210
9. Holland PR, Saenjaroenatham C, Sureda-Gibert P, et al. Medication-overuse headache: Divergent effects of new acute antimigraine drugs. *Cephalgia* 2020; 40(9): 889-891. doi: 10.1177/0333102420938655
10. Wakerley BR. Medication-overuse headache. *Pract Neurol* 2019; 19(5): 399-403. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2018-002048>
11. Takahashi TT, Ornello R, Quatrosi G et al. Medication overuse and drug addiction: a narrative review from addiction perspective. *J Headache Pain* 2021; 22: 32. <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01224-8>
12. Cargnin S, Viana M, Sances G et al. A systematic review and critical appraisal of gene polymorphism association studies in medication-overuse headache. *Cephalgia* 2018; 38(7): 1361-1373. <https://doi.org/10.1177/0333102417728244>
13. Dodick DW, Silberstein SD. How clinicians can detect, prevent and treat medication overuse headache. *Cephalgia* 2008; 28(11): 1107-1242. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2008.01737.x>
14. Nation KM, Dodick DW, Navratilova E, et al. Sustained exposure to acute migraine medications combined with repeated noxious stimulation dysregulates descending pain modulatory circuits: Relevance to medication overuse headache. *Cephalgia* 2019; 39(5): 617-525. <https://doi.org/10.1177/0333102418804157>
15. Su M, Yu S. Chronic migraine: A process of dysmodulation and sensitization. *Molecular Pain*. 2018; 14. doi:10.1177/1744806918767697
16. Chanraud S, Di Scala G, Dilharreguy B, et al. Brain functional connectivity and morphology changes in medication-overuse headache: Clue for dependence-related processes? *Cephalgia* 2014; 34(8): 563-639. <https://doi.org/10.1177/0333102413519514>

17. Galvez-Sánchez CM, Montoro CI, Moreno-Padilla M, et al. Effectiveness of acceptance and commitment therapy in central pain sensitization syndromes: a systematic review. *J Clin Med* 2021; 10: 2706. <https://doi.org/10.3390/jcm10122706>
18. Chiang C-C, Schwedt TJ, Wang S-J, et al. Treatment of medication-overuse headache: A systematic review. *Cephalalgia* 2016; 36(4): 371-386. doi: 10.1177/0333102415593088
19. Riederer F, Marti M, Luechinger R et al. Grey matter changes associated with medication-overuse headache: correlations with disease related disability and anxiety. *World J Biol Psychiatry* 2012; 13(7): 517-525. <https://doi.org/10.3109/15622975.2012.665175>
20. Lai T-H, Chou K-H, Fuh J-L, et al. Gray matter changes related to medication overuse in patients with chronic migraine. *Cephalalgia* 2016; 36(14): 1305-1398. <https://doi.org/10.1177/0333102416630593>
21. Stankewitz A, Schulz E, May A. Neuronal correlates of impaired habituation in response to repeated trigemino-nociceptive but not to olfactory input in migraineurs: an fMRI study. *Cephalalgia* 2012; 33(4): 256-265. doi: 10.1177/0333102412470215
22. Niddam DM, Lai K-L, Tsai S-Y et al. Brain metabolites in chronic migraine patients with medication overuse headache. *Cephalalgia* 2020; 40(8): 851-862. <https://doi.org/10.1177/0333102420908579>
23. Viana M, Bottiroli S, Sances G, et al. Factors associated to chronic migraine with medication overuse: A cross-sectional study. *Cephalalgia* 2018; 38(14): 2045-2057. doi: 10.1177/0333102418761047
24. Hagen K, Linde M, Steiner TJ et al. Risk factors for medication-overuse headache: An 11-year follow-up study. *The Nord-Trøndelag Health Studies. Pain* 2012; 153: 56-61. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.08.018>
25. Lampl C, Thomas H, Tassorelli C, et al. Headache, depression and anxiety: associations in the Eurolight project. *J Headache Pain* 2016; 17: 59. doi: 10.1186/s10194-016-0649-2
26. Bendtsen L, Munksgaard SB, Tassorelli C, and the COMOESTAS Consortium. Disability, anxiety and depression associated with medication-overuse headache can be considerably reduced by detoxification and prophylactic treatment. Results from a multicentre, multinational study (COMOESTAS project). *Cephalalgia* 2014; 34(6): 426-433. doi: 10.1177/0333102413515338
27. Park H-K, Chu MK, Oh S-Y et al. Interim analysis of the registry for load and management of medication overuse headache (RELEASE): A multicenter, comprehensive medication overuse headache registry. *Cephalalgia* 2022; 42(6): 455-465. <https://doi.org/10.1177/03331024211057184>
28. Westergaard ML, Glümer C, Hansen EH, et al. Medication overuse, healthy lifestyle behavior and stress in chronic headache: Results from a population-based representative survey. *Cephalalgia* 2016; 36(1): 15-28. doi: 10.1177/0333102415578430
29. Ваганова ЮС, Амелин АВ, Готовчиков АА, Тимофеева АА, Ляшок ПА, Соколов АЮ и др. Клинические особенности пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью. *Росс Журн Боли* 2019; 17(3): 22-28.
Vaganova IS, Amelin AV, Gotovchikov AA, Timofeeva AA, Lyashok PA, Sokolov AI. Clinical characteristics of patients with medication overuse headache. *Russian J of Pain* 2019; 17(3): 22-28. [In Russian].
30. Nielsen M, Carlsen LN, Munksgaard SB et al. Complete withdrawal is the most effective approach to reduce disability in patients with medication-overuse headache: a randomized controlled open-label trial. *Cephalalgia* 2019; 39(7): 863-872. <https://doi.org/10.1177/0333102419828994>
31. Hagen K, Jensen R, Bøe MG et al. Medication overuse headache: A critical review of end points in recent follow-up studies. *J Headache Pain* 2010; 11: 373-377. doi: 10.1007/s10194-010-0221-4
32. Evers S, Jensen R. Treatment of medication-overuse headache — guideline of EFNS headache panel. *Eur J Neurol* 2011; 18(9): 1115-21. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03497.x.
33. Pensato U, Baraldi C, Favoni V et al. Detoxification vs non-detoxification before starting an anti-CGRP monoclonal antibody in medication overuse headache. *Cephalalgia* 2022; 42(7): 645-653. <https://doi.org/10.1177/03331024211067791>
34. Carlsen LN, Munksgaard SB, Jensen RH, et al. Complete detoxification is the most effective treatment of medication-overuse headache: A randomized controlled open-label trial. *Cephalalgia* 2018; 38(2): 225-236. doi: 10.1177/0333102417737779
35. Munksgaard SB, Bendtsen L, Jensen RH. Detoxification of medication-overuse headache by a multidisciplinary treatment programme is highly effective: a comparison of two consecutive treatment methods in an open-label design. *Cephalalgia* 2012; 32: 834-844. <https://doi.org/10.1177/0333102412451363>
36. Rabe K, Pageler L, Gaul C et al. Prednisone for the treatment of withdrawal headache in patients with medication overuse headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2013; 33: 202-207. <https://doi.org/10.1177/0333102412462638>
37. Andrasik F, Grazi L, Usai S et al. Disability in chronic migraine with medication overuse. Treatment effects through 5 years. *Cephalalgia* 2010; 30: 610-614. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2009.01932.x>
38. Сорокина НД, Перцов СС, Савин ЛА, и др. Эффекты транскраниальной магнитной и электростимуляции в терапии болевого синдрома при мигрени и головной боли напряжения. *Росс Журн Боли* 2022; 20(3): 62-68.
Sorokina ND, Pertsov SS, Savin LA, et al. Effects of neuromodulation of electro- and magnetic neurostimulation in the treatment of pain syndrome in migraine and tension headache. *Russian Journal of Pain*. 2022; 20(3): 62-68. [In Russian]. <https://doi.org/10.17116/pain20222003162>
39. Noser AE, Klages KL, Gamwell KL et al. A systematic evaluation of primary headache management apps leveraging behavior change techniques. *Cephalalgia* 2022; 42(6): 510-523. <https://doi.org/10.1177/03331024211053572>
40. Lauritsen CG, Silberstein SD. Rationale for electrical parameter determination in external trigeminal nerve stimulation (eTNS) for migraine: A narrative review. *Cephalalgia* 2019; 39(6): 750-760. <https://doi.org/10.1177/0333102418796781>
41. Bøe MG, Thortveit E, Vatne A, et al. Chronic headache with medication overuse: long-term prognosis after withdrawal therapy. *Cephalalgia* 2017; 37(13): 1215-1221. <https://doi.org/10.1177/0333102416672493>
42. Katsarava Z, Muessig M, Dzanidze A et al. Medication overuse headache: rates and predictors for relapse in a 4-year prospective study. *Cephalalgia* 2005; 25: 12-15. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2004.00789.x>
43. Zidverk-Trajkovic JJ, Pekmezovic T, Jovanovic Z et al. Long-term predictors of remission in patients treated for medication-overuse headache at a specialized headache center: A prospective cohort study. *Cephalalgia* 2018; 38(2): 265-273. <https://doi.org/10.1177/0333102416683918>
44. Diener H-C, Dodick D, Evers S et al. Pathophysiology, prevention, and treatment of medication overuse headache. *Lancet Neurol*. 2019; 18(9): 891-902. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30146-2

DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-3-181-195

УДК 616.127-007.61-036-07

EDN: GGLHPG



Е.В. Резник^{*1,2}, Т.Л. Нгуен¹, М.С. Дикаева¹,
И.О. Сиренова³, А.В. Саликов³, О.В. Гаврилова²,
Е.Н. Платонова², Г.Н. Голухов²

¹— ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия²— ГБУЗ ГКБ № 31 ДЗМ, Москва, Россия³— ГБУЗ ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ, Москва, Россия

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ТЕЧЕНИЯ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

E.V. Reznik^{*1,2}, T.L. Nguyen¹, M.S. Dikaeva¹,
I.O. Sirenova³, A.V. Salikov³, O.V. Gavrylova²,
E.N. Platonova², G.N. Golukhov²

¹— Pirogov Russian national research medical University of the Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia²— City Clinical Hospital № 31 of Healthcare Department of Moscow, Moscow, Russia³— City Clinical Hospital n.a. V.M. Buyanova of Healthcare Department of Moscow, Moscow, Russia

Features of Diagnostics and Course of Hypertrophic Cardiomyopathy in Real Clinical Practice

Резюме

Введение и цель. Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) характеризуется наличием утолщения стенки левого желудочка (ЛЖ), не связанного с увеличением постнагрузки (артериальной гипертензией и стенозом устья аорты). В большинстве случаев ГКМП обусловлена мутациями в генах саркомерных белков и наследуется по аутосомно-доминантному механизму. В ряде случаев ГКМП может быть обусловлена накоплением в миокарде таких веществ, как амилоид, гликоген и др. Целью нашей работы стало проанализировать особенности диагностики и течения ГКМП в реальной клинической практике. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ медицинской документации 80 пациентов (56,3 % мужчин) с ГКМП, диагностированной в многопрофильном стационаре г.Москвы в период с 2007 по 2021 год. Диагноз ГКМП у всех пациентов был установлен на основании данных эхокардиографии. Медиана (здесь и далее в скобках указаны 25- и 75-процентили) возраста составила 57 (48,5; 63) лет. Продолжительность госпитализации составила 8 (6; 12,5) дней. **Результаты.** Причиной госпитализации являлись синдром стенокардии у 35 %, подозрение на острый коронарный синдром у 16,3 %, пароксизм фибрилляции предсердий (ФП) у 11,3 %, другие нарушения ритма у 2,5 %, декомпенсация хронической сердечной недостаточности у 11,3 %, обмороки у 7,5 %, гипертонический криз у 3,8 %, необходимость проведения коронароангиографии у 3,8 %, постановки электрокардиостимулятора у 2,5 %, имплантации кардиовертера-дефибрилятора у 1,2 %, медицинского освидетельствования для решения вопроса о годности к военной службе у 1,2 %, острое нарушение мозгового кровообращения у 1,2 %, гипотония у 1,2 %, лекарственная брадикардия у 1,2 % пациентов. До анализируемой госпитализации инфаркт миокарда в анамнезе был диагностирован у 15 %, артериальная гипертензия — у 53,8 %, хроническая сердечная недостаточность — у 77,6 %, хроническая болезнь почек — у 21,3 % пациентов. Толщина стенки ЛЖ $\geq 1,5$ см выявлена у 91,2 %. Симметричная форма гипертрофии ЛЖ имела место у 22,1 %, апикальная — у 5,2 %, гипертрофия папиллярной мышцы — у 1,3 %, ассиметричная гипертрофия межжелудочковой перегородки — у 71,4 % пациентов. Постоянная обструкция выносящего тракта ЛЖ (ОВТ ЛЖ) выявлена у 62,8 % (9,0 % пациентов была выполнена септальная редукция в анамнезе), преходящая ОВТ ЛЖ — у 1,3 %, неструктивная ГКМП — у 35,9 %. Фракция выброса (ФВ) ЛЖ (по Симпсону) составила 63 (55-70)%, ХСН со сниженной ФВ ЛЖ <40 % выявлена у 3,8 %, с умеренно сниженной ФВ ЛЖ (40-49 %) — у 5 %, с сохраненной ФВ ЛЖ — у 68,8 % пациентов. У 47,5 % имело место переднесистолическое движение передней створки митрального клапана, у 7,14 % описано пролабирование передней створки митрального клапана. Митральная

^{*}Контакты: Елена Владимировна Резник, e-mail: elenaresnik@gmail.com^{*}Contacts: Elena V. Reznik, e-mail: elenaresnik@gmail.comORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7479-418X>

регургитация зарегистрирована у 75 % пациентов. Фибрилляцией предсердий (ФП) страдали 45 % пациентов с ГКМП: постоянной формой 15 %, пароксизмальной 23,8 %, персистирующей 6,2 % пациентов. За время госпитализации желудочковая тахикардия зарегистрирована у 7,5 %, наджелудочковая тахикардия — у 3,8 %. Нарушения проводимости отмечены у 36,3 % пациентов, из них атриовентрикулярная блокада у 6,3 %, блокада правой ножки пучка Гиса у 21,3 %, левой ножки — у 15 %, синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта — у 1,3 %. Имплантация электрокардиостимулятора в анамнезе была у 5 %, в том числе в связи с приступами Морганьи–Эдамса–Стокса — у 3,8 % пациентов. За время наблюдения, медиана которого составила 87 (интерквартильный размах 45–131,5) месяцев, умерло 13,8 % пациентов с ГКМП. У умерших пациентов достоверно чаще встречалась ОВТ ЛЖ (у умерших 100 %, у живых 58,2 %, $p = 0,006$) и ФП (у умерших 72,7 %, у живых 40,6 %, $p = 0,047$). Генетическое тестирование и исключение фенокопий ГКМП не было проведено во время госпитализации и не было рекомендовано ни одному больному. **Заключение.** В реальной клинической практике в большинстве случаев проводится лишь фенотипическая диагностика ГКМП по данным эхокардиографии, не проводится скрининг на генетические мутации и инфильтративные заболевания сердца, фенотипически неотличимые от ГКМП. Необходимо широкое внедрение генетического тестирования и скрининга на инфильтративные заболевания сердца для своевременной диагностики патологии, требующей назначения специфической патогенетической терапии для улучшения прогноза пациентов.

Ключевые слова: инфильтративные заболевания сердца, гипертрофическая кардиомиопатия, хроническая сердечная недостаточность, фенокопии, генетика, вторичная ГКМП, амилоидоз, болезнь Фабри

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 10.07.2022 г.

Принята к публикации 15.02.2023 г.

Для цитирования: Резник Е.В., Нгуен Т.Л., Дикаева М.С. и др. ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ТЕЧЕНИЯ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ. Архив внутренней медицины. 2023; 13(3): 181-195. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-3-181-195. EDN: GGLHPG

Abstract

Introduction and purpose. Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is characterized by left ventricular (LV) wall thickening not associated with increased afterload (hypertension and aortic stenosis), is usually caused by mutations in sarcomeric protein genes, and is inherited in an autosomal dominant manner. Unlike HCM, myocardial hypertrophy in its phenocopies is associated with the accumulation of substances such as amyloid, glycogen, etc. in the myocardium. The aim of our work was to analyze the features of the diagnosis and course of HCM in real clinical practice. **Material and methods.** A retrospective analysis of medical records of 80 patients (56.3 % of men) discharged with a diagnosis of HCM from a multidisciplinary hospital in Moscow in the period from 2007 to 2021 was carried out. The diagnosis of HCM in all patients was established on the basis of echocardiography data. The median age (25th and 75th percentiles are indicated in brackets) was 57 (48.5; 63) years. The duration of hospitalization was 8 (6; 12.5) days. **Results.** The reason for hospitalization was angina syndrome in 35 %, suspicion of acute coronary syndrome in 16.3 %, paroxysmal atrial fibrillation (AF) in 11.3 %, decompensation of chronic heart failure in 11.3 %, syncope in 7.5 %, hypertensive crisis in 3.8 %, coronary angiography in 3.8 %, pacemaker implantation in 2.5 %, consultation with an arrhythmologist in 2.5 %, implantation of a cardioverter-defibrillator in 1.2 %, medical examination to resolve the issue of fitness for military service in 1.2 %, acute cerebrovascular accident in 1.2 %, hypotension in 1.2 %, drug bradycardia in 1.2 % of patients. Before hospitalization, a history of myocardial infarction was diagnosed in 15 %, arterial hypertension — in 53.8 %, chronic heart failure — in 77.6 %, chronic kidney disease — in 21.3 % of patients. Prior to the analyzed hospitalization, a history of myocardial infarction was diagnosed in 15 %, arterial hypertension in 53.8 %, chronic heart failure in 77.6 %, chronic kidney disease in 21.3 % of patients. LV wall thickness ≥ 1.5 cm was detected in 91.2 %, symmetrical form of hypertrophy — 22.1 %, apical — 5.2 %, papillary muscle hypertrophy — 1.3 %, interventricular septum — 71.4 % of patients. Permanent obstruction of the LV outflow tract (LVOTO) was detected in 62.8 % (9.0 % of patients had a history of septal reduction), transient LVOTO — in 1.3 %, non-obstructive HCM — in 35.9 %. The ejection fraction (EF) of the LV (according to Simpson) was 63 (55-70) %, CHF with reduced LV EF < 40 % was detected in 3.8 %, with a moderately reduced LV EF (40-49 %) — in 5 %, with preserved LV EF — in 68.8 % of patients. Anterior systolic movement of the anterior leaflet of the mitral valve occurred in 47.5 %, prolapse of the anterior leaflet of the mitral valve was described in 7.14 %. Mitral regurgitation was registered in 75 % of patients. 45 % of patients with HCM suffered from AF: permanent 15 %, paroxysmal 23.8 %, persistent 6.2 % of patients. During hospitalization, ventricular tachycardia was registered in 7.5 %, supraventricular tachycardia — 3.8 %, conduction disturbances were noted in 36.3 % of patients, of which atrioventricular block in 6.3 %, blockade of the right bundle branch block in 21.3 %, left bundle branch block in 15 %, and Wolff-Parkinson-White syndrome in 1.3 %. Implantation of a pacemaker in history was in 5 %, including in connection with Morgagni-Adams-Stokes attacks — in 3.8 % of patients. During a median follow-up of 87 (interquartile range 45–131.5) months, 13.8 % of patients with HCM died. In deceased patients, LVOTO was significantly more common (in the dead 100 %, in the living 58.2 %, $p = 0.006$) and AF (in the dead 72.7 %, in the living 40.6 %, $p = 0.047$). Genetic testing and exclusion of HCM phenocopies was not performed during hospitalization and was not recommended for any patient. **Conclusion.** In real clinical practice, in most cases, only phenotypic diagnosis of HCM is carried out according to echocardiography, and screening for genetic mutations and HCM phenocopies is not performed. It is necessary to widely introduce genetic testing and screening for HCM phenocopies for the timely diagnosis of pathology that requires the appointment of specific pathogenetic therapy to improve the prognosis of patients.

Key words: infiltrative heart disease, hypertrophic cardiomyopathy, chronic heart failure, phenocopies, genetics, secondary HCM, amyloidosis, Fabry disease

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 10.07.2022

Accepted for publication on 15.02.2023

For citation: Reznik E.V., Nguyen T.L., Dikaeva M.S. et al. Features of Diagnostics and Course of Hypertrophic Cardiomyopathy in Real Clinical Practice. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(3): 181-195. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-3-181-195. EDN: GGLHPC

ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭХОКГ — эхокардиография, NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида, вч-Тн — высокочувствительный тропонин, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, КАГ — коронароангиография, АГ — артериальная гипертензия, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ОВТ ЛЖ — обструкция выносящего тракта ЛЖ

Введение

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) является наиболее распространенным генетическим сердечно-сосудистым заболеванием во всем мире с распространенностью 1 на 500 человек в общей популяции [1]. Это патология сердца, которая характеризуется наличием необъяснимой гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) при отсутствии других сердечных или некардиальных состояний, которые могли бы привести к ее развитию [1]. На ГКМП, обусловленную мутациями в генах, кодирующих белки саркомера или связанные с ним, приходится более половины всех случаев заболевания [1]. Было идентифицировано более 1500 мутаций как минимум в 15 генах, кодирующих белки саркомера [1].

Критерием диагноза ГКМП у взрослых является увеличение толщины стенки ЛЖ в одном или более сегментах ≥ 15 мм (определяемое любым визуализирующим методом — ЭхоКГ/МРТ/КТ), которая не объясняется исключительно увеличением нагрузки давлением [1]. В ряде случаев ГКМП может быть атипичной, проявляться менее выраженной ГЛЖ, концентрической ГЛЖ, апикальной гипертрофией, обструкцией выносящего отдела левого желудочка с переднесистолическим движением передней створки митрального клапана, при этом высокий риск внезапной смерти сохраняется [1]. В ряде случаев достаточно трудно провести дифференциальную диагностику ГКМП с гипертоническим или спортивным сердцем.

Кроме того, выраженное утолщение стенки ЛЖ может быть при ряде инфильтративных заболеваний сердца, которые называют фенокопиями ГКМП. Они включают различные расстройства, такие как нарушения накопления гликогена, мукополисахаридозы, амилоидозы, болезнь Фабри и др. [1–3]. ГКМП и её фенокопии отличаются не только патогенезом гипертрофии, но и клиническими особенностями, течением и прогнозом, в связи с чем в реальной клинической практике диагноз ГКМП должен быть не только клиническим, но и «молекулярно-генетическим».

Цель работы — проанализировать особенности диагностики и течения ГКМП в реальной клинической практике.

Материал и методы

Проведено одномоментное поперечное исследование с проспективным компонентом. Проанализированы все случаи диагностики ГКМП по результатам

электронной базы данных многопрофильного стационара за период с 2007 по 2021 год и медицинская документация указанных 80 пациентов (43,7 % женщин, 56,3 % мужчин) с ГКМП. Диагноз ГКМП был установлен на основании эхокардиографических (ЭхоКГ) данных. В качестве диагностических критериев ГКМП использовали максимальную толщину стенки ЛЖ в диастолу ≥ 15 мм, необъяснимую аномальной пред- и постнагрузкой [4], или толщину стенки ЛЖ в диастолу ≥ 13 мм у родственников лиц с ГКМП или у лиц с положительным генотипом [5].

Медиана возраста пациентов с ГКМП составила 57 (здесь и далее в скобках представлен интерквартильный размах 48,5; 63) лет. Среди пациентов с ГКМП несколько преобладали мужчины — 56,3 % ($n=45$). Причины госпитализации у больных с ГКМП были разнообразны, в том числе синдром стенокардии у 28 (35 %), острый коронарный синдром у 13 (16,3 %), пароксизм фибрилляции предсердий (ФП) у 9 (11,3 %), декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ХСН) у 9 (11,3 %), синкопэ и предобморочные состояния у 6 (7,5 %) пациентов (Рисунок 1).

Был проведен ретроспективный анализ результатов ЭхоКГ исследований, выполненных высококвалифицированными специалистами на ультразвуковых аппаратах экспертного класса. Все измерения ЛЖ были выполнены в соответствии с рекомендациями Американского Общества эхокардиографии. Фракция выброса (ФВ) ЛЖ измерялась с использованием метода дисков («модифицированного метода Симпсона»). Обструкцию выносящего тракта (ОВТ) ЛЖ диагностировали с помощью доплерэхокардиографии при значениях максимального (пикового) градиента давления в выносящем тракте левого желудочка ≥ 30 мм рт.ст. в покое или при проведении провокационных проб. Асимметричная септальная ГКМП диагностировалась при толщине межжелудочковой перегородки (МЖП) ≥ 15 мм и отношения толщины МЖП к задней стенке ЛЖ $\geq 1,3$ [1]. Апикальная ГКМП диагностировалась при гипертрофии ЛЖ, ограниченной верхушкой ЛЖ [1]. Изображения для измерения папиллярных мышц были получены из парастеральной проекции по короткой оси. Максимальные диаметры передне-латеральной и задне-медиальной папиллярных мышц измеряли на среднем уровне парастеральной проекции по короткой оси в конце диастолы. Горизонтальный диаметр измеряли параллельно линии, проведенной между центром полости ЛЖ и папиллярной мышцей в месте прикрепления к стенке ЛЖ, а вертикальный диаметр измеряли перпендикулярно линии, описанной выше.



Рисунок 1.
Причины
госпитализации
у больных с ГКМП

Примечание:
ОКС — острый коронарный синдром,
ФП — фибрилляция предсердий,
ХСН — хроническая сердечная недостаточность,
КАГ — коронарная ангиография,
ЭКС — электрокардиостимулятор,
ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения,
ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор

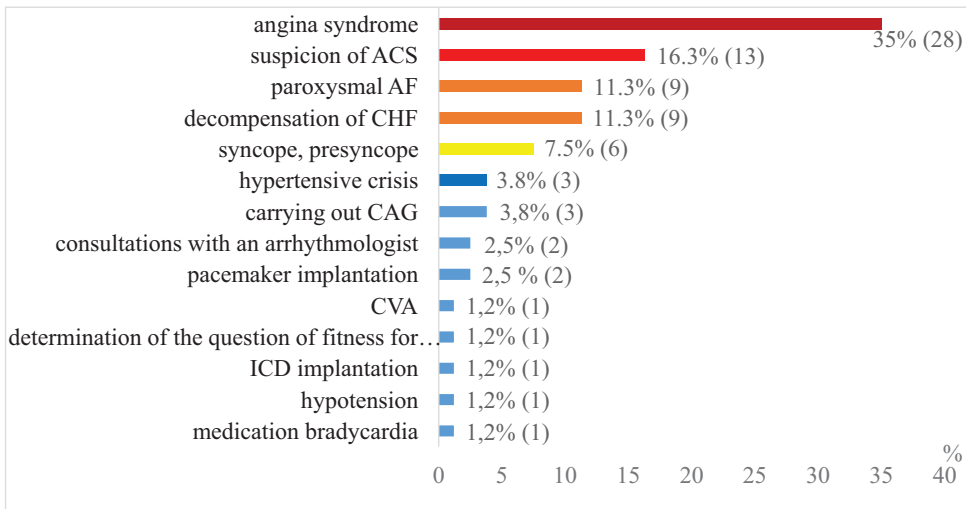


Figure 1.
Reasons for
hospitalization in
patients with HCM

Note:
ACS — acute coronary syndrome,
AF — atrial fibrillation,
CHF — chronic heart failure,
CAG — coronary angiography,
CVA — acute cerebrovascular accident,
ICD — implantable cardioverter-defibrillator

В соответствии с критериями Кобаши, гипертрофия папиллярных мышц определялась диаметром ≥ 11 мм по крайней мере одной папиллярной мышцы в горизонтальном или вертикальном направлении или в обоих направлениях [5]. Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) рассчитывали неинвазивно по данным трансторакальной эхокардиографии по пиковой скорости трикуспидальной регургитации с учетом диаметра нижней полой вены и ее коллабирования на вдохе. Легочную гипертензию диагностировали при значениях данного показателя >30 мм рт.ст.

Были проанализированы все доступные электрокардиограммы (ЭКГ), оценены критерии Корнелла, индекс Соколова-Лайона и вольтаж зубцов ЭКГ. Низким считался вольтаж в отведениях от конечностей <5 мм или в прекардиальных <10 мм [2]. Комплексы QRS желудочкового происхождения, артефакты из анализа исключались.

Для оценки функционального состояния почек была рассчитана скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI. Проведена оценка наличия и степени выраженности протеинурии по результатам общего анализа мочи. Учитывались данные результатов лабораторного исследования, проведенных во время и до индексной госпитализации.

Клинико-инструментальным критерием хронической болезни почек (ХБП) являлось стойкое снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² и/или маркеров повреждения почек в течение 3 месяцев и более. Уровень N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP), тропонина в сыворотке крови, экскрецию альбумина с мочой не определяли по техническим причинам.

Генетического тестирования и исключения фенотипов ГКМП в реальной клинической практике не было проведено ни у 1 больного. В рамках научно-исследовательской работы кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ в 2020-2022 году 55 пациентам с ГЛЖ (в том числе 5 (9,1%) из проанализированных выше пациентов) было проведено генетическое тестирование для исключения фенотипов ГКМП.

Прогноз пациентов был оценен при телефонном контакте и при анализе доступной медицинской документации через 87 (45-131,5) месяцев. Конечной точкой являлась смерть от всех причин.

Статистическая обработка проводилась с помощью программы SPSS 26. Поскольку часть полученных данных не подчинялась закону нормального распределения, применяли непараметрические методы.

Центральная тенденция и дисперсия признака представлены как медиана и интерквартильный размах. Оценку межгрупповых различий в двух независимых группах проводили с помощью критерия Манна-Уитни. При анализе качественных данных определяли абсолютную и относительную частоту для каждого значения признака. При сравнении относительных частот признака в двух группах и коэффициентов корреляций производилась проверка гипотез об их равенстве с помощью двустороннего критерия статистической значимости. Для сопоставления групп по качественному признаку использовали критерий хи-квадрат (метод максимального правдоподобия). Выживаемость больных исследовали методом построения кривых выживаемости Каплана-Мейера. Статистически значимым считался уровень $p < 0,05$.

Результаты

За период с 2007 по 2021 гг. в одном из многопрофильных стационаров г. Москвы ГКМП была диагностирована у 80 из 560901 госпитализированных пациентов (0,0143 %; 14,3/100000 человек/год; 1:6993 госпитализированных в год). Все пациенты с ГКМП были выписаны из кардиологического отделения (Таблица 1).

При поступлении в стационар жалобы на ангинозную боль/тяжесть за грудиной описаны у 44 (55 %) пациентов с ГКМП, одышку — у 41 (51,3 %), слабость и/или утомляемость — у 30 (37,5 %), сердцебиение, перебои в работе сердца — у 25 (31,3 %), обмороки/предобморочные состояния — у 10 (12,5 %), отеки нижних конечности — у 7 (8,8 %) пациентов.

В анамнезе у 12 (15 %) был указан ранее диагностированный инфаркт миокарда (ИМ), из них у 6 (50 %) без значимых стенозов коронарных артерий при коронароангиографии, у 3 (3,8 %) с доказательным стенозом коронарных артерий, из них у 2 (2,5 %) проводилось стентирование инфаркт-связанной артерии.

В анамнезе у 43 (53,8 %) пациентов имела место артериальная гипертензия (АГ): у 6 (7,5 %) пациентов — 1 степени, у 9 (11,3 %) — 2 степени, у 28 (35 %) — 3 степени. При госпитализации у 1 (1,3 %) больных была выявлена артериальная гипотензия.

Сахарный диабет (СД) 2 типа был в анамнезе у 14 (17,5 %) больных с ГКМП, нарушение толерантности к глюкозе было выявлено при госпитализации у 10 (12,5 %) пациентов.

ХСН была указана в диагнозе у 62 (77,6 %) пациентов с ГКМП. У 71,1 % пациентов был II и III функциональный класс (ФК) по New-York Heart Association (NYHA) и у 61,8 % — ПА стадия ХСН по классификации Стражеско-Василенко. Из признаков ХСН гидроторакс выявлен у 5 (8,1 %) пациентов, из них у 3 (4,8 %) — правосторонний, у 2 (3,2 %) — двусторонний гидроторакс, гепатомегалия — у 7 (11,3 %), асцит — у 1 (1,6 %) пациентов.

При ЭхоКГ толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) составила 1,8 (1,4-2,3) см, базального сегмента МЖП — 2,06 (1,8-2,3) см, задней стенки ЛЖ — 1,4 (1,2-1,6) см. Толщина МЖП и/или задней стенки ЛЖ $> 1,5$ см выявлена у 91,2 % пациентов с ГКМП. Симметричная

форма ГКМП — у 22,1 %, апикальная форма — у 5,2 %, гипертрофия папиллярных/ой мышц/ы у 1,3 %, гипертрофия МЖП у 71,4 % пациентов. Обструктивная ГКМП диагностирована у 64,1 % (в т.ч. скрытая обструкция выносящего тракта ЛЖ (ОВТ ЛЖ) выявлена у 1,3 %), необструктивная — у 35,9 % больных с ГКМП. У 9,0 % пациентов была операция септальной редукции в анамнезе. Медиана максимального градиента давления в ВТ ЛЖ у больных с ОВТ ЛЖ составила 53 (28-105) мм рт.ст., среднего градиента давления в ВТ ЛЖ — 30 (15-49) мм рт.ст. Переднезадний размер левого предсердия составил 4,5 (4,0-5,2) см, его объем — 102,5 (63-140) мл, площадь правого предсердия — 16 (14,5-22,5) см². Конечного-диастолический размер ЛЖ составил 4,3 (4,0-4,8) см, его конечного-диастолический объем — 80 (70-100) мл. ФВ ЛЖ составила 63 (55-70) %. ХСН со сниженной ФВ ЛЖ < 40 % диагностирована у 3 (3,8 %), с умеренно сниженной — у 4 (5 %), с сохраненной ФВ (ХСНсФВ) — у 55 (68,8 %) пациентов (Рисунок 2).

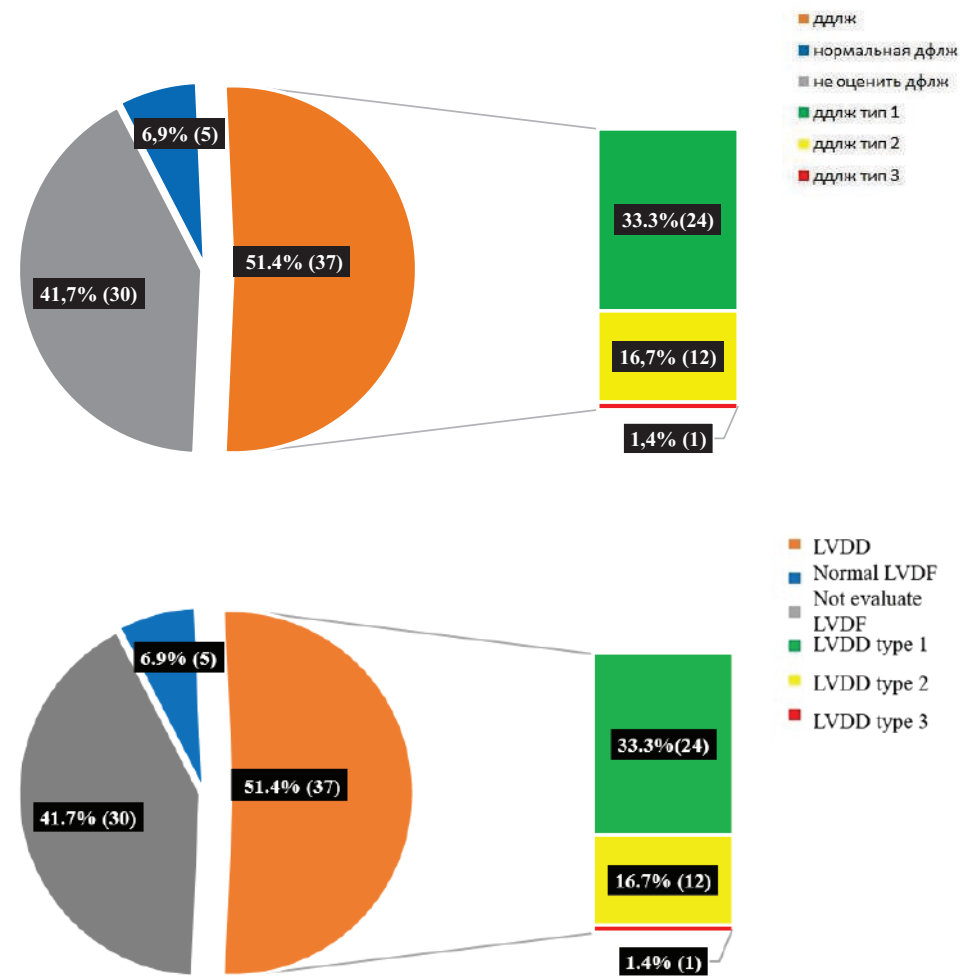
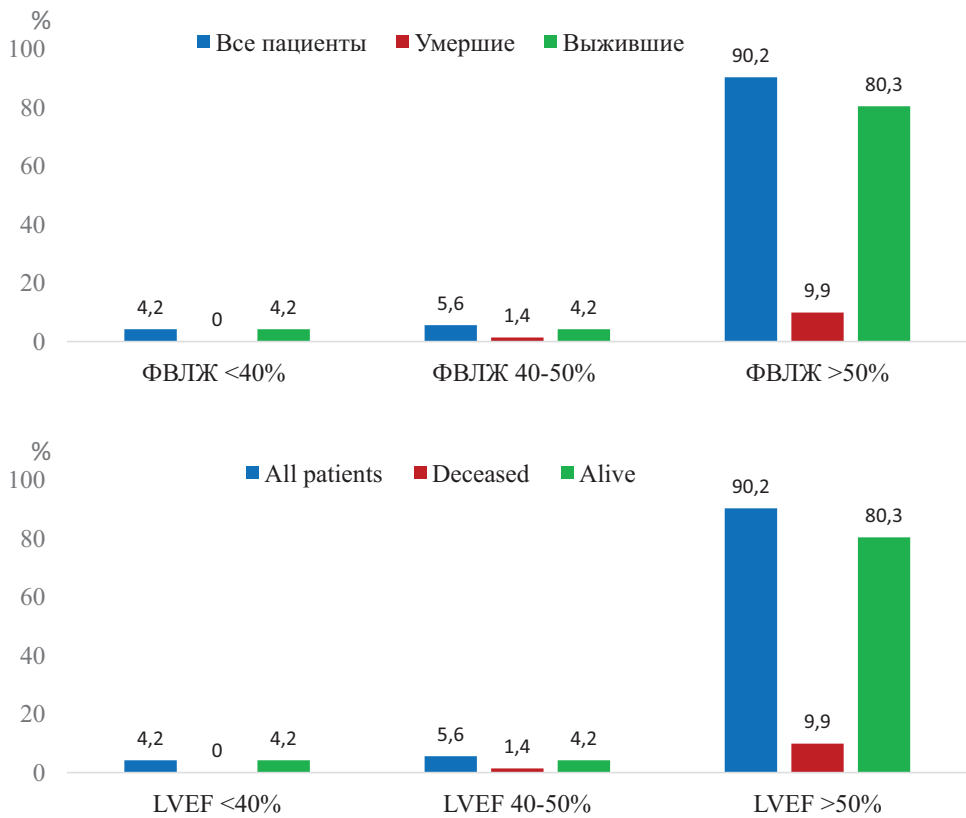
У 38 (47,5 %) пациентов имело место переднесистолическое движение МК, у 7,14 % описан пролапс МК. Вторичная митральная регургитация зарегистрирована у 60 (75 %) пациентов.

Таблица 1. Частота диагностики ГКМП в многопрофильном стационаре за период с 2007 до 2021 г.

Table 1. Frequency of diagnosing HCM in a multidisciplinary hospital for the period from 2007 to 2021

Год/ Year	Количество пролеченных в стационаре больных/ Number of patients treated in hospital	Количество больных с диагнозом ГКМП/ Number of patients diagnosed with HCM	% больных с диагнозом ГКМП из числа пролеченных в стационаре/ % of patients diagnosed with HCM among those treated in a hospital	Частота диагностики ГКМП/100 тыс. чел/год/ HCM diagnostic frequency/100 thousand people/year
2007	20212	6	0,0297	29,70
2008	26134	5	0,0191	19,10
2009	30268	6	0,0198	19,82
2010	28855	8	0,0277	27,72
2011	30569	4	0,0131	13,09
2012	29720	5	0,0168	16,82
2013	30078	6	0,0199	19,95
2014	39735	3	0,0076	7,55
2015	42024	9	0,0214	21,42
2016	46047	4	0,0087	8,69
2017	45909	4	0,0087	8,71
2018	49604	10	0,0202	20,16
2019	47027	5	0,0106	10,63
2020	45206	3	0,0066	6,64
2021	49513	2	0,0040	4,04
2007-2021	560901	80	0,0143	14,26

Примечание: ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия
Note: HCM — hypertrophic cardiomyopathy



В заключении ЭхоКГ у 13 (16,3%) пациентов описан кальциноз структур сердца: у 3 (3,8%) — только кальциноз створок митрального клапана, у 2 (2,5%) — только аортального клапана, у 8 (10%) — и митрального, и аортального клапана.

Диффузный гипокинез ЛЖ выявлен у 5 (7,2%), локальный — у 5 (7,2%), акинез выявлен у 1 (1,4%) пациента (у всех этих больных в анамнезе был указан инфаркт миокарда), у 2 (2,9%) диссинергия верхушки ЛЖ на фоне полной блокады левой ножки пучка Гиса.

Признаки легочной гипертензии выявлены у 21 (35%) пациента, среди которых было рассчитано СДЛА, у 20 (33,3%) пациентов в протоколе ЭхоКГ СДЛА не было отражено. У 14 (23,3%) больных с ГКМП степень легочной гипертензии была первой (СДЛА <50 мм рт.ст.), у 5 (8,3%) — второй (СДЛА 50–80 мм рт.ст.), у 2 (3,4%) — третьей (СДЛА >80 мм рт.ст.).

Диастолическая дисфункция ЛЖ выявлена у 37 (51,4%) пациентов с ГКМП: у 24 (33,3%) — нарушение релаксации, у 12 (16,7%) — псевдонормализация,

у 1 (1,4%) — рестрикция; у 5 (6,9%) пациентов в документации отмечена нормальная диастолическая функция. У 30 (41,7%) оценка диастолической функции ЛЖ не проводилась (Рисунок 3).

Выпот в полости перикарда был выявлен у 9 (12,5%) пациентов.

При анализе доступных ЭКГ, зарегистрированных при последней госпитализации, были выявлены voltaжные признаки ГЛЖ у 36 (48%), низкий вольтаж на ЭКГ у 1 (1,3%) пациента (Рисунок 4). Отрицательный зубец Т в грудных отведениях (часто в V2–V6) был зарегистрирован у 36 (48%) пациентов. Наличие патологического зубца Q на ЭКГ было зарегистрировано у 8 (10%) пациентов (у всех был задокументирован ИМ/ПИКС в анамнезе): у 4 (5%) в нижних отведениях, у 1 (1,3%) в боковых, у 2 (2,5%) в переднеперегородочных и верхушке ЛЖ, у 1 (1,3%) в нижних и в боковых отведениях.

ФП выявлена у 36 (45%) пациентов с ГКМП: у 12 (15%) — постоянная, у 5 (6,2%) — персистирующая, у 19 (23,8%) — пароксизмальная форма.

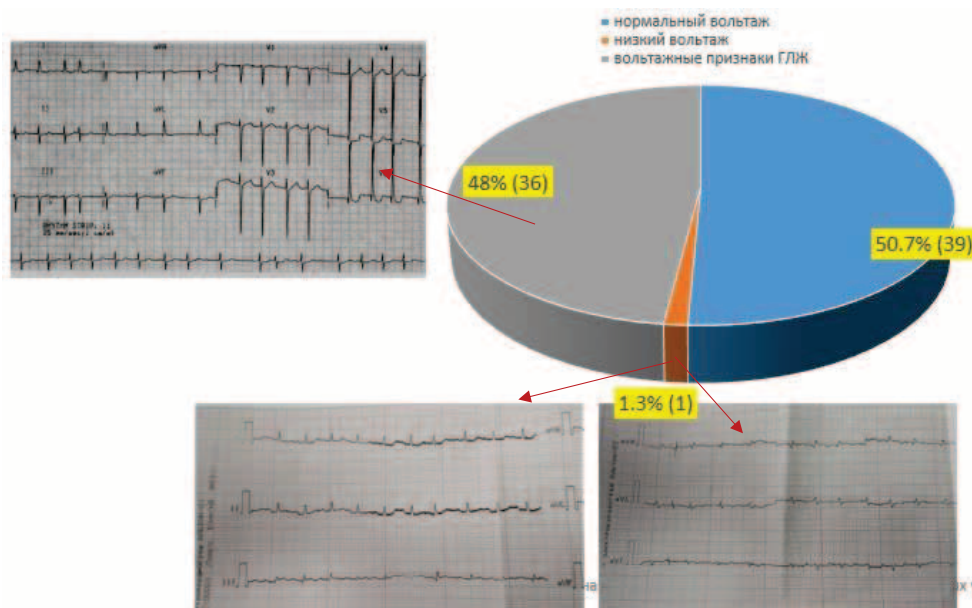


Рисунок 4.

ЭКГ у больных с ГКМП

Примечание:

ГЛЖ — гипертрофия миокарда левого желудочка

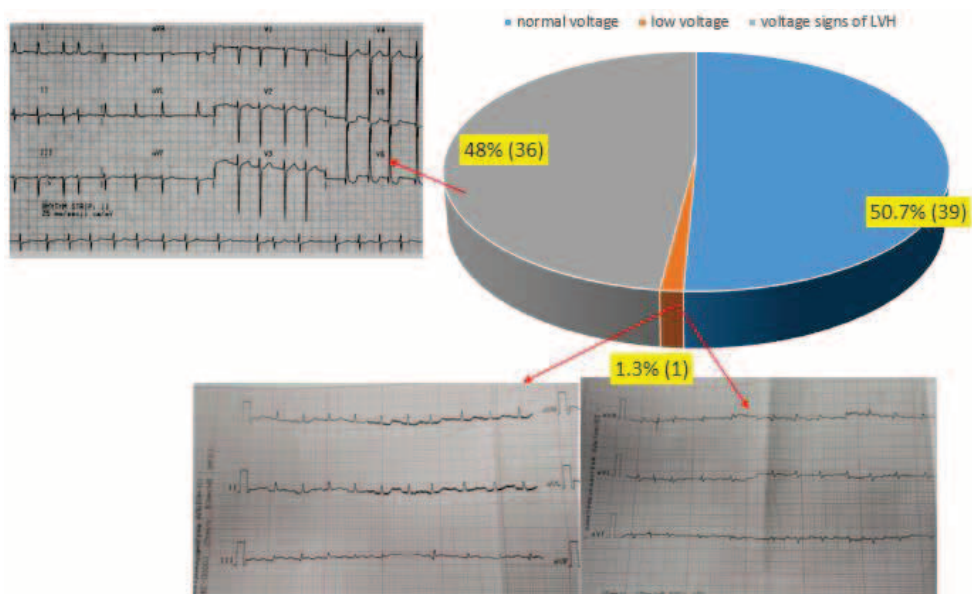


Figure 4.

ECG in patients with HCM

Note:

LVH — left ventricular hypertrophy

За время госпитализации желудочковая тахикардия была зарегистрирована у 6 (7,5 %) пациентов, из них у 4 (5 %) пациентов неустойчивая желудочковая тахикардия была зафиксирована при 24-часовом холтеровском мониторировании ЭКГ, у 2 — на ЭКГ в 12 отведениях. Наджелудочковая тахикардия выявлена у 3 (3,8 %) пациентов с ГКМП: у 2 (2,5 %) — при 24-часовом холтеровском мониторировании ЭКГ, у 1 (1,3 %) — на ЭКГ в 12 отведениях (Рисунок 5).

Нарушения проводимости выявлены у 29 (36,3 %) пациентов: атриовентрикулярная (АВ) блокада — у 6 (6,3 %) при этом у 2 (2,5 %) — I степени, у 3 (3,8 %) — III степени, блокада правой ножки пучка Гиса — у 17 (21,3 %), левой ножки пучка Гиса — у 12 (15 %) пациентов. Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта был выявлен у (1) 1,3 % пациента (Рисунок 6). Приступ Морганьи-Эдамса-Стокса указан в документации у 3 (3,8 %) больных с ГКМП. В анамнезе 4 (5 %) пациентам был имплантирован электрокардиостимулятор. Причиной имплантации являлись АВ-блокада III ст. у 3 (3,8 %) пациентов после резекции межжелудочковой перегородки, брадисистолическая постоянная форма ФП у 1 (1,3 %) пациентов.

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов с ГКМП составляла 65 (56-78,8) мл/мин/1,73 м2 (n=71). Хроническая болезнь почек имела место у 22 (31 %) больных, при этом у большинства 3а и 3б стадии. (Рисунок 7). Протеинурия выявлена у 17 (25 %

пациентов, n=68), уровень протеинурии выше 1 г/л был выявлен у 3 (4,4 %), нефротический синдром — у 1 (1,5 %) пациента с ГКМП (Рисунок 8).

Продолжительность госпитализации среди пациентов с ГКМП составила 8 (6; 12,5) суток. Через 87 (45-131,5; min 1, max 180) месяцев после выписки умерло 11 (13,8 %) пациентов. Продолжительность жизни у умерших больных от момента диагностики ГКМП составила 10 (3-12, min 0, max 17) лет.

У умерших пациентов чаще, чем у живых, имелись ОВТ ЛЖ и ФП в анамнезе ($X^2=10,09$; $p=0,006$ и $X^2=3,96$; $p=0,047$ соответственно) (Рисунок 9, 10).

Возраст, пол, выраженность и форма ГЛЖ, ФВ ЛЖ, конечно-диастолический размер и объем ЛЖ, диастолическая функция ЛЖ, размер и объем левого предсердия, степень протеинурии, СКФ, функциональный класс ХСН по NYHA, стадия ХСН (по Стражеско-Василенко), наличие артериальной гипертензии, инфаркта миокарда в анамнезе и сахарного диабета у умерших и живых пациентов достоверно не различались (Таблица 2, Рисунок 11).

55 пациентам с ГЛЖ (5 (9,1 %) из проанализированных выше пациентов) было проведено генетическое тестирование для исключения фенкопий ГКМП. Из них у 12 (21,8 %) пациентов были выявлены мутации генов белков саркомера (истинная ГКМП), у 1 (1,8 %) — мутация гена транстиретина (ATTR-амилоидоз).

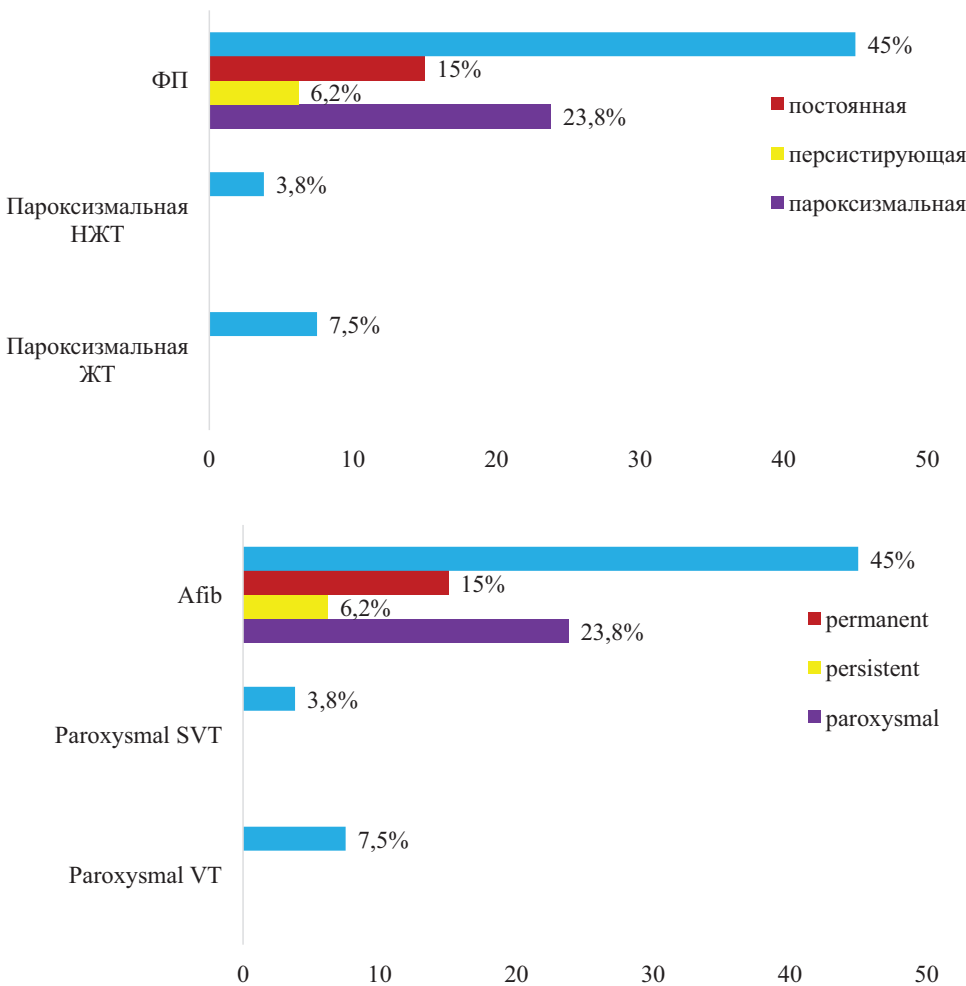


Рисунок 5.
Нарушения ритма у больных с ГКМП
Примечание:
ФП — фибрилляция предсердий, НЖТ — наджелудочковая тахикардия, ЖТ — желудочковая тахикардия

Figure 5.
Arrhythmias in patients with HCM
Note:
Afib — atrial fibrillation, SVT — supraventricular tachycardia, VT — ventricular tachycardia

Обсуждение

Согласно опубликованным данным, случаи ГКМП были диагностированы в 122 странах. Этой патологией страдает примерно 20 млн человек во всем мире, что значительно превышает ранее предполагавшееся количество больных. Около 90 % случаев ГКМП являются не диагностированными [1].

В нашем многопрофильном стационаре в период с 2007 по 2021гг частота выявления ГКМП составила 14,26 на 100 тыс. человеко-лет. Аналогичной статистической информации на сайте Федеральной государственной статистики Российской Федерации и в доступной литературе найти не удалось. В Rochesterском эпидемиологическом проекте (Миннесота, США) в период с 1984 по 2016гг выявляемость ГКМП составила 8,0/100 тыс. человеко-лет [6]. Различия могут быть обусловлены малой выборкой нашего исследования и включением только госпитализированных пациентов. Учитывая распространенность ГКМП в общей популяции составляет 1 на 500 человек, большое количество случаев ГКМП не диагностировано в реальной клинической практике [1].

Отличительной особенностью ГКМП является неоднородность клинических проявлений, варьиру-

ющая от бессимптомного течения до тяжелой ХСН и внезапной сердечной смерти. Типичными морфологическими признаками ГКМП являются гипертрофия, повреждение кардиомиоцитов и фиброз миокарда [1]. При этом заболевании нарушается обмен кальция в миокарде, неэффективно используется энергия и развивается микрососудистая дисфункция. В нашем исследовании и по литературным данным, это сопровождается нарушением локальной и снижением глобальной сократимости, нарушением диастолической функции ЛЖ, недостаточностью клапанного аппарата сердца, нарушениями ритма и проводимости, ХСН (у 77,6 %, в т.ч. ХСНсФВ у 68,8 % пациентов) [1,5].

В клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов в качестве обязательного критерия диагностики ХСНсФВ (до 2021 года и ХСНунФВ) рекомендовано определение NT-proBNP, BNP. В широкой клинической практике это не всегда выполняется, в связи с чем у пациентов с ГКМП в нашей работе значения этого показателя не определялись. По результатам некоторых авторов, уровень NT-proBNP, BNP, высокочувствительный тропонин могут помочь дифференцировать ГКМП от ее фенотипов и даже отличать фенотипы друг от друга.

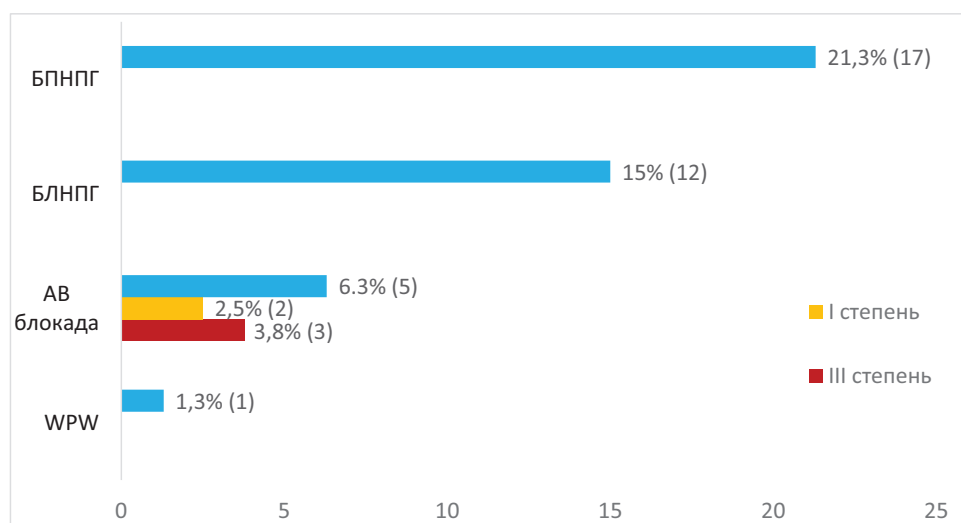


Рисунок 6.
Нарушения проводимости у больных с ГКМП

Примечание:
БПНПГ — блокада правой ножки пучка Гиса,
БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса,
АВ — атриовентрикулярный,
WPW — Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта

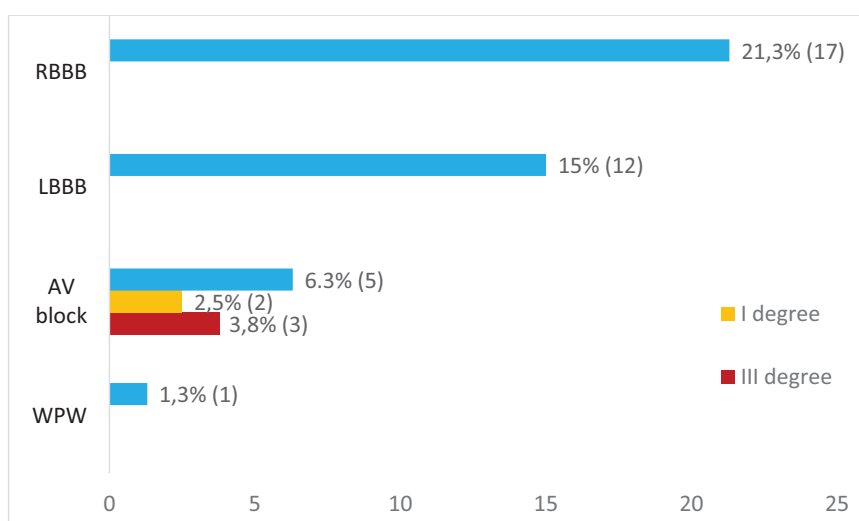


Figure 6.
Conduction disorders in patients with HCM

Note:
RBBB — right bundle branch block,
LBBB — left bundle branch block,
AV — atrioventricular,
WPW — Wolff-Parkinson-White Syndrome

Liu H. et al. показали, что у пациентов с амилоидозом сердца значительно выше уровень NT-proBNP [5803,5 (2533–13969) против 1513 (656–3516), $p=0,001$] и тропонин Т [91,9 (53,85–223,45) против 17,3 (11,9–45,3), $p=0,001$], чем у пациентов с ГКМП. В отличие от ГКМП диагноз амилоидоза сердца можно исключить при нормальных значениях NT-proBNP. Ни у одного пациента с AL амилоидозом сердца не было обнаружено NT-proBNP <55 пмоль/л. В исследовании Ну К. et al. выявили, что уровни высокочувствительного тропонина Т (вч-ТнТ) и NT-proBNP были значительно выше в группе амилоидоза сердца [медиана: вч-ТнТ 98 пг/мл, NT-proBNP 4110 пг/мл], чем в группе атаксии Фридрейха [вч-ТнТ 14 пг/мл, NT-proBNP 40 пг/мл] и в группе болезни Фабри [вч-ТнТ 18 пг/мл, NT-proBNP 131 пг/мл, обе $P<0,001$]. Как вч-ТнТ >60 пг/мл (чувствительность 0,79, специфичность 0,93), так и NT-proBNP >1000 пг/мл (чувствительность 0,91, специфичность 0,93) позволяли отдифференцировать амилоидоз сердца от атаксии Фридрейха и болезни Фабри [7,8]. В связи с этим целесообразно широкое внедрение определения данных биомаркеров у пациентов с гипертрофией миокарда ЛЖ и особенно при ГКМП.

ФП является наиболее частой устойчивой аритмией при ГКМП. Ее распространенность зависит от тяжести

заболевания и составляет от 22 % у больных с ГКМП и до 32 % у больных с ГКМП, ожидающих имплантации кардиовертера-дефибриллятора и электрокардиостимулятора [9]. В нашем исследовании ФП у больных с ГКМП встречалась чаще — в 45 % случаев. Нарушения проводимости выявлены у каждого третьего пациента, у 9 % нарушения проводимости возникли после резекции МЖП. Такая частота сопоставима с частотой ФП и нарушения проводимости у больных с системным амилоидозом в одном из исследований [2]. Вероятно, наша группа больных с ГКМП была гетерогенной, диагноз, главным образом, был поставлен по данным ЭХОКГ и не был исключены её фенокопии (например, амилоидоз сердца). Согласно результатам предыдущих исследований, частота выявления наследственного ATTR амилоидоза среди пациентов с диагностированной ГКМП составляет 5 %, и достигает 7,6 % в возрасте 55 лет и старше [3]. В недавнем исследовании в когорте афро-карибских пациентов с необъяснимой гипертрофией ЛЖ амилоидоз сердца выявлен у 33,9 % больных [10].

В мета-анализе Liu Q. et al. показано, что среди пациентов с ГКМП функциональный класс NYHA, ФП, обструкция ВТЛЖ были значимыми прогностическими факторами сердечно-сосудистой смерти [11].

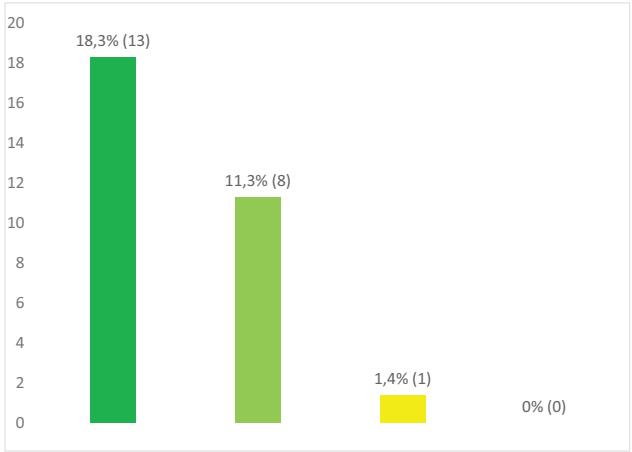


Рисунок 7. ХБП у больных с ГКМП

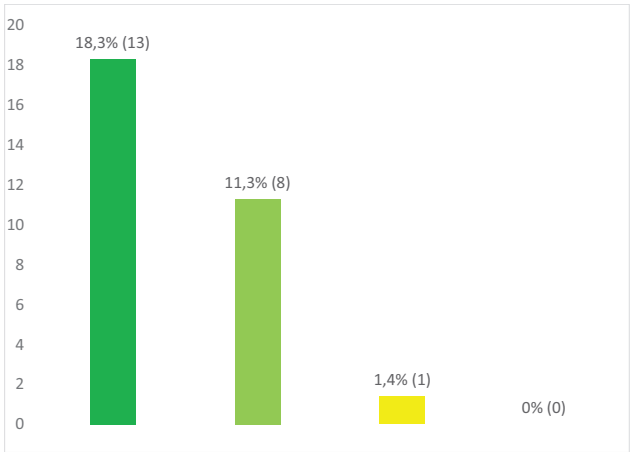


Figure 7. CKD in patients with HCM

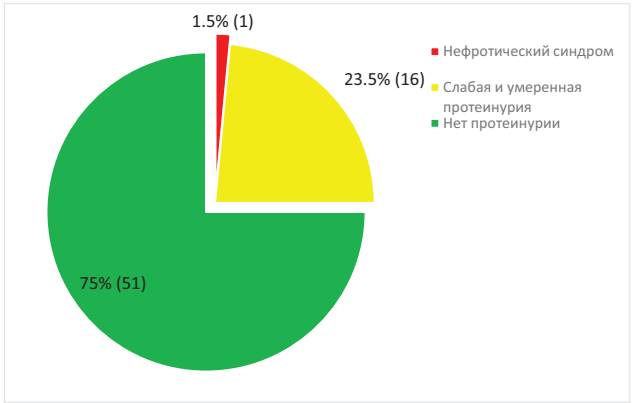


Рисунок 8. Протеинурия у больных с ГКМП

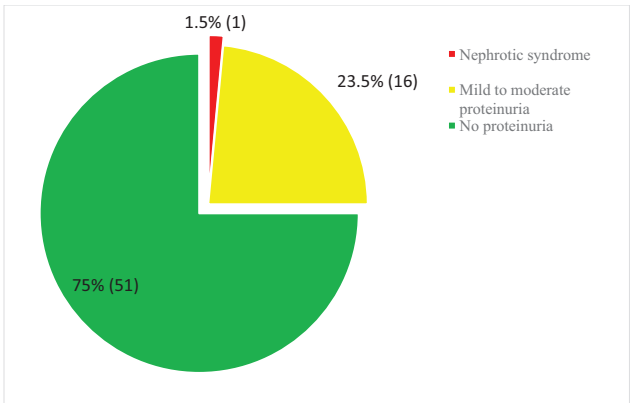


Figure 8. Proteinuria in patients with HCM

Более того, III-IV ФК NYHA был самым важным фактором риска сердечно-сосудистой смертности и самым сильным прогностическим фактором риска общей смертности. В нашем исследовании у умерших пациентов с ГКМП достоверно чаще встречалась ОВТ ЛЖ ($p = 0,006$) и ФП ($p=0,047$); функциональный класс NYHA различался между умершими и живыми пациентами, но различия не были статистически достоверны ($p=0,073$). Возможно, это обусловлено малой выборкой и гетерогенность когорты наших пациентов, возможностью наличия среди больных с установленным диагнозом ГКМП пациентов с гипертоническим сердцем, а также особенностями диагностики ХСНсФВ в отсутствие определения биомаркеров (BNP, NT-proBNP).

Выживаемость пациентов после операции, направленной на уменьшение градиента давления в ВТЛЖ (миоэктомия, алкогольная абляция), ниже, чем у больных без операции и без обструкции. Это можно объяснить тем, что большей тяжестью клинической сим-

птоматики и наличием ХСН высоких ФК у больных, требующих миоэктомии [11]. Это согласуется с результатами нашего исследования.

Частота больных с инфарктом миокарда в анамнезе в нашем исследовании была намного выше, чем в Тайваньском исследовании (15 % и 3 %) [12], а частота больных с инфарктом миокарда без значимых стенозов коронарных артерий была сопоставима с результатами исследования Puwanant S. et al. (7,5 % и 9 % соответственно) [13]. По-видимому, помимо атеросклероза коронарных артерий, при ГКМП микрососудистая дисфункция, стеноз интрамуральных коронарных артерий и дисфункция эндотелия могут способствовать развитию ишемии и/или инфаркта миокарда. При фенокопиях ГКМП, особенно при амилоидозе сердца, изменения на ЭКГ или локальные нарушения сократимости миокарда при ЭХОКГ могут имитировать картину ИМ и быть обусловлены отложением амилоида в стенке ЛЖ или в коронарных артериях [2,3].

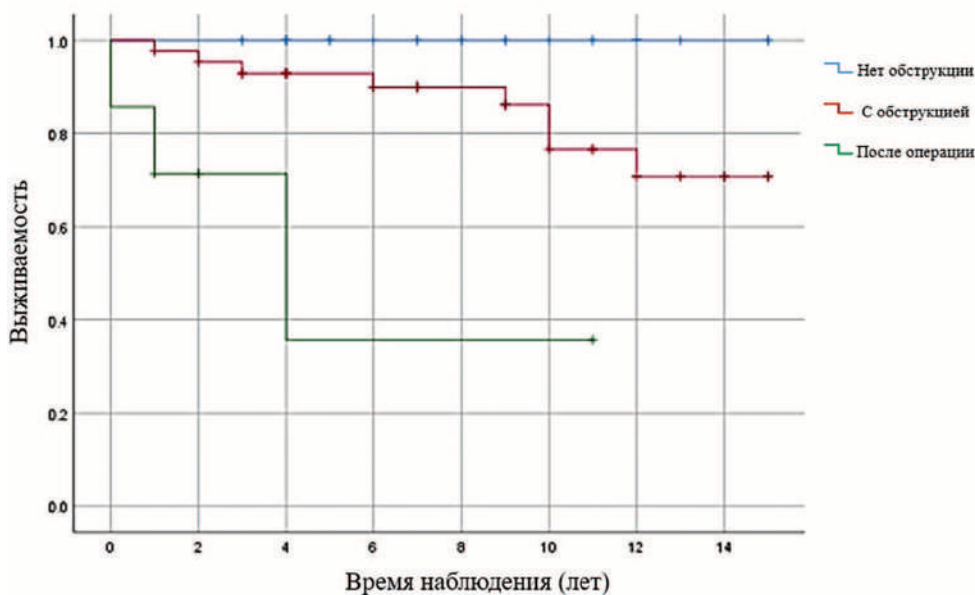


Рисунок 9.

Кривые Каплана-Мейера в зависимости от наличия обструкции левого желудочка и проведения септальной редукции среди пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП, $n=80$, $p = 0,006$)

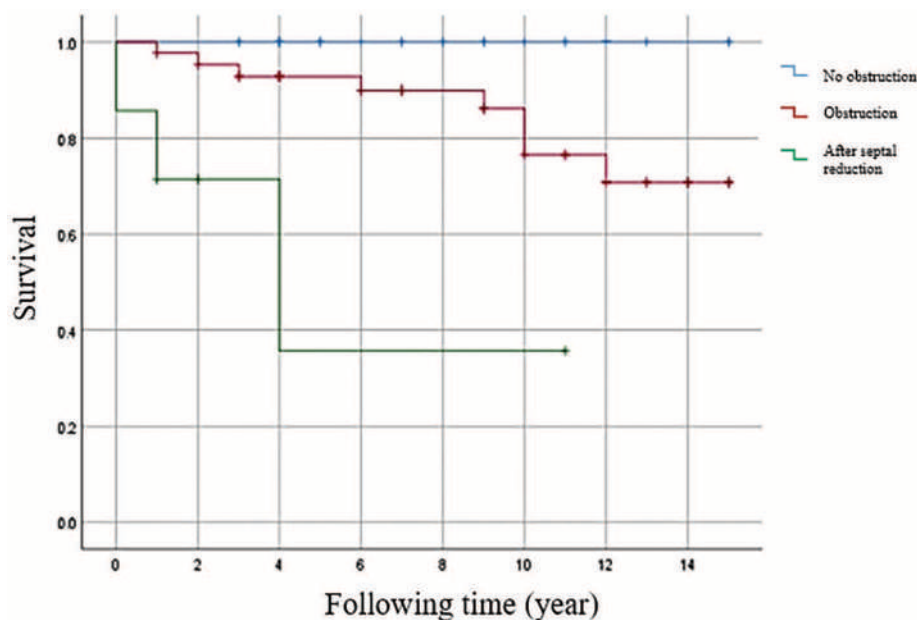


Figure 9.

Kaplan-Meier curve of the proportion of patients after septal reduction therapy, with or without left ventricular obstruction among 80 patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM).

В нашем исследовании у половины пациентов с ГКМП имела место артериальная гипертензия (АГ) в анамнезе, у 35 % — АГ 3 ст. Наш результат не отличается от таких в предыдущих исследованиях [14]. Несмотря на то, что две нозологии могут сочетаться, при АГ для подтверждения ГКМП необходимо генетическое тестирование, чтобы исключить гипертоническое сердце как причину ГЛЖ.

Низкий (даже нормальный) вольтаж комплексов QRS, который отмечен у ряда больных с ГКМП, является проявлением масс-вольтажной диссоциации. Это может быть одним из признаков фенокопий ГКМП и требует скрининга для выявления причин ГЛЖ (генетический тест, биопсия и др.).

У 30 % пациентов с ГКМП в нашем исследовании выявлено нарушение углеводного обмена (у 17,5 % — СД). Это в 2 раза выше, чем в общей популяции, и сопоставимо с частотой СД в когорте больных ГКМП в Тайване [12]. СД может быть причиной микрососудистой дисфункции и ИМ без значимых стенозов коронарных артерий у больных с ГКМП. Пациенты с ГКМП и СД имеют более высокий сердечно-сосудистый риск. У них выше ФК и более выражена сердечная недостаточность,

обусловленная диастолической дисфункцией ЛЖ. Интересно, что при СД может развиваться картина «диабетической кардиомиопатии», проявляющейся ГЛЖ, диастолической дисфункцией, дилатацией левого предсердия [15]. ГЛЖ, вызванная СД, усугубляется АГ и почечной дисфункцией [15]. При ГЛЖ при СД, особенно при наличии АГ, почечной дисфункции необходимо генетическое тестирование для подтверждения ГКМП и дифференциальной диагностики с диабетической кардиомиопатией.

В нашем исследовании поражение почек выявлено у каждого третьего пациента с ГКМП, у большинства было выражено незначительно. Протеинурия в общем анализе мочи выявлялась преимущественно незначительная, при этом анализ мочи на альбуминурию или суточную протеинурию/альбуминурию не был проведен. Общеизвестно, что ХБП является важным фактором риска исходов при таких сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ), как ИБС и ХСН. Однако значение ХБП при ГКМП остается неопределенным [16]. С одной стороны, ХБП тесно связана с прогрессированием ГЛЖ и фиброза миокарда. С другой стороны, гипертрофия и диастолическая дисфункция ЛЖ могут способствовать снижению СКФ, развитию почечной дисфункции

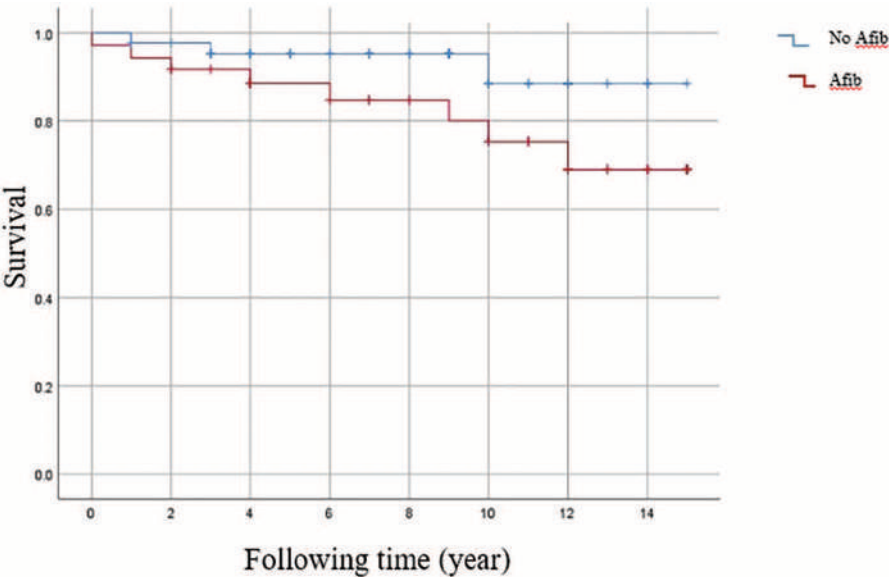
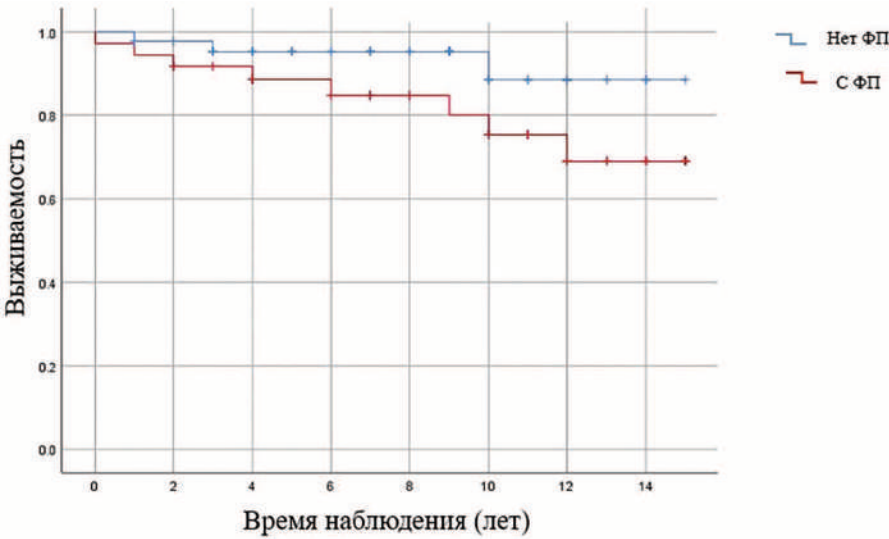


Рисунок 10.
Кривые Каплана-Мейера в зависимости от ФП среди пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП, n=80, p=0,047)
Примечание:
ФП — фибрилляция предсердий

Figure 10.
Kaplan-Meier curve of the proportion of patients with or without Afib among 80 patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM).
Note:
Afib — atrial fibrillation

у пациентов с ГКМП [16]. Для своевременной диагностики поражения почек у больных с ГКМП необходима скрининговая оценка экскреции альбумина с мочой, в т.ч. суточной альбуминурии. Причем выраженная ГЛЖ в сочетании с поражением почек является «красным флагом» системного амилоидоза и других инфильтративных заболеваний сердца [2,3], что требует скрининга на фенокопии ГКМП.

По полученным нами результатам генетического тестирования больных с ГКМП, у 21,8 % пациентов были выявлены мутации генов белков саркомера, у 1,8 % — мутация в гене транстиретина (диагностирован наследственный ATTR-амилоидоз). Необходима настороженность клиницистов в отношении данного заболевания и скрининг для его исключения при наличии его «красных флагов» у больных с ГКМП [16].

Таблица 2. Сравнительная характеристика умерших и выживших больных с ГКМП

Параметр	Умершие (n=11)	Выжившие (n=69)	p
Уровень протеинурии, г/л	0,26 (0,00-2,00)	0,09 (0,00-3,0)	0,29
Наличие обструкции ВОЛЖ, %	100	58,2	0,006
Толщина стенки ЛЖ, мм	19,5 (17,8-24,3)	20,9 (18-23,7)	0,37
Наличие ФП, %	72,7	40,6	0,047
Наличие нарушения проводимости, %	45,5	34,8	0,5
Артериальная гипертензия, %	36,4	56,5	0,22
СКФ, мл/мин/1,73 м2	96 (60-104)	64,5 (56-76)	0,087
Диабет, %	36,4	58,0	0,39
Диаметр ЛП, мм	49,4 (45-52)	45 (40-51,4)	0,23
Объем ЛП, мл	99 (81,5-202)	105 (60-140)	0,83
КДР ЛЖ, мм	41 (39-51)	43,3 (40-47,6)	0,9
КДО ЛЖ, мл	94,5 (80-126)	80 (68-97)	0,27

Примечание: ВОЛЖ — выводный отдел левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, ФП — фибрилляция предсердий, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ЛП — левое предсердие, КДР — конечно-диастолический размер, КДО — конечно-диастолический объем

Table 2. Comparison of characteristics in deceased and surviving patients with HCM

Parameter	Deceased (n=11)	Alive (n=69)	p
Proteinuria, g/l	0.26 (0.00-2.00)	0.09 (0.00-3.0)	0.29
Presence of LVOT obstruction, %	100	58.2	0.006
LV wall thickness, mm	19.5 (17.8-24.3)	20.9 (18-23.7)	0.37
Presence of Afib, %	72.7	40.6	0.047
Presence of conduction disturbance, %	45.5	34.8	0.5
Arterial hypertension, %	36.4	56.5	0.22
GFR ml/min/1.73 m2	96(60-104)	64.5 (56-76)	0.087
Diabetes	36.4	58	0.39
LA diameter (mm)	49.4 (45-52)	45 (40-51.4)	0.23
LA volume (ml)	99 (81.5-202)	105 (60-140)	0.83
LV EDD (mm)	41 (39-51)	43.3 (40-47.6)	0.9
LV EDV (ml)	94.5 (80-126)	80 (68-97)	0.27

Note: LVOT — left ventricular outflow tract, LV — left ventricle, Afib — atrial fibrillation, GFR — glomerular filtration rate, LA — left atrium, EDD — end-diastolic diameter, EDV — end-diastolic volume

Ограничения исследования

В связи с ретроспективным характером исследования, различными причинами и сроками госпитализации, различными клиническими проявлениями и примененными медико-экономическими стандартами ведения больных, проведены не все обследования, необходимые пациентам с ГКМП в соответствии с современными рекомендациями, не проводилось генетическое тестирование и исключение фенокопий ГКМП.

Заключение

В реальной клинической практике ГКМП диагностируется нечасто, вероятно, реже, чем встречается, не исключены гипердиагностика ГКМП у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом, а также гиподиагностика фенокопий ГКМП. Всем пациентам с ГКМП необходимо проведение ЭхоКГ по современным протоколам с оценкой диастолической функции, индекса массы, деформации миокарда, легочной гипертензии и др., оценка уровня тропонина и NTproBNP,

генетическое тестирование, а также другие обследования для исключения фенокопий. Значительные достижения и широкая доступность генетического тестирования облегчает обнаружение саркомерных мутаций, вызывающих ГКМП, и диагностику других генетических заболеваний, которые могут имитировать ГКМП. Эти состояния не всегда могут быть надежно дифференцированы только на основе визуализирующих методик. Несмотря на то, что фенокопии ГКМП относительно редки, очень важно различать эти состояния на ранней стадии, поскольку их естественное течение, лечение и прогноз значительно отличаются от таковых при ГКМП с саркомерными мутациями. В рамках нашего исследования мутации генов белков саркомера выявили у каждого пятого пациента, а мутация гена транстиретина (ATTR-амилоидоз) у 2 % больных с выраженной ГЛЖ. Это подтверждает необходимость широкого внедрения генетического тестирования, скрининга на фенокопии ГКМП и включение их в программу государственных гарантий в Российской Федерации для своевременного назначения специфической патогенетической терапии и улучшения прогноза пациентов.

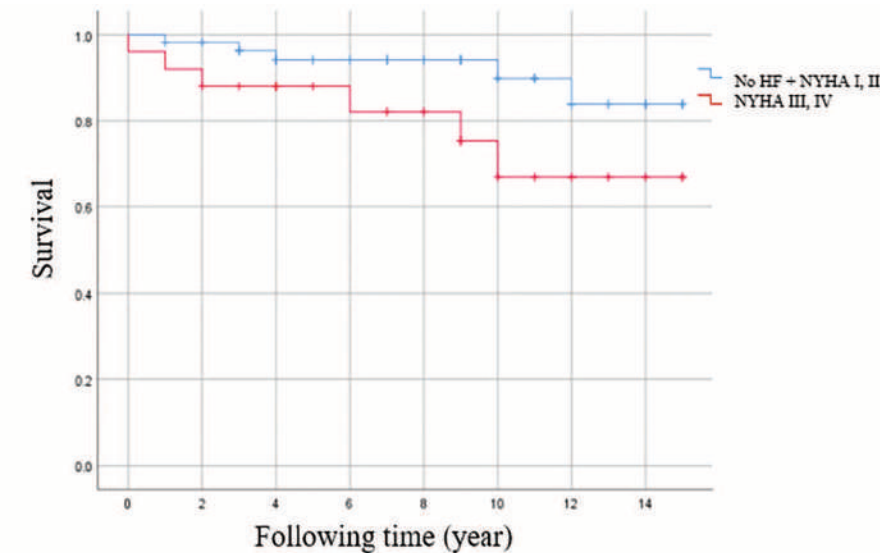
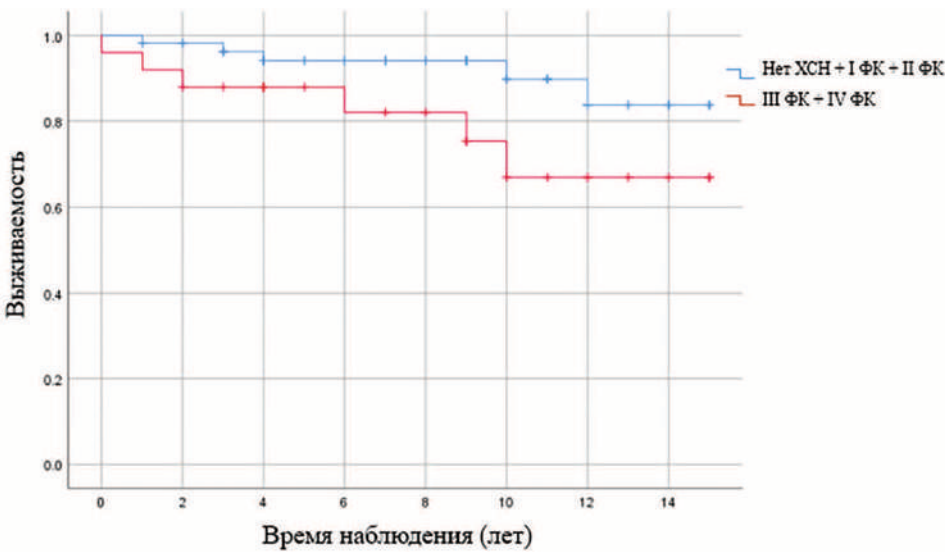


Рисунок 11.
Кривые Каплана-Мейера в зависимости от ФК и наличия ХСН у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП, $n=80$, $p=0,073$)
Примечание:
ХСН — хроническая сердечная недостаточность,
ФК — функциональный класс (NYHA)

Figure 11.
Kaplan-Meier curve of the proportion of patients with different classes of CHF or without it among 80 patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM) ($p=0.073$)
Note:
HF — heart failure

Вклад авторов:

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

Резник Е.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>): разработка дизайна исследования; организация набора материала, редактирование текста рукописи

Нгуен Т.Л. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8856-4542>): создание базы пациентов, статистическая обработка и представление результатов, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи

Дикаева М.С. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5071-5771>): создание базы пациентов

Сиренова И.О. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5449-331X>): организация набора материала, редактирование текста рукописи

Саликов А.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0442-7725>): организация набора материала, редактирование текста рукописи

Платонова Е.Н. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5198-9531>): научная консультация, редактирование рукописи

Гаврилова О.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9864-1222>): научная консультация, редактирование рукописи

Голухов Г.Н. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0161-005X>): научная консультация, редактирование рукописи

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Reznik E.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>): study design development; organizing the recruitment of material, manuscript editing

Nguyen T.L. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8856-4542>): creating a patients' database, statistical processing and presentation of results, review of publications on the article topic, writing the manuscript text

Dikaeva M.S. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5071-5771>): creating a patients' database

Sirenova I.O. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5449-331X>): organization of material recruitment, manuscript editing

Salikov A.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0442-7725>): organizing the recruitment of material, manuscript editing

Platonova E.N. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5198-9531>): scientific consultation, manuscript editing

Gavrilova O.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9864-1222>): scientific consultation, manuscript editing

Golukhov G.N. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0161-005X>): scientific consultation, manuscript editing

Список литературы / References:

- Maron B.J. Clinical Course and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2018; 379: 655–68. doi:10.1056/NEJMr1710575
- Резник Е.В., Степанова Е.А., Нгуен Т.Л., и др. Ретроспективный анализ поражения сердечно-сосудистой системы у больных системным амилоидозом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20(1): 2496. doi:10.15829/1728-8800-2021-2496
- Reznik E.V., Stepanova E.A., Nguyen T.L., et al. Retrospective analysis of cardiovascular involvement in patients with systemic amyloidosis. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021; 20(1): 2496. doi:10.15829/1728-8800-2021-2496 [In Russian].
- Резник Е.В., Нгуен Т.Л., Степанова Е.А., et al. Амилоидоз сердца: взгляд терапевта и кардиолога. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10: 430–57. doi:10.20514/2226-6704-2020-10-6-430-457
- Reznik E.V., Nguyen T.L., Stepanova E.A., et al. Cardiac Amyloidosis: Internist and Cardiologist Insight. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2020; 10(6): 430–457. doi:10.20514/2226-6704-2020-10-6-430-457 [In Russian].
- Maron B.J., McKenna W.J., Danielson G.K., et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42: 1687–713. doi:10.1016/s0735-1097(03)00941-0
- Authors/Task Force members, Elliott P.M., Anastasakis A., et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal.* 2014; 35: 2733–79. doi:10.1093/eurheartj/ehu284
- Masood M., Sherif A.A., Jaliparthi K., et al. Abstract 17019: Secular Trends in Dilated and Hypertrophic Cardiomyopathy in an Epidemiological Cohort in Olmsted County, Minnesota. *Circulation.* 2018; 138: A17019–A17019. doi:10.1161/circ.138.suppl_1.17019
- Liu H., Bai P., Xu H-Y., et al. Distinguishing Cardiac Amyloidosis and Hypertrophic Cardiomyopathy by Thickness and Myocardial Deformation of the Right Ventricle. *Cardiology Research and Practice.* 2022; 2022:e4364279. doi:10.1155/2022/4364279
- Hu K., Liu D., Salinger T., et al. Value of cardiac biomarker measurement in the differential diagnosis of infiltrative cardiomyopathy patients with preserved left ventricular systolic function. *J Thorac Dis.* 2018; 10:4966–75. doi:10.21037/jtd.2018.07.56
- Patten M., Pecha S., Aydin A. Atrial Fibrillation in Hypertrophic Cardiomyopathy: Diagnosis and Considerations for Management. *J Atr Fibrillation.* 2018; 10:1556. doi:10.4022/jafib.1556
- Inamo J., Ozier-Lafontaine N., Atallah A., et al. Frequency of cardiac amyloidosis inpatients with unexplained left ventricular hypertrophy: The Caribbean Amyloidosis Study. *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements.* 2018; 10:29. doi:10.1016/j.acvdsp.2017.11.055
- Liu Q., Li D., Berger A.E., et al. Survival and prognostic factors in hypertrophic cardiomyopathy: a meta-analysis. *Sci Rep* 2017; 7:11957. doi:10.1038/s41598-017-12289-4
- Lee C., Liu P., Lin L., et al. Clinical characteristics and outcomes of hypertrophic cardiomyopathy in Taiwan—a tertiary center experience. *Clin Cardiol.* 2007; 30:177–82. doi:10.1002/clc.20057
- Puwanant S., Trongtorsak A., Wanlapakorn C., et al. Acute coronary syndrome with non-obstructive coronary arteries (ACS-NOCA) in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *BMC Cardiovascular Disorders.* 2021; 21:556. doi:10.1186/s12872-021-02373-z
- Wang A. Hypertension and Hypertrophic Cardiomyopathy. *Hypertrophic Cardiomyopathy*, ed. Naidu S.S. Springer, Cham. 2019; 221–30. doi:10.1007/978-3-319-92423-6_16
- Резник Е.В., Нгуен Т.Л., Голухов Г.Н. Особенности ведения больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021; 17(2):341-350. doi:10.20996/1819-6446-2021-04-05.
- Reznik E.V., Nguyen T.L., Golukhov G.N. Management of Patients with Chronic Heart Failure and Diabetes Mellitus. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2021; 17:341–50. doi:10.20996/1819-6446-2021-04-05 [In Russian].
- Huang F-Y., Zhang J-L., Huang B-T., et al. Renal function as a predictor of outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy: A cohort study of a hospitalized population. *Clinica Chimica Acta.* 2021; 512:92–9. doi:10.1016/j.cca.2020.11.022

DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-3-196-202

УДК 616.36-003.826-073.43:616.13-004.6

EDN: IMJZGU



А.С. Кузнецова*, А.И. Долгушина, В.Н. Поспелов,
Т.А. Соколова, Е.В. Лебедев, В.В. Генкель

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Россия

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ШКАЛЫ ВЫРАЖЕННОСТИ СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ В ДИАГНОСТИКЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

A.S. Kuznetsova, A.I. Dolgushina, V.V. Pospelov,
T.A. Sokolova, E.V. Lebedev, V.V. Genkel

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «South-Ural
State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Chelyabinsk,
Russia

Ultrasound Score of Liver Steatosis Severity in the Diagnosis of Peripheral Arterial Atherosclerosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease

Резюме

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является широко распространенным заболеванием, тесно ассоциированным с ожирением и метаболическими нарушениями. В диагностике неалкогольной жировой болезни печени большое внимание уделяется неинвазивным инструментальным маркерам. **Целью** настоящего исследования было изучение взаимосвязи значений ультразвуковой шкалы стеатоза Hamaguchi с распространенностью атеросклероза периферических артерий, а также оценка диагностической ценности Hamaguchi score в отношении наличия стенозов сонных артерий и артерий нижних конечностей. **Материалы и методы.** Всем участникам проводили дуплексное сканирование артерий каротидного бассейна и артерий нижних конечностей, абдоминальное ультразвуковое исследование. **Результаты.** В исследовании приняло участие 175 пациентов, среди них 72 мужчины и 103 женщины. Медиана возраста пациентов составила 50 лет. Сочетанный атеросклероз сонных артерий и артерий нижних конечностей выявлен у 76 (43,4 %) пациентов. Медиана выраженности стеатоза печени по шкале Hamaguchi составила 2 балла. В группе пациентов с сочетанным атеросклерозом сонных артерий и артерий нижних конечностей были отмечены достоверно более высокие значения Hamaguchi score ($p=0,026$). По данным логистического регрессионного анализа увеличение балла по шкале Hamaguchi на одну единицу ассоциировалось с увеличением относительного риска выявления сочетанного атеросклероза двух бассейнов (сонные артерии и артерии нижних конечностей) в 1,192 раза (95 % ДИ 1,023-1,387). По данным ROC-анализа увеличение значений шкалы Hamaguchi более 2 баллов позволяло диагностировать сочетанные стенозы каротидных артерий и артерий нижних конечностей с чувствительностью 52,6 % и специфичностью 63,6 % ($AUC=0,596$; $p=0,024$). **Заключение.** У пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени значения шкалы Hamaguchi более 2 баллов позволяет диагностировать сочетанные стенозы каротидных артерий и артерий нижних конечностей с чувствительностью 52,6 % и специфичностью 63,6 %.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени; атеросклероз периферических артерий; шкала Hamaguchi

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

*Контакты: Алла Сергеевна Кузнецова, e-mail: kuzja321@mail.ru

*Contacts: Alla S. Kuznetsova, e-mail: kuzja321@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1136-7284>

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 22.11.2022 г.

Принята к публикации 14.04.2023 г.

Для цитирования: Кузнецова А.С., Долгушина А.И., Поспелов В.Н. и др. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ШКАЛЫ ВЫРАЖЕННОСТИ СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ В ДИАГНОСТИКЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ. Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(3): 196-202. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-3-196-202. EDN: IMJZGU

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a widespread disease closely associated with obesity and metabolic disorders. Noninvasive instrumental markers are of great importance in the diagnosis of NAFLD. **The aim** of the present investigation was to study the correlation of Hamaguchi score with the prevalence of peripheral arterial atherosclerosis and to evaluate the diagnostic value of Hamaguchi score in relation to the presence of carotid and lower limb arterial stenoses. **Materials and Methods.** All the participants underwent duplex scanning of the arteries of the carotid basin and the arteries of the lower extremities, and abdominal ultrasound examination. **Results.** The study involved 175 patients, including 72 men and 103 women. Median age of the patients was 50 years. Combined atherosclerosis of carotid arteries and the arteries of the lower extremities was detected in 76 (43,4 %) patients. Median severity of hepatic steatosis according to Hamaguchi score was 2 points. Significantly higher Hamaguchi score values ($p=0,026$) were observed in the group of patients with combined atherosclerosis of carotid arteries and lower limb arteries. According to logistic regression analysis, a one unit increase in Hamaguchi score was associated with a 1,192-fold (95 % CI 1,023–1,387) increase in the relative risk of finding combined atherosclerosis of two basins (carotid and lower extremity arteries). According to ROC-analysis, increasing Hamaguchi score >2 points allowed to diagnose combined stenoses of carotid and lower limb arteries with sensitivity of 52,6 % and specificity of 63,6 % (AUC=0,596; $p=0,024$). **Conclusion.** In patients with NAFLD the Hamaguchi score >2 made it possible to diagnose combined stenoses of the carotid and lower extremity arteries with a sensitivity of 52,6 % and specificity of 63,6 %.

Key words: *nonalcoholic fatty liver disease; peripheral arterial atherosclerosis; Hamaguchi score*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 22.11.2022

Accepted for publication on 14.04.2023

For citation: Kuznetsova A.S., Dolgushina A.I., Pospelov V.V. et al. Ultrasound Score of Liver Steatosis Severity in The Diagnosis of Peripheral Arterial Atherosclerosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(3): 196-202. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-3-196-202. EDN: IMJZGU

AUC — area under the curve, FLI — fatty liver index, LFS — Liver Fat Score, ROC — receiver operating characteristic, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемической болезни сердца, ИИ — интерквартильный интервал, Ме — медиана, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, ОХС — общий холестерин, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является широко распространенным заболеванием, тесно ассоциированным с ожирением и метаболическими нарушениями [1-3]. При этом данная патология может поражать и лиц без избыточной массы тела: в целом, около 40 % популяции пациентов с НАЖБП имеют нормальные значения индекса массы тела [4]. Данный факт является важным в понимании значимости данного заболевания. Так результаты последних метаанализов демонстрируют высокий риск развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий (инфаркта миокарда, инсульта, реваскуляризации) в когортах пациентов с НАЖБП независимо от наличия метаболического синдрома и ожирения [5, 6]. Важно отметить, что сердечно-сосудистые заболевания были основной причиной смерти у пациентов с НАЖБП (38 % от всех причин) в исследованиях, проведенных в США, Европе и Азии [7, 8].

В диагностике НАЖБП большое внимание уделяется неинвазивным лабораторным и инструментальным маркерам (в частности, Fatty liver index (FLI), Hepatic

steatosis index (HSI), Hamaguchi score). Зачастую именно данные показатели используются как инструменты поиска взаимосвязей между НАЖБП и кардиоваскулярными заболеваниями. Так в работе Biyao Zou et al. (2021) был отмечен более высокий уровень заболеваемости фибрилляцией предсердий, ишемической болезнью сердца (ИБС), инсультом, сердечной недостаточностью, а также достоверно более высокие показатели сердечно-сосудистой смертности (10,42 на 1000 человеко-лет, 95 % ДИ 10,15–10,70 против 5,18 на 1000 человеко-лет, 95 % ДИ 5,04–5,32) среди пациентов со значениями FLI > 60 в сравнении с пациентами со значениями FLI < 60 [8]. Исследование Chenxi Wang et al. (2021) показало, что увеличение HSI на один квартиль ассоциировалось с повышением отношения шансов (ОШ) выявления каротидного атеросклероза в 1,16 раза (95 % ДИ 1,114–1,207) [9]. Рядом исследователей отмечена тесная корреляция маркеров эндотелиальной дисфункции, в частности васкулоэндотелиального фактора роста, со значениями HSI [10]. Также выявлена связь между нарушениями липидного обмена и стеатометрическими ультразвуковыми индексами:

в работе Daniele Pastori et al. (2018) значения Hamaguchi score (полуколичественной ультразвуковой шкалы оценки стеатоза печени) были значимо взаимосвязаны с концентрацией ремнантного холестерина [11].

Анализ литературных данных свидетельствует о том, что неинвазивные маркеры стеатоза могут быть эффективными инструментами в стратификации кардиоваскулярного риска и поиске ассоциаций с сердечно-сосудистыми осложнениями. Целью настоящего исследования было изучение взаимосвязи значений ультразвуковой шкалы стеатоза Hamaguchi с распространенностью атеросклероза периферических артерий, а также оценка диагностической ценности Hamaguchi score в отношении наличия стенозов сонных артерий и артерий нижних конечностей.

Материал и методы

В исследовании приняло участие 175 пациентов (72 мужчины и 103 женщины) с НАЖБП, верифицированной по ультразвуковому исследованию. Медиана возраста пациентов составила 50 (44,0; 56,0) лет.

Все участники подписали добровольное информированное согласие. В исследование не включали пациентов с нижеперечисленными состояниями: в остром периоде сердечно-сосудистых событий (острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения, транзиторная ишемическая атака), с хронической болезнью почек (ХБП) С4-С5 стадий, с выявленными злокачественными новообразованиями, циррозом печени, вирусными гепатитами. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом (протокол заседания № 10 от 27.10.2018).

Диагноз НАЖБП был установлен в соответствии с общепринятыми критериями: наличие избыточного количества жировых отложений в печени по данным ультразвуковой визуализации, отсутствие в анамнезе хронического употребления алкоголя в токсичных дозах [12].

Всем участникам проводили дуплексное сканирование артерий каротидного бассейна и артерий нижних конечностей. С протоколом ультразвукового исследования периферических артерий более подробно можно ознакомиться в наших предыдущих работах [13]. Процент стенозирования артерий оценивали планиметрически в В-режиме по диаметру в поперечном сечении сосуда и с использованием гемодинамических критериев. Процент стеноза измеряли согласно методу ECST (The European Carotid Surgery Trial). В качестве критериев стенозов сонных артерий $\geq 50\%$ рассматривали: пиковую систолическую скорость (ПСС) > 125 см/с, отношение ПСС внутренней сонной артерии (ВСА) к общей сонной артерии > 4 , конечно-диастолическую скорость в ВСА > 40 см/с [14,15]. Критериями стенозов артерий нижних конечностей $\geq 50\%$ являлись: увеличение ПСС до 200-400 см/с, спектральное расширение в месте стеноза, двухфазный спектр кровотока [16].

Абдоминальное ультразвуковое исследование проводилось на аппарате «Canon Aplio 400» (Япония); использовался конвексный датчик с рабочей частотой

2,5-5 МГц. Оценивались классические ультразвуковые признаки стеатоза печени: увеличение эхогенности ткани печени, размытие (blurring) внутрипеченочных сосудов и затухание эхо-сигнала. Выраженность стеатоза печени оценивалась по полуколичественному методу Hamaguchi M. (2007), согласно которому каждому из вышеперечисленных параметров стеатоза присваивается определенное количество баллов: яркость печени — от 0 до 3 баллов; затухание эхо-сигнала — от 0 до 2 баллов; размытость сосудов — от 0 до 1 балла [17]. Максимально возможный балл равен шести.

Лабораторно всем пациентам определяли концентрацию общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой и высокой плотности, триглицеридов, уровня креатинина, с расчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI (2011).

У всех пациентов проводились опрос, измерение стандартных антропометрических параметров (рост, масса тела, расчет индекса массы тела (ИМТ), измерение окружности талии). Отдельно проводилась оценка типа ожирения (метаболически здоровый/нездоровый фенотип) [18,19].

Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Анализ полученных данных проводили с использованием пакетов статистического анализа данных MedCalc (версия 20.110) и IBM SPSS Statistics (версия 18). Качественные переменные описывали абсолютными и относительными частотами (процентами). Количественные переменные описывали медианой (Me) с указанием интерквартильного интервала [25-й процентиль; 75-й процентиль]. В целях определения взаимосвязей показателей использовали корреляционный анализ Спирмена с расчетом коэффициента ранговой корреляции. Значения коэффициента корреляции интерпретировали следующим образом: $r \geq 0,7$ — наличие сильной связи между признаками; $0,3 < r < 0,7$ — наличие связи между признаками средней силы; $r \leq 0,3$ — наличие слабой связи между признаками [20]. Для оценки значимости различий между двумя группами использовали критерий Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при критическом уровне значимости 0,05. Для оценки зависимости одной переменной от другой применяли процедуру логистической регрессии. С целью установления пороговых значений исследуемых показателей проводили ROC-анализ с определением чувствительности, специфичности.

Результаты

У большинства пациентов встречались различные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Так, более чем у половины пациентов выявлено абдоминальное ожирение; курение наблюдалось у каждого пятого (21,7%). Сочетанный атеросклероз сонных артерий и артерий нижних конечностей выявлен у 76 (43,4%) пациентов. Медиана выраженности стеатоза печени по шкале Hamaguchi составила 2 балла (табл.1).

При проведении корреляционного анализа была выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между значениями шкалы Hamaguchi и концентрацией

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 1. Characteristics of patients included in the study

Показатель/ Indicator	Пациенты / Patients (n=175)	Мужчины/ Men (n=72)	Женщины/ Women (n=103)
Возраст, лет, Me (ИИ)/Age, years, Me (IQR)	50,0 (44,0; 56,0)	47,5 (44,0; 55,0)	51,0 (45,0; 56,0)
ИМТ, кг/м², Me (ИИ)/BMI, kg/m², Me (IQR)	26,8 (23,4; 30,5)	28,1 (25,7; 31,2)	25,5 (22,3; 29,4)
Ожирение/Obesity:	48 (27,4 %)	25 (34,7 %)	23 (22,3 %)
Метаболически здоровый фенотип/Metabolically healthy phenotype	8 (4,57 %)	3 (4,17 %)	5 (4,85 %)
Метаболически нездоровый фенотип/ Metabolically unhealthy phenotype	40 (22,9 %)	22 (31,4 %)	18 (17,5 %)
Окружность талии, см, Me (ИИ)/Waist circumference, cm, Me (IQR)	84 (77; 98)	96,0 (85,0; 104)	81,0 (76,0; 91,0)
Абдоминальное ожирение, n (%) /Abdominal obesity, n (%)	98 (56 %)	49 (68,1 %)	49 (47,6 %)
Курение, n (%) /Smoking, n (%)	38 (21,7 %)	23 (31,9 %)	15 (14,6 %)
Ишемическая болезнь сердца, n (%) /Coronary artery disease, n (%)	4 (2,28 %)	4 (5,55 %)	0
Артериальная гипертензия, n (%) /Arterial hypertension, n (%)	62 (35,4 %)	36 (50,0 %)	26 (25,2 %)
Сахарный диабет 2 типа, n (%) /Type 2 diabetes mellitus, n (%)	3 (1,71 %)	2 (2,78 %)	1 (0,97 %)
Атеросклероз сонных артерий, n (%) /Carotid atherosclerosis, n (%) /	121 (69,1 %)	57 (79,2 %)	64 (62,1 %)
Максимальный стеноз сонных артерий, %, Me (ИИ) / Maximum stenosis of the carotid arteries, %, Me (IQR)	24,0 (0,0; 30,0)	26,0 (20,0; 33,8)	20,0 (0,0; 25,0)
Стенозы сонных артерий ≥50 %, n (%) /Carotid artery stenoses ≥50 %, n (%)	5 (2,86 %)	3 (4,16 %)	2 (1,94 %)
Атеросклероз артерий нижних конечностей, n (%) / Atherosclerosis of lower limb arteries, n (%)	96 (54,8 %)	54 (75,0 %)	42 (40,8 %)
Стенозы артерий нижних конечностей ≥50 %, n (%) / Lower limb arterial stenoses ≥50 %, n (%)	1 (0,57 %)	1 (1,39 %)	0
Сочетание атеросклероза сонных артерий и артерий нижних конечностей, n (%) / Combination of atherosclerosis of carotid arteries and lower extremity arteries, n (%)	76 (43,4 %)	46 (63,9 %)	30 (29,1 %)
ОХС, ммоль/л, Me (ИИ) /Total cholesterol, mmol/l, Me (IQR)	5,91 (5,03; 6,58)	5,74 (4,70; 6,50)	6,06 (5,23; 6,62)
ХС ЛНП, ммоль/л, Me (ИИ) /LDL cholesterol, mmol/l, Me (IQR)	3,71 (2,94; 4,55)	3,48 (2,89; 4,36)	3,94 (3,14; 4,59)
ХС ЛВП, ммоль/л, Me (ИИ) /HDL cholesterol, mmol/l, Me (IQR)	1,40 (1,16; 1,63)	1,19 (1,01; 1,40)	1,53 (1,35; 1,72)
ТГ, ммоль/л, Me (ИИ) /Triglycerides, mmol/l, Me (IQR)	1,16 (0,80; 1,70)	1,30 (0,90; 2,10)	1,1 (0,80; 1,50)
Креатинин, мкмоль/л /Creatinine, μmol/l	89,7 (73,5; 103; 6)	95,8 (81,7; 110)	85,1 (68,9; 100)
рСКФ, мл/мин/1,73 м² по CKD-EPI (2011) / pGFR, ml/min/1,73 m² to CKD-EPI (2011)	76,0 (63; 91)	78,0 (67,2; 95,3)	70,0 (60,0; 89,0)
Hamaguchi score, Me (ИИ) /Hamaguchi score, Me (IQR)	2,0 (0,0; 4,0)	3,0 (1,0; 4,0)	1,0 (0,0; 4,0)

Примечание: Me — медиана; ИИ — интерквартильный интервал; ОХС — общий холестерин; ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации (сGFR — calculated glomerular filtration rate)
Note: Me — median; IQR — interquartile range; TCH — total cholesterol; TG — triglycerides; HDL — high-density lipoprotein cholesterol; LDL — low-density lipoprotein cholesterol; cGFR — calculated glomerular filtration rate

триглицеридов (r=0,317; p=0,0001) и слабая отрицательная корреляционная взаимосвязь с концентрацией липопротеинов высокой плотности (r=-0,191; p=0,012).
В группе пациентов с сочетанным атеросклерозом сонных артерий и артерий нижних конечностей были отмечены более высокие значения Hamaguchi score по сравнению с пациентами без сочетанного периферического атеросклероза (медиана значений Hamaguchi score 3,0 (0,0; 4,0) балла и 1,0 (0,0; 4,0) балл, соотв., p=0,026).
Для определения потенциальной диагностической ценности и оптимальных пороговых значений Hamaguchi score в отношении прогнозирования наличия сочетанных стенозов сонных артерий и артерий нижних конечностей был проведен логистический регрессионный анализ и ROC-анализ (таблица 2, рисунок 1).

По данным логистического регрессионного анализа увеличение балла по шкале Hamaguchi на одну единицу ассоциировалось с увеличением относительного риска выявления сочетанного атеросклероза двух бассейнов (сонные артерии и артерии нижних конечностей) в 1,192 раза (95 % ДИ 1,023-1,387).
По данным ROC-анализа увеличение значений шкалы Hamaguchi >2 баллов позволяло диагностировать сочетанные стенозы каротидных артерий и артерий нижних конечностей с чувствительностью 52,6 % и специфичностью 63,6 % (AUC=0,596; p=0,024).
При проведении сравнительного анализа значений Hamaguchi score у мужчин и женщин отмечены достоверно более высокие значения данной шкалы у мужчин по сравнению с женщинами (медиана значений шкалы 3,0 (1,0; 4,0) балла и 1,0 (0,0; 4,0) балл, соотв., p=0,003).

Таблица 2. Данные логистического регрессионного анализа
Table 2. Data from the logistic regression analysis

	В	RMSE	Вальд/ Wald	Степень свободы/ DF	Уровень значимости/ Significance level	Exp (B)	95 % доверительный интервал для EXP(B)/ 95 % CI EXP(B)	
							Нижняя/ Lower	Верхняя/ Upper
Намаскор	0,175	0,077568	5,104	1	0,024	1,192	1,023	1,387
Константа/ Constant	-0,652	0,232698	7,841	1	0,005	0,521		

Примечание: RMSE — среднеквадратичная ошибка; DF — degrees of freedom
Note: RMSE — Root Mean Square Error; CI — confidence interval

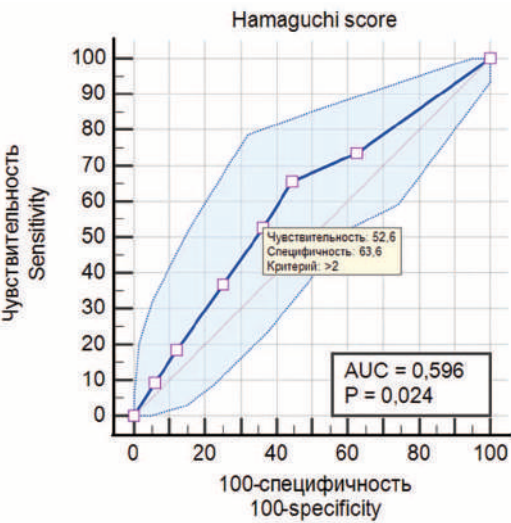


Рисунок 1. Результаты ROC-анализа для шкалы Hamaguchi
Figure 1. Results of the ROC analysis for the Hamaguchi scale

Однако результаты ROC-анализа для оценки диагностической ценности Hamaguchi score в отношении прогнозирования наличия сочетанных стенозов сонных артерий и артерий нижних конечностей, проведенного отдельно для мужчин и для женщин, не показали статистическую значимость (рисунок 2А-Б).

Обсуждение

Взаимосвязь между НАЖБП и сердечно-сосудистыми заболеваниями является одной из наиболее активно изучаемых областей медицины [21]. В структуре смертности пациентов с НАЖБП ведущую роль занимают сердечно-сосудистые события, а не печеночные исходы. Кроме того, для НАЖБП и ССЗ описано достаточно большое количество общих патогенетических механизмов: системное воспаление, инсулинорезистентность, эндотелиальная дисфункция, дисбиоз кишечной микробиоты [22, 23].

В проведенном нами исследовании стеатометрическая шкала Hamaguchi score продемонстрировала

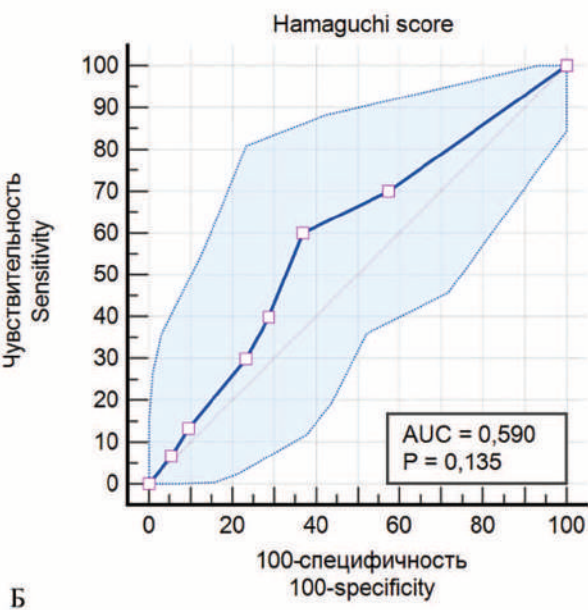
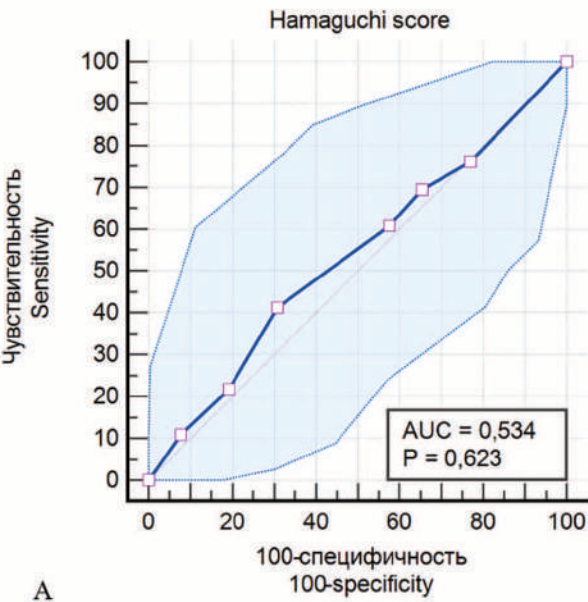


Рисунок 2. Результаты ROC-анализа для шкалы Hamaguchi у мужчин (А) и женщин (Б)
Figure 2. ROC analysis results for the Hamaguchi scale in men (A) and women (B)

диагностическую значимость в отношении выявления каротидного атеросклероза и атеросклероза артерий нижних конечностей среди пациентов с НАЖБП. Несмотря на невысокую чувствительность и специфичность, нами впервые было показано, что данная ультразвуковая шкала может эффективно использоваться не только как инструмент оценки тяжести стеатоза печени, но и как предиктор сочетанного атеросклероза сонных артерий и артерий нижних конечностей.

В работе отмечена взаимосвязь Hamaguchi score с параметрами липидного обмена. Полученные данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований. Так, Sookoian S et al. (2008) продемонстрировали, что каротидный атеросклероз достоверно чаще выявлялся среди пациентов с НАЖБП и отметили корреляционную взаимосвязь между значениями толщины интима-медиа каротидных артерий и концентрациями аланинаминотрансферазы и гамма-глутамил-транспептидазы [24]. Результаты метаанализа Tang ASP et al. (2022) показали, что наличие у пациента НАЖБП увеличивает отношение шансов каротидного атеросклероза в 3,2 раза (95 % ДИ 2,37–4,32; $p < 0,0001$), а риск развития инсульта — в 1,88 раза (95 % ДИ 1,23–2,88; $p = 0,02$) [25]. Ряд исследований указывают на взаимосвязь между неинвазивными маркерами стеатоза печени (в частности, Liver Fat Score (LFS)) и распространенностью каротидного атеросклероза, на корреляции между стеатометрическими индексами (Hamaguchi score) и биомаркерами инсулинорезистентности (НОМА-индекс) [26, 27].

Заключение

У пациентов с НАЖБП значения шкалы Hamaguchi >2 баллов позволяет диагностировать сочетанные стенозы каротидных артерий и артерий нижних конечностей с чувствительностью 52,6 % и специфичностью 63,6 %. Метод оценки стеатоза печени по Hamaguchi может рассматриваться в качестве скрининга на наличие периферического атеросклероза у пациентов высокого риска.

Вклад авторов

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

Кузнецова А.С. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1136-7284>): разработка протокола исследования, сбор материала, интерпретация результатов, внесение правок в рукопись

Долгушина А.И. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2569-1699>): разработка дизайна исследования, контроль и координация проведения исследования

Поспелов В.Н. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0024-6970>): интерпретация результатов исследования, внесение правок в рукопись

Соколова Т.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0535-492X>): интерпретация результатов исследования, внесение правок в рукопись

Лебедев Е.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7954-2990>): интерпретация результатов исследования, внесение правок в рукопись

Генкель В.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5902-3803>): разработка протокола исследования, сбор материала, интерпретация результатов, внесение правок в рукопись

Author Contribution

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Kuznetsova A.S. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1136-7284>): development of a research protocol, collection of material, interpretation of results, making corrections to the manuscript

Dolgushina A.I. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2569-1699>): development of the study design, control and coordination of the study

Pospelov V.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0024-6970>): interpretation of the results of the study, making corrections to the manuscript

Sokolova T.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0535-492X>): interpretation of the results of the study, making corrections to the manuscript

Lebedev E.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7954-2990>): interpretation of the results of the study, making corrections to the manuscript

Genkel V.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5902-3803>): development of a research protocol, collection of material, interpretation of results, making corrections to the manuscript

Список литературы / References:

1. Lazarus J.V., Mark H.E., Villota-Rivas M. et al. The global NAFLD policy review and preparedness index: Are countries ready to address this silent public health challenge? *J Hepatol.* 2022; 76(4): 771-780. doi: 10.1016/j.jhep.2021.10.025.
2. Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Континуум неалкогольной жировой болезни печени: от стеатоза печени до сердечно-сосудистого риска. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016; 12(4): 424-429. Drapkina O.M., Korneeva O.N. Continuum of nonalcoholic fatty liver disease: from liver steatosis to cardiovascular risk. Rational pharmacotherapy in cardiology. 2016; 12(4): 424-429. [In Russian]. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-4-424-429.
3. Ким О.Т., Драпкина О.М. Эпидемия ожирения через призму эволюционных процессов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022; 21(1): 72-79. Kim O.T., Drapkina O.M. The obesity epidemic through the prism of evolutionary processes. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022; 21(1): 72-79. [In Russian]. doi: 10.15829/1728-8800-2022-3109.
4. Ye Q., Zou B., Yeo Y.H. et al. Global prevalence, incidence, and outcomes of non-obese or lean non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5(8): 739-752. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30077-7.
5. Targher G., Byrne C.D., Lonardo A. et al. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: a meta-analysis. *Journal of Hepatology.* 2016; 65(3): 589-600. doi: 10.1016/j.jhep.2016.05.013.
6. Wu S., Wu F., Ding Y. et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2016; 6: 33386. doi: 10.1038/srep33386.
7. Angulo P., Kleiner D.E., Dam-Larsen S. et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2015; 149(2): 389-97.e10. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.043.

8. Zou B., Yeo Y.H., Cheung R. et al. Fatty Liver Index and Development of Cardiovascular Disease: Findings from the UK Biobank. *Dig Dis Sci.* 2021; 66(6): 2092-2100. doi: 10.1007/s10620-021-06954-y.
9. Wang C., Cai Z., Deng X. et al. Association of Hepatic Steatosis Index and Fatty Liver Index with Carotid Atherosclerosis in Type 2 Diabetes. *Int J Med Sci.* 2021; 18(14): 3280-3289. doi: 10.7150/ijms.62010.
10. Гуляева И.Л., Булатова И.А., Пестренин Л.Д. Роль васкуло-эндотелиального фактора роста в патогенезе стеатоза печени и дислипидемии. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2020; 64(4): 31-36. Gulyaeva I.L., Bulatova I.A., Pestrenin L.D. The role of vasculo-endothelial growth factor in the pathogenesis of hepatic steatosis and dyslipidemia. *Pathological Physiology and Experimental Therapy.* 2020; 64(4): 31-36. [In Russian]. doi: 10.25557/0031-2991.2020.04.31-36.
11. Pastori D., Baratta F., Novo M. et al. Remnant Lipoprotein Cholesterol and Cardiovascular and Cerebrovascular Events in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Med.* 2018; 7(11): 378. doi: 10.3390/jcm7110378.
12. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В., и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; 1(185): 4-52. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Turkina S.V., et al. Nonalcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnosis, treatment. Recommendations for general practitioners, third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2021;1(185):4-52. [In Russian]. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52
13. Генкель В.В., Кузнецова А.С., Лебедев Е.В. и др. Прогностическая значимость атеросклеротического поражения одного или двух сосудистых бассейнов у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20(2): 2669. Genkel V.V., Kuznetsova A.S., Lebedev E.V. et al. Prognostic significance of atherosclerosis of one or two vascular systems in patients with high and very high cardiovascular risk. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021; 20(2): 2669. [In Russian]. doi:10.15829/1728-8800-2021-2669.
14. Hye-Yeon Choi. Carotid duplex ultrasound: interpretations and clinical applications. *Annals of Clinical Neurophysiology* 2021; 23(2): 82-91. doi.org/10.14253/acn.2021.23.2.82.
15. Хатчинсон Стюарт Дж. Ультразвуковая диагностика в ангиологии и сосудистой хирургии / Стюарт Дж. Хатчинсон, Кэтрин К. Холмс; пер. с англ. Под ред. А.И. Кириенко, Д.А. Чурикова. — М.: ГЭОТАР- Медиа, 2018. — 400 с. Hutchinson Stuart J. Ultrasound diagnostics in angiology and vascular surgery / Stuart J. Hutchinson, Katherine K. Holmes; translation from English ed. by A.I. Kirienko, D.A. Churikov. — Moscow : GEOTAR-Media, 2018. — pp. 400
16. Куликов В.П. Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний / Под редакцией В.П. Куликова 1-е издание. — М.: ООО Фирма «СТРОМ», 2007 — 512 с. Kulikov V.P. Ultrasound diagnosis of vascular diseases / Edited by V.P. Kulikov. 1st edition. — Moscow: LLC Firma STROM, 2007 — pp. 512 [In Russian].
17. Hamaguchi M., Kojima T., Itoh Y. et al. The severity of ultrasonographic findings in nonalcoholic fatty liver disease reflects the metabolic syndrome and visceral fat accumulation. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102(12): 2708-15. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01526.x.
18. Шляхто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О. Национальные клинические рекомендации «Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний». Санкт-Петербург, 2017; 164 с. Shlyakhto EV, Nedogoda SV, Konradi A.O. National clinical recommendations "Diagnosis, treatment, prevention of obesity and associated diseases." St. Petersburg, 2017; 164 p. [In Russian].
19. Blüher M. Metabolically Healthy Obesity. *Endocr Rev.* 2020;41(3):bnaa004. doi: 10.1210/edrv/bnaa004.
20. Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Экологические (корреляционные) исследования в здравоохранении. Наука и здравоохранение. 2015; 5: 5-18. Grzhibovsky A.M., Ivanov S.V., Gorbatoва M.A. Ecological (correlational) studies in public health. *Science and health care.* 2015;5:5-18 [In Russian].
21. Евстифеева С.Е., Шальнова С.А., Куценко В.А. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени среди населения трудоспособного возраста: ассоциации с социально-демографическими показателями и поведенческими факторами риска (данные ЭССЕ-РФ-2). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022; 21(9): 40-49. Evstifeeva S.E., Shalnova S.A., Kutsenko V.A. et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among the working-age population: associations with socio-demographic indicators and behavioral risk factors (ESSE RF-2 data). *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2022; 21(9): 40-49. [In Russian]. doi: 10.15829/1728-8800-2022-3356.
22. Нелидова А.В., Ливзан М.А., Николаев Н.А. и др. Сердечно-сосудистые заболевания и неалкогольная жировая болезнь печени: связь и патогенетические аспекты фармакотерапии. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021; 17(6): 880-888. Nelidova AV, Livzan MA, Nikolaev NA et al. Cardiovascular disease and nonalcoholic fatty liver disease: relationship and pathogenetic aspects of pharmacotherapy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2021; 17(6): 880-888. [In Russian]. doi: org/10.20996/1819-6446-2021-12-14
23. Шептулина А.Ф., Яфарова А.А., Киселев А.Р. и др. Сравнительная характеристика кишечного микробиома у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и здоровых добровольцев. Профилактическая медицина. 2022; 25(5-2): 36. Sheptulina A.F., Yafarova A.A., Kiselev A.R. et al. Comparative characterization of the gut microbiome in patients with nonalcoholic fatty liver disease and healthy volunteers. *Preventive Medicine.* 2022; 25(5-2): 36. [In Russian].
24. Sookoian S, Pirola CJ. Non-alcoholic fatty liver disease is strongly associated with carotid atherosclerosis: a systematic review. *J Hepatol.* 2008; 49(4): 600-7. doi: 10.1016/j.jhep.2008.06.012.
25. Tang A.S.P., Chan K.E., Quek J. et al. Non-alcoholic fatty liver disease increases risk of carotid atherosclerosis and ischemic stroke: An updated meta-analysis with 135,602 individuals. *Clin Mol Hepatol.* 2022; 28(3): 483-496. doi: 10.3350/cmh.2021.0406
26. Candusso G., Catena C., Soardo G. et al. Non-invasive biochemical scores of nafld and carotid morphofunctional alterations in never treated essential hypertensive patients. *Journal of Hypertension.* 2022; 40:e24. doi: 10.1097/01.hjh.0000835496.54152.9d.
27. Marco Delle Monache, R. Cecere, et al. Correlation between ultrasonographic Hamaguchi score, insulin resistance, obesity and fatty liver indexes in patients affected by NAFLD. *Digestive and Liver Disease.* 2013; 45: S36-S37. doi: 10.1016/S1590-8658(13)60111-5

DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-3-203-212

УДК 616.36-004-06:616.24-008.4-07-085

EDN: NZBGNM



**А.С. Цымбал¹, М.А. Карнаушкина*¹, О.С. Аришева¹,
Н.Д. Кислый², Ж.Д. Кобалава¹**

¹— Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева, Москва, Россия

²— Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», кафедра госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и КЛД, Москва, Россия

ГЕПАТОПУЛЬМОНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ, ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ, ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

**A.S. Tsymbal¹, M.A. Karnaushkina*¹, O.S. Arisheva¹,
N.D. Kislyy², Z.D. Kobalava¹**

¹— Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Peoples' Friendship University of Russia" (RUDN University), Department of Internal Medicine with a course of cardiology and functional diagnostics named after academician V.S. Moiseev, Moscow, Russia

²— Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Peoples' Friendship University of Russia" (RUDN University), Department of Internal Medicine with a course of endocrinology, hematology and clinical and laboratory diagnostics, Moscow, Russia

Hepatopulmonary Syndrome in Patients with Liver Cirrhosis: Prevalence, Clinical Significance, Clinical Features, Therapeutic Approaches

Резюме

Гепатопульмональный синдром является тяжёлым осложнением хронических заболеваний печени, значительно снижающим качество и продолжительность жизни пациентов, патогенетическим проявлением которого является гипоксемия и внутрилёгочные вазодилатации. По данным некоторых авторов он выявляется у 35 % пациентов с терминальной стадией поражения печени. Основное клиническое проявление гепато-пульмонального синдрома — прогрессирующая одышка с возможным возникновением платипноэ и ортодеksии. Однако, его диагностика вызывает трудности, так как «золотой стандарт» — трансторакальная эхокардиография с внутривенным введением контрастного препарата — инвазивная процедура, требующая специфического оснащения и не получившая широкого распространения в лечебных учреждениях Российской Федерации. В качестве дополнительного метода используется физикальный осмотр, при котором могут выявляться телеангиоэктазии, цианоз, изменение пальцев рук по типу «барабанных палочек», а ногтей по типу «часовых стекол», однако эти проявления не обладают высокой специфичностью. В связи с этим необходимо продолжать дальнейший поиск малоинвазивных, применимых в рутинной практике диагностических методов и лабораторных маркёров. В этом обзоре представлены данные о распространённости, патогенезе, клинической картине, диагностике и лечении этого синдрома. Его целью является структурирование современных данных и накопленного опыта для более ранней верификации диагноза и, соответственно, применения оптимальной тактики ведения пациентов с данной патологией. Основным эффективным методом лечения гепатопульмонального синдрома в настоящий

*Контакты: Мария Александровна Карнаушкина, e-mail: kar3745@yandex.ru

*Contacts: Maria A. Karnaushkina, e-mail: kar3745@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8791-2920>

момент является пересадка печени, поэтому его раннее выявление позволяет своевременно направить пациента в центр трансплантологии для включения в лист ожидания, назначив при необходимости длительную кислородотерапию, что значимо продлевает жизнь пациентов и улучшает ее качество.

Ключевые слова: гепатопульмональный синдром, цирроз печени, гипоксемия, вазодилатации, одышка, ортодексия, платипноэ

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 13.01.2023 г.

Принята к публикации 09.03.2023 г.

Для цитирования: Цымбал А.С., Карнаушкина М.А., Аришева О.С. и др. ГЕПАТОПУЛЬМОНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ, ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ, ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ. Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(3): 203-212. DOI: EDN: 10.20514/2226-6704-2023-13-3-203-212. NZBGNM

Abstract

Hepatopulmonary syndrome is a severe complication of chronic liver diseases, significantly reducing the quality and duration of patient's lives, the pathogenetic manifestation of which is hypoxemia and intrapulmonary vasodilation. The disease is widespread enough: according to some authors, up to 35 % of patients with the terminal stage of liver damage suffer from this syndrome. The main clinical manifestation is progressive dyspnea with possible occurrence of platypnea and orthodexia. Diagnosis is difficult, since the "gold standard" — transthoracic echocardiography with intravenous injection of contrast agent — is an invasive procedure requiring specific equipment, that's why it is poorly used in medical institutions of the Russian Federation. Physical examination is used as an additional method, in which we see dyspnea, cyanosis, spider nevi, digital clubbing, but these manifestations are not highly specific. Therefore, there is an urgent need for minimally invasive, widespread diagnostic methods and clinical markers that can provide early verification of the diagnosis. This review presents data on the prevalence, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and treatment of this syndrome. The aim of this review is to structure the current data and the accumulated experience for an earlier verification of the diagnosis and accordingly, to apply the optimal management tactics for patients with this pathology. Liver transplantation is currently the main effective method of treatment. Patients with hepatopulmonary syndrome who underwent liver transplantation have been proven to have better survival rate.

Key words: hepatopulmonary syndrome, cirrhosis, hypoxemia, vasodilatations, dyspnea, orthodeoxia, platypnea

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 13.01.2023

Accepted for publication on 09.03.2023

For citation: Tsymbal A.S., Karnaushkina M.A., Arisheva O.S. et al. Hepatopulmonary Syndrome in Patients with Liver Cirrhosis: Prevalence, Clinical Significance, Clinical Features, Therapeutic Approaches. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(3): 203-212. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-3-203-212. EDN: NZBGNM

А/а градиент — альвеолярно-артериальный градиент, CO — монооксид углерода, DL_{CO} — диффузионная способность легких по монооксиду углерода, eNOS — эндотелиальная NO-синтаза, ET-1 — эндотелин-1, ETB — рецептор эндотелина легочных сосудов-B, NO — оксид азота, PaO_2 — парциальное давление кислорода в артериальной крови, Sat O_2 — сатурация кислородом крови, TIPS — трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование, VEGF — фактора роста эндотелия сосудов, ГПС — гепатопульмональный синдром, КТ ОГК — компьютерная томография органов грудной клетки, ТП — трансплантация печени, ФНО- α — фактор некроза опухоли альфа, ЭХО-КГ — эхокардиография

Введение

Гепатопульмональный синдром (ГПС) является серьёзным осложнением заболеваний печени, включающим триаду признаков: цирроз печени и/или портальную гипертензию, артериальную дезоксигенацию и внутрилёгочные сосудистые дилатации. По данным опубликованных исследований данный синдром ухудшает прогноз у пациентов с хроническими заболеваниями печени при наличии печеночной недостаточности. При проведении многофакторного анализа со статистической поправкой на влияние таких факторов как тяжесть цирроза печени, возраст, пол было установлено, что ГПС является независимым фактором увеличения смертности (ТП) [1-3].

В 1884 году Флукигер впервые опубликовал клиническое наблюдение женщины с циррозом печени, цианозом

и симптомом «барабанных палочек». Позже в 1977 году для описания данной клинической симптоматики Кеннеди и Кнудсоном был предложен термин «гепато-пульмональный синдром». При проведении у этих пациентов посмертных морфологических исследований они выявили расширение лёгочных сосудов и значимую периферическую дилатацию лёгочных артерий на прекапиллярном и капиллярном уровнях без каких-либо других изменений лёгочной паренхимы [4]. До 1988 года для лечения ГПС использовались только консервативные методы лечения, эффективность которых была достаточно низкая [5]. ГПС до этого долгое время считался противопоказанием к проведению ТП, однако после многочисленных исследований ситуация изменилась диаметрально противоположно: было отмечено, что трансплантация приводит к обратному развитию гипоксемии, а также к су-

щественному увеличению выживаемости. Это открытие в сочетании с отсутствием эффективного медикаментозного лечения привело к тому, что ТП стала основным методом лечения ГПС [5].

В представленной статье мы провели систематический анализ исследований, посвященных взаимосвязи клинико-лабораторных и инструментальных маркеров с клинической картиной, тяжестью и прогнозом ГПС, а также обсудили возможные направления дальнейшей работы в этой области.

Цель исследования: на основании опубликованных данных о распространенности, патогенезе, клинико-лабораторных и инструментальных данных о ГПС у пациентов с циррозом печени сформировать перечень наиболее значимых клинических маркеров для осуществления ранней верификации диагноза и начала терапии в реальной клинической практике.

Материалы и методы:

В ходе исследования был выполнен поиск и анализ статей в базе PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), опубликованных за период с января 2017г по август 2022г. Поисковый запрос содержал слова “hepatopulmonary” и производные, “syndrome” и производные, “cirrhosis” и производные, “hypoxemia” и производные, “vasodilatation” и производные, “orthodeoxia” и производные, “platypnea” и производные, “treatment” и производные, “liver transplantation” и производные,

“diffusing capacity” и производные, “cardiac involvement” и производные. Для сужения круга поиска были исключены статьи, содержащие слова “children” с вариациями. Таким образом, поисковый алгоритм выглядел так: “liver cirrhosis” OR “prevalence” OR “diagnosis” OR “vasodilatation” OR “clinical features” OR “orthodeoxia” OR “platypnea” OR “treatment” OR “liver transplantation” OR “pulmonary dysfunction” OR “diffusing capacity” OR “cardiac involvement” OR “myocardial function” AND “hepatopulmonary syndrome”.

При применении представленного алгоритма поиска первоначально было обнаружено 255 статей. В последующем, из 255 статей были исключены 47 статей с исследованием лиц младше 18 лет. Затем было исключено 130 публикаций, которые не полностью соответствовали цели настоящего исследования (статьи были посвящены хирургическому лечению ГПС, а не диагностике его, также основным направлением изучения была портальная гипертензия, а не ГПС). Список сократился до 78 статей.

После тщательного анализа содержания публикаций из полученного списка были дополнительно исключены статьи, в которых либо имелось указание на обследование больных с заболеваниями печени без развития цирроза, либо не имелось необходимых для достижения цели настоящего исследования данных обследования пациентов. Исключались отдельные клинические случаи в связи с немногочисленностью описаний данных пациентов. Из списка отсеивались работы, в которых ассоциация ГПС с тяжелым течением заболеваний печени оказалась статистически незначимой ($p > 0,05$). Таким образом, на последнем этапе анализа данных литературы по обсуждаемому вопросу из 78 статьи было исключено еще 55 публикаций.

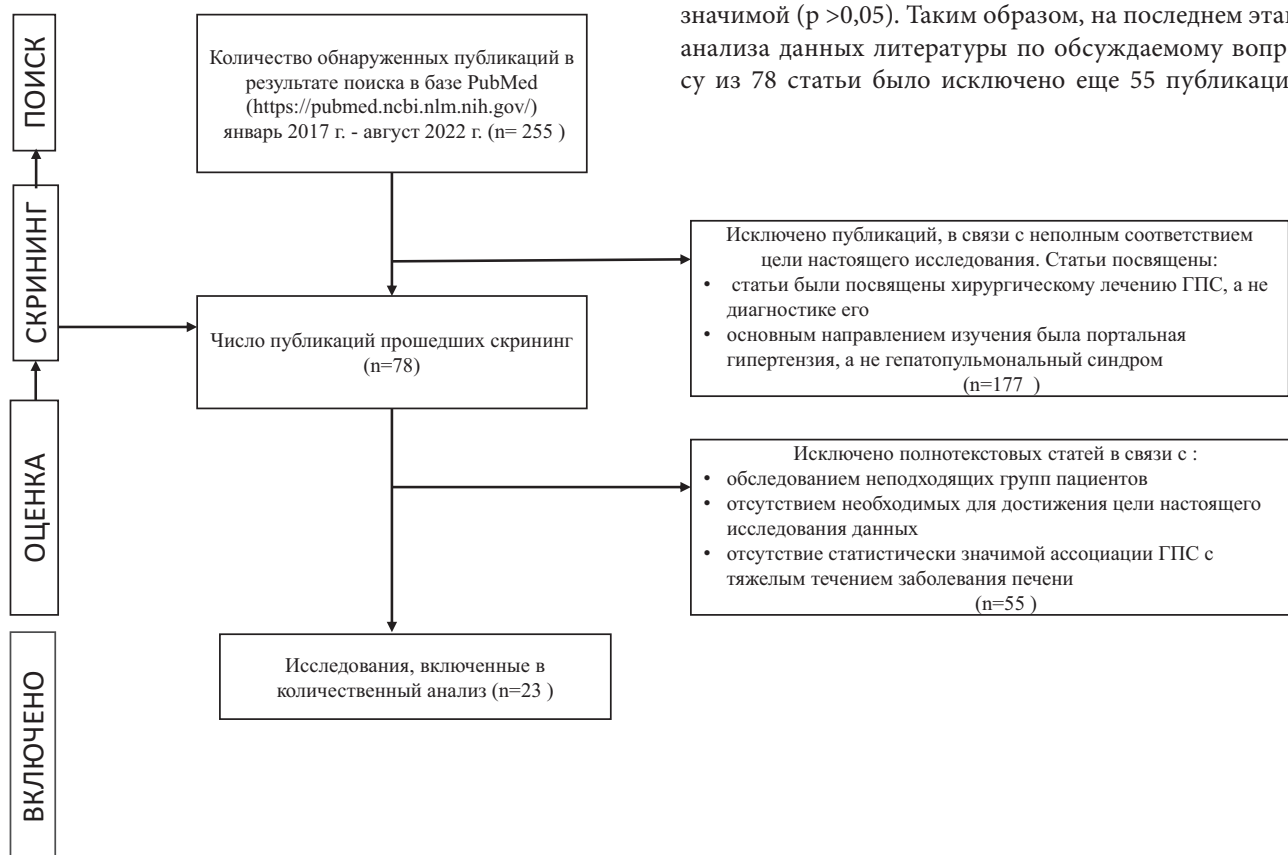


Рисунок 1. Схематическое изображение процесса отбора публикаций, посвященных диагностике гепатопульмонального синдрома у пациентов с циррозом печени

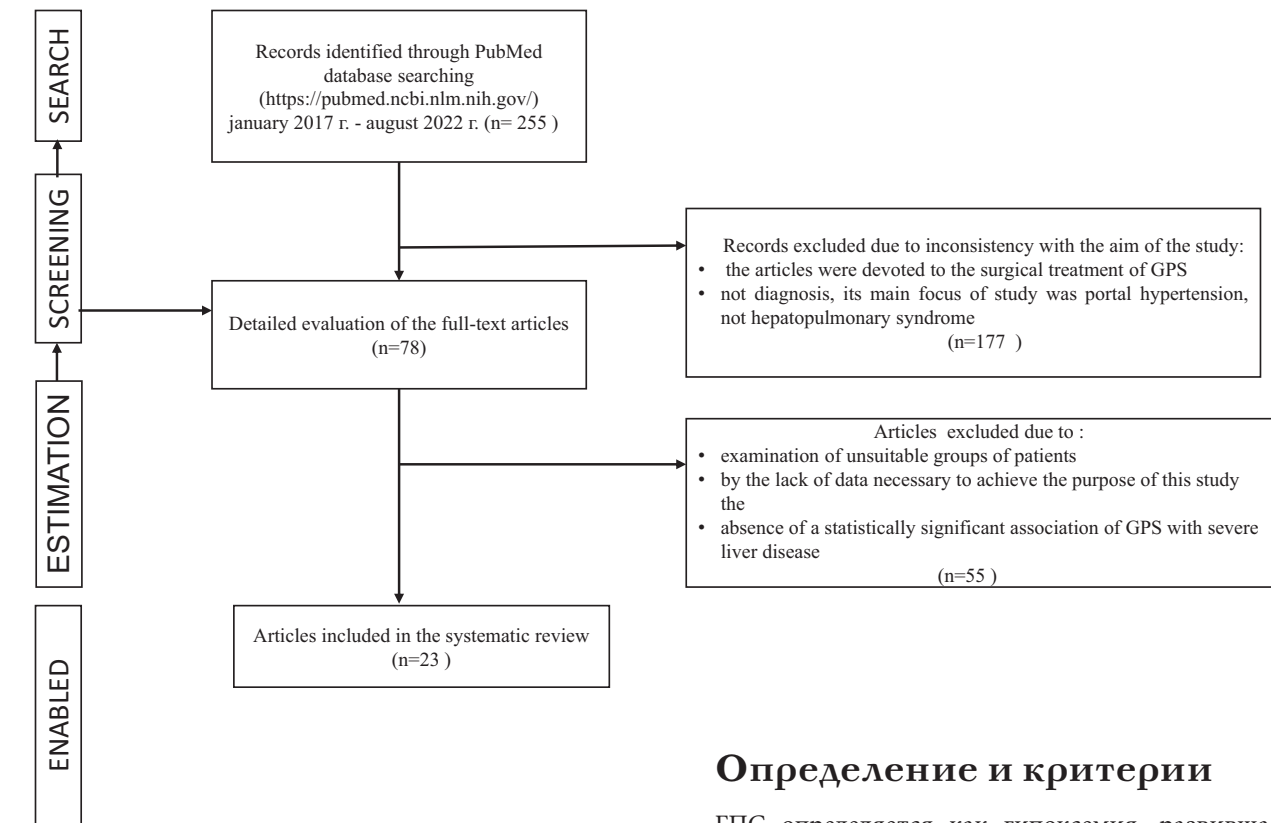


Figure 1. Schematic representation of the selection process for publications on hepatopulmonary syndrome in patients with liver cirrhosis

В результате проведенного поиска был сформирован список из 23 публикаций, в которых продемонстрирована четкая ассоциативная связь наличия ГПС с ухудшением качества жизни и увеличением смертности пациентов, важности раннего скрининга и поиска новых методов исследований для улучшения выживаемости и прогноза пациентов с ГПС (рис. 1).

Таблица 1. Критерии постановки ГПС (с изменениями) [6, 7]
Table 1. Diagnostic criteria for hepatopulmonary syndrome (with changes) [6, 7]

Показатель/ Parameter	Определение/ Definition
Оксигенация/ Oxygenation	PaO ₂ <80 мм рт.ст. и/или A/a градиент с поправкой на возраст > 15 мм рт. ст. или 20 мм рт. ст., если возраст > 64 лет, при дыхании воздухом в помещении/ PaO ₂ <80 mmHg or PA-a ₂ O ₂ > 15 mmHg; > 20 mmHg for patients aged > 64 years old
Внутрилёгочная вазодилатация/ Pulmonary vasodilation	Подтверждено ЭХО-КГ с контрастным усилением или перфузионным сканированием легких, показывающим наличие шунта >6%/ Positive CEE or 99mTcMAA, showing the presence of a shunt >6%
Заболевание печени/ Liver disease	Цирроз печени и/или наличие печеночной недостаточности/ Cirrhosis and/or liver failure

Примечание: A/a градиент — альвеолярно-артериальный градиент, PaO₂ — парциальное давление кислорода в артериальной крови, ЭХО-КГ — эхокардиография
Note: CEE — contrast-enhanced echocardiography, PaO₂ — arterial oxygen tension, PA-a₂O₂ — alveolar-arterial oxygen tension difference, 99mTcMAA — perfusion lung scanning using technetium-99m-labelled macroaggregated albumin

Определение и критерии

ГПС определяется как гипоксемия, развившаяся вследствие расширения лёгочных сосудов и образования сосудистых шунтов при заболеваниях печени с наличием портальной гипертензии или без нее [6]. Критерии постановки диагноза ГПС представлены в таблице 1.

В ходе проведенных исследований была выявлена корреляция тяжести ГПС с тяжестью заболевания печени и, оцениваемой по шкале MELD (Model for End-Stage Liver Disease) [4], используемой для расчета прогноза выживаемости пациентов с терминальной стадией печеночной недостаточности.

В таблице 2 представлена классификация ГПС, основанная на оценке степени нарушения легочного газообмена, характеризующегося снижением уровня кислорода в артериальной крови [6] (табл.2).

Таблица 2. Классификация ГПС по степени тяжести нарушения оксигенации крови [6]
Table 2. Grading of severity of hepatopulmonary syndrome [6]

Стадия/ Stage	A-a градиент, мм рт.ст./ PA-a ₂ O ₂ , mmHg	PaO ₂ , мм рт.ст./ PaO ₂ , mmHg
Лёгкая степень/ Mild	≥15	≥ 80
Умеренная/ Moderate	≥15	≥ 60 <80
Тяжелый/ Severe	≥15	≥ 50 <60
Очень тяжелый/ Very severe	≥15	<50 при комнатном воздухе или <300 при вдыхании 100 % кислорода/ (<300 on 100 % O ₂)

Примечание: A/a градиент — альвеолярно-артериальный градиент, PaO₂ — парциальное давление кислорода в артериальной крови
Note: PaO₂ — arterial oxygen tension, PA-a₂O₂ — alveolar-arterial oxygen tension difference

Из представленной таблицы видно, что тяжесть ГПС зависит от уровня парциального давления кислорода в артериальной крови, при альвеолярно-артериальном градиенте, превышающем 15 mmHg и являющемся одним из наиболее чувствительных маркеров для выявления ранней артериальной гипоксии.

Распространённость

Согласно исследованиям, ГПС выявляется у 5-35 % пациентов с терминальной стадией поражения печени. Такой разброс данных, вероятно, связан с применением различных диагностических критериев постановки диагноза [8,9]. Так, американские ученые показали, что при проведении контрастной ЭХО-КГ ГПС был выявлен у 38 % пациентов с хроническим заболеванием печени, однако только у 17,5 % из этих пациентов диагностирована гипоксемия [30]. Использование А/а градиента в качестве более чувствительного маркера гипоксии, а также скрининг бессимптомных пациентов с циррозом печени привели к более высокой частоте выявляемости ГПС [10].

Патогенез

Патогенез ГПС до конца не изучен, в литературе встречаются противоречивые данные. Наиболее часто этот синдром ассоциирован с тяжёлым циррозом печени, сопровождающимся синдромом портальной гипертензии, однако он может встречаться и при других нозологиях: нецирротический портальный фиброз печени (идиопатическая портальная гипертензия) и внепечёночная обструкция воротной вены [11, 12].

Основная информация о патогенезе ГПС была получена в ходе экспериментов на животных. Наиболее часто использовалась перевязка общего желчного протока у крыс, что вызывало у них развитие вторичного билиарного цирроза печени и приводило к снижению оксигенации крови и внутрилёгочной вазодилатации [13]. Результаты исследований на экспериментальных моделях показали, что главной причиной формирования ГПС являются расширение капилляров и формирование внутрилёгочных шунтов, приводящих к снижению оксигенации крови из-за нарушения вентиляционно-перфузионных отношений и увеличению альвеолярно-артериального градиента. Авторы исследования отметили преимущественное расширение лёгочных прекапиллярных и капиллярных сосудов до 15-100 мкм (в норме диаметр этих сосудов колеблется от 8 до 15 мкм), увеличение их количества и расширение капилляров плевры [14].

В ходе проведенных исследований было установлено, что у пациентов с ГПС при нормальной вентиляционной способности легких выявляется снижение их диффузионной способности (DL_{CO}), которое может объясняться, как развитием легочного шунта, так и утолщением альвеолярно-капиллярной мембраны на фоне эндотелиита [7, 15-16]. Развитие последнего связывают с активацией синтеза эндотелина, продуцирующегося хоангиоцитами печени. Эти данные находят подтверждение в экспериментальных моделях на

крысах. В ходе проведения исследования Zhang J и соавторы выявили, что пролиферирующие хоангиоциты продуцируют эндотелин-1 (ЕТ-1), активирующий рецептор эндотелина легочных сосудов-В (ЕТВ), который, в свою очередь, опосредует активацию эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) — предшественницы NO, что приводит к развитию воспалительного процесса в эндотелии сосудов [17-20]. В ходе клинических исследований у пациентов с ГПС Rolla G и соавторы в 1997-1998 гг. отметили повышенное содержание NO в выдыхаемом воздухе, связав это с повышенной продукцией его эндотелием лёгочных сосудов. После трансплантации печени уровень выдыхаемого NO нормализовался [21, 22], что также подтверждает роль эндотелиита в формировании гепатопульмонального синдрома.

Считается, что основной причиной расширения прекапиллярных и капиллярных сосудов при ГПС является потеря тонуса лёгочных капилляров и ингибирование лёгочных вазоконстрикторов, таких как эндотелин-1, серотонин, ангиотензин II, гистамин, простагландин и повышенная выработка оксида азота (NO). [16]. Также, согласно исследованиям, к медиаторам, вызывающим лёгочную вазодилатацию относят монооксид углерода (CO) и фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) [17, 18]. В качестве еще одного механизма расширения лёгочных сосудов Rabiller A. (2002), Sztrymf B. (2005), Zhang H.Y. (2007), и их соавторами была рассмотрена теория о бактериальной транслокации флоры кишечника пациентов с портальной гипертензией, которая приводит к макрофагальной инфильтрации паренхимы легких. Эта гипотеза подтверждается положительным эффектом от лечения норфлоксацином, полученной на экспериментальной модели развития цирроза у крыс [23-25].

Также существует гипотеза, что развитие гипоксемии у пациентов с ГПС может быть связано с утолщением альвеолярно-капиллярной мембраны из-за накопления в ней коллагена на фоне хронического воспалительного процесса, развивающегося как вследствие эндотелиита, так и на фоне транслокации бактериальной флоры кишечника [26-28].

Клиническая картина

Прогрессирующая одышка является основным клиническим проявлением ГПС. Это подтверждается данными многоцентрового исследования, проведенного Michael B. Fallon и Michael J. Krowka в США в 2008г. Ими было выявлено, что у пациентов с ГПС одышка встречалась в 1,65 раз чаще, чем у пациентов без данного синдрома [2]. Особенностью одышки при ГПС является возникновение платипноэ и ортодексии, являющиеся высокоспецифичными, но не патогномичными признаками. Платипноэ — это усиление одышки при переходе из горизонтального положения пациента в вертикальное, тогда как ортодексия — это снижение парциального давления кислорода более, чем на 4 мм рт.ст. и/или уменьшение насыщения кислорода более, чем на 5 % при вертикализации пациента [29]. Причиной их развития считается усиление нарушений вентиляционно-перфузионных соотношений при изменении

положения тела вследствие увеличения эффекта легочного шунта [30].

Следует отметить, что ГПС может протекать бессимптомно, особенно у пациентов с лёгкой гипоксией. Наблюдения показывают, что одышка наблюдается чаще у пациентов со снижением PaO_2 менее 70 мм рт.ст., что обуславливает позднее выявление данного синдрома [31].

При физикальном осмотре пациента с ГПС могут выявляться телеангиоэктазии, цианоз, изменение пальцев рук по типу «барабанных палочек», а ногтей по типу «часовых стекол» [32]. У пациентов с хроническими заболеваниями печени, имеющих телеангиоэктазии, распространённость ГПС выше, чем у пациентов, не имеющих данного симптома [33].

Таким образом, все пациенты с хроническими заболеваниями печени, предъявляющие жалобы на одышку, должны быть скринированы на наличие ГПС.

Методы диагностики внутрилёгочной вазодилатации

Золотым стандартом диагностики внутрилёгочной вазодилатации считается трансторакальная контрастная ЭХО-КГ со вспененным физиологическим раствором, преимуществом которой является низкая инвазивность и достаточная чувствительность. Обычный физиологический раствор встряхивают, чтобы образовались микропузырьки диаметром >10 мкм, вводят в периферическую вену на руке во время четырёхкамерной трансторакальной ЭХО-КГ, и оценивают, попадает ли вспененная жидкость в левые отделы сердца. В норме размер лёгочных капилляров колеблется от 8 до 15 мкм, что не позволяет проходить микропузырькам, однако при наличии расширенного сосудистого русла и/или артериовенозного шунтирования микропузырьки избегают захвата лёгкими и достигают левых отделов сердца через 3-6 сердечных циклов после их первого появления в правом предсердии [34].

Несмотря на то, что более чувствительным методом определения внутрилёгочной вазодилатации является контрастная чреспищеводная ЭХО-КГ, этот метод не рекомендован для проведения у пациентов с циррозом печени из-за потенциального риска повреждения варикозно расширенных вен пищевода [35, 36].

Ещё одним инструментальным методом диагностики гепатопульмонального синдрома является радиоизотопное сканирование с макроагрегированным альбумином. При наличии внутрилёгочной вазодилатации частицы альбумина, меченные технецием, способны достигать внелёгочных участков и обнаруживаться в головном мозге, почках и других органах. Церебральное поглощение считается патологическим, если оно превышает или равно 6% [3]. Преимущество данного метода заключается в возможности количественной оценки внутрилёгочной вазодилатации, а также в высокой специфичности. Основным его недостатком является невозможность дифференциальной диагностики внутрисердечного и внутрилёгочного шунтирования, а также более низкая чувствительность [37].

Дополнительные методы исследования

Рентгенография органов грудной клетки, а также компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК) чаще всего используется для исключения сопутствующих заболеваний лёгких. Убедительных данных об использовании данных методов непосредственно для диагностики ГПС нет [6,38]. Согласно ретроспективному исследованию, проведённому Yingming Amy Chen и соавт. в 2016 г. в Канаде, компьютерная томография лёгких не может быть использована для постановки диагноза ГПС, так как с помощью неё есть возможность выявить только системную вазодилатацию. Авторы исследования считают, что при рентгенологическом исследовании ОГК у пациентов с хроническими заболеваниями печени все же могут быть выявлены двухсторонние узловые или ретикулярные изменения в базальных отделах легких, обусловленные расширением периферических легочных артерий в нижних долях. Эти данные могут быть подтверждены при проведении КТ ОГК: у пациентов с хроническими заболеваниями печени выявляется увеличение отношения диаметра сегментарной артерии и сегментарного бронха >2 при нормальных размерах центральных легочных артерий. Однако, этот признак может наблюдаться как у пациентов с ГПС, так и без него, например, при развитии тромбоэмболии легочной артерии. Результаты проведенного исследования показывают, что признаки системной вазодилатации при заболеваниях печени могут быть обнаружены при проведении КТ ОГК, однако, эти рентгенологические симптомы не играют значимой роли в диагностике ГПС [39]. Мы нашли только два исследования с малой выборкой, которые демонстрируют более частое выявление расширения базиллярных легочных артерий у пациентов с ГПС по сравнению с пациентами с циррозами, но без данного синдрома [40-41].

Ангиопульмонография также редко используется для диагностики ГПС. Это связано с инвазивностью и низкой чувствительностью метода к выявлению внутрилёгочной дилатации. Он показан пациентам с тяжелой гипоксемией и низким ответом на ингаляцию 100% кислорода, а также для решения вопроса об эмболизации артериовенозных шунтов [42].

Нарушение функции внешнего дыхания у пациентов с ГПС может проявляться снижением жизненной ёмкости лёгких и объёма форсированного выдоха в течение первой секунды (ОФВ_1) [2, 43].

Более чувствительным функциональным методом исследования функции легких у больных с ГПС является определение диффузионной способности по монооксиду углерода (DL_{CO}), которая у пациентов с ГПС часто оказывается снижена [2,43]. Основываясь на данных исследования, проведённого Moon-Seung Park и Min-Ho Lee в 2012 г. в Южной Корее, нарушение диффузии чаще выявляется у пациентов с прогрессирующим течением заболевания печени и коррелирует со степенью его тяжести. Авторы наглядно показали, что при минимальных изменениях показателей спирометрии в виде снижения

общей емкости легких легкой степени у пациентов с ГПС наблюдается снижение диффузионной способности легких. Таким образом, изменение DL_{CO} может являться важным диагностическим маркером для прогнозирования развития гепатопульмонального синдрома у пациентов с хроническим заболеванием печени [44].

Интерес вызывает исследование, проведенное Z. Alipour и соавторами в 2020 г., в котором сравнивали сцинтиграфию легких с альбумином человеческой сыворотки, меченным 99m -Технецием и контрастную ЭХО-КГ. Полученные исследователями данные показали, что помощью сцинтиграфии легких ГПС был выявлен у 13 пациентов (48,1 %), в то время как с помощью контрастной ЭХО-КГ данный синдром был обнаружен только у 5 (18,51 %) пациентов [45].

В 2022 А. Singhai и соавторы предложили использовать тест с 6-минутной ходьбой в качестве скринингового метода для выявления риска развития ГПС у пациентов с хроническими заболеваниями печени. Пациентов просили ходить в собственном темпе, пульсоксиметрию проводили в начале и по окончании теста. Положительным считали тест, если SpO_2 падала ниже 94 % или SpO_2 снижалась на 3 % или более от базового уровня. Исследование включало 100 пациентов: у 21 (21 %) пациента был диагностирован ГПС на основании выявленных внутрилёгочных шунтов-по результатам трансторакальной контрастной ЭХО-КГ и артериальной гипоксемии — по результатам исследования газов артериальной крови. Тест с 6-минутной ходьбой был положительным у 20 (95,23 %) пациентов с наличием гепато-пульмонального синдрома. Авторы продемонстрировали, что тест с 6-минутной ходьбой является важным инструментом скрининга данного синдрома с чувствительностью 95,24 % и специфичностью 92,41 % [46].

Лечение

По данным опубликованных исследований единственным эффективным методом лечения ГПС в настоящий момент является трансплантация печени. Пятилетняя выживаемость пациентов с ГПС после трансплантации печени составляет 76-88 %, десятилетняя — 64 % [47,48], без проведения трансплантации пятилетняя выживаемость составляет 5-12 %. Получены данные, что через 6-12 месяцев после трансплантации печени у пациентов с ГПС улучшаются показатели газового состава крови (повышается PaO_2 , снижается А/а градиент) [49,50]. Также у пациентов, находившихся на постоянной кислородотерапии, после трансплантации печени необходимость в ней часто значительно уменьшается или полностью исчезает [51].

Другим хирургическим методом лечения ГПС может стать трансъюгулярное внутривенное портосистемное шунтирование (TIPS), которое приводит к уменьшению гипоксемии за счет уменьшения выраженности портальной гипертензии. Однако, в настоящий момент проведено недостаточно исследований, удовлетворяющих требованиям доказательной медицины, для составления окончательного мнения

об эффективности данного метода у больных с ГПС [52,53]. То же самое можно сказать и об эмболизации артериовенозных шунтов [42], при котором отмечено улучшение оксигенации после проведения эмболизации артериовенозных мальформаций методом помещения спирали в питающую артерию проксимальнее мальформации [54].

При тяжелой гипоксемии у больных с ГПС рекомендовано использование длительной кислородотерапии, однако нам не удалось найти достаточно данных о влиянии оксигенотерапии на выживаемость и прогноз заболевания. Мы нашли два клинических случая, опубликованные в 2007г японскими исследователями, в которых описано улучшение функции печени после длительной кислородотерапии [45].

Существующие в настоящее время консервативные методы лечения ГПС также мало эффективны или недостаточно изучены. Большинство этих исследований проводилось на животных [55-60].

В ходе литературного поиска мы нашли 13 статей, посвященных консервативным методам лечения ГПС у людей. Основными целями терапии в ходе этих исследований стали NO-опосредованная лёгочная вазодилатация и индукция ангиогенеза провоспалительными цитокинами. Самым изученным веществом является пентоксифиллин — ингибитор ФНО- α , снижающий продукцию NO посредством подавления eNOS. Однако, результаты его применения у пациентов с ГПС противоречивы [61]. В работе Gupta LB и соавторов (2008) было выявлено, что применение 400 мг пентоксифиллина три раза в сутки улучшило оксигенацию и снизило уровень ФНО- α у 9 пациентов с ГПС [62]. В то же время результаты другой группы исследователей продемонстрировали не только отсутствие значительного терапевтического эффекта у пациентов с изучаемым синдромом, но и значимые побочные эффекты со стороны пищеварительной системы [63].

Неожиданную эффективность показало применение чеснока для лечения ГПС (хотя оно не было протестировано на животных, и его истинный механизм не ясен). В сравнительном исследовании с использованием капсул с чесночным маслом и плацебо с общей выборкой из 41 пациента с ГПС, и в другом исследовании без плацебо с участием 15 пациентов наблюдались благоприятные результаты с улучшением оксигенации и других симптомов [64, 65].

Метиленовый синий, будучи окислителем, ограничивающим NO-опосредованную вазодилатацию путём блокирования стимуляции растворимой гуанилатциклазы NO, уменьшал внутрилёгочное шунтирование и улучшал оксигенацию на экспериментальных моделях и у небольшого числа пациентов с ГПС при его внутривенном введении [55, 56].

Положительный эффект был обнаружен при применении индометацина (ингибитор циклооксигеназы), что авторы объясняют снижением синтеза сосудорасширяющих эйкозаноидов, которые могут нарушать газообмен [66]. По данным Н. Silva и соавторов применение микофенолата мофетила (иммуносупрессор) также продемонстрировало эффективность в лечении ГПС.

Однако ни в отношении индометацина, ни в отношении микофенолата больших клинических рандомизированных исследований не проводилось [67].

Не получено данных об эффективности применения у пациентов с циррозом печени и ГПС октреотида (аналог соматостатина) [68], норфлоксацина (антибактериальный препарат) [57], N-нитро-L-аргинин метилового эфира (ингибитор синтеза NO) [69], альмитрина бисмилата (аналептик) [70], пароксетина (антидепрессант) [71] у больных с ГПС.

Интересно, что в экспериментальных исследованиях продемонстрирована эффективность норфлоксацина при лечении ГПС у крыс [25]. Это может быть объяснено тем, что модель ГПС созданная у крыс, существенно отличается от цирроза печени с данным синдромом у человека. У экспериментальной модели к поражению печени приводила перевязка желчных протоков, тогда как у пациента с ГПС причины формирования цирроза носят многофакторный характер [57].

Перспективным методом терапии может стать использование сорафениба (противоопухолевое средство): в экспериментальных моделях он улучшал оксигенацию за счёт снижения VEGH-опосредованного ангиогенеза (VEGH — фактор роста эндотелия сосудов) и подавления активации eNOS посредством ингибирования рецептора тирозинкиназы [58,59].

Другим препаратом, требующим дальнейшего изучения, может стать розувастатин. В 2015 г. Ching-Chih Chang и соавторы пришли к мнению, что он снижает А/а градиент, уменьшает гипоксемию, внутрилегочные шунты и уровни VEGF и ФНО-α в плазме в экспериментальных моделях на крысах, что может позволить использовать его при лечении ГПС [60]. Однако, следует отметить, что в настоящий момент нет достаточных данных о полной безопасности применения данного препарата у пациентов с циррозом печени.

Заключение

В ходе проведенного нами анализа опубликованных данных за период с января 2017 г. по август 2022 г. можно сделать следующие выводы.

Гепатопульмональный синдром является распространённым и тяжелым осложнением хронических заболеваний печени, который ухудшает качество жизни пациентов и увеличивает смертность.

В настоящее время существуют чёткие критерии диагностики ГПС, однако их применение в рутинной практике по-прежнему остаётся сложно осуществимым ввиду их инвазивности, труднодоступности и высокой стоимости.

По данным опубликованных исследований, при подозрении на наличие гепатопульмонального синдрома у пациента с циррозом печени можно рекомендовать провести оценку гипоксемии, начиная с определения насыщения кислородом крови с помощью пульсоксиметрии в положении сидя и лежа [10, 72]. Однако, доказательная база этой рекомендаций недостаточна, и пациент в дальнейшем должен быть обследован в специализированном центре.

Имеющиеся данные о роли в диагностике ГПС функции внешнего дыхания, диффузионной способности легких, скintiграфии легких, ЭХО КГ с прицельным исследованием функции правых отделов сердца, теста с 6-минутной ходьбой разрознены и недостаточно систематизированы.

Необходимо продолжить поиск новых методов диагностики ГПС, а также создать программы (алгоритмы) поддержки врача для раннего его выявления. Подобный подход улучшит прогноз пациентов с хроническими заболеваниями печени, позволит врачам общетерапевтических отделений проводить их скрининг с целью его выявления и своевременного направления таких пациентов в центр трансплантации печени.

Вклад авторов:

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

Цымбал А.С. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5132-2550>): участие в разработке дизайна обзора, проведение систематического анализа, написание текста.

Карнаушкина М.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8791-2920>): разработка концепции и дизайна обзора, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Аришева О.С. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2964-0568>): участие в разработке дизайна обзора, в проведении отбора статей для проведения обзора, отвечающих цели его написания

Кислый Н.Д. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2988-2054>): участие в разработке критериев отбора статей, разработка цели и дизайна обзора

Кобалава Ж.Д. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5873-1768>): редактирование текста статьи

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Tsymbal A.S. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5132-2550>): participation in the development of the study design, conducting a systematic analysis, writing the text of the article.

Karnaushkina M.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8791-2920>): development of the concept and design of the review, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Arisheva O.S. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2964-0568>): participation in the development of the design of the review, in the literature search and article selection according to the inclusion criteria

Kislyy N.D. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2988-2054>): participation in the development of inclusion criteria for articles, development of the goal and design of the review

Kobalava Zh.D. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5873-1768>): editing the text of an article

Список литературы / References:

1. Yi H.M., Wang G.S., Yi S.H. et al. Prospective evaluation of post-operative outcome after liver transplantation in hepatopulmonary syndrome patients. *Chin Med J (Engl)*. 2009 Nov 5;122(21):2598-602. DOI:10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2009.21.013.
2. Fallon M.B., Krowka M.J., Brown R.S. et al. Pulmonary Vascular Complications of Liver Disease Study Group. Impact of hepatopulmonary

- syndrome on quality of life and survival in liver transplant candidates. *Gastroenterology*. 2008 Oct;135(4):1168-75. doi: 10.1053/j.gastro.2008.06.038.
3. Swanson K.L., Wiesner R.H., Krowka M.J. Natural history of hepatopulmonary syndrome: Impact of liver transplantation. *Hepatology*. 2005 May;41(5):1122-9. doi: 10.1002/hep.20658.
 4. Rodríguez-Roisin R, Agustí A.G., Roca J. The hepatopulmonary syndrome: new name, old complexities. *Thorax*. 1992 Nov;47(11):897-902. doi: 10.1136/thx.47.11.897.
 5. Krowka M.J. Hepatopulmonary syndrome: recent literature (1997 to 1999) and implications for liver transplantation. *Liver Transpl*. 2000 Jul;6(4 Suppl 1):S31-5. doi: 10.1002/lt.500060508.
 6. Rodríguez-Roisin R, Krowka M.J., Hervé P., et al. Pulmonary-Hepatic Vascular Disorders (PHD) Scientific Committee. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J*. 2004 Nov;24(5):861-80. doi: 10.1183/09031936.04.00010904.
 7. Rodríguez-Roisin R., Krowka M.J. Hepatopulmonary syndrome — a liver-induced lung vascular disorder. *N Engl J Med*. 2008 May 29; 358(22):2378-87. doi: 10.1056/NEJMra0707185.
 8. Ferreira P.P., Camara E.J., Paula R.L., et al. Prevalence of hepatopulmonary syndrome in patients with decompensated chronic liver disease and its impact on short-term survival. *Arq Gastroenterol*. 2008 Jan-Mar;45(1):34-7. doi: 10.1590/s0004-28032008000100007.
 9. Lv Y., Fan D. Hepatopulmonary Syndrome. *Dig Dis Sci*. 2015 Jul;60(7):1914-23. doi: 10.1007/s10620-015-3593-0.
 10. Voiosu A., Voiosu T., Stănescu C.M., et al. Novel predictors of intrapulmonary vascular dilatations in cirrhosis: extending the role of pulse oximetry and echocardiography. *Acta Gastroenterol Belg*. 2013 Jun;76(2):241-5.
 11. Gupta D., Vijaya D.R., Gupta R., et al. Prevalence of hepatopulmonary syndrome in cirrhosis and extrahepatic portal venous obstruction. *Am J Gastroenterol*. 2001 Dec;96(12):3395-9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.05274.x.
 12. Anand A.C., Mukherjee D., Rao K.S., et al. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and clinical profile. *Indian J Gastroenterol*. 2001 Jan-Feb;20(1):24-7.
 13. Fallon M.B., Abrams G.A., McGrath J.W. et al. Common bile duct ligation in the rat: a model of intrapulmonary vasodilatation and hepatopulmonary syndrome. *Am J Physiol*. 1997 Apr; 272(4 Pt 1):G779-84. doi: 10.1152/ajpgi.1997.272.4.G779.
 14. Lejealle C., Paradis V., Bruno O., et al. Evidence for an Association Between Intrahepatic Vascular Changes and the Development of Hepatopulmonary Syndrome. *Chest*. 2019 Jan;155(1):123-136. doi: 10.1016/j.chest.2018.09.017.
 15. Davis H.H. 2nd, Schwartz D.J., Lefrak S.S., et al. Alveolar-capillary oxygen disequilibrium in hepatic cirrhosis. *Chest*. 1978 Apr;73(4):507-11. doi: 10.1378/chest.73.4.507.
 16. Rolla G. Hepatopulmonary syndrome: role of nitric oxide and clinical aspects. *Dig Liver Dis*. 2004 May;36(5):303-8. doi: 10.1016/j.dld.2003.12.016.
 17. Arguedas M.R., Drake B.B., Kapoor A., et al. Carboxyhemoglobin levels in cirrhotic patients with and without hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology*. 2005 Feb;128(2):328-33. doi: 10.1053/j.gastro.2004.11.061.
 18. Luo B., Liu L., Tang L., et al. ET-1 and TNF-alpha in HPS: analysis in pre-hepatic portal hypertension and biliary and nonbiliary cirrhosis in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2004 Feb;286(2):G294-303. doi: 10.1152/ajpgi.00298.2003.
 19. Fallon M.B., Abrams G.A., McGrath J.W., et al. Common bile duct ligation in the rat: a model of intrapulmonary vasodilatation and hepatopulmonary syndrome. *Am J Physiol*. 1997 Apr; 272(4 Pt 1):G779-84. doi: 10.1152/ajpgi.1997.272.4.G779.
 20. Zhang J., Ling Y., Tang L., et al. Attenuation of experimental hepatopulmonary syndrome in endothelin B receptor-deficient rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2009 Apr;296(4):G704-8. doi: 10.1152/ajpgi.90627.2008.
 21. Rolla G., Brussino L., Colagrande P., Scappaticci E., et al. Exhaled nitric oxide and impaired oxygenation in cirrhotic patients before and after liver transplantation. *Ann Intern Med*. 1998 Sep 1;129(5):375-8. doi: 10.7326/0003-4819-129-5-199809010-00005.
 22. Rolla G., Brussino L., Colagrande P., et al. Exhaled nitric oxide and oxygenation abnormalities in hepatic cirrhosis. *Hepatology*. 1997 Oct;26(4):842-7. doi: 10.1053/jhep.1997.v26.pm0009328302.
 23. Zhang H.Y., Han D.W., Su A.R., et al. Intestinal endotoxemia plays a central role in development of hepatopulmonary syndrome in a cirrhotic rat model induced by multiple pathogenic factors. *World J Gastroenterol*. 2007 Dec 21;13(47):6385-95. doi: 10.3748/wjg.v13.i47.6385.
 24. Sztymf B., Libert J.M., Mougeot C., et al. Cirrhotic rats with bacterial translocation have higher incidence and severity of hepatopulmonary syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005 Oct;20(10):1538-44. doi: 10.1111/j.1440-1746.2005.03914.x.
 25. Rabiller A., Nunes H., Lebre D., et al. Prevention of gram-negative translocation reduces the severity of hepatopulmonary syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Aug 15;166(4):514-7. doi: 10.1164/rccm.200201-0270C.
 26. Berthelot P., Walker J.G., Sherlock S., et al. Arterial changes in the lungs in cirrhosis of the liver — lung spider nevi. *N Engl J Med*. 1966 Feb 10;274(6):291-8. doi: 10.1056/NEJM196602102740601.
 27. Krowka M.J., Cortese D.A. Hepatopulmonary syndrome. Current concepts in diagnostic and therapeutic considerations. *Chest*. 1994 May;105(5):1528-37. doi: 10.1378/chest.105.5.1528.
 28. Stanley N.N., Williams A.J., Dewar C.A., et al. Hypoxia and hydrothoraces in a case of liver cirrhosis: correlation of physiological, radiographic, scintigraphic, and pathological findings. *Thorax*. 1977 Aug;32(4):457-71. doi: 10.1136/thx.32.4.457.
 29. Gómez F.P., Martínez-Pallí G., Barberà J.A., et al. Gas exchange mechanism of orthodeoxia in hepatopulmonary syndrome. *Hepatology*. 2004 Sep;40(3):660-6. doi: 10.1002/hep.20358.
 30. Zhang X.J., Katsuta Y., Akimoto T., et al. Intrapulmonary vascular dilatation and nitric oxide in hypoxemic rats with chronic bile duct ligation. *J Hepatol*. 2003 Nov;39(5):724-30. doi: 10.1016/s0168-8278(03)00430-6.
 31. Schenk P., Fuhrmann V., Madl C., et al. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences. *Gut*. 2002 Dec;51(6):853-9. doi: 10.1136/gut.51.6.853.
 32. Abrams G.A., Fallon M.B. The hepatopulmonary syndrome. *Clin Liver Dis*. 1997 May;1(1):185-200, xiii. doi: 10.1016/s1089-3261(05)70263-4.
 33. Younis I., Sarwar S., Butt Z., et al. Clinical characteristics, predictors, and survival among patients with hepatopulmonary syndrome. *Ann Hepatol*. 2015 May-Jun;14(3):354-60. doi:10.1016/S1665-2681(19)31275-X.
 34. Abrams G.A., Jaffe C.C., Hoffer P.B., et al. Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology*. 1995 Oct;109(4):1283-8. doi: 10.1016/0016-5085(95)90589-8.
 35. Aller R., Moya J.L., Moreira V., et al. Diagnosis of hepatopulmonary syndrome with contrast transesophageal echocardiography: advantages over contrast transthoracic echocardiography. *Dig Dis Sci*. 1999 Jun;44(6):1243-8. doi: 10.1023/a:1026657114256.
 36. Aller R., Moya J.L., Moreira V., et al. Diagnosis and grading of intrapulmonary vascular dilatation in cirrhotic patients with contrast transesophageal echocardiography. *J Hepatol*. 1999 Dec;31(6):1044-52. doi: 10.1016/s0168-8278(99)80317-1.
 37. Mimidis K.P., Vassilakos P.I., Mastorakou A.N., et al. Evaluation of contrast echocardiography and lung perfusion scan in detecting intrapulmonary vascular dilatation in normoxemic patients with early liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology*. 1998 Nov-Dec;45(24):2303-7.
 38. Machicao V.I., Balakrishnan M., Fallon M.B. Pulmonary complications in chronic liver disease. *Hepatology*. 2014 Apr;59(4):1627-37. doi: 10.1002/hep.26745.

39. Chen Y.A., Prabhudesai V., Castel H., et al. CT Scan Does Not Differentiate Patients with Hepatopulmonary Syndrome from Other Patients with Liver Disease. *PLoS One*. 2016 Jul 6;11(7):e0158637. doi: 10.1371/journal.pone.0158637.
40. Köksal D., Kaçar S., Köksal A.S., et al. Evaluation of intrapulmonary vascular dilatations with high-resolution computed thorax tomography in patients with hepatopulmonary syndrome. *J Clin Gastroenterol*. 2006 Jan;40(1):77-83. doi: 10.1097/01.mcg.0000190775.57903.86.
41. Lee K.N., Lee H.J., Shin W.W., et al. Hypoxemia and liver cirrhosis (hepatopulmonary syndrome) in eight patients: comparison of the central and peripheral pulmonary vasculature. *Radiology*. 1999 May;211(2):549-53. doi: 10.1148/radiology.211.2.r99ma46549.
42. Porres-Aguilar M., Altamirano J.T., Torre-Delgadillo A., et al. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome: a clinician-oriented overview. *Eur Respir Rev*. 2012 Sep 1; 21(125):223-33. doi: 10.1183/09059180.00007211.
43. Pascasio J.M., Grilo I., López-Pardo F.J., et al. Prevalence and severity of hepatopulmonary syndrome and its influence on survival in cirrhotic patients evaluated for liver transplantation. *Am J Transplant*. 2014 Jun;14(6):1391-9. doi: 10.1111/ajt.12713.
44. Park M.S., Lee M.H., Park Y.S., et al. Abnormal Gas Diffusing Capacity and Portosystemic Shunt in Patients With Chronic Liver Disease. *Gastroenterology Res*. 2012 Oct;5(5):182-189. doi: 10.4021/gr475e.
45. Alipour Z., Armin A., Mohamadi S., et al. Hepatopulmonary Syndrome with Right-to-left Shunt in Cirrhotic Patients Using Macro-Aggregated Albumin Lung Perfusion Scan: Comparison with Contrast Echocardiography and Association with Clinical Data. *Mol Imaging Radionucl Ther*. 2020 Feb 17;29(1):1-6. doi: 10.4274/mirt.galenos.2019.30301.
46. Singhai A., Mallik M., Jain P. Unmasking Hypoxia in Cirrhosis Patients: Six-Minute Walk Test as a Screening Tool for Hepatopulmonary Syndrome. *Adv Biomed Res*. 2022 Jun 29;11:50. doi: 10.4103/abr.abr_150_21.
47. Deberaldini M., Arcanjo A.B., Melo E., et al. Hepatopulmonary syndrome: morbidity and survival after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2008 Dec;40(10):3512-6. doi: 10.1016/j.transproceed.2008.08.134.
48. Iyer V.N., Swanson K.L., Cartin-Ceba R., et al. Hepatopulmonary syndrome: favorable outcomes in the MELD exception era. *Hepatology*. 2013 Jun;57(6):2427-35. doi: 10.1002/hep.26070.
49. Rodriguez-Roisin R., Krowka M.J. Is severe arterial hypoxaemia due to hepatic disease an indication for liver transplantation? A new therapeutic approach. *Eur Respir J*. 1994 May;7(5):839-42. doi: 10.1183/09031936.94.07050839.
50. Battaglia S.E., Pretto J.J., Irving L.B., et al. Resolution of gas exchange abnormalities and intrapulmonary shunting following liver transplantation. *Hepatology*. 1997 May;25(5):1228-32. doi: 10.1002/hep.510250527.
51. Taillé C., Cadranet J., Bellocq A., et al. Liver transplantation for hepatopulmonary syndrome: a ten-year experience in Paris, France. *Transplantation*. 2003 May 15;75(9):1482-9; discussion 1446-7. doi: 10.1097/01.TP.0000061612.78954.6C.
52. Allgaier H.P., Haag K., Ochs A., et al. Hepato-pulmonary syndrome: successful treatment by transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt (TIPS). *J Hepatol*. 1995 Jul;23(1):102. doi: 10.1016/0168-8278(95)80318-1.
53. Paramesh A.S., Husain S.Z., Shneider B., et al. Improvement of hepatopulmonary syndrome after transjugular intrahepatic portosystemic shunting: case report and review of literature. *Pediatr Transplant*. 2003 Apr;7(2):157-62. doi: 10.1034/j.1399-3046.2003.00033.x.
54. Poterucha J.J., Krowka M.J., Dickson E.R., et al. Failure of hepatopulmonary syndrome to resolve after liver transplantation and successful treatment with embolotherapy. *Hepatology*. 1995 Jan;21(1):96-100. doi: 10.1016/0270-9139(95)90414-X.
55. Rolla G., Bucca C., Brussino L. Methylene blue in the hepatopulmonary syndrome. *N Engl J Med*. 1994 Oct 20;331(16):1098. doi: 10.1056/NEJM199410203311617.
56. Miyamoto A., Katsuta Y., Zhang X.J., et al. Effect of chronic methylene blue administration on hypoxemia in rats with common bile duct ligation. *Hepatol Res*. 2010 Jun;40(6):622-32. doi: 10.1111/j.1872-034X.2010.00640.x.
57. Gupta S., Faughnan M.E., Lilly L., et al. Norfloxacin therapy for hepatopulmonary syndrome: a pilot randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010 Dec;8(12):1095-8. doi: 10.1016/j.cgh.2010.08.011.
58. Yang W., Zhang J., Hu B., et al. The role of receptor tyrosine kinase activation in cholangiocytes and pulmonary vascular endothelium in experimental hepatopulmonary syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2014 Jan 1;306(1):G72-80. doi: 10.1152/ajpgi.00178.2013.
59. Chang C.C., Chuang C.L., Lee F.Y., et al. Sorafenib treatment improves hepatopulmonary syndrome in rats with biliary cirrhosis. *Clin Sci (Lond)*. 2013 Apr;124(7):457-66. doi: 10.1042/CS20120052.
60. Chang C.C., Wang S.S., Hsieh H.G., et al. Rosuvastatin improves hepatopulmonary syndrome through inhibition of inflammatory angiogenesis of lung. *Clin Sci (Lond)*. 2015 Sep;129(6):449-60. doi: 10.1042/CS20140622.
61. Sztrymf B., Rabiller A., Nunes H., et al. Prevention of hepatopulmonary syndrome and hyperdynamic state by pentoxifylline in cirrhotic rats. *Eur Respir J*. 2004 May;23(5):752-8. doi: 10.1183/09031936.04.00080404.
62. Gupta L.B., Kumar A., Jaiswal A.K., et al. Pentoxifylline therapy for hepatopulmonary syndrome: a pilot study. *Arch Intern Med*. 2008 Sep 8;168(16):1820-3. doi: 10.1001/archinte.168.16.1820.
63. Tanikella R., Philips G.M., Faulk D.K., et al. Pilot study of pentoxifylline in hepatopulmonary syndrome. *Liver Transpl*. 2008 Aug;14(8):1199-203. doi: 10.1002/lt.21482.
64. De B.K., Dutta D., Pal S.K., et al. The role of garlic in hepatopulmonary syndrome: a randomized controlled trial. *Can J Gastroenterol*. 2010 Mar;24(3):183-8. doi: 10.1155/2010/349076.
65. Abrams G.A., Fallon M.B. Treatment of hepatopulmonary syndrome with Allium sativum L. (garlic): a pilot trial. *J Clin Gastroenterol*. 1998 Oct;27(3):232-5. doi: 10.1097/00004836-199810000-00010.
66. Shijo H., Sasaki H., Yuh K., et al. Effects of indomethacin on hepatogenic pulmonary angiodysplasia. *Chest*. 1991 Apr;99(4):1027-9. doi: 10.1378/chest.99.4.1027.
67. Moreira Silva H., Reis G., Guedes M., et al. A case of hepatopulmonary syndrome solved by mycophenolate mofetil (an inhibitor of angiogenesis and nitric oxide production). *J Hepatol*. 2013 Mar;58(3):630-3. doi: 10.1016/j.jhep.2012.10.021.
68. Söderman C., Juhlin-Dannfelt A., Lagerstrand L., et al. Ventilation-perfusion relationships and central haemodynamics in patients with cirrhosis. Effects of a somatostatin analogue. *J Hepatol*. 1994 Jul;21(1):52-7. doi: 10.1016/s0168-8278(94)80136-3.
69. Brussino L., Bucca C., Morello M., et al. Effect on dyspnoea and hypoxaemia of inhaled N(G)-nitro-L-arginine methyl ester in hepatopulmonary syndrome. *Lancet*. 2003 Jul 5;362(9377):43-4. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13807-X.
70. Krowka M.J., Cortese D.A. Severe hypoxemia associated with liver disease: Mayo Clinic experience and the experimental use of almitrine bismesylate. *Mayo Clin Proc*. 1987 Mar;62(3):164-73. doi: 10.1016/s0025-6196(12)62438-0.
71. Yilmaz S., Dursum M., Canoruç F., et al. A severe (type II) hepatopulmonary syndrome in a patient with idiopathic portal hypertension and treatment with paroxetine. *Neth J Med*. 2005 Dec;63(11):448-52.
72. Deibert P., Allgaier H.P., Loesch S., et al. Hepatopulmonary syndrome in patients with chronic liver disease: role of pulse oximetry. *BMC Gastroenterol*. 2006 Apr 25;6:15. doi: 10.1186/1471-230X-6-15.

DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-3-213-223

УДК [616.24-002-036.12-06:616.13-004.6]-07

EDN: PKZRCJ



С.Н. Котляров*, И.А. Сучков, О.М. Урясьев,
А.А. Котлярова

Рязанский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Россия

АНАЛИЗ БИОМАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ В КОНДЕНСАТЕ ВЫДЫХАЕМОГО ВОЗДУХА У ПАЦИЕНТОВ С ХОБЛ В СОЧЕТАНИИ С ОБЛИТЕРИРУЮЩИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

S.N. Kotlyarov*, I.A. Suchkov, O.M. Uryasev,
A.A. Kotlyarova

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

Analysis of Inflammation Biomarkers in Exhaled Breath Condensate in Patients with COPD Combined with Peripheral Arterial Disease

Резюме

Актуальность. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из наиболее значимых респираторных патологий, что связано с ее высокой распространенностью и влиянием на прогноз. Частота обострений и коморбидность — важные факторы, влияющие на течение ХОБЛ. Считается, что локальное и системное воспаление могут лежать в основе гетерогенного течения ХОБЛ. В этой связи оценка активности локального воспаления в дыхательных путях может быть полезна для оценки течения ХОБЛ. **Цель.** Изучить молекулярные механизмы ХОБЛ и оценить биомаркеры воспаления в конденсате выдыхаемого воздуха у пациентов с ХОБЛ с частыми обострениями в сочетании с периферическим атеросклерозом. **Материалы и методы.** Проведен биоинформационный анализ данных из Gene Expression Omnibus (GEO) с целью изучения геной онтологии дифференциально экспрессируемых генов при ХОБЛ. Далее проведено исследование провоспалительных цитокинов интерлейкина — 1 бета (interleukin (IL)-1 β) и фактора некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor alpha (TNF α)) в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) у пациентов с ХОБЛ с частыми обострениями без сопутствующих атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) и у пациентов с ХОБЛ с частыми обострениями и облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (ОААНК) в сравнении со здоровым контролем. **Результаты.** Дифференциально экспрессируемые гены вовлечены в биологические процессы и сигнальные пути по Киотской энциклопедии генов и геномов (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG пути), связанные с иммунным ответом, которые могут связывать развитие и прогрессирование ХОБЛ и атеросклероза. У пациентов с ХОБЛ в сочетании с атеросклерозом наблюдались более высокие значения IL-1 β и TNF α в КВВ, по сравнению с контролем ($p < 0,001$). У пациентов с ХОБЛ с частыми обострениями и ОААНК были обнаружены наиболее высокие уровни IL-1 β и TNF α в КВВ в сравнении с пациентами без АССЗ ($p = 0,0038$ и $p = 0,0005$ соответственно). **Вывод.** У пациентов с ХОБЛ с частыми обострениями и ОААНК повышены уровни TNF α и IL1 β в КВВ, что может свидетельствовать о наличии локального воспаления в дыхательных путях, выраженность которого связана с клиническим течением ХОБЛ.

Ключевые слова: ХОБЛ, воспаление, конденсат выдыхаемого воздуха, иммунная система, цитокины

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

*Контакты: Станислав Николаевич Котляров, e-mail: SKMR1@yandex.ru

*Contacts: Stanislav N. Kotlyarov, e-mail: SKMR1@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7083-2692>

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 06.03.2023 г.

Принята к публикации 17.05.2023 г.

Для цитирования: Котляров С.Н., Сучков И.А., Урясев О.М. и др. АНАЛИЗ БИОМАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ В КОНДЕНСАТЕ ВЫДЫХАЕМОГО ВОЗДУХА У ПАЦИЕНТОВ С ХОБЛ В СОЧЕТАНИИ С ОБЛИТЕРИРУЮЩИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ. Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(3): 213-223. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-3-213-223. EDN: PKZRCJ

Abstract

Background. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the most significant diseases due to its high prevalence and impact on prognosis. The frequency of exacerbations and comorbidity are important factors influencing the course of COPD. It is believed that local and systemic inflammation may underlie this heterogeneous course of COPD. In this regard, assessment of local inflammation activity in the respiratory tract may be useful to assess the course of COPD. **Aim.** To study molecular mechanisms of COPD and assess inflammation biomarkers in the exhaled breath condensate (EBC) in patients with COPD with the phenotype of frequent exacerbations combined with peripheral atherosclerosis. **Materials and Methods.** Bioinformatic analysis of data from Gene Expression Omnibus (GEO) was performed to examine gene ontology of differentially expressed genes in COPD. Proinflammatory cytokines interleukin-1 beta (IL-1 β) and tumor necrosis factor alpha (TNF α) in EBC in COPD patients without concomitant atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) in the stable course phase, in patients with COPD with the phenotype of frequent exacerbations and peripheral artery disease (PAD) compared with healthy controls were examined. **Results.** Differentially expressed genes are involved in biological processes and signaling pathways according to the Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG pathway) associated with the immune response that may link the development and progression of COPD and atherosclerosis. Patients with COPD combined with atherosclerosis had higher values of IL-1 β and TNF α in EBC compared with controls ($p < 0.001$). COPD patients with frequent exacerbations and PAD had the highest levels of IL-1 β and TNF α in EBC compared with patients without ASCVD ($p = 0.0038$ and $p = 0.0005$, respectively). **Conclusion.** TNF α and IL-1 β levels in EBC are elevated in COPD patients with frequent exacerbations and PAD, which may indicate the presence of local inflammation in the airways, the severity of which is associated with the clinical course of COPD.

Key words: COPD, inflammation, exhaled breath condensate, immune system, cytokines

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 06.03.2023

Accepted for publication on 17.05.2023

For citation: Kotlyarov S.N., Suchkov I.A., Uryasev O.M. et al. Analysis of Inflammation Biomarkers in Exhaled Breath Condensate in Patients with COPD Combined with Peripheral Arterial Disease. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(3): 213-223. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-3-213-223. EDN: PKZRCJ

BODE — В — body mass index (индекс масс тела), О — obstruction (обструкция) D — dyspnea (одышка), E — exercise tolerance (толерантность к физической нагрузке), BP — Biological Processes, CC — Cellular Components, FDR — false discovery rate, GEO — The Gene Expression Omnibus, GO — GENE ONTOLOGY, GOLD — Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, IL-1 β — Interleukin1 β , интерлейкин1 β , KEGG — Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, MCODE — Molecular Complex Detection, MF — Molecular Functions, mMRC — шкала Modified Medical Research Council Dyspnea Scale, NCBI — The National Center for Biotechnology Information, PAD — peripheral artery disease, PPI — Protein-Protein Interaction, STRING — Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes database, TLR — Toll-like receptor, TNF α — Tumor necrosis factor alpha, фактор некроза опухоли альфа, АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КВВ — конденсат выдыхаемого воздуха, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ОААНК — облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких

Введение

Актуальность проблемы сочетанного течения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) обусловлена их большой медицинской и социальной значимостью, а также экономическим бременем, которое они несут как для пациентов и их семей, так и систем здравоохранения в целом. Эти заболевания характеризуются высокой распространенностью, входят в число ведущих причин стойкой нетрудоспособности и смертности [1]. Оба состояния имеют несколько общих факторов риска, таких как курение и старение, связаны с более высоким риском неблагоприятных исходов. Эти причины обуславливают необходимость поиска новых диагностических

инструментов, которые позволят повысить эффективность раннего выявления и ведения пациентов. В последние годы растет интерес к клиническому значению коморбидной ХОБЛ и облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей (ОААНК), поскольку пациенты с этими заболеваниями могут иметь повышенный риск смертности и заболеваемости. Исследования показали, что пациенты с сопутствующей ХОБЛ и ОААНК имеют значительно более высокий риск смертности, чем пациенты с любым из этих состояний по отдельности. Считается, что повышенный риск смертности обусловлен общими факторами риска и влиянием этих состояний на сердечно-сосудистую систему. Пациенты с сопутствующей ХОБЛ и ОААНК также подвергаются более высокому риску госпитализации

и имеют более низкое качество жизни. Понимание клинической значимости этих двух состояний и их общих факторов риска важно для разработки эффективных стратегий ведения и улучшения результатов лечения пациентов [2]. Важно отметить, что проблема коморбидного течения ХОБЛ и ОААНК нередко недооценивается терапевтами, которые в большей степени ориентированы на другие локализации атеросклероза, такие как ишемическая болезнь сердца.

Патогенез атеросклероза и ХОБЛ включает множество различных механизмов, имеющих сложные пути регуляции [3–5]. В патогенезе как ХОБЛ, так и атеросклероза важная роль отводится воспалению, анализу биомаркеров которого посвящены многочисленные работы [6]. Известно, что ХОБЛ развивается у курильщиков и характеризуется прогрессирующим течением, связанным с хроническим воспалением в дыхательных путях. В этом воспалении участвуют различные иммунные клетки, такие как макрофаги и нейтрофилы. Они продуцируют широкий спектр хемокинов и воспалительных цитокинов, которые способствуют рекрутированию новых иммунных клеток и усиливают воспаление [6]. Помимо локального воспаления в бронхах, воспаление при ХОБЛ имеет также системный компонент, который лежит в основе коморбидных связей с другими заболеваниями, такими как атеросклероз [7]. Растущее число доказательств усиливает понимание того, что воспаление, протекающее в сосудистой стенке, играет важную роль в атерогенезе. Эндотелиальные клетки, которые монослоем выстилают стенки артерий, выполняют множество функций, в том числе обеспечивают барьерную функцию, регулируют сосудистую гемодинамику и поведение других клеток в сосудистой стенке и кровотоке [8,9]. Эндотелиальная дисфункция считается ключевым ранним событием атерогенеза [10]. Системное воспаление, характерное для ХОБЛ, способствует развитию эндотелиальной дисфункции, рекрутированию иммунных клеток из кровотока в сосудистую стенку и прогрессированию атеросклероза. Окислительный стресс, связанный с курением, является еще одним важным фактором, способствующим атерогенезу при ХОБЛ [11]. Макрофаги, которые дифференцируются в сосудистой стенке из привлеченных моноцитов и тканевых предшественников макрофагов, участвуют в поглощении липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), что приводит к образованию пенистых клеток [12]. Макрофаги в атеросклеротической бляшке имеют различную поляризацию, в том числе имеют провоспалительный фенотип, который характеризуется продукцией провоспалительных цитокинов, способствующих усилению воспаления [13].

Учитывая данные о роли воспаления в дыхательных путях при ХОБЛ, представляют интерес данные по оценке биомаркеров воспаления в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) [14]. Известно, что выдыхаемый воздух насыщен водяными парами, которые могут быть конденсированы при охлаждении. И хотя большая часть конденсата состоит из водяного пара, он также содержит аэрозоли различных частиц из нижнего

отдела дыхательных путей. Таким образом, локальное воспаление в бронхах при ХОБЛ является источником воспалительных агентов в КВВ. Биомаркеры воспаления в КВВ могут представлять большой клинический интерес, так как отражают локальные процессы в бронхах и являются ценным источником диагностической информации [15].

КВВ — это полученный неинвазивным методом биоматериал, содержащий множество различных биомолекул, включая цитокины, которые могут дать представление о патофизиологии воспаления дыхательных путей [16]. Биомаркеры в КВВ были предложены в качестве чувствительных и специфических индикаторов легочного воспаления и окислительного стресса, и могут предоставить важную информацию о патогенезе и клиническом течении ХОБЛ. Такие провоспалительные цитокины как фактор некроза опухоли-альфа (TNF α) и интерлейкин (IL)-1 β , были обнаружены в КВВ пациентов с ХОБЛ и могут быть связаны с характером течения ХОБЛ [14]. Предполагается, что выраженность локального воспаления может быть обусловлена системным воспалением и развитием коморбидных заболеваний [6]. Обострения ХОБЛ связаны с усилением воспаления и являются важными факторами, влияющим на течение ХОБЛ.

Таким образом, молекулярные механизмы, лежащие в основе развития и прогрессирования ХОБЛ, а также механизмы, которые связывают ХОБЛ и ОААНК представляют большой исследовательский и клинический интерес.

Целью настоящего исследования является оценка биомаркеров воспаления в КВВ у пациентов с ХОБЛ с фенотипом частых обострений и ОААНК.

Материалы и методы

Идентификация молекулярных механизмов патогенеза ХОБЛ

Проводился анализ набора данных GSE5058, включающего данные об уровнях экспрессии генов в образцах эпителия бронхов пациентов с ХОБЛ, полученных из The Gene Expression Omnibus (GEO), The National Center for Biotechnology Information (NCBI), полученных методом волоконно-оптической бронхоскопии у 12 здоровых некурящих и 6 курильщиков с ХОБЛ [17]. Данные были получены с использованием платформы GPL570 [HG-U133_Plus_2] Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Array. Нормализация данных проводилась с использованием метода нормализации Mas5. GEO является международным публичным хранилищем, которое архивирует и свободно распространяет данные микрочипов, секвенирования следующего поколения и других форм высокопроизводительных данных функциональной геномики, представленных исследовательским сообществом [18].

Для оценки дифференциально экспрессируемых генов проведен биоинформационный анализ в группах сравнения с использованием пакета limma в Bioconductor, R (v. 4.0.2) [19]. При анализе проводилась

нормализация данных, включая $\log_2$ трансформацию и квантильную нормализацию. Для корректировки уровня статистической значимости при проведении множественных сравнений применялся алгоритм Benjamini & Hochberg (англ. false discovery rate, FDR). Условиями для скрининга дифференциально экспрессируемых генов были абсолютное значение $\log_{FC} > 1$ и значения p , удовлетворяющие условию $FDR \leq 5\%$.

Оценка молекулярных (белок-белковых) взаимодействий (англ. Protein-Protein Interaction, PPI) белковых продуктов общих дифференциально экспрессируемых генов проведена с использованием онлайн-инструмента Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes database (STRING) [20]. Взаимосвязи между дифференциально экспрессируемыми генами были проанализированы с помощью подключаемого модуля Network Analyzer программного обеспечения Cytoscape [21]. Кроме того, для поиска кластеров генов в сети PPI применялось определение молекулярных комплексов (Molecular Complex Detection, MCODE v. 2.0.2) [22].

Наиболее важные гены в сети были идентифицированы с помощью приложения cytoHubba в программном обеспечении Cytoscape (версия 3.9.1) [23]. Плагин Cytoscape cytoHubba использовался для ранжирования узлов в сети по их сетевым характеристикам. Для анализа, прогнозирования и визуализации основных белков в сетях молекулярного PPI взаимодействия использовался алгоритм топологического анализа Maximal Clique Centrality (MCC). Идентификация биологических процессов Gene Ontology (GO) и путей KEGG для наиболее важных генов в сети был выполнен с помощью инструментов GEO2Enrichr [24], ShinyGO v0.741 [25] и g:Profiler [26] были выполнены анализ геной онтологии (gene ontology, GO), в соответствии с их биологическими процессами, полученными из базы консорциума генов THE GENE ONTOLOGY RESOURCE [27], идентификация сигнальных путей по Киотской энциклопедия генов и геномов KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) [28,29] и базе Reactome [30], а также их функциональное обогащение и визуализация с помощью Weishengxin. Скорректированное с помощью алгоритма Benjamini & Hochberg значение $p < 0,05$ было установлено как порог для идентификации биологических процессов и путей.

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

В соответствии с целью исследования были сформированы следующие группы: 20 пациентов с частыми обострениями ХОБЛ без АССЗ (мужчины, средний возраст 60,55 (95 % ДИ 57,21; 63,89) лет), 20 пациентов с ХОБЛ с частыми обострениями и ОААНК (мужчины, средний возраст 63,9 (95 % ДИ 61,54; 66,26) лет) и контрольная группа, представленная 20 здоровыми лицами (мужчины, средний возраст 62,85 (95 % ДИ 61,6; 64,1) лет).

Все участники исследования дали добровольное информированное согласие на участие, соответствовали критериям включения и не имели критериев исключения из него.

Критерии включения в первую группу (пациенты с ХОБЛ без АССЗ):

1. ХОБЛ вне периода обострения
2. Отсутствие клинически манифестированных АССЗ

Критерии включения во вторую группу (пациенты с ХОБЛ и ОААНК):

1. ХОБЛ вне периода обострения
2. Клинически манифестированные формы ОААНК

Критерии включения в группу контроля (здоровые лица):

1. Отсутствие бронхообструктивных заболеваний
2. Отсутствие клинически манифестированных АССЗ

Критерии исключения:

1. Острые инфекционные заболевания
2. Острые формы ишемической болезни сердца (ИБС)
3. Почечная и печеночная недостаточность
4. Онкологические заболевания
5. Нарушения психики
6. Постоянный прием противовоспалительных средств, системных глюкокортикостероидов
7. Бронхиальная астма

Диагностика ХОБЛ осуществлялась на основе клинико-анамнестических сведений и данных спирометрии в соответствии с критериями Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) [31]. Обострения заболевания определялись в соответствии с критериями Anthonisen N.R.[32] В соответствии с клиническими рекомендациями по хронической обструктивной болезни легких, одобренных Научно-практическим Советом Минздрава РФ, частыми считаются обострения, которые отмечаются 2 и более раз в год. Пациенты, включенные в текущее исследование, имели 3 и более обострений в год. ОААНК соответствовал стадии ПБ по классификации А.В. Покровского– Fontaine и был установлен на основе данных клинического и ультразвукового обследования в соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей [33].

Одышка оценивалась с помощью шкалы mMRC (modified Medical Research Council Dyspnea Scale), коморбидные заболевания оценивались в соответствии с индексом коморбидности Чарльсона [34]. Также рассчитывался индекс BODE, который является многомерным индексом и включает следующие показатели: В — body mass index (индекс массы тела), О — obstruction (обструкция) D — dyspnea (одышка), E — exercise tolerance (толерантность к физической нагрузке) [35].

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Получение КВВ

Сбор КВВ осуществляли с помощью портативного устройства R-Tube (Respiratory Research, США) в соответствии с методикой производителя. Исследование осуществляли в первой половине дня после тщательного ополаскивания полости рта дистиллированной водой. Образцы КВВ собирали в течение 10 мин с использованием предварительно охлажденной до -20°C RTube. Собранные пробы были помещены в полипропиленовые пробирки, заморожены и хранились в морозильнике при -80°C до проведения анализа.

Таблица 1. Характеристика групп сравнения
Table 1. Characteristics of comparison groups

Показатель/ Parameter	Контрольная группа/ Control group (n=20)	Пациенты с ХОБЛ без АССЗ/ Patients with COPD without ASCVD (n=20)	Пациенты с ХОБЛ и ОААНК/ Patients with COPD and PAD (n=20)	p
Возраст, лет/ Age, years	62,85 (95 % ДИ 61,6; 64,1)	60,55 (95 % ДИ 57,21; 63,89)	63,9 (95 % ДИ 61,54; 66,26)	p ^{1,2} = 0,1877 p ^{1,3} = 0,4344 p ^{2,3} = 0,1033
Курят на момент включения/ Smokers	0	100 %	100 %	-
Индекс пачек-лет/ Pack-years index	0	35,8 (95 % ДИ 31,09; 40,51)	39,2 (95 % ДИ 35,4; 43)	p = 0,0861
ОФВ ₁ , % от должных/ FEV ₁ , % predicted	98,58 (95 % ДИ 97,82; 99,34)	44,96 (95 % ДИ 36,97; 52,96)	44,21 (95 % ДИ 38,28; 50,15)	p ^{1,2} < 0,001 p ^{1,3} < 0,001 p ^{2,3} = 0,4516
Стадия ХОБЛ/ COPD stage	-	2,85 (95 % ДИ 2,54; 3,16)	3,0 (95 % ДИ 2,66; 3,34)	p = 0,4528
Одышка/ Dyspnea, MRC	0,65 (95 % ДИ 0,27; 1,03)	2,85 (95 % ДИ 2,47; 3,23)	3,15 (95 % ДИ 2,77; 3,53)	p ^{1,2} < 0,001 p ^{1,3} < 0,001 p ^{2,3} = 0,1339
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	26,04 (95 % ДИ 25,04; 27,05)	28,15 (95 % ДИ 26,32; 29,98)	26,93 (95 % ДИ 25,44; 28,42)	p ^{1,2} = 0,0231 p ^{1,3} = 0,2706 p ^{2,3} = 0,2706
Индекс коморбидности Чарльсон/ Charlson Comorbidity Index	1,45 (95 % ДИ 0,8; 2,1)	4,6 (95 % ДИ 3,87; 5,33)	7,4 (95 % ДИ 6,37; 8,43)	p ^{1,2} < 0,001 p ^{1,3} < 0,001 p ^{2,3} < 0,001
Гипертоническая болезнь/ Arterial hypertension	9 (45 %)	11 (55 %)	19 (95 %)	p ^{1,2} = 0,593 p ^{1,3} < 0,001 p ^{2,3} = 0,0027
ИБС/ Coronary artery disease	0	0	20 (100 %)	-
ХСН/ Chronic heart failure	0	3 (15 %)	10 (50 %)	p ^{2,3} < 0,001
Общий холестерин, ммоль/л Total cholesterol, mmol/l	4,68 (95 % ДИ 4,47; 4,89)	4,83 (95 % ДИ 4,27; 5,39)	6,27 (95 % ДИ 5,81; 6,72)	p ^{1,2} = 0,6142 p ^{1,3} < 0,001 p ^{2,3} < 0,001
ЛПНП, ммоль/л LDL, mmol/l	2,7 (95 % ДИ 2,47; 2,93)	2,85 (95 % ДИ 2,49; 3,21)	3,96 (95 % ДИ 3,61; 4,31)	p ^{1,2} = 0,5054 p ^{1,3} < 0,001 p ^{2,3} < 0,001
Глюкоза крови, ммоль/л Blood glucose, mmol/l	4,43 (95 % ДИ 4,16; 4,7)	5,02 (95 % ДИ 4,59; 5,45)	6,14 (95 % ДИ 5,38; 6,9)	p ^{1,2} = 0,0427 p ^{1,3} < 0,001 p ^{2,3} = 0,0093

Иммуноферментный анализ
Уровни TNFα и IL-1β в КВВ определяли с использованием соответствующих наборов ELISA. Для определения концентрации цитокинов использовали наборы Cloud-Clone Corp. (США). Набор High Sensitive ELISA Kit for TNFα и набор ELISA Kit for IL-1β имели чувствительность 0,52 пг/мл и 0,49 пг/мл соответственно.

Статистическая обработка данных
Статистическая обработка данных полученных проводились с помощью программного обеспечения MedCalc (версия 20.1.4) и пакетов для R (версия 4.2.2). Категориальные данные сравнивали между подгруппами с использованием хи-квадратного теста и непрерывных переменных с использованием t-теста Стьюдента или U-теста Манна-Уитни, анализа дисперсии

(ANOVA) или ANOVA Крускала-Уоллиса после оценки критериев использования параметрических тестов. Различия значений считалось статистически значимыми при p<0,05. При представлении данных указывался 95 % доверительный интервал (ДИ) среднего значения.

Этическое одобрение

Клиническая часть исследования проведена в соответствии с этическими принципами «Надлежащей клинической практики» (Good Clinical Practice), Хельсинской декларации, нормативно-правовых актов, регламентирующих оказание медицинской помощи в России, и получила одобрение локального этического

комитета ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Все пациенты получили детальную информацию об участии в исследовании и подтвердили согласие на участие в исследовании.

Результаты

Идентификация дифференциально экспрессируемых генов и анализ их генной онтологии

Проведенный биоинформационный анализ позволил идентифицировать 1355 дифференциально экспрессируемых генов с повышенной экспрессией и 370 дифференциально экспрессируемых генов с пониженной экспрессией (рис. 1).

Полученные дифференциально экспрессируемые гены с повышенной экспрессией использовались для построения сети белок-белковых взаимодействий, в которой с помощью плагина MCODE были идентифицированы 35 кластеров. Для дальнейшего анализа был выбран наиболее значимый кластер из общей подсети, имеющий показатель MCODE 16,857 и имеющий 36 узлов (Рис. 2). С помощью плагина cytoHubba в выбранном кластере были идентифицированы следующие гены концентраторы (рис. 3).

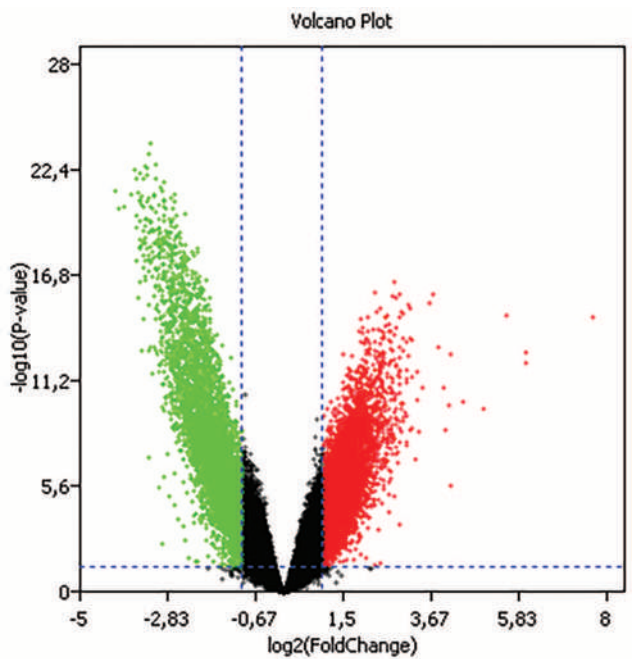


Рисунок 1. График Volcano, характеризующий дифференциально экспрессируемые гены
Figure 1. Volcano plot characterizing differentially expressed genes

Примечание: цветные точки на графике показывают гены, демонстрирующие разницу в экспрессии с $|\log_2 FC| > 1$ и $p < 0,05$, в то время как черные точки не соответствуют этим критериям. Красные точки указывают на дифференциально экспрессируемые гены с повышенной регуляцией и отображаются в правой части графика, а зеленые — на дифференциально экспрессируемые гены с пониженной регуляцией (они отображаются на противоположной стороне).
Note: The colored dots in the graph indicate genes that show differential expression with $|\log_2 FC| > 1$ and $p < 0,05$, while the black dots do not meet these criteria. Red dots indicate differentially expressed genes with up-regulation and are displayed on the right side of the graph, and green dots indicate differentially expressed genes with down-regulation (they are displayed on the opposite side).

Анализ функционального обогащения по биологическим процессам идентифицированных генов-концентраторов в модулях был в основном связан с иммунной системой (рис. 4).

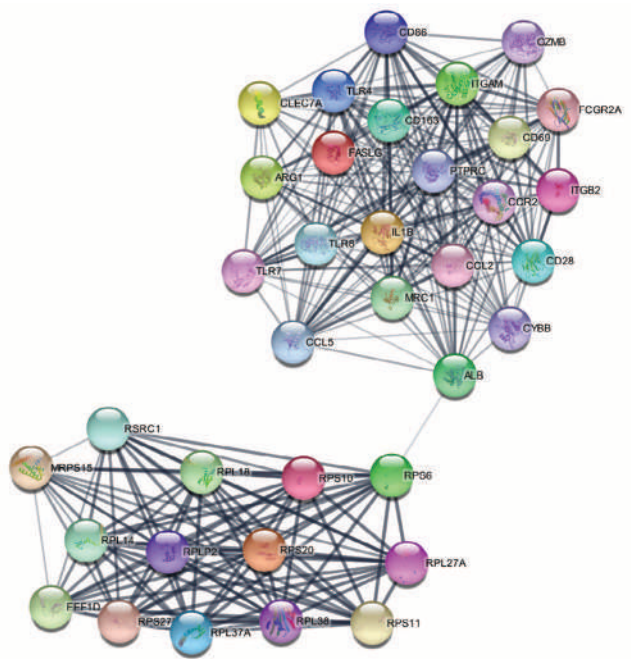


Рисунок 2. Кластер 1, идентифицированный в сети белок-белковых взаимодействий, полученных из дифференциально экспрессируемых генов при ХОБЛ
Figure 2. Cluster 1 identified in a network of protein-protein interactions derived from differentially expressed genes in COPD

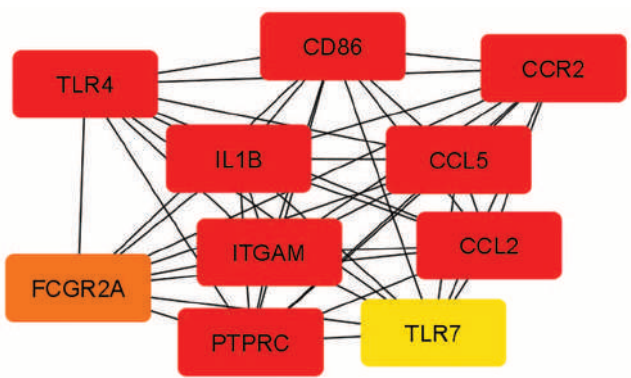


Рисунок 3. Наиболее важные гены, оцененные в сети белок-белковых взаимодействий с использованием алгоритма топологического анализа MCC в CytoHubba

Figure 3. The most important genes identified in the PPI network using the MCC algorithm in CytoHubba
Примечание: наиболее важные гены ранжированы следующим образом: наиболее значимые гены выделены красным цветом, менее значимые — оранжевым, еще менее значимые — желтым
Note: The hub genes are ranked as follows: the most important genes are highlighted in red, the least important genes are highlighted in orange, and the least important genes are highlighted in yellow

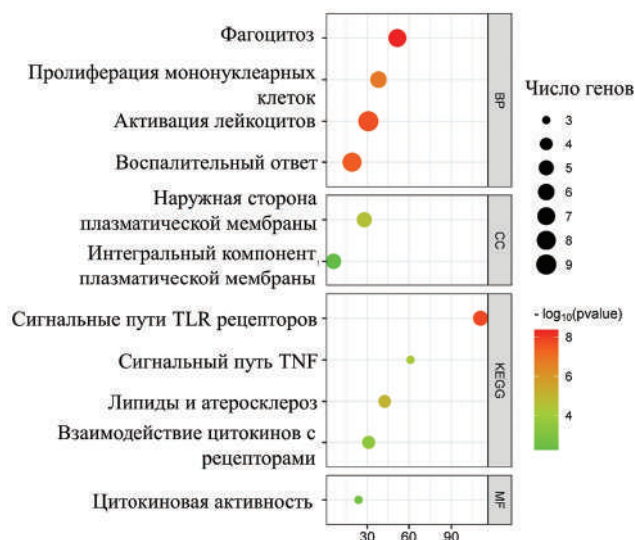


Рисунок 4. Биологические процессы (BP), KEGG пути (KEGG), клеточные компоненты (CC) и молекулярные функции (MF), в которые вовлечены гены концентраторы. Данные ранжированы по значениям Fold Enrichment

Анализ функционального обогащения этих генов-концентраторов по KEGG путям был в основном связан: с сигнальными путями TLR рецепторов (hsa04620); сигнальным путем TNF (hsa04668); взаимодействием цитокинов с рецепторами (hsa04060) и сигнальным путем липидов и атеросклероза (hsa05417), что характеризует наличие общих молекулярных связей ХОБЛ с коморбидностью (рис. 4). Молекулярные функции генов концентраторов были связаны с цитокиновой активностью, тогда как функциональное обогащение генов по клеточным компонентам было связано с плазматической мембраной клеток.

Таким образом, полученные данные позволили идентифицировать цели для дальнейшего экспериментального исследования. Было установлено, что воспаление в дыхательных путях при ХОБЛ характеризуется вовлеченностью врожденной иммунной системы с участием цитокинов, таких как IL-1 β и TNF α .

Результаты анализа цитокинов в КВВ

Результаты исследования показали, что в группе пациентов с ХОБЛ отмечались более высокие уровни IL-1 β и TNF α в КВВ по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$). При этом в группе пациентов с ХОБЛ с частыми обострениями и ОААНК обнаружены более высокие показатели уровня TNF α , по сравнению как с контрольной группой, так и группой ХОБЛ без АССЗ (рис. 5).

Уровни IL-1 β в КВВ показали корреляцию средней силы с частотой обострений ($r = 0,612$ (95% ДИ 0,453; 0,733), при $p < 0,0001$), а также значениями ОФВ1 от должных значений ($r = -0,650$ (95% ДИ -0,761; -0,503), при $p < 0,0001$) и высокую корреляцию с индексом BODE ($r = 0,711$ (95% ДИ 0,582; 0,805), при $p < 0,0001$). При этом уровни TNF α в КВВ выявили корреляцию средней силы с частотой обострений ($r = 0,557$ (95% ДИ 0,384; 0,692 при $p < 0,0001$), значениями ОФВ1 от

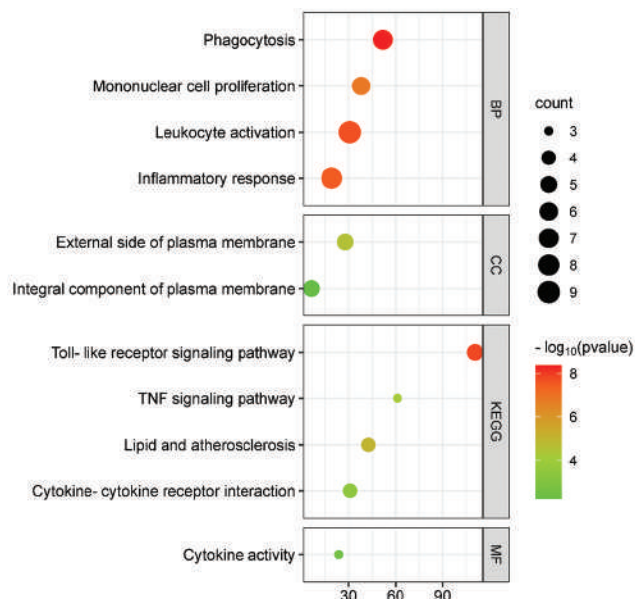


Figure 4. Biological Processes (BP), KEGG Pathways (KEGG), Cellular Components (CC), and Molecular Functions (MF) in which Hub genes are involved. The data are ranked by Fold Enrichment values

должных значений ($r = -0,646$ (95% ДИ -0,758; -0,497), при $p < 0,0001$) и высокую корреляцию с индексом BODE ($r = 0,757$ (95% ДИ 0,645; 0,838), при $p < 0,0001$).

Таким образом, анализ биомаркеров воспаления в КВВ показал, что ХОБЛ характеризуется выраженностью локального воспаления, при этом пациенты с ХОБЛ в сочетании с ОААНК имеют более высокие уровни биомаркеров воспаления, которые могут быть связаны с выраженностью системного воспаления и более тяжелым течением заболевания.

Обсуждение

В представленном исследовании нами был проведен биоинформационный анализ данных, полученных из GEO, которые позволили идентифицировать сигнальные пути, в которые были вовлечены дифференциально экспрессируемые гены с повышенной экспрессией в эпителии дыхательных путей при ХОБЛ в сравнении с контрольной группой, представленной здоровыми некурящими. С учетом полученных данных была проведена оценка провоспалительных биомаркеров в КВВ у пациентов с ХОБЛ, имеющих гетерогенное течение. В исследование были включены пациенты с ХОБЛ без сопутствующих клинически манифестированных АССЗ. Группу сравнения составили пациенты с ХОБЛ и ОААНК. Данные из обеих групп сравнивались со здоровыми добровольцами, не имеющими ХОБЛ и клинически манифестированных АССЗ, не курящих ранее и сопоставимых с основными группами по возрасту. У пациентов с ХОБЛ и у здоровых лиц из группы контроля получали конденсат выдыхаемого воздуха с помощью устройства RTube в соответствии с протоколом производителя с целью оценки провоспалительных цитокинов с помощью иммуноферментного анализа.

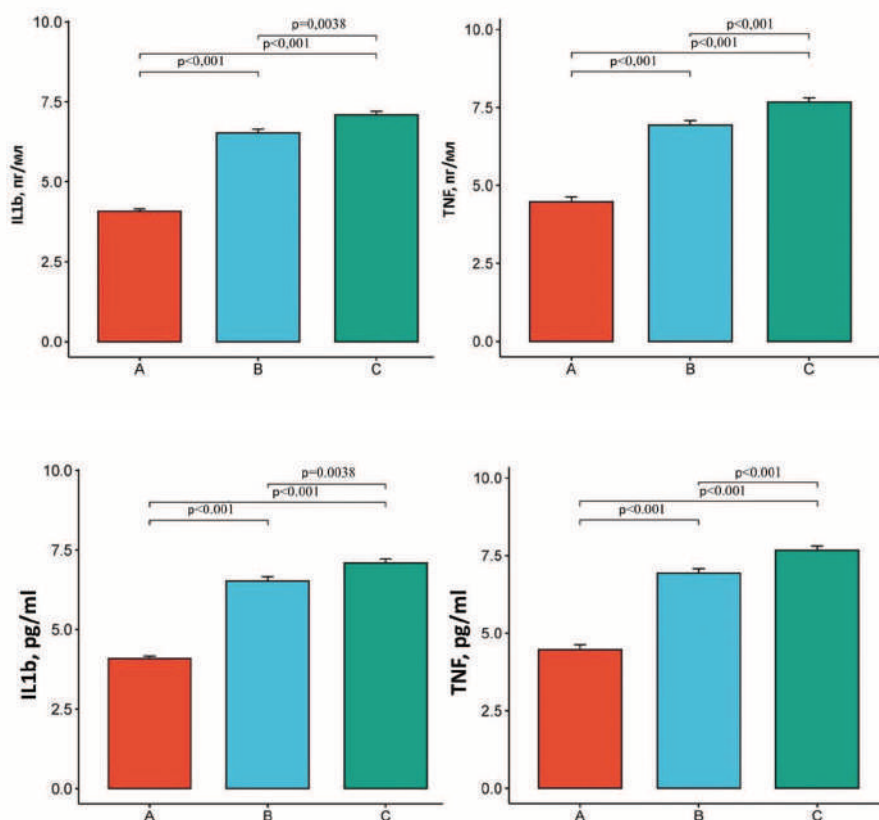


Рисунок 5. График изменений уровней TNFα и IL-1β в КВВ в группах сравнения

Примечание: А — уровни цитокинов в группе контроля; В — уровни цитокинов в группе пациентов ХОБЛ с частыми обострениями без АССЗ; С — уровни цитокинов в группе пациентов ХОБЛ с частыми обострениями и ОААНК

Figure 5. Plot of changes in TNFα and IL-1β levels in the EBC in the comparison groups.

Note: A — cytokine levels in the control group; B — cytokine levels in the group of COPD patients with frequent exacerbations without ASCVD; C — cytokine levels in the group of COPD patients with frequent exacerbations and PAD.

Было установлено, что дифференциально экспрессируемые гены из клеток эпителия бронхов при ХОБЛ были связаны с врожденной иммунной системой, а именно с сигнальными путями TLR, TNF, взаимодействием цитокинов, таких как IL-1β. У пациентов с ХОБЛ отмечались более высокие уровни TNFα и IL-1β в КВВ по сравнению с контролем, что может свидетельствовать о наличии локального воспаления при ХОБЛ. При этом у пациентов с ХОБЛ и ОААНК обнаружены более высокие уровни TNFα и IL-1β в КВВ по сравнению как с группой контроля, так и группой ХОБЛ без АССЗ. Эти данные демонстрируют участие локального воспаления в бронхах в патогенезе ХОБЛ и его клинически гетерогенном течении.

Полученные в настоящем исследовании данные расширяют понимание роли воспаления в прогрессировании коморбидного течения ХОБЛ. В предыдущих исследованиях было показано, что ХОБЛ ассоциирована с повышенным риском заболевания периферических артерий и смертности [36,37]. При этом иммунные биологические процессы и сигнальные пути, могут связывать развитие и прогрессирование ХОБЛ и атеросклероза [38].

Известно, что ХОБЛ — это заболевание, в основе которого лежит хроническое воспаление в дыхательных путях, связанное с длительным воздействием компонентов табачного дыма. Это воспаление протекает с участием многих клеток, которые продуцируют различные цитокины. Воспаление при ХОБЛ имеет локальный и системный компоненты, характеризующиеся повышением уровней цитокинов, включая TNFα и IL-1β, которые связаны с тяжестью заболевания [39, 40].

Выраженность воспаления и продукция цитокинов усиливаются при обострениях ХОБЛ, которые являются важной клинической характеристикой заболевания. Ранее было показано, что обострения ХОБЛ приводили к значительному повышению цитокинов IL-1β и TNFα в КВВ по сравнению со стабильной ХОБЛ [41]. Системное воспаление и циркулирующие в кровотоке цитокины являются важным связующим звеном между ХОБЛ и атеросклерозом, в том числе ОААНК. При этом высокие уровни цитокинов могут рассматриваться в качестве потенциальных биомаркеров для прогнозирования прогрессирования атеросклероза [42]. Недавние исследования продемонстрировали наличие связей между обострениями ХОБЛ и увеличением риска острых сердечно-сосудистых событий. При этом предотвращение обострений может снизить риск последующих сердечно-сосудистых катастроф [43, 44]. Интересно, но наличие даже одного умеренного обострения у пациентов с ХОБЛ с высокой симптоматической нагрузкой увеличивает вероятность последующих обострений и смерти в течение трех последующих лет [45].

IL-1β является важным цитокином врожденной иммунной системы и рассматривается в качестве важного биомаркера воспаления. Растущее число доказательств усиливают понимание значимости этого цитокина в развитии ХОБЛ [46]. Кроме того, IL-1β вовлечен в патогенез атеросклероза, что было показано в клинических исследованиях канакинумаба CANTOS (Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study) [47]. IL-1β вырабатывается различными типами клеток, включая моноциты, макрофаги и эндотелиальные клетки,

в ответ на различные стимулы, такие как бактериальные и вирусные инфекции, окисленные липопротеины и локальные нарушения гемодинамики. Было показано, что IL-1 β способствует атерогенезу через несколько механизмов, включая индукцию провоспалительных генов, стимуляцию выработки реактивных форм кислорода и активацию эндотелиальных клеток. IL-1 β может активировать и привлекать иммунные клетки к месту воспаления, включая моноциты и Т-клетки, которые способствуют образованию атеросклеротических бляшек [48]. Имеются данные, что IL-1 β стимулирует выработку других провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α и интерлейкин-6 (IL-6), которые могут еще больше усилить воспалительный ответ. Помимо своего провоспалительного действия, IL-1 β может непосредственно способствовать развитию атеросклеротических бляшек. Исследования показали, что IL-1 β способен стимулировать экспрессию молекул адгезии на эндотелиальных клетках, способствуя прикреплению и миграции моноцитов в субэндотелиальное пространство [49, 50].

TNF α является другим провоспалительным цитокином, который имеет множество функций и демонстрирует вовлеченность в патогенез различных заболеваний. Уровни TNF α могут быть связаны с мышечной слабостью, вызванной саркопенией и кахексией у пациентов с ХОБЛ [51]. TNF α является цитокином, который играет важную роль в атерогенезе [52].

Таким образом, системное воспаление является значимым фактором, способствующим развитию атеросклероза у пациентов с ХОБЛ. При этом высокая частота обострений может быть связана с усилением локального и системного воспаления при ХОБЛ, что является одним из механизмов прогрессирования заболевания и наличия сердечно-сосудистой коморбидности [6].

Клиническая оценка биомаркеров воспаления, таких как IL-1 β и TNF α при ХОБЛ возможна с использованием доступных методов, включая определение их в сыворотке крови, индуцированной мокроте или КВВ. В последние годы усилился интерес к КВВ как неинвазивному инструменту для определения биомаркеров, отражающих течение хронических респираторных заболеваний [14]. Литературные данные свидетельствуют, что КВВ, основу которого составляет вода, содержащаяся в выдыхаемом воздухе, включает большое количество растворенных веществ, в том числе множество биологически активных органических веществ [16]. Было показано, что КВВ может использоваться для диагностики и мониторинга течения бронхиальной астмы и ХОБЛ [53, 54]. Полученные нами данные продемонстрировали, что исследование КВВ может применяться для мониторинга течения ХОБЛ. Высокая частота обострений ХОБЛ ассоциируется с усилением локального воспаления, биомаркеры которого могут быть определены в КВВ. В целом, эти исследования показывают, что уровни цитокинов в КВВ могут служить полезными биомаркерами для оценки тяжести ХОБЛ, мониторинга терапевтических вмешательств и выявления пациентов с более тяжелым течением.

Следует отметить, что настоящее исследование имеет ряд ограничений, связанных с небольшой выборкой, участием в исследовании только пациентов мужского пола. Кроме того, исследование не включало анализ других факторов, способствующих продукции провоспалительных цитокинов. С другой стороны, настоящее исследование подчеркивает значимость воспаления в коморбидном течении ХОБЛ и ОААНК. С целью лучшего понимания коморбидных взаимосвязей необходимы дальнейшие исследования, включающие более детальный многомерный анализ клинических данных, позволяющий учесть многофакторность повышения провоспалительных цитокинов. Перспективными направлениями будущих исследований также являются анализ биомаркеров воспаления с учетом клинической гетерогенности ХОБЛ, идентификация коморбидных связей различных эндотипов воспаления при ХОБЛ.

Таким образом, наши результаты дополняют данные, полученные в предыдущих исследованиях, которые продемонстрировали роль системного воспаления при ХОБЛ в развитии коморбидного атеросклероза. При этом наше исследование дает новое представление о диагностической значимости биомаркеров, определяемых в конденсате выдыхаемого воздуха для оценки коморбидного течения ХОБЛ. Эти результаты имеют важное клиническое значение, поскольку позволяют предположить, что диагностика и коррекция системного воспаления может быть важной стратегией для профилактики и лечения прогрессирования ОААНК у пациентов с ХОБЛ. Проведение комплексной клинико-иммунологической оценки течения ХОБЛ с ранним выявлением биомаркеров воспаления и применение соответствующих терапевтических стратегий может рассматриваться в качестве перспективных целей для улучшения течения и прогноза заболевания.

Выводы

Таким образом, уровни IL-1 β и TNF α были повышены в КВВ у пациентов с ХОБЛ, причем ХОБЛ с сопутствующим ОААНК была ассоциирована с еще более высокими уровнями провоспалительных цитокинов, что свидетельствует о выраженности локального бронхиального воспаления при ХОБЛ и коморбидности. Полученные данные демонстрируют важную роль воспаления в коморбидном течении ХОБЛ и ОААНК. Это свидетельствует о необходимости повышения качества диагностики обострений ХОБЛ и анализа их клинико-иммунологических характеристик в мониторинге течения ХОБЛ. При этом определение иммунных биомаркеров в конденсате выдыхаемого воздуха является эффективным неинвазивным клиническим инструментом мониторинга течения ХОБЛ.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией
Котляров С.Н. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7083-2692>): проведение исследования, обработка данных, написание текста статьи, ответственный за все аспекты работы

Сучков И.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1292-5452>): проверка критически важного интеллектуального содержания, редактирование текста статьи

Урясев О.М. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8693-4696>): проверка критически важного интеллектуального содержания, редактирование текста статьи

Котлярова А.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0676-7558>): проведение биохимических исследований, анализ и интерпретация данных

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Kotlyarov S.N. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7083-2692>): conducting the study; data processing, writing the text of the article; responsible for all aspects of the work

Suchkov I.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1292-5452>): verification of critical intellectual content, editing the text of the paper

Uryasev O.M. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8693-4696>): verification of critical intellectual content, editing the text of the paper

Kotlyarova A.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0676-7558>): conducting biochemical studies, data analysis and interpretation

Список литературы / References:

- Aursulesei Onofrei V., Ceasovschi A., Marcu D.T.M. et al. Mortality Risk Assessment in Peripheral Arterial Disease—The Burden of Cardiovascular Risk Factors over the Years: A Single Center's Experience. *Diagnostics*. 2022; 12(10): 2499. doi:10.3390/diagnostics12102499
- Tuleta I., Farrag T., Busse L. et al. High prevalence of COPD in atherosclerosis patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017; 12: 3047-3053. doi:10.2147/COPD.S141988
- Калинин Р.Е., Сучков И.А., Чобанян А.А. Перспективы прогнозирования течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2019; 7(2): 274-282. doi:10.23888/HMJ201972274-282
Kalinin R.E., Suchkov I.A., Chobanyan A.A. Prospects for forecasting the course of obliterating atherosclerosis of lower limb arteries. *NAUKA MOLODYKH Erud Juvenium*. 2019; 7(2): 274-282. doi:10.23888/HMJ201972274-282 [in Russian]
- Калинин Р.Е., Сучков И.А., Климентова Э.А. и др. Биомаркеры апоптоза и пролиферации клеток в диагностике прогрессирования атеросклероза в различных сосудистых бассейнах. *Российский Медико-Биологический Вестник Им Академика ИП Павлова*. 2022; 30(2): 243-252.
Kalinin R.E., Suchkov I.A., Klimentova E.A., Egorov A.A., Karpov V.V. Biomarkers of Apoptosis and Cell Proliferation in Diagnosing the Progression of Atherosclerosis in Different Vascular Pools. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2022; 30(2): 243-252. doi:10.17816/PAVLOVJ88938 [in Russian]
- Калинин Р.Е., Сучков И.А., Климентова Э.А. и др. Роль различных маркеров прогрессирования атеросклеротического процесса после открытых вмешательств на артериях нижних конечностей. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2022; 15(2): 151-158.
Kalinin R.E., Suchkov I.A., Klimentova EA. et al. The role of different markers in progression of atherosclerotic lesions after open interventions for lower extremity peripheral artery disease. *Kardiologiya Serdechno-Sosud Khirurgiya*. 2022; 15(2): 151. doi:10.17116/kardio202215021151 [in Russian]
- Kotlyarov S. Involvement of the Innate Immune System in the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(2): 985. doi:10.3390/ijms23020985
- Brassington K., Selemidis S., Bozinovski S. et al. Chronic obstructive pulmonary disease and atherosclerosis: common mechanisms and novel therapeutics. *Clin Sci Lond Engl* 1979. 2022; 136(6): 405-423. doi:10.1042/CS20210835
- Kotlyarov S. Immune Function of Endothelial Cells: Evolutionary Aspects, Molecular Biology and Role in Atherogenesis. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(17): 9770. doi:10.3390/ijms23179770
- Mussbacher M., Schossleitner K., Kral-Pointner J.B. et al. More than Just a Monolayer: the Multifaceted Role of Endothelial Cells in the Pathophysiology of Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2022; 24(6): 483-492. doi:10.1007/s11883-022-01023-9
- Botts S.R., Fish J.E., Howe K.L. Dysfunctional Vascular Endothelium as a Driver of Atherosclerosis: Emerging Insights Into Pathogenesis and Treatment. *Front Pharmacol*. 2021; 12. doi: 10.3389/fphar.2021.787541
- Trinkmann F., Saur J., Borggrete M. Cardiovascular Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)—Current Considerations for Clinical Practice. *J Clin Med*. 2019; 8(1): 69. doi:10.3390/jcm8010069
- Bobryshev Y.V., Ivanova E.A., Chistiakov D.A. et al. Macrophages and Their Role in Atherosclerosis: Pathophysiology and Transcriptome Analysis. *BioMed Res Int*. 2016; 2016: 9582430. doi:10.1155/2016/9582430
- Eshghjoo S., Kim D.M., Jayaraman A. et al. Macrophage Polarization in Atherosclerosis. *Genes*. 2022; 13(5): 756. doi:10.3390/genes13050756
- Ghelli F., Panizzolo M., Garzaro G. et al. Inflammatory Biomarkers in Exhaled Breath Condensate: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2022 Aug 29; 23(17): 9820. doi:10.3390/ijms23179820
- Patsiris S., Papanikolaou I., Stelios G. et al. Exhaled Breath Condensate and Dyspnea in COPD. In: Vlamos P, ed. *GeNeDis 2020*. Springer International Publishing; 2021: 339-344.
- Szunerits S., Dörfler H., Pagneux Q. et al. Exhaled breath condensate as bioanalyte: from collection considerations to biomarker sensing. *Anal Bioanal Chem*. 2023; 415(1): 27-34. doi:10.1007/s00216-022-04433-5
- Carolan B.J., Heguy A., Harvey B.G. et al. Up-regulation of expression of the ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1 gene in human airway epithelium of cigarette smokers. *Cancer Res*. 2006; 66(22): 10729-10740. doi:10.1158/0008-5472.CAN-06-2224
- Barrett T., Wilhite S.E., Ledoux P. et al. NCBI GEO: archive for functional genomics data sets—update. *Nucleic Acids Res*. 2013; 41(D1): D991-D995. doi:10.1093/nar/gks1193
- Ritchie M.E., Phipson B., Wu D. et al. limma powers differential expression analyses for RNA-sequencing and microarray studies. *Nucleic Acids Res*. 2015; 43(7): e47-e47. doi:10.1093/nar/gkv007
- Szklarczyk D., Gable A.L., Lyon D. et al. STRING v11: protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets. *Nucleic Acids Res*. 2019; 47(D1): D607-D613. doi:10.1093/nar/gky1131
- Shannon P., Markiel A., Ozier O. et al. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks. *Genome Res*. 2003; 13(11): 2498-2504. doi:10.1101/gr.1239303
- Bader G.D., Hogue C.W.V. An automated method for finding molecular complexes in large protein interaction networks. *BMC Bioinformatics*. 2003; 4: 2. doi:10.1186/1471-2105-4-2
- Chin C.H., Chen S.H., Wu H.H. et al. cytoHubba: identifying hub objects and sub-networks from complex interactome. *BMC Syst Biol*. 2014; 8(4): S11. doi:10.1186/1752-0509-8-S4-S11
- Gundersen G.W., Jones M.R., Rouillard A.D., et al. GEO2Enrich: browser extension and server app to extract gene sets from GEO and analyze them for biological functions. *Bioinforma Oxf Engl*. 2015; 31(18): 3060-3062. doi:10.1093/bioinformatics/btv297

25. Ge S.X., Jung D., Yao R. ShinyGO: a graphical gene-set enrichment tool for animals and plants. *Bioinformatics*. 2020; 36(8): 2628-2629. doi:10.1093/bioinformatics/btz931
26. Raudvere U., Kolberg L., Kuzmin I., et al. g:Profiler: a web server for functional enrichment analysis and conversions of gene lists (2019 update). *Nucleic Acids Res*. 2019; 47(W1): W191-W198. doi:10.1093/nar/gkz369
27. Ashburner M., Ball C.A., Blake J.A., et al. Gene ontology: tool for the unification of biology. The Gene Ontology Consortium. *Nat Genet*. 2000; 25(1): 25-29. doi:10.1038/75556
28. Kanehisa M., Furumichi M., Sato Y. et al. KEGG for taxonomy-based analysis of pathways and genomes. *Nucleic Acids Res*. 2023; 51(D1): D587-D592. doi:10.1093/nar/gkac963
29. Kanehisa M., Goto S. KEGG: kyoto encyclopedia of genes and genomes. *Nucleic Acids Res*. 2000; 28(1): 27-30. doi:10.1093/nar/28.1.27
30. Mi H., Muruganujan A., Ebert D. et al. PANTHER version 14: more genomes, a new PANTHER GO-slim and improvements in enrichment analysis tools. *Nucleic Acids Res*. 2019; 47(D1): D419-D426. doi:10.1093/nar/gky1038
31. Venkatesan P. GOLD report: 2022 update. *Lancet Respir Med*. 2022; 10(2): e20. doi:10.1016/S2213-2600(21)00561-0
32. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P.W. et al. Antibiotic Therapy in Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Intern Med*. 1987; 106(2): 196-204. doi:10.7326/0003-4819-106-2-196
33. Сапелкин С.В., Кузнецов М.Р., Калашников В.Ю. и др. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеванию артерий нижних конечностей. [Электронный ресурс]. URL: https://www.angiolsurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations_LLA_2019.pdf?ysclid=lhkr3lst1l961510992. (дата обращения: 01.03.2023).
- Сапелкин С.В., Кузнецов М.Р., Калашников В.Ю. et al. National recommendations on diagnosis and treatment of lower limb arterial disease. [Electronic resource]. URL: https://www.angiolsurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations_LLA_2019.pdf?ysclid=lhkr3lst1l961510992. (Date of the application: 01.03.2023) [in Russian]
34. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987; 40(5): 373-383. doi:10.1016/0021-9681(87)90171-8
35. Celli B.R., Cote C.G., Marin J.M. et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004; 350(10): 1005-1012. doi:10.1056/NEJMoa021322
36. Tschopp J., Dumont P., Hayoz D. True prevalence of COPD and its association with peripheral arterial disease in the internal medicine ward of a tertiary care hospital. *Swiss Med Wkly*. 2017; 147: w14460. doi:10.4414/sm.w.2017.14460
37. Terzikhan N., Lahousse L., Verhamme K.M.C, et al. COPD is associated with an increased risk of peripheral artery disease and mortality. *ERJ Open Res*. 2018; 4(4): 00086-02018. doi:10.1183/23120541.00086-2018
38. Kotlyarov S. Analysis of differentially expressed genes and signaling pathways involved in atherosclerosis and chronic obstructive pulmonary disease. *Biomol Concepts*. 2022; 13(1): 34-54. doi:10.1515/bmc-2022-0001
39. Shyam Prasad Shetty B., Chaya S.K., Kumar V.S. et al. Inflammatory Biomarkers Interleukin 1 Beta (IL-1 β) and Tumour Necrosis Factor Alpha (TNF- α) Are Differentially Elevated in Tobacco Smoke Associated COPD and Biomass Smoke Associated COPD. *Toxics*. 2021; 9(4):72. doi:10.3390/toxics9040072
40. Долинина Л.Ю., Делиева А.Н., Каклюгин А.П. и др. Сравнительный анализ уровня провоспалительных цитокинов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от стадии заболевания. *Архивъ Внутренней Медицины*. 2012; (1): 64-67.
- Dolina L.Yu., Delieva A.N., Kaklyugin A.P. et al. Comparative analysis of the level of pro-inflammatory cytokines in patients with chronic obstructive pulmonary disease depending on the stage of the disease. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2012; (1): 64-67. [In Russian]. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2012-0-1-64-67>
41. Gessner C., Scheibe R., Wötzel M., et al. Exhaled breath condensate cytokine patterns in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2005; 99(10): 1229-1240. doi:10.1016/j.rmed.2005.02.041
42. Luo X., Zhao C., Wang S., et al. TNF- α is a Novel Biomarker for Predicting Plaque Rupture in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Inflamm Res*. 2022; 15: 1889-1898. doi:10.2147/JIR.S352509
43. Løkke A., Hilberg O., Lange P., et al. Exacerbations Predict Severe Cardiovascular Events in Patients with COPD and Stable Cardiovascular Disease-A Nationwide, Population-Based Cohort Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2023; 18: 419-429. doi:10.2147/COPD.S396790
44. Müllerová H., Marshall J., de Nigris E., et al. Association of COPD exacerbations and acute cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis*. 2022; 16: 17534666221113648. doi:10.1177/17534666221113647
45. Løkke A., Hilberg O., Lange P., et al. Disease Trajectories and Impact of One Moderate Exacerbation in Gold B COPD Patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022; 17: 569-578. doi:10.2147/COPD.S344669
46. Osei E.T., Brandsma C.A., Timens W. et al. Current perspectives on the role of interleukin-1 signalling in the pathogenesis of asthma and COPD. *Eur Respir J*. 2020; 55(2): 1900563. doi:10.1183/13993003.00563-2019
47. Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T., et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017; 377(12): 1119-1131. doi:10.1056/NEJMoa1707914
48. Qamar A., Rader D.J. Effect of interleukin 1 β inhibition in cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol*. 2012 Dec; 23(6): 548-53. doi: 10.1097/MOL.0b013e328359b0a6
49. Takahashi M., Ikeda U., Masuyama J.I. et al. Nitric oxide attenuates adhesion molecule expression in human endothelial cells. *Cytokine*. 1996; 8(11): 817-821. doi:10.1006/cyto.1996.010
50. O'Carroll S.J., Kho D.T., Wiltshire R. et al. Pro-inflammatory TNF α and IL-1 β differentially regulate the inflammatory phenotype of brain microvascular endothelial cells. *J Neuroinflammation*. 2015; 12(1): 131. doi:10.1186/s12974-015-0346-0
51. Ma K., Huang F., Qiao R. et al. Pathogenesis of sarcopenia in chronic obstructive pulmonary disease. *Front Physiol*. 2022; 13: 850964. doi:10.3389/fphys.2022.850964
52. Tousoulis D., Oikonomou E., Economou E.K. et al. Inflammatory cytokines in atherosclerosis: current therapeutic approaches. *Eur Heart J*. 2016; 37(22): 1723-1732. doi:10.1093/eurheartj/ehv759
53. Maniscalco M., Paris D., Melck D.J. et al. Differential diagnosis between newly diagnosed asthma and COPD using exhaled breath condensate metabolomics: a pilot study. *Eur Respir J*. 2018; 51(3): 1701825. doi:10.1183/13993003.01825-2017
54. Maniscalco M., Fuschillo S., Paris D. et al. Clinical metabolomics of exhaled breath condensate in chronic respiratory diseases. *Adv Clin Chem*. 2019; 88: 121-149. doi:10.1016/bs.acc.2018.10.002

DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-3-224-231

УДК 616.329-002-06:616-009.12

EDN: RUAQMV

**А.Ю. Ищенко*, М.Ю. Галушко**Медицинский центр «МедЭлит», ООО «МедЭлитКонсалтинг»,
Москва, Россия

ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ С РАЗВИТИЕМ ВТОРИЧНОГО ДИФФУЗНОГО ЭЗОФАГОСПАЗМА

A.Yu. Ishchenko*, M.Yu. Galushko

Medical center «MedElit», LLC «MedElitConsulting», Moscow, Russia

Case of Gastroesophageal Reflux Disease Resulted in Secondary Esophageal Spasm

Резюме

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — это широко распространённое хроническое заболевание, характеризующееся забросом в пищевод желудочного или дуоденального содержимого. Эзофагоспазм и ахалазия кардии являются недостаточно изученными заболеваниями, связанными с нарушением нервно-мышечной передачи импульса и дискоординацией моторики пищевода, проявляющимися загрудинной болью и дисфагией. В статье представлен клинический случай молодого пациента с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и анамнезом нетипичных загрудинных болей, требующих дифференциального диагноза между вариантами нарушенной моторики пищевода.

Ключевые слова: гастроэзофагеальный рефлюкс, эзофагит, эзофагоспазм, ахалазия кардии

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 23.07.2022 г.

Принята к публикации 14.02.2023 г.

Для цитирования: Ищенко А.Ю., Галушко М.Ю. ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ С РАЗВИТИЕМ ВТОРИЧНОГО ДИФФУЗНОГО ЭЗОФАГОСПАЗМА. Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(3): 224-231. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-3-224-231. EDN: RUAQMV

Abstract

Gastroesophageal reflux disease is a widespread chronic disease in which stomach or duodenal contents rise up into the esophagus. Esophageal spasm and achalasia cardia are poorly studied disorders associated with impaired neuromuscular impulse transmission and motor discoordination of the esophagus, manifested by chest pain and dysphagia. The article presents a clinical case of a young patient with gastroesophageal reflux disease and a history of atypical chest pain requiring differential diagnosis between variants of impaired esophageal motility.

Key words: gastroesophageal reflux, esophagitis, esophageal spasm, achalasia cardia

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 23.07.2022

Accepted for publication on 14.02.2023

For citation: Ishchenko A.Yu., Galushko M.Yu. Case of Gastroesophageal Reflux Disease Resulted in Secondary Esophageal Spasm. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(3): 224-231. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-3-224-231. EDN: RUAQMV

*Контакты: Алина Юрьевна Ищенко, e-mail: iecurmed@yandex.ru

*Contacts: Alina Yu. Ishchenko, e-mail: iecurmed@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0730-3800>

АК — ахалазия кардии, ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ДЭС — диффузный эзофагоспазм, ИПП — ингибиторы протонной помпы, МАЖБП — метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, МП — манометрия пищевода, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, НПС — нижний пищеводный сфинктер, РК — рентгеноконтрастное исследование, УДХК — урсодезоксихолевая кислота, ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия, ЭС — эзофагоспазм, DCI — дистальный сократительный интеграл, IRP — суммарное давление расслабления

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — это хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся регулярно повторяющимся забросом в пищевод желудочного и, в ряде случаев, дуоденального содержимого. В России распространенность ГЭРБ среди взрослого населения варьирует от 11,3 до 23,6% [1]. Факторами, ассоциированными с ГЭРБ, являются возраст старше 50 лет и курение, а ведущим коморбидным состоянием — ожирение. Типичный симптомокомплекс включает изжогу, отрыжку, регургитацию, одинофагию. Характерно усиление симптомов в положении лёжа и при наклонах вперёд.

Эзофагоспазм (ЭС) — заболевание пищевода, обусловленное спастическими сокращениями его стенки без нарушения раскрытия кардии в ответ на глоток [2]. Патогенез ЭС не изучен, предполагается дефект передачи нервного импульса. В отечественной и зарубежной литературе отсутствуют клинические, лабораторные и инструментальные признаки ЭС, позволяющие достоверно подтвердить или опровергнуть диагноз. В зависимости от причин ЭС разделяют на первичный (обусловленный органическими изменениями нервной системы) и вторичный (развивающийся на фоне ГЭРБ, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, эзофагитов), в зависимости от распространённости — на сегментарный («пищевод щелкунчика») и диффузный (ДЭС) [2].

Ахалазия кардии (АК, идиопатическое расширение пищевода, кардиоспазм) — идиопатическое нервно-мышечное заболевание, проявляющееся функциональным нарушением проходимости кардии вследствие дискоординации между глотком, рефлекторным раскрытием нижнего пищеводного сфинктера (НПС) и двигательной и тонической активностью гладкой мускулатуры пищевода [3]. Основные симптомы заболевания — прогрессирующая дисфагия, регургитация и загрудинные боли, связанные с неполным опорожнением пищевода и хроническим эзофагитом.

Клинический случай

Пациент Д, 33 года на момент первичного обращения в октябре 2019 года.

Жалобы: Боль в области мечевидного отростка грудины, особенно в положении лёжа, а также при употреблении грубой клетчатки (твёрдые яблоки, капуста, свёкла), воды. Усиление боли при разговоре.

Анамнез заболевания:

- Считает себя больным с 2013 года (с 27-летнего возраста), когда впервые появились указанные жалобы. Тогда же, впервые в жизни пациента,

была выполнена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), в результате которой установлен диагноз рефлюкс-эзофагита. Неоднократно проводились курсы лечения ингибиторами протонной помпы (ИПП) (омепразол, рабепразол, эзомепразол в различных дозах и режимах) и прокинетики (домперидон, итоприд, тримебутин, разной длительности) без выраженного эффекта. При этом пациент придерживался всех немедикаментозных рекомендаций при ГЭРБ.

- В 2016 году пациент прошёл суточное мониторирование pH и манометрию пищевода, не выявившие значимых отклонений. В том же году была проведена дилатация кардии без клинического эффекта. При этом пациент отрицал наличие дисфагии и регургитации как до, так и после дилатации.
- С 2016 по 2018 гг. неоднократно проводимые обследования по назначению кардиолога и невролога не привели к установлению причины болей у пациента.
- В 2018 году в связи с полным отсутствием эффекта от консервативной терапии пациенту было рекомендовано проведение бужирования пищевода, от которого пациент воздержался, опасаясь осложнений.
- До обращения в медицинский центр МедЭлит (ООО МедЭлит-Про) в октябре 2019 г. пациент самостоятельно периодически принимал различные ИПП и прокинетики без клинического эффекта; неоднократно проходил эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС), в результате которых выявлялась недостаточность кардии, рефлюкс-эзофагит, дважды — эрозии пищевода, поверхностный гастрит, непостоянно — дуодено-гастральный рефлюкс.
- В феврале 2019 года была проведена эрадикационная противохеликобактерная терапия 1-й линии без клинических изменений на фоне и после терапии.

Анамнез жизни: Нерегулярное курение до 2009 года (за 4 года до возникновения жалоб), алкоголь — до трёх раз в год в нетоксичных дозах. Аллергический анамнез не отягощён. В 2012 году пациенту была проведена противовирусная терапия хронического гепатита С препаратами прямого противовирусного действия, с достижением устойчивого вирусологического ответа, стадия фиброза печени F0 по результатам транзIENTной эластометрии (2017г). Семейный анамнез: у матери сахарный диабет 2 типа, хроническое заболевание щитовидной железы.

Объективное обследование: Состояние удовлетворительное. Пациент эмоционально стабилен, контактен, правильного нормостенического телосложения

с умеренно выраженной подкожной жировой клетчаткой и мускулатурой, индекс массы тела 25,2 кг/м², окружность живота — 90 см. Кожа физиологической окраски, умеренной влажности, сухая на кистях. Ротовая полость санирована, язык влажный с белым налётом. Дыхательная система: грудная клетка симметрична, равномерно участвует в акте дыхания; пальпаторно без отклонений; перкуторно ясный лёгочный звук; аускультативно дыхание везикулярное, проводится во все отделы грудной клетки; хрипов нет. Сердечно-сосудистая система: ритм сердца правильный, тоны сердца ясные, шумы и акценты не выслушиваются, частота сердечных сокращений (ЧСС) 72/мин, артериальное давление (АД) 122/77 мм рт.ст. на обеих руках. Живот: равномерно участвует в акте дыхания, мягкий, безболезненный. Печень не выступает из-под края рёберной дуги, перкуторно не увеличена. Желчнопузырные симптомы отрицательные. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Периферических отёков нет. Физиологические отправления без отклонений.

Пациенту установлен предварительный диагноз: Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: катаральный эзофагит, эрозивный в анамнезе. Дуодено-гастральный рефлюкс в анамнезе. Хронический поверхностный гастрит, ассоциированный с *H. pylori*, состояние после эрадикационной терапии первой линии А в феврале 2019. Ахалазия кардии?

Результаты проведённых исследований:

- В клиническом и биохимическом анализе крови без существенных отклонений.
- ЭГДС выявила недостаточность кардии, рефлюкс-эзофагит (для исключения пищевода Барретта взята биопсия, полученное позже гистологическое заключение свидетельствовало

о наличии эзофагита без признаков метаплазии), поверхностный гастрит, дуоденит, дуодено-гастральный рефлюкс жёлчи, уреазный экспресс-тест на *H. pylori* положительный, pH 7 (Рисунок 1).

- Ультразвуковое исследование органов брюшной полости выявило очаговые образования правой доли печени с признаками гемангиом на фоне неизменённой экоструктуры остальной паренхимы печени с ровными контурами. Также была обнаружена деформация жёлчного пузыря без признаков холестаза и билиарной гипертензии, и признаки липоматоза поджелудочной железы. Эхографических признаков портальной гипертензии и изменений селезёнки выявлено не было.
- Манометрия пищевода высокого разрешения выявила: Давление покоя нижнего пищеводного сфинктера (НПС) 10-12 мм рт.ст. (в норме — от 10 до 45 мм рт.ст.). Грыжи пищеводного отверстия нет. Диагноз согласно Чикагской классификации нарушений моторной функции пищевода, версия 3 (2015): Неэффективная моторика пищевода: обструкция пищеводно-желудочного соединения отсутствует, IRP (integrated relaxation pressure, суммарное давление расслабления) <15 мм рт.ст.; более 50 % сокращений неэффективны, DCI (distal contractile integral, дистальный сократительный интеграл) <450 мм рт.ст. x см (Рисунок 2).
- Рентгенография пищевода с контрастированием барием выявила признаки гастро-эзофагеального рефлюкса, недостаточности кардии, рефлюкс-эзофагита, дуодено-гастрального рефлюкса.
- В результате суточной pH-импедансометрии, проведённой в пищеводе на уровне, находящемся на 5 см выше НПС, выявлено 7 кислых рефлюксов (в норме <50), общей длительностью

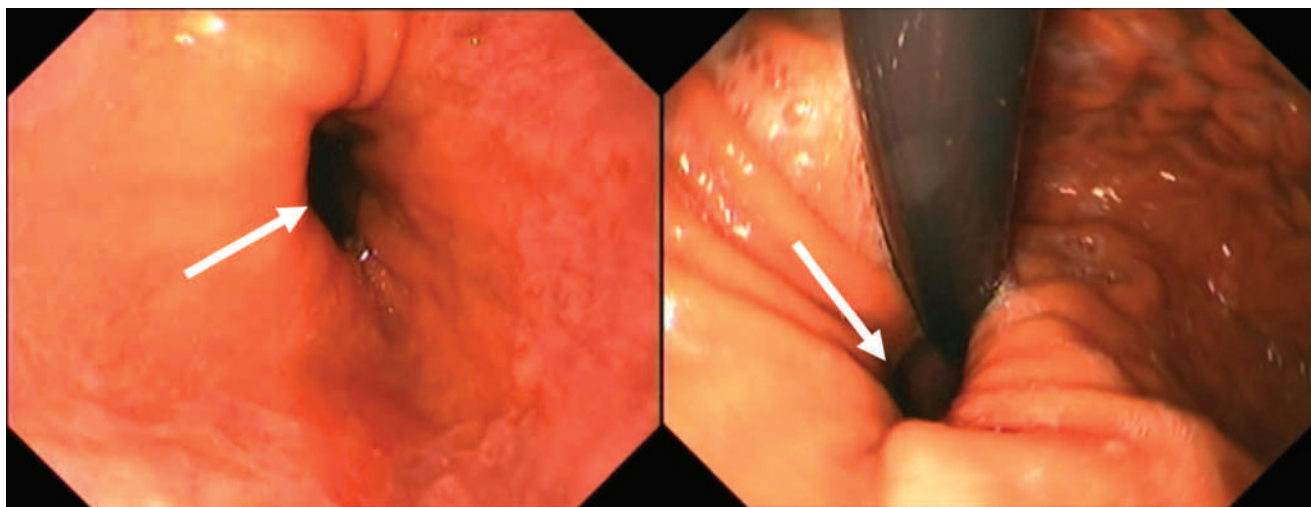


Рисунок 1. Кардиальный сфинктер при ЭГДС: недостаточность при прямом и ретроверсивном осмотре (отмечено белыми стрелками).

Figure 1. Cardiac sphincter on endoscopy: insufficiency on direct and retroversion examination (marked with white arrows).

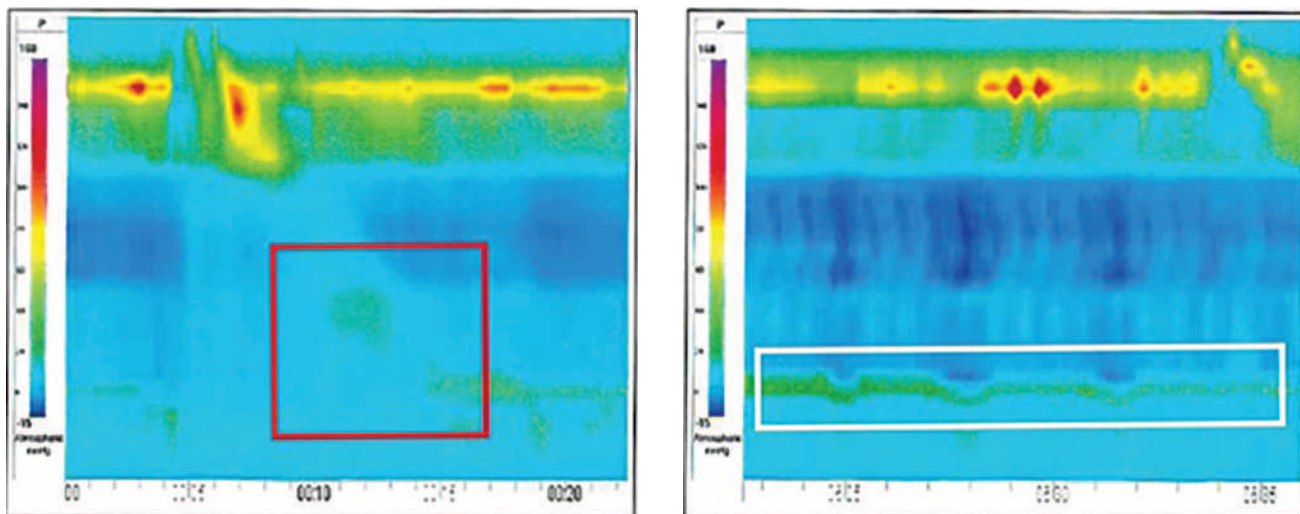


Рисунок 2. Манометрия пищевода пациента. Красной рамкой выделено отсутствие сокращения пищевода при глотке, DCI равен 31 мм рт.ст., при норме 450-8000 мм рт.ст. Белой рамкой выделено давление НПС в покое, равное 12 мм рт.ст. при норме 10-45 мм рт.ст.

Figure 2. Esophageal manometry. The red frame highlights the absence of esophageal contraction in swallow phase; DCI is 31 mm Hg, with the normal range of 450-8000 mm Hg. The white frame highlights the LES pressure at rest, equal to 12 mm Hg with the normal range of 10-45 mm Hg.

8 мин (в норме <60 мин). Число кислых рефлюксов в вертикальном положении (днём) — 7, в горизонтальном положении (во время сна) — 0. Длительность химического клиренса составила 1 мин (в норме <3 мин). Длительность эпизодов с pH <4,0 за сутки составила 0,6% (в норме <4,5%). Показатель De Meester составил 2,19 (в норме <14,72). По результатам анализа импедансометрического сигнала: число слабокислых рефлюксов за сутки 20 (в норме <21), число щелочных рефлюксов за сутки 32 (в норме их быть не должно). При этом на протяжении 60% времени pH желудка была выше 4,0, что позволило заподозрить гипоацидный гастрит; обнаруживались признаки дуодено-гастрального рефлюкса с 6-8 часов утра (Рисунок 3).

На основании полученных результатов пациенту был установлен диагноз: Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: катаральный эзофагит; эрозивный эзофагит в анамнезе. Дуодено-гастральный рефлюкс. Вторичный диффузный эзофагоспазм. Хронический поверхностный гастрит, ассоциированный с *H. pylori*. Состояние после эрадикационной терапии первой линии А, первой линии Б, неэффективны. Гемангиомы печени.

Рекомендована терапия: Блокатор кальциевых каналов нифедипин с постепенной титрацией дозы до 10 мг 3 раза в день — длительно; эзофагопротектор (натрия гиалуронат + хондроитина сульфат натрия) по 1 пакету 3 раза в день, ИПП и урсодезоксихолевая кислота (УДХК) по стандартной схеме — курс 1 месяц.

Спустя полтора месяца приёма нифедипина пациент отметил постепенное уменьшение интенсивности болевых приступов. На фоне регулярного приёма состояние оставалось стабильным — периодически у пациента

возникала приглушённая боль, не снижающая качество жизни. Спустя пять месяцев пациент прекратил приём нифедипина (в связи с невозможностью приобретения), что привело к выраженному ухудшению спустя две недели: возобновились интенсивные болевые приступы, впервые появился кашель. Пациент был осмотрен терапевтом, проведена рентгенография органов грудной клетки, что позволило исключить патологию дыхательной системы. Возобновление приёма нифедипина с титрацией до прежних доз (30 мг в сутки) привело к постепенному улучшению состояния в течение месяца — быстро исчез кашель, частота и интенсивность болевых приступов регрессировала. По состоянию на март 2022 пациент продолжает принимать регулярно нифедипин, курсами — эзофагопротектор по 1 пакету 1-3 раза в день, ИПП — в стандартных режимах (рабепразол 10 мг или деклансопразол 30 мг 1 раз в день по 2-4 недели). Проводится ежегодный эндоскопический и гистологический контроль, выявляющий катаральный эзофагит без отрицательной динамики. В марте 2022 года выявлен избыток массы тела — прибавка 5 кг за 3 года (индекс массы тела составил 26,9 кг/м²), увеличение окружности живота до 95 см, что пациент связывает со снижением физической активности на фоне пандемии COVID-19 и ограничительных мер. В марте 2022 года в ходе ультразвукового контроля в отношении гемангиом печени впервые выявлен стеатоз печени. Пациенту была выполнена транзиентная эластометрия и стеатометрия на аппарате FibroScan, выявившая стадию фиброза F0 по шкале METAVIR и стадию стеатоза S3 по шкале NAS. Установлен диагноз метаболически ассоциированной (неалкогольной) жировой болезни печени (МАЗБП, НАЖБП). Даны рекомендации по увеличению физической активности, к терапии добавлена УДХК в дозе 14,6 мг/кг, витамин Е.

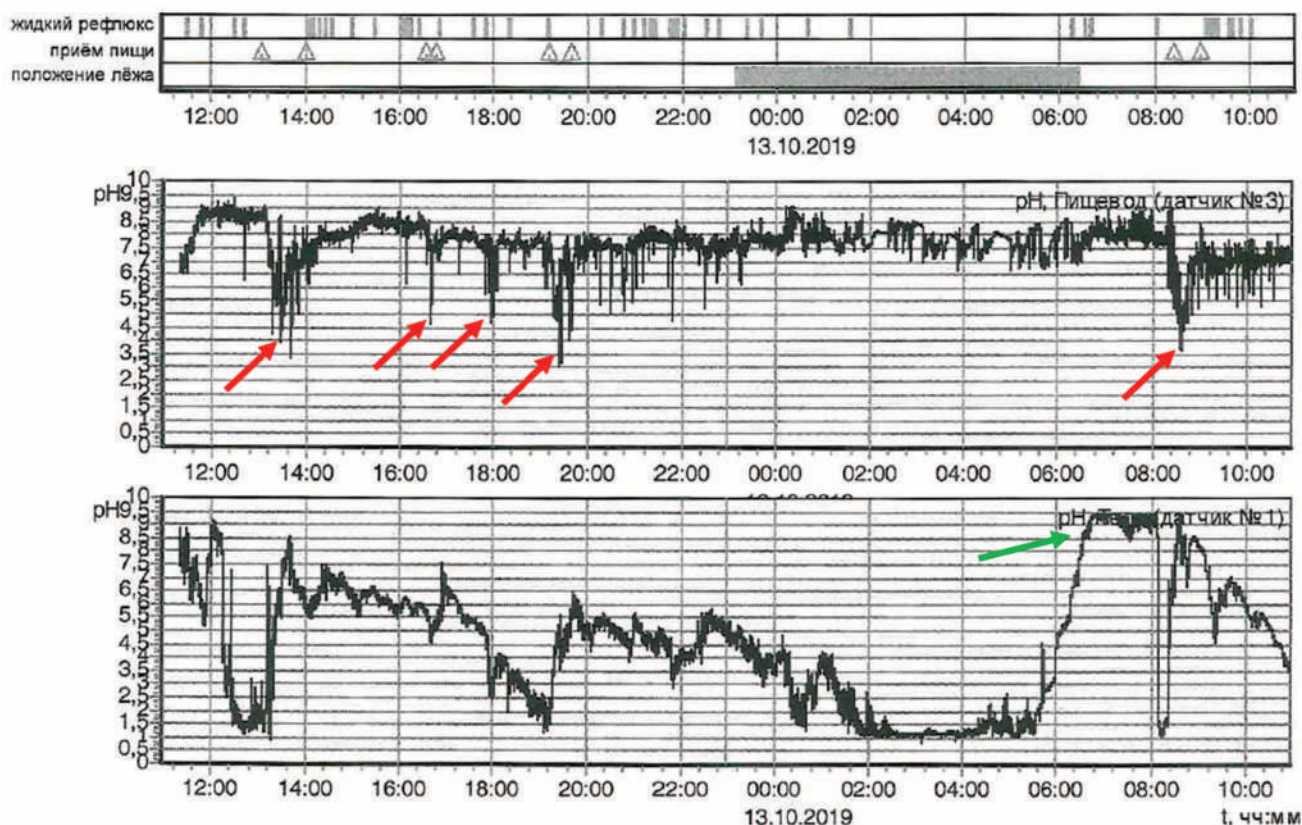


Рисунок 3. Результат суточной рН-импедансометрии. Красными стрелками отмечены кислые рефлюксы в пищевод. Зелёной стрелкой отмечен щелочной дуодено-гастральный рефлюкс.

Figure 3. The result of 24-hours pH-impedancemetry. The red arrows indicate acid refluxes into the esophagus. The green arrow indicates alkaline duodeno-gastric reflux.

Обсуждение

Эпидемиологические данные не могут обеспечить полного представления об истинной распространённости дискинезий пищевода в связи с гиподиагностикой, обусловленной стёртым малосимптомным течением и, как следствие, выявлением заболевания на поздних стадиях, отягощённых снижением массы тела и мальнутрицией. Кроме того, нередко дискинезии ошибочно диагностируются как ГЭРБ. Частота возникновения увеличивается с возрастом, чаще болеют женщины зрелого и пожилого возраста. Распространённость сочетания ГЭРБ и дискинезии пищевода также неизвестна в связи с ограниченным количеством исследований. Имеются данные, что среди пациентов с подтверждённой ГЭРБ, резистентных к терапии ИПП, частота нарушений моторики пищевода достигает 75 % [4].

В рассматриваемом случае в дебюте заболевания у 27-летнего пациента загрудинная боль была расценена как проявление рефлюкс-эзофагита, выявленного при ЭГДС. Важно заметить, что пациент отрицает наличие изжоги, дисфагии, однако характеристики боли — провокация приёмом пищи, питьём, усиление в положении лёжа — типичны для патологии пищевода. Стандартные схемы лечения ГЭРБ не привели к какому-либо улучшению состояния, что потребовало продолжения диагностического поиска, в том числе исключения кар-

диальной и неврологической этиологии. Было предположено наличие у пациента ахалазии кардии, несмотря на отсутствие дисфагии, встречающейся у 99 % пациентов с АК [3]. Результаты манометрии пищевода также не свидетельствовали в пользу АК: не было выявлено повышения суммарного давления расслабления НПС (IRP >15 мм рт. ст.), в сочетании с отсутствием или нарушением сокращений. Согласно клиническим рекомендациям по АК, консервативная терапия блокаторами кальциевых каналов или нитратами может оказывать некоторый эффект при этой нозологии, однако рассматривается как временная мера, основным методом лечения АК является дилатация кардии, которая эффективна в 60-85 % случаев [3]. Тем не менее, вместо дальнейшего диагностического поиска и подбора альтернативной консервативной терапии пациенту была выполнена дилатация кардии, не оказавшая положительного влияния на его состояние. Следует заметить, что и на этом этапе не рассматривалась консервативная терапия блокаторами кальциевых каналов или нитратами.

При первичном обращении в клинику в 2019 году пациент прошёл комплексное обследование пищевода (включающее в себя ЭГДС, рентгенографию с контрастированием, рН-импедансометрию, манометрию), результаты которого оказались несколько противоречивыми.

ЭГДС, не являющаяся методом выбора для диагностики дискинезии пищевода, тем не менее необходима для исключения органических заболеваний. В рассматриваемом случае с помощью ЭГДС не было выявлено каких-либо отклонений, позволяющих заподозрить дискинезию пищевода (расширение просвета, затруднение проведения эндоскопа, непроходимость кардии и др.). Была обнаружена недостаточность кардии, рефлюкс-эзофагит, поверхностный гастрит, дуоденит, дуодено-гастральный рефлюкс жёлчи.

Рентгенография с контрастированием подтвердила наличие ГЭР, рефлюкс-эзофагита и дуодено-гастрального рефлюкса. Типичных для ДЭС признаков обнаружено не было, что не исключает этого диагноза — по данным литературы отклонения выявляются только у 60 % пациентов, а патогномоничные изменения (пищевод в виде «штопора» или «чётков») встречаются менее чем в 5 % случаев [5]. Рентгенографические признаки АК, такие как спазм кардии и расширение пищевода, также отсутствовали.

По результатам манометрии была выявлена неэффективная моторика пищевода — гипомоторная форма дискинезии, клинически проявляющаяся регургитацией, дисфагией, тяжестью в эпигастрии. Пациент отрицал наличие указанных симптомов, а единственная его жалоба — загрудинная боль — характерна именно для гипермоторных форм, так как обусловлена

спастическими сокращениями мускулатуры. Нужно отметить, что манометрия пищевода является золотым стандартом для выявления дискинезий пищевода, однако использованная на тот момент для интерпретации Чикагская классификация нарушений моторной функции пищевода (версия 3, 2015) применима для выявления первичных нарушений моторики, тогда как вторичные изменения не имеют чётких валидированных критериев. В докладе, посвящённом обновлению Чикагской классификации (версия 4, 2021), подчёркивается значимость манометрии для дифференциации отклонений, которые позволяют выставить окончательный диагноз (например, ахалазию), от других феноменов, неубедительных для диагноза и требующих клинической интерпретации [6]. В рассматриваемом случае манометрия позволила исключить ахалазию кардии, обязательным критерием которой является повышение суммарного давления расслабления НПС (IRP) более 15 мм рт.ст.

По результатам суточной рН-импедансометрии количество кислых рефлюксов и процент времени с рН <4 соответствовали норме, однако было зафиксировано 32 щелочных рефлюкса, что коррелировало с результатами ЭГДС, выявившей дуодено-гастральный заброс жёлчи.

Обращает на себя внимание, что при проведении зондирований пациент не испытывал приступов боли,

Таблица 1. Дифференциальный диагноз пациента на основе критериев диффузного эзофагоспазма и ахалазии кардии
Table 1. Differential diagnosis of the patient based on the criteria for diffuse esophagospasm and achalasia cardia

Признак / Feature	Пациент / Case	ДЭС / Diffuse esophagospasm	АК / Achalasia cardia
Боль / Pain	++	++	+ (60 %)
Дисфагия / Dysphagia	-	+	++ (99 %)
Регургитация / Regurgitation	-	+ - (редко)/(seldom)	+
Снижение массы тела / Weight loss	-	+ (поздние стадии)/(Late stages)	+ (поздние стадии) / (Late stages)
Некоординированная перистальтика, симптом «чётков» (РК) / Uncoordinated peristalsis, rosary symptom (X-ray)	-	+	-
Нормальная проходимость НПС (РК) / Normal patency of the lower esophageal sphincter (X-ray)	+	+	-
Спазм кардии, расширение пищевода (РК) / Spasm of the cardia, expansion of the esophagus (X-ray)	-	-	+
Расширение пищевода, плотно сомкнутая кардия (ЭГДС) / Expansion of the esophagus, tightly closed cardia (endoscopy)	-	-	+
Повышение суммарного давления расслабления НПС >15 мм рт.ст. (МП) / An increase in the total relaxation pressure of the lower esophageal sphincter >15 mm Hg. (high-resolution manometry)	-	-	++
Спастические сокращения (МП) / Spasmodic contractions (high-resolution manometry)	-	+-	+
Число кислых рефлюксов выше нормы (рН-м) / Number of acid refluxes above normal (pH monitoring)	-	+-	-
Эффект от блокатора кальциевых каналов / The effect of a calcium channel blocker	++	++	+
Эффект от ИПП / The effect of PPI	-	+	-

Примечание: РК — рентгенография пищевода с контрастированием; НПС — нижний пищеводный сфинктер; ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия; МП — манометрия пищевода; рН-м — суточная рН-метрия пищевода
Note: X-ray — X-ray with barium contrast; PPI — proton pump inhibitors

что косвенно может свидетельствовать о нервно-рефлекторном генезе спазма пищевода и объяснять отсутствие характерных отклонений в результатах манометрии. Аналогичная ситуация была при первичном обследовании в 2016 году — во время проведения рН-импедансометрии и манометрии приступов боли не было.

Суммируя интерпретацию инструментальных исследований следует отметить, что существующие методы диагностики, несмотря на свою узкопрофильность, не всегда позволяют установить точный диагноз, так как валидированные критерии для всех форм дискинезий пищевода отсутствуют [6]. Эти методы носят вспомогательный характер, а для установления диагноза необходим сопоставительный анализ результатов указанных инструментальных исследований с клиническими проявлениями [6].

В таблице 1 приведены основные клинические и инструментальные характеристики пациента и критерии ДЭС и АК, использованные при дифференциальной диагностике [2, 3].

Представляется возможным формирование практического алгоритма диагностического поиска для пациентов с некардиальной загрудинной болью. Первым методом должна выступать ЭГДС (при отсутствии

противопоказаний) в связи с высочайшей информативностью и возможностью исключения органических заболеваний: рака пищевода и кардиального отдела желудка, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, эзофагита, стриктур пищевода. В случае очевидного диагноза должно назначаться лечение в соответствии с действующими рекомендациями; при отсутствии эффекта или недостаточности информации следует выполнить рентгенографию с контрастированием барием. Предлагаемый авторами алгоритм диагностического поиска при наличии некардиальной загрудинной боли, представлен на рисунке 4.

В рассматриваемом клиническом случае именно эффективная терапия блокатором кальциевых каналов позволила подтвердить наличие у пациента гипертонической формы дискинезии пищевода — диффузного эзофагоспазма, сочетанного с ГЭРБ.

Следует заметить, что в дебюте заболевания в 2013 году и на момент обращения в 2019 году у пациента не было метаболических нарушений, однако в марте 2022 года были впервые выявлены избыток массы тела и НАЖБП — частые коморбидные состояния для ГЭРБ с недостаточно изученными взаимосвязями [7, 8]. Большое количество исследований посвящено корреляции этих нозологий, при этом в большинстве из них

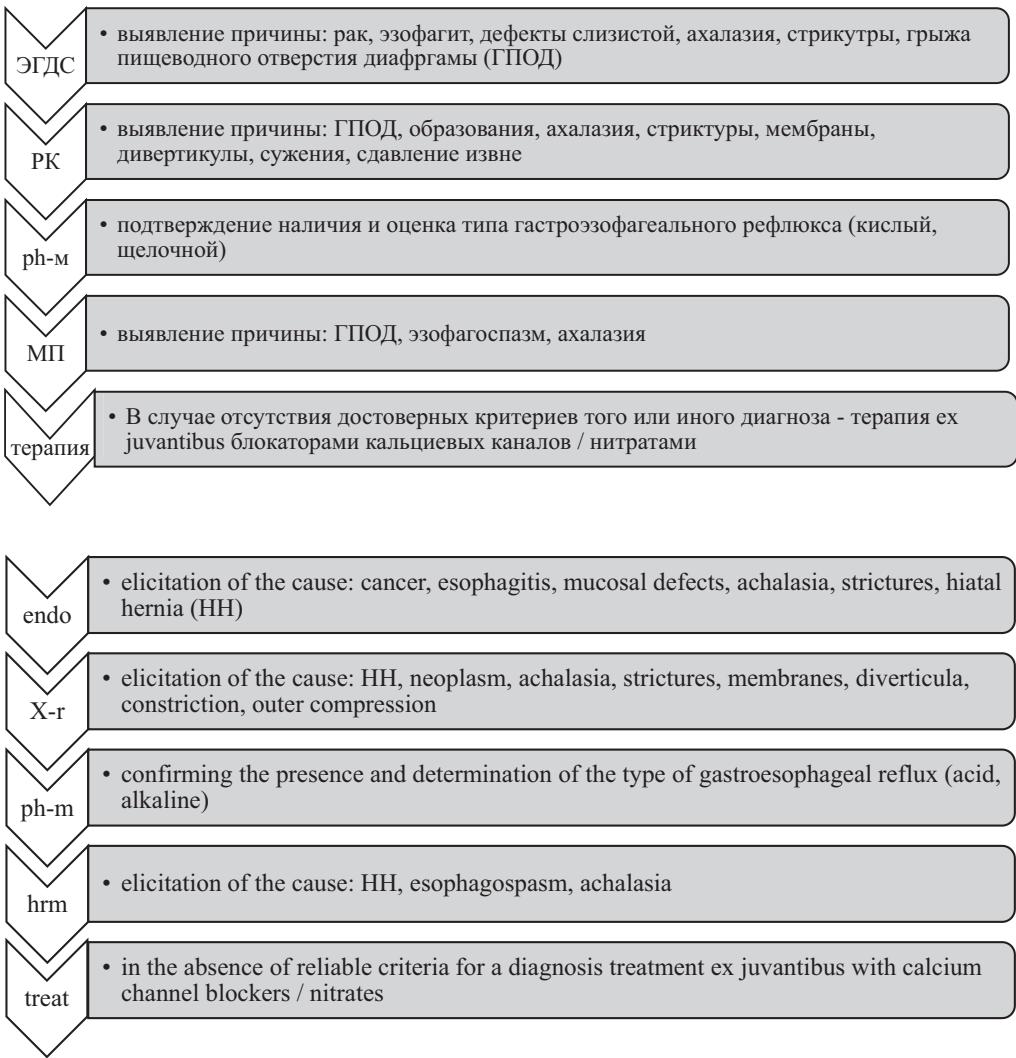


Рисунок 4.
Алгоритм диагностического поиска при наличии некардиальной загрудинной боли.

Примечание: ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия; РК — рентгенография пищевода с контрастированием; pH-m — суточная pH-метрия пищевода; МП — манометрия пищевода

Figure 4. Diagnostic search algorithm in the presence of non-cardiac retrosternal pain.

Note: Endo — endoscopy; X-r — X-ray with barium contrast; pH-m — pH-monitoring; hrm — high-resolution manometry; treat — treatment

речь идёт о повышенном риске ГЭРБ среди пациентов с жировой болезнью печени [7, 8], патологическая взаимосвязь которых опосредована избытком массы тела. В описанном случае ГЭРБ развилась значительно раньше, ещё в молодом возрасте, а метаболические нарушения присоединились позже и, вероятно, были спровоцированы вынужденным ограничением физической активности.

Заключение

Ахалазия кардии и диффузный эзофагоспазм являются сравнительно редко диагностируемыми и недостаточно изученными заболеваниями. Боль за грудиной требует дифференциальной диагностики в первую очередь с заболеваниями миокарда и опорно-двигательного аппарата, однако даже при исключении внепищеводной патологии установить точный диагноз бывает непросто. Высококвалифицированные современные методы диагностики патологии пищевода могут давать противоречивые результаты, не соотносящиеся между собой или клиническими проявлениями. Описанный случай молодого пациента с длительным анамнезом некупируемых загрудинных болей демонстрирует необходимость детального обследования и комплексной оценки клинических и инструментальных данных с практической стороны и разработку более чётких критериев установления и исключения этих диагнозов с научной стороны. Отдельный научно-практический интерес представляет взаимосвязь между поражением пищевода и метаболическими нарушениями, в частности, НАЖБП.

Вклад авторов

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

Ищенко А.Ю. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0730-3800>): ведение пациента, разработка дизайна публикации, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, утверждение окончательного варианта, принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и её окончательный вариант

Галушко М.Ю. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8263-723X>): подготовка и редактирование текста, ресурсное обеспечение исследования, утверждение окончательного варианта, принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и её окончательный вариант

Author Contribution

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Ishchenko A.Yu. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0730-3800>. SPIN-code: 1624-2182): case management, article design development, creating the text of the manuscript, review of publications on the topic of the article, approval of the final version, taking responsibility for all aspects of the study, the integrity of all parts of the article and its final version

Galushko M.Yu. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8263-723X>): preparation and editing of the text, resource providing for the research, approval of the final version, taking responsibility for all aspects of the study, the integrity of all parts of the article and its final version

Список литературы / References:

1. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020; 30(4):70–97. doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97.
Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S. et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology. 2020; 30(4):70–97. doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97 [in Russian]
2. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Эзофагоспазм — Клинические рекомендации. Москва. 2014; 31 с.
Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S. et al. Esophagospasm — Clinical guidelines. Moscow. 2014; 31 p. [in Russian]
3. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Годжелло Э.А. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ахалазии кардии и кардиоспазма. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016;26(4):36-54. doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-4-36-54.
Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S., Godzhello E.A. et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of achalasia cardia and cardiospasm. Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology. 2016;26(4):36-54. doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-4-36-54 [in Russian].
4. Abdallah J., George N., Yamasaki T. et al. Most patients with gastroesophageal reflux disease who failed proton pump inhibitor therapy also have functional esophageal disorders. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019 May;17(6):1073-1080.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2018.06.018.
5. Knipe H., Bell D., Niknejad M. et al. Diffuse esophageal spasm. [Electronic resource]. URL: <https://radiopaedia.org/articles/diffuse-oesophageal-spasm> (date of the application: 20.12.2022) <https://doi.org/10.53347/rID-32647>
6. Yadlapati R., Kahrilas P.J., Fox M.R. et al. Esophageal motility disorders on high-resolution manometry: Chicago classification version 4.0. Neurogastroenterol Motil. 2021 Jan;33(1):e14058. doi: 10.1111/nmo.14058.
7. Дамбаева Б.Б., Онучина Е.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь при неалкогольной жировой болезни печени и синдроме обструктивного апноэ сна. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;(8):34-38. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-180-8-34-38
Dambaeva B.B., Onuchina E.V. Gastroesophageal reflux disease in non-alcoholic fatty liver disease and obstructive sleep apnea syndrome. Experimental and clinical gastroenterology. 2020;(8):34-38. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-180-8-34-38 [in Russian].
8. Казюлин А.Н., Гончаренко А.Ю., Калягин И.Е. Ассоциация гепатобилиарной патологии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. РМЖ. Медицинское обозрение. 2021;5(6):404-412. doi: 10.32364/2587-6821-2021-5-6-404-412.
Kazyulin A.N., Goncharenko A.Yu., Kalyagin I.E. Association of hepatobiliary pathology and gastroesophageal reflux disease. Russian Medical Journal. Medical review. 2021;5(6):404-412. doi: 10.32364/2587-6821-2021-5-6-404-412 [in Russian].

DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-3-232-240

УДК 616.89-008-085-06:616.995.428-07-084

EDN: XBNAPQ



Т.А. Гайдина*^{1,2}, А.С. Дворников¹, О.Ю. Милушкина¹,
А.А. Гамидова²

¹ — Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

² — Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

ДИАГНОСТИКА И ПРОФИЛАКТИКА ЧЕСОТКИ У МАЛОМОБИЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОВ С КОГНИТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

T.A. Gaydina*^{1,2}, A.S. Dvornikov¹, O.Yu. Milushkina¹,
A.A. Gamidova²

¹ — The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

² — Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Diagnosis and Prevention of Scabies in Low Mobility Patients with Cognitive Impairment

Резюме

Чесотка представляет собой инфекционное кожное заболевание, вызываемое специфичным для человека эктопаразитом *Sarcoptes scabiei* var. *hominis*. Несмотря на всестороннюю изученность чесотки, проблема ее своевременной диагностики у маломобильных пациентов с определенными неврологическими и когнитивными нарушениями остается актуальной во всем мире. Одновременное назначение большого количества лекарственных препаратов маломобильным пациентам может маскировать клинические проявления чесотки и ошибочно относить зуд к проявлениям кожных аллергических реакций или иных дерматозов. Авторы наблюдали пациента К., который находился в ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России с 14.11.2022 по 15.11.2022. Клинический диагноз при поступлении: I69.3. Последствия инфаркта мозга. Основное заболевание: ранний восстановительный период ишемического инсульта в бассейне левой средней мозговой артерии от 09.08.2022, атеротромботический подтип по критериям TOAST. Правосторонний гемипарез. Грубая афазия. Нарушение функции тазовых органов. Шкала реабилитационной маршрутизации 5 баллов. Фоновые заболевания: гипертоническая болезнь III стадии 3 степени, контролируемая, риск сердечно-сосудистых осложнений — 4 (очень высокий). Целевое значение артериального давления менее 135/85 мм рт. ст. Окклюзия левой передней мозговой артерии, средней мозговой артерии. Токсико-аллергический дерматит (лекарственный) в фазе обострения. На основании комплекса клинических данных и лабораторного обнаружения возбудителя пациенту К. был поставлен диагноз: B86 — чесотка. Несмотря на то, что пациент находился под медицинским наблюдением на догоспитальном этапе, чесотка не была своевременно диагностирована. Поздняя диагностика чесотки ведет к распространению заболевания и поддержанию неблагоприятной эпидемиологической ситуации.

Ключевые слова: чесотка, маломобильные пациенты, когнитивные нарушения, зуд, диагностика чесотки

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 10.01.2023 г.

Принята к публикации 07.03.2023 г.

Для цитирования: Гайдина Т.А., Дворников А.С., Милушкина О.Ю. и др. ДИАГНОСТИКА И ПРОФИЛАКТИКА ЧЕСОТКИ У МАЛОМОБИЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОВ С КОГНИТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ. Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(3): 232-240. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-3-232-240. EDN: XBNAPQ

*Контакты: Татьяна Анатольевна Гайдина, e-mail: doc429@yandex.ru

*Contacts: Tatiana A. Gaydina, e-mail: doc429@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8485-3294>

Abstract

Scabies is an infectious skin disease caused by the human-specific ectoparasite *Sarcoptes scabiei* var. *hominis*. Despite the comprehensive study of scabies, the problem of its timely diagnosis in low-mobility patients with neurological and cognitive impairments remains relevant all over the world. Simultaneous administration of a large number of medications to patients with limited mobility may mask the clinical manifestations of scabies and mistakenly attribute itching to manifestations of skin allergic reactions or other dermatoses. The authors observed patient K., who was admitted in FCBRN of FMBA of Russia from 14.11.2022 to 15.11.2022. Clinical diagnosis upon admission: I69.3. The consequences of a stroke. Early recovery period of ischemic stroke in the basin of the left middle cerebral artery from 09.08.2022, atherothrombotic subtype according to TOAST criteria. Right-sided hemiparesis. Gross aphasia. Violation of the pelvic organs function. RMS 5. Comorbid diseases: arterial hypertension, controlled, the risk of CVE 4 (very high). The target blood pressure is less than 135/85 mmHg. Occlusion of the left anterior cerebral artery, middle cerebral artery. Toxic-allergic dermatitis (medicinal) in the acute phase. Based on a set of clinical data and laboratory detection of the pathogen, patient K. was diagnosed with B86 — scabies. Even though the patient was under medical supervision at the ambulatory step, scabies was not diagnosed timely. Late diagnosis of scabies leads to the spread of the disease and an unfavorable epidemiological situation.

Key words: *scabies, patients with limited mobility, cognitive impairment, itching, diagnosis of scabies*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 10.01.2023

Accepted for publication on 07.03.2023

For citation: Gaydina T.A., Dvornikov A.S., Milushkina O.Yu. et al. Diagnosis and Prevention of Scabies in Low Mobility Patients with Cognitive Impairment. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(3): 232-240. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-3-232-240. EDN: XBNAPQ

АД — артериальное давление, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ВПФ — высшие психические функции, ДС БЦА — дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КТ ОГК — компьютерная томография органов грудной клетки, КФК — креатинфосфокиназа, ЛЖ — левый желудочек, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ОАР — отделение анестезиологии и реанимации, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПТФС — посттромбофлебитический синдром, СМП — скорая медицинская помощь, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЦГКБ — центральная городская клиническая больница, ЧД — частота дыхания, ЧСС — частота сердечных сокращений, ШРМ — шкала реабилитационной маршрутизации

Актуальность

Чесотка представляет собой инфекционное кожное заболевание, вызываемое специфичным для человека эктопаразитом *Sarcoptes scabiei* var. *hominis*. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) более 200 миллионов человек в мире одновременно заражены чесоткой [1]. Вспышки часто происходят в закрытых учреждениях, особенно в условиях большой скученности [2]. Несмотря на всестороннюю изученность чесотки, проблема ее своевременной диагностики у маломобильных пациентов с определенными неврологическими и когнитивными нарушениями остается актуальной во всем мире [3]. Причин для этого несколько. С одной стороны, клинические проявления чесотки в данной группе пациентов могут быть нетипичными, с другой стороны, они могут интерпретироваться как проявления других кожных заболеваний. При ряде неврологических расстройств сбор жалоб и анамнеза становится практически невозможен, особенно если у пациента нет близких родственников, которые ухаживают за ним постоянно. Одновременное назначение большого количества лекарственных препаратов маломобильным пациентам может маскировать клинические проявления чесотки, в результате чего зуд ошибочно относят к проявлениям кожных аллергических реакций или иных дерматозов. Поздняя диагностика чесотки ведет к распространению заболевания и поддержанию неблагоприятной эпидемиологической ситуации.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент К., 47 лет находился на стационарном лечении в ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России в отделении медицинской реабилитации пациентов с нарушением функций центральной нервной системы с 14.11.2022 по 15.11.2022. Клинический диагноз при поступлении: I69.3. Последствия инфаркта мозга. Основное заболевание: ранний восстановительный период ишемического инсульта в бассейне левой средней мозговой артерии от 09.08.2022, атеротромботический подтип по критериям TOAST. Правосторонний гемипарез. Грубая афазия. Нарушение функции тазовых органов. Шкала реабилитационной маршрутизации (ШРМ) 5 баллов. Фоновые заболевания: гипертоническая болезнь III стадии 3 степени, контролируемая, риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) — 4 (очень высокий). Целевое значение артериального давления (АД) менее 135/85 мм рт. ст. Оклюзия левой передней мозговой артерии, средней мозговой артерии. Сопутствующие заболевания: Ишемическая болезнь сердца (ИБС), постинфарктный кардиосклероз. Хроническая сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ 42 %), II А стадия, III функциональный класс. Тромбированная постинфарктная аневризма верхушки левого желудочка. Стеноз правой внутренней сонной артерии 50 %. Токсико-аллергический дерматит (лекарственный) в фазе обострения. Носитель цистостомы от 12.08.2022. Посттромбофлебитический синдром (ПТФС).

Жалобы при поступлении: сбор жалоб и анамнеза затруднен в связи с речевыми нарушениями. Со слов родственников имеются нарушение речи, слабость в правых конечностях, больше в руке, нарушение функции тазовых органов, зуд и высыпания на коже по всему телу.

Анамнез заболевания

По данным медицинской документации и со слов родственников 10.08.2022 обнаружен лежащим на полу. Бригадой скорой медицинской помощи (СМП) доставлен в Центральную городскую клиническую больницу (ЦГКБ) г. Реутово, по КТ головного мозга подтвержден диагноз ишемического инсульта в бассейне левой средней мозговой артерии (СМА). Переведен в ФНКЦ 10.08.2022 для продолжения лечения в условиях отделения анестезиологии и реанимации (ОАР). При обследовании: компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК) — двусторонний малый гидроторакс, ДС ВНК — тромбозы поверхностных вен правой голени, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (ДС БЦА) — стенозирующий атеросклероз, ЭхоКГ — расширение левых камер сердца, ФВЛЖ 47 %, тромбированная постинфарктная аневризма левого желудочка (ЛЖ). Прошел курс нейрореабилитации там же. Выписан 14.09.22 с положительной динамикой.

В ходе стационарного лечения в сентябре 2022 развилась токсико-аллергическая реакция неясного генеза, со слов родственников консультирован дерматологом, который дал рекомендации по уходу за кожей, но состояние не улучшилось.

В связи с сохранением реабилитационного потенциала по решению клинико-отборочной комиссии ФГБУ «ФЦМН» ФМБА РОССИИ госпитализирован для прохождения курса реабилитационного лечения в рамках Федерального фонда обязательного медицинского страхования (ФОМС).

Анамнез жизни

Перенесенные заболевания со слов родственников: острый инфаркт миокарда (ОИМ) — март 2020 (документы не предоставлены), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) ранее отрицают. Хирургический анамнез: стентирование коронарных артерий в марте-апреле 2020 (со слов родственников), троакарная цистостомия от 12.08.2022. В анамнезе гипертоническая болезнь. Постоянно принимает: апиксабан 2,5 мг 2 раза в сутки, эналаприл 10 мг, 2 раза в сутки, цетиризин 10 мг/сут, наружно: клобетазол, эмульсию с витамином Е, мочевиной, витамином А, церамидами. Инвалидности нет, перемены мест жительства нет, вредных привычек не имеет.

Эпидемиологический анамнез. Перенесенные инфекционные заболевания в течение жизни (в том числе туберкулёз и контакт с ним, болезнь Боткина, венерические заболевания — гонорея, сифилис, ВИЧ-инфекция) — отрицает (со слов родственников). За последние 6 месяцев за границу не выезжал. Контакт

с инфекционными и лихорадящими больными, а также с лицами, приехавшими из эпидемиологически неблагополучных регионов по COVID-19, не было.

Аллергологический анамнез: токсико-аллергическая реакция неясного, вероятно медикаментозного генеза (статины, ривароксабан).

Инструментальные исследования на догоспитальном этапе представлены в таблице 1.

Данные объективного осмотра при поступлении

Внешний осмотр: общее состояние удовлетворительное. Рост 186 см. Вес 70 кг. Индекс массы тела (ИМТ) — 20,23 кг/м². Температура тела 36,6 °С. Видимые слизистые и кожный покров нормальной окраски. Распространенные высыпания на конечностях, туловище. Педикулеза, чесотки не обнаружено.

Органы дыхания. Дышит через естественные дыхательные пути.

Форма грудной клетки гиперстеничная.

Частота дыхания (ЧД)=17 в мин. SpO₂=99 %. Аускультативно в легких дыхание жесткое, равномерно проводится во все отделы, хрипов нет.

Органы кровообращения. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Шумы не выслушиваются. Частота сердечных сокращений (ЧСС)=Ps=78 в мин. АД 130/80 мм рт. ст.

Органы пищеварения. Питание через рот. Язык розовый, чистый. Живот мягкий, безболезненный. Симптомы раздражения брюшины отсутствуют. Перистальтика выслушивается. Физикально печень не увеличена, селезенка не пальпируется. Стул контролирует, регулярный.

Органы мочеотделения. Симптом «поколачивания» отрицательный с двух сторон. Мочеиспускание через цистостому (замена цистостомы, со слов родственников, 08.11.2022). Перкуторно дно мочевого пузыря не выступает над лоном. Диурез адекватный.

Неврологический статус

Общемозговые симптомы. Сознание ясное. Контакт затруднен ввиду речевых и когнитивных нарушений. Общемозговых симптомов нет (жалоб на головную боль, тошноту, рвоту не предъявляет).

Высшие психические функции. Афазия смешанного типа с преобладанием моторного компонента грубой степени. Детальная экзаменация высших психических функций (ВПФ) затруднена имеющимися речевыми расстройствами.

Менингеальный синдром не выявляется. Мелкие менингеальные знаки, ригидность затылочных мышц, а также симптомы Кернига и Брудзинского отсутствуют. Фотофобии нет.

Система чувствительности. Детальная оценка чувствительных расстройств затруднена афатическими расстройствами. Симптомы натяжения периферических нервов (Ласега, Нери, Вассермана, Мацкевича) отсутствуют.

Таблица 1. Инструментальные исследования на догоспитальном этапе

Лабораторные и инструментальные исследования	Результаты
КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ ОРГАНОВ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ 10.08.2022	без очаговой или инфильтративной патологии
УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИС-СЛЕДОВАНИЕ ВЕН НИЖ-НИХ КОНЕЧНОСТЕЙ 09.11.2022	без признаков тромбоза
ЭЛЕКТРОКАРДИО-ГРАФИЯ 08.11.2022	синусовый ритм, ЧСС 100 в минуту, горизонтальное положение ЭОС. Гипертрофия ЛЖ, QS V1-V3, рубцовые изменения миокарда без острой очаговой патологии
ЭХОКАРДИОГРАФИЯ 10.08.2022	расширение полости ЛЖ, ГЛЖ, ФВ 42 %, акинез верхушки ЛЖ с переходом на перегородку, аневризма верхушки с истончением стенок и наличием тромба в полости 19*16 мм, незначимый гидроперикард
ОБЩИЙ АНАЛИЗ КРОВИ 08.11.2022	гемоглобин 145 г/л гематокрит 44,2 % эритроциты 4,9×10 ¹² /л тромбоциты 303×10 ⁹ /л лейкоциты 8,9×10 ⁹ /л СОЭ 16 мм/час
БИОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КРОВИ 24.11.2022	АЛТ 20,0 Е/л АСТ 24,0 Е/л билирубин общий 13,6 мкмоль/л глюкоза 5,01 ммоль/л креатинин 68,0 мкмоль/л мочевина 6,1 ммоль/л калий 4,3 ммоль/л
ЛИПИДНЫЙ ПРОФИЛЬ 24.10.2022	холестерин 6,03 ммоль/л
ОБЩИЙ АНАЛИЗ МОЧИ 02.11.2022	относительная плотность 1011 реакция рН 7,0 белок отсутствует глюкоза отсутствует лейкоциты отсутствуют эритроциты отсутствуют бактерии обнаружены в поле зрения
ИНФЕКЦИОННАЯ СЕРОЛОГИЯ 10.08.2022	антитела к бледной трепонеме (<i>Treponema pallidum</i>) суммарно (скрининг) — отрицательный антитела к вирусу гепатита С (<i>Hepatitis C virus</i>) — отрицательный антитела к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ типов 1/2) и антиген р24 — отрицательный HBs-антиген вируса гепатита В (качественный) — отрицательный
ИССЛЕДОВАНИЕ МЕТОДОМ ПЦР 11.11.2022	коронавирус, РНК (SARS-CoV-2, ПЦР) кач. — не обнаружено коронавирусы подобные SARS-CoV РНК (SARS-CoV, ПЦР) кач. — не обнаружено

Примечание: ПЦР — полимеразная цепная реакция, ЭОС — электрическая ось сердца, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, РНК — рибонуклеиновая кислота, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка сердца, ФВ — фракция выброса, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека

Table 1. Instrumental studies at the prehospital stage

Laboratory and instrumental studies	Results
Computed tomography of the chest organs 10.08.2022	without focal or infiltrative pathology
Ultrasound of the veins of the lower extremities 09.11.2022	no signs of thrombosis
Electrocardiography 08.11.2022	sinus rhythm, heart rate 100 per minute, horizontal position of the electrical axis of the heart. Hypertrophy of the left ventricle (LV) QS V1-M3, cicatricial changes of the myocardium without acute focal pathology
Echocardiography 10.08.2022	LV cavity expansion, HLV, EF 42 %, LV apical akinesis with transition to the septum, apical aneurysm with thinning of the walls and the presence of a blood clot in the cavity 19*16 mm, insignificant hydropericardium
General blood test 08.11.2022	hemoglobin 145 g/l hematocrit 44.2 % erythrocytes 4.9×10 ¹² /l platelets 303×10 ⁹ /l leukocytes 8.9×10 ⁹ /l ESR 16 mm/hour
Biochemical blood analysis 24.11.2022	ALT 20.0 E/L AST 24.0 E/L total bilirubin 13.6 mmol/l glucose 5.01 mmol/l creatinine 68.0 mmol/l urea 6.1 mmol/l potassium 4.3 mmol/l
Lipid profile 24.10.2022	cholesterol 6.03 mmol/l
General urine analysis 02.11.2022	relative density 1011 reaction pH 7.0 protein is absent glucose is absent leukocytes are absent erythrocytes are absent bacteria are detected in the field of vision
Infectious serology 10.08.2022	antibodies to <i>Treponema pallidum</i> (<i>Treponema pallidum</i>) total (screening) — negative antibodies to hepatitis C virus (<i>Hepatitis C virus</i>) — negative antibodies to human immunodeficiency virus (HIV types 1/2) and antigen p24 — negative HBs-hepatitis B virus antigen (qualitative) — negative
PCR examination 11.11.2022	coronavirus, RNA (SARS-CoV-2, PCR) quality. — not detected coronaviruses similar to SARS-CoV RNA (SARS-CoV, PCR) quality. — not detected

Note: PCR — polymerase chain reaction, ESR — erythrocyte sedimentation rate, RNA — ribonucleic acid, HLV — hypertrophy of the left ventricle, EF — ejection fraction, LV — left ventricle, HIV — human immunodeficiency virus

Система координации. Статическая атаксия не выявляется. В позе Ромберга не устанавливается. Координаторные пробы (пальце-носовая проба, пяточно-коленная проба, указательная проба, проба на диадохкинез) правой верхней конечностью не выполняет в рамках пареза, правой нижней конечностью не выполняет ввиду непонимания инструкций. Походка паретическая, ходит самостоятельно с опорой на трость. Темп ходьбы снижен.

Вегетативная система. Дермографизм красный. Пиломоторный рефлекс сохранен. Симптом Бернгар-Горнера отрицательный.

Проведенные обследования на этапе стационара. Учитывая наличие у пациента К. токсико-аллергической реакции неясного генеза и зуда (со слов родственников), при поступлении в отделение стационара лечащий врач назначил консультацию врача-дерматовенеролога.

Консультация врача-дерматовенеролога от 14.11.2022. Status localis: кожный патологический процесс носит распространенный характер, высыпания представлены фолликулярными папулами на коже в межпальцевых промежутках кистей рук, на коже в области лучезапястных и локтевых суставов, подмышечных впадин, наружной поверхности живота, грудной клетки, наружной и задней поверхности бедер, лобковой области (Рис. 1).



Рисунок 1. Фолликулярные папулы на коже в левой подмышечной впадине

Figure 1. Follicular papules on the skin in the left armpit



Рисунок 2. Парные фолликулярные папулы на коже в межпальцевых промежутках кисти левой руки. В красном круге обозначено место, из которого взят соскоб на *Sarcoptes scabiei* var. *hominis*

Figure 2. Paired follicular papules on the skin in the interdigital spaces of the left hand. The red circle indicates the place from which the scraping on *Sarcoptes scabiei* var. *hominis*



Рисунок 3. Кожный патологический процесс на наружной поверхности живота носит распространенный характер, высыпания представлены фолликулярными папулами, эксфолиациями, геморрагическими корочками

Figure 3. The skin pathological process on the outer surface of the abdomen is widespread, rashes are represented by follicular papules, excoriation, hemorrhagic crusts



Рисунок 4. Кожный патологический процесс на нижних конечностях носит распространенный характер, высыпания представлены фолликулярными папулами, эксфолиациями

Figure 4. The skin pathological process on the lower extremities is widespread, rashes are represented by follicular papules, excoriation

На коже кистей рук папулы располагаются парно (Рис. 2). Множественные эксфолиации, геморрагические корочки (Рис. 3, 4). Волосы и ногтевые пластинки не изменены. Взятие соскоба с кожи на обнаружение чесоточного клеща: чесоточный клещ обнаружен лабораторно (Рис. 5). На основании комплекса клинических данных и лабораторного обнаружения возбудителя был поставлен диагноз: В86 — чесотка.

Факторы, ограничивающие проведение реабилитационных мероприятий: цистостома, чесотка. Реабилитационный потенциал: средний. Реабилитационная цель не достигнута ввиду досрочной выписки пациента на амбулаторный этап.

Согласно СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» в целях предупреждения возникновения и распространения инфекционных заболеваний в Московской области (МО) были проведены предусмотренные санитарными правилами соответствующие санитарно-противоэпидемические (профилактические) мероприятия.

О случае инфекционной болезни, носителем которой является пациент К., в течение 2 часов было сообщено по телефону, в течение 12 часов в письменной форме представлено экстренное извещение в территориальный орган, уполномоченный осуществлять федеральный государственный санитарно-эпидемиологический надзор, по месту выявления больного. Случай инфекционной болезни был зарегистрирован в журнале учета инфекционных заболеваний.

Согласно отраслевому стандарту «Протокол ведения больных. Чесотка», утвержденному Министерством здравоохранения Российской Федерации приказом № 162 от 24.04.2003, были осмотрены все контактные лица. За лицами, общавшимися с носителем, по эпидемическим показаниям было установлено медицинское наблюдение.

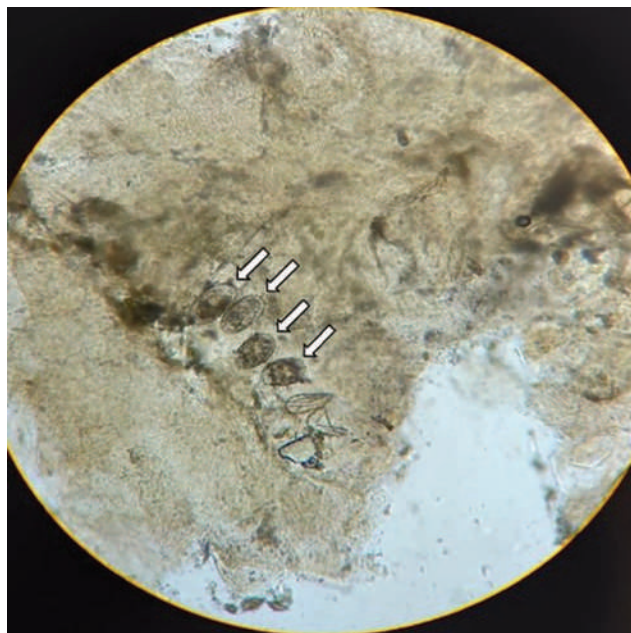


Рисунок 5. Яйца чесоточного клеща на различных стадиях развития (белые стрелки) в соскобе с кожи в межпальцевом промежутке между большим и указательным пальцами кисти левой руки. Место взятия соскоба указано на рисунке 2

Figure 5. Scabies mite eggs at various stages of development (white arrows) scraped from the skin in the interdigital space between the thumb and forefinger of the left hand. The location of the scraping is indicated in Figure 2

Были проведены дезинфекционные мероприятия, обеспечивающие прерывание механизма передачи инфекционного агента и прекращение развития эпидемического процесса: текущая и заключительная дезинфекция, дезинвазия, дезинсекция.

Текущая дезинфекция проводилась в присутствии пациента К. с момента выявления заболевания. Текущая дезинфекция выполнялась лицами, осуществляющими уход за больным, после проведения инструктажа медицинским работником. Текущая дезинфекция объектов внешней среды проводилась с момента госпитализации пациента К. и до его выписки сотрудниками ФГБУ «ФЦМН» ФМБА РОССИИ. Заключительная дезинфекция проводилась после изоляции больного на дому в соответствии с законодательством Российской Федерации.

Рекомендации при выписке:

1. Соблюдение диеты с ограничением потребления легкоусвояемых углеводов, животных жиров. Соблюдение питьевого режима. Снижение потребления соли менее 3 г в сутки. Снижение потребления углеводов. Гипохолестериновая диета. Полноценное питание (увеличить в рационе сезонные фрукты и овощи).
2. Контроль АД, ЧСС, ведение дневника самоконтроля (утро, вечер), контроль диуреза. Гипотензивная терапия: эналаприл по 5 мг, 2 раза в сутки, утро/вечер. Бисопролол по 2,5 мг, утром. Спинолактон по 25 мг, утром. Под контролем кардиолога по месту жительства.
3. Антикоагулянтная терапия: апиксабан по 2,5 мг 2 раза в сутки.
4. Гиполипидемическая терапия: аторвастатин по 40 мг 1 раз в сутки, вечером. Контроль биохимических показателей крови (Аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаргатаминотрансфераза (АСТ), креатинфосфокиназа (КФК), холестерин, липопротеины высокой плотности (ЛПВП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), триглицериды) через 1 месяц, 1 раз в 3-6 месяцев.
5. Рекомендации дерматовенеролога: перед началом лечения вымыться под душем теплой водой с мылом, стараясь максимально распарить кожу, для улучшения доступа препарата, вытереться полотенцем.

1-й день — 200 мл 20% эмульсии бензилбензоата тщательно втереть в кожу рук, затем туловища и ног, включая подошвы, пальцы и наружные половые органы. Руки после обработки не мыть в течение 3 часов, в последующем втирать препарат в кожу кистей после каждого их мытья. На смазанную кожу надеть чистое нательное белье; сменить постельное белье.

2-й и 3-й дни — не наносить мазь, не мыться, не менять нательное и постельное белье.

4-й день: вечером принять душ, вымыться с мылом, вытереться полотенцем, снова тщательно втереть 200 мл 20% эмульсии бензилбензоата в кожу рук, затем туловища и ног, включая подошвы, пальцы и наружные половые органы. На смазанную кожу надеть чистое нательное белье; сменить постельное белье.

5-й день: смыть остатки препарата теплой водой с мылом без растирания кожи. Сменить нательное и постельное белье.

Контроль излеченности (повторный соскоб) провести на 3 и 10 дни после окончания лечения у дерматовенеролога по месту жительства.

Обсуждение

Представленное клиническое наблюдение показывает особенности соматического и ментального здоровья пациента, которые привели к отсроченной диагностике чесотки. Очевидной становится необходимость более широкого информирования врачей первичного звена здравоохранения о возможных заболеваниях кожи у маломобильной категории граждан с целью совершенствования маршрутизации пациентов и проведения своевременных профилактических мероприятий.

Интенсивный показатель заболеваемости чесоткой в Российской Федерации (РФ) в 2011 году составил 45,9 случаев на 100 000 населения [4]. Заболеваемость чесоткой в 2017 году составила 15,5 на 100 000 населения, в 2018 году — 15,0 [5]. Фактический уровень заболеваемости чесоткой может быть гораздо выше, поскольку диагностические ошибки искажают статистику, а несвоевременная постановка диагноза затягивает противоэпидемические мероприятия в очагах.

В РФ в возрастной группе населения от 40 лет и старше отмечался рост заболеваемости чесоткой в период с 2011 по 2014 годы практически в 2 раза [6]. Данные по заболеваемости чесоткой в группе маломобильных пациентов с когнитивными нарушениями в РФ отсутствуют. На несвоевременную диагностику чесотки у лиц старческого возраста с когнитивными нарушениями указывают как отечественные [7], так и зарубежные авторы [8, 9]. Одной из основных причин длительной иммобилизации пациентов являются цереброваскулярные заболевания, при этом у большинства пациентов имеются коморбидные состояния, затрудняющие своевременную диагностику многих патологий. Дефицит социального функционирования отягощает течение чесотки, способствует её поздней диагностике, особенно на фоне мультиморбидности и атипичного клинического течения. Поздней диагностике чесотки у маломобильных пациентов с когнитивными нарушениями способствует ряд факторов: трудности в сборе жалоб и анамнеза, нетипичность клинических проявлений, диагностические ошибки и невнимательное отношение медицинского персонала, дефицит социального функционирования, социальные факторы, включающие снижение уровня материального благополучия и несоблюдение правил личной гигиены в силу ряда причин, таких как маломобильность. Несмотря на то, что пациент К. находился под медицинским наблюдением на догоспитальном этапе, чесотка не была своевременно диагностирована. Согласно существующим наблюдениям, врач-терапевт (врач общей практики) патронажной службы первичного звена здравоохранения наблюдает на дому 350 — 400 маломобильных пациентов, а медицинская сестра — 150 — 200. В среднем врач-терапевт посещает маломобильного пациента 4 раза в год, средний

медицинский персонал — 12 раз в год. Пациентов с последствиями перенесенного ОНМК рекомендовано осматривать чаще. В среднем каждого маломобильного пациента врач-терапевт осматривает два раза в квартал [10]. Ретроспективный анализ 2803 карт пациентов, умерших в многопрофильном стационаре г. Москвы за 2011–2012 годы, среди которых было 10 % длительно иммобилизованных пациентов, свидетельствует о том, что каждый пятый маломобильный пациент осматривается врачом-терапевтом поликлиники однократно в течение 2–4 месяцев, 27 % пациентов — гораздо реже. Всего 33 % пациентов осматривались врачом ежемесячно, что недостаточно для постановки диагноза на примере представленного пациента [11].

Ориентировочно можно предположить, что пациент был инфицирован в сентябре 2022, когда у него впервые появились зудящие высыпания, однако диагноз чесотки был поставлен только 14.11.2022. Cassell J.A. с соавторами провели проспективное исследование, направленное на выявление чесотки, в десяти домах престарелых с 430 жителями. Медиана возраста составила 86,9 (интерквартильный размах 81,5–92,3) лет, 76 % были женщины, 68 % обследованных имели деменцию. Все пациенты страдали различной сопутствующей патологией такой как рак, сахарный диабет, проблемы с питанием, прием кортикостероидов. Определенная, возможная или вероятная чесотка была диагностирована у 27 % обследованных. Максимальная встречаемость чесотки была зарегистрирована в возрастной группе 90–94 лет (30 %). 31 пациент с подтвержденной чесоткой не жаловался на зуд, сыпь или расчесывание, при этом 24 из них страдали деменцией. Исследователи пришли к выводу, что деменция (отношение шансов 2,37, 95 % доверительный интервал 1,38–4,07) является фактором риска чесотки в домах престарелых. Персонал не заметил кожных проявлений у 12 пациентов, которым впоследствии был поставлен диагноз. Медиана времени от инфицирования до постановки диагноза составила 22 (интерквартильный размах, 7,5–186) дня [12]. С целью стандартизации диагностики чесотки Международный альянс по борьбе с чесоткой (Alliance for the Control of Scabies, IACS) в 2020 году предложил критерии для диагностики чесотки, которые включали три уровня диагностической достоверности: подтвержденная чесотка с визуализацией клеща или его продуктов (уровень А), клиническая чесотка (уровень В) и подозрение на чесотку (уровень С) [13]. Однако данные критерии не предназначены для использования при диагностике атипичной чесотки, корковой чесотки, чесотки у лиц с ослабленным иммунитетом, чесотки пожилых, чесотки у лиц с когнитивными нарушениями и чесотки у лиц, прикованных к постели. Необходимо разрабатывать новые, более точные и простые в применении методы и критерии для раннего выявления *Sarcoptes scabiei* var. *hominis*. Большое социальное значение имеет профилактика чесотки у маломобильных пациентов с когнитивными нарушениями, основная задача которой состоит в прерывании цепочки передачи инфекции от зараженных к здоровым лицам. Решению данной

задачи могут значительно способствовать сотрудничество с семьей пациента и координация усилий медицинских работников с немедицинским персоналом. Зараженный человек может распространять чесотку даже при отсутствии симптомов. Вероятность передачи наиболее высока при прямом и тесном контакте кожа-к-коже, что чаще всего происходит между членами семьи. Контактным лицам рекомендуется профилактическое лечение одновременно с заболевшим, чтобы снизить риск повторного заражения [4, 14]. На отдельных эндемичных по чесотке густонаселенных островах (Fiji) описан положительный опыт применения ивермектина для массового лечения и профилактики [15, 16]. В литературе описаны попытки разработки вакцины против чесотки [17]. В РФ профилактика при выявлении чесотки проводится в соответствии с СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней»: контактные лица обрабатываются в семейных очагах и организованных коллективах с последующим наблюдением в течение двух недель и двукратным осмотром (при выявлении больного и через две недели).

Заключение

Трудности сбора жалоб и анамнеза, атипичное клиническое течение, мультиморбидность и медленное нарастание симптоматики у маломобильных пациентов с когнитивными нарушениями затрудняют диагностику чесотки на ранних стадиях, способствуя распространению инфекционного кожного заболевания. Для предотвращения вспышек чесотки необходимо строго соблюдать все требования санитарных правил и нормативов в соответствии с законодательством Российской Федерации. Медицинский персонал должен более внимательно с определенной долей осторожности относиться к пациентам с дефицитом социального функционирования с целью предотвращения диагностических ошибок. Особое внимание следует уделять вопросам гигиены кожи и её придатков, комплексу дополнительных мер для улучшения качества жизни и предупреждения развития осложнений.

Вклад авторов:

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

Гайдина Т.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8485-3294>): подготовка материала для статьи, анализ литературы, сбор, анализ данных и интерпретация результатов, подготовка черновика рукописи, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи, одобрение финальной версии рукописи

Дворников А.С. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0429-3117>): анализ данных и интерпретация результатов; внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи, одобрение финальной версии рукописи

Милушкина О.Ю. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6534-7951>): анализ литературы, сбор, анализ данных и интерпретация

результатов, подготовка черновика рукописи, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи, одобрение финальной версии рукописи
Гамидова А.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2350-5349>): сбор, анализ данных и интерпретация результатов, подготовка черновика рукописи, одобрение финальной версии рукописи

Authors' contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Gaydina T.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8485-3294>): preparation of material for the article, literature analysis, data collection, analysis and interpretation of results, preparation of a draft of the manuscript, making significant (important) edits to the manuscript in order to increase the scientific value of the article, approval of the final version of the manuscript

Dvornikov A.S. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0429-3117>): analysis data and interpretation of results; making significant (important) edits to the manuscript in order to increase the scientific value of the article, approval of the final version of the manuscript

Milushkina O.Yu. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6534-7951>): literature analysis, data collection, analysis and interpretation of results, preparation of a draft of the manuscript, making significant (important) edits to the manuscript in order to increase the scientific value of the article, approval of the final version of the manuscript

Gamidova A.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2350-5349>): data collection, analysis and interpretation of results, preparation of a draft of the manuscript, approval of the final version of the manuscript

Список литературы/ References:

1. Всемирная организация здравоохранения. Чесотка. Информационный бюллетень. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/scabies> (дата обращения: 02.12.2022). World Health Organization. Scabies. Fact sheets. [Electronic resource]. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/scabies> (date of the application: 02.12.2022) [In Russian].
2. Соколова Т.В., Гладко В.В., Мальячук А.П. и др. Чесотка: теневая сторона официальной статистики. Медицинский вестник МВД. 2020; 4(107): 68-76. Sokolova T.V., Gladko V.V., Malyarchuk A.P., et al. Scabies: the seamy side of official statistics. Meditsinskiy vestnik MVD. 2020; 4(107): 68-76 [In Russian].
3. Тлиш М.М., Кузнецова Т.Г., Наатыж Ж.Ю. и др. Социально-эпидемиологические особенности чесотки у геронтологических больных. Русский Медицинский Журнал. 2022; 3: 55-58. Tlish M.M., Kuznetsova T.G., Naatyzh Zh.Yu., et al. Social epidemiological pattern of scabies in gerontological patients. Russian Medical Journal. 2022; 3: 55-58 [In Russian].
4. Клинические рекомендации. Чесотка. 2016; 23 с. [Электронный ресурс]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/245_1. (дата обращения: 02.12.2022). Clinical recommendations. Scabies. 2016; 23 p. [Electronic resource]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/245_1. (Date of the application: 02.12.2022) [In Russian].
5. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и заболеваниями кожи за 2017-2018 годы (статистические материалы). М. 2019; 208 с. Resources and activities of medical organizations of dermatovenerological profile. The incidence of sexually transmitted infections, infectious skin diseases and skin diseases for 2017-2018 (statistical materials). М. 2019; 208 p. [In Russian].
6. Иванова М.А. Заболеваемость чесоткой в различных возрастных группах населения Российской Федерации в 2010—2014 гг. Клиническая дерматология и венерология. 2016; 15(4): 4-8. DOI: 10.17116/klinderma20161544-8. Ivanova M.A. The incidence of scabies in various age groups of the population of the Russian Federation in 2010—2014. Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya. 2016; 15(4): 4-8. DOI: 10.17116/klinderma20161544-8 [In Russian].
7. Щава С.Н., Русинов В.И., Мещерякова К.Э. и др. Современные особенности течения чесотки у лиц старческого возраста. Лечебное дело. 2021; (1): 117-120. DOI: 10.24412/2071-5315-2021-12297. Shchava S.N., Rusinov V.I., Meshcheryakova K.E., et al. Modern features of the course of scabies in elderly people. Lechebnoe delo. 2021; (1): 117-120. DOI: 10.24412/2071-5315-2021-12297 [In Russian].
8. Thomas C., Coates S.J., Engelman D., et al. Ectoparasites: Scabies. J Am Acad Dermatol. 2020; 82(3): 533-548. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.05.109.
9. Arora P., Rudnicka L., Sar-Pomian M., et al. Scabies: A comprehensive review and current perspectives. Dermatol Ther. 2020; 33(4): e13746. doi: 10.1111/dth.13746.
10. Атаева Н.Б., Белостоцкий А.В., Гришина Н.К. и др. Организация патронажной медицинской помощи маломобильным пациентам. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2020; 28(2): 306-309. DOI:10.32687/0869-866X-2020-28-2-306-309. Ataeva N.B., Belostotsky A.V., Grishina N.K., et al. The organization of home-nursing medical care of patients with limited mobility. Probl Sotsialnoi Gig Zdravookhranenniai Istor Med. 2020; 28(2): 306-309. DOI:10.32687/0869-866X-2020-28-2-306-309 [In Russian].
11. Вёрткин А.Л., Шевцова В.А., Сокол А.А. и др. Маломобильный пациент: критический анализ ситуации. Кардиология и ангиология. 2014; 1(8): 10-15 Vyortkin A.L., Shevtsova V.A., Sokol A.A., et al. Patients with reduced mobility: critical analysis of situation. Kardiologiya i angiologiya. 2014; 1(8): 10-15 [In Russian].
12. Cassell J.A., Middleton J., Nalabanda A., et al. Scabies outbreaks in ten care homes for elderly people: a prospective study of clinical features, epidemiology, and treatment outcomes. Lancet Infect Dis. 2018; 18(8): 894-902. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30347-5.
13. Engelman D., Yoshizumi J., Hay R.J., et al. The 2020 International Alliance for the Control of Scabies Consensus Criteria for the Diagnosis of Scabies. Br J Dermatol. 2020; 183: 808-820. DOI: 10.1111/bjd.18943.
14. Rosumeck S., Nast A., Dressler C. Ivermectin and permethrin for treating scabies. Cochrane Database Syst Rev. 2018; 4(4): CD012994. DOI: 10.1002/14651858.CD012994.
15. Engelman D., Steer A.C. Control Strategies for Scabies. Trop Med Infect Dis. 2018; 3(3): 98. DOI:10.3390/tropicalmed3030098.
16. Lake S.J., Kaldor J.M., Hardy M., et al. Mass Drug Administration for the Control of Scabies: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Infect Dis. 2022; 75(6): 959-967. DOI:10.1093/cid/ciac042.
17. El-Moamly A.A. Scabies as a part of the World Health Organization roadmap for neglected tropical diseases 2021-2030: what we know and what we need to do for global control. Trop Med Health. 2021; 49(1): 64. DOI:10.1186/s41182-021-00348-6.

