



ISSN 2410- 5155 (Online), ISSN 2311- 4495 (Print)

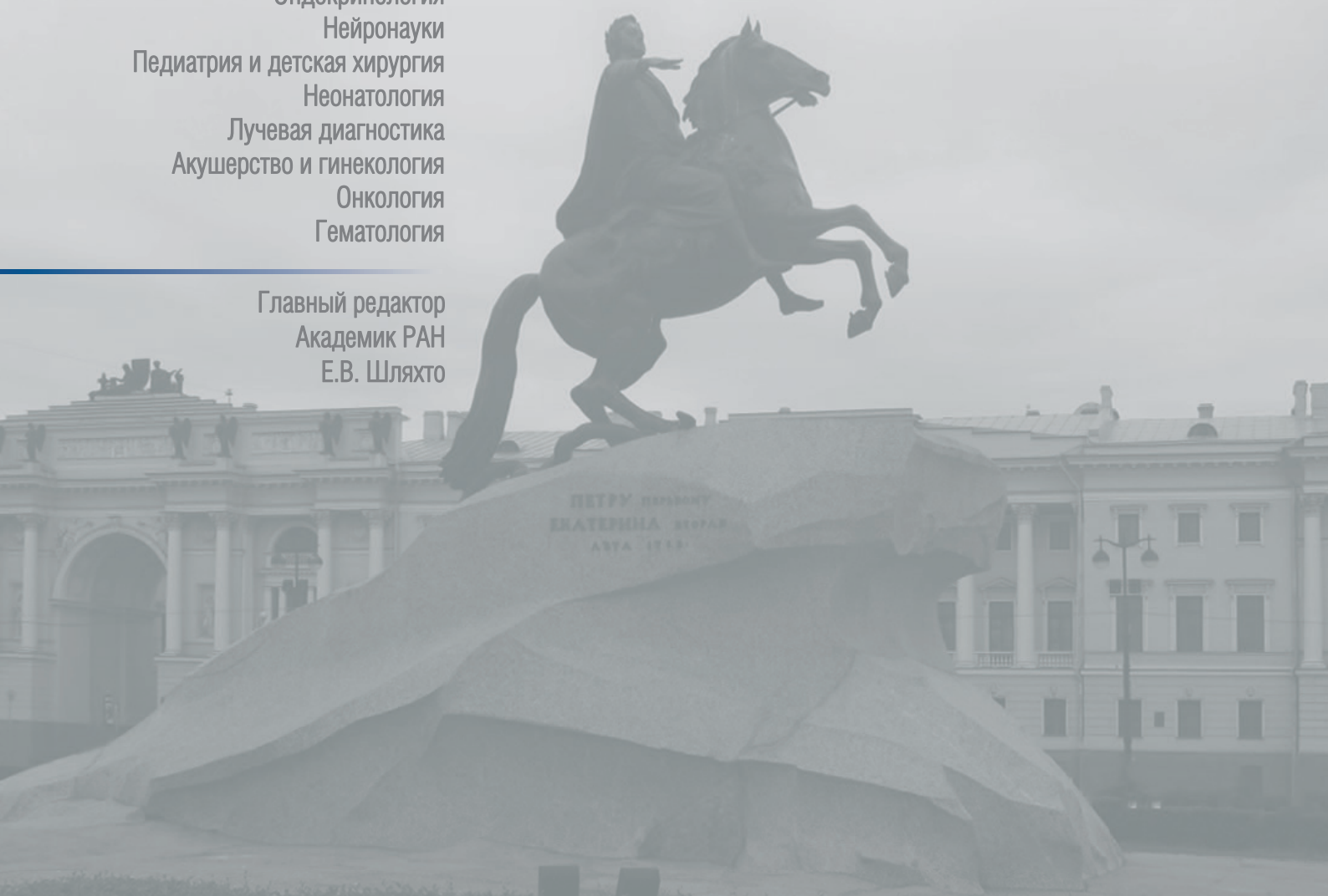
Трансляционная Медицина Translational Medicine

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

том 10 № 3 / 2023

Фундаментальная медицина
Сердечно-сосудистые заболевания
Эндокринология
Нейронауки
Педиатрия и детская хирургия
Неонатология
Лучевая диагностика
Акушерство и гинекология
Онкология
Гематология

Главный редактор
Академик РАН
Е.В. Шляхто





ISSN 2410-5155 (Online), ISSN 2311-4495 (Print)

Трансляционная Медицина Translational Medicine

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

том 10 № 3 / 2023

Фундаментальная медицина
Сердечно-сосудистые заболевания
Эндокринология
Нейронауки
Педиатрия и детская хирургия
Неонатология
Лучевая диагностика
Акушерство и гинекология
Онкология
Гематология

Главный редактор
Академик РАН
Е.В. Шляхто

**Национальный медицинский
исследовательский центр им. В. А. Алмазова
Министерства здравоохранения Российской Федерации**



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Шляхто Е. В.

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА:

Конради А. О.

Галагудза М. М.

ISSN 2311–4495 (печатная версия)
ISSN 2410–5155 (электронная версия)

ТЕХНИЧЕСКИЙ РЕДАКТОР

Докшин П. М.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Беленков Ю. Н. (Москва)
Вавилова Т. В. (Санкт-Петербург)
Вебер В. Р. (Великий Новгород)
Волкова Н. И. (Ростов-на-Дону)
Галявич А. С. (Казань)
Гринева (Санкт-Петербург)
Гринштейн Ю. И. (Красноярск)
Даренская М. А. (Иркутск)
Ефремушкина А. А. (Барнаул)
Захарова И. Н. (Москва)
Зенин С. А. (Новосибирск)
Королев Д. В. (Санкт-Петербург)
Кашталап В. В. (Кемерово)
Климонтов В. В. (Новосибирск)
Костарева А. А. (Санкт-Петербург)
Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)
Лопатин Ю. М. (Волгоград)

Макаров С. А. (Кемерово)
Малашичева А. Б. (Санкт-Петербург)
Меликян М. А. (Москва)
Моисеева О. М. (Санкт-Петербург)
Неймарк М. И. (Барнаул)
Никитина И. Л. (Санкт-Петербург)
Протасов К. В. (Иркутск)
Рыжкова Д. В. (Санкт-Петербург)
Рябов В. В. (Томск)
Савченко А. А. (Красноярск)
Садыкова Д. И. (Казань)
Самородов А. В. (Уфа)
Сироткина О. В. (Санкт-Петербург)
Троян В. Н. (Москва)
Усов В. Ю. (Томск)
Чесникова А. И. (Ростов-на-Дону)
Шаповалов К. Г. (Чита)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Ольшанский Б. (США)
Ханссон Г. (Швеция)
Сёберг Г. (Швеция)
Керр Д. (США)
Бакс Ж. (Нидерланды)
Массард Ж. (Франция)
Орлов М. (США)
Содер О. (Швеция)
Феррари Р. (Италия)
Хельманн Р. (Германия)
Сили-Торок Т. (Нидерланды)
Сейерсен Т. (Швеция)
Вааге Я. (Норвегия)
Беркович О. А. (Санкт-Петербург)
Виллеальде С. В. (Санкт-Петербург)
Головкин А. С. (Санкт-Петербург)
Голухова Е. З. (Москва)
Гудкова А. Я. (Санкт-Петербург)
Гурьева И. В. (Москва)
Дземешкевич С. Л. (Москва)
Жлоба А. А. (Санкт-Петербург)
Зазерская И. Е. (Санкт-Петербург)
Заклязьменская Е. В. (Москва)
Звартау Н. Э. (Санкт-Петербург)
Калуев А. В. (Санкт-Петербург)
Карпенко М. А. (Санкт-Петербург)
Карпов Р. С. (Томск)
Козырев С. В. (Санкт-Петербург)
Кухарчик Г. А. (Санкт-Петербург)
Лишманов Ю. Б. (Томск)
Ломиворотов В. В. (Новосибирск)
Мазурок В. А. (Санкт-Петербург)
Маслов Л. Н. (Томск)
Мельниченко Г. А. (Москва)
Михайлов Е. Н. (Санкт-Петербург)
Мосоян М. С. (Санкт-Петербург)
Недошивин А. О. (Санкт-Петербург)
Неймарк А. Е. (Санкт-Петербург)
Поддубный И. В. (Москва)
Пузырев В. П. (Томск)
Салогуб Г. Н. (Санкт-Петербург)
Самочерных К. А. (Санкт-Петербург)
Сидоркевич С. В. (Санкт-Петербург)
Ткачук В. А. (Москва)
Труфанов Г. Е. (Санкт-Петербург)
Фадеев В. В. (Москва)
Чернявский М. А. (Санкт-Петербург)
Шевцов М. А. (Санкт-Петербург)

Журнал зарегистрирован в Государственном комитете РФ по печати.

Свидетельство о рег. ПИ № ФС77–56793 от 29.01.2014 г.

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования

Журнал включен Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации в «Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук».

Периодичность — 6 выпусков в год. Тираж — 1100 экземпляров.

Тематическая рассылка по специалистам.

Верстка — Л. П. Попова. Корректра — А. В. Медведева

Издательство «ФОНД АЛМАЗОВА»

Адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Телефон издательства: +7(812)702–37–16

Отпечатано в ООО «Типография Принт24»

Санкт-Петербург, ул. Самойловой, 5

Подача рукописей и переписка с авторами, размещение рекламы и подписка —

e-mail: bulleten@almazovcentre.ru

Подписка по каталогу агентства «Роспечать»: подписной индекс 57996

Архив номеров: http://www.almazovcentre.ru/?page_id=20396

http://elibrary.ru/title_about.asp?id=50986

Все права защищены. © 2023.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов

18+

**V. A. Almazov National
Medical Research Centre
Ministry of Health of the Russian Federation**

**EDITOR-IN-CHIEF**

Evgeny Shlyakhto

DEPUTY EDITORS:

Alexandra Konradi

Mikhail Galagudza

ISSN 2311-4495 (printed)

ISSN 2410-5155 (online)

TECHNICAL EDITOR

Pavel Docshin

EDITORIAL BOARD:

Yu. Belenkov (Moscow)	M. Neimark (Barnaul)
A. Chesnikova (Rostov-on-Don)	I. Nikitina (St. Petersburg)
M. Darenskaya (Irkutsk)	K. Protasov (Irkutsk)
A. Efremushkina (Barnaul)	V. Ryabov (Tomsk)
A. Galyavich A. S. (Kazan)	D. Ryzhkova (St. Petersburg)
E. Grineva (St. Petersburg)	D. Sadykova (Kazan)
Yu. Grinshtein (Krasnoyarsk)	A. Samorodov (Ufa)
V. Kashtalap (Kemerovo)	A. Savchenko (Krasnoyarsk)
V. Klimontov (Novosibirsk)	K. Shapovalov (Chita)
D. Korolev (St. Petersburg)	O. Sirotkina (St. Petersburg)
A. Kostareva (St. Petersburg)	V. Troyan (Moscow)
D. Lebedev (St. Petersburg)	V. Usov (Tomsk)
Yu. Lopatin (Volgograd)	T. Vavilova (St. Petersburg)
S. Makarov (Kemerovo)	N. Volkova (Rostov-on-Don)
A. Malashicheva (St. Petersburg)	V. Weber (Veliky Novgorod)
M. Melikyan (Moscow)	I. Zakharova (Moscow)
O. Moiseeva (St. Petersburg)	S. Zenin (Novosibirsk)

INTERNATIONAL EDITORIAL COUNCIL:

J. Bax (Netherlands)
R. Ferrari (Italy)
G. Hansson (Sweden)
R. Hehlmann (Germany)
D. Kerr (USA)
G. Massard (France)
B. Olshansky (USA)
M. Orlov (USA)
T. Sejersen (Sweden)
G. Sjöberg (Sweden)
O. Söder (Sweden)
T. Szili-Torok (Netherlands)
J. Vaage (Norway)
O. Berkovich (St. Petersburg)
M. Chernyavsky (St. Petersburg)
S. Dzemeshevich (Moscow)
V. Fadeev (Moscow)
A. Golovkin (St. Petersburg)
E. Golukhova (Moscow)
A. Gudkova (St. Petersburg)
I. Guryeva (Moscow)
A. Kaluev (St. Petersburg)
M. Karpenko (St. Petersburg)
R. Karpov (Tomsk)
S. Kozyrev (St. Petersburg)
G. Kukharchik (St. Petersburg)
Yu. Lishmanov (Tomsk)
V. Lomivorotov (Novosibirsk)
L. Maslov (Tomsk)
V. Mazurok (St. Petersburg)
G. Melnichenko (Moscow)
E. Mikhailov (St. Petersburg)
M. Mosoyan (St. Petersburg)
A. Nedoshivin (St. Petersburg)
A. Neumark (St. Petersburg)
I. Poddubny (Moscow)
V. Puzyrev (Tomsk)
G. Salogub (St. Petersburg)
K. Samochernykh (St. Petersburg)
M. Shevtsov (St. Petersburg)
S. Sidorkevich (St. Petersburg)
V. Tkachuk (Moscow)
G. Trufanov (St. Petersburg)
S. Villevalde (St. Petersburg)
E. Zaklyazmenskaya (Moscow)
I. Zazerskaya (St. Petersburg)
A. Zhloba (St. Petersburg)
N. Zvartau (St. Petersburg)

Journal is registered in State Committee for Publishing of the Russian Federation.

Certificate of registration. ПИ № ФС77-56793 on 29.01.2014

The Journal is included in the Russian Citation Index

The journal is listed among Russian peer-reviewed scientific journals approved by the Higher Attestation Commission of the Russian Ministry of Education and Science for the publication of major scientific results of theses for academic degrees of Doctor and Candidate of Sciences.

Periodicity — 6 issues per year. Edition 1100 copies.

Distribution to specialists.

Make-up — L. P. Popova. Proofreader — A. V. Medvedeva

Publisher «ALMAZOV FOUNDATION»

Address: 197341, Saint-Petersburg, Akkuratova str. 2

Tel.: +7(812)702-37-16

Printed by Typography Print24 LLC

5 Samoilova street, St. Petersburg

Manuscript submission and correspondence with authors, advertising and subscription —

e-mail: bulleten@almazovcentre.ru

Subscription on catalogue of Rospechat agency: index 57996

Archive: http://www.almazovcentre.ru/?page_id=20396

http://elibrary.ru/title_about.asp?id=50986

All rights reserved. © 2023.

Full or partial reproduction of materials printed in journal is allowed by the written permission of publisher.

Editors accept no responsibility for the content of advertising materials.

18+

СОДЕРЖАНИЕ

ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

136 Неймарк А. Е., Молоткова М. А., Макарова Е. О., Гальченко М. И.

ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ ШКАЛ ABCD И IMS В НАСТУПЛЕНИИ РЕМИССИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ БАРИАТРИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ

146 Бабенко А. Ю., Лаевская М. Ю., Мелтонян А. Р., Савченков Ю. Н., Труфанов Г. Е.

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА: ВОЗМОЖНОСТИ МЕТОДОВ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ

154 Лискина А. С., Васильева Е. Ю., Зазерская И. Е., Никитина И. Л.

КИСПЕПТИНОВЫЙ СИГНАЛИНГ ПРИ НАРУШЕНИИ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С ОЖИРЕНИЕМ

166 Циберкин А. И., Сазонова Ю. В., Симоненко М. А., Федотов П. А., Юдина О. В.

СЛУЧАЙ ВАЗОСПАСТИЧЕСКОЙ СТЕНОКАРДИИ ВСЛЕДСТВИЕ ДЕСТРУКТИВНОГО ТИРЕОТОКСИКОЗА У ПАЦИЕНТА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

173 Соколова Л. А., Горлова И. А., Омельченко М. Ю., Бондаренко Б. Б.

РАЗВИТИЕ КОНЦЕПЦИИ ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ПОЗИЦИЙ ТРАНСЛЯЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ

183 Кузьменко Н. В., Цырлин В. А., Плисс М. Г.
МЕТААНАЛИЗ ЗАВИСИМОСТИ РАЗВИТИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ РЕНОВАСКУЛЯРНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ «2 ПОЧКИ, 1 ЗАЖИМ» ОТ ФАКТОРОВ, СВЯЗАННЫХ С ОБРАЗОМ ЖИЗНИ

209 Кузнецова О. Е., Кружалин Е. Е., Кутелев Г. Г., Черкашин Д. В., Никашин А. Н.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ НА ФОНЕ СУБКЛИНИЧЕСКОГО ГИПОТИРЕОЗА

НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ

223 Трофимов В. Е., Воинов Н. Е., Рыбаков Г. Ю., Кальменс В. Я., Самочерных К. А.

СЛУЧАЙ ГАЛЬВАНИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПОСЛЕ КРАНИОПЛАСТИКИ ТИТАНОВЫМ ИМПЛАНТОМ С РАЗВИТИЕМ ОЧАГОВ НЕООСТЕОГЕНЕЗА КОСТЕЙ ЧЕРЕПА

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ

229 Васильцева О. Я., Игнатенко Г. А., Берген Т. А., Таркова А. Р., Нуднов Н. В., Первак М. Б., Воробьева В. О., Лишманов Ю. Б., Усов В. Ю., Чернявский А. М.

МР-ТОМОГРАФИЯ ОРГАНОВ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ В ОЦЕНКЕ ТЯЖЕСТИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

CONTENT

ENDOCRINOLOGICAL DISEASES

- 136** Aleksandr E. Neimark, Mariia A. Molotkova, Ekaterina O. Makarova, Maxim I. Galchenko
PROGNOSTIC VALUE OF THE ABCD AND IMS FOR EVALUATION OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS REMISSION AFTER BARIATRIC SURGERY
- 146** Alina Yu. Babenko, Maria Yu. Laevskaya, Asia R. Meltonian, Yurii N. Savchenkov, Gennady E. Trufanov
NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES: MODERN IMAGING MODALITIES
- 154** Anastasia S. Liskina, Elena Yu. Vasilieva, Irina E. Zazerskaya, Irina L. Nikitina
KISSPEPTIN SIGNALING IN MENSTRUAL DISORDERS IN OBESE ADOLESCENT GIRLS
- 166** Alexander I. Tsiberkin, Yuliya V. Sazonova, Maria A. Simonenko, Petr A. Fedotov, Olga V. Yudina
VASOSPASTIC ANGINA DUE TO DESTRUCTIVE THYROTOXICOSIS IN A PATIENT AFTER HEART TRANSPLANTATION: CASE-REPORT

CARDIOVASCULAR DISEASES

- 173** Lyudmila A. Sokolova, Irina A. Gorlova, Marina Yu. Omelchenko, Boris B. Bondarenko
DEVELOPMENT OF THE CONCEPT OF CARDIOVASCULAR RISK FACTORS FROM THE PERSPECTIVE OF TRANSLATIONAL MEDICINE
- 183** Nataliya V. Kuzmenko, Vitaliy A. Tsyrlin, Mikhail G. Pliss
META-ANALYSIS OF DEPENDENCE OF THE DEVELOPMENT OF EXPERIMENTAL RENOVASCULAR HYPERTENSION “2 KIDNEYS, 1 CLAMP” ON LIFESTYLE FACTORS
- 209** Olesya E. Kuznetsova, Egor E. Kruzhalin, Gennady G. Kutelev, Dmitry V. Cherkashin, Alexey N. Nikashin
PECULIARITIES OF THE COURSE OF CARDIOVASCULAR PATHOLOGY IN SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM

NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

- 223** Valeriy E. Trofimov, Nikita E. Voinov, Gennadiy Yu. Rybakov, Vyacheslav Ya. Kalmens, Konstantin A. Samochernykh
CASE OF GALVANIC SYNDROME AFTER CRANIOPLASTY BY A TITANIUM IMPLANT WITH DEVELOPMENT OF NEOOSTEOGENESIS CELLS OF THE SKULL BONES

RADIATION DIAGNOSTICS AND THERAPY

- 229** Oksana Ya. Vasil'tseva, Grigorii A. Ignatenko, Tatiana A. Bergen, Aleksandra R. Tarkova, Nikolay V. Nudnov, Marina B. Pervak, Valentina O. Vorobeve, Yuri B. Lishmanov, Wladimir Yu. Ussov, Alexander M. Cherniavsky
MRI OF THE CHEST IN ASSESSING THE SEVERITY OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION IN PATIENTS UNDERWENT COVID-19

ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ ШКАЛ ABCD И IMS В НАСТУПЛЕНИИ РЕМИССИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ БАРИАТРИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ

Неймарк А. Е.¹, Молоткова М. А.¹, Макарова Е. О.¹,
Гальченко М. И.²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный аграрный университет», Пушкин, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Неймарк Александр Евгеньевич,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: sas_spb@mail.ru

Статья поступила в редакцию 19.01.2023
и принята к печати 03.04.2023.

Резюме

Актуальность. Бариатрическая хирургия приводит к значительной потере веса и улучшает метаболические исходы с ремиссией диабета у значительной части пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа. Для прогнозирования эффекта хирургического лечения на течение сахарного диабета 2 типа были предложены несколько шкал. **Цель.** Оценка точности шкал IMS и ABCD в прогнозировании ремиссии СД 2 типа у пациентов, перенесших бариатрическое вмешательство. **Материалы и методы.** На основании ретроспективного анализа в исследование были включены 38 пациентов с СД2 после бариатрической операции со сроком наблюдения не менее 1 года. Для обработки данных применялась платформа KNIME Analytics Platform 4.3.6 (KNIME AG, Швейцария). 12,8 % пациентов достигли частичной ремиссии, 52,6 % — полной, 31,6 % не достигли ремиссии. **Результаты.** Для шкалы IMS критерий хи-квадрат не позволяет говорить о наличии статистически значимой связи. Прогностическая ценность шкалы IMS низкая. Для шкалы ABCD получен статистически значимый результат при разделении на интервалы баллов в соответствии с результатом с помощью алгоритма CAIM. Для бинарной классификации («Ремиссия»/«Нет ремиссии»): AUC = 0,98, каппа Коэна $\kappa = 0,86$, при пороговом значении вероятности ремиссии $P = 0,55399$, подобранном для максимизации F-measure (0,96). Таким образом, результаты прогноза по шкале ABCD и реальные результаты хорошо согласованы. Шкала ABCD имеет высокую прогностическую ценность. **Заключение.** По результатам проведенного анализа сделан вывод о лучшей прогностической ценности шкалы ABCD. Простота применения, хороший прогностический эффект позволяют рекомендовать ABCD при планировании бариатрического лечения.

Ключевые слова: бариатрическая хирургия, метаболическая хирургия, ожирение, ремиссия диабета, шкала ABCD, IMS.

Для цитирования: Неймарк А.Е., Молоткова М.А., Макарова Е.О., Гальченко М.И. Оценка прогностической ценности шкал ABCD и IMS в наступлении ремиссии сахарного диабета 2 типа у пациентов после бариатрической хирургии. Трансляционная медицина. 2023; 10(3):136-145. DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-3-136-145.

PROGNOSTIC VALUE OF THE ABCD AND IMS FOR EVALUATION OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS REMISSION AFTER BARIATRIC SURGERY

Aleksandr E. Neimark¹, Mariia A. Molotkova¹,
Ekaterina O. Makarova¹, Maxim I. Galchenko²

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Saint Petersburg State Agrarian University, Pushkin, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Aleksandr E. Neimark,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.

E-mail: sas_spb@mail.ru

Received 19 January 2023; accepted 3 April 2023.

Abstract

Background. Significant proportion of patients with obesity and type 2 diabetes mellitus (DM) have significant weight loss and improved metabolic outcomes as a result of bariatric surgery. To predict the effect of surgical treatment of DM, several scales have been proposed, including ABCD and IMS. **Objective.** To estimate accuracy of the ABCD and IMS scales in predicting DM remission in patients undergoing bariatric surgery. **Design and methods.** 38 patients with type 2 diabetes were identified after bariatric surgery with a follow-up period of at least 1 year. The KNIME Analytics Platform 4.3.6 (KNIME AG, Switzerland) was used for data processing. **Results.** 12.8 % of patients achieved partial remission, 52.6 % complete remission, and 31.6 % did not achieve remission. According to the IMS, no significant results were detected in the remission groups. IMS scale have a low predictive value. A significant result was obtained for the ABCD after CAIM binning. For the binary classification ("Remission"/"Haven't remission"): AUC = 0.98 and Cohen's kappa κ = 0.86 for probability threshold 0.55399, that maximized F-measure (0.96) were obtained. So, ABCD predictive value is high. **Conclusion.** The ABCD have a better predictive value. Ease of use, good prognostic effect allows us to recommend ABCD before bariatric treatment.

Key words: ABCD, bariatric surgery, diabetes remission, IMS, metabolic surgery, obesity.

For citation: Neimark AE, Molotkova MA, Makarova EO, Galchenko MI. Prognostic value of the ABCD and IMS for evaluation of type 2 diabetes mellitus remission after bariatric surgery. *Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine.* 2023; 10(3):136-145. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-3-136-145.

Список сокращений: ИМТ — индекс массы тела, СД2 — сахарный диабет 2 типа, HbA1C — гликированный гемоглобин.

Введение

Бариатрическая хирургия приводит к значительной потере веса и улучшает метаболические исходы с ремиссией диабета у значительной части пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа (СД2) [1].

Для определения тактики хирургического лечения и выбора типа вмешательства было разработа-

но несколько моделей прогнозирования вероятности ремиссии СД2 после бариатрической операции.

В 2021 году опубликован обзор литературы, в рамках которого был проведен анализ исследований наиболее значимых клинических и биохимических предикторов ремиссии СД2 после бариатрических вмешательств, а также освещены известные математические модели прогнозирования [2].

Шкала ABCD была представлена в 2013 году Lee, Wei-Jei и соавторами, ими были предложены 4 предиктора ремиссии сахарного диабета 2 типа: исходный ИМТ (индекс массы тела), уро-

вень С-пептида крови, длительность течения СД2, возраст пациента [3]. Они использовали данные из 5 азиатских клиник: на основании наблюдения за первыми 63 пациентами вышеуказанные 4 фактора-предиктора имели самую сильную связь с ремиссией СД2, затем систему валидировали на следующих 176 пациентах, используя полную ремиссию СД2 в качестве ожидаемого результата. Пациенты с большим количеством баллов имели лучшие шансы для ремиссии СД2.

Стоит отметить, что, по данным одного из последних систематических обзоров по прогнозированию ремиссии диабета после бариатрического лечения, модель ABCD была широко валидирована, показала приемлемую или отличную прогностическую ценность [4].

Шкала IMS была предложена в 2017 году Aminian и коллегами. В качестве шага к персонализированному подходу в бариатрической и метаболической хирургии данная шкала классифицирует пациентов с сахарным диабетом 2 типа на три степени тяжести, чтобы осуществить более рациональный выбор хирургической процедуры. Модель была сгенерирована и валидирована на основе самой большой зарегистрированной когорты пациентов с диабетом ($n = 900$) и долгосрочного (≥ 5 лет) послеоперационного наблюдения за гликемией после желудочного шунтирования по методу Ру (RYGB) и рукавной резекции желудка (SG) [5, 6]. Шкала IMS разделяет пациентов относительно степени тяжести течения СД2, учитывая такие характеристики, как количество сахароснижающих препаратов, использование инсулинотерапии, длительность СД2, предоперационный уровень гликированного гемоглобина. Тяжесть течения СД2 позволяет оценить вероятность наступления его ремиссии после бариатрических операций.

В данной статье оценивалась прогностическая ценность шкал ABCD и IMS в наступлении ремиссии СД2 у пациентов после бариатрического лечения. Ранее авторами данной статьи была проанализирована прогностическая ценность шкал DiaRem, Ad-DiaRem [7]. В настоящем исследовании не проводилась оценка выбора оперативного вмешательства. Математические модели, прогнозирующие вероятность наступления ремиссии СД2, позволяют оценить риски и пользу перед планируемым оперативным вмешательством.

Цель

Целью настоящего исследования являлась оценка точности шкал ABCD и IMS в предоперационном прогнозировании ремиссии СД 2 типа у пациентов, перенесших бариатрическое вме-

шательство (продольная резекция/желудочное шунтирование).

Материалы и методы

Был проведен ретроспективный анализ результатов бариатрических операций. Для данного исследования были отобраны пациенты с СД2, которым было выполнено бариатрическое вмешательство с 2018 по 2020 годы (продольная резекция желудка или шунтирование желудка) одним хирургом. Все вмешательства были выполнены через лапароскопический доступ. Отбор пациентов на операцию проводился в соответствии с существующими клиническими рекомендациями [8]. Диагноз «сахарный диабет» был установлен всем пациентам в соответствии с актуальными критериями постановки диагноза [8, 9]. Из когорты прооперированных пациентов были выделены 78 человек. Обязательным условием для включения в исследование были наличие сахарного диабета 2 типа, оценка исходного статуса углеводного обмена (уровень гликированного гемоглобина), уровень дооперационного С-пептида, наличие подробного анамнеза течения сахарного диабета (длительность СД2, сахароснижающая терапия), срок после операции не менее 1 года. Далее путем телефонного опроса и с использованием социальных сетей пациенты были приглашены на визит в клинику для оценки динамики снижения веса, компенсации СД2, объема антидиабетической терапии, уровня HbA1c (гликированного гемоглобина). Данный этап осуществлялся в течение нескольких месяцев 2022 года, и в результате удалось включить в исследование 38 пациентов. Существенное сокращение группы пациентов, включенных в исследование, возникло в результате следующих причин: во-первых, многие пациенты были вынужденно исключены из исследования ввиду отсутствия актуальных контактных данных, удаленного расположения от клиники и невозможности визита к лечащему врачу для наблюдения; во-вторых, к сожалению, значимое влияние внесла пандемия COVID-19, часть коморбидных пациентов с тяжелой сопутствующей патологией были подвержены тяжелому течению инфекции с летальным исходом. Также стоит отметить, что не все пациенты настроены на коррекцию поведенческих факторов, особенно при ухудшении результатов (набор веса), в результате чего не выходят на связь с лечащим врачом.

Среди 38 пациентов 17 мужчин и 21 женщина, медиана ИМТ 46,4 (интервал Q1, Q3 [41,38; 56,28], межквартильный размах — 14,9) кг/м². Более подробная характеристика представлена в таблице 1.

Для оценки ремиссии сахарного диабета 2 типа мы использовали рекомендуемый уровень гликированного гемоглобина, характеризующий частичную или полную ремиссию сахарного диабета 2 типа, указанный в Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом за 2021 год [8].

Частичная ремиссия СД2 — поддержание уровня HbA1c < 6,5 % на протяжении, по край-

ней мере, 1 года после операции в отсутствие фармакотерапии.

Полная ремиссия СД2 — поддержание уровня HbA1c < 6,0%, по крайней мере, в течение 1 года после операции в отсутствие фармакотерапии.

Отсутствие ремиссии СД2 — сохранение потребности в антидиабетической терапии. Соблюдение диетотерапии не указано как критерий ремиссии СД2, однако является обязательным

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов с СД2 до бариатрического вмешательства

Table 1. Baseline characteristics of patients with type 2 diabetes before bariatric intervention

Характеристика	Медиана	Интервал [Q ₁ , Q ₃]	IQR
Возраст, лет	45	[39,75; 52,00]	12,25
Предоперационный ИМТ, кг/м ²	46,4	[41,38; 56,28]	14,9
Предоперационный HbA1c, %	7,2	[6,40; 8,20]	1,8
Предоперационный С-пептид, нг/мл	5,56	[3,31; 6,77]	3,46

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, HbA1C — гликированный гемоглобин.

Note: BMI — body mass index, HbA1C — glycated hemoglobin.

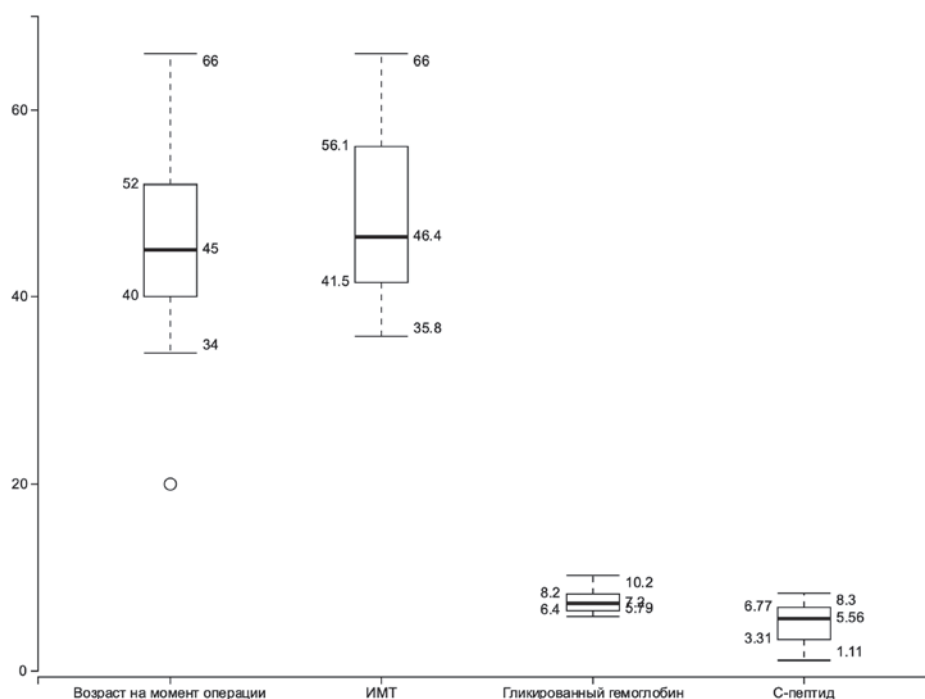


Рис. 1. Распределение исходных характеристик пациентов с СД2 до бариатрического вмешательства

Примечание: ИМТ — индекс массы тела.

Figure 1. Distribution of baseline characteristics of patients with type 2 diabetes before bariatric intervention

Note: BMI — body mass index.

компонентом терапии пациентов с данным заболеванием.

Для валидирования по шкале ABCD используются критерии, представленные в таблице 2. Сумма набранных баллов по шкале ABCD соотносится с вероятностью наступления полной и частичной ремиссии СД2 (табл. 3).

Шкала IMS включает в себя критерии, представленные на рисунке 2. В соответствии с набранной суммой баллов можно определить тяжесть течения СД2 и, как следствие, вероятность наступления его ремиссии.

Для обработки данных применялась платформа KNIME Analytics Platform 4.3.6 (KNIME AG, Швейца-

рия, ПО с открытым кодом) [10]. Оценка статистически значимых различий проводилась с помощью критерия Краскелла-Уоллиса. Для таблиц сопряженности использовался критерий χ^2 . Прогностическая ценность шкал оценивалась с применением метрик ACU, F-measure, каппы Коэна, чувствительности и специфичности. Также использовался алгоритм САИМ для исследования разделимости классов ремиссии [11].

Результаты

По результатам, не достигли критериев ремиссии 12 пациентов (31,6 %), частичная ремиссия у 6 пациентов (15,8 %), полная ремиссия у 20 пациентов (52,6 %).

Таблица 2. Шкала ABCD

Table 2. ABCD scale

Фактор	Балл		
	0	1	2
Возраст (годы)	≥ 40	< 40	-
С-пептид, нг/мл	0,9–1,9	2,0–3,9	4,0–6,0
ИМТ, кг/м ²	$< 30,0$	30–39	40–49
Длительность диабета, годы	> 10	5–10	2–4,9

Примечание: ИМТ — индекс массы тела.

Таблица 3. Вероятность наступления полной и частичной ремиссии СД2 согласно шкале ABCD

Table 3. The probability of complete and partial remission of type 2 diabetes according to the ABCD scale

Балл	Полная ремиссия, %	Частичная ремиссия, %
0	5,8	5,9
1	5,0	20,0
2	26,3	38,6
3	31,9	42,0
4	52,5	67,8
5	55,4	75,0
6	61,7	78,3
7	77,0	92,3
8	85,2	96,3
9	87,1	87,1
10	93,9	93,3

ABCD и IMS были рассчитаны для каждого пациента с использованием суммы баллов по исходным переменным, как в таблицах 2, 3 и на рисунке 1.

Для семи пациентов валидация по шкале ABCD была не применима ввиду отсутствия показателей С-пептида.

В соответствии с количеством набранных баллов в каждой группе оказалось следующее количество пациентов по шкале ABCD (табл. 4): 0–2 балла — 0 пациентов, 3 балла — 1 пациент, 4 балла — 5 паци-

ентов, 5 баллов — 6 пациентов, 6 баллов — 6 пациентов, 7 баллов — 7 пациентов, 8 баллов — 5 пациентов, 9 баллов набрал 1 пациент, 10 — 0 пациентов.

Согласно шкале IMS (табл. 5): мягкое течение СД2 — у 8 пациентов, умеренное — у 29 пациентов, тяжелое — у 1 пациента.

Согласно полученным результатам проводился математический анализ.

Анализ показал, что значения по шкале ABCD были частично разделены по классам (рис. 2).

Таблица 4. Распределение пациентов по количеству баллов, шкала ABCD

Table 4. Distribution of patients by number of points, ABCD scale

Баллы	Количество пациентов, n (%)
0–2	0 (0)
3	1 (3,23)
4	5 (16,13)
5	6 (19,35)
6	6 (19,35)
7	7 (22,58)
8	5 (16,13)
9	1 (3,23)
10	0 (0)

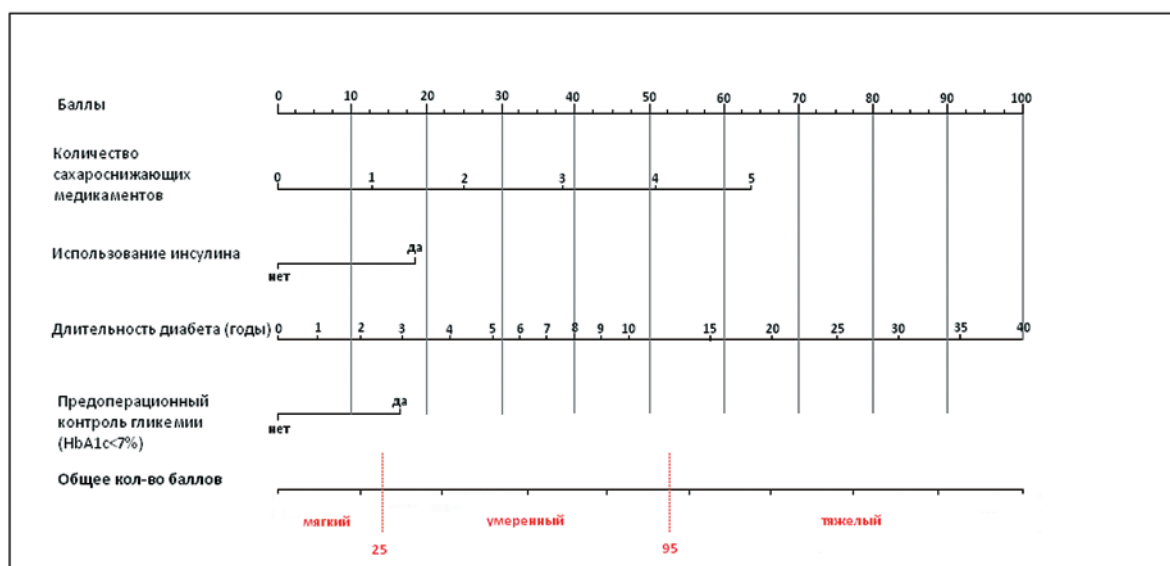


Рис. 2. Номограмма для расчета IMS

Примечание: HbA1C — гликированный гемоглобин.

Figure 2. Nomogram for IMS calculation

Note: HbA1C — glycated hemoglobin.

Наблюдалось частичное перекрытие значений, слабый выброс баллов по шкале ABCD для класса «Частичная ремиссия».

Для оценки статистической значимости различий применялся критерий Краскелла-Уоллиса (табл. 6).

Разбиение по реальным результатам значений по шкалам статистически значимо во всех случаях.

Для исследования делимости классов на основе отклика «Полная ремиссия»/«Частичная ремиссия»/«Нет ремиссии» использовался алгоритм САИМ [11]. В результате применения алгоритма были получены диапазоны значений баллов, наилучшим образом разделяющие классы. Для оценки соответствия данных диапазонов и реальных классов применялся критерий χ^2 для таблиц сопряженности.

Для шкалы ABCD различия статистически значимы ($\chi^2 = 15,75$, $DF = 4$, $p\text{-value} = 0,0034$). Однако полученные результаты не дали возможности качественно разделить классы отсутствия и частичной ремиссии.

В связи с тем, что на основании балльной шкалы выделение трех классов — затруднительно, было принято решение о выделении двух классов: «Ремиссия» (включает полную и частичную) и «Нет ремиссии». Данные содержат информацию о вероятности положительного исхода. Это позволяло использовать такие метрики качества классификации (прогноза ремиссии), как AUC, F-measure и k Коэна.

В этом случае были получены следующие результаты для шкалы ABCD: при пороговом значении вероятности 0,55399, подобранной для максимизации F-measure, метрика AUC = 0,98, неправильно классифицировано всего два случая ремиссии как ее отсутствие.

По показателю каппа Коэна ($k = 0,86$) результаты могли быть оценены как сильно связанные [12]. Чувствительность/специфичность по классам превосходят 90 %, что также говорило о хороших результатах классификации. Прогностическая ценность шкалы ABCD при условии применения вероятности исхода для бинарной классификации ремиссии/ее отсутствия высокая. Точность классификации составила 93,6 %.

Для шкалы IMS получены следующие результаты (тест χ^2 для таблиц сопряженности): статистически значимых различий не выявлено ($\chi^2 = 4,13$, $DF = 4$, $p\text{-value} = 0,3887$). Прогностическая ценность шкалы IMS низкая: разделить реальные классы на основе прогнозируемых значений не получилось.

Обсуждение

Прогнозирование ремиссии сахарного диабета 2 типа (СД2) является важной частью оценки соотношения риска и пользы перед бариатрической операцией.

Рядом исследователей по всему миру проводятся попытки применить прогнозирование ремис-

Таблица 5. Распределение пациентов по степени тяжести СД2, шкала IMS

Table 5. Distribution of patients according to the severity of DM2, IMS scale

Характер течения СД2	Количество пациентов, n (%)
Мягкий	8 (21,05)
Умеренный	29 (76,32)
Тяжелый	1 (2,63)

Таблица 6. Критерий Краскелла-Уоллиса для оценки статистической значимости различий

Table 6. Kruskal-Wallis test for assessing the statistical significance of differences

Шкала	Медиана, по классам (Med, [Q1, Q3])	H	p-value
ABCD	Класс «Нет ремиссии» — 4, [4; 5] Класс «Частичная ремиссия» — 6, [5; 6] Класс «Полная ремиссия» — 7, [6,5; 8]	12,576	0,002

сии сахарного диабета по предложенным шкалам на собственной популяции пациентов, чтобы оценить актуальность их использования.

Chen, Jung-Chien и соавторы сравнивали прогностическую способность шкал ABCD и IMS. Используя оценку IMS, СД2 у большинства пациентов (62 %) был классифицирован как умеренный, у 30 % — как легкий, и только у 8 % — как тяже-

лый. Пациенты были более равномерно распределены по шкале ABCD по сравнению со шкалой IMS. Авторы также отметили, что при проведении желудочного шунтирования у пациентов из группы тяжелого и легкого течения по данным шкалы IMS был выше уровень ремиссии СД2, чем у пациентов, перенесших продольную резекцию. Однако не было различий в частоте ремиссий у пациентов

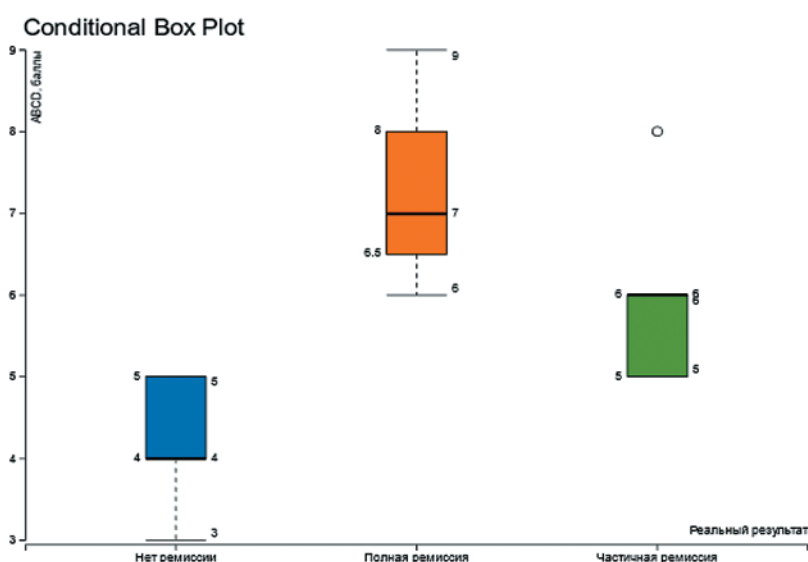


Рис. 3. Баллы по шкале ABCD в разрезе по реальному результату (нет ремиссии, полная ремиссия, частичная ремиссия)

Figure 3. Scores on the ABCD scale in the context of the real result (no remission, complete remission, partial remission)

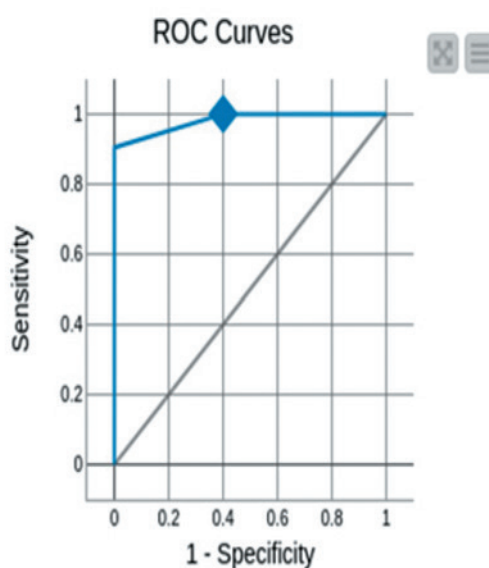


Рис. 4. ROC кривая для модели ABCD

Figure 4. ROC curve for ABCD model

с умеренными показателями IMS после проведения продольной резекции желудка и желудочного шунтирования. Авторы пришли к выводам, что шкала ABCD лучше прогнозирует вероятность наступления ремиссии СД после бариатрической хирургии у пациентов с умеренной тяжестью СД2 [13].

Post hoc анализ участников исследования SOS (Swedish obese subjects study) с наличием сахарного диабета 2 типа, перенесших бариатрическое вмешательство, демонстрирует, что показатели предоперационной ремиссии СД2, в том числе ABCD, IMS, обладают хорошей диагностической силой для прогнозирования краткосрочной ремиссии диабета, но не для прогнозирования ремиссии через 10 лет или отсутствия микрососудистых и макрососудистых осложнений в течение 15 лет наблюдения [14].

Большинство авторов подчеркивают необходимость более масштабных исследований.

Отличительной особенностью шкалы ABCD является наличие таких маркеров функциональной активности бета-клеток, как уровень С-пептида и возраст, кроме того, исходная высокая масса тела также предполагает большую вероятность ремиссии СД2.

Вывод

По полученным нами данным, в результате математического анализа было выявлено, что рассматриваемые шкалы не дают возможности отдельно выделить частичную ремиссию от прочих классов.

В результате проведенного анализа сделан вывод, что лучшей прогностической ценностью обладает шкала ABCD. Шкала IMS показала низкий уровень прогностической ценности.

По результатам проведенного исследования такие маркеры функциональной активности бета-клеток, как уровень С-пептида и возраст пациента, играют ключевую роль в прогнозировании ремиссии СД2, кроме того, исходная высокая масса тела также предполагает большую вероятность ремиссии СД2.

Принимая во внимание высокую прогностическую ценность, простоту и удобство использования, шкала ABCD может быть рекомендована для применения в клинической практике при планировании бариатрической операции у пациентов с СД2.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Благодарности / Acknowledgments

Работа выполнена за счет средств государственного задания № 121031000362-3. / The work was carried out at the expense of state task No. 121031000362-3.

Список литературы / References

1. Jakobsen GS, Småtuen MC, Sandbu R, et al. Association of Bariatric Surgery vs Medical Obesity Treatment With Long-term Medical Complications and Obesity-Related Comorbidities. *JAMA*. 2018; 319(3):291–301. DOI: 10.1001/jama.2017.21055.
2. Kornushin OV, Sakeian IS, Kravchuk EN, et al. Prediction of remission of type 2 diabetes mellitus after bariatric surgery. *Diabetes mellitus*. 2021; 24(6):565–570. In Russian [Корнюшин О.В., Сакеев И.С., Кравчук Е.Н. и др. Прогнозирование ремиссии сахарного диабета 2 типа после выполнения бариатрической операции. Сахарный диабет. 2021; 24(6):565–570]. DOI: 10.14341/DM12814.
3. Lee WJ, Hur KY, Lakdawala M, et al. Predicting success of metabolic surgery: age, body mass index, C-peptide, and duration score. *Surg Obes Relat Dis*. 2013; 9(3):379–384. DOI: 10.1016/j.soard.2012.07.015.
4. Singh P, Adderley NJ, Hazlehurst J, et al. Prognostic Models for Predicting Remission of Diabetes Following Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2021; 44(11):2626–2641. DOI: 10.2337/dc21-0166.
5. Aminian A, Andalib A. Individualized metabolic surgery (IMS) score. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2018; 14:1921–1922. DOI: 10.1016/j.soard.2018.09.009.
6. Aminian A, Brethauer SA, Andalib A, et al. Individualized Metabolic Surgery Score: Procedure Selection Based on Diabetes Severity. *Ann Surg*. 2017; 266(4):650–657. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002407.
7. Neimark AE, Molotkova MA, Makarova EO, et al. The prognostic value of DiaRem and Ad-DiaRem in patients with type 2 diabetes mellitus after bariatric surgery. *Moscow Surgical Journal*. 2022; 4: 41–48. In Russian [Неймарк А.Е., Молоткова М.А., Макарова Е.О. и др. Оценка прогностической ценности шкал DiaRem и Ad-DiaRem у пациентов с сахарным диабетом 2 типа после бариатрической хирургии. Московский хирургический журнал. 2022; 4: 41–48]. DOI: 10.17238/2072-3180-2022-4-41-48.
8. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, et al. 10th edition. *Diabetes mellitus*. 2021; 24(1S):1–148. In Russian [Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. 10-й вып. Сахарный диабет. 2021; 24(1S):1–148]. DOI: 10.14341/DM12802.
9. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in

Diabetes-2021. Diabetes Care. 2021; 44(Suppl 1):S15–S33. DOI: 10.2337/dc21-S002.

10. Berthold MR, Cebron N, Dill F, et al. KNIME: The Konstanz Information Miner. Studies in Classification, Data Analysis, and Knowledge Organization. 2007: 319–326. DOI:10.1007/978-3-540-78246-9_38.

11. Kurgan LA, Krzysztof JC. CAIM discretization algorithm. IEEE Transactions on Knowledge and Data Engineering. 2004; 16(2):145–153. DOI: 10.1109/TKDE.2004.1269594.

12. McHugh ML. Interrater reliability: the kappa statistic. Biochemia Medica. 2012; 22(3):276–282.

13. Chen JC, Hsu NY, Lee WJ, et al. Prediction of type 2 diabetes remission after metabolic surgery: a comparison of the individualized metabolic surgery score and the ABCD score. Surg Obes Relat Dis. 2018; 14(5):640–645. DOI: 10.1016/j.soard.2018.01.027.

14. Sjöholm K, Carlsson LMS, Taube M, et al. Comparison of Preoperative Remission Scores and Diabetes Duration Alone as Predictors of Durable Type 2 Diabetes Remission and Risk of Diabetes Complications After Bariatric Surgery: A Post Hoc Analysis of Participants From the Swedish Obese Subjects Study. Diabetes Care. 2020; 43(11):2804–2811. DOI: 10.2337/dc20-0157.

Информация об авторах:

Неймарк Александр Евгеньевич, к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник, заведующий НИЛ хирургии метаболических нарушений, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Молоткова Мария Александровна, младший научный сотрудник НИЛ хирургии метаболических нарушений, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Макарова Екатерина Олеговна, ординатор 2 года по специальности «эндокринология», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Гальченко Максим Иванович, старший преподаватель ФГБОУ ВО СПбГАУ.

Author information:

Aleksandr E. Neimark, PhD, associate professor, Leading Researcher, Head of Research Laboratory for Surgery of Metabolic Disorders, Almazov National Medical Research Centre;

Mariia A. Molotkova, Research Assistant, Research Laboratory for Surgery of Metabolic Disorders, Almazov National Medical Research Centre;

Ekaterina O. Makarova, Postgraduate student, Department of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre;

Maxim I. Galchenko, Senior lecturer, Saint Petersburg State Agrarian University.

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА: ВОЗМОЖНОСТИ МЕТОДОВ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ

Бабенко А. Ю.¹, Лаевская М. Ю.¹, Мелтонян А. Р.¹,
Савченков Ю. Н.², Труфанов Г. Е.¹

Контактная информация:

Мелтонян Ася Робертовна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: meltonyan_ar@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 20.02.2023
и принята к печати 20.05.2023.

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени
В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Государственный научный центр Российской Федерации —
Федеральный медицинский биофизический центр имени
А. И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства
России, Москва, Россия

Резюме

Неалкогольная жировая болезнь (НАЖБП) — это наиболее распространенное заболевание печени и одно из наиболее частых показаний к ее трансплантации в развитых странах мира. Сахарный диабет 2 типа (СД 2) является важным фактором риска развития НАЖБП. СД 2, согласно имеющимся данным, ускоряет прогрессирование НАЖБП, поэтому в этой группе больных возможности диагностической визуализации печени приобретают большее значение, чем у пациентов с НАЖБП в отсутствие СД 2. Кроме того, в клинической практике данное заболевание остается недиагностированным более чем в половине случаев, а его течение — трудно прогнозируемым.

Следует отметить, что золотым стандартом диагностики НАЖБП по-прежнему является биопсия печени, однако метод имеет ряд очевидных недостатков ввиду инвазивности, невозможности его частого выполнения в рутинной практике, неприменимости для оценки динамики НАЖБП в ходе лечения, а также относительно высокой стоимости. В связи с этим ведется поиск новых неинвазивных методов диагностики НАЖБП, особенно на ранних стадиях.

Лучевая диагностика НАЖБП основывается на использовании ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ), чувствительность и специфичность которых значительно варьируют. Таким образом, в данном обзоре обсуждаются современные методики неинвазивной инструментальной диагностики различных видов НАЖБП у пациентов с СД 2, которые потенциально могут иметь важное прогностическое значение.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография, неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет 2 типа, стеатоз, ультразвуковое исследование, фиброз.

Для цитирования: Бабенко А.Ю., Лаевская М.Ю., Мелтонян А.Р., Савченков Ю.Н., Труфанов Г.Е. Неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: возможности методов лучевой диагностики. Трансляционная медицина. 2023;10(3):146-153. DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-3-146-153.

NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES: MODERN IMAGING MODALITIES

Alina Yu. Babenko¹, Maria Yu. Laevskaya¹, Asia R. Meltonian¹,
Yurii N. Savchenkov², Gennady E. Trufanov¹

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Burnasyan Federal Medical Research Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Corresponding author:

Asia R. Meltonian,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.

E-mail: meltonyan_ar@almazovcentre.ru

Received 20 February 2023; accepted
20 May 2023

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most prevalent chronic liver disease worldwide and one of the most common cause of liver transplantation in developed countries. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is an important risk factor for NAFLD. Additionally, T2DM is believed to accelerate the progression of NAFLD. Therefore, the use of different imaging modalities in this patient cohort appears to be more important than in patients with NAFLD without diabetes mellitus. Moreover, NAFLD is often overlooked in clinical practice.

It should be noted that the gold standard for diagnosing NAFLD is still a liver biopsy, however, the method has a number of obvious disadvantages in terms of invasiveness, the impossibility of its frequent use in routine practice, its inapplicability for assessing the dynamics of NAFLD during treatment, and relatively high cost. In this regard, work is underway to find new non-invasive methods for diagnosing NAFLD, especially in the early stages.

Radiation diagnosis of NAFLD is based on the use of ultrasound (ultrasound), computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI), the sensitivity and specificity of which vary considerably. Thus, this review summarizes and discusses modern methods of non-invasive diagnosis of different types of NAFLD in patients with T2DM that can potentially have an important prognostic value.

Key words: diagnostic imaging, fibrosis, magnetic resonance imaging, non-alcoholic fatty liver disease, steatosis, type 2 diabetes, ultrasound.

For citation: Babenko AY, Laevskaya MY, Meltonian AR, Savchenkov YN, Trufanov GE. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: modern imaging modalities. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2023;10(3):146-153. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-2-146-153.

Список сокращений: АСТ — аспартат-аминотрансфераза, ГГТП — гамма-глутамил-транспептидаза, КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, НАСГ — неалкогольный стеатогепатит, СД 2 — сахарный диабет 2 типа, ТЭ — транзитная эластография.

Введение

Согласно данным Международной федерации диабета (IDF), глобальная распространенность са-

харного диабета в 2021 году достигла 536,6 млн человек (10,5 % населения мира) и, согласно оценкам, возрастет к 2045 году до более чем 783 млн человек (12,2 %) [1]. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) имеет доказанную ассоциацию с СД 2 типа, что связано с развитием инсулинорезистентности [2, 3]. НАЖБП включает 2 формы: неалкогольный жировой гепатоз (НАЖГ), морфологической основой которого является стеатоз печени, и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), включающий в себя фиброз и цирроз печени вплоть до развития гепатоцеллюлярной карциномы [4, 5].

СД 2 является и одним из наиболее значимых факторов более быстрого прогрессирования стеатоза с развитием неалкогольного стеатогепатита, фиброза и цирроза печени. Существуют убедительные доказательства того, что НАЖБП напрямую связана с риском развития СД 2 [6].

Золотым стандартом диагностики НАЖБП по-прежнему является биопсия печени, однако метод имеет ряд очевидных недостатков ввиду инвазивности, невозможности его частого выполнения в рутинной практике, неприменимости для оценки динамики НАЖБП в ходе лечения, а также относительно высокой стоимости. В связи с этим ведется поиск новых неинвазивных методов диагностики НАЖБП, особенно на ранних стадиях.

Лучевая диагностика НАЖБП основывается на использовании ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ), чувствительность и специфичность которых значительно варьируют [7–9].

Поиск данных литературы, опубликованной в течение предшествующих 5 лет, осуществлялся в базах данных Pubmed, Embase, eLibrary по ключевым словам: “magnetic resonance imaging”, “diagnostic ultrasound”, “CT scan” + NAFLD + type 2 diabetes, а также eLibrary. В общей сложности было выявлено 58 релевантных источников, содержание которых проанализировали для целей настоящей работы.

1. Ультразвуковое исследование

Использование ультразвуковой диагностики в В-режиме — это стандартная методика структурной визуализации печени, в основном благодаря простоте, широкой доступности и экономической эффективности по сравнению с другими, что в совокупности делает УЗИ методом выбора в первичной диагностике заболеваний печени [10].

УЗИ является наиболее часто используемым диагностическим методом у пациентов с подозрением на наличие стеатоза печени. Наиболее надежные результаты применения традиционного УЗИ отмечаются тогда, когда стеатоз присутствует в > 33 % гепатоцитов. В этом случае в печени могут определяться диффузные гиперэхогенные изменения [11]. Высокая диагностическая точность УЗИ для диагностики НАЖБП была продемонстрирована в ряде исследований [12–14].

В метаанализе, включавшем 4 720 пациентов, Hernaez и соавторы (2011 г.) сравнили данные УЗИ с результатами биопсии печени и обнаружили, что ультразвуковая оценка умеренного и тяжелого стеатоза печени имеет чувствительность и специфичность 85 % и 94 % соответственно [12].

В другом исследовании Dasarathy и коллеги (2009 г.) сравнили результаты ультразвукового исследования с данными биопсии печени и продемонстрировали высокую специфичность (90 %) и чувствительность метода (100 %) при жировой инфильтрации более 20 % печени. В то же время чувствительность метода была существенно меньше в случаях, когда степень стеатоза составляла менее 20 % [15].

Степень стеатоза печени качественно оценивают по 4-балльной шкале от 0 (нормальный вид) до 3 (тяжелый стеатоз), однако количественная его оценка на основании ультразвуковой картины является субъективной. Диагностическая точность УЗИ также снижена у пациентов с высоким индексом массы тела (ИМТ > 40 кг/м²), асцитом, узкими межреберными промежутками и нарушениями сердечно-сосудистой системы [16, 17].

Транзиентная эластография (ТЭ) с контролируемой вибрацией (VCTE) — методика измерения скорости механически генерируемой поперечной волны в печени по скорости микросмещений ткани для получения показателя жесткости (liver stiffness measurement, LSM), используется как параметр определения фиброза печени [18]. ТЭ выполняется с помощью аппарата «Фиброскан» (FibroScan, Echosens, Франция). Это одна из широко распространенных методик диагностики НАЖБП, поскольку ее данные позволяют выявить заболевание на разных стадиях. Для диагностики стеатоза проводится измерение параметра контролируемого затухания (controlled attenuation parameter, CAP), основанного на определении уменьшения амплитуды ультразвуковых волн в ткани печени, с чувствительностью 87 % и специфичностью 91 % [19]. Значения данного показателя варьируют от 100 до 400 dB/m, причем более высокие значения указывают на большее количество жира в печени.

По данным метаанализа, показатели CAP от 248 до 268 dB/m соответствуют легкой степени стеатоза 10–33 %, 268–280 dB/m 33–66 % — умеренной степени и ≥ 280 dB/m (≥ 66% стеатоза) — тяжелой степени стеатоза [20]. Параметр контролируемой вибрации (vibration-controlled transient elastography, VCTE) используется для оценки фиброза печени путем измерения жесткости тканей. Значения LSM варьируют от 1,5 кПА до 75 кПА, причем более высокие значения показателя указывают на более выраженный фиброз.

Уровень VCTE LSM 6,5 кПА или выше свидетельствует о выраженном фиброзе печени [21]. ТЭ с оценкой VCTE имеет доказанную эффективность в диагностике более выраженных стадий фиброза F2–F4 и цирроза печени, однако его эффективность

существенно ниже при легком/умеренном стеатозе, а также стеатогепатите и начальных стадиях фиброза печени [22, 23].

Fibrometr VCTE — методика ТЭ для оценки фиброза печени, которая была усовершенствована за счет применения программы Fibrometr VCTE, учитывающей ряд лабораторных показателей (уровень АСТ, ГГТП, альфа-2-макроглобулин, протромбиновое время), измеряемых у пациентов с НАЖБП.

Согласно данным ряда исследований, использование алгоритма Fibrometr VCTE в качестве теста второй линии позволяет классифицировать НАЖБП по степени фиброза у 90 % пациентов, что было подтверждено выполненной биопсией печени. Fibrometr VCTE также позволяет дифференцировать более ранние/умеренные стадии фиброза F1–F2 от более выраженного F3 и выше [24–26].

Точечная эластография сдвиговой волной (тЭСВ, point shear wave elastography, pSWE) или акустическая радиационно-импульсная визуализация (acoustic radiation force impulse elastography, ARFI) — методика, которая представляет собой оценку жесткости печени за счет измерения скорости распространения сдвиговых волн, получаемых при деформации ткани под воздействием акустического импульса. Она позволяет оценить жесткость печени с использованием, так называемого окна контроля для подтверждения качества получаемого изображения. Значения тЭСВ печени позволяют исключить прогрессивные стадии НАЖБП (фиброз F3 и более) [27, 28], однако на результаты оказывает значительное влияние опыт эксперта, проводящего исследование, а также ряд параметров: ИМТ ≥ 30 , окружность талии ≥ 102 см, плохая задержка дыхания, передаточная пульсация, большое количество асцитической жидкости и пр. [29].

Двухмерная эластография сдвиговой волны (two — dimensional shear wave elastography, 2D SWE) — методика, позволяющая получать контролируемые данные в эластографическом окне с цветовой кодировкой, соответствующие разным уровням жесткости ткани печени. Есть данные о том, что 2D SWE имеет диагностическую ценность в отношении ранней диагностики НАСГ, фиброза и цирроза печени у пациентов с НАЖБП [30, 31]. В то же время крупных исследований по применению данной методики для диагностики НАЖБП не проводилось.

2. Компьютерная томография (КТ)

Метод КТ основан на определении плотности ткани печени, однако результат исследования зависит от содержания ионов металлов, таких как железо, медь, гликоген, способных изменить затухание

рентгеновского луча. При стеатозе печень имеет более низкое значение затухания, а степень стеатоза прямо коррелирует со снижением значений затухания [32]. КТ имеет ограниченную диагностическую эффективность для количественной оценки легкой степени стеатоза, но показывает высокую чувствительность для выявления стеатоза от умеренного до выраженного. Результаты индекса затухания печени (ИЗП, разница значений затухания между печенью и селезенкой) при КТ показывают достоверную корреляцию с данными гистологического анализа. Расчет ИЗП при КТ для оценки стеатоза имеет чувствительность, специфичность, прогностическую ценность положительного результата, прогностическую ценность отрицательного результата и точность равную 73 %, 77,7 %, 70,4 %, 80 % и 75,8 % соответственно [33]. Кроме того, поскольку КТ имеет ряд ограничений ввиду лучевой нагрузки, а также низкой чувствительности в отношении диагностики начальных стадий стеатоза, в клинической практике по данному показанию он практически не применяется [34].

Недавние достижения в области двухэнергетической КТ предоставили возможность дифференцировать и количественно определять стеатоз, а также потенциально определить стадию фиброза печени [35–37].

3. Магнитно-резонансная томография

МРТ печени как метод диагностики НАЖБП имеет наибольшую чувствительность и специфичность. Качественная диагностика диффузного стеатоза печени посредством стандартной методики химического сдвига с использованием двух времен эхо происходит путем определения потери интенсивности сигнала в противофазе. Поскольку протоны воды и жира имеют несколько разные резонансные частоты, их спины меняются в фазе друг с другом в зависимости от времени. Современные методики МРТ для количественной оценки стеатоза печени включают импульсные последовательности градиентного эха на основе химического сдвига (chemical-shift imaging, CSI) с множественными эхо-сигналами. В оценке НАЖБП наибольшую диагностическую ценность имеет методика определения протонной плотности жировой фракции (proton density fat fraction, PDFF), которая измеряет долю протонов, связанных с жиром, разделенную на суммарное количество протонов жира и воды в печени с построением карты распределения жира во всей паренхиме печени [38–40].

Количественная оценка протонной плотности жировой фракции (ППЖФ) занимает лидирующее место в диагностике степени стеатоза, поскольку

ее результаты сопоставимы с данными биопсии печени. Это позволило некоторым исследователям прийти к выводу о возможности замены биопсии на определение ППЖФ в качестве золотого стандарта диагностики стеатоза печени [40–43].

Данный метод также может применяться для оценки эффективности применения лекарственных средств при лечении ранних стадий НАЖБП [44]. Некоторые авторы указывают на целесообразность использования ППЖФ совместно с магнитно-резонансной эластографией (МРЭ) ввиду того факта, что с помощью ППЖФ проводится картирование содержания жира в печени, а МРЭ производит оценку ее жесткости, вследствие чего данные методики дополняют друг друга [44]. Первые данные в пользу этого утверждения были получены Doucheva и соавторами (2016 г.) в исследовании совместного применения МРТ и МРЭ с участием 100 пациентов с СД 2 на базе Института клинических и трансляционных исследований Калифорнийского университета в Сан-Диего (UCSD) [45].

Протонная магнитно-резонансная спектроскопия (ПМРС) — методика количественного определения спектральных пиков триглицеридов, соответствующих протонам жировой ткани. Данные ПМРС рассчитываются как отношение площади под пиком жира к сумме площадей под пиками жира и воды. Двумя наиболее часто используемыми методиками МРС печени являются режим получения стимулированного эха (STEAM, Stimulated Echo Acquisition Mode) и локальной спектроскопии в выбранной точке (PRESS, Point-resolved Spectroscopy) [46]. ПМРС на настоящий момент является наиболее точным из всех существующих способов оценки содержания жира при вовлечении менее 10 % гепатоцитов [47, 48]. В магнитных полях с индукцией 3 Тл и выше сигналы от моно- и полиненасыщенных жирных кислот проявляются в виде отдельных пиков, что позволяет получить отображение липидного профиля в дополнение к общим уровням триглицеридов в печени [49]. Так же, как и оценка ППЖФ, использование данной методики в клинической практике ограничено ее высокой стоимостью, однако ПМРС активно применяется в научных целях для оценки эффективности фармакотерапии, в случаях, когда выполнение биопсии печени затруднительно.

Магнитно-резонансная эластография — методика, основанная на оценке жесткости печени за счет измерения звуковых волн низкой частоты в сочетании с магнитным резонансом в 2D или 3D режиме (2D-МРЭ, 3D-МРЭ). Получаемая эластограмма позволяет достоверно оценить повышенную жесткость паренхимы печени. МРЭ является наиболее точной

неинвазивной методикой визуализации для обнаружения и количественной оценки фиброза печени [50, 51]. МРЭ оценивает степень фиброза по всей печени путем анализа результирующего волнового поля с использованием алгоритма инверсии, из которого вычисляется величина комплексного модуля сдвига [52]. МРЭ может дифференцировать фиброз между $F \geq 2$ и $F1$ с чувствительностью 89,7 % и специфичностью 87,1 % при пороговом значении жесткости 3,05 кПа, а также тяжелый фиброз ($F3$) от цирроза печени ($F4$) с чувствительностью 100 % и специфичностью 92,2 % с пороговым значением 5,32 кПа [53]. МРЭ применима для выявления ранних стадий НАСГ и может идентифицировать НАСГ до начала фиброза печени [54, 55].

Заключение

Таким образом, у пациентов с СД 2 и НАЖБП могут применяться различные методы инструментальной диагностики, спектр которых зависит от степени выраженности жировой дистрофии печени, а также оснащения конкретной медицинской организации. В качестве первичного метода диагностики возможно применение УЗИ печени с последующей ТЭ для определения оптимальной тактики ведения пациента. Однако в случае расхождения клинических данных с результатами предшествующих УЗИ, а также при подозрении на развитие фиброза/цирроза печени показано дополнительное обследование с использованием более точных методов количественной оценки степени НАЖБП (таких как точечная эластография, двухмерная эластография сдвиговой волной, МРЭ, ППЖФ, ПМРС и др.).

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Благодарности / Acknowledgments

Исследование выполнено при поддержке следующего источника: государственное задание № 44, регистрационный номер 122041900080-5. / The study was carried out with the support of the following source: State assignment No. 44, registration number 122041900080-5.

Список литературы / References

1. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022; 183:109119. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.109119.

2. Yuan S, Chen J, Li X, et al. Lifestyle and metabolic factors for nonalcoholic fatty liver disease: Mendelian randomization study. *Eur J Epidemiol.* 2022; 37(7):723–733. DOI: 10.1007/s10654-022-00868-3
3. Riazi K, Azhari H, Charette JH, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022; 7(9):851–861. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00165-0
4. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease — A global public health perspective. *J Hepatol.* 2019; 70(3):531–544. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.10.033.
5. Stine JG, Wentworth BJ, Zimmet A, et al. Systematic review with meta-analysis: risk of hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis without cirrhosis compared to other liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018; 48(7):696–703. DOI: 10.1111/apt.14937.
6. Targher G, Corey KE, Byrne CD, et al. The complex link between NAFLD and type 2 diabetes mellitus - mechanisms and treatments. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021; 18(9):599–612. DOI: 10.1038/s41575-021-00448-y.
7. Shetty AS, Sipe AL, Zulfiqar M, et al. In-Phase and Opposed-Phase Imaging: Applications of Chemical Shift and Magnetic Susceptibility in the Chest and Abdomen. *Radiographics.* 2019; 39(1):115–135. DOI: 10.1148/rq.2019180043.
8. Seifeldin GS, Hassan EA, Imam HM, et al. Quantitative MDCT and MRI assessment of hepatic steatosis in genotype 4 chronic hepatitis C patients with fibrosis Egypt *J Radiol Nucl Med.* 2021; 52:210. DOI: 10.1186/s43055-021-00590-2.
9. Diomidova VN, Tarasova LV, Tsyganova YuV, et al. Ultrasound hepatic elastography with decaying signal technology allows assessing the degree of steatosis and dynamic monitoring of the effectiveness of NAFLD treatment. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2020; (9):45–54. In Russian [Диомидова В.Н., Тарасова Л.В., Цыганова Ю.В. и др. Ультразвуковая эластография печени с технологией затухающего сигнала позволяет оценить степень стеатоза и осуществлять динамическое наблюдение эффективности лечения НАЖБП. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2020; (9):45–54]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-181-9-45-54.
10. Ferraioli G, Soares Monteiro LB. Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis. *World J Gastroenterol.* 2019; 25(40):6053–6062. DOI: 10.3748/wjg.v25.i40.6053.
11. Ferraioli G, Berzigotti A, Barr RG, et al. Quantification of Liver Fat Content with Ultrasound: A WFUMB Position Paper. *Ultrasound Med Biol.* 2021; 47(10):2803–2820. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2021.06.002.
12. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology.* 2011; 54(3):1082–1090. DOI: 10.1002/hep.24452.
13. Palmentieri B, de Sio I, La Mura V, et al. The role of bright liver echo pattern on ultrasound B-mode examination in the diagnosis of liver steatosis. *Dig Liver Dis.* 2006; 38(7):485–489. DOI: 10.1016/j.dld.2006.03.021.
14. Chan WK, Nik Mustapha NR, Mahadeva S, et al. Can the same controlled attenuation parameter cut-offs be used for M and XL probes for diagnosing hepatic steatosis? *J Gastroenterol Hepatol.* 2018; 33(10):1787–1794. DOI: 10.1111/jgh.14150.
15. Dasarathy S, Dasarathy J, Khyami A, et al. Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: a prospective study. *J Hepatol.* 2009; 51(6):1061–1067. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.09.001.
16. Lee DH. Imaging evaluation of non-alcoholic fatty liver disease: focused on quantification. *Clin Mol Hepatol.* 2017; 23(4):290–301. DOI: 10.3350/cmh.2017.0042.
17. Hepburn MJ, Vos JA, Fillman EP, et al. The accuracy of the report of hepatic steatosis on ultrasonography in patients infected with hepatitis C in a clinical setting: a retrospective observational study. *BMC Gastroenterol.* 2005; 5:14. DOI: 10.1186/1471-230X-5-14.
18. Selvaraj EA, Mózes FE, Jayaswal ANA, et al. Diagnostic accuracy of elastography and magnetic resonance imaging in patients with NAFLD: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2021; 75(4):770–785. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.04.044.
19. Pu K, Wang Y, Bai S, et al. Diagnostic accuracy of controlled attenuation parameter (CAP) as a non-invasive test for steatosis in suspected non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2019; 19(1):51. DOI: 10.1186/s12876-019-0961-9.
20. Karlas T, Petroff D, Sasso M, et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol.* 2017; 66(5):1022–1030. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.12.022.
21. Hsu C, Caussy C, Imajo K, et al. Magnetic Resonance vs Transient Elastography Analysis of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Pooled Analysis of Individual Participants. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019; 17(4):630–637.e8. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.05.059.
22. Xiao G, Zhu S, Xiao X, et al. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology.* 2017; 66(5):1486–1501. DOI: 10.1002/hep.29302.
23. Anstee QM, Lawitz EJ, Alkhouri N, et al. Noninvasive Tests Accurately Identify Advanced Fibrosis due to NASH: Baseline Data From the STELLAR Trials. *Hepatology.* 2019; 70(5):1521–1530. DOI: 10.1002/hep.30842.
24. Boursier J, Guillaume M, Leroy V, et al. New sequential combinations of non-invasive fibrosis tests provide an accurate diagnosis of advanced fibrosis in

NAFLD. *J Hepatol.* 2019; 71(2):389–396. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.04.020.

25. Van Dijk AM, Vali Y, Mak AL, et al. Systematic Review with Meta-Analyses: Diagnostic Accuracy of FibroMeter Tests in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Med.* 2021; 10(13):2910. DOI: 10.3390/jcm10132910.

26. Loong TC, Wei JL, Leung JC, et al. Application of the combined FibroMeter vibration-controlled transient elastography algorithm in Chinese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017; 32(7):1363–1369. DOI: 10.1111/jgh.13671.

27. Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A, et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Short Version). *Ultraschall Med.* 2017; 38(4):377–394. DOI: 10.1055/s-0043-103955.

28. Piazzolla VA, Mangia A. Noninvasive Diagnosis of NAFLD and NASH. *Cells.* 2020; 9(4):1005. DOI: 10.3390/cells9041005.

29. Ferraioli G, Tinelli C, Lissandrin R, et al. Ultrasound point shear wave elastography assessment of liver and spleen stiffness: effect of training on repeatability of measurements. *Eur Radiol.* 2014; 24(6):1283–1289. DOI: 10.1007/s00330-014-3140-y.

30. Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A, et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version). *Ultraschall Med.* 2017; 38(4):e16–e47. DOI: 10.1055/s-0043-103952.

31. Jamialahmadi T, Nematy M, Jangjoo A, et al. Measurement of Liver Stiffness with 2D-Shear Wave Elastography (2D-SWE) in Bariatric Surgery Candidates Reveals Acceptable Diagnostic Yield Compared to Liver Biopsy. *Obes Surg.* 2019; 29(8):2585–2592. DOI: 10.1007/s11695-019-03889-2.

32. Rajamani AS, Rammohan A, Sai VVR, et al. Current techniques and future trends in the diagnosis of hepatic steatosis in liver donors: A review *Journal of Liver Transplantation.* 2022; 7:100091. DOI: 10.1016/j.liver.2022.100091.

33. Rastogi R, Gupta S, Garg B, et al. Comparative accuracy of CT, dual-echo MRI and MR spectroscopy for preoperative liver fat quantification in living related liver donors. *Indian J Radiol Imaging.* 2016; 26(1):5–14. DOI: 10.4103/0971-3026.178281.

34. Zhang Y, Wang C, Duanmu Y, et al. Comparison of CT and magnetic resonance mDIXON-Quant sequence in the diagnosis of mild hepatic steatosis. *Br J Radiol.* 2018; 91(1091):20170587. DOI: 10.1259/bjr.20170587.

35. Zhang PP, Choi HH, Ohliger MA. Detection of fatty liver using virtual non-contrast dual-energy CT. *Abdom Radiol (NY).* 2022; 47(6):2046–2056. DOI: 10.1007/s00261-022-03482-9.

36. Zhang YN, Fowler KJ, Hamilton G, et al. Liver fat imaging—a clinical overview of ultrasound, CT, and MR imaging. *Br J Radiol.* 2018; 91(1089):20170959. DOI: 10.1259/bjr.20170959.

37. Lamb P, Sahani DV, Fuentes-Orrego JM, et al. Stratification of patients with liver fibrosis using dual-energy CT. *IEEE Trans Med Imaging.* 2015; 34(3):807–815. DOI: 10.1109/TMI.2014.2353044.

38. Allakhverdieva YaS, Vorob'ev SV, Mineev NI. Modern opportunities of magnetic-resonance technologies in diagnostics of the fatty liver. *Medical news of the North Caucasus.* 2018; 13(4): 695–700. In Russian [Аллахвердиева Я.С., Воробьев С.В., Минеев Н.И. Современные возможности магнитно-резонансных технологий в диагностике ожирения печени. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2018; 13(4):695–700]. DOI: 10.14300/mnnc.2018.13140.

39. Jayakumar S, Middleton MS, Lawitz EJ, et al. Longitudinal correlations between MRE, MRI-PDFF, and liver histology in patients with non-alcoholic steatohepatitis: Analysis of data from a phase II trial of selonsertib. *J Hepatol.* 2019; 70(1):133–141. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.09.024.

40. Caussy C, Reeder SB, Sirlin CB, et al. Noninvasive, Quantitative Assessment of Liver Fat by MRI-PDFF as an Endpoint in NASH Trials. *Hepatology.* 2018; 68(2):763–772. DOI: 10.1002/hep.29797.

41. Gu J, Liu S, Du S, et al. Diagnostic value of MRI-PDFF for hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Eur Radiol.* 2019; 29(7):3564–3573. DOI: 10.1007/s00330-019-06072-4.

42. Tang A, Tan J, Sun M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: MR imaging of liver proton density fat fraction to assess hepatic steatosis. *Radiology.* 2013; 267(2):422–431. DOI: 10.1148/radiol.12120896.

43. Bonekamp S, Tang A, Mashhood A, et al. Spatial distribution of MRI-Determined hepatic proton density fat fraction in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *J Magn Reson Imaging.* 2014; 39(6):1525–1532. DOI: 10.1002/jmri.24321.

44. Yoneda M, Honda Y, Ogawa Y, et al. Comparing the effects of tofogliflozin and pioglitazone in non-alcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus (ToPiND study): a randomized prospective open-label controlled trial. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2021; 9(1):e001990. DOI: 10.1136/bmjdr-2020-001990.

45. Doycheva I, Cui J, Nguyen P, et al. Non-invasive screening of diabetics in primary care for NAFLD and advanced fibrosis by MRI and MRE. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016; 43(1):83–95. DOI: 10.1111/apt.13405.

46. Simchick G, Zhao R, Hamilton G, et al. Spectroscopy-based multi-parametric quantification in subjects with liver iron overload at 1.5T and 3T. *Magn Reson Med.* 2022; 87(2):597–613. DOI: 10.1002/mrm.29021.

47. Sharia MA, Shiryaev GA, Ustyuzhanin DV. Proton Magnetic Resonance Spectroscopy in a Diagnostic

Algorithm in a Patient with Non-alcoholic Fat Liver Disease in an Integrated Approach to Treatment. REJR. 2014; 4(3):91–93. In Russian [Шария М.А., Ширяев Г.А., Устюжанин Д.В. Протонная магнитно-резонансная спектроскопия в диагностическом алгоритме у пациента с неалкогольной жировой болезнью печени при комплексном подходе к лечению. REJR. 2014; 4(3): 91–93].

48. Yokoo T, Serai SD, Pirasteh A, et al. Linearity, Bias, and Precision of Hepatic Proton Density Fat Fraction Measurements by Using MR Imaging: A Meta-Analysis. Radiology. 2018; 286(2):486–498. DOI: 10.1148/radiol.2017170550.

49. Roumans KHM, Lindeboom L, Veeraiyah P, et al. Hepatic saturated fatty acid fraction is associated with de novo lipogenesis and hepatic insulin resistance. Nat. Commun. 2020; 11:1891. DOI: 10.1038/s41467-020-15684-0.

50. Trout AT, Serai S, Mahley AD, et al. Liver Stiffness Measurements with MR Elastography: Agreement and Repeatability across Imaging Systems, Field Strengths, and Pulse Sequences. Radiology. 2016; 281(3):793–804. DOI: 10.1148/radiol.2016160209.

51. Serai SD, Obuchowski NA, Venkatesh SK, et al. Repeatability of MR Elastography of Liver: A Meta-Analysis. Radiology. 2017; 285(1):92–100. DOI: 10.1148/radiol.2017161398.

52. Fitzpatrick E, Dhawan A. Noninvasive biomarkers in non-alcoholic fatty liver disease: current status and a glimpse of the future. World J Gastroenterol. 2014; 20(31):10851–10863. DOI: 10.3748/wjg.v20.i31.10851.

53. Kim BH, Lee JM, Lee YJ, et al. MR elastography for noninvasive assessment of hepatic fibrosis: experience from a tertiary center in Asia. J Magn Reson Imaging. 2011; 34(5):1110–1116. DOI: 10.1002/jmri.22723.

54. Lee SS, Park SH. Radiologic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol. 2014; 20(23):7392–7402. DOI: 10.3748/wjg.v20.i23.7392.

55. Imajo K, Kessoku T, Honda Y, et al. Magnetic Resonance Imaging More Accurately Classifies Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Than Transient Elastography. Gastroenterology. 2016; 150(3):626–637.e7. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.11.048.

Информация об авторах:

Бабенко Алина Юрьевна, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии, Институт медицинского образования, заведующий НИО генетических рисков и персонализированной профилактики, ИЦМУ «Центр персонализированной медицины», главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории диабетологии, Институт эндокринологии, врач-эндокринолог высшей категории, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Лаевская Мария Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии, Институт медицинского образования, старший научный сотрудник научно-исследовательской

лаборатории диабетологии, Институт эндокринологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Мелтонян Ася Робертовна, аспирант кафедры эндокринологии, врач-эндокринолог, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Савченков Юрий Николаевич, к.м.н., ассистент кафедры лучевой диагностики с курсом радиологии, Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования, ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России»;

Труфанов Геннадий Евгеньевич, д.м.н., профессор, заведующий научно-исследовательским отделом лучевой диагностики, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Alina Yu. Babenko, D. M. Sc., Professor, Department of Endocrinology, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre; Head of Research Institute of Genetic Risks and Personalized Prevention, World-Class Research Center for Personalised medicine; Head, Leading Research Scientist, Diabetology Research Laboratory, Institute of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre;

Maria Yu. Laevskaya, MD, Associate Professor, Department of Endocrinology, Institute of Medical Education, Senior Research Scientist, Research Laboratory of Diabetology, Institute of Endocrinology; Almazov National Medical Research Centre;

Asia R. Meltonian, MD, Postgraduate Student, Endocrinologist, Department of Endocrinology, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre;

Yurii N. Savchenkov, MD, Assistant, Department of Radiology, Burnasyan Federal Medical Research Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency;

Gennady Ye. Trufanov, D.M.Sc., Professor, Head, Department of Radiology, Almazov National Medical Research Centre.

КИССПЕПТИНОВЫЙ СИГНАЛИНГ ПРИ НАРУШЕНИИ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С ОЖИРЕНИЕМ

Лискина А. С., Васильева Е. Ю., Зазерская И. Е., Никитина И. Л.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени
В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Лискина Анастасия Сергеевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: anastoz@mail.ru

Статья поступила в редакцию 20.02.2023
и принята к печати 05.04.2023.

Резюме

Актуальность. Нарушения менструального цикла (НМЦ) широко распространены среди девочек подросткового возраста. **Цель.** Изучение уровня кисспептина плазмы крови у девочек-подростков с ожирением и НМЦ. **Материалы и методы.** В исследование включены 80 девочек-подростков с ожирением. 1 группа — с НМЦ, 2 группа — без НМЦ. Включение в группы через 1 год и более после менархе. Лабораторное обследование включало оценку углеводного и липидного обмена, гормональное обследование. **Результаты.** Достоверных различий по SDS ИМТ между группами не выявлено ($p = 0,486$ и $p = 0,459$). Достоверно выше в 1 группе: нарушение толерантности к углеводам (НТУ), гипертриглицеридемия ($p = 0,022$), уровни кисспептина, лютеинизирующего гормона (ЛГ), общего тестостерона, антимюллерова гормона (АМГ), индекса свободных андрогенов (ИСА) ($p = 0,001$, $p = 0,008$, $p = 0,026$, $p = 0,014$, $p = 0,027$ соответственно). Уровень эстрадиола в группе 2 был достоверно выше, чем в группе 1 ($p = 0,012$). По результатам ROC-анализа установлено оптимальное значение уровня кисспептина плазмы крови, равное 53,56 пг/мл. **Заключение.** Пациентки с ожирением и НМЦ имеют достоверно более высокие уровни кисспептина, а также ЛГ, АМГ, тестостерона, чем девочки-подростки с аналогичным по степени тяжести ожирением без НМЦ. Уровень кисспептина плазмы крови 53,56 пг/мл может быть использован в качестве нового диагностического критерия для прогнозирования риска НМЦ у девочек с ожирением. Пациентки с ожирением и НМЦ достоверно чаще имеют НТУ и гипертриглицеридемию по сравнению с пациентками с ожирением без НМЦ.

Ключевые слова: девочки-подростки, кисспептин, менструальный цикл, нарушение менструального цикла, ожирение.

Для цитирования: Лискина А.С., Васильева Е.Ю., Зазерская И.Е., Никитина И.Л. Кисспептиновый сигналинг при нарушении менструального цикла у девочек-подростков с ожирением. Трансляционная медицина. 2023;10(3):154-165. DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-3-154-165.

KISSPEPTIN SIGNALING IN MENSTRUAL DISORDERS IN OBESE ADOLESCENT GIRLS

Anastasia S. Liskina, Elena Yu. Vasilieva, Irina E. Zazerskaya,
Irina L. Nikitina

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Anastasia S. Liskina,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: anastoz@mail.ru

Received 20 February 2023; accepted
05 April 2023.

Abstract

Background. Menstrual cycle disorders (MCD) are common among adolescent girls. **Objective.** To study the level of plasma kisspeptin in adolescent girls with obesity and MCD. **Design and methods.** The study included 80 adolescent girls with obesity. Group 1 — with MCD, group 2 — without MCD. Inclusion in groups 1 year or more after menarche. Laboratory examination included assessment of carbohydrate and lipid metabolism, hormonal examination. **Results.** There were no significant differences in SDS BMI between the groups ($p = 0.486$ and $p = 0.459$). Significantly higher in group 1: impaired carbohydrate tolerance (NTU), hypertriglyceridemia ($p = 0.022$), levels of kisspeptin, luteinizing hormone (LH), total testosterone, anti-muller hormone (AMH), free androgen index (ISA) ($p = 0.001$, $p = 0.008$, $p = 0.026$, $p = 0.014$, $p = 0.027$, respectively). The estradiol level in group 2 was significantly higher than in group 1 ($p = 0.012$). According to the results of the ROC analysis, the optimal value of the plasma kisspeptin level was found to be 53.56 pg/ml. **Conclusion.** Obese and MCD patients have significantly higher levels of kisspeptin, as well as LH, AMH, and testosterone than adolescent girls with similar severity of obesity without MCD. The plasma kisspeptin level is 53.56 pg/ml. It can be used as a new diagnostic criterion for predicting the risk of MCD in obese girls. Obese and MCD patients are significantly more likely to have NTU and hypertriglyceridemia compared to obese patients without MCD.

Key words: adolescent girls, kisspeptin, menstrual cycle, menstrual cycle disorder, obesity.

For citation: Liskina AS, Vasilieva EYu, Zazerskaya IE, Nikitina IL. Kisspeptin signaling in menstrual disorders in obese adolescent girls. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2023;10(3):154-165. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-3-154-165.

Список сокращений: АМГ — антимюллеров гормон, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ГГГ-ось — гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось, ГнРГ — гонадотропин-рилизинг гормон, ГСПГ — глобулин, связывающий половые гормоны, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ИСА — индекс свободных андрогенов, ЛГ — лютеинизирующий гормон, МЦ — менструальный цикл, НМЦ — нарушение менструального цикла, НГТ — нарушение гликемии натощак, НТУ — нарушение толерантности к углеводам, ОГТТ — оральная глюкозотолерантная

тест, СПКЯ — синдром поликистозных яичников, Т4 св. — свободный тироксин, ТТГ — тиреотропный гормон, ФСГ — фолликулостимулирующий гормон, НОМА-IR — Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, SDS — Standart Deviation Score.

Введение

Совокупность физиологических процессов в организме ребенка, приводящих к полной соматической, психологической и половой зрелости, определяют как половое развитие или созревание. Репродуктивная система человека играет ключе-

вую роль в обеспечении фертильности и поддержании вида. Убедительное количество эпидемиологических данных свидетельствуют о том, что нарушения полового созревания становятся все более частыми, лежащие в основе механизмы остаются в значительной степени неизвестными, но растущая распространенность нарушений полового созревания в сочетании с различными формами избыточности питания является основанием для продолжения исследований в этом направлении [1, 2].

Половое созревание находится под контролем сложных регуляторных сетей, которые воздействуют на центры мозга, управляющие репродуктивной осью [3]. Эти сети чувствительны к более ранним событиям, таким как дифференциация полов в мозге, и динамически регулируются множеством гормональных факторов и сигналов окружающей среды, которые необходимы для точной настройки темпа полового созревания [4].

В настоящее время хорошо изучены механизмы регуляторной активности отделов гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси (ГГГ-оси), активация и реактивация которых приводит к последовательной смене стадий полового развития. С нейробиологической точки зрения отличительной чертой начала полового созревания является усиление нейросекреторной активности нейронов гонадотропин-рилизинг гормонов (ГнРГ) в базальном переднем мозге, что, в свою очередь, максимально активирует гонадотропную ось для полного созревания гонад. Эпизодическая секреция ГнРГ является обязательной для правильной стимуляции высвобождения гонадотропина, она осуществляется путем взаимодействия между широким спектром возбуждающих и тормозных афферентов, выступающих в качестве генераторов импульса гонадолиберина [3, 5]. Пубертатные изменения пульсирующей секреции гонадолиберина вызваны согласованными модификациями

транссинаптических и глиальных входов в нейронную сеть гонадолиберина, что в итоге приводит к запуску полового созревания. Хотя природа такой сети нейрональных передатчиков была частично выяснена в последние годы, наше понимание всего набора регуляторных сигналов, которые проецируются на нейроны ГнРГ, а также их эффектов и основных механизмов действия остается неполным. Точно так же молекулярные механизмы, посредством которых эти сигналы интегрируются на уровне нейронов ГнРГ для определения конкретных паттернов пульсирующей секреции, все еще плохо изучены. Изучение регуляторных процессов, определяющих пубертатную реактивацию ГГГ-оси, продолжается.

Исследования, проведенные в течение последнего десятилетия, существенно расширили понимание нейроэндокринных и молекулярных механизмов, управляющих наступлением полового созревания [6]. Одним из важных открытий последнего десятилетия явилась разработка новой концепции старта пубертата [7, 8]. Всего десять лет назад открытие облигатной роли кисспептина в половом созревании человека произвело революцию в современном понимании нейроэндокринной регуляции репродукции человека. Кисспептин, гипоталамический пептид, кодируемый геном Kiss-1, является новым нейромодулятором, который действует выше ГГГ-оси и чувствителен к обратной связи с половыми стероидами и метаболическим сигналам. Секреция ГнРГ в гипоталамусе человека регулируется кисспептином и его рецептором, а также разрешающими или противоположными сигналами, опосредованными нейрокинином В и динорфином, действующими на их соответствующие рецепторы. Эти три супра-гонадотропин регулятора составляют систему нейронов кисспептина, нейрокина В и динорфина (KNDy) и играют ключевую роль в наступлении и прогрессировании пубертата [9, 10].

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп

Table 1. Characteristics of the studied groups

172-185	Количество пациентов n (количество человек)	Стадия полового развития по Таннер	SDS ИМТ	Возраст на момент старта менархе, $M \pm m$, лет	Возраст на момент включения в исследование, $M \pm m$, лет
Группа 1	40	IV	+ 2 и > SDS	11,8 $\pm$ 1,59	15,4 $\pm$ 1,46
Группа 2	40	IV	+2 и > SDS	11,7 $\pm$ 1,31	15,2 $\pm$ 1,67
p*			(p=0,459)	(p=0,810)	(p=0,722)

Примечание: p* — среднее значение, сравнение между группами

Многие экспериментальные исследования, проведенные на грызунах, показали, что система Kiss-1 очень восприимчива к изменениям энергетического баланса и реагирует на стимулирующее действие лептина [11]. Состояние отрицательного энергетического баланса и связанные с ним метаболические нарушения подавляют гипоталамическую экспрессию гена Kiss-1. Некоторые исследования показали, что ожирение увеличивает выработку и экспрессию генов Kiss-1, в то время как другие исследования не обнаружили никаких изменений или даже выявили снижение экспрессии гена Kiss-1 среди лиц с ожирением [12, 13]. Состояние нарушенного энергетического гомеостаза и метаболического расстройства должно значительно ухудшить экспрессию гена Kiss-1 и изменить чувствительность оси ГнРГ к стимуляции лептином. Однако не было достигнуто общего согласия относительно того, как ожирение влияет на функцию лептина и кисспептина в репродуктивной системе. Поэтому целью данного исследования явилось изучение изменения уровня кисспептина плазмы крови у девочек-подростков с ожирением [14]. Правильное становление овуляторного МЦ в процессе полового созревания девочки-подростка является важнейшим и завершающим этапом развития женской репродуктивной системы. Учитывая возрастающее количество пациенток, обращающихся по поводу различных вариантов НМЦ, представилось актуальным и практически значимым проведение аналитического исследования для уточнения ассоциации НМЦ с метаболическими, гормональными и регуляторными кисспептиновыми механизмами [15].

Материалы и методы

В исследование были включены 80 девочек подросткового возраста с ожирением. Ожирение было диагностировано при значениях индекса массы тела (ИМТ) более 2 стандартных отклонений Standart Deviation Score (SDS). У всех пациенток степень полового созревания по шкале Tanner была равна IV. В группу 1 вошли 40 пациенток, которые имели НМЦ, в группу 2 вошли 40 пациенток, имевших регулярный МЦ (табл. 1).

Критерием включения в группу 1 было наличие НМЦ, а именно: МЦ длительностью больше 35 дней, отсутствие менструаций в течение 6 месяцев. Критерием включения в группу 2 было отсутствие нарушений МЦ. Критериями исключения для обеих групп являлось наличие хронических заболеваний в стадии декомпенсации, аномалий строения половых органов, очевидных эндокринных нарушений (гипотиреоз, синдром Кушинга, врожденная дисфункция коры надпочечников, гор-

монально активные образования надпочечников, декомпенсированный сахарный диабет 1 типа, пролактин-секретирующие аденомы гипофиза). Включение в исследование для обеих групп проводилось не ранее, чем через 12 месяцев от менархе.

Пациенткам проводили измерение роста, веса, расчет ИМТ. Проводился сбор наследственного анамнеза, анамнеза жизни, анализ данных дневников МЦ, стандартное клиническое обследование.

Лабораторное обследование включало оценку метаболических и гормональных параметров. Был определен уровень глюкозы и инсулина плазмы крови утром натощак, проведен стандартный оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ), рассчитан индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR). Для оценки показателей липидного обмена было определено содержание общего холестерина, триглицеридов, лептина. При оценке гормонального профиля определялся уровень тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина, пролактина, антимюллерова гормона (АМГ). Определяли сывороточные уровни 17(ОН) прогестерона, глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), общего тестостерона, выполнен расчет индекса свободных андрогенов (ИСА) по формуле: (общий тестостерон/ГСПГ) * 100 %. Определение уровня гонадотропных гормонов, лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола проведено с учетом фазы МЦ. Концентрацию кисспептина в плазме крови определяли с помощью иммуноферментного анализа с использованием набора Elisa для Kisspeptin 1 (KISS1) (CEC559Hu) (Cloud-Clone Corp) методом иммуноферментного конкурентного ингибирования. Методы определения других лабораторных показателей представлены в таблице 2.

Для статистического анализа полученных данных применялись методы параметрической и непараметрической статистики с использованием следующих видов анализа: попарное сравнение с использованием критерия Манна-Уитни, корреляционный анализ с применением критерия корреляции Пирсона. Оценка дискриминационных свойств уровня кисспептина в плазме крови при дифференцировке девочек-подростков с ожирением и НМЦ и девочек-подростков с ожирением без НМЦ была проведена с использованием ROC-анализа с определением AUC под кривой (данные представлены в виде медианы с расчетом доверительного интервала (ДИ) колебания значений). Различия были признаны статистически значимыми при вероятности ошибки менее 5 % ($p < 0,05$). Для анализа данных использовалось программное обеспечение jamovi 1.0.7.0. [16].

Таблица 2. Методики обследования пациенток в исследуемых группах

Table 2. Methods of examination of patients in the study groups

Исследуемый параметр, ед.измерения	Количество проб (n*)	Референтный интервал	Метод определения	Анализатор
Оценка параметров углеводного обмена				
гликемия натощак, ммоль/л	n=80	3,89–5,5	глюкозоксидазный метод	Abbott Architect 8000
ОГТТ**, ммоль/л	n=80	3,89–7,8	глюкозоксидазный метод	Abbott Architect 8000
Инсулин, пмоль/л	n=80	17,8–173,0	иммуноферментный метод	Roche Diagnostics Cobas e411
Оценка параметров липидного обмена				
Общий холестерин, ммоль/л	n=80	2,96–5,17	иммуноферментный метод	Roche Diagnostics Cobas Integra 400
Триглицериды, ммоль/л	n=80	0,00–1,69	иммуноферментный метод	Roche Diagnostics Cobas Integra 400
Лептин, нг/мл	n=80	-	иммуноферментный метод	ручной планшетный метод
Оценка гормонального статуса				
ТТГ***, мМЕ/л	n=80	0.350–4.940	иммунохемилюминесцентный метод	Abbott Architect 2000
свободный Т4, пмоль/л	n=80	9.0–19.0	иммунохемилюминесцентный метод	Abbott Architect 2000
ЛГ****, мМЕ/мл	n=80	2,4–12,6	хемилюминесцентный метод	Cobas E 601
ФСГ*****, мМЕ/мл	n=80	3,5–12,5	хемилюминесцентный метод	Cobas E 601
эстрадиол, пг/мл	n=80	12,4–233	хемилюминесцентный метод	Cobas E 601
пролактин, нг/мл	n=80	4.79–23.30	хемилюминесцентный метод	Cobas E 601
Кисспептин, пг/мл	n=80	-	иммуноферментный метод	
Оценка уровня андрогенов				
общий тестостерон, нмоль/л	n=80	0.29–1.67	хемилюминесцентный метод	Cobas E 601
ГСПГ*****, нмоль/л	n=80	30.30–177.00	хемилюминесцентный метод	Cobas E 601
17(ОН)прогестерон, нг/мл	n=80	0,1–0,68	иммуноферментный анализ	ручной планшетный метод
АМГ*****, нг/мл	n=80	-	иммунохимический метод	Bectan Access

Примечание: n* — количество проб, ОГТТ** — оральный глюкозотолерантный тест; ТТГ*** — тиреотропный гормон; ЛГ**** — лютеинизирующий гормон; ФСГ***** — фолликулостимулирующий гормон; ГСПГ***** — глобулин, связывающий половые гормоны; АМГ***** — антимюллеров гормон.

Результаты

Средний возраст пациенток на момент включения в исследование в группе 1 составил $15,4 \pm 1,46$ года, в группе 2 — $15,2 \pm 1,67$ года. Средний возраст менархе у девочек-подростков группы 1 составил $11,8 \pm 1,59$ года, группы 2 — $11,7 \pm 1,31$ года. По возрасту на момент включения в исследование, а также возрасту менархе пациентки обеих групп были сопоставимы ($p = 0,722$ и $p = 0,810$ соответственно). Оказалось, что НМЦ у пациенток группы 1 в 53 % случаев представлено олигоменореей, в 47 % случаев — вторичной аменореей.

Был проведен сравнительный анализ распределения по тяжести ожирения у пациенток исследуемых групп. Среднее значение SDS ИМТ в группе 1 составило $2,9 \pm 0,69$, в группе 2 среднее значение SDS ИМТ составило $3,08 \pm 0,82$. По SDS ИМТ пациентки не имели значимых различий ($p = 0,459$). Распределение пациенток по степени ожирения представлено на рисунке 1. Как следует из рисунка, статистически значимых различий в распределении по степени ожирения у пациенток обеих групп выявлено не было ($p = 0,486$). 70 % пациенток в группе 1 имели ожирение I и II степени, 25 % —

Таблица 3. Качественный сравнительный анализ представленности нарушения углеводного и липидного обмена в исследуемых группах

Table 3. Qualitative comparative analysis of the prevalence of carbohydrate and lipid metabolism disorders in the study groups

Представленность признака	Группа 1	Группа 2	Критерий Хи-квадрат	p**
НТУ*, встречаемость признака (%)	15 %	2,5 %	X ² =2,44	p=0,048
Гипертриглицеридемия, встречаемость признака (%)	37,5 %	15 %	X ² =5,23	p=0,022

Примечание: НТУ* — нарушение толерантности к углеводам; p** — различия по исследуемому параметру.

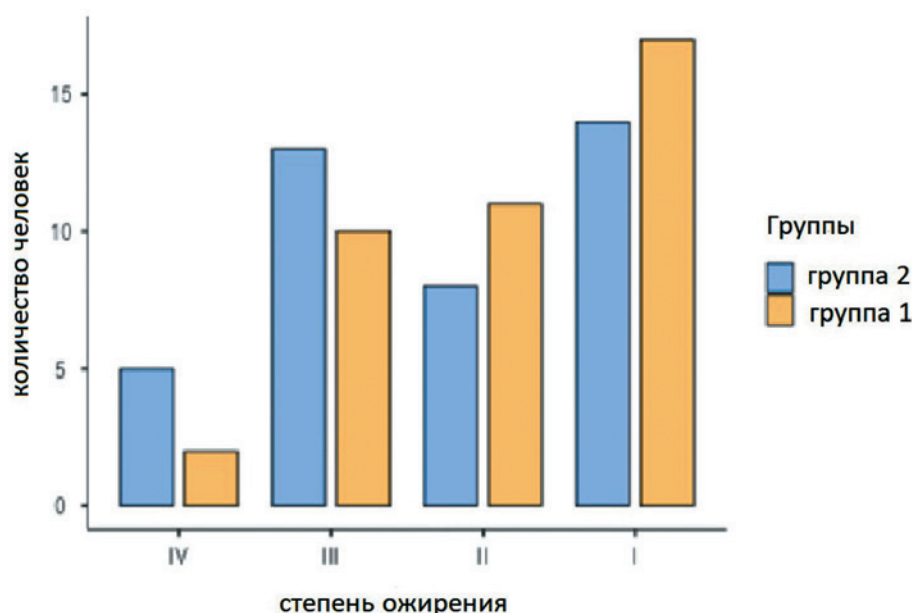


Рис 1. Распределение пациенток по степени ожирения в исследуемых группах, различия недостоверны ($p=0,486$)

Figure 1. Distribution of patients according to the degree of obesity in the study groups, the differences are not significant ($p=0,486$)

III степени и 5 % — ожирение IV степени. В группе 2 ожирение было представлено в 55 % случаев I и II степенью, в 32 % — III степенью и в 13 % — IV степенью.

На первом этапе проведена оценка параметров углеводного обмена. Достоверных различий в значениях инсулина плазмы крови натощак, по уров-

ню гликемии натощак и после углеводной нагрузки, индексу инсулинорезистентности HOMA-IR получено не было ($p = 0,135$, $p = 0,450$, $p = 0,142$, $p = 0,392$ соответственно). Цифровые значения представлены в таблице 3. В группе 1 отмечалось большее количество пациенток, имеющих нарушение толерантности к углеводам (НТУ),

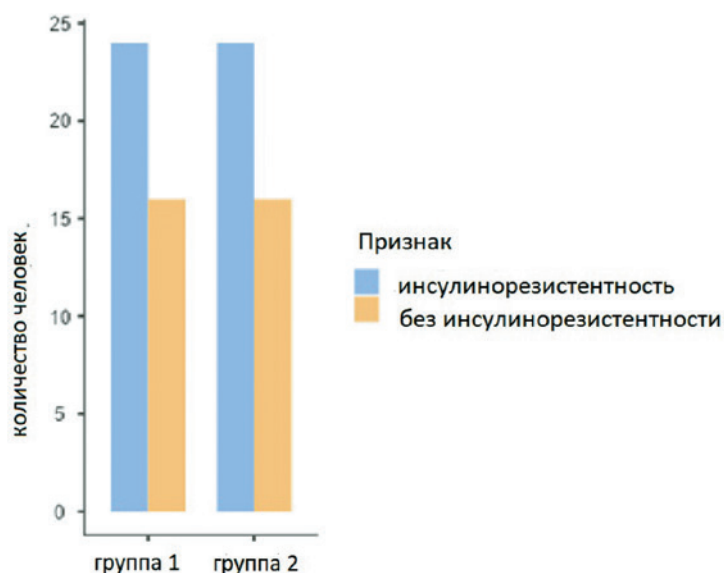


Рис. 2. Выраженность инсулинорезистентности в исследуемых группах, различия недостоверны ($p=1,000$)

Figure 2. The severity of insulin resistance in the study groups, the differences are not significant ($p=1,000$)

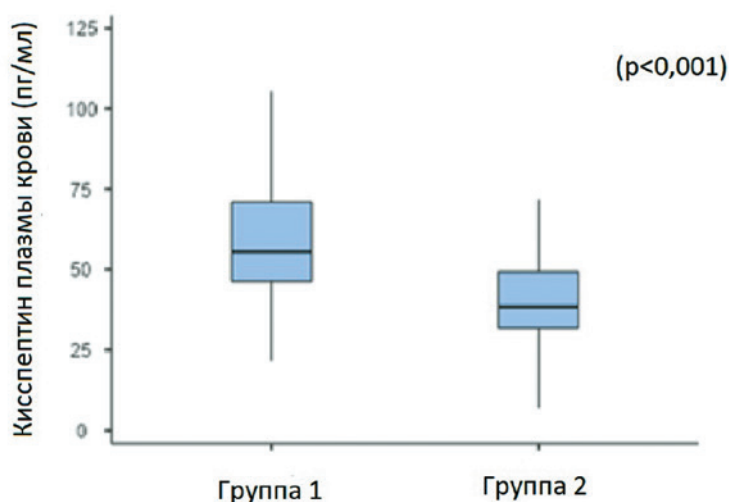


Рис. 3. Различия по уровню кисспептина плазмы крови в исследуемых группах, различия достоверны ($p=0,001$)

Figure 3. Differences in the blood plasma kisspeptin level in the studied groups, the differences are significant ($p=0.001$)

по сравнению с группой 2 (15 % в группе 1 против 2,5 % в группе 2, $p = 0,048$) (табл. 4). При этом инсулинорезистентность отмечалась более чем у половины пациенток в каждой из исследуемых групп (в группе 1 — 60 %, в группе 2 — 60 %), при отсутствии достоверных различий между ними ($p = 1,00$) (рис. 2).

При оценке параметров липидного обмена наиболее значимые изменения были получены по уровню триглицеридов. Значения триглицеридов, а также частота гипертриглицеридемии были статистически значимо выше в группе 1 по сравнению с группой 2 ($p = 0,037$ и $p = 0,022$ соответственно). Количество девочек, имевших гипертриглицеридемию, было значимо больше в группе 1 по сравнению с группой 2 (37,5 % в группе 1 против 15 % в группе 2, $p = 0,022$). При этом уровни лептина и общего холестерина в обеих группах были представлены сопоставимо и не имели достоверных различий ($p = 0,189$ и $p = 0,086$ соответственно).

По результатам оценки гормонального профиля получены следующие данные. Уровни ЛГ, общего тестостерона, АМГ, а также ИСА были достоверно выше у пациенток в группе 1, чем в группе 2 ($p = 0,008$, $p = 0,026$, $p = 0,014$, $p = 0,027$ соответственно). Напротив, уровень эстрадиола в группе 2 был достоверно выше, чем таковой в группе 1 ($p = 0,012$). Достоверных различий в уровнях ТТГ,

св. Т4, 17(ОН) прогестерона, ГСПГ, ФСГ, пролактина в исследуемых группах не получено.

Сравнительный анализ уровней киспептина плазмы крови в исследуемых группах представлен на рисунках 3 и 4. Как следует из рисунка 3, уровень киспептина в группе 1 был достоверно выше, чем в группе 2 ($p = 0,001$). Медиана значений киспептина плазмы крови в группе 1 составила 55,4 пг/мл, в группе 2 — 38,3 пг/мл соответственно. По результатам ROC-анализа площадь под кривой AUC составила 0,772 (95 % ДИ: 0,669–0,875). Оптимальным значением, обеспечивающим баланс между чувствительностью (55 %) и специфичностью (87,5 %), явился уровень киспептина плазмы крови, равный 53,56 пг/мл.

Для оценки взаимосвязи киспептина с гормональными и метаболическими параметрами проведен корреляционный анализ. Были установлены прямые корреляции между уровнем киспептина плазмы крови и уровнем общего тестостерона ($p = 0,024$) (рис. 5), ИСА ($p = 0,001$) (рис. 6), 17(ОН) прогестерона ($p = 0,048$) (рис. 7). Также отмечалась обратная корреляция между уровнем киспептина плазмы крови и ГСПГ ($p = 0,045$) (рис. 8).

Обсуждение

При планировании исследования проводилось клиническое наблюдение за фактом НМЦ у раз-

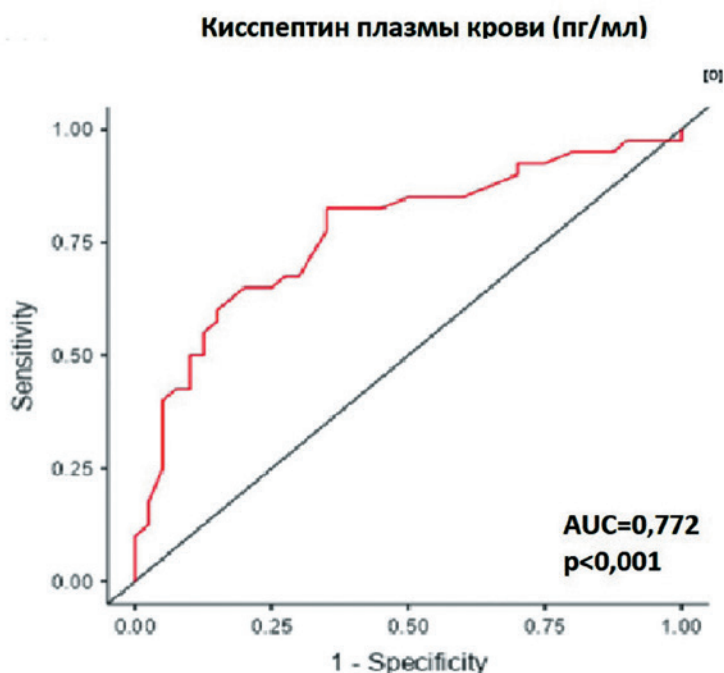


Рис. 4. ROC-анализ уровня киспептина плазмы крови в исследуемых группах

Figure. 4. ROC-analysis of the blood plasma kisspeptin level in the studied groups

личных девочек-подростков пубертатного возраста. Нами было сделано наблюдение, что НМЦ практически не встречались у девочек-подростков с нормальной массой тела. НМЦ были ассоциированы с очевидными эндокринными нарушениями, хроническими заболеваниями в стадии декомпенсации, аномалиями строения половых органов. Это обусловило набор пациенток среди девочек, имеющих ожирение. Однако при сравнительном анализе включенных в данное исследование де-

вочек-подростков с ожирением не было получено достоверных различий по значениям ИМТ, SDS ИМТ, степени ожирения. Следовательно, сам факт ожирения не оказывал влияния на наличие НМЦ. Дальнейший поиск был сосредоточен на изучении других вероятных причин и механизмов НМЦ.

Полученные нами результаты показали, что девочки-подростки с ожирением и НМЦ достоверно чаще имели НТУ и гипертриглицеридемию по сравнению со сверстницами с ожирением

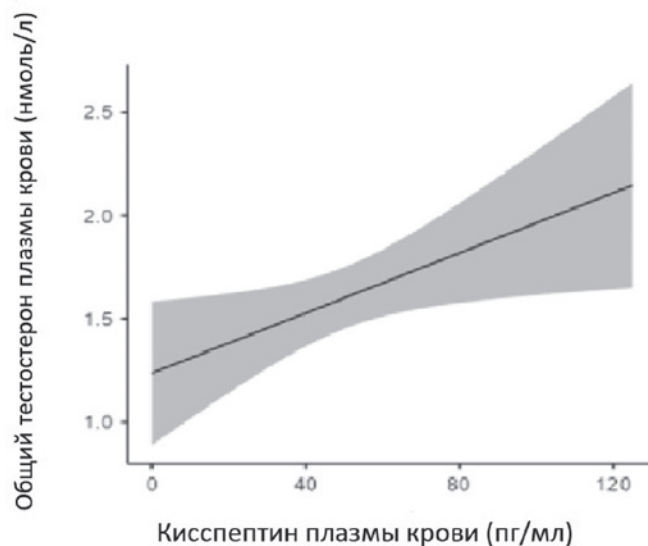


Рис. 5. Взаимосвязь между уровнем kissпептина и общим тестостероном плазмы крови ($p=0,024$)

Figure 5. Relationship between the kisspeptin level and total testosterone in blood plasma ($p=0.024$)

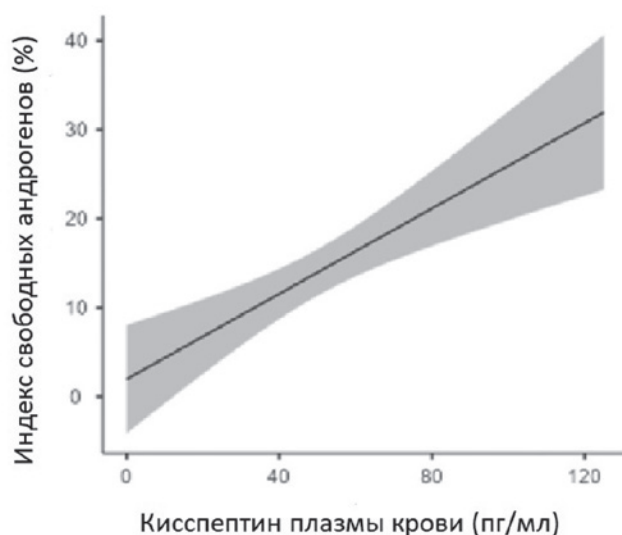


Рис. 6. Взаимосвязь между уровнем kissпептина плазмы крови и индексом свободных андрогенов ($p=0,001$)

Figure 6. Correlation between the blood plasma level kisspeptin and the index of free androgens ($p=0.001$)

и без НМЦ. Установлено, что значения уровня ЛГ, общего тестостерона, ИСА, АМГ были значительно выше в группе девочек-подростков с ожирением и НМЦ. И, напротив, уровень эстрадиола был

существенно выше в группе девочек с ожирением без НМЦ.

В Международном консорциуме по диагностике синдрома поликистозных яичников (СПКЯ)

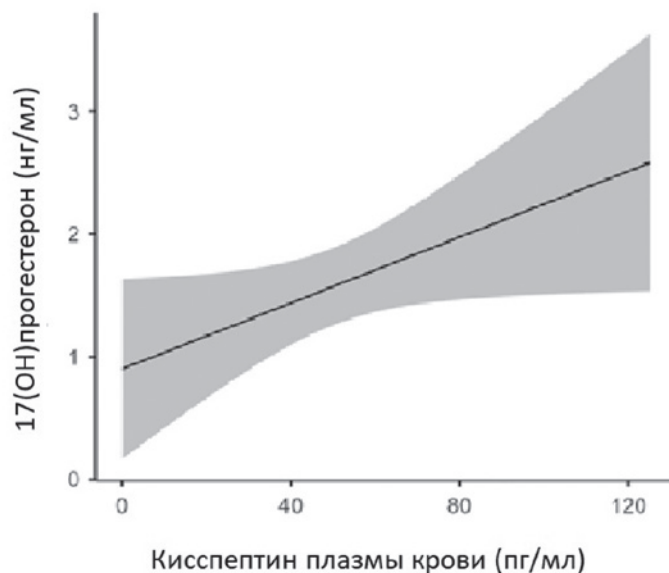


Рис. 7. Взаимосвязь между уровнем киссептина и 17(ОН) прогестерона плазмы крови ($p=0,048$)

Figure 7. Correlation between the kisspeptin level and 17(OH) progesterone in blood plasma ($p=0.048$)

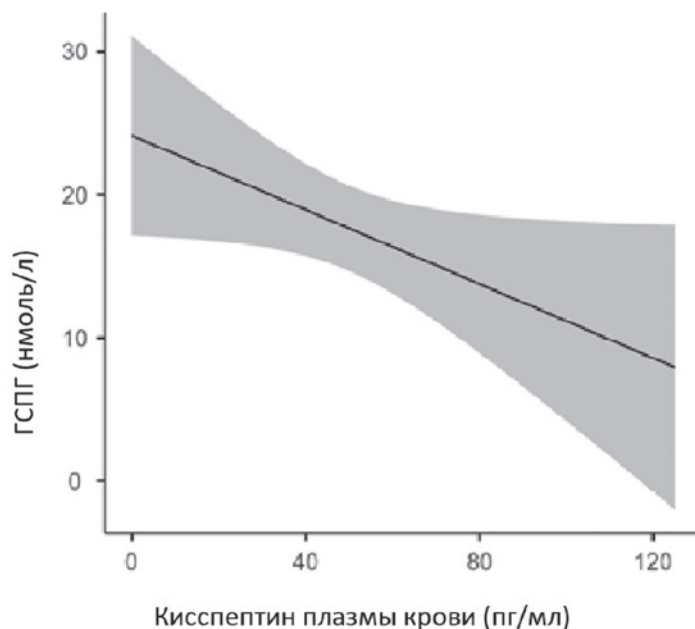


Рис. 8. Взаимосвязь между уровнем киссептина и глобулином, связывающим половые гормоны плазмы крови ($p=0,045$)

Figure 8. Relationship between the kisspeptin level and sex hormone-binding globulin in blood plasma ($p=0.045$)

в подростковом возрасте выделены лабораторные и клинические признаки гиперандрогенемии [17]. В проведенном нами исследовании в группе девочек-подростков с ожирением и НМЦ отмечалось повышение уровня андрогенов за счет ИСА при повышенном уровне ЛГ и более низком уровне эстрадиола. Это позволило предположить, что в данной группе имеют место предикторы СПКЯ в подростковом возрасте. Диагностика СПКЯ в подростковом возрасте до настоящего времени вызывает много вопросов и является предметом активных дискуссий. Диагностические критерии, характерные для взрослых женщин, не в полной мере могут быть применены для диагностики СПКЯ у подростков, так как ряд этих состояний может быть вариантом физиологического развития девочек подросткового возраста.

Нейроэндокринные механизмы надгипоталамической регуляции становления репродуктивной функции продолжают представлять высокий исследовательский интерес. Так, кисспептин, как один из основных участников нейропептидной регуляции, продолжает активно изучаться [18]. Представилось интересным исследовать как плазменный уровень кисспептина в ассоциации с НМЦ, так и взаимосвязи уровня кисспептина с другими изучаемыми нами гормональными и метаболическими параметрами. В проведенном нами исследовании получены данные о статистически значимом более высоком уровне кисспептина плазмы крови в группе девочек-подростков с ожирением и НМЦ, чем в группе девочек-подростков с ожирением без НМЦ. Более того, уровень кисспептина имел прямую корреляцию с уровнем общего тестостерона, ИСА, 17(ОН)прогестерона и обратную — с уровнем ГСПГ. Было найдено оптимальное значение кисспептина плазмы крови, которое может быть использовано в качестве нового диагностического критерия для прогнозирования риска НМЦ у девочек-подростков с ожирением. Таким образом, можно констатировать, что полученные данные свидетельствуют о существенном повышении уровня кисспептина плазмы крови при патологии полового развития девочек. Ранее подобные данные были получены в работах в отношении подростков мужского пола, где также было подтверждено существенное повышение уровня кисспептина плазмы крови при отсутствии старта пубертата у мальчиков подросткового возраста в декретированные сроки [19]. Таким образом, полученные нами данные в группе девочек-подростков подтвердили значительное повышение уровня кисспептинов плазмы крови в случае патологии полового развития, представленной НМЦ.

Заключение

Пациентки с ожирением и НМЦ имеют достоверно более высокие уровни кисспептина, а также ЛГ, АМГ, тестостерона плазмы крови, чем девочки-подростки с аналогичным по степени тяжести ожирением без НМЦ. Уровень кисспептина плазмы крови 53,56 пг/мл может быть использован в качестве нового диагностического критерия для прогнозирования риска НМЦ у девочек-подростков с ожирением. Девочки-подростки с ожирением и НМЦ достоверно чаще имеют нарушенную толерантность к углеводам и гипертриглицеридемию по сравнению со сверстницами с аналогичным по степени тяжести ожирением без НМЦ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Источник финансирования / Source of funding

Государственное задание номер 2021-42 «Разработка нового лекарственного препарата для лечения мужского гипогонадизма» Научно-исследовательской лаборатории детской эндокринологии Института эндокринологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. / State task number 2021-42 “Development of a new drug for the treatment of male hypogonadism” of the Research Laboratory of Pediatric Endocrinology of the Institute of Endocrinology, Federal Almazov National Medical Research Center, Saint-Petersburg, Russia.

Список литературы / References

1. Navarro VM. Metabolic regulation of kisspeptin — the link between energy balance and reproduction. *Nat Rev Endocrinol.* 2020; 16(8):407–420. DOI: 10.1038/s41574-020-0363-7.
2. Committee opinion no. 605: primary ovarian insufficiency in adolescents and young women. *Obstet Gynecol.* 2014; 124(1):193–197. DOI: 10.1097/01.AOG.0000451757.51964.98.
3. Tena-Sempere M. Kisspeptin signaling in the brain: recent developments and future challenges. *Mol Cell Endocrinol.* 2010; 314(2):164–169. DOI: 10.1016/j.mce.2009.05.004.
4. Avendaño MS, Vazquez MJ, Tena-Sempere M. Disentangling puberty: novel neuroendocrine pathways and mechanisms for the control of mammalian puberty. *Hum Reprod Update.* 2017; 23(6):737–763. DOI: 10.1093/humupd/dmx025.

5. Abreu AP, Kaiser UB. Pubertal development and regulation. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; 4(3):254–264. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00418-0.
6. Acevedo-Rodriguez A, Kauffman AS, Cherrington BD, et al. Emerging insights into hypothalamic-pituitary-gonadal axis regulation and interaction with stress signalling. *J Neuroendocrinol.* 2018; 30(10):e12590. DOI: 10.1111/jne.12590.
7. Lomniczi A, Ojeda SR. The Emerging Role of Epigenetics in the Regulation of Female Puberty. *Endocr Dev.* 2016; 29:1–16. DOI: 10.1159/000438840.
8. Nikitina IL, Bayramov AA, Khoduleva YN, et al. Kisspeptins in physiology and pathology of sex development — new diagnostic and therapeutic approaches. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2014; 12(4):3–12. In Russian [Никитина И.Л., Байрамов А.А., Ходулева Ю.Н. и др. Кисспептины в физиологии и патологии полового развития — новые диагностические и терапевтические возможности. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2014; 12(4):3–12]. DOI: 10.17816/RCF1243-12.
9. Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; 4(3):265–274. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00380-0.
10. Trevisan CM, Montagna E, de Oliveira R, et al. Kisspeptin/GPR54 System: What Do We Know About Its Role in Human Reproduction? *Cell Physiol Biochem.* 2018; 49(4):1259–1276. DOI: 10.1159/000493406.
11. Uenoyama Y, Inoue N, Maeda KI, et al. The roles of kisspeptin in the mechanism underlying reproductive functions in mammals. *J Reprod Dev.* 2018; 64(6):469–476. DOI: 10.1262/jrd.2018-110.
12. Vazquez MJ, Velasco I, Tena-Sempere M. Novel mechanisms for the metabolic control of puberty: implications for pubertal alterations in early-onset obesity and malnutrition. *J Endocrinol.* 2019; 242(2):R51–R65. DOI: 10.1530/JOE-19-0223.
13. Perdices-Lopez C, Avendaño MS, Barroso A, et al. Connecting nutritional deprivation and pubertal inhibition via GRK2-mediated repression of kisspeptin actions in GnRH neurons. *Metabolism.* 2022; 129:155141. DOI: 10.1016/j.metabol.2022.155141.
14. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS, et al. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018; 143(3):393–408. DOI: 10.1002/ijgo.12666.
15. Bhide P, Pundir J, Homburg R, et al. Biomarkers of ovarian reserve in childhood and adolescence: A systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019; 98(5):563–572. DOI: 10.1111/aogs.13574.
16. Navarro DJ, Foxcroft DR. Learning statistics with jamovi: a tutorial for psychology students and other beginners. 2022. (Version 0.75) DOI: 10.24384/hgc3-7p15.
17. Ibáñez L, Oberfield SE, Witchel S, et al. An International Consortium Update: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence. *Horm Res Paediatr.* 2017; 88(6):371–395. DOI: 10.1159/000479371.
18. Manfredi-Lozano M, Roa J, Tena-Sempere M. Connecting metabolism and gonadal function: Novel central neuropeptide pathways involved in the metabolic control of puberty and fertility. *Front Neuroendocrinol.* 2018; 48:37–49. DOI: 10.1016/j.yfrne.2017.07.008.
19. Nikitina IL, Yuchlina YuN, Vasileva EY, et al. Kisspeptin regulation of male sex development: possibilities of diagnosis and treatment of delayed puberty and hypogonadotropic hypogonadism. *Problems of Endocrinology.* 2018; 64(5):280–285. In Russian [Никитина И.Л., Юхлина Ю.Н., Васильева Е.Ю. и др. Кисспептиновые механизмы регуляции полового развития мальчиков: потенциал диагностики и терапии при задержке старта пубертата и гипогонадотропном гипогонадизме. *Проблемы эндокринологии.* 2018; 64(5):280–285]. DOI: 10.14341/probl9360.

Информация об авторах:

Лискина Анастасия Сергеевна, ассистент кафедры детских болезней с клиникой лечебного факультета ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; Васильева Елена Юрьевна, заведующий Центральной клинико-диагностической лабораторией ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; Зазерская Ирина Евгеньевна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; Никитина Ирина Леоровна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Anastasia S. Liskina, Assistant of the Department of Children's Diseases with a clinic of the Faculty of Medicine, Almazov National Medical Research Centre; Elena Yu. Vasilieva, Head of the Central Clinical Diagnostic Laboratory, Almazov National Medical Research Centre; Irina E. Zazerskaya, D.M.Sc., Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology with Clinic, Almazov National Medical Research Centre; Irina L. Nikitina, D.M.Sc., Professor, Head of the Department of Children's Diseases with Clinic, Almazov National Medical Research Centre.

СЛУЧАЙ ВАЗОСПАСТИЧЕСКОЙ СТЕНОКАРДИИ ВСЛЕДСТВИЕ ДЕСТРУКТИВНОГО ТИРЕОТОКСИКОЗА У ПАЦИЕНТА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Циберкин А. И., Сазонова Ю. В., Симоненко М. А., Федотов П. А.,
Юдина О. В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный
медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Циберкин Александр Иванович,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: tsibern1@gmail.com

Статья поступила в редакцию 13.05.2023
и принята к печати 09.06.2023.

Резюме

В настоящей работе мы описали клинический случай возникновения вазоспастической стенокардии на фоне развития тиреотоксикоза вследствие применения рентгеноконтрастных йодсодержащих веществ.

У пациента 48 лет с болезнью коронарных артерий трансплантированного сердца и достигнутой полной реваскуляризацией после стентирования бассейна передней межжелудочковой артерии возникли и сохранялись эпизоды элевации ST в ночные часы по типу стенокардии Принцметала в отведениях, характеризующих потенциалы передне-перегородочной (V1–V3), передней (V4–V5), боковой (V6, I), нижне-диафрагмальной (III, aVF) стенки левого желудочка вне связи с физической нагрузкой, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию блокаторами кальциевых каналов и нитратами. При обследовании был выявлен манифестный тиреотоксикоз. У пациента отсутствовали характерные клинические признаки тиреотоксикоза, вероятно, вследствие проводимой иммуносупрессивной терапии, включающей в себя глюкокортикостероиды.

На основе преимущественно Т4-тиреотоксикоза, отсутствия повышения антител к рецепторам ТТГ и диффузного снижения накопления ^{99m}Tc-пертехнетата по данным сцинтиграфии состояние расценили как деструктивный тиреотоксикоз. После увеличения дозы глюкокортикостероидов был достигнут эутиреоз, на фоне чего эпизоды элевации ST регрессировали.

Случай подчеркивает важность своевременного выявления и проведения полноценной дифференциальной диагностики тиреотоксикоза, клиническая картина которого у пациентов с тяжелой сердечно-сосудистой патологией нередко носит атипичный характер. Восстановление нормальной функции щитовидной железы может способствовать регрессу ассоциированных нарушений ритма сердца.

Ключевые слова: вазоспастическая стенокардия, деструктивный тиреотоксикоз, стенокардия Принцметала, тиреотоксикоз.

Для цитирования: Циберкин А.И., Сазонова Ю.В., Симоненко М.А., Федотов П.А., Юдина О.В. Случай вазоспастической стенокардии вследствие деструктивного тиреотоксикоза у пациента после трансплантации сердца. Трансляционная медицина. 2023; 10(3):166-172. DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-3-166-172.

VASOSPASTIC ANGINA DUE TO DESTRUCTIVE THYROTOXICOSIS IN A PATIENT AFTER HEART TRANSPLANTATION: CASE-REPORT

Alexander I. Tsiberkin, Yuliya V. Sazonova, Maria A. Simonenko,
Petr A. Fedotov, Olga V. Yudina

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Alexander I. Tsiberkin,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: tsibern1@gmail.com

Received 13 May 2023; accepted 09 June 2023.

Abstract

In current study, we described the onset of a case of vasospastic angina against the background of thyrotoxicosis. In a 48-year-old patient with transplanted heart coronary artery disease and achieved revascularization after stenting, anterior ventricular failure is used and episodes of ST elevation are preserved in the nighttime indicators of Prinzmetal's angina in leads characterizing the potentials of the anterior septal (V1–V3), complete anterior (V4–V5), lateral (V6, I), lower diaphragmatic (III, avF) tissue of the left ventricle regardless of physical activity and despite optimal drug therapy with calcium channel blockers and nitrates. The patient did not have characteristic clinical signs of thyrotoxicosis, probably due to ongoing immunosuppressive therapy, in particular, glucocorticosteroids.

Destructive thyrotoxicosis was diagnosed due to high T4/T3 ratio, absence of TSH receptor antibodies, and a diffuse decrease of ^{99m}Tc -pertechnetate uptake. After increasing the dose of glucocorticosteroids and achieving euthyroid state, the episodes of ST elevation resolved.

This case emphasizes the importance of timely detection and proper differential diagnosis of thyrotoxicosis. The clinical course of thyrotoxicosis in patients with severe cardiovascular pathology is often atypical and complicated. Restoration of normal thyroid function may lead to the regression of associated cardiac arrhythmias.

Key words: destructive thyrotoxicosis, Prinzmetal's angina, thyrotoxicosis, vasospastic angina.

For citation: Tsiberkin AI, Sazonova YuV, Simonenko MA, Fedotov PA, Yudina OV. Vasospastic angina due to destructive thyrotoxicosis in a patient after heart transplantation: case-report. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2023; 10(3):166-172. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-3-166-172.

Введение

Тиреотоксикоз имеет многочисленные кардиоваскулярные проявления и значительно ухудшает прогноз больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями вне зависимости от его типа и этиологии [1]. Фибрилляция предсердий является одним из наиболее обсуждаемых в литературе кардиологических осложнений тиреотоксикоза, однако перечень ассоциированных состояний гораздо обширней [1, 2]. Так, у пациентов с тиреотоксикозом описаны случаи развития спазма коронар-

ных артерий, механизм возникновения которого до конца не понятен [3–6]. Своевременное выявление тиреотоксикоза в данной ситуации особенно важно, поскольку нормализация функции щитовидной железы может привести к вазоспастической стенокардии у этой категории пациентов. Ниже мы описываем клинический случай возникновения вазоспастической стенокардии у пациента с тиреотоксикозом утечки и полным регрессом клинической картины после достижения эутиреоза.

Клинический случай

Мужчина 48 лет наблюдался у кардиолога в связи с длительным анамнезом ишемической болезни сердца. Пять лет назад пациент перенес трансмуральный инфаркт миокарда, осложнившийся резким снижением сократительной способности миокарда левого желудочка, прогрессирующей клиникой хронической сердечной недостаточности (ХСН). Год назад, учитывая отсутствие резервов хирургического лечения в связи с наличием обширных зон нежизнеспособного миокарда и резистентностью к оптимальной медикаментозной

терапии ХСН, пациенту провели ортотопическую трансплантацию сердца по бикавальной методике. В послеоперационном периоде пациент получал стандартную иммуносупрессивную терапию (ингибиторы кальциневрина, микофеноловая кислота, глюкокортикостероиды), по данным неоднократных эндомиокардиальных биопсий признаки отторжения отсутствовали, в ходе суточного мониторинга ЭКГ после операции ишемических изменений не обнаружено.

Спустя 6 месяцев, в ходе плановой госпитализации, у пациента при повторном суточном мо-

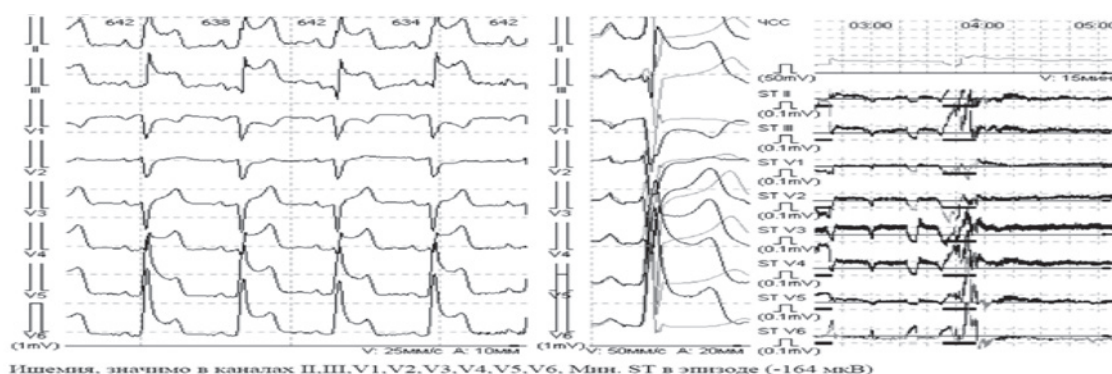


Рис. 1. Фрагмент ХМЭКГ (элевация сегмента ST в ночные часы по типу стенокардии Принцметала в отведениях, характеризующих потенциалы передне-перегородочной (V1–V3), передней (V4–V5), боковой (V6, I), ниже-диафрагмальной (II, avF) стенки левого желудочка вне связи с физической нагрузкой)

Figure 1. Fragment of HM-ECG (ST-segment elevation at night according to the type of Prinzmetal's steocardia in leads characterizing the potentials of the anterior septal (V1–V3), anterior (V4–V5), lateral (V6, I), inferior diaphragmatic (II, avF) walls of the left ventricle without regard to physical activity)

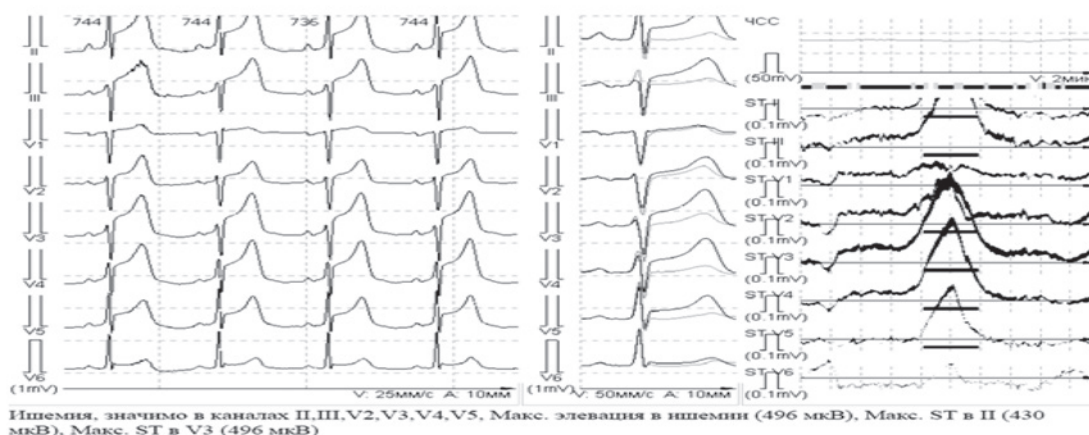


Рис. 2. Фрагмент ХМЭКГ после достижения полной реваскуляризации после стентирования ПМЖА. Сохраняются прежние ишемические изменения

Figure 2. HM-ECG fragment after achieving complete revascularization after stenting. Preserved ischemic changes

нитировании ЭКГ впервые выявили изменения по типу стенокардии Принцметала в ночные часы: элевация сегмента ST в отведениях, характеризующих потенциалы передне-перегородочной (V1–V3), передней (V4–V5), боковой (V6, I), нижне-диафрагмальной (III, avF) стенки левого желудочка вне связи с физической нагрузкой, пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии на суточном мониторе ЭКГ (один из эпизодов вышеуказанных ишемических изменений (рис. 1)). При выполнении экстренной коронарографии выявили стеноз передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) до 75 %, в остальных сосудах кровотока удовлетворительный, было проведено стентирование измененного участка, подтверждена полная реваскуляризация. Несмотря на проведенную ре-

васкуляризацию коронарных артерий, добавление к терапии блокаторов кальциевых каналов и нитратов, у пациента сохранились вышеуказанные эпизоды элевации ST общей длительностью 43 мин., преимущественно в ночные часы по данным суточного монитора ЭКГ (рис. 2).

В рамках обследования на предмет уточнения причины вазоспастической стенокардии выявлен впервые возникший тиреотоксикоз: тиреотропный гормон (ТТГ) 0,001 мМЕ/л; свободный Т3 6,8 (2,6–5,7) пмоль/л и свободный Т4 21,7 (9,0–19,0) пмоль/л. За два месяца до госпитализации тиреотоксикоза статус без отклонений, на момент выявления тиреотоксикоза пациент получал 15 мг преднизолона в сутки в рамках иммуносупрессивной терапии.

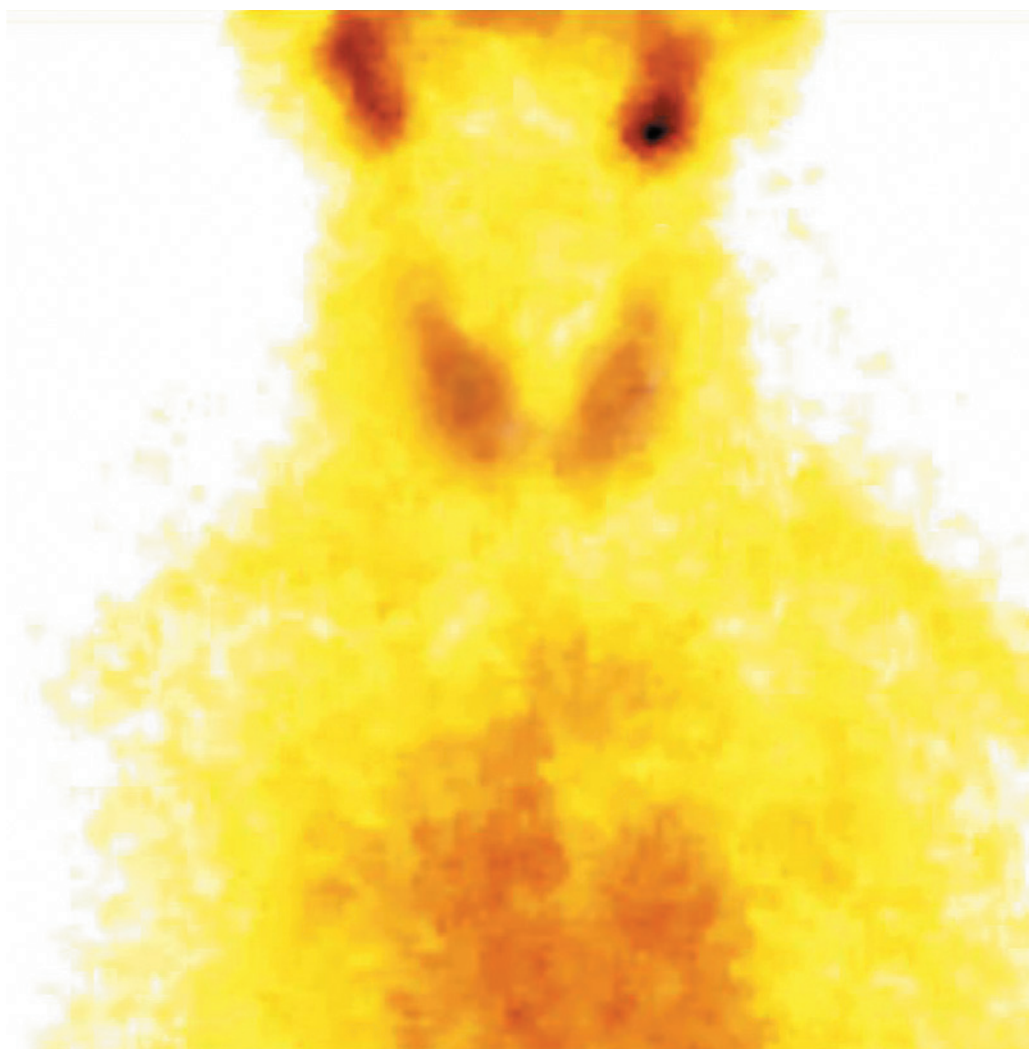


Рис. 3. Сцинтиграфия органов шеи и средостения с ^{99m}Tc -пертехнетатом: отмечается диффузное снижение накопления радиофармпрепарата в проекции щитовидной железы

Figure 3. Scintigraphy of the neck and mediastinum with ^{99m}Tc -pertechnetate: there is a diffuse decrease in the accumulation of the radiopharmaceutical in the projection of the thyroid gland

Прием амиодарона, препаратов лития пациент отрицал. Признаки эндокринной офтальмопатии отсутствовали. Известно, что месяц назад выполняли компьютерную томографию с введением рентгеноконтрастных йодсодержащих веществ. Титр антител к рецепторам ТТГ оказался не повышен. По данным УЗИ щитовидной железы клинически значимых отклонений не выявили: общий объем в пределах гендерной нормы, узлы не описаны, паренхима диффузно изменена, описано незначительное снижение кровотока. Пациенту выполнили скintiграфию органов шеи и средостения с ^{99m}Tc -пертехнетатом: описано диффузное снижение накопления радиофармпрепарата — картина соответствует тиреотоксикозу утечки (см. рис. 3).

На основе снижения захвата радиофармпрепарата по данным скintiграфии, отсутствия структурных изменений при УЗИ щитовидной железы и отрицательного титра антител к рТТГ состояние расценили как деструктивный тиреотоксикоз. Дозу преднизолона увеличили до 30 мг в сутки. Через 2 недели клинически и лабораторно положительная динамика: уровень свободного Т3 составил 5,4 (2,6–5,7) пмоль/л, свободного Т4 — 19,3 (9,0–19,0) пмоль/л, при контроле на суточном мониторе ЭКГ

ритм синусовый, ишемические признаки, значимые нарушения ритма отсутствуют в течение всего времени наблюдения (рис. 4).

Через месяц у пациента был подтвержден эутиреоз, ишемические изменения не рецидивировали, начато снижение дозы преднизолона.

Обсуждение

Описанный случай представляет интерес, поскольку демонстрирует ассоциацию между вазоспастической стенокардией и тиреотоксикозом у пациента с трансплантированным сердцем. Несмотря на достижение полной реваскуляризации коронарных артерий после проведенного стентирования, у пациента сохранялись ишемические эпизоды по типу стенокардии Принцметала, которые полностью регрессировали после разрешения тиреотоксикоза. Подобные случаи описаны в литературе [3–7]. В большинстве подобных случаев у пациентов возникала клиника стенокардии или обнаруживали ишемические изменения на ЭКГ, при выполнении коронарографии не находили значимых структурных изменений, выявляли тиреотоксикоз, и клиника проходила после достижения эутиреоза [3–7]. Наш случай соответствует описанному сценарию.

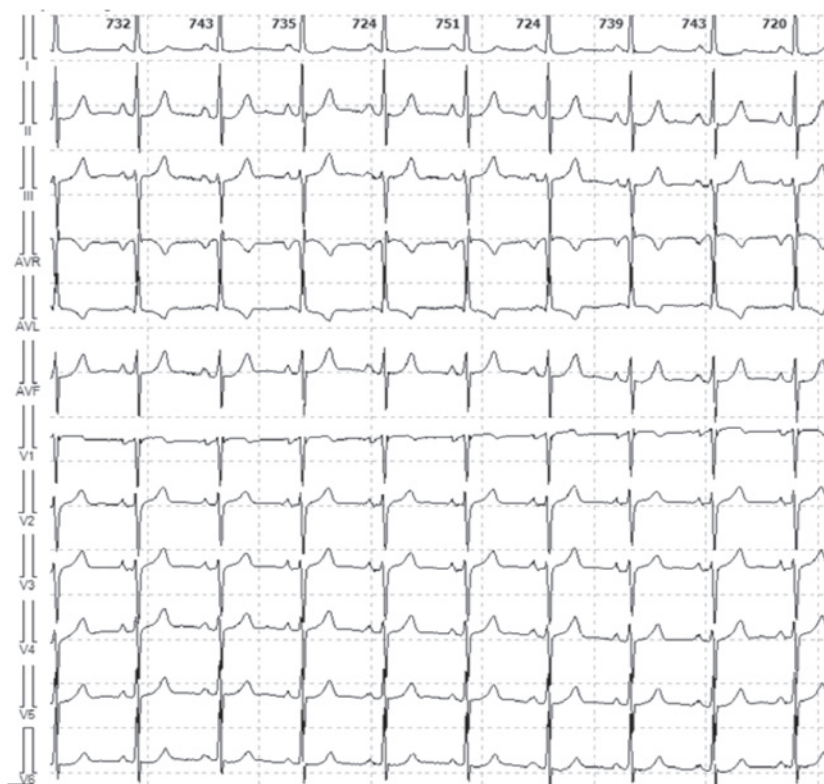


Рис. 4. Фрагмент ХМЭКГ после достижения эутиреоза. Отсутствие ишемических изменений

Figure 4. HM-ECG fragment after reaching euthyroidism. No ischemic changes

Механизм возникновения вазоспастической стенокардии при тиреотоксикозе до конца не установлен. В литературе обсуждают усиление симпатического тонуса, реактивности эндотелия и увеличение энергетической потребности миокарда на фоне повышения уровня тиреоидных гормонов в крови [2, 3].

В большинстве описанных случаев пациенты имели патологию щитовидной железы в анамнезе: диффузный токсический зоб, функциональную автономию щитовидной железы или амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа [3–7]. У нашего пациента отсутствовал подобный анамнез, что подчеркивает важность настороженности в отношении тиреотоксикоза даже у пациентов без указания на патологию щитовидной железы в анамнезе.

Кроме того, наш случай демонстрирует важность адекватной дифференциальной диагностики тиреотоксикоза, поскольку нередко встречается порочная практика назначения тиреостатиков сразу же при выявлении тиреотоксикоза [1]. Тип тиреотоксикоза определяет тактику: при повышенной функции щитовидной железы, например, на фоне диффузного токсического зоба или функциональной автономии щитовидной железы используют тиреостатики или принимают решения в пользу радикального вмешательства, деструктивный же тиреотоксикоз в легкой форме может не требовать лечения, поскольку носит транзиторный характер, или требует назначения противовоспалительных препаратов [1, 8]. В описанном случае анамнез и лабораторно-инструментальную картину мы расценили как тиреотоксикоз утечки. Однозначно установить причину возникновения деструктивного тиреотоксикоза оказалось затруднительно. Пациент не получал амиодарон или литий, не было указаний на перенесенную вирусную инфекцию. В рамках иммуносупрессивной терапии после перенесенной трансплантации сердца пациент получал микофенолата мофетил и такролимус. На момент написания настоящей работы нами не были найдены публикации, свидетельствующие в пользу ассоциации приема микофенолата с развитием деструктивного тиреотоксикоза. Напротив, препарат обсуждается как альтернативный иммуносупрессивный агент при развитии тиреотоксикоза как эндокринного осложнения терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа [9]. Аналогично, мы не обнаружили в актуальной литературе указаний на связь между использованием такролимуса в рамках иммуносупрессивной терапии у пациентов после трансплантации и развитием деструктивного тиреотоксикоза [10]. Обращает на себя внимание, что пациент уже получал преднизолон в рамках иммуносупрессивной терапии,

что могло способствовать стертой клинической картине. Пациенту вводили рентгеноконтрастные йодсодержащие вещества при проведении компьютерной томографии амбулаторно, что могло привести к развитию деструктивного тиреоидита [8]. В любом случае, вне зависимости от причины деструкции, увеличение дозы преднизолона до терапевтической оказалось эффективным, и пациент достиг эутиреоза.

Данный клинический случай демонстрирует важность настороженности в отношении выявления дисфункции щитовидной железы у пациентов с кардиологической патологией. Несмотря на редкость, тиреотоксикоз может быть ассоциирован с развитием вазоспастической стенокардии, которая регрессирует после нормализации функции щитовидной железы.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016; 26(10):1343–1421. DOI: 10.1089/thy.2016.0229.
2. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med*. 2001; 344(7):501–509. DOI: 10.1056/NEJM200102153440707.
3. Emdin M, Pratali L, Iervasi G. Abolished vagal tone associated with thyrotoxicosis triggers Prinzmetal variant angina and paroxysmal atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2000; 132(8):679. DOI: 10.7326/0003-4819-132-8-200004180-00024.
4. Pavlicek V, Zeif H, Widmer F. Thyrotoxicosis-induced Prinzmetal variant angina. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2006; 114(1):28–30. DOI: 10.1055/s-2005-865927.
5. Common K, Milburn KS, Cawood TS, et al. Coronary artery spasm due to thyrotoxicosis. *N Z Med J*. 2012; 126(1368):75–78.
6. Lee SM, Jung TS, Hahn JR, et al. Thyrotoxicosis with coronary spasm that required coronary artery bypass surgery. *Intern Med*. 2007; 46(23):1915–1918. DOI: 10.2169/internalmedicine.46.0472.
7. Brooks MJ, Pattison DA, Teo EP, et al. Amiodarone-induced destructive thyroiditis associated with coronary artery vasospasm and recurrent ventricular fibrillation. *Eur Thyroid J*. 2013; 2(1):65–67. DOI: 10.1159/000345528.
8. Troshina EA, Panfilova EA, Mikhina MS, et al. Clinical practice guidelines for acute and chronic

thyroiditis (excluding autoimmune thyroiditis). Problems of Endocrinology. 2021; 67(2):57–83. In Russian [Трошина Е.А., Панфилова Е.А., Михина М.С. и др. Клинические рекомендации «Острые и хронические тиреоидиты (исключая аутоиммунный тиреоидит)». Проблемы эндокринологии. 2021; 67(2):57–83]. DOI: 10.14341/probl12747.

9. Mallio CA, Bernetti C, Cea L, et al. Adverse Effects of Immune-Checkpoint Inhibitors: A Comprehensive Imaging-Oriented Review. Curr Oncol. 2023; 30(5):4700–4723. DOI: 10.3390/curroncol30050355.

10. Chaturvedi A, Khoury F, Vashistha K, et al. Incidence of Post-Heart Transplant Chronic Thyroiditis and Its Association With Pretransplant Amiodarone Use. Transplant Proc. 2021; 53(10):3045–3050. DOI: 10.1016/j.transproceed.2021.09.014.

Информация об авторах:

Циберкин Александр Иванович, ассистент кафедры эндокринологии, врач-эндокринолог, младший научный сотрудник НИЛ нейроэндокринологии, Институт эндокринологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Сазонова Юлия Вячеславовна, ассистент кафедры факультетской терапии, врач-кардиолог, младший научный сотрудник НИЛ кардиоторакальной хирургии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Симоненко Мария Андреевна, врач-кардиолог, научный сотрудник НИЛ кардиопульмонального тестирования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Федотов Петр Алексеевич, к.м.н., доцент кафедры кардиологии, Институт медицинского образования, ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией высокотехнологичных методов лечения сердечной недостаточности, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Юдина Ольга Васильевна, к.м.н., врач-радиолог высшей категории, заведующий отделением радиологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Alexander I. Tsiberkin, Assistant of the Department of Endocrinology, Endocrinologist, Junior Researcher, Research Laboratory of Neuroendocrinology, Institute of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre;

Yuliya V. Sazonova, assistant of the department of faculty therapy, cardiologist, junior researcher, Research Laboratory of Cardiothoracic Surgery, Almazov National Medical Research Centre;

Maria A. Simonenko, cardiologist, researcher, Research Laboratory for Cardiopulmonary Testing, Almazov National Medical Research Centre;

Petr A. Fedotov, MD, Associate Professor, Department of Cardiology, Institute of Medical Education, Leading Researcher, Head of the Laboratory of High-Tech Methods for the Treatment of Heart Failure, Almazov National Medical Research Centre;

Olga V. Yudina, MD, Radiologist of the highest category, Head of the Department of Radiology, Almazov National Medical Research Centre.

РАЗВИТИЕ КОНЦЕПЦИИ ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ПОЗИЦИЙ ТРАНСЛЯЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ

Соколова Л. А., Горлова И. А., Омельченко М. Ю., Бондаренко Б. Б.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени
В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Соколова Людмила Андреевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: sokolova_la@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 20.05.2023
и принята к печати 01.06.2023.

Резюме

Высокая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) определяет актуальность их эффективной первичной и вторичной профилактики с использованием принципов клинко-эпидемиологического подхода и выделения факторов риска (ФР). До настоящего времени ССЗ принадлежит первенство в ухудшении демографических показателей населения всех стран. На их долю, по данным ВОЗ, приходится до 31 % случаев смерти и до 59 % смертельных исходов. Соблюдение принципов здорового образа жизни (ЗОЖ), снижение основных ФР на уровне популяции может предотвратить до 80 % преждевременных смертей от ССЗ. В то же время клинические проявления атеросклероза впервые возникают и при отсутствии у пациентов «классических» ФР. Для улучшения результатов прогнозирования ССЗ изучается возможность использования дополнительных критериев, так называемых новых ФР. К их числу относят накопление конечных продуктов гликации (КПГ), инсулинорезистентность (ИР), ожирение, гипергомоцистеинемию (ГГЦ). Среди метаболических причин признаются по-прежнему актуальными инсулинорезистентность и гипергомоцистеинемия, поскольку они интегрируют «классические» ФР атеросклероза и атеротромбоза, а их повышения считаются референтными по значениям в диагностике ССЗ и риске развития осложнений в оценке индивидуального прогноза.

Таким образом, риск возникновения ССЗ увеличивается под воздействием огромного числа различных генетических, анатомо-физиологических, биохимических, психоэмоциональных факторов и выявление маркеров развития ССЗ является актуальной проблемой современного здравоохранения.

Ключевые слова: гипергомоцистеинемия, инсулинорезистентность, накопление конечных продуктов гликации, ожирение, профилактика, факторы риска.

Для цитирования: Соколова Л.А., Горлова И.А., Омельченко М.Ю., Бондаренко Б.Б. Развитие концепции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний с позиций трансляционной медицины. Трансляционная медицина. 2023;10(3):173-182. DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-3-173-182.

DEVELOPMENT OF THE CONCEPT OF CARDIOVASCULAR RISK FACTORS FROM THE PERSPECTIVE OF TRANSLATIONAL MEDICINE

Lyudmila A. Sokolova, Irina A. Gorlova, Marina Yu. Omelchenko,
Boris B. Bondarenko

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Lyudmila A. Sokolova,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: sokolova_la@almazovcentre.ru

Received 20 May 2023; accepted 01 June 2023.

Abstract

High cardiovascular mortality (CVD) determines the relevance of their effective primary and secondary preventive measures, based on the principles of a clinical-epidemiological approach and the isolation of risk factors (RFs). Until now, CVD have been the leading cause of deterioration in the demographic indicators of the population of all countries. According to WHO, they account for up to 31 % of deaths and up to 59 % of deaths. Adherence to the principles of a healthy lifestyle, a reduction of the main RFs at the population level can prevent up to 80 % of the premature CVD deaths. At the same time, clinical manifestations of atherosclerosis can arise in the absence of “classic” RFs. To improve CVD prediction results the possibility of using additional criteria, the so-called “new” RFs, is being studied. They include the accumulation of final products of glycation, insulin resistance, obesity and hyperhomocysteinemia. Insulin resistance and hyperhomocysteinemia are thought to be of the most value for their integration in “classic” RFs of atherosclerosis and atherothrombosis in the diagnosis of CVD and assessing individual prognosis.

Thus, the risk of CVD increases under the influence of a huge number of different genetic, anatomical, physiological, biochemical, psychoemotional factors, and the identification of markers for the development of CVD is an urgent problem of modern health care.

Key words: accumulation of products of glycation, hyperhomocysteinemia, insulin resistance, obesity, prophylaxis, risk factors.

For citation: Sokolova LA, Gorlova IA, Omelchenko MYu, Bondarenko BB. Development of the concept of cardiovascular risk factors from the perspective of translational medicine. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2023;10(3):173-182. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-3-173-182.

Список сокращений: АБ — атеросклеротическая бляшка, АГ — артериальная гипертензия, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ГГЦ — гипергомоцистеинемия, ГИ — гиперинсулинемия, ГЦ — гомоцистеин, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ЗОЖ — здоровый образ жизни, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ИР — инсулинорезистентность, КПП — накопление конечных продуктов гликации, ЛПВП — липопротеиды высокой

плотности, ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности, СД — сахарный диабет, СС — сердечно-сосудистый, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ФР — фактор риска.

До настоящего времени сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) принадлежит первенство в ухудшении демографических показателей населения всех стран. На их долю, по данным ВОЗ,

приходится до 31 % случаев смерти и до 59 % смертельных исходов [1]. Мировой опыт свидетельствует, что одной из причин столь высокой смертности от ССЗ является недостаточная эффективность их первичной и вторичной профилактики в связи с сохраняющейся проблемой установления факторов, влияющих на их развитие [2]. Клинико-эпидемиологический подход, использованный в начатом в 1948 году Фрамингемском исследовании сердца (Framingham Heart Study), ознаменовал внедрение в клиническую кардиологию нового перспективного направления, основанного на предложенной Уильямом Б. Каннелом (William B. Kannel) с соавторами в 1948 году концепции факторов риска (ФР). За прошедшие десятилетия понятие ФР стало ключевым термином современной профилактической кардиологии. Статья «Факторы риска ИБС; 6 лет наблюдения» расценивается как основополагающая в разработке концепции ФР ССЗ, так как в ней впервые установлена связь между повышенным уровнем холестерина, артериальной гипертензией (АГ), гипертрофией левого желудочка и последующим развитием ишемической болезни сердца (ИБС) [3]. Дальнейший анализ результатов Фрамингемского исследования сердца продемонстрировал не только необходимость обеспечения эффективного профилактического лечения лиц с высоким сердечно-сосудистым (СС) риском, но и реальную возможность предотвращения большинства смертей от ССЗ за счет учета и коррекции основных, «классических» ФР — АГ, гиперлипидемии, сахарного диабета (СД), ССЗ в прошлом [4]. Эти данные, полученные около 50 лет назад, легли в основу концепции, которая в настоящее время принята как концепция «глобального риска». В целом ряде европейских стран отмечено существенное уменьшение роста ССЗ и, вследствие этого, снижение смертности населения. Анализ причин существенного (более чем 2-кратного) снижения смертности от ССЗ за последние десятилетия показал, что вклад лечения больных в этот процесс достаточно высок и варьирует от 23 % до 47 %. Вклад же уменьшения влияния ФР на уровне популяции, широкой пропаганды здорового образа жизни (ЗОЖ) на уровень смертности от ССЗ значительно больше и составляет от 44 до 60 % [5]. Показатели смертности от ИБС могут быть снижены вдвое за счет умеренного снижения ФР. Так, высказывается мнение, что лишь одна должная коррекция диеты может вдвое сократить смертность от ССЗ [6, 7]. Основой поддержания ЗОЖ признаются отказ от курения, соблюдение диеты, управление весом тела, регулярные физические нагрузки, контроль уровня АД, гликемии и холестерина и, по возмож-

ности, уменьшение стрессовых воздействий. Эти обманчиво простые действия часто игнорируются, что во многом объясняет распространенность ССЗ. Например, при анализе первичной медицинской документации в 2017 году в одном из госпиталей США только у 5 % пациентов с индексом массы тела (ИМТ) > 30 кг/м² значилась отметка о наличии ожирения [8].

Распространенность ФР ССЗ в России высока [9]. Лидирующее место занимает АГ (распространенность 43 %), 2-й по значимости ФР — курение (39 % — мужчин, 13,6 % — женщин). Более 50 % населения Российской Федерации имеет уровень холестерина > 5,0 ммоль/л [10, 11]; гипергликемия > 7,0 ммоль/л выявлена у 5 % лиц трудоспособного возраста, а распространенность СД составляет около 5 %. Нездоровое питание (повышенное количество соли в пищевом рационе, недостаточное потребление овощей, фруктов) отмечено у 42 % населения [12].

В то же время практикующим клиницистам широко известно, что клинические проявления атеросклероза могут возникать при отсутствии у пациентов «классических» ФР и что СС риск не определяется их стандартным набором. Накапливаются сведения о вкладе все новых и новых факторов в определение причин развития ССЗ, и это особенно актуально для пациентов с низким и умеренным риском их развития. Использование стандартных шкал у этих пациентов часто приводит к недооценке индивидуального риска, принятию неправильных решений о необходимости лечебно-профилактических действий.

Для определения суммарного риска развития ССЗ было разработано множество моделей (схем, таблиц), однако все они имеют свои ограничения. Недостатком известных шкал (например, шкалы SCORE — Systematic COronary Risk Evaluation) является экстраполяция результатов когортных наблюдений для прогнозирования индивидуального риска конкретного больного. Это обуславливает вероятный, но недостаточно точный уровень прогноза. В результате возможность прогнозирования при небольшом наборе признаков, включенных в шкалу SCORE, у конкретного пациента в реальной клинической ситуации может быть относительно невысокой. Несмотря на ценность глобального скрининга, как первого и главного шага в оценке риска ССЗ, установлено, что многие лица, перенесшие осложнения ССЗ, имеют один или менее традиционных ФР [13]. Как показывают результаты исследования MONICA, известные, хорошо изученные ФР атеросклероза, распространенность которых составляет у женщин 15 % и 40 % у муж-

чин, не могут полностью объяснить развитие сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [14].

Эти недостатки во многом учтены в обновленных Рекомендациях по профилактике ССЗ в клинической практике Европейского общества кардиологов (ЕОК) 2021 года [15]. Оценка индивидуального СС риска остается краеугольным камнем профилактической кардиологии. В новых Рекомендациях ЕОК ФР подвергаются коррекции поэтапно для достижения конечных целей лечения у практически здоровых людей и у пациентов с установленным атеросклеротическим заболеванием, сахарным диабетом. Рекомендована оценка 10-летнего жизнеугрожающего и нефатального риска ССЗ у практически здоровых людей не старше 70 лет без установленных заболеваний по шкале SCORE-2, а у лиц старше 70 лет — по шкале SCORE-2OP. Индивидуальное определение рисков и пошаговый подход к лечению более сложный, чем в предыдущей версии руководства, он отражает разнообразие характеристик пациентов, ежедневно встречающихся в клинической практике.

Интенсивно продолжается поиск других причин ССЗ атеротромботической и атеросклеротической природы. Для улучшения результатов прогнозирования ССЗ изучается возможность использования дополнительных критериев, так называемых новых ФР. В качестве возможных причин, повышающих риск развития ССЗ и ССО, рассматриваются прежде всего метаболические ФР ССЗ: повышенное образование конечных продуктов гликации, нарушения минерального обмена костной ткани, состояние функции щитовидной железы и др. Интенсивно изучаются маркеры повышения или снижения риска ССО — низкая приверженность к терапии, психосоциальные факторы, климатические влияния и др. [16–19]. По-прежнему признается актуальным выделение часто встречающихся, патогенетически взаимосвязанных ФР с учетом суммирования и потенцирования их эффекта. Обращено внимание на обеспечение объективной оценки результатов соответствующих исследований, оптимальных сроков их выполнения и внедрения в клиническую практику, что характеризует позиции трансляционной медицины [20, 21].

Наряду с нарушениями липидного профиля и углеводного обмена, оцениваемыми как доказанные «классические» ФР ССЗ, все большее внимание уделяется изучению промежуточных стадий изменений метаболических параметров, усиливающих процессы атерогенеза и атеротромбоза. К их числу относят накопление конечных продуктов гликации (КПГ). В настоящее время активно изучается вопрос участия гликации (гликирования, гликозили-

рования) белков в процессах развития атеросклероза. Под гликацией подразумевается способность глюкозы создавать с аминок группами различных белков особые соединения, которые служат исходным материалом для образования веществ, названных КПГ. Они необратимы в химических реакциях и могут запускать множество аномальных процессов в клетках и тканях, приводящих к морфофункциональным изменениям сосудистой стенки: дисфункции эндотелия, снижению эластичности и др., способствующим развитию атеросклероза [22, 23]. Значимость гликации очевидна при состояниях, сопровождающихся повышением уровня глюкозы крови — СД, метаболическом синдроме. Для оценки прогноза и тяжести заболевания кардиологических больных определение КПГ представляется достаточно перспективным. Однако до настоящего времени исследования в данном направлении единичны, и выполнены они на немногочисленных группах пациентов. Кроме того, они рассматриваются как избыточно финансово затратные.

Одним из наиболее распространенных, но все еще недостаточно изученных факторов, способствующих развитию множественных гемодинамических и метаболических расстройств, приводящих к ССЗ, является инсулинорезистентность (ИР). Она характеризуется снижением действия инсулина в тканях, чувствительных к нему (печени, мышечной, жировой), вследствие чего уменьшается биологический ответ на физиологическую концентрацию инсулина [24]. Снижение чувствительности периферических тканей к инсулину сопровождается гипергликемией, приводящей к усилению секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы, и в конечном счете к компенсаторной гиперинсулинемии (ГИ).

Важнейшим фактором, снижающим чувствительность тканей к инсулину, является избыточная масса тела — ожирение. Механизмы развития ИР-ГИ и развитие кардиоваскулярных расстройств при нем наиболее изучены при ожирении андроида типа — «метаболическом синдроме» [25].

В настоящее время широко обсуждается роль ИР-ГИ в развитии АГ. Эугликемический гиперинсулинемический «клэмп» тест позволил впервые документально подтвердить у больных эссенциальной гипертензией нарушение тканевой чувствительности к инсулину [26]. При этом установлено, что, несмотря на нормальную толерантность к глюкозе, ИР-ГИ определяется у пациентов с АГ как с избыточной, так и нормальной массой тела. Согласно приведенным данным, частота регистрации ИР-ГИ у исследуемых больных с АГ и нормальной массой тела достигает 35 % [27].

Причинно-следственные соотношения АГ и ИР-ГИ могут быть и обратными, когда ИР-ГИ отводится основополагающая роль в формировании АГ, которая зачастую оказывается ее первым клиническим проявлением.

Помимо АГ, ИР-ГИ способствует развитию комплекса метаболических расстройств — нарушений углеводного, липидного, пуринового и других видов обмена. Установлено, что синдром ИР-ГИ является одним из основных факторов, ведущих к развитию СД 2 типа, особенно у лиц с наследственной предрасположенностью. ИР-ГИ закономерно ведет к развитию атерогенных дислипидемий, в частности, к гипертриглицеридемии, повышению концентрации холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и снижению холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Таким образом, синдром ИР-ГИ играет существенную роль в патогенезе дислипидемий, которые являются доказанными факторами риска ИБС и других атеросклеротических заболеваний.

Помимо описанных влияний на клеточные механизмы нарушений липидного обмена, инсулин способен ускорять формирование атеросклеротической бляшки (АБ) на тканевом уровне. Под влиянием инсулина находятся все компоненты АБ: липидные массы, коллаген, макрофаги и пролиферирующие сосудистые гладкомышечные клетки. Способствуя образованию АБ, инсулин в то же время препятствует ее обратному развитию.

К «проатерогенным» воздействиям инсулина относят и его влияние на коагулологические свойства крови: развитие гиперфибриногенемии, повышение активности ингибитора тканевого активатора плазминогена 1-го типа [28]. Таким образом, ИР-ГИ — это важнейший фактор, усиливающий атерогенные влияния на сосудистую стенку на клеточном и тканевом уровне, обладающий прокоагуляционным эффектом.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что ИР-ГИ — это синдром, составляющий патофизиологическую основу серии последующих метаболических и гемодинамических нарушений, которые могут играть существенную роль в патогенезе ССЗ. Вне зависимости от сопутствующего ожирения, ИР-ГИ можно рассматривать как самостоятельный фактор риска кардиоваскулярных расстройств, так как развитие этого симптомокомплекса приводит к усугублению гипертензивных влияний, прогрессированию структурно-функциональных изменений миокарда и артериальных сосудов и в целом атерогенных расстройств.

Общепризнано, что АГ и ИБС — заболевания с многофакторной этиологией, при которых воз-

действие имеющихся ФР у конкретного человека не просто суммируется, но умножается. Поэтому мероприятия по профилактике ССЗ должны быть направлены не на отдельные факторы, а на их совокупность, определяющую степень риска возникновения болезни. Это положение является одним из основных принципов современной стратегии первичной и вторичной профилактики кардиоваскулярной патологии [15, 29]. Многочисленность как доказанных, так и предполагаемых ФР в рамках синдрома ИР-ГИ позволяет отнести имеющих его лиц к группе высокого абсолютного риска развития ССЗ, которые подлежат наиболее агрессивному профилактическому и лечебному воздействию с целью достижения и поддержания у них целевых уровней модифицируемых ФР.

В 1976 году D. E. L. Wilcken и B. Wilcken впервые обнаружили, что у пациентов, страдающих ИБС, часто встречаются нарушения обмена гомоцистеина (ГЦ) — гипергомоцистеинемия (ГГЦ) [30]. Наиболее достоверные доказательства связи между ГГЦ и развитием ССЗ получены при проведении таких крупномасштабных исследований, как Physician Health Study, British United Provident Study и British Regional Heart Study. Так, в European Collaborative Study продемонстрировано, что повышенный уровень ГЦ является независимым ФР атеросклероза, развития ИБС и тромбозов [31]. Хотя ГГЦ при ССЗ изучается уже почти 50 лет, интерес к нему не ослабевает и поддерживается все новыми открытиями.

ГЦ — серосодержащая аминокислота со свободной сульфгидрильной группой, являющаяся промежуточным продуктом обмена аминокислот метионина и цистеина. Единственным источником поступления ГЦ в организм является метионин, содержащийся в продуктах животного происхождения. Особое значение в развитии ГГЦ отводится дефициту витаминов B₆, B₁₂ и фолиевой кислоты, поскольку она сочетается со снижением активности ферментов, участвующих в метаболизме ГЦ, и, соответственно, с повышением его уровня в плазме крови [32]. При нормальном содержании фолатов и цианкобаламина в крови — наличии в рационе питания продуктов, являющихся важнейшими источниками фолатов, концентрация ГЦ в крови поддерживается на нормальном уровне.

На уровень ГЦ плазмы крови влияют также образ жизни, наличие сопутствующих заболеваний, прием лекарственных препаратов [33, 34]. Отмечено значительное различие в содержании ГЦ в крови у курящих и некурящих. При приеме умеренных доз алкоголя наблюдается снижение концентрации ГЦ плазмы крови, тогда как прием крепких спирт-

ных напитков в больших количествах способствует развитию ГГЦ. Потребление большого количества кофе является одним из мощных факторов, способствующих повышению уровня ГЦ в крови. У лиц, выпивающих более 6 чашек кофе в день, уровень ГЦ на 2–3 мкмоль/л выше, чем у не пьющих кофе [35]. Наблюдается увеличение ГЦ в крови при ряде заболеваний, например, при СД, что связывается с гипергликемией, которая способствует потере организмом витаминов группы В [36]. ГГЦ развивается при поражениях почек, в связи со снижением активности почечных фракций ферментов, участвующих в метаболизме ГЦ. У пациентов с хронической почечной недостаточностью повышенная смертность от ССЗ также может быть ассоциирована со снижением экскреции ГЦ, увеличением экскреции фолатов и развивающейся ГГЦ [37]. Способствовать ГГЦ могут и некоторые лекарственные препараты, влияющие на обмен ГЦ (метотрексат, как антагонист фолиевой кислоты, метилпреднизолон, снижающий содержание витамина В₁₂ в плазме крови, эстрогенсодержащие контрацептивы, противосудорожные препараты) [33, 38]. ГГЦ приводит к развитию цереброваскулярных расстройств, оказывая нейротоксическое действие. ГЦ является частичным агонистом рецепторов глицина, и при таких состояниях, как инсульт и травма мозга, когда концентрация глицина возрастает, даже незначительные повышения его концентрации начинают оказывать выраженное токсическое действие [39]. Токсичным для нервной ткани является и действие свободных радикалов, образующихся при повышении концентрации ГЦ. В настоящее время разработана шкала зависимости риска развития цереброваскулярных расстройств от концентрации ГЦ: при концентрации ГЦ в плазме крови ≥ 20 мкмоль/л их риск в 10 раз больше по сравнению с людьми, у которых величина этого показателя не превышает 9,0 мкмоль/л. Это явилось основанием признания ГГЦ независимым ФР развития цереброваскулярных нарушений.

Механизмы патологического воздействия ГЦ до сих пор остаются предметом исследований. К настоящему времени установлена связь между ГГЦ и тромбозами, как артериальными (включая тромбозы коронарных и церебральных сосудов), так и венозными и тромбоэмболией легочной артерии [40]. Тромбогенные свойства избыточного уровня ГЦ, прежде всего, связываются с его угнетающим действием на естественные биологические антикоагулянты, выделяемые сосудистой стенкой, — тромбомодулин, анитромбин III, гепарин, простагландин [41, 42]. До сих пор отсутствует единое мнение о действии ГЦ на атерогенез, способствует

он развитию атеросклероза или является его следствием. В то же время выдвигаются убедительные доказательства для создания гомоцистеиновой теории патогенеза атеросклероза [41], выделения его отдельной строкой в классификации тромбофилий [43]. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что продукты аутоокисления гомоцистеина, протекающего с образованием активных форм кислорода, индуцируют формирование АБ путем повреждения эндотелия, нарушения целостности сосудистой стенки и стимулирования пролиферации гладкомышечных клеток меди [44, 45]. Полученные данные демонстрируют неблагоприятное влияние ГГЦ на механизмы, участвующие в регуляции сосудистого тонуса, обмена липидов, коагуляционного каскада. Специфическое участие ГЦ в развитии атеросклероза обусловлено и тем, что он является сильным мутагеном для гладкомышечных клеток сосудов, что приводит к их усиленной пролиферации [46]. Повреждение и пролиферация гладкомышечных клеток сосудов вызывает их констрикцию и нарушает антикоагуляционные свойства эндотелиальных клеток.

Перечисленные влияния ГЦ на систему коагуляции крови, изменения сосудистой стенки, по-видимому, и обуславливают большую частоту ССЗ на фоне высокого уровня ГЦ в плазме крови. Однако при всем этом нельзя игнорировать результаты выполненного недавно метаанализа, согласно которым ГЦ может быть не столь опасным для СС системы, а ГГЦ — всего лишь признак нездорового образа жизни [47]. После публикации указанного метаанализа было проведено более 40 различных исследований. По данным J. Blacher и соавторов (2002 г.), ГГЦ является независимым маркером высокой смертности от ССЗ наряду с повышенными уровнями АД и С-реактивного белка [48]. Сама ГГЦ, согласно ряду исследований, ассоциирована с высоким риском АГ [42]. Одним из биохимических механизмов ГЦ является угнетение натрий-калиевой АТФ-синтетазы в мембране гладкомышечных клеток сосудов, что вызывает их вазоконстрикцию. Возникает порочный круг, лежащий в основе патогенеза АГ и ассоциированных с ней коронарных осложнений. Сообщается, что ГГЦ независимо увеличивала риск фибрилляции предсердий в 6,4 раза, даже с учетом возраста, пола и сопутствующей патологии [49]. Установлено, что минимальное повышение ГГЦ на 5 мкмоль/л, как и гиперхолестеринемия на 0,5 мкмоль/л, увеличивают риск инфаркта миокарда на 33 % и частоту атеросклеротического поражения магистральных артерий и венозных тромбозов в 1,6–1,8 раза. Пониженный же уровень ГЦ способствует сниже-

нию риска развития не только тяжелых инфарктов миокарда, инсультов и венозных тромбозов, но и частоты стенокардии у пациентов с ИБС [50, 51]. Признаются необходимыми дальнейшие исследования для подтверждения собственной прогностической значимости ГЦ на развитие ИБС, независимо от других доказанных ФР.

В связи с большим значением коррекции ГГЦ для предотвращения тяжелых осложнений атеросклероза различных локализаций и улучшения прогноза ССЗ проведены многочисленные клинические исследования терапии ГГЦ повышенными дозами фолиевой кислоты, пиридоксина и кобаламина. В отдельных исследованиях продемонстрирована эффективность применения фолиевой кислоты как в чистом виде, так и в комбинации с другими витаминами группы В для профилактики и лечения ССЗ [32, 34].

Однако метаанализ рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) показал в целом незначительное снижение риска ССЗ при приеме фолиевой кислоты (примерно на 4 %) и снижение риска инсульта на 10 %. Большее преимущество наблюдалось среди участников с более низким уровнем фолиевой кислоты в плазме и без ранее существовавших ССЗ, а также с более выраженным снижением уровня гомоцистеина [52, 53]. В обновленном метаанализе РКИ, проводимом с той же целью, установлено, что прием фолиевой кислоты не был связан с каким-либо значительным изменением риска ССЗ (ОР 0,98; $P = 0,36$), при этом была отмечена тенденция к снижению риска инсультов (ОР 0,93; $P = 0,05$) [54]. Таким образом, приведенные данные РКИ свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований относительно эффективности терапевтического гомоцистеина в снижении СС риска.

Полученные на сегодняшний день данные о новых факторах риска ССЗ подтверждают необходимость усилий для популяризации среди широких слоев населения здорового образа жизни с отказом от курения, ограничением употребления алкоголя, соблюдением диетических рекомендаций, оптимальной физической активностью, которые значительно усиливают и порой замещают необходимость медикаментозной терапии.

Заключение

Риск возникновения ССЗ увеличивается под воздействием огромного числа различных генетических, анатомо-физиологических, биохимических, психоэмоциональных факторов. Среди метаболических причин внимание исследователей по-прежнему привлекают ИР и ГГЦ, поскольку

они суммируют и своеобразно интегрируют «классические» ФР атеросклероза и атеротромбоза. Повышенные значения этих показателей являются референтными величинами в диагностике многих заболеваний сердца и сосудов и, таким образом, признаны новыми факторами риска ССЗ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. World Health Organization (WHO). Cardiovascular diseases (CVDs)
[https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (17 May 2017).
2. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015; 385(9963):117–171. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2.
3. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J 3rd. Factors of risk in the development of coronary heart disease--six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1961 Jul; 55:33-50. DOI: 10.7326/0003-4819-55-1-33.
4. Kannel WB, McGee D, Gordon T. A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study. *Am J Cardiol*. 1976 Jul; 38(1):46–51. DOI: 10.1016/0002-9149(76)90061-8.
5. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980–2000. *N Engl J Med*. 2007; 356(23):2388–2398. DOI: 10.1056/NEJMsa053935.
6. Collins M, Mason H, O'Flaherty M, et al. An economic evaluation of salt reduction policies to reduce coronary heart disease in England: a policy modeling study. *Value Health*. 2014; 17(5):517–524. DOI: 10.1016/j.jval.2014.03.1722.
7. Jousilahti P, Laatikainen T, Peltonen M, et al. Primary prevention and risk factor reduction in coronary heart disease mortality among working aged men and women in eastern Finland over 40 years: population based observational study. *BMJ*. 2016; 352:i721. DOI: 10.1136/bmj.i721.
8. Mattar A, Carlston D, Sariol G, et al. The prevalence of obesity documentation in Primary Care Electronic Medical Records. Are we acknowledging the problem? *Appl Clin Inform*. 2017; 8(1):67–79. DOI: 10.4338/ACI-2016-07-RA-0115.
9. Boytsov SA, Oganov RG. From preventive cardiology to non-communicable disease prevention in

Russia. Russian Journal of Cardiology. 2013; (4):6–13. In Russian [Бойцов С.А., Оганов Р.Г. От профилактической кардиологии к профилактике неинфекционных заболеваний в России. Российский кардиологический журнал. 2013; (4):6–13]. DOI: 10.15829/1560-4071-2013-4-6-13.

10. Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VO, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012–2013 years. the results of ECVD-RF 2014; 13(6): 4–11. In Russian [Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.О. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в Российской популяции в 2012–2013 гг. результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13(6): 4–11]. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.

11. Metelskaya VA, Shalnova SA, Deev AD, et al. Analysis of atherogenic dyslipidemias prevalence among population of Russian Federation (results of the ESSE-RF Study). Profilakticheskaya Meditsina. 2016; 19(1):15–23. In Russian [Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). Профилактическая медицина. 2016; 19(1):15–23]. DOI: 10.17116/profmed201619115-23.

12. Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). Diabetes mellitus. 2016; 19(2):104–112. In Russian [Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет. 2016; 19(2):104–112]. DOI: 10.14341/DM2004116-17.

13. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. JAMA. 2003; 290(7):898–904. DOI: 10.1001/jama.290.7.898.

14. Hense HW; MONICA Study. Epidemiology of arterial hypertension and implications for its prevention. 10-year results of the MONICA Study Augsburg. Dtsch Med Wochenschr. 2000; 125(46):1397–1402. In German [Hense HW; MONICA Study. Epidemiologie der arteriellen Hypertonie und Implikationen für die Prävention. 10-Jahres-Ergebnisse der MONICA-Studie Augsburg. 125(46):1397–1402]. DOI: 10.1055/s-2000-8316.

15. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021; 42(34):3227–3337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484.

16. Sivapalaratnam S, Boekholdt SM, Trip MD, et al. Family history of premature coronary heart disease and risk prediction in the EPIC-Norfolk prospective population study. Heart. 2010; 96(24):1985–1989. DOI: 10.1136/hrt.2010.210740.

17. Smirnova MD, Barinova IV, Fofanova TV, et al. What “new” factors should be considered when assessing cardiovascular risk? Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018; 17(6):77–85. In Russian [Смирнова М.Д., Баринаева И.В., Фофанова Т.В. и др. Какие «новые» факторы целесообразно учитывать при оценке сердечно-сосудистого риска? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018; 17(6):77–85]. DOI: 10.15829/1728-8800-2018-6-77-85.

18. Rodionov AV. High Blood Pressure Variability is an Additional Cardiovascular Risk Factor. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2020; 16(1):94–98. In Russian [Родионов А.В. Высокая вариабельность артериального давления — дополнительный фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2020; 16(1):94–98]. DOI: 10.20996/1819-6446-2020-02-02.

19. Boussousou M, Boussousou N, Merész G, et al. Atmospheric fronts as minor cardiovascular risk factors, a new approach to preventive cardiology. J Cardiol. 2020; 75(2):196–202. DOI: 10.1016/j.jcc.2019.07.009.

20. Shlyakhto EV. Translational research as a model of progress in current medical science. Translational Medicine. 2014; (1):5–18. In Russian [Шляхто Е.В. Трансляционные исследования как модель развития современной медицинской науки. Трансляционная медицина. 2014; (1):5–18]. DOI: 10.18705/2311-4495-2014-0-1-13-22.

21. Shlyakhto EV. Translational research as a model for the development of modern medical science and education. “Translational Medicine.” Ed. by Shlyakhto EV. 2nd edition. SPb; 2015: 3–33. In Russian [Шляхто Е.В. Трансляционные исследования как модель развития современной медицинской науки и образования. СПб: Трансляционная медицина. Ред. Е. В. Шляхто. 2-е издание. СПб; 2015: 3–33].

22. Titov VI, Khokhlova NV, Shiryayeva YuK, et al. Glucose, glycotoxins and protein glycation products: a role in pathogenesis. Clinical medicine. 2013; 3:15–24. In Russian [Титов В.И., Хохлова Н.В., Ширяева Ю.К. и др. Глюкоза, гликотоксины и продукты гликирования протеинов: роль в патогенезе. Клиническая медицина. 2013; 3:15–24].

23. Monnier VM. Nonenzymatic glycosylation, the Maillard reaction and the aging process. J Gerontol. 1990; 45(4):B105–B111. DOI: 10.1093/geronj/45.4.b105.

24. Moller DE, Flier JS. Insulin resistance—mechanisms, syndromes, and implications. N Engl J Med. 1991; 325(13):938–948. DOI: 10.1056/NEJM199109263251307.

25. Almazov VA, Blagosklonnaya YV, Shlyakhto EV, et al. Insulin resistance syndrome. Arterial hypertension. 1997; 3:7–17. In Russian [Алмазов В.А., Благодосклонная Я.В., Шляхто Е.В. и др. Синдром инсулинорезистентности. Артериальная гипертензия. 1997; 3:7–17].

26. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and

- resistance. *Am J Physiol.* 1979; 237(3):E214–E223. DOI: 10.1152/ajpendo.1979.237.3.E214.
27. Sokolova LA, Ievskaia EV. Insulin resistance as risk factor of cardiovascular diseases. *Translational Medicine.* 2015; (6):32–38. In Russian [Соколова Л.А., Иевская Е.В. Инсулинорезистентность как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Трансляционная медицина.* 2015; (6):32–38]. DOI: 10.18705/2311-4495-2015-0-6-32-38.
28. Landsberg L, Aronne LJ, Beilin LJ, et al. Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment: a position paper of The Obesity Society and the American Society of Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2013; 15(1):14–33. DOI: 10.1111/jch.12049.
29. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology.* 2018; (6):7–122. In Russian [Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал.* 2018; (6):7–122]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
30. Wilcken DE, Wilcken B. The pathogenesis of coronary artery disease. A possible role for methionine metabolism. *J Clin Invest.* 1976; 57(4):1079–1082. DOI: 10.1172/JCI108350.
31. Walker M, Whincup PH, Shaper AG. The British Regional Heart Study 1975–2004. *Int J Epidemiol.* 2004; 33(6):1185–1192. DOI: 10.1093/ije/dyh295.
32. Tapilskaya NI, Gaidukov SN. Folate deficiency elimination: basic strategy homocysteine dependent correction of endothelial dysfunction. *Gynecology.* 2013; 15(3):70–74. In Russian [Тапильская Н.И., Гайдуков С.Н. Устранение дефицита фолатов — основная стратегия коррекции гомоцистеинзависимой эндотелиальной дисфункции. *Гинекология.* 2013; 15(3):70–74].
33. Giltay EJ, Hoogeveen EK, Elbers JM, et al. Effects of sex steroids on plasma total homocysteine levels: a study in transsexual males and females. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83(2):550–553. DOI: 10.1210/jcem.83.2.4574.
34. Kostyuchenko GI. Hyperhomocysteinemia: clinical significance, age characteristics, diagnosis, correction. *Clinical gerontology.* 2007; 4:32–40. In Russian [Костюченко Г.И. Гипергомоцистеинемия: клиническое значение, возрастные особенности, диагностика, коррекция. *Клиническая геронтология.* 2007; 4:32–40].
35. Grubben MJ, Boers GH, Blom HJ, et al. Unfiltered coffee increases plasma homocysteine concentrations in healthy volunteers: a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2000; 71(2):480–484. DOI: 10.1093/ajcn/71.2.480.
36. Denisova AG, Kulutsina ER, Druzhinina TA. Hyperhomocysteinemia is an independent predictor of cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Medical alphabet.* 2016; 19(282):54–55. In Russian [Денисова А.Г., Кулюцина Е.Р., Дружинина Т.А. Гипергомоцистеинемия — независимый предиктор кардиоваскулярных осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа. *Медицинский алфавит.* 2016; 19(282):54–55].
37. Dobronravov VA, Zhloba AA, Golubev RV. Hyperhomocysteinemia and cardiovascular diseases in patients on maintaining dialysis. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2003; 7(1):13–19. In Russian [Добронравов В.А., Жлоба А.А., Голубев Р.В. Гипергомоцистеинемия и сердечно-сосудистые заболевания у больных на хроническом диализе. *Нефрология.* 2003; 7(1):13–19]. DOI: 10.24884/1561-6274-2003-7-1-13-19.
38. Merki-Feld GS, Imthurn B, Keller PJ. Effects of two oral contraceptives on plasma levels of nitric oxide, homocysteine, and lipid metabolism. *Metabolism.* 2002; 51(9):1216–1221. DOI: 10.1053/meta.2002.34038.
39. Al Mutairi F. Hyperhomocysteinemia: Clinical Insights. *J Cent Nerv Syst Dis.* 2020; 12:1179573520962230. DOI: 10.1177/1179573520962230.
40. Barkagan ZS, Kostyuchenko GI, Kotovshchikov EF. Hyperhomocysteinemia as an independent risk factor for damage and thrombosis of blood vessels. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya=Circulation Pathology and Cardiac Surgery.* 2002; 1: 65–71. In Russian [Баркаган З.С., Костюченко Г.И., Котовщиков Е.Ф. Гипергомоцистеинемия как самостоятельный фактор риска поражения и тромбирования кровеносных сосудов. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2002; 1: 65–71].
41. Clarke R, Daly L, Robinson K, et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med.* 1991; 324(17):1149–1155. DOI: 10.1056/NEJM199104253241701.
42. Baranova YI, Bolshakova OO. Clinical value of homocysteinemia (a review of literature). “Arterial’naya Gipertenziya”= Arterial Hypertension. 2004; 10(1):12–15. In Russian [Баранова Е.И., Большакова О.О. Клиническое значение гомоцистеинемии (обзор литературы). *Артериальная гипертензия.* 2004; 10(1):12–15]. DOI: 10.18705/1607-419X-2004-10-1-12-15.
43. Coppola A, Davi G, De Stefano V, et al. Homocysteine, coagulation, platelet function, and thrombosis. *Semin Thromb Hemost.* 2000; 26(3):243–254. DOI: 10.1055/s-2000-8469.
44. Vasina LV, Petrishchev NN, Vlasov TD. Markers of endothelial dysfunction. Regional blood circulation and microcirculation. 2017; 16(1):4–15. In Russian [Васина Л.В., Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2017; 16(1):4–15]. DOI: 10.24884/1682-6655-2017-16-1-4-15.
45. Pushpakumar S, Kundu S, Sen U. Endothelial dysfunction: the link between homocysteine and hydrogen sulfide. *Curr Med Chem.* 2014; 21(32):3662–3672. DOI: 10.2174/0929867321666140706142335.
46. Medvedev DV, Zvyagina VI. Molecular mechanisms of homocysteine’s toxic action. *Russian Cardiology Bulletin.* 2017; 12(1):52–57. In Russian [Мед-

ведев Д.В., Звягина В.И. Молекулярные механизмы токсического действия гомоцистеина. Кардиологический вестник. 2017; 12(1):52–57].

47. Clarke R, Bennett DA, Parish S, et al. Homocysteine and coronary heart disease: meta-analysis of MTHFR case-control studies, avoiding publication bias. *PLoS Med.* 2012; 9(2):e1001177. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001177.

48. Blacher J, Benetos A, Kirzin JM, et al. Relation of plasma total homocysteine to cardiovascular mortality in a French population. *Am J Cardiol.* 2002; 90(6):591–595. DOI: 10.1016/s0002-9149(02)02561-4.

49. Vertkin AL, Topolyansky AV. The problem of hyperhomocysteinemia in cardiac patients. *Pharmateka.* 2007; 15(149): 10–14. In Russian [Верткин А.Л., Тополянский А.В. Проблема гипергомоцистеинемии у кардиологических больных. *Фарматека.* 2007; 15(149):10–14].

50. Sultanova OE, Chernysheva EN, Kokhanov AV, et al. Evolution of the trend of homocysteine research in cardiac practice. Modern problems of science and education. 2020: 4. In Russian [Султанова О.Э., Чернышева Е.Н., Коханов А.В. и др. Эволюция тренда исследований гомоцистеина в кардиологической практике. Современные проблемы науки и образования. 2020: 4]. DOI: 10.17513/spno.29937.

51. Collaboration HLT. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. *BMJ.* 1998; 316(7135):894–898.

52. Li Y, Huang T, Zheng Y, et al. Folic Acid Supplementation and the Risk of Cardiovascular Diseases: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc.* 2016; 5(8):e003768. DOI: 10.1161/JAHA.116.003768.

53. Schwingshackl L, Boeing H, Stelmach-Mardas M, et al. Dietary Supplements and Risk of Cause-Specific Death, Cardiovascular Disease, and Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Primary Prevention Trials. *Adv Nutr.* 2017; 8(1):27–39. DOI: 10.3945/an.116.013516.

54. Yang HT, Lee M, Hong KS, et al. Efficacy of folic acid supplementation in cardiovascular disease prevention: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Intern Med.* 2012; 23(8):745–754. DOI: 10.1016/j.ejim.2012.07.004.

Информация об авторах:

Соколова Людмила Андреевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник НИЛ профилактической кардиологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Горлова Ирина Александровна, к.м.н., научный сотрудник НИЛ профилактической кардиологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Омельченко Марина Юрьевна, к.м.н., научный сотрудник НИЛ профилактической кардиологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Бондаренко Борис Борисович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник НИЛ профилактической кардиологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Lyudmila A. Sokolova, D.M.Sc., Professor, Leader Researcher, Department of Preventive Cardiology, Almazov National Medical Research Centre;

Irina A. Gorlova, MD, Research Associate, Department of Preventive Cardiology, Almazov National Medical Research Centre;

Marina Yu. Omelchenko, MD, Research Associate, Department of Preventive Cardiology, Almazov National Medical Research Centre;

Boris B. Bondarenko, D.M.Sc., Chief Researcher, Department of Preventive Cardiology, Almazov National Medical Research Centre.

МЕТААНАЛИЗ ЗАВИСИМОСТИ РАЗВИТИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ РЕНОВАСКУЛЯРНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ «2 ПОЧКИ, 1 ЗАЖИМ» ОТ ФАКТОРОВ, СВЯЗАННЫХ С ОБРАЗОМ ЖИЗНИ

Кузьменко Н. В.^{1,2}, Цырлин В. А.¹, Плисс М. Г.^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
 «Национальный медицинский исследовательский центр имени
 В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской
 Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное
 учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский
 государственный медицинский университет имени академика
 И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской
 Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Кузьменко Наталья Владимировна,
 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
 Минздрава России,
 ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
 Россия, 197341.
 E-mail: nat.kuzmenko2011@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 01.02.2023
 и принята к печати 28.04.2023.

Резюме

Актуальность. К поддающимся контролю факторам риска развития артериальной гипертензии ВОЗ относит нездоровый рацион питания, недостаточную физическую активность, нарушение режима дня. К настоящему времени в большом количестве экспериментальных исследований на крысах изучено влияние на развитие унилатеральной реноваскулярной гипертензии (УРГ) пищевых добавок (минералов, витаминов, флавоноидов, кофеина, жиров, углеводов), физической активности и терапии мелатонином. **Цель.** Провести метаанализ исследований, посвященных факторам риска развития УРГ. **Материалы и методы.** Поиск публикаций осуществлялся в базах PubMed, Scopus, Google Scholar. Всего было отобрано 52 публикации. **Результаты.** Проведенный нами метаанализ результатов экспериментальных исследований реноваскулярной гипертензии в модели «2 почки, 1 зажим» показывает, что выраженность гипертензии снижается при обогащении диеты калием, а также различными антиоксидантами (витамином С, флавоноидами, мелатонином), уменьшающими окислительный стресс в ишемизированной почке. Кроме того, физическая нагрузка может способствовать снижению АД (артериального давления) при УРГ, но при этом она усиливает гипертрофию миокарда. Не выявлен гипертензивный эффект повышенного потребления хлорида натрия при стенозировании почечной артерии, а также не выявлен какой-либо эффект обогащения диеты кальцием или магнием на развитие УРГ. При этом потребление кофеина существенно увеличивает активность ренина плазмы и АД при УРГ. **Заключение.** Практически все экспериментальные работы, включенные в наш метаанализ, исследовали влияние факторов на развитие УРГ, но не их эффект в отношении величины АД в хронической стадии УРГ.

Ключевые слова: артериальное давление, диета, образ жизни, реноваскулярная гипертензия, стенозирование почечной артерии, физическая нагрузка.

Для цитирования: Кузьменко Н.В., Цырлин В.А., Плисс М.Г. Метаанализ зависимости развития экспериментальной реноваскулярной гипертензии «2 почки, 1 зажим» от факторов, связанных с образом жизни. Трансляционная медицина. 2023;10(3):183-208. DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-3-183-208.

META-ANALYSIS OF DEPENDENCE OF THE DEVELOPMENT OF EXPERIMENTAL RENOVASCULAR HYPERTENSION “2 KIDNEYS, 1 CLAMP” ON LIFESTYLE FACTORS

Nataliya V. Kuzmenko^{1,2}, Vitaliy A. Tsyrlin¹, Mikhail G. Pliss^{1,2}

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Nataliya V. Kuzmenko,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.

E-mail: nat.kuzmenko2011@yandex.ru

Received 01 February 2023; accepted
28 April 2023.

Abstract

Background. According to WHO controllable hypertension risk factors include an unhealthy diet, physical inactivity, and wrong daily routine. To date, a large number of experimental studies in rats have studied the effect on the development of unilateral renovascular hypertension (URH) of dietary supplements (minerals, vitamins, flavonoids, caffeine, fats, carbohydrates), physical activity and melatonin therapy. **Objective.** To conduct a meta-analysis of studies on risk factors for the development of URH. **Design and methods.** The search for publications was carried out in the PubMed, Scopus, Google Scholar databases. A total of 52 publications were selected. **Results.** The severity of hypertension decreases when the diet is enriched with potassium, as well as with various antioxidants (vitamin C, flavonoids, melatonin), which reduce oxidative stress in the ischemic kidney. In addition, physical activity can help reduce blood pressure in URH, but at the same time, it increases myocardial hypertrophy. There was no hypertensive effect of increased sodium chloride intake in renal artery stenosis, and no effect of calcium or magnesium supplementation on the URH development. At the same time, caffeine intake significantly increases plasma renin activity and blood pressure in URH. **Conclusion.** The majority of experimental studies included in our meta-analysis investigated the influence of factors on the development of URH, but not their effect on blood pressure in the chronic stage of URH.

Key words: blood pressure, diet, exercise, lifestyle, renal artery stenosis, renovascular hypertension.

For citation: Kuzmenko NV, Tsyrlin VA, Pliss MG. Meta-analysis of dependence of the development of experimental renovascular hypertension “2 kidneys, 1 clamp” on lifestyle factors. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2023;10(3):183-208. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-3-183-208.

Список сокращений: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АРП — активность ренина плазмы, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, РАС — ренин-ангиотензиновая система, САД — систолическое артериальное давление, УРГ — унилатеральная реноваскулярная гипертензия.

Введение

Согласно оценкам Всемирной организации здравоохранения, во всем мире насчитывает-

ся 1,28 млрд людей с артериальной гипертензией (АГ) в возрасте от 30 лет и старше, причем АГ и ее осложнения остаются одной из ведущих причин смерти [1].

Реноваскулярная гипертензия, которая развивается обычно в результате унилатерального стеноза почечной артерии (чаще по причине атеросклероза, реже по другим причинам), составляет приблизительно 4 % от всех случаев АГ [2]. Механизмы развития унилатеральной реноваскулярной гипертензии (УРГ) хорошо изучены на живот-

ных в модели «2 почки, 1 зажим», предложенной Голдблаттом. Гемодинамически значимый стеноз почечной артерии (50 % и более) вызывает активацию ренин-ангиотензиновой-альдостероновой системы [2, 3]. Ангиотензин II является сильным вазоконстриктором и симпатомиметиком, облегчает выделение норадреналина и угнетает барорецепторный рефлекс [4]. Альдостерон способствует удержанию ионов Na^+ . Проведенный нами метаанализ экспериментальных исследований развития УРГ у крыс показал, что при УРГ происходит увеличение потребления воды, диуреза и экскреции ионов Na^+ и K^+ , при этом уровень циркулирующего Na^+ существенно не изменяется, а уровень K^+ несколько уменьшается [5]. Также есть наблюдения о существенной роли окислительного стресса в развитии УРГ [6, 7]. В ряде исследований наблюдали при УРГ существенное снижение оксида азота и продуктов его распада [8–10]. Поддержанию УРГ в хронической стадии способствует ремоделирование сердца и сосудов, вызванное гемодинамической нагрузкой и действием ангиотензина II и эндотелина-1 [3, 5, 8].

Приблизительно к 14–24 неделе после стенозирования почечной артерии активность ренина плазмы (АРП) нормализуется [5]. Клинические исследования показывают, что только у 50 % пациентов с УРГ наблюдается АРП выше нормы [11]. Кроме того, при УРГ активируются и механизмы, противодействующие повышению артериального давления (АД). Так, в ответ на активацию ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и подъем АД увеличивается секреция натрийуретических пептидов [5]. Ишемия почки стимулирует выделение аденозина [12], а ангиотензин II деградирует до вазодилататора ангиотензина (1–7) [13]. Клинические исследования показали, что даже при стенозе почечной артерии более 70 % устойчивая гипертензия возникает не у всех пациентов [14]. При моделировании гипертензии «2 почки, 1 зажим» мы наблюдали развитие гипертензии только у 30–40 % животных. Также мы выявили обратную зависимость величины подъема АД после стенозирования почечной артерии от исходной величины барорецепторного рефлекса, основного вегетативного механизма поддержания АД на нормальном уровне [15, 16].

К подающим контролем факторам риска развития АГ Всемирная организация здравоохранения относит нездоровый рацион питания (чрезмерное потребление поваренной соли, значительное содержание насыщенных жиров и трансжиров в пище, недостаточное потребление овощей и фруктов), недостаточную физическую активность, нарушение

режима дня, употребление табака и алкоголя, а также избыточную массу тела и ожирение [1]. К настоящему времени в большом количестве экспериментальных исследований на крысах изучено влияние на развитие УРГ пищевых добавок (минералов, витаминов, флавоноидов, кофеина, жиров, углеводов), физической активности и терапии мелатонином. Цель настоящей работы — провести метаанализ этих исследований. Это поможет не только скорректировать диету и образ жизни для пациентов с УРГ, но улучшить понимание механизмов развития данного заболевания.

Материалы и методы

Метаанализ был выполнен в соответствии с рекомендациями PRISMA (<http://www.prisma-statement.org>). Поиск публикаций осуществлялся независимо двумя исследователями.

Для метаанализа были отобраны публикации, посвященные влиянию диеты (минеральный состав, кофеин, витамины, флавоноиды, жиры, сахара), двигательной активности (бег, плавание) и мелатонина на развитие реноваскулярной гипертензии в модификации «2 почки, 1 зажим» на крысах нормотензивных линий. Реноваскулярная гипертензия моделировалась с помощью постановки на одну из почечных артерий клипсы 0,2–0,3 мм, вторая почка оставалась интактной. В метаанализ не были включены работы, в которых для моделирования реноваскулярной гипертензии использовались крысы с патологией.

Поиск осуществлялся в базах PubMed, Scopus, Google Scholar на английском языке. Поиск не был ограничен годами публикаций. Были использованы следующие ключевые слова: *renovascular hypertension*, “2 kidneys 1 clip”, “2 kidneys 1 clamp”, *diet*, *sodium*, *NaCl*, *potassium*, *magnesium*, *calcium*, *caffeine*, *antioxidants*, *vitamins*, *flavonoids*, *quercetin*, *rutin*, *fats*, *obesity*, *glucose*, *fructose*, *sugar*, *carbohydrates*, *training*, *running*, *swimming*, *photoperiod*, *melatonin*. При поиске вводились словосочетания, отражающие модель гипертензии и воздействие (как пример: “*renovascular hypertension diet rats*”, “*renovascular hypertension potassium rats*”, “*2 kidneys 1 clip caffeine rats*”, “*renovascular hypertension running rats*”).

Из публикаций извлекались данные по АД/САД (в мм рт. ст.), а также по активности ренина плазмы (АРП, в АнгI нг/мл/час) у клипированных крыс контрольной и опытной групп. Кроме того, было исследовано влияние физической нагрузки на ремоделирование сердца, которое оценивали по величине индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ = масса левого желудочка (мг)/масса

тела (г)). Анализ влияния диеты и образа жизни на АРП и ИММЛЖ был проведен только при достаточном количестве публикаций. Также при достаточном количестве публикаций исследовалось влияние дозы/продолжительности воздействия. В контрольных группах были животные с УРГ, содержащиеся на стандартной диете и ведущие обычный (пассивный) образ жизни. В опытную группу входили крысы с УРГ, находящиеся на обогащенной диете или подвергшиеся физической нагрузке в виде бега или плавания.

Метаанализ был проведен при помощи статистической программы Review Manager 5.3 (Cochrane Library), результаты представлены в виде forest-диаграмм. Для анализа изменений при развитии реноваскулярной гипертензии был использован Inverse Variance-тест. Гетерогенность включенных в метаанализ исследований устанавливали по критерию I^2 . Выбор модели фиксированных или рандомизированных эффектов осуществлялся в соответствии с рекомендациями [17]. Для оценки статистической значимости суммарных результатов применялся Z-тест. Доверительный интервал — 95 %. Различия считались статистически значимыми при $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Влияние диеты с повышенным содержанием NaCl на развитие УРГ

При поиске по ключевым словам (NaCl, renovascular hypertension, rats) было найдено в базах 53 публикации (из них 6 обзоров литературы). После исключения статей по заголовкам, резюме, а также повторных публикаций для метаанализа было отобрано 9 публикаций [18–26], в которых сравнивалась величина подъема АД после стенозирования почечной артерии у крыс, содержащихся на стандартной диете и высокосолевой диете. В 8 публикациях оценивалось влияние диеты на АРП. Сроки содержания крыс на высокосолевой диете варьировали от 3–5 дней до 9 недель (табл. 1). Проведенный нами метаанализ результатов отобранных публикаций не выявил существенного влияния повышенного содержания NaCl в диете на уровень АД после клипирования почечной артерии, однако некоторые исследователи наблюдали гипотензивный эффект через 1–4 недели, но не через 7–9 недель, после нахождения крыс с УРГ на высокосолевой диете (рис. 1). Все авторы, независимо от продолжительности высокосолевой диеты, отметили, что данная диета существенно снижает АРП (в среднем на 4,7 АнгI нг/мл/час, $P < 0,0001$) (рис. 1).

Широко распространено мнение, что избыток NaCl в диете является единственным наиболее важным контролируемым фактором, ответственным за развитие АГ. Метаанализ [27] показал, что повышенное потребление NaCl увеличивает базовые значения АД у людей в среднем на 3–6 мм рт. ст. Известно, что увеличение циркулирующего Na^+ способствует удержанию воды и гиперволемии. Есть наблюдения, что при избытке в пище NaCl увеличивается симпатический и миогенный тонус, ослабляются эндотелиальные сосудорасширяющие ответы. Высокосолевая диета способствует ремоделированию сердечно-сосудистой системы и развитию гипертрофии миокарда [28, 29]. Причем NaCl вызывает структурные изменения сердечно-сосудистой системы независимо от уровня АД. Диета, обедненная NaCl, по результатам метаанализа [30], вызывает у людей снижение АД в среднем на 1–8 мм рт. ст. (с максимальным эффектом при гипертензии), но существенно увеличивает АРП и уровень катехоламинов.

Повышение циркулирующего Na^+ активирует не только гипертензивные механизмы, но и компенсаторные гипотензивные. Эти гипотензивные механизмы связаны с уменьшением АРП и усилением секреции натрийуретического пептида [5, 21]. Показано, что у крыс с УРГ, находящихся на высокосолевой диете, по сравнению с контрольными животными уровень циркулирующего Na^+ существенно не возрастает, но значительно увеличивается потребление воды, диурез и экскреция Na^+ [20, 22, 26]. Кроме того, избыток NaCl в пище стимулировал экскрецию ионов кальция, но не ионов калия, при этом циркулирующий уровень Ca^{++} снижался значительно, а K^+ не изменялся [22]. С. G. Shimoura и соавторы (2017 г.) [26] наблюдали усиление барорецепторного рефлекса у крыс с УРГ, находящихся на высокосолевой диете. Данный эффект диеты, скорее всего, был связан с ее угнетающим действием на АРП, так как известно, что высокий уровень ангиотензина II ассоциирован с ослаблением барорефлекса [4, 5]. При этом избыток NaCl в диете не оказывал существенного влияния на базовую симпатическую активность почечных нервов [26]. Интересно отметить, что стенозирование почечной артерии стимулировало у крыс потребление соли на 2–5 неделях после операции [31]. Клинические исследования не показали существенного снижения АД при уменьшении потребления NaCl у пациентов с реноваскулярной гипертензией [32]. Однако высокосолевая диета, не вызывая выраженного гипертензивного эффекта, увеличивала гипертрофию миокарда при УРГ [19, 23].

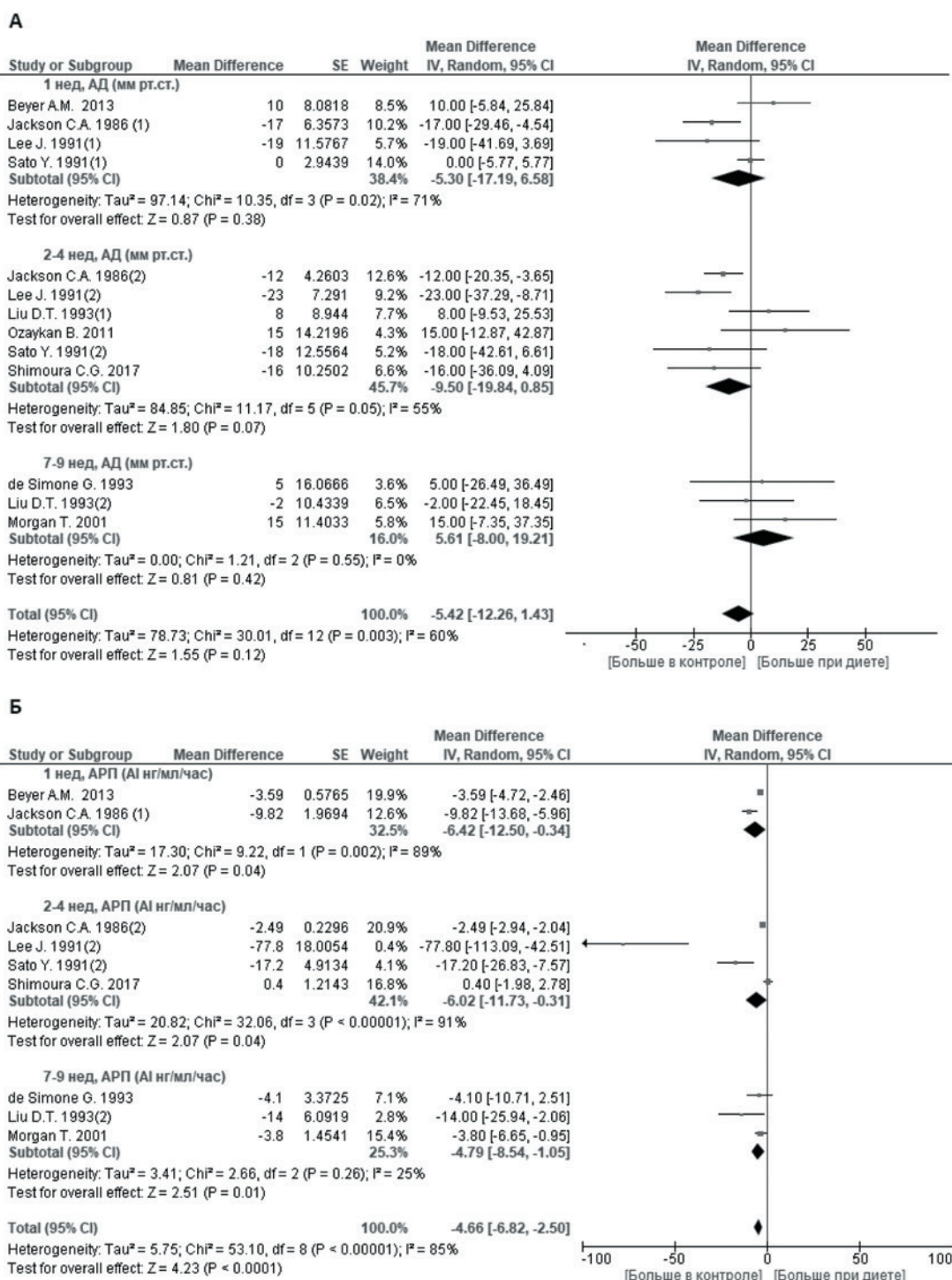


Рис. 1. Влияние обогащения диеты NaCl на уровень артериального давления (А) и активность ренина плазмы (Б) у крыс с гипертензией «2 почки, 1 зажим»

Примечание: Study or Subgroup — исследования или субгруппы, Mean Difference — средняя амплитуда различий между группами, SE — стандартная ошибка среднего, Weight — средневзвешенный вклад исследования, Heterogeneity — гетерогенность, Test for overall effect — тест на общий эффект, АД — артериальное давление, АРП — активность ренина плазмы.

Figure 1. Effect of NaCl supplementation on blood pressure (A) and plasma renin activity (B) in rats with «2 kidneys, 1 clamp» hypertension

Note: Study or Subgroup — studies or subgroups, Mean Difference — average amplitude of differences between groups, SE — standard error of the mean, Weight — weighted average contribution of the study, Heterogeneity — heterogeneity, Test for overall effect — test for the overall effect, BP — blood pressure, ARP — plasma renin activity.

Таблица 1. Основные характеристики исследований, отобранных для метаанализа

Публикация	Воздействие	Линия крыс	Объем выборки опыт/контроль	Недели после наложения зажима	d зажима (мм)	Параметры
Обогащение диеты натрием						
Beyer A.M. 2013 [18]	Диеты 0.4 % и 4 % NaCl (3-5 дн.)	Spr. Dawley	10 / 10	5	0.20	АД, АРП
de Simone G. 1993 [19]	Диеты 0.35 % и 4 % NaCl (9 нед.)	Wistar	10 / 10 *	9	0.22	САД, АРП
Jackson C.A. 1986(1) [20]	Обычная вода и раствор 0.9 % NaCl (1 нед.)	Spr. Dawley	5 / 5	1	0.25	САД, АРП
Jackson C.A. 1986(2) [20]	Обычная вода и раствор 0.9 % NaCl (3 нед.)	Spr. Dawley	5 / 6	3	0.25	САД, АРП
Lee J. 1991(1) [21]	Обычная вода и раствор 1 % NaCl (6 дн.)	Spr. Dawley	9 / 8	1	0.20	САД
Lee J. 1991(2) [21]	Обычная вода и раствор 1 % NaCl (12 дн.)	Spr. Dawley	9 / 8	2	0.20	САД, АРП
Liu D.T. 1993(1) [22]	Обычная вода и раствор 1 % NaCl (3 нед.)	Spr. Dawley	10 / 10	3	0.22	САД
Liu D.T. 1993(2) [22]	Обычная вода и раствор 1 % NaCl (8 нед.)	Spr. Dawley	10 / 10	8	0.22	САД, АРП
Morgan T. 2001 [23]	Диеты 0.2 % и 4 % NaCl (7 нед.)	Wistar	4 / 4 *	8	0.20	САД, АРП
Ozaykan B. 2011 [24]	Дистиллированная вода и раствор 0.5 % NaCl (4 нед.)	Wistar	8 / 6	4	0.29	САД
Sato Y. 1991(1) [25]	Диеты 0.66 % и 8 % NaCl (1 нед.)	Spr. Dawley	8 / 6	1	0.20	САД, АРП
Sato Y. 1991(2) [25]	Диеты 0.66 % и 8 % NaCl (4 нед.)	Spr. Dawley	8 / 6	4	0.20	САД, АРП
Shimoura C.G. 2017 [26]	Диеты 0.4 % и 2 % NaCl (2 нед.)	Wistar	9 / 12	6	0.20	АД, АРП
Обогащение диеты калием						
Liu D.T. 1994 а (1) [36]	Диеты 0.28 % и 1.1 % калия (3 нед.)	Spr. Dawley	12 / 10	3	0.22	САД
Liu D.T. 1994 а (2) [36]	Диеты 0.28 % и 1.1 % калия (6 нед.)	Spr. Dawley	12 / 10	6	0.22	САД, АРП
Othman H.K. 2012 [37]	Диета Стандартная и 80 г/кг KCl (4 нед.)	Нормотенз.	7 / 7	4	0.25	САД
Suzuki H. 1981 [38]	Обычная вода и раствор 0.5 % KCl (4 нед.)	Wistar	15 / 15	4	0.20	САД, АРП
Zhang H.Y. 1989 [39]	Обычная вода и раствор 1 % KCl (3 нед.)	Wistar	21 / 18	4	0.20	САД
Обогащение диеты кальцием						
Barbagallo M. 1992 [43]	Диеты 0.2 % кальция и 1.8 % кальция (4 нед.)	Wistar	10 / 7	4	-	САД
Benedetti R.G. 1993 [44]	Диеты 1.2 % кальция и 2.5 % кальция (3 нед.)	Spr. Dawley	29 / 26	3	0.23	САД, АРП
Kageyama Y. 1987 [45]	Обычная вода и раствор 1.5 % CaCl ₂ (3 нед.)	Wistar	6 / 6 *	3	0.20	САД, АРП
Liu D.T. 1994 b (1) [46]	Диеты 0.42 % кальция и 0.8 % кальция (3 нед.)	Spr. Dawley	10 / 9	3	0.22	САД
Liu D.T. 1994 b (2) [46]	Диеты 0.42 % кальция и 0.8 % кальция (8 нед.)	Spr. Dawley	10 / 9	8	0.22	САД, АРП
Обогащение диеты магнием						
Liu D.T. 1994 c (1) [54]	Диеты 0.12 % Mg и 0.4 % Mg (3 нед.)	Spr. Dawley	10 / 11	3	0.22	САД
Liu D.T. 1994 c (2) [54]	Диеты 0.12 % Mg и 0.4 % Mg (6 нед.)	Spr. Dawley	10 / 11	6	0.22	САД, АРП
Othman H.K. 2012 [37]	Диета Стандартная и 80 г/кг MgSO ₄ (4 нед.)	Нормотенз.	7 / 7	4	0.25	САД

Обогащение диеты витамином С						
Khalili A. 2020 [60]	Оральное введение физ. р-ра или витамина С (100 мг/кг/дн, 4 нед.)	Spr. Dawley	7 / 7 *	4	0.22	САД
Nishi E.E. 2010 [61]	Оральное введение физ. р-ра или витамина С (150 мг/кг/дн, 6 нед.)	Wistar	14 / 14	6	0.20	АД
Обогащение диеты флавоноидами						
García-Saura M.F. 2005 [65]	Оральное введение физ. р-ра или кверцетина (10 мг/кг/дн, 5 нед.)	Wistar	11 / 11 *	8	0.20	САД
Kaur S. 2016 (1) [66]	Оральное введение рутина (200 мг/кг/дн, 9 дн.)	Spr. Dawley	6 / 6	1	-	САД
Kaur S. 2016 (2) [66]	Оральное введение рутина (300 мг/кг/дн, 9 дн.)	Spr. Dawley	6 / 6	1	-	САД
Mendes-Junior L. 2013 [67]	Оральное введение физ. р-ра или рутина (40 мг/кг/дн, 1 нед.)	Wistar	8 / 8 *	7	0.20	АД
Montenegro M.F. 2010 [68]	Оральное введение физ. р-ра или кверцетина (10 мг/кг/дн, 3 нед.)	Wistar	12 / 12 *	5	0.20	САД
Pereira S.C. 2018 [69]	Оральное введение физ. р-ра или кверцетина (10 мг/кг/дн, 3 нед.)	Wistar	8 / 12 *	5	0.20	САД
Обогащение диеты кофеином						
Choi K.C. 1993 [73]	Обычная вода и раствор 0.1 % кофеин (3 нед.)	Spr. Dawley	6 / 5	3	0.20	САД, АРП
Kohno M. 1991 [74]	Обычная вода и раствор 0.1 % кофеин (6 нед.)	Wistar	6 / 6 *	6	0.25	САД, АРП
Kost C.K. 1994 [75]	Обычная вода и раствор 0.1 % кофеин (5 нед.)	Spr. Dawley	5 / 5 *	5	0.30	САД
Ohnishi A. 1986 [76]	Обычная вода и раствор 0.1 % кофеин (6 нед.)	Spr. Dawley	8 / 8 *	6	0.25	САД, АРП
Регулярный бег						
Boissiere J. 2006 [86]	Сидячие и регулярный бег на дорожке (10 нед., 40-60 мин/день, 5 дн/нед)	Wistar	8 / 8	10	0.25	АД, ИММЛЖ
Korzick D.H. 1996 [87]	Сидячие и регулярный бег на дорожке (12 нед., 60 мин/день, 5 дн/нед)	Fischer	10 / 10 *	18	0.20	САД, ИММЛЖ
Lima T.C. 2020 [88]	Обычная клетка и клетка с колесом для бега (4 нед.)	Fischer	18 / 18 *	5	0.20	АД
Marcus K.D. 1985 [89]	Сидячие и регулярный бег на дорожке (12 нед., 45-75 мин/день, 4-6 дн/нед)	Spr. Dawley	9 / 10 *	12	0.25	САД, ИММЛЖ
Oliveira P.R. 2020 [90]	Сидячие и регулярный бег на дорожке (10 нед., 60 мин/день, 5 дн/нед)	Wistar	15 / 16	10	0.25	САД
Qi J. 2019 [91]	Сидячие и регулярный бег на дорожке (8 нед., 16 м/мин, 50 мин/день, 5 дн/нед)	Spr. Dawley	7 / 7 *	8	-	САД
Rossi N.F. 2013 [92]	Обычная клетка и клетка с колесом для бега (12 нед.)	Spr. Dawley	7 / 8 *	12	0.20	АД
Waldman B.M. 2017 [93]	Обычная клетка и клетка с колесом для бега (12 нед.)	Spr. Dawley	14 / 13 *	12	0.20	АД
Zhang Y. 2016 [94]	Сидячие и регулярный бег на дорожке (8 нед., 16 м/мин, 50 мин/день, 5 дн/нед)	Spr. Dawley	8 / 8 *	8	0.20	АД

Регулярное плавание						
Buttrick P.M. 1994 [95]	Сидячие и регулярное плавание (6 нед., 75±75 мин/день, 5 дн/нед)	Wistar	6 / 8	9	0.25	САД, ИММЛЖ
de Sousa Lima E.B. 2018 [96]	Сидячие и регулярное плавание (t воды 30°C) (4 нед., 60 мин/день, 5 дн/нед)	Wistar	6 / 6	4	0.20	АД
Kumral Z.N. 2016 [97]	Сидячие и регулярное плавание (теплая вода) (9 нед., 30 мин/день, 5 дн/нед)	Wistar	15 / 15	12	0.25	САД
Locatelli J. 2014 [98]	Сидячие и регулярное плавание (t воды 31 °C) (6 нед., 60 мин/день, 5 дн/нед)	Fischer	9 / 9 *	7	0.20	
Maia R.C. 2015 [99]	Сидячие и регулярное плавание (t воды 30°C) (10 нед., 60 мин/день, 5 дн/нед)	Fischer	7 / 7	10	0.20	АД
Malhotra A. 1984 [100]	Сидячие и регулярное плавание (10 нед.)	Нормотенз.	9 / 10	10	0.25	
Moreno Júnior H. 1995 [101]	Сидячие и регулярное плавание (t воды 34°C) (12 нед., 50+50 мин/день)	Wistar	7 / 12	12	0.20	САД, ИММЛЖ
Rakusan K. 1987 [102]	Сидячие и регулярное плавание (t воды 36 °C) (10 нед., 120 мин/день, 5 дн/нед)	Spr. Dawley (самки)	14 / 14	10	-	АД, ИММЛЖ
Rodrigues M.C. 2007 [103]	Сидячие и регулярное плавание (t воды 30°C) (4 нед., 60 мин/день, 5 дн/нед)	Fischer	7 / 5	5	0.20	АД
Schaible T.F. 1986 [104]	Сидячие и регулярное плавание (10 нед., 75±75 мин/день, 5 дн/нед)	Wistar (самки)	8 / 11	20	0.25	САД
Shah A. 2012 [105]	Сидячие и регулярное плавание (t воды 32°C) (5 нед., 60 мин/день, 5 дн/нед)	Spr. Dawley	8 / 8 *	6	0.20	САД
Терапия мелатонином						
Erşahin M. 2009 [127]	Внутривенное введение физ. р-ра или мелатонина (10 мг/кг/дн, 6 нед.)	Wistar	8 / 8	9	0.25	САД
Nishi E.E. 2019 [128]	Оральное введение физ. р-ра или мелатонина (30 мг/кг/дн, 2 нед.)	Wistar	15 / 15	7	0.20	АД
Qiao Y.F. 2016 [1129]	Внутривенное введение физ. р-ра или мелатонина (10 мг/кг/дн, 12 нед.)	Wistar	8 / 8	12	0.20	АД

АД — среднее артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, АРП — активность ренина плазмы, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, d — диаметр зажима, * — сообщение о рандомизации при выделении групп.

Table 1. Main characteristics of studies selected for the meta-analysis

Study	Impact	Line of rats	Volume samples experience/control	Weeks after clamping	d of clamp (mm)	Parameters
Enrichment of the diet with NaCl						
Beyer A.M. 2013 [18]	Diets 0.4% and 4% NaCl (3-5 days)	Spr. Dawley	10 / 10	5	0.20	BP, PRA
de Simone G. 1993 [19]	Diets 0.35% and 4% NaCl (9 weeks)	Wistar	10 / 10 *	9	0.22	SBP, PRA
Jackson C.A. 1986(1) [20]	Plain water and 0.9% NaCl solution (1 week)	Spr. Dawley	5 / 5	1	0.25	SBP, PRA
Jackson C.A. 1986(2) [20]	Plain water and 0.9% NaCl solution (3 weeks)	Spr. Dawley	5 / 6	3	0.25	SBP, PRA
Lee J. 1991(1) [21]	Plain water and 1% NaCl solution (6 days)	Spr. Dawley	9 / 8	1	0.20	SBP
Lee J. 1991(2) [21]	Plain water and 1% NaCl solution (12 days)	Spr. Dawley	9 / 8	2	0.20	SBP, PRA
Liu D.T. 1993(1) [22]	Plain water and 1% NaCl solution (3 weeks)	Spr. Dawley	10 / 10	3	0.22	SBP
Liu D.T. 1993(2) [22]	Plain water and 1% NaCl solution (8 weeks)	Spr. Dawley	10 / 10	8	0.22	SBP, PRA
Morgan T. 2001 [23]	Diets 0.2% and 4% NaCl (7 weeks)	Wistar	4 / 4 *	8	0.20	SBP, PRA
Ozaykan B. 2011 [24]	Distilled water and 0.5% NaCl solution (4 weeks)	Wistar	8 / 6	4	0.29	SBP
Sato Y. 1991(1) [25]	Diets 0.66% and 8% NaCl (1 week)	Spr. Dawley	8 / 6	1	0.20	SBP, PRA
Sato Y. 1991(2) [25]	Diets 0.66% and 8% NaCl (4 weeks)	Spr. Dawley	8 / 6	4	0.20	SBP, PRA
Shimoura C.G. 2017 [26]	Diets 0.4% and 2% NaCl (2 weeks)	Wistar	9 / 12	6	0.20	BP, PRA
Enrichment of the diet with potassium						
Liu D.T. 1994 a (1) [36]	Diets 0.28% and 1.1% potassium (3 weeks)	Spr. Dawley	12 / 10	3	0.22	SBP
Liu D.T. 1994 a (2) [36]	Diets 0.28% and 1.1% potassium (6 weeks)	Spr. Dawley	12 / 10	6	0.22	SBP, PRA
Othman H.K. 2012 [37]	Diet Standard and 80 g/kg KCl (4 weeks)	Normotensive	7 / 7	4	0.25	SBP
Suzuki H. 1981 [38]	Plain water and 0.5% KCl solution (4 weeks)	Wistar	15 / 15	4	0.20	SBP, PRA
Zhang H.Y. 1989 [39]	Plain water and 1% KCl solution (3 weeks)	Wistar	21 / 18	4	0.20	SBP
Enrichment of the diet with calcium						
Barbagallo M. 1992 [43]	Diets 0.2% calcium and 1.8% calcium (4 weeks)	Wistar	10 / 7	4	-	SBP
Benedetti R.G. 1993 [44]	Diets 1.2% calcium and 2.5% calcium (3 weeks)	Spr. Dawley	29 / 26	3	0.23	SBP, PRA
Kageyama Y. 1987 [45]	Plain water and 1.5% CaCl ₂ solution (3 weeks)	Wistar	6 / 6 *	3	0.20	SBP, PRA
Liu D.T. 1994 b (1) [46]	Diets 0.42% calcium and 0.8% calcium (3 weeks)	Spr. Dawley	10 / 9	3	0.22	SBP
Liu D.T. 1994 b (2) [46]	Diets 0.42% calcium and 0.8% calcium (8 weeks)	Spr. Dawley	10 / 9	8	0.22	SBP, PRA
Enrichment of the diet with magnesium						
Liu D.T. 1994 c (1) [54]	Diets 0.12% Mg and 0.4% Mg (3 weeks)	Spr. Dawley	10 / 11	3	0.22	SBP
Liu D.T. 1994 c (2) [54]	Diets 0.12% Mg and 0.4% Mg (6 weeks)	Spr. Dawley	10 / 11	6	0.22	SBP, PRA
Othman H.K. 2012 [37]	Diet Standard and 80 g/kg MgSO ₄ (4 weeks)	Normotensive	7 / 7	4	0.25	SBP

Enrichment of the diet with vitamin C						
Khalili A. 2020 [60]	Oral administration of physical. solution or vitamin C (100 mg/kg/day, 4 weeks)	Spr. Dawley	7 / 7 *	4	0.22	SBP
Nishi E.E. 2010 [61]	Oral administration of physical. solution or vitamin C (150 mg/kg/day, 6 weeks)	Wistar	14 / 14	6	0.20	BP
Enrichment of the diet with flavonoid						
García-Saura M.F. 2005 [65]	Oral administration of physical. solution or quercetin (10 mg/kg/day, 5 weeks)	Wistar	11 / 11 *	8	0.20	SBP
Kaur S. 2016 (1) [66]	Oral administration of rutin (200 mg/kg/d, 9 days)	Spr. Dawley	6 / 6	1	-	SBP
Kaur S. 2016 (2) [66]	Oral administration of rutin (300 mg/kg/d, 9 days)	Spr. Dawley	6 / 6	1	-	SBP
Mendes-Junior L. 2013 [67]	Oral administration of physical. solution or routine (40 mg/kg/day, 1 week)	Wistar	8 / 8 *	7	0.20	BP
Montenegro M.F. 2010 [68]	Oral administration of physical. solution or quercetin (10 mg/kg/day, 3 weeks)	Wistar	12 / 12 *	5	0.20	SBP
Pereira S.C. 2018 [69]	Oral administration of physical. solution or quercetin (10 mg/kg/day, 3 weeks)	Wistar	8 / 12 *	5	0.20	SBP
Enrichment of the diet with caffeine						
Choi K.C. 1993 [73]	Plain water and 0.1% caffeine solution (3 weeks)	Spr. Dawley	6 / 5	3	0.20	SBP, PRA
Kohno M. 1991 [74]	Plain water and 0.1% caffeine solution (6 weeks)	Wistar	6 / 6 *	6	0.25	SBP, PRA
Kost C.K. 1994 [75]	Plain water and 0.1% caffeine solution (5 weeks)	Spr. Dawley	5 / 5 *	5	0.30	SBP
Ohnishi A. 1986 [76]	Plain water and 0.1% caffeine solution (6 weeks)	Spr. Dawley	8 / 8 *	6	0.25	SBP, PRA
Regular running						
Boissiere J. 2006 [86]	Sedentary and regular treadmill running (10 weeks, 40-60 min/day, 5 days/week)	Wistar	8 / 8	10	0.25	BP, LVMI
Korzick D.H. 1996 [87]	Sedentary and regular treadmill running (12 weeks, 60 min/day, 5 days/week)	Fischer	10 / 10 *	18	0.20	SBP, LVMI
Lima T.C. 2020 [88]	Ordinary cage and cage with jogging wheel (4 weeks)	Fischer	18 / 18 *	5	0.20	BP
Marcus K.D. 1985 [89]	Sedentary and regular treadmill running (12 weeks, 45-75 min/day, 4-6 days/week)	Spr. Dawley	9 / 10 *	12	0.25	SBP, LVMI
Oliveira P.R. 2020 [90]	Sedentary and regular treadmill running (10 weeks, 60 min/day, 5 days/week)	Wistar	15 / 16	10	0.25	SBP
Qi J. 2019 [91]	Sedentary and regular treadmill running (8 weeks, 16 mpm, 50 min/day, 5 days/week)	Spr. Dawley	7 / 7 *	8	-	SBP
Rossi N.F. 2013 [92]	Ordinary cage and cage with jogging wheel (12 weeks)	Spr. Dawley	7 / 8 *	12	0.20	BP
Waldman B.M. 2017 [93]	Ordinary cage and cage with jogging wheel (12 weeks)	Spr. Dawley	14 / 13 *	12	0.20	BP
Zhang Y. 2016 [94]	Sedentary and regular treadmill running (8 weeks, 16 mpm, 50 min/day, 5 days/week)	Spr. Dawley	8 / 8 *	8	0.20	BP

Regular swimming						
Buttrick P.M. 1994 [95]	Sedentary and regular swimming (6 weeks, 75+75 min/day, 5 days/week)	Wistar	6 / 8	9	0.25	SBP, LVMI
de Sousa Lima E.B. 2018 [96]	Sedentary and regular swimming (water t 30°C) (4 weeks, 60 min/day, 5 days/week)	Wistar	6 / 6	4	0.20	BP
Kumral Z.N. 2016 [97]	Sedentary and regular swimming (warm water) (9 weeks, 30 min/day, 5 days/week)	Wistar	15 / 15	12	0.25	SBP
Locatelli J. 2014 [98]	Sedentary and regular swimming (water t 31°C) (6 weeks, 60 min/day, 5 days/week)	Fischer	9 / 9 *	7	0.20	
Maia R.C. 2015 [99]	Sedentary and regular swimming (water t 30°C) (10 weeks, 60 min/day, 5 days/week)	Fischer	7 / 7	10	0.20	BP
Malhotra A. 1984 [100]	Sedentary and regular swimming (10 weeks)	Normotensive	9 / 10	10	0.25	
Moreno Júnior H. 1995 [101]	Sedentary and regular swimming (t water 34°C) (12 weeks, 50+50 min/day)	Wistar	7 / 12	12	0.20	SBP, LVMI
Rakusan K. 1987 [102]	Sedentary and regular swimming (water t 36 °C) (10 weeks, 120 min/day, 5 days/week)	Spr. Dawley (females)	14 / 14	10	-	BP, LVMI
Rodrigues M.C. 2007 [103]	Sedentary and regular swimming (water t 30°C) (4 weeks, 60 min/day, 5 days/week)	Fischer	7 / 5	5	0.20	BP
Schaible T.F. 1986 [104]	Sedentary and regular swimming (10 weeks, 75+75 min/day, 5 days/week)	Wistar (females)	8 / 11	20	0.25	SBP
Shah A. 2012 [105]	Sedentary and regular swimming (water t 32°C) (5 weeks, 60 min/day, 5 days/week)	Spr. Dawley	8 / 8 *	6	0.20	SBP
Melatonin therapy						
Erşahin M. 2009 [127]	Intraperitoneal administration of physical. solution or melatonin (10 mg/kg/day, 6 weeks)	Wistar	8 / 8	9	0.25	SBP
Nishi E.E. 2019 [128]	Oral administration of physical. solution or melatonin (30 mg/kg/day, 2 weeks)	Wistar	15 / 15	7	0.20	BP
Qiao Y.F. 2016 [129]	Intraperitoneal administration of physical. solution or melatonin (10 mg/kg/dav. 12 weeks)	Wistar	8 / 8	12	0.20	BP

BP — mean blood pressure, SBP — systolic blood pressure, ARP — plasma renin activity, LVMI — left ventricular myocardial mass index, d — clamp diameter, * — message about randomization in the selection of groups.

Если высокосолевая диета не усиливала гипертензию у животных и пациентов с УРГ, то при моделировании гипертензии, вызванной периферическим введением ангиотензина II, данная диета, наоборот, вызывала существенный рост АД [33], поскольку при постоянном поступлении в организм экзогенных ангиотензина II и NaCl внутреннее равновесие между РАС и натрийуретическим пептидом не имеет значения.

Следует отметить, что диета с повышенным содержанием нитрита натрия вызывала у крыс с УРГ выраженный дозозависимый гипотензивный эффект и ингибировала ремоделирование сердечно-сосудистой системы. Данные эффекты были ассоциированы с увеличением концентрации оксида азота в крови [34, 35].

Влияние диеты с повышенным содержанием калия на развитие УРГ

При поиске по ключевым словам (potassium, renovascular hypertension, rats) было найдено в базах 130 публикаций (из них 6 обзоров литературы). После исключения публикаций по заголовкам, резюме, а также повторных публикаций для метаанализа было отобрано 4 публикации [36–39], в которых сравнивалась величина подъема АД после стенозирования почечной артерии у крыс, содержащихся на стандартной диете и диете с высоким содержанием калия. Сроки содержания крыс на высококалийной диете варьировали от 3 до 6 недель (табл. 1). Проведенный нами метаанализ показал, что данная диета существенно снижает подъем АД (в среднем на 29 мм рт. ст., $P < 0,0001$), но не оказывает влияния на АРП, после стенозирования почечной артерии (рис. 2).

Метаанализ N. J. Aburto и соавторов (2013 г.) [40] показал, что обогащение диеты калием приводит к снижению САД у гипертензивных пациентов в среднем на 5 мм рт. ст., но при этом не оказывает существенного влияния на уровень АД у людей без АГ. Механизм гипотензивного эффекта калия связывают с его вазодилаторным действием, которое реализуется через калиевые каналы и Na^+ - K^+ насосы. Кроме того, калий способствует натрийурезу, усиливает барорецепторный рефлекс, снижает чувствительность сосудов к норадреналину и ангиотензину II [41].

Для УРГ характерно увеличение экскреции калия и понижение его уровня в крови [5], что многие авторы считают одной из причин поддержания высокого уровня АД при УРГ. По этой причине уменьшение подъема АД после стенозирования почечной артерии при обогащении диеты калием является хорошо объяснимым и ожидаемым явлением.

Экспериментальные исследования показали, что у крыс с УРГ, содержащихся на высококалийной диете, наблюдается увеличение циркулирующего калия и его экскреции, при этом потребление воды, диурез и экскреция Na^+ увеличиваются, концентрация Na^+ в крови понижается или не изменяется, а концентрация Ca^{++} и Mg^{++} — незначительно повышается [37, 38]. Кроме того, по наблюдениям Н. К. Othman и коллег [37] избыток калия в диете вызывал существенное уменьшение частоты сердечных сокращений, уровня циркулирующего альдостерона и малонового диальдегида (маркер окислительного стресса), а также увеличение оксида азота у крыс с УРГ. Эксперименты показали, что гладкая мускулатура сосудов крыс с гипертензией «2 почки, 1 зажим» обладает повышенной релаксацией на воздействие калия по сравнению с нормотензивными животными [42].

Пищевым источником калия являются овощи и фрукты. Особенно богаты калием абрикосы, авокадо, бананы, бобы, финики, грибы, арахис, чернослив, картофель, кабачки, арбуз, семена подсолнечника, шпинат [41].

Влияние диеты с повышенным содержанием кальция на развитие УРГ

При поиске по ключевым словам (calcium, renovascular hypertension, rats) было найдено в базах 49 публикаций. После исключения публикаций по заголовкам, резюме, а также повторных публикаций для метаанализа было отобрано 4 публикации [43–46], в которых сравнивалась величина подъема АД после стенозирования почечной артерии у крыс, содержащихся на стандартной диете и диете с высоким содержанием кальция, продолжительность диеты была от 3 до 8 недель (табл. 1).

Проведенный нами метаанализ не выявил значимого влияния диеты с повышенным содержанием кальция на подъем АД и АРП при УРГ (рис. 2). Хотя авторы двух исследований [44, 45] сообщают о выраженном антигипертензивном эффекте после содержания крыс с УРГ в течение 3 недель на диете с избытком кальция, в двух других работах [43, 46] зафиксировали гипертензивный эффект подобной диеты (продолжительность диеты 4 и 8 недель). Авторы двух исследований не выявили влияния избытка кальция на АРП при УРГ, но Y. Kageyama и коллеги [45] наблюдали существенное снижение АРП и альдостерона при данной диете.

По результатам ряда работ, односторонний стеноз почечной артерии не вызывает существенного изменения концентрации циркулирующего Ca^{++} [37, 45, 46]. Исследования [45, 46] показали, что содержание крыс с УРГ на диете, обогащенной кальцием, не ока-

зывает значимого влияния на потребление воды, диурез, плазменную концентрацию электролитов и катехоламинов, но существенно уменьшает ремоделирование сердца и сосудов [46]. В других работах диета с избытком кальция стимулировала натрийурез [43], а также снижала системную васкулярную резистентность и реактивность сосудов на умеренные дозы норадреналина у крыс с УРГ [44].

Многочисленные исследования на животных со спонтанной гипертензией показали гипотензивный эффект кальция [47]. Метаанализ A. Jayedi и M. S. Zargar [48] выявил, что богатая кальцием диета ассоциирована с уменьшением риска развития АГ у людей. Другие метаанализы [49, 50] показали, что добавка кальция в пищу снижает САД в среднем на 1,5–3,0 мм рт. ст. Метаанализ G. Cormick

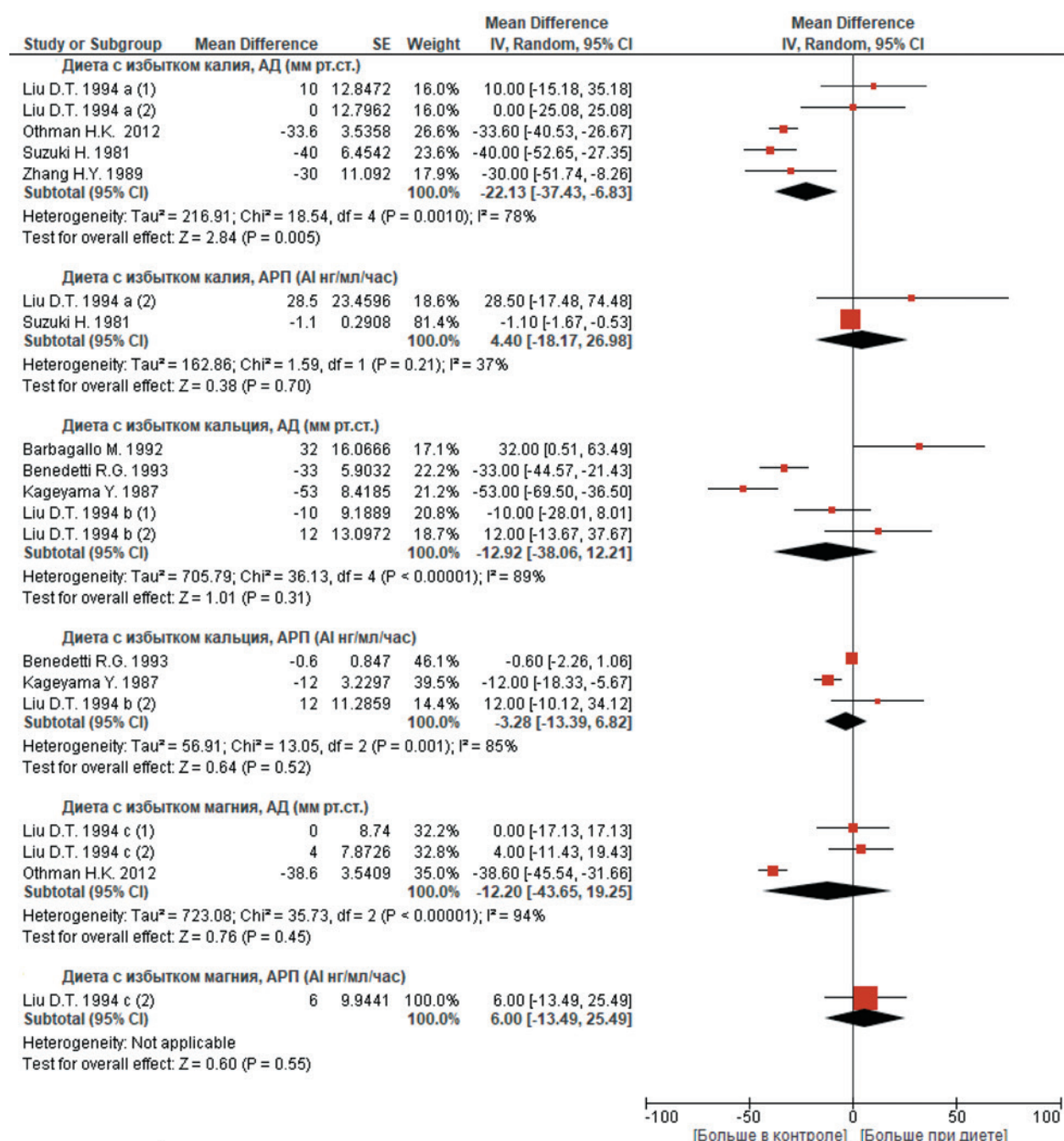


Рис. 2. Влияние обогащения диеты калием, кальцием, магнием на уровень артериального давления и активность ренина плазмы у крыс с гипертензией «2 почки, 1 зажим»

Figure 2. Effect of dietary enrichment with potassium, calcium, magnesium on blood pressure and plasma renin activity in rats with “2 kidneys, 1 clamp” hypertension

и коллег [50] выявил, что с увеличением дозы антигипертензивный эффект кальция усиливается.

Антигипертензивное действие кальция связывают с его сосудорасширяющим эффектом, реализующимся через кальциевые каналы, механизмы стабилизации мембран, увеличение активности Na, K-АТФазы и Ca^{++} -АТФазы [47]. Кроме того, при обогащении диеты кальцием наблюдали уменьшение паратиреоидного гипертензивного фактора, увеличение натрийуретического пептида и натрийуреза, ослабление активности РАС, снижение активности симпатической нервной системы [47]. К тому же есть сообщения, что богатая кальцием диета снижает тягу к потреблению поваренной соли [47]. С другой стороны, избыток кальция может привести к уменьшению эластичности сосудов в результате кальцификации их стенок, а также к дефициту магния, который также обладает вазодилаторными и гипотензивными свойствами [47, 51, 52].

Пищевыми источниками кальция являются молочные продукты, зелень, бобовые, орехи, некоторые виды рыбы. Значительный вклад в потребление кальция вносит жесткая вода [53].

Влияние диеты с повышенным содержанием магния на развитие УРГ

При поиске по ключевым словам (magnesium, renovascular hypertension, rats) было найдено в базах 14 публикаций. После исключения публикаций по заголовкам, резюме, а также повторных публикаций для метаанализа было отобрано 2 публикации [37, 54], в которых сравнивалась величина подъема АД после стенозирования почечной артерии у крыс, содержащихся на стандартной диете и диете с высоким содержанием магния, продолжительность диеты была от 3 до 6 недель (табл. 1).

Проведенный нами метаанализ не выявил значимого влияния магния на подъем АД и АРП после одностороннего стенозирования почечной артерии (рис. 2). Однако следует отметить, что в наш метаанализ вошли всего 2 исследования, и в одном из них [37] авторы отмечали выраженный гипотензивный эффект диеты, обогащенной магнием. Также, по наблюдениям авторов этой работы, данная диета вызывает у крыс с УРГ существенное уменьшение частоты сердечных сокращений, уровня альдостерона и малонового диальдегида, а также увеличение оксида азота. Следует отметить, клипирование почечной артерии существенно не влияло на уровень Mg^{++} в крови [37, 54]. Диета, обогащенная магнием, увеличивала уровень циркулирующего магния и его экскрецию и уменьшала или не изменяла уровень Ca^{++} . При этом концентрация Na^+

и K^+ в моче и крови существенно не изменялась [37, 54]. В острых экспериментах введение MgSO_4 крысам с реноваскулярной гипертензией не вызывало у них существенного изменения АД [55].

Известно, что магний способствует снижению сосудистого тонуса и снижает сократительную реакцию сосудов на различные вазоактивные вещества, в том числе на ангиотензин II, эндотелин-1, катехоламины. В противоположность, дефицит магния вызывает увеличение жесткости артерий и сократительной реакции сосудов, стимулирует активность РАС [51]. Эффекты Mg^{++} ассоциированы с конкурентными отношениями с Ca^{++} . Возможно, что использование диеты, обогащенной только кальцием или только магнием без достаточно сбалансированного основного корма, не позволило некоторым авторам получить выраженного гипотензивного эффекта в эксперименте с животными с УРГ.

Проведенные метаанализы показали, что увеличение потребления магния связано с уменьшением риска развития АГ и более низкими значениями АД у людей [56–58]. Однако снижение САД в среднем составляло всего 2 мм рт. ст. [57].

Пищевыми источниками магния являются зеленые овощи (листовые салаты, артишоки, водоросли), зерновые (ячмень, пшеница, овес, отруби), бобовые, орехи, семена подсолнечника и тыквы, некоторые виды рыбы (палтус). Значительный вклад в потребление магния вносит его концентрация в питьевой воде [59].

Влияние витамина С на развитие УРГ

При поиске по ключевым словам (vitamin C, renovascular hypertension, rats) было найдено в базах 9 публикаций. После исключения публикаций по заголовкам, резюме, а также повторных публикаций для метаанализа было отобрано 2 публикации [60, 61], в которых исследовалось влияние витамина С на развитие УРГ у крыс. В экспериментальной группе прием витамина С в дозе 100–150 мг/кг/день начинался после клипирования почечной артерии и продолжался 4 и 6 недель (табл. 1). В обоих исследованиях авторы наблюдали выраженный гипотензивный эффект витамина С, который в среднем на 26 мм рт. ст. уменьшал подъем АД при УРГ ($P = 0,01$) (рис. 3).

Известно, что витамин С обладает сильной антиоксидантной активностью, а увеличение окислительного стресса в ишемизированной почке играет большую роль в развитии УРГ. Введение витамина С крысам с УРГ существенно снижало уровень маркеров окисления как в почке, так и в центральной нервной системе, а также уменьшало

экспрессию ангиотензиновых рецепторов 1 типа, активность симпатических почечных нервов и усиливало барорецепторный рефлекс [6, 61, 62]. Кроме того, А. Khalili и соавторы [60] показали, что витамин С увеличивает уровень оксида азота и релаксацию сосудов на ацетилхолин.

По результатам метаанализов прием витамина С снижает АД у людей в среднем на 4 мм рт. ст. [63, 64]. Антигипертензивный эффект витамина С связывают, главным образом, с его антиоксидантным действием, которое способствует улучшению функционирования эндотелия сосудов [64]. Основными пищевыми источниками витамина С являются фрукты и овощи.

Влияние флавоноидов на развитие УРГ

По теме влияния обогащения диеты флавоноидами на развитие у крыс гипертензии в модели «2 почки, 1 зажим» нами было найдено 25 публикаций. Для метаанализа было отобрано 5 публикаций [65–69], в которых исследовалось влияние флавоноидов на развитие УРГ у крыс. В трех пу-

бликациях [65, 68, 69] в диету добавляли кверцетин в дозе 10 мг/кг/дн, в двух работах [66, 67] — рутин (гликозид кверцетина) в дозе 40–300 мг/кг/дн. Продолжительность диеты составляла от 1 до 5 недель (табл. 1). По результатам метаанализа добавка в диету флавоноидов уменьшала подъем АД после стенозирования почечной артерии в среднем на 26 мм рт. ст. ($P < 0,00001$) (рис. 3).

Терапевтический эффект флавоноидов при УРГ ассоциирован с их антиоксидантным действием, уменьшающим окислительный стресс в ишемизированной почке. Так же как витамин С, кверцетин и рутин уменьшают уровень маркеров окислительного стресса, увеличивают концентрацию оксида азота в крови и восстанавливают реактивность сосудов [65, 67, 68]. Кроме того, было показано, что кверцетин уменьшает ремоделирование сердечно-сосудистой системы при УРГ [65, 69], а рутин снижает АРП [66] и усиливает барорецепторный рефлекс [67].

Из всех флавоноидов наиболее изучен кверцетин. Многие экспериментальные и клинические

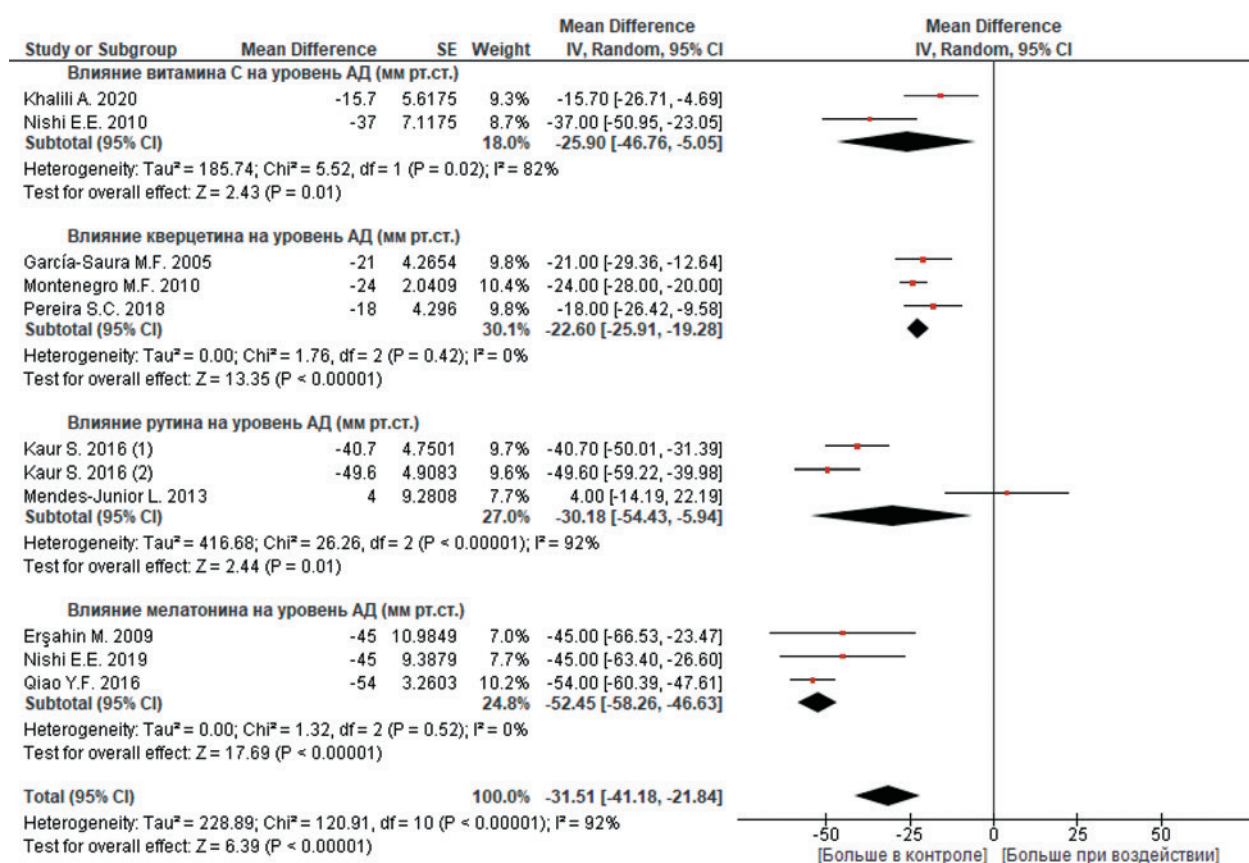


Рис. 3. Влияние антиоксидантов (витамина С, флавоноидов, мелатонина) на уровень артериального давления у крыс с гипертензией «2 почки, 1 зажим»

Figure 3. Effect of antioxidants (vitamin C, flavonoids, melatonin) on blood pressure in rats with 2 kidney, 1 clamp hypertension

исследования установили, что кверцетин оказывает сосудорасширяющее, антиагрегантное, антипролиферативное и антиатеросклеротическое действие. Метаанализ М. С. Serban и коллег [70] показал, что кверцетин снижает АД у людей в среднем на 2 мм рт. ст.

Пищевым источником флавоноидов являются фрукты и овощи. Кверцетин содержится в яблоках, каперсах, какао-порошке, ягодах, красном винограде, красном вине, цитрусовых, брокколи, луке, зеленом и черном чае [70]. Максимальное количество рутина содержат каперсы, черные оливки, гречневая крупа, спаржа, малина, слива, черная смородина (<http://phenol-explorer.eu/contents/polyphenol/296>) [71]. Однако метаанализ L. Ellwood и соавторов [72] не выявил влияние потребления фруктов, богатых флавоноидами, на уровень АД у пациентов с АГ.

Влияние кофеина на развитие УРГ

При поиске по ключевым словам (caffeine, renovascular hypertension, rats) было найдено в базах 11 публикаций. После исключения публикаций по заголовкам, резюме, а также повторных публикаций для метаанализа было отобрано 4 публикации [73–76], в которых исследовалось влияние кофеина на развитие УРГ у крыс. Продолжительность диеты составляла от 3 до 6 недель (табл. 1). Проведенный нами метаанализ показал, что употребление кофеина существенно увеличивает подъем САД

после стенозирования почечной артерии (в среднем на 28 мм рт. ст., $P = 0,006$), а также способствует усилению АРП (в среднем на 24 АнгI нг/мл/час, $P = 0,07$) (рис. 4).

Поскольку ишемия почечной артерии стимулирует компенсаторное выделение аденозина [12], обладающего вазодилаторным действием, то, естественно, прием кофеина, являющегося алкалоидом пуринового ряда и блокирующего аденозиновые рецепторы, будет способствовать развитию гипертензии. Также было показано, что у крыс с УРГ кофеин немного увеличивает сердечный ритм [75], повышает уровень эндотелина-1 и альдостерона [12, 74], увеличивает потребление воды и диурез, но уменьшает натрийурез после 6 недель приема [12]. В клинических исследованиях у пациентов с реноваскулярной гипертензией наблюдали после внутривенного введения кофеина подъем АД без существенных изменений АРП [77]. Отсутствие усиления АРП в исследовании [77], возможно, связано с тем, что активность АРП в хронической стадии реноваскулярной гипертензии уже обычно находится на нормальном уровне [5].

Пищевыми источниками кофеина являются кофе, энергетические напитки, чай, какао, шоколад [78]. А. Е. Mesas и соавторы в метаанализе [79] показали, что кофе (напиток, содержащий максимальное количество кофеина) вызывает существенный прирост АД (в среднем на 7 мм рт. ст.) у гипертензивных пациентов в первые 3 часа после

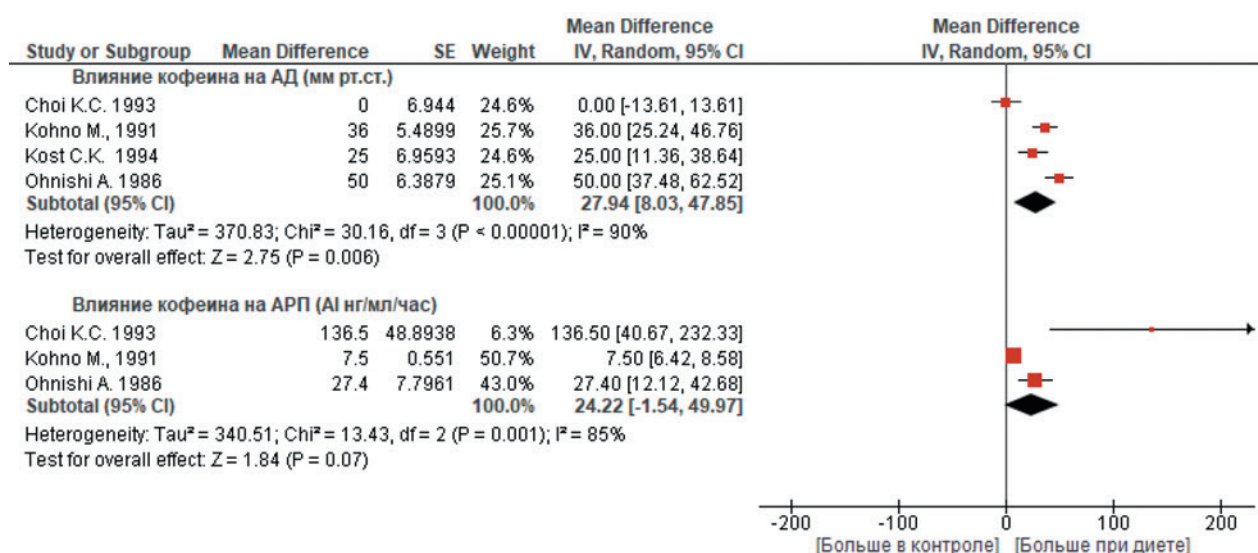


Рис. 4. Влияние кофеина на уровень артериального давления и активность ренина плазмы у крыс с гипертензией «2 почки, 1 зажим»

Figure 4. Effect of caffeine on blood pressure and plasma renin activity in 2-kidney-1-clamp hypertensive rats

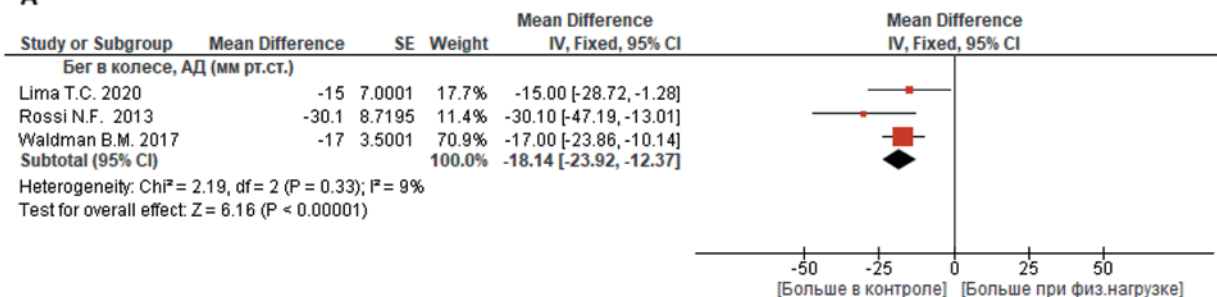
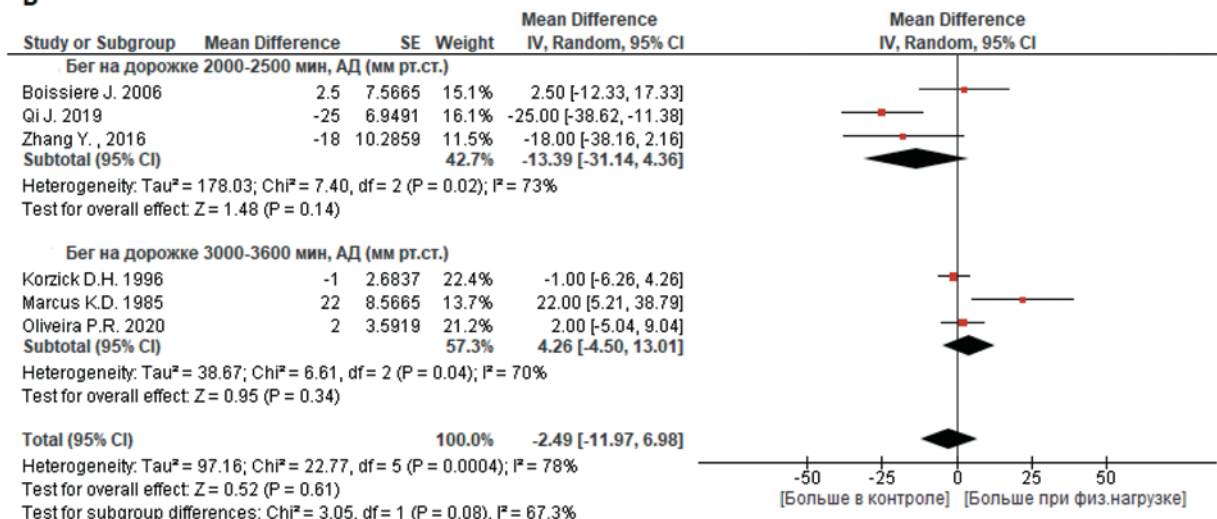
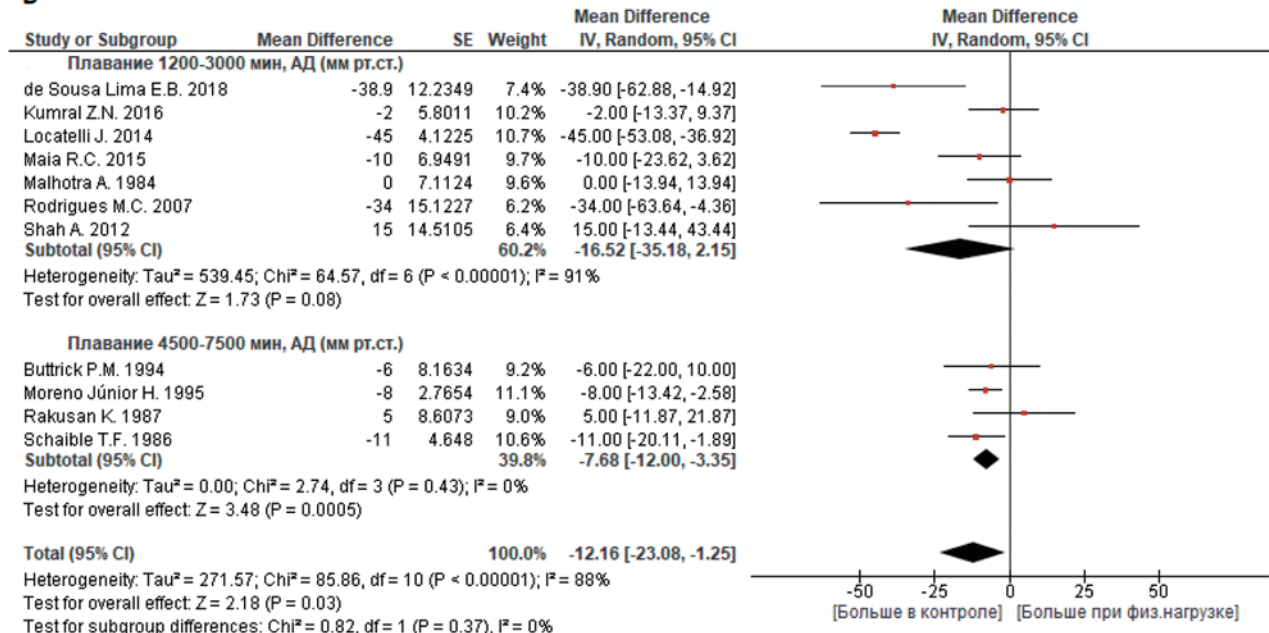
A**Б****В**

Рис. 5. Влияние вида тренировки и времени физической нагрузки на уровень артериального давления у крыс с гипертензией «2 почки, 1 зажим»

Примечание: А — бег в колесе, Б — бег на беговой дорожке, В — плавание в бассейне.

Figure 5. Influence of the type of training and the time of physical activity on the level of blood pressure in rats with hypertension “2 kidneys, 1 clamp”

Note: A — running in a wheel, B — running on a treadmill, C — swimming in the pool.

приема. Однако другое исследование [80] не выявило существенной связи между потреблением кофе и риском развития АГ. В последнее время появилось большое количество сообщений о пользе кофе, поскольку он содержит антиоксиданты (хлорогеновую и коричную кислоты), а также богат микроэлементами, витамином Е и никотиновой кислотой. Однако кофеин, помимо гипертензивного эффекта, за счет содержания кафестола и кахвеола может способствовать повышению уровня холестерина в крови [78, 81]. Интересно отметить, что у крыс кофеин не усиливал спонтанную и уменьшал солечувствительную гипертензию [76, 82].

Чай содержит в среднем в 1,5–3,5 раза меньше кофеина, чем кофе [78], а потребление чая, особенно зеленого, было ассоциировано с понижением АД у пациентов с АГ [83]. Зеленый чай снижал АД в среднем на 5 мм рт. ст., эффект черного чая был меньше приблизительно в 2 раза. В эксперименте потребление зеленого чая существенно уменьшало ремоделирование миокарда у крыс с УРГ [83]. Гипотензивный и кардиопротективные эффекты зеленого чая обычно связывают с входящими в его состав полифенолами, обладающими антиоксидантным действием [83, 84].

Также слабый гипотензивный эффект был выявлен у продуктов, содержащих какао [85]. Известно, что флаванолы, содержащиеся в какао, обладают антиоксидантным эффектом, а также ингибируют активность ангиотензин-превращающего фермента [85]. При этом концентрация кофеина в какао в 10 раз меньше, чем в кофе [78].

Влияние физической нагрузки на развитие УРГ

По теме влияния физической активности на развитие у крыс гипертензии в модели «2 почки, 1 зажим» нами было найдено 34 публикации. Для метаанализа было отобрано 20 публикаций [86–105], в которых исследовалось влияние физических упражнений на развитие УРГ у крыс. В 9 работах [86–94] исследовалось влияние регулярного бега на развитие УРГ (в 6 работах — на беговой дорожке, в 3 работах — при содержании крыс в клетке с колесом); в 11 работах исследовалось влияние регулярного плавания в бассейне с теплой водой [95–105]. Продолжительность тренировок была от 4 до 12 недель, обычно 5 дней в неделю, по 30–150 мин. в день, в большей части исследований 60 мин. в день (табл. 1).

По результатам метаанализа физическая нагрузка уменьшала подъем АД при УРГ в среднем на 10 мм рт. ст. Максимальный гипотензивный эффект (снижение АД составило 18 мм рт. ст., $P < 0,00001$)

оказывало содержание крыс в клетке с колесом для бега (рис. 5). Также хороший гипотензивный эффект наблюдался в группе крыс с УРГ, регулярно плавающих в бассейне (снижение АД на 12 мм рт. ст., $P = 0,03$) (рис. 5). Регулярный бег на дорожке не оказывал существенного влияния на подъем АД при УРГ, но в двух работах авторы наблюдали выраженное снижение АД у крыс с УРГ после 8 недель тренировок (рис. 5). Общее время тренировки (рассчитывалось как произведение мин/день на общее количество дней) не имело значимого влияния на гипотензивный эффект плавания, но при беге на дорожке меньшее время тренировки было ассоциировано с незначительно лучшим гипотензивным эффектом (рис. 5). Регулярные интенсивные тренировки (как бег, так и плавание) вызывали усиление гипертрофии миокарда левого желудочка у крыс с УРГ (рис. 6). В работах не было информации о влиянии содержания крыс в клетке с колесом для бега на ремоделирование сердца. По нашему мнению, вероятными причинами максимального гипотензивного эффекта, который вызывало содержание крыс в клетке с колесом, являются возможность получать физическую нагрузку в течение всего дня и согласовывать ее с состоянием организма и циркадными ритмами, а также отсутствие у животных стресса из-за манипуляций по изъятию их из клетки и помещения на тренажер или в бассейн. Следует отметить, что подобный эффект физических упражнений был показан и у крыс со спонтанной гипертензией, но при этом колесо для бега вызывало меньший гипотензивный эффект и большую гипертрофию миокарда, чем беговая дорожка [106].

Помимо гипотензивного эффекта, физическая нагрузка уменьшала частоту сердечных сокращений [86, 92, 96, 99, 103], увеличивала барорецепторный рефлекс и смещала симпато-вагусный баланс в сторону усиления парасимпатических влияний на работу сердца [88, 96, 103], снижала активность симпатической нервной системы и уровень норадреналина [91, 96], уменьшала уровень ангиотензина II [92–94], повышала уровень циркулирующего калия [93], уменьшала окислительный стресс [94, 97, 99] у крыс с УРГ. Кроме того, А. Shah и коллеги [105] наблюдали, что хроническая инфузия ангиотензина (1–7) уменьшала гипертензию и гипертрофию сердца у тренированных крыс с УРГ, но не у пассивных. Несмотря на то что физическая нагрузка усиливала гипертрофию миокарда у крыс с УРГ, большинство экспериментальных исследований показало ее положительное влияние на работу сердца [88, 96, 100, 101, 103, 104]. Однако К. D. Marcus и С. M. Tipton [89] пришли к выводу, что ин-

тенсивные тренировки на беговой дорожке вредны для крыс с УРГ, поскольку повышают АД и снижают плотность капилляров в миокарде.

Многочисленные исследования показали, что регулярные занятия спортом уменьшают вероятность развития АГ у людей в среднем на 6 %, а также уменьшают жесткость артерий, уровень ангиотензина II, улучшают липидный профиль и снижают АД у пациентов с АГ в среднем на 5–12 мм рт. ст. [107–111]. Метаанализы подтвердили эффективность как занятий спортом на суше [104–111], так и плавания [112].

Влияние липидов и углеводов на развитие УРГ

Известно, что атеросклероз почечных артерий является главной причиной УРГ. Если потребление ненасыщенных жиров ассоциировано с повышением уровня липопротеинов высокой плотности и снижением общего холестерина и инсулинорезистентности, то потребление насыщенных жиров связывают с увеличением концентрации холестерина, липопротеинов низкой плотности и повышением инсулинорезистентности [113–115]. Увеличение потребления углеводов (особенно рафинированных) оказывает влияние не только на уровень глюкозы, но также вызывает рост концентрации циркулирующих триглицеридов и общего холестерина [113–115]. С другой стороны, исследования показали, что липидный состав и ка-

лорийность диеты оказывают слабый эффект (не более 3 мм рт. ст.) на уровень АД у людей [116–118], а повышенное потребление углеводов вызывает подъем АД в среднем на 2,6 мм рт. ст. [119].

Мы не исследовали с помощью метаанализа зависимость подъема АД после стенозирования почечной артерии от потребления липидов и углеводов, поскольку не нашли достаточного количества публикаций. Однако G. R. Norton и соавторы [120] наблюдали у крыс с УРГ уменьшение подъема АД в среднем на 27 мм рт. ст. при их содержании в течение 7 недель на диете, обогащенной ненасыщенными жирами, и отсутствие эффекта при повышенном потреблении насыщенных жиров. Есть также сообщения, что диета, обогащенная фруктозой, усиливает УРГ [121].

Влияние времени года и мелатонина на развитие УРГ

Наши эксперименты по моделированию реноваскулярной гипертензии «2 почки, 1 зажим» у крыс показали, что хуже всего такая гипертензия развивалась зимой (с вероятностью 20 %), когда наблюдались самые высокие значения атмосферного давления, а, следовательно, и парциальной плотности кислорода в воздухе [122]. Это согласуется с результатами экспериментов, в которых наблюдали уменьшение с помощью кислородотерапии почечной дисфункции, вызванной ишемией почек [123]. Максимальная вероятность развития ренова-

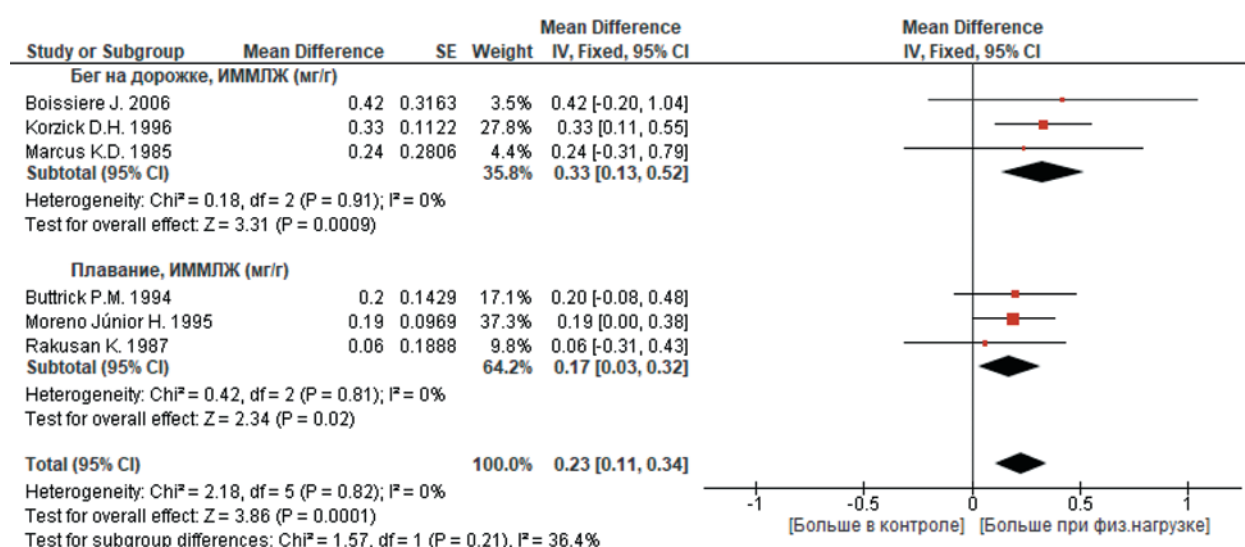


Рис. 6. Влияние вида тренировки на индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) у крыс с гипертензией «2 почки, 1 зажим»

Figure 6. Influence of training type on the left ventricular myocardial mass index (LVMI) in rats with «2 kidneys, 1 clamp» hypertension

скулярной гипертензии была весной (56 %). Кроме нашей работы, есть еще одно исследование, которое выявило увеличение вероятности развития альдостерон-зависимой гипертензии весной [124]. Возможно, это связано с тем, что при длинном дне повышается экспрессия циркадного гена *Per1*, который также ассоциирован с повышением уровня альдостерона и удержанием ионов Na^+ [125, 126]. Однако сложно сказать, имело ли это значение в нашем случае при фиксированном фотопериоде.

Нами не было найдено работ, исследующих влияние фотопериода на развитие экспериментальной УРГ, однако в трех публикациях [127–129] сообщается о том, что терапия мелатонином уменьшала подъем АД при УРГ в среднем на 52 мм рт. ст. (табл. 1, рис. 3). Кроме того, мелатонин улучшал функцию сердца и почек, усиливал барорецепторный рефлекс, уменьшал активность симпатического почечного нерва, снижал потребление воды и диурез. Авторы связывают эффект мелатонина с его антиоксидантным действием.

По результатам метаанализа A. Nadi и соавторов, мелатонин снижал АД у людей в среднем на 3,4 мм рт. ст. [130]. Также было показано, что нарушение эндогенной ночной секреции мелатонина связано с активацией внутрипочечной ренин-ангиотензиновой системы [131], а терапия мелатонином снижает дозировку антигипертензивных препаратов у пациентов с хронической болезнью почек [132]. Следует отметить, что работа в ночную смену способствует увеличению АД в среднем на 2,5 мм рт. ст. [133].

Заключение

Проведенный нами метаанализ результатов экспериментальных исследований реноваскулярной гипертензии в модели «2 почки, 1 зажим» показывает, что данная гипертензия может быть существенно ослаблена с помощью обогащения диеты калием, а также различными антиоксидантами (витамином С, флавоноидами, мелатонином), уменьшающими окислительный стресс в ишемизированной почке. Кроме того, физическая нагрузка может способствовать понижению АД при УРГ, но при этом она усиливает гипертрофию миокарда. Мы не выявили какого-либо гипертензивного эффекта повышенного потребления хлорида натрия при стенозировании почечной артерии. Это, вероятно, связано с тем, что увеличение ионов Na^+ активирует гипотензивные механизмы: способствует снижению АРП, усиливает барорецепторный рефлекс, стимулирует секрецию натрийуретического пептида. Также мы не выявили влияния обогащения диеты кальцием или магнием на развитие УРГ,

что, возможно, связано с эффектом антагонизма этих элементов при обогащении диеты только одним из них. При этом потребление кофеина, блокада аденозиновых рецепторов, усиливает ишемию стенозированной почки и существенно увеличивает АРП и АД при УРГ.

Наш метаанализ имеет ряд ограничений. Практически все экспериментальные работы, включенные в метаанализ, исследовали влияние факторов на развитие УРГ, но не их эффект в отношении величины АД в хронической стадии УРГ. Также при проведении метаанализа мы не учитывали способ регистрации АД. Некоторые сравнения включают малое количество публикаций, что указывает на необходимость дополнительных исследований. Формально метаанализ может быть проведен при наличии двух работ, однако с увеличением количества исследований растет статистическая мощность метаанализа, что особенно важно при высокой степени гетерогенности результатов [134].

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Благодарности / Acknowledgments

Финансирование из средств Государственного задания № 056-00119-22-00. / Financing from the funds of the State Assignment No. 056-00119-22-00.

Список литературы / References

1. WHO. Hypertension. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hypertension> (29.08.2022)
2. Mehta AN, Fenves A. Current opinions in renovascular hypertension. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2010; 23(3):246–249. DOI: 10.1080/08998280.2010.11928627.
3. Martinez-Maldonado M. Pathophysiology of renovascular hypertension. *Hypertension*. 1991; 17(5):707–719. DOI: 10.1161/01.hyp.17.5.707.
4. Konradi AO. Interrelation between sympathetic and renin-angiotensin systems: Role in arterial hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2012; 18(6):577–583. In Russian [Конради А.О. Взаимодействие между симпатической нервной системой и ренин-ангиотензиновой системой. Роль в повышении артериального давления. Артериальная гипертензия. 2012; 18(6):577–583].
5. Kuzmenko NV, Tsyrlin VA, Pliss MG. Angiotensin II and atrial natriuretic peptide — unity and struggle of opposites in the model of renovascular hypertension “2 kidneys, 1 clamp”: A meta-analysis. “Arterial'naya Gipertenziya” (“Arterial Hypertension”). 2022; 28(4):328–347. In Russian [Кузьменко Н.В., Цырлин В.А., Плисс М.Г. Ангиотензин

- II и предсердный натрийуретический пептид — единство и борьба противоположностей в модели реноваскулярной гипертензии «2 почки, 1 зажим». Метаанализ. Артериальная гипертензия. 2022; 28(4):328–347]. DOI: 10.18705/1607-419X-2022-28-4-328-347.
6. Campos RR, Oliveira-Sales EB, Nishi EE, et al. The role of oxidative stress in renovascular hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2011; 38(2):144–152. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2010.05437.x.
 7. Reckelhoff JF, Romero JC. Role of oxidative stress in angiotensin-induced hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003; 284(4):R893–R912. DOI: 10.1152/ajpregu.00491.2002.
 8. Boonla O, Kukongviriyapan U, Pakdeechote P, et al. Peptides-Derived from Thai Rice Bran Improves Endothelial Function in 2K-1C Renovascular Hypertensive Rats. *Nutrients*. 2015; 7(7):5783–5799. DOI: 10.3390/nu7075252.
 9. Rezazadeh H, Hosseini Kahnouei M, Hassanshahi G, et al. Regulatory effects of chronic low-dose morphine on nitric oxide level along with baroreflex sensitivity in two-kidney one-clip hypertensive rats. *Iran J Kidney Dis*. 2014; 8(3):194–200.
 10. Zhang S, Li H, Li Y, et al. Nicousamide normalizes renovascular hypertension in two-kidney one-clip hypertensive rats. *Biomed Rep*. 2013; 1(1):89–92. DOI: 10.3892/br.2012.26.
 11. Nandwani A, KherV. Renovascular Hypertension. *Hypertension Journal*. 2016; 2(2): 86–95. DOI: 10.5005/jp-journals-10043-0037.
 12. Ohnishi A, Li P, Branch RA, et al. Adenosine in renin-dependent renovascular hypertension. *Hypertension*. 1988; 12(2):152–161. DOI: 10.1161/01.hyp.12.2.152.
 13. Van Twist DJ, Houben AJ, De Haan MW, et al. Angiotensin-(1-7)-induced renal vasodilation is reduced in human kidneys with renal artery stenosis. *J Hypertens*. 2014; 32(12):2428–2432; discussion 2432. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000351.
 14. Olin JW. Renal artery disease: diagnosis and management. *Mt Sinai J Med*. 2004; 71(2):73–85.
 15. Tsyrlin VA, Galagudza MM, Kuzmenko NV, et al. Arterial baroreceptor reflex counteracts long-term blood pressure increase in the rat model of renovascular hypertension. *PLoS One*. 2013; 8(6):e64788. DOI: 10.1371/journal.pone.0064788.
 16. Tsyrlin VA, Kuzmenko NV, Pliss MG. Baroreceptor reflex role in blood pressure long-term regulation. “Arterial’naya Gipertenziya” (“Arterial Hypertension”). 2009; 15(6):679–682. In Russian [Цырлин В.А., Кузьменко Н.В., Плисс М.Г. Участие артериального барорецепторного рефлекса в долговременной регуляции артериального давления. Артериальная гипертензия. 2009; 15(6):679–682] DOI: 10.18705/1607-419X-2009-15-6-679-682.
 17. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, et al. *Introduction to Meta-analysis*. Wiley: Chichester, 2009. p. 456. DOI:10.1002/9780470743386.
 18. Beyer AM, Fredrich K, Lombard JH. AT1 receptors prevent salt-induced vascular dysfunction in isolated middle cerebral arteries of 2 kidney-1 clip hypertensive rats. *Am J Hypertens*. 2013; 26(12):1398–1404. DOI: 10.1093/ajh/hpt129.
 19. de Simone G, Devereux RB, Camargo MJ, et al. Influence of sodium intake on in vivo left ventricular anatomy in experimental renovascular hypertension. *Am J Physiol*. 1993; 264(6 Pt 2):H2103–H2110. DOI: 10.1152/ajpheart.1993.264.6.H2103.
 20. Jackson CA, Navar LG. Arterial pressure and renal function in two-kidney, one clip Goldblatt hypertensive rats maintained on a high-salt intake. *J Hypertens*. 1986; 4(2):215–221. DOI: 10.1097/00004872-198604000-00012.
 21. Lee J, Kim JK, Choi KC, et al. High salt intake attenuates the development of hypertension in two-kidney, one-clip Goldblatt rats. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1991; 197(2):181–185. DOI: 10.3181/00379727-197-43243.
 22. Liu DT, Birchall I, Kincaid-Smith P, et al. Effect of dietary sodium chloride on the development of renal glomerular and vascular lesions in hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1993; 20(12):763–772. DOI: 10.1111/j.1440-1681.1993.tb03014.x.
 23. Morgan T, Aubert JF, Brunner H. Interaction between sodium intake, angiotensin II, and blood pressure as a cause of cardiac hypertrophy. *Am J Hypertens*. 2001; 14(9 Pt 1):914–920. DOI: 10.1016/s0895-7061(01)02135-5.
 24. Ozaykan B, Doğan A. Effects of salt loading on sympathetic activity and blood pressure in anesthetized two-kidney, one clip hypertensive rats. *Bosn J Basic Med Sci*. 2011; 11(4):228–233. DOI: 10.17305/bjbm.2011.2555.
 25. Sato Y, Ando K, Ogata E, et al. Salt sensitivity in Goldblatt hypertensive rats--role of extracellular fluid volume and renin-angiotensin system. *Jpn Circ J*. 1991; 55(2):165–173. DOI: 10.1253/jcj.55.165.
 26. Shimoura CG, Lincevicius GS, Nishi EE, et al. Increased Dietary Salt Changes Baroreceptor Sensitivity and Intrarenal Renin-Angiotensin System in Goldblatt Hypertension. *Am J Hypertens*. 2017; 30(1):28–36. DOI: 10.1093/ajh/hpw107.
 27. Alam S, Johnson AG. A meta-analysis of randomised controlled trials (RCT) among healthy normotensive and essential hypertensive elderly patients to determine the effect of high salt (NaCl) diet of blood pressure. *J Hum Hypertens*. 1999; 13(6):367–374. DOI: 10.1038/sj.jhh.1000817.
 28. Blaustein MP, Leenen FH, Chen L, et al. How NaCl raises blood pressure: a new paradigm for the pathogenesis of salt-dependent hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012; 302(5):H1031–H1049. DOI: 10.1152/ajpheart.00899.2011.

29. Katayama IA, Pereira RC, Dopona EP, et al. High-salt intake induces cardiomyocyte hypertrophy in rats in response to local angiotensin II type 1 receptor activation. *J Nutr.* 2014; 144(10):1571–1578. DOI: 10.3945/jn.114.192054.
30. Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jurgens G. Effects of low sodium diet versus high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; (11):CD004022. DOI: 10.1002/14651858.CD004022.pub3.
31. Roncari CF, Barbosa RM, Vendramini RC, et al. Enhanced angiotensin II induced sodium appetite in renovascular hypertensive rats. *Peptides.* 2018; 101:82–88. DOI: 10.1016/j.peptides.2017.12.02.
32. Kimura G, Saito F, Kojima S, et al. Renal function curve in patients with secondary forms of hypertension. *Hypertension.* 1987; 10(1):11–15. DOI: 10.1161/01.hyp.10.1.11.
33. Osborn JW, Fink GD. Region-specific changes in sympathetic nerve activity in angiotensin II-salt hypertension in the rat. *Exp Physiol.* 2010; 95(1):61–68. DOI: 10.1113/expphysiol.2008.046326.
34. Montenegro MF, Amaral JH, Pinheiro LC, et al. Sodium nitrite downregulates vascular NADPH oxidase and exerts antihypertensive effects in hypertension. *Free Radic Biol Med.* 2011; 51(1):144–152. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.04.005.
35. Rizzi E, Amaral JH, Guimarães DA, et al. Nitrite treatment downregulates vascular MMP-2 activity and inhibits vascular remodeling in hypertension independently of its antihypertensive effects. *Free Radic Biol Med.* 2019; 130:234–243. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.11.002.
36. Liu DT, Wang MX, Kincaid-Smith P, et al. The effects of dietary potassium on vascular and glomerular lesions in hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens.* 1994; 16(4):391–414. DOI: 10.3109/10641969409067953.
37. Othman HK, Mahmud AMR. Effects of Potassium and Magnesium on Some Hemodynamic and Renal Function Related Parameters in 2k1c Hypertensive Rats. *IOSR Journal of Pharmacy.* 2012; 2(6): 33–42 DOI: 10.9790/3013-26303342.
38. Suzuki H, Kondo K, Saruta T. Effect of potassium chloride on the blood pressure in two-kidney, one clip Goldblatt hypertensive rats. *Hypertension.* 1981; 3(5):566–573. DOI: 10.1161/01.hyp.3.5.566.
39. Zhang HY, Li HQ, Lu MW. Effects of dietary K on blood pressure, prostaglandin, and kallikrein in renovascular hypertensive rats. *Zhongguo Yao Li Xue Bao.* 1989; 10(5):418–421.
40. Aburto NJ, Hanson S, Gutierrez H, et al. Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: systematic review and meta-analyses. *BMJ.* 2013; 346:f1378. DOI: 10.1136/bmj.f1378.
41. Houston MC, Harper KJ. Potassium, magnesium, and calcium: their role in both the cause and treatment of hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2008; 10(7 Suppl 2):3–11. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2008.08575.x.
42. Webb RC, Cohen DM, Bohr DF. Potassium-induced vascular relaxation in two kidney-one clip, renal hypertensive rats. *Pflugers Arch.* 1983; 396(1):72–78. DOI: 10.1007/BF00584701.
43. Barbagallo M, Resnick LM, Sosa RE, et al. Renal divalent cation excretion in secondary hypertension. *Clin Sci (Lond).* 1992; 83(5):561–565. DOI: 10.1042/cs0830561.
44. Benedetti RG, Wise KJ, Massey LK. The hemodynamic effect of dietary calcium supplementation on rat renovascular hypertension. *Basic Res Cardiol.* 1993; 88(1):60–71. DOI: 10.1007/BF00788531.
45. Kageyama Y, Suzuki H, Arima K, et al. Oral calcium treatment lowers blood pressure in renovascular hypertensive rats by suppressing the renin-angiotensin system. *Hypertension.* 1987; 10(4):375–382. DOI: 10.1161/01.hyp.10.4.375.
46. Liu DT, Birchall I, Hewitson T, et al. Effect of dietary calcium on the development of hypertension and hypertensive vascular lesions in DOCA-salt and two-kidney, one clip hypertensive rats. *J Hypertens.* 1994; 12(2):145–153.
47. Hatton DC, McCarron DA. Dietary calcium and blood pressure in experimental models of hypertension. A review. *Hypertension.* 1994; 23(4):513–530. DOI: 10.1161/01.hyp.23.4.513.
48. Jayedi A, Zargar MS. Dietary calcium intake and hypertension risk: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Clin Nutr.* 2019; 73(7):969–978. DOI: 10.1038/s41430-018-0275-y.
49. Griffith LE, Guyatt GH, Cook RJ, et al. The influence of dietary and nondietary calcium supplementation on blood pressure: an updated metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Hypertens.* 1999; 12(1 Pt 1):84–92. DOI: 10.1016/s0895-7061(98)00224-6.
50. Cormick G, Ciapponi A, Cafferata ML, et al. Calcium supplementation for prevention of primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 2015(6):CD010037. DOI: 10.1002/14651858.CD010037.pub2.
51. Kostov K, Halacheva L. Role of Magnesium Deficiency in Promoting Atherosclerosis, Endothelial Dysfunction, and Arterial Stiffening as Risk Factors for Hypertension. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(6):1724. DOI: 10.3390/ijms19061724.
52. Valdivielso JM. Calcificación vascular: tipos y mecanismos [Vascular calcification: types and mechanisms]. *Nefrologia.* 2011; 31(2):142–147. DOI: 10.3265/Nefrologia.pre2010.Nov.10754.
53. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies Scientific opinion on dietary reference values for calcium. *EFSA J.* 2015; 13(5):4101. DOI:10.2903/J.EFSA.2015.4101
54. Liu DT, Turner SW, Wang MX, et al. Effects of dietary magnesium on blood pressure and vascular lesions

- in hypertensive rats. *Pathology*. 1994; 26(4):365–369. DOI: 10.1080/00313029400169022.
55. DiPette DJ, Simpson K, Rogers A, et al. Haemodynamic response to magnesium administration in mineralocorticoid-salt and two-kidney, one clip renovascular hypertension. *J Hypertens*. 1988; 6(5):413–417.
56. Han H, Fang X, Wei X, et al. Dose-response relationship between dietary magnesium intake, serum magnesium concentration and risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutr J*. 2017; 16(1):26. DOI: 10.1186/s12937-017-0247-4.
57. Zhang X, Li Y, Del Gobbo LC, et al. Effects of Magnesium Supplementation on Blood Pressure: A Meta-Analysis of Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trials. *Hypertension*. 2016; 68(2):324–333. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07664.
58. Rosanoff A, Costello RB, Johnson GH. Effectively Prescribing Oral Magnesium Therapy for Hypertension: A Categorized Systematic Review of 49 Clinical Trials. *Nutrients*. 2021; 13(1):195. DOI: 10.3390/nu13010195.
59. Ismail AA, Ismail NA. Magnesium: A mineral essential for health yet generally underestimated or even ignored. *J. Nutr. Food Sci*. 2016; 6:2. DOI: 10.4172/2155-9600.1000523.
60. Khalili A, Alipour S, Fathalipour M, et al. Liposomal and Non-Liposomal Formulations of Vitamin C: Comparison of the Antihypertensive and Vascular Modifying Activity in Renovascular Hypertensive Rats. *Iran J Med Sci*. 2020; 45(1):41–49. DOI: 10.30476/ijms.2019.45310.
61. Nishi EE, Oliveira-Sales EB, Bergamaschi CT, et al. Chronic antioxidant treatment improves arterial renovascular hypertension and oxidative stress markers in the kidney in Wistar rats. *Am J Hypertens*. 2010; 23(5):473–480. DOI: 10.1038/ajh.2010.11.
62. Oliveira-Sales EB, Dugaich AP, Carillo BA, et al. Oxidative stress contributes to renovascular hypertension. *Am J Hypertens*. 2008; 21(1):98–104. DOI: 10.1038/ajh.2007.12.
63. Juraschek SP, Guallar E, Appel LJ, et al. Effects of vitamin C supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2012; 95(5):1079–1088. DOI: 10.3945/ajcn.111.027995.
64. Guan Y, Dai P, Wang H. Effects of vitamin C supplementation on essential hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99(8):e19274. DOI: 10.1097/MD.00000000000019274.
65. García-Saura MF, Galisteo M, Villar IC, et al. Effects of chronic quercetin treatment in experimental renovascular hypertension. *Mol Cell Biochem*. 2005; 270(1–2):147–155. DOI: 10.1007/s11010-005-4503-0.
66. Kaur S, Muthuraman A. Therapeutic evaluation of rutin in two-kidney one-clip model of renovascular hypertension in rat. *Life Sci*. 2016; 150:89–94. DOI: 10.1016/j.lfs.2016.02.080.
67. Mendes-Junior Ld, Monteiro MM, Carvalho Ados S, et al. Oral supplementation with the rutin improves cardiovascular baroreflex sensitivity and vascular reactivity in hypertensive rats. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2013; 38(11):1099–1106. DOI: 10.1139/apnm-2013-0091.
68. Montenegro MF, Neto-Neves EM, Dias-Junior CA, et al. Quercetin restores plasma nitrite and nitroso species levels in renovascular hypertension. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*. 2010; 382(4):293–301. DOI: 10.1007/s00210-010-0546-1.
69. Pereira SC, Parente JM, Belo VA, et al. Quercetin decreases the activity of matrix metalloproteinase-2 and ameliorates vascular remodeling in renovascular hypertension. *Atherosclerosis*. 2018; 270:146–153. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.01.031.
70. Serban MC, Sahebkar A, Zanchetti A, et al. Effects of Quercetin on Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc*. 2016; 5(7):e002713. DOI: 10.1161/JAHA.115.002713.
71. Showing all foods in which the polyphenol Quercetin 3-O-rutinoside. <http://phenol-explorer.eu/contents/polyphenol/296> (16.01.2023)
72. Ellwood L, Torun G, Bahar Z, et al. Effects of flavonoid-rich fruits on hypertension in adults: a systematic review. *JBIS Database System Rev Implement Rep*. 2019; 17(10):2075–2105. DOI: 10.11124/JBISRIR-D-19-00050.
73. Choi KC, Lee J, Moon KH, et al. Chronic caffeine ingestion exacerbates 2-kidney, 1-clip hypertension and ameliorates deoxycorticosterone acetate-salt hypertension in rats. *Nephron*. 1993; 65(4):619–622. DOI: 10.1159/000187574.
74. Kohno M, Murakawa K, Horio T, et al. Plasma immunoreactive endothelin-1 in experimental malignant hypertension. *Hypertension*. 1991; 18(1):93–100. DOI: 10.1161/01.hyp.18.1.93.
75. Kost CK Jr, Li P, Pfeifer CA, et al. Telemetric blood pressure monitoring in benign 2-kidney, 1-clip renovascular hypertension: effect of chronic caffeine ingestion. *J Pharmacol Exp Ther*. 1994; 270(3):1063–1070.
76. Ohnishi A, Branch RA, Jackson K, et al. Chronic caffeine administration exacerbates renovascular, but not genetic, hypertension in rats. *J Clin Invest*. 1986; 78(4):1045–1050. DOI: 10.1172/JCI112659.
77. Postma CT, Smits P, Rosenbusch G, et al. The effect of caffeine on renal vein renin concentration in patients with renal arterial disease. *Am J Hypertens*. 1991; 4(12 Pt 1):951–954. DOI: 10.1093/ajh/4.12.951.
78. Nieber K. The Impact of Coffee on Health. *Planta Med*. 2017; 83(16):1256–1263. DOI: 10.1055/s-0043-115007.
79. Mesas AE, Leon-Muñoz LM, Rodríguez-Artalejo F, et al. The effect of coffee on blood pressure and cardiovascular disease in hypertensive individuals: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2011; 94(4):1113–1126. DOI: 10.3945/ajcn.111.016667.

80. Grosso G, Micek A, Godos J, et al. Long-Term Coffee Consumption Is Associated with Decreased Incidence of New-Onset Hypertension: A Dose-Response Meta-Analysis. *Nutrients*. 2017; 9(8):890. DOI: 10.3390/nu9080890.
81. Higdon JV, Frei B. Coffee and health: a review of recent human research. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2006; 46(2):101–123. DOI: 10.1080/10408390500400009.
82. Yu H, Yang T, Gao P, et al. Caffeine intake antagonizes salt sensitive hypertension through improvement of renal sodium handling. *Sci Rep*. 2016; 6:25746. DOI: 10.1038/srep25746.
83. Mahdavi-Roshan M, Salari A, Ghorbani Z, et al. The effects of regular consumption of green or black tea beverage on blood pressure in those with elevated blood pressure or hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med*. 2020; 51:102430. DOI: 10.1016/j.ctim.2020.102430.
84. Mao W, Song Y, Han C, et al. Molecular mechanism by which green tea and tea extract inhibits left ventricle hypertrophy induced by renovascular hypertension in rats]. *Wei Sheng Yan Jiu*. 2008; 37(1):43–46.
85. Ried K, Fakler P, Stocks NP. Effect of cocoa on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 4(4):CD008893. DOI: 10.1002/14651858.CD008893.pub3.
86. Boissiere J, Lemaire MC, Antier D, et al. Exercise and vasorelaxing effects of CO-releasing molecules in hypertensive rats. *Med Sci Sports Exerc*. 2006; 38(4):652–659. DOI: 10.1249/01.mss.0000210205.17823.74.
87. Korzick DH, Moore RL. Chronic exercise enhances cardiac alpha 1-adrenergic inotropic responsiveness in rats with mild hypertension. *Am J Physiol*. 1996; 271(6 Pt 2):H2599–2608. DOI: 10.1152/ajpheart.1996.271.6.H2599.
88. Lima TC, Barbosa MA, Costa DC, et al. Fitness is improved by adjustments in muscle intracellular signaling in rats with renovascular hypertension 2K1C undergoing voluntary physical exercise. *Life Sci*. 2020; 250:117549. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117549.
89. Marcus KD, Tipton CM. Exercise training and its effects with renal hypertensive rats. *J Appl Physiol* (1985). 1985; 59(5):1410–1415. DOI: 10.1152/jappl.1985.59.5.1410.
90. Oliveira PR, Oliveira PB, Rossignoli PS, et al. Exercise training attenuates angiotensin II-induced vasoconstriction in the aorta of normotensive but not hypertensive rats. *Exp Physiol*. 2020; 105(4):732–742. DOI: 10.1113/EP088139.
91. Qi J, Yu XJ, Fu LY, et al. Exercise Training Attenuates Hypertension Through TLR4/MyD88/NF- κ B Signaling in the Hypothalamic Paraventricular Nucleus. *Front Neurosci*. 2019; 13:1138. DOI: 10.3389/fnins.2019.01138.
92. Rossi NF, Chen H, Maliszewska-Scislo M. Paraventricular nucleus control of blood pressure in two-kidney, one-clip rats: effects of exercise training and resting blood pressure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2013; 305(11):R1390–1400. DOI: 10.1152/ajpregu.00546.2012.
93. Waldman BM, Augustyniak RA, Chen H, et al. Effects of voluntary exercise on blood pressure, angiotensin II, aldosterone, and renal function in two-kidney, one-clip hypertensive rats. *Integr Blood Press Control*. 2017; 10:41–51. DOI: 10.2147/IBPC.S147122.
94. Zhang Y, Yu XJ, Chen WS, et al. Exercise training attenuates renovascular hypertension partly via RAS-ROS-glutamate pathway in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Sci Rep*. 2016; 6:37467. DOI: 10.1038/srep37467.
95. Buttrick PM, Kaplan M, Leinwand LA, et al. Alterations in gene expression in the rat heart after chronic pathological and physiological loads. *J Mol Cell Cardiol*. 1994; 26(1):61–67. DOI: 10.1006/jmcc.1994.1008.
96. de Sousa Lima EB, de Oliveira LCS, da Silva Cardoso G, et al. Moderate-intensity exercise and renin angiotensin system blockade improve the renovascular hypertension (2K1C)-induced gastric dysmotility in rats. *Life Sci*. 2018; 210:55–64. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.08.053.
97. Kumral ZN, Sener G, Ozgur S, et al. Regular exercise alleviates renovascular hypertension-induced cardiac/endothelial dysfunction and oxidative injury in rats. *J Physiol Pharmacol*. 2016; 67(1):45–55.
98. Locatelli J, Monteiro de Assis LV, et al. Swimming training promotes cardiac remodeling and alters the expression of mRNA and protein levels involved in calcium handling in hypertensive rats. *Life Sci*. 2014; 117(2):67–74. DOI: 10.1016/j.lfs.2014.09.024.
99. Maia RC, Sousa LE, Santos RA, et al. Time-course effects of aerobic exercise training on cardiovascular and renal parameters in 2K1C renovascular hypertensive rats. *Braz J Med Biol Res*. 2015; 48(11):1010–1022. DOI: 10.1590/1414-431X20154499.
100. Malhotra A, Schaible TF, Capasso J, et al. Correlation of myosin isoenzyme alterations with myocardial function in physiologic and pathologic hypertrophy. *Eur Heart J*. 1984; 5 Suppl F:61–67. DOI: 10.1093/eurheartj/5.suppl_f.61.
101. Moreno Júnior H, Cezareti ML, Piçarro IC, et al. The influence of isotonic exercise on cardiac hypertrophy in arterial hypertension: impact on cardiac function and on the capacity for aerobic work. *Comp Biochem Physiol A Physiol*. 1995; 112(2):313–320. DOI: 10.1016/0300-9629(95)00103-4.
102. Rakusan K, Wicker P, Abdul-Samad M, et al. Failure of swimming exercise to improve capillarization in cardiac hypertrophy of renal hypertensive rats. *Circ Res*. 1987; 61(5):641–647. DOI: 10.1161/01.res.61.5.641.
103. Rodrigues MC, Campagnole-Santos MJ, Machado RP, et al. Evidence for a role of AT(2) receptors at the CVLM in the cardiovascular changes induced by low-intensity physical activity in renovascular hypertensive rats. *Peptides*. 2007; 28(7):1375–1382. DOI: 10.1016/j.peptides.2007.06.001.
104. Schaible TF, Malhotra A, Ciambone GJ, et al. Chronic swimming reverses cardiac dysfunction and myosin

- abnormalities in hypertensive rats. *J Appl Physiol* (1985). 1986; 60(4):1435–1441. DOI: 10.1152/jappl.1986.60.4.1435.
105. Shah A, Oh YB, Lee SH, et al. Angiotensin-(1-7) attenuates hypertension in exercise-trained renal hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012; 302(11):H2372–H2380. DOI: 10.1152/ajpheart.00846.2011.
106. Schlüter KD, Schreckenberger R, da Costa Rebelo RM. Interaction between exercise and hypertension in spontaneously hypertensive rats: a meta-analysis of experimental studies. *Hypertens Res*. 2010; 33(11):1155–1161. DOI: 10.1038/hr.2010.155.
107. Liu X, Zhang D, Liu Y, et al. Dose-Response Association Between Physical Activity and Incident Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Hypertension*. 2017; 69(5):813–820. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08994.
108. Lopes S, Afreixo V, Teixeira M, et al. Exercise training reduces arterial stiffness in adults with hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2021; 39(2):214–222. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002619.
109. Lin X, Zhang X, Guo J, et al. Effects of Exercise Training on Cardiorespiratory Fitness and Biomarkers of Cardiometabolic Health: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc*. 2015; 4(7):e002014. DOI: 10.1161/JAHA.115.002014.
110. Saco-Ledo G, Valenzuela PL, Ruiz-Hurtado G, et al. Exercise Reduces Ambulatory Blood Pressure in Patients With Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc*. 2020; 9(24):e018487. DOI: 10.1161/JAHA.120.018487.
111. Cao L, Li X, Yan P, et al. The effectiveness of aerobic exercise for hypertensive population: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019; 21(7):868–876. DOI: 10.1111/jch.13583.
112. Igarashi Y, Nogami Y. The effect of regular aquatic exercise on blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol*. 2018; 25(2):190–199. DOI: 10.1177/2047487317731164.
113. Bjornstad P, Eckel RH. Pathogenesis of Lipid Disorders in Insulin Resistance: a Brief Review. *Curr Diab Rep*. 2018; 18(12):127. DOI: 10.1007/s11892-018-1101-6.
114. Imamura F, Micha R, Wu JH, et al. Effects of Saturated Fat, Polyunsaturated Fat, Monounsaturated Fat, and Carbohydrate on Glucose-Insulin Homeostasis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomised Controlled Feeding Trials. *PLoS Med*. 2016; 13(7):e1002087. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002087.
115. Te Morenga LA, Howatson AJ, Jones RM, et al. Dietary sugars and cardiometabolic risk: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of the effects on blood pressure and lipids. *Am J Clin Nutr*. 2014; 100(1):65–79. DOI: 10.3945/ajcn.113.081521.
116. Jovanovski E, de Castro Ruiz Marques A, Li D, et al. Effect of high-carbohydrate or high-monounsaturated fatty acid diets on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev*. 2019; 77(1):19–31. DOI: 10.1093/nutrit/nuy040.
117. Rasmussen BM, Vessby B, Uusitupa M, et al. Effects of dietary saturated, monounsaturated, and n-3 fatty acids on blood pressure in healthy subjects. *Am J Clin Nutr*. 2006; 83(2):221–226. DOI: 10.1093/ajcn/83.2.221.
118. Soltani S, Shirani F, Chitsazi MJ, et al. The effect of dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet on weight and body composition in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Obes Rev*. 2016; 17(5):442–454. DOI: 10.1111/obr.12391.
119. Shah M, Adams-Huet B, Garg A. Effect of high-carbohydrate or high-cis-monounsaturated fat diets on blood pressure: a meta-analysis of intervention trials. *Am J Clin Nutr*. 2007; 85(5):1251–1256. DOI: 10.1093/ajcn/85.5.1251.
120. Norton GR, Woodiwiss AJ, Trifunovic B. Renal effects of a high unsaturated fat diet in renal artery stenosis in rats. *Experientia*. 1996; 52(1):34–41. DOI: 10.1007/BF01922413.
121. Reaven GM, Ho H. Renal vascular hypertension does not lead to hyperinsulinemia in Sprague-Dawley rats. *Am J Hypertens*. 1992; 5(5 Pt 1):314–317. DOI: 10.1093/ajh/5.5.314.
122. Kuzmenko NN, Pliss MG, Tsyrlin VA. The relationship between the season of the year and the vasorenal hypertension occurrence. “Arterial’naya Gipertenziya”=“Arterial Hypertension”. 2017; 23(6):561–573. In Russian [Кузьменко Н.В., Плисс М.Г., Цырлин В.А. Связь между временем года и развитием вазоренальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2017; 23(6):561–573]. DOI: 10.18705/1607-419X-2017-23-6-561-573.
123. Ramalho RJ, de Oliveira PS, Cavaglieri RC, et al. Hyperbaric oxygen therapy induces kidney protection in an ischemia/reperfusion model in rats. *Transplant Proc*. 2012; 44(8):2333–2336. DOI: 10.1016/j.transproceed.2012.07.020.
124. Hermida-Dominguez RC, Halberg F. Assessment of the risk of mesor-hypertension. *Chronobiologia*. 1984; 11(3):249–262.
125. Richards J, Cheng KY, All S, et al. A role for the circadian clock protein Per1 in the regulation of aldosterone levels and renal Na⁺ retention. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013; 305(12):F1697–F1704. DOI: 10.1152/ajprenal.00472.2013.
126. Sumová A, Sládek M, Jác M, et al. The circadian rhythm of Per1 gene product in the rat suprachiasmatic nucleus and its modulation by seasonal changes in daylength. *Brain Res*. 2002; 947(2):260–270. DOI: 10.1016/s0006-8993(02)02933-5.
127. Erşahin M, Sehirli O, Toklu HZ, et al. Melatonin improves cardiovascular function and ameliorates renal, cardiac and cerebral damage in rats with renovascular hypertension. *J Pineal Res*. 2009; 47(1):97–106. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2009.00693.x.

128. Nishi EE, Almeida VR, Amaral FG, et al. Melatonin attenuates renal sympathetic overactivity and reactive oxygen species in the brain in neurogenic hypertension. *Hypertens Res.* 2019; 42(11):1683–1691. DOI: 10.1038/s41440-019-0301-z.

129. Qiao YF, Guo WJ, Li L, et al. Melatonin attenuates hypertension-induced renal injury partially through inhibiting oxidative stress in rats. *Mol Med Rep.* 2016; 13(1):21–26. DOI: 10.3892/mmr.2015.4495.

130. Hadi A, Ghaedi E, Moradi S, et al. Effects of Melatonin Supplementation On Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Horm Metab Res.* 2019; 51(3):157–164. DOI: 10.1055/a-0841-6638.

131. Ishigaki S, Ohashi N, Isobe S, et al. Impaired endogenous nighttime melatonin secretion relates to intrarenal renin-angiotensin system activation and renal damage in patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* 2016; 20(6):878–884. DOI: 10.1007/s10157-015-1224-x.

132. Petrova A, Kondratiuk V, Karpenko O, et al. The effectiveness of melatonin in the complex treatment of hypertension in patients with stage 5 chronic kidney disease. *Georgian Med News.* 2020; (299):87–93.

133. Gamboa Madeira S, Fernandes C, Paiva T, et al. The Impact of Different Types of Shift Work on Blood Pressure and Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2021; 18(13):6738. DOI: 10.3390/ijerph18136738.

134. Valentine JC, Pigott TD, Rothstein HR. How Many Studies Do You Need?: A Primer on Statistical Power for Meta-Analysis // *Journal of Educational and Behavioral Statistics.* 2010; 35 (2): 215–247. DOI:10.3102/1076998609346961.

Информация об авторах:

Кузьменко Наталия Владимировна, к.б.н., старший научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; младший научный сотрудник лаборатории биофизики кровообращения ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России;

Цырлин Виталий Александрович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Плисс Михаил Гениевич, к.м.н., заведующий отделом экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, заведующий лабораторией биофизики кровообращения ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России.

Author information:

Nataliya V. Kuzmenko, PhD, Senior Researcher, Department of Experimental Physiology and Pharmacology, Preclinical and Translational Research Centre, Almazov National Medical Research Centre; Researcher of Blood Circulation Biophysics Laboratory, Research Educational Institute of Biomedicine, Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Vitaliy A. Tsyrlin, MD, PhD, DSc, Professor, Chief Researcher, Department of Experimental Physiology and Pharmacology of Preclinical and Translational Research Centre, Almazov National Medical Research Centre;

Mikhail G. Pliss, PhD, Head, Department of Experimental Physiology and Pharmacology, Preclinical and Translational Research Centre, Almazov National Medical Research Centre, Head of Biophysics of Blood Circulation Laboratory, Research Educational Institute of Biomedicine, Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ НА ФОНЕ СУБКЛИНИЧЕСКОГО ГИПОТИРЕОЗА

Кузнецова О. Е., Кружалин Е. Е., Кутелев Г. Г., Черкашин Д. В.,
Никашин А. Н.

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Кружалин Егор Евгеньевич,
ФГБВОУ ВО «ВМедА им. С. М. Кирова»
Минобороны России,
ул. Академика Лебедева, д. 6, Санкт-Петербург, Россия, 194044.
E-mail: gogil01@mail.ru

Статья поступила в редакцию 03.03.2023
и принята к печати 16.05.2023.

Резюме

Первичный гипотиреоз — одна из самых распространенных эндокринных патологий. Выделяют две формы гипотиреоза: манифестную и субклиническую. Субклинический гипотиреоз (СГ) — распространенное заболевание, диагностируемое при повышенном уровне тиреотропного гормона (ТТГ) и нормальном уровне свободного тироксина (Т4) сыворотки крови. Актуальность проблемы обусловлена также трудностями диагностики СГ в связи с его малосимптомным или асимптомным течением и многочисленными «масками»: кардиологическими, гастроэнтерологическими, ревматологическими, гематологическими, психиатрическими. Большое разнообразие причин развития гипотиреоза также затрудняет своевременную диагностику.

Имеется множество исследований, доказывающих влияние СГ на состояние сердечно-сосудистой системы (ССС) и его ассоциацию с более высоким риском сердечно-сосудистых событий. Частой сердечной аномалией, наблюдаемой при СГ, является диастолическая дисфункция и артериальная гипертензия (АГ) преимущественно диастолического характера. При этом вопрос о назначении заместительной терапии Левотироксином натрия все еще остается спорным. Отсутствие общепринятых рекомендаций делает необходимым проведение дальнейших исследований в области данной проблемы для разработки единых алгоритмов по лечению пациентов с СГ, в том числе с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ).

ССЗ является частым спутником гипотиреоза. При этом все исследования в отношении заместительной терапии СГ имеют низкое методологическое качество, и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными, вследствие чего требуются дальнейшие исследования с большим числом пациентов для выявления влияния СГ на состояние сердечно-сосудистой системы.

В настоящем обзоре авторами обобщены и представлены имеющиеся данные о частоте распространения, патогенетических механизмах, сердечно-сосудистой патологии при СГ, а также его лечении.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, диастолическая дисфункция, заместительная терапия, Левотироксин натрия, сердечная недостаточность, субклинический гипотиреоз.

Для цитирования: Кузнецова О.Е., Кружалин Е.Е., Кутелев Г.Г., Черкашин Д.В., Никашин А.Н. Особенности течения кардиоваскулярной патологии на фоне субклинического гипотиреоза. Трансляционная медицина. 2023;10(3):209-222. DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-3-209-222.

PECULIARITIES OF THE COURSE OF CARDIOVASCULAR PATHOLOGY IN SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM

Olesya E. Kuznetsova, Egor E. Kruzhalin, Gennady G. Kutelev,
Dmitry V. Cherkashin, Alexey N. Nikashin

Military Medical Academy named after S. M. Kirov, Saint Petersburg,
Russia

Corresponding author:

Egor E. Kruzhalin,
Military Medical Academy,
Akademika Lebedeva str., 6, Saint
Petersburg, Russia, 194044.
E-mail: gogil01@mail.ru

Received 03 March 2023; accepted 16 May
2023.

Abstract

Primary hypothyroidism is one of the most common endocrine pathologies. Subclinical hypothyroidism (SH) is a common disorder diagnosed with elevated levels of thyroid-stimulating hormone (TSH) and normal serum free thyroxine (T4) levels. There are also the difficulties in diagnosing SH due to its low-symptomatic or asymptomatic course and numerous “masks”: cardiological, gastroenterological, rheumatological, hematological, psychiatric. A wide variety of causes also makes timely diagnosis difficult.

There are many studies proving the effect of SH on the state of the cardiovascular system (CVS) and its association with a higher risk of cardiovascular events. Diastolic dysfunction and arterial hypertension (AH) are commonly observed. Of note, the issue of prescribing replacement therapy with Levothyroxine sodium is still controversial. It is necessary to conduct further research in order to develop unified algorithms for the treatment of patients with FH, including those with concomitant cardiovascular diseases (CVD).

CVD is a frequent companion of hypothyroidism. The studies on FH replacement therapy are of low methodological quality and their conclusions on the outcomes of interest are not consistent. Thus, further studies with a large number of patients are required to identify the effect of FH on the state of the CVS.

In this review, the authors summarize and present the available data on the incidence, pathogenetic mechanisms, cardiovascular pathology in HF, as well as its treatment.

Key words: arterial hypertension, diastolic dysfunction, heart failure, replacement therapy, sodium levothyroxine, subclinical hypothyroidism.

For citation: Kuznetsova OE, Kruzhalin EE, Kutelev GG, Cherkashin DV, Nikashin AN. Peculiarities of the course of cardiovascular pathology in subclinical hypothyroidism. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2023;10(3):209-222. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-3-209-222.

Список сокращений: АГ — артериальная гипертензия, АИЗ — аутоиммунные заболевания, АИТ — аутоиммунный тиреоидит, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЛДФ — лазерная доплеровская флоуметрия, ЛЖ — левый желудочек, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, МГ — манифестный гипотиреоз, МЦ — микроциркуляторное русло, ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление, САД — систолическое

артериальное давление, СГ — субклинический гипотиреоз, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистая система, ТПО — тиреопероксидаза, ТТГ — тиреотропный гормон, Т4 — тироксин (тетрайодтиронин), Т3 — трийодтиронин, ЩЖ — щитовидная железа.

Введение

Первичный гипотиреоз — одна из самых распространенных эндокринных патологий. Выделяют две формы гипотиреоза: манифестную и субклиническую. Наибольший интерес сейчас представляет субклинический гипотиреоз (СГ), определяемый как повышенный уровень ТТГ при нормальных уровнях свободного Т3, Т4. СГ можно классифицировать как степень 1 (ТТГ > 4,0 или 4,5, но < 10 мЕд/л) или степень 2 (ТТГ > 10 мЕд/л). Тем не менее, нет единого мнения о том, что представляет собой «нормальный» верхний предел ТТГ, что приводит к разногласиям по поводу определения, распространенности и клинической значимости СГ [1]. Заявленная распространенность СГ в опубликованных отчетах колеблется от 5 % до 15 % взрослого населения [2], чаще встречается у женщин и пожилых людей [3]. Этот широкий диапазон отражает то, что на уровни ТТГ в сыворотке могут влиять различные факторы: возраст, пол, индекс массы тела (ожирение приводит к увеличению выработки ТТГ — это, вероятно, связано с эффектами лептина, секретируемого в жировой ткани, на выработку гипоталамического тиреотропин-релизинг-гормона [4, 5]), раса, привычки к курению, потребление йода, время отбора проб, сопутствующие заболевания и лечение, а также используемые пороговые концентрации ТТГ в сыворотке. Возраст является одним из ведущих факторов, влияющих на риск сердечно-сосудистых заболеваний в популяции СГ, и в нескольких наблюдениях пришли к выводу, что пожилые люди с СГ могут иметь более низкий риск сердечно-сосудистых заболеваний, чем молодые [6]. В то же время метаанализ нескольких проспективных когортных исследований на уровне пациентов показал, что СГ связан с более высоким риском сердечно-сосудистых событий и смертности у людей с более высокими уровнями ТТГ в сыворотке, особенно у лиц с уровнями ТТГ > 10 мЕд/л независимо от возраста [7].

Актуальность проблемы обусловлена также трудностями диагностики СГ в связи с его малосимптомным или асимптомным течением и многочисленными «масками»: кардиологическими, гастроэнтерологическими, ревматологическими, гематологическими, психиатрическими [8]. Большое разнообразие причин развития гипотиреоза также затрудняет своевременную диагностику.

Несмотря на то что СГ связан с учащением ССЗ [9], его роль как этиологического фактора и фактора, утяжеляющего течение сердечно-сосудистой патологии, недооценена. В частности, при проведении диагностического поиска причин АГ пониженную функцию ЩЖ зачастую даже не рассма-

тривают в связи с имеющим широкую известность, но несовременным представлением о гипотензии у пациентов с СГ.

Опасность СГ заключается в том, что явных клинических проявлений еще нет, а каскад патогенетических реакций уже запущен. Поэтому оценка вклада СГ в развитие кардиоваскулярной патологии и решение вопроса о необходимости заместительной терапии представляет собой важную задачу для врачей.

По мнению ряда авторов, СГ вносит негативный вклад в структурную перестройку сердца в виде формирования гипертрофии ЛЖ [10]. При этом компенсация гипотиреоза приводит к нормализации функции ССС [11]. Однако, согласно другим публикациям, компенсация гипотиреоза не всегда оказывает благоприятное влияние на сопутствующую АГ, не устраняет дислипидемию и не нормализует показатели внутрисердечной гемодинамики [12]. Таким образом, характер взаимосвязи между тиреоидным статусом и состоянием ССС нуждается в дальнейшем изучении.

От субклинического гипотиреоза до манифестного один шаг

У 60 % пациентов с СГ 1 степени ТТГ снижается до нормального уровня в течение 5 лет [13]. Ежегодная скорость прогрессирования до МГ у таких пациентов составляет от 2 % до 4 %, в зависимости от статуса антител к ТПО [14]. У пожилых участников (65 лет и старше) нормализация ТТГ в течение 2 лет составила 46 % у участников с СГ 1 степени с уровнем ТТГ от 4,5 до 6,9 мЕд/л, в группе с СГ 2 степени нормализация ТТГ наблюдалась лишь в 7 % случаев. Нормализация произошла у 48 % участников с СГ, у которых не было антител к ТПО. И наоборот, СГ 2 степени связан с повышенной частотой прогрессирования до МГ, особенно у женщин и у пациентов с положительными антителами к ТПО [15]. В проспективном исследовании у 40 % пациентов с исходным уровнем ТТГ от 10 до 14,9 мЕд/л и у 85 % с уровнем ТТГ от 15 до 19,9 мЕд/л развился МГ в течение среднего периода наблюдения 31,7 месяца [14]. Представленные результаты исследований относят пациентов с СГ 2 степени к группе повышенного риска в манифестации гипотиреоза.

Влияние СГ на ССС

В настоящее время влияние гормонов ЩЖ на ССС не вызывает сомнений. Многие исследования отмечают, что тиреоидные гормоны являются важными регуляторами сердечной функции и гемодинамики [16, 17]. На внутренней стороне

плазматической мембраны кардиомиоцитов были обнаружены специальные рецепторы для тиреоидных гормонов, по числу которых миокард занимает ведущее место среди других тканей организма человека [18]. Гормоны ЩЖ также оказывают прямое инотропное и хронотропное действие на сердце, положительно регулируя экспрессию генов β 1-адренорецепторов [19].

СГ связан с диастолической гипертензией, нарушением сосудистой функции и повышенной гиперплазией интимы сонных артерий [20]. Воздействие тиреоидных гормонов на сосудистую сеть включает геномные и негеномные механизмы, которые проявляются как на уровне гладких мышц сосудов, так и на уровне эндотелиальных клеток. Негеномные эффекты включают активацию ионных каналов (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}) и регуляцию специфических путей передачи сигнала. Активация путей фосфатидилинозитол-3-киназы и серин/треонинпротеинкиназы вызывает выработку эндотелиального оксида азота, что приводит к снижению системного сосудистого сопротивления за счет его воздействия на гладкомышечные клетки сосудов, а недостаток гормонов ЩЖ, наблюдаемый при гипотиреозе, в свою очередь, приводит к повышению ОПСС [21]. Кроме того, пониженное содержание тиреоидных гормонов в крови приводит к утолщению комплекса интима-медиа сонных артерий, что было продемонстрировано в метаанализе с участием 3 602 пациентов [22], и уменьшению скорости диастолического расслабления желудочков [23].

Несколько исследований показали, что гормоны ЩЖ регулируют эндотелиальную выработку оксида азота и сосудистый тонус, и что у пациентов с гипотиреозом (как явным, так и субклиническим) наблюдается нарушение функции эндотелия, которое улучшается при заместительной терапии Левотироксином натрия [24, 25].

Значительно повышенные значения скорости пульсовой волны и ДАД были отмечены у пациентов с СГ [26]. М. Masaki и соавторы (2014 г.) провели перекрестное исследование, чтобы оценить связь уровня гормонов щитовидной железы с лодыжечно-плечевым индексом (ЛПИ) и диастолической функцией ЛЖ. По сравнению с контрольной группой, у пациентов с СГ были значительно выше значения N-концевого проBNP (NT-proBNP), С-реактивного белка (CRP) и ЛПИ [27]. Результаты других исследований также доказали, что при СГ артериальная жесткость повышена и улучшается при терапии L-тироксином [28, 29]. Несколько факторов, вероятно, могут способствовать жесткости артерий и эндотелиальной дисфункции при СГ, включая гиперлипидемию и провоспалитель-

ное состояние [30]. В Роттердамском исследовании кальцификация аорты и распространенность инфаркта миокарда были выше у пациентов с СГ, которые были серопозитивными для аутоантител к щитовидной железе, чем у пациентов только с СГ [31]. Считается, что как гиперлипидемия, так и антитела к щитовидной железе снижают экспрессию эндотелиальной синтазы оксида азота, тем самым нарушая вазодилатацию [32].

Недостаток тиреоидных гормонов оказывает также выраженное влияние и на сосуды микроциркуляторного русла (МЦ), что проявляется падением тканевой перфузии, градиента артериовенозного давления и застоем крови в венах, при меньшей выраженности нарушений тонуса резистивных сосудов и прекапиллярных сфинктеров [33]. В исследовании наших коллег было выявлено значительное перераспределение составляющих амплитудно-частотного спектра ЛДФ-грамм у больных с субклиническим гипотиреозом, что обусловило снижение эффективности микроциркуляции. Это указывает на снижение функционального вклада активных регуляторных влияний в МЦ и затрудняет одну из основных задач МЦ, которая заключается в том, чтобы избежать слишком сильного повышения гидростатического давления в капиллярах, что в дальнейшем может обусловить развитие отеков [34].

Таким образом, недостаток гормонов ЩЖ нередко приводит к повышению ОПСС, что обуславливает преимущественно диастолический характер гипертензии, нарушению микроциркуляции и к снижению сердечного выброса, вызванному брадикардией, уменьшением наполнения ЛЖ [23] и сердечной сократимости.

СМАД у пациентов с АГ при СГ

АГ является частым спутником гипотиреоза. Когорта WhickhamSurvey выявила более высокие значения систолического и диастолического артериального давления у лиц с СГ, чем у лиц с эутиреоидным контролем [35]. По данным СМАД ее особенностями АГ, протекающей на фоне СГ, является повышение ДАД, вариабельность САД, повышение или недостаточное снижение АД ночью [36], что было связано с поражением органов-мишеней, нарушениями мозгового кровообращения, ССЗ и смертностью [37, 38]. В нескольких исследованиях было показано, что АГ при гипотиреозе, в том числе и СГ, обычно несет диастолический или систоло-диастолический характер и усугубляется в ночные часы [39]. Влияние СГ на показатели суточного АД у больных АГ сводилось к статистически значимому увеличению процента

non-dipper и, в меньшей степени, over-dipper [40]. Метаанализ поперечных исследований, посвященных корреляции между субклинической дисфункцией щитовидной железы и уровнями АД, показал, что субклинический гипотиреоз связан с повышением САД и ДАД [41]. Однако есть исследования с противоположными результатами. Так, в работе Н. Völzke и коллег (2009 г.) продемонстрировано отсутствие статистически значимой связи между СГ и изменениями уровня АД [20].

СГ может приводить к недостаточному контролю АД. Снижение функции ЩЖ является фактором риска неэффективности проводимой гипотензивной терапии. Достижение эутиреоза способствует снижению уровня АД и нормализации его суточного профиля [42]. В то же время есть исследование, отображающее отсутствие статистически значимой разницы между уровнями АД в группах пациентов с АГ в сочетании с СГ и с АГ в сочетании с компенсированным гипотиреозом [43].

Функция миокарда при АГ и СГ

Известно, что для больных АГ с гипотиреозом характерна ГЛЖ в сочетании с его диастолической дисфункцией [44]. Диастолическую функцию левого желудочка оценивали в нескольких клинических исследованиях с помощью доплер-эхокардиографии и радионуклидной вентрикулографии у пациентов с тиреоидитом Хашимото и умеренным повышением ТТГ и сравнивали ее с контрольной группой пациентов, у которых уровень ТТГ находился в пределах нормальных значений. В проведенных исследованиях пациенты с СГ имели более длительное время изоволюметрического расслабления ЛЖ, чем контрольная группа, и уменьшенное время до пиковой скорости наполнения [45, 46].

Корреляционный анализ в одном из исследований показал прямую взаимосвязь между уровнем ТТГ крови и фракцией выброса левого желудочка, что указывает на возможное влияние ТТГ на состояние систолической функции сердца у больных гипотиреозом [43]. У пациентов с СГ, в сравнении с пациентами здоровой контрольной группы, было зарегистрировано нарушение функции левого желудочка в покое, определяемое увеличением отношения периода предвыброса (PEP) к времени выброса левого желудочка (LVET) [45, 46].

По данным метаанализа у пациентов с СГ хуже параметры диастолической функции ЛЖ, оцененные с помощью тканевой доплер-эхокардиографии, по сравнению со здоровой контрольной группой, подобранной по возрасту и полу [47]. Замедленная скорость расслабления ЛЖ может ухуд-

шать наполнение желудочков во время физической нагрузки, что приводит к нарушению уже систолической функции сердца и снижает толерантность к физической нагрузке у пациентов с СГ [48].

СГ и СН

СГ встречается у 6 % пациентов с СН [49]. Уровни Т3 в сыворотке могут быть независимым предиктором дисфункции ЛЖ и функционального класса СН [50]. Кроме того, изменение метаболизма ТГ связано с худшим прогнозом у пациентов с дисфункцией ЛЖ как при острой, так и при хронической СН [51, 52]. В частности, пациенты со сниженной фракцией выброса ЛЖ и низким Т3 имеют более высокую смертность, чем пациенты с аналогичными фракциями выброса ЛЖ, но нормальным Т3 [53]. Этот результат был подтвержден в большой многоцентровой когорте пациентов с СН и дисфункцией ЛЖ (фракция выброса ЛЖ 35 %), у которых изменение уровней Т3 и Т4 было связано со значительно повышенным риском смерти [54]. При проведении заместительной терапии регистрируется значительное снижение уровней альдостерона и NT-proBNP [55]. Однако эти результаты не подтвердились в другом исследовании у пациентов с СН и умеренной дисфункцией ЛЖ (средняя фракция выброса 43 %) [56].

Данные исследований демонстрируют противоречивые результаты. Предполагают, что заместительная терапия может принести пользу только определенной группе пациентов, доза и способ введения могут влиять на ее эффективность. Ни в одном из интервенционных исследований не было выявлено побочных эффектов заместительной терапии у пациентов с СН, и терапия хорошо переносилась.

Эти результаты подчеркивают важную конечную цель лечения тиреоидными гормонами, которая заключается в восстановлении и поддержании уровней циркулирующих ТТГ, Т4, Т3 в пределах соответствующих референтных диапазонов. Отсутствуют крупные многоцентровые исследования, подтверждающие определенную роль лечения тиреоидными гормонами при СН. Учитывая, что СН поражает миллионы людей в мире и что терапия тиреоидными гормонами может быть безопасной и эффективной, заместительная терапия может быть клинически полезной и экономически эффективной, если она будет подтверждена в крупномасштабных испытаниях.

Тромбогенез и СГ

При СГ активность фактора VII и отношение активности фактора VII к антигену фактора VII были значительно повышены у женщин с СГ

по сравнению с контрольной группой [57]. Другое исследование показало снижение активности антитромбина III и повышение уровня фибриногена, фактора VII и антигена-ингибитора активатора плазминогена у пациентов с СГ, что объясняет потенциальное состояние гиперкоагуляции [58]. Это также подтверждается исследованием, в котором была обнаружена более низкая глобальная фибринолитическая активность, такая как активатор тканевого плазминогена, у пациентов с СГ, чем у контрольной группы с эутиреоидным состоянием [59]. Влияние ТГ на функцию тромбоцитов неясно [60]. Исследование с использованием перфузионной камеры Бадимона, *ex vivo* модели разрыва бляшки в умеренно стенозированной коронарной артерии, показало увеличение количества тромбов у пациентов с СГ через 7–10 дней после инфаркта миокарда без подъема сегмента ST по сравнению с эутиреоидными пациентами, несмотря на двойную антитромбоцитарную терапию (рис. 1) [61]. Это повышенное тромбогенное состояние может частично объяснить более высокий сердечно-сосудистый риск, наблюдаемый у пациентов с СГ. Таким образом, изменение уровней ТГ влияет на свертывание крови и имеет связь с тромботическими событиями у пациентов с СГ, хотя точная клиническая значимость этого вывода неясна и требует дальнейшего изучения.

Изменение липидного спектра при СГ

Влияние СГ на гиперлипидемию не столь однозначно [62]. Считается, что для дислипидемии при СГ характерно снижение активности как липопротеинлипазы в жировой ткани, так и активности печеночной липазы в печени, что способствует повышению уровня триглицеридов в сыворотке крови [63]. Гиперлипидемия при СГ связана со снижением

рецепторов ЛПНП, что приводит к снижению клиренса холестерина из печени и снижению активности холестерин-7 α -гидроксилазы, которая активируется ТГ, при расщеплении холестерина [64, 65]. Исследования показали, что снижение ХС-ЛПНП составило примерно 0,3 ммоль/л (11,6 мг/дл) [66].

Таким образом, связь, если она присутствует, скорее всего, будет слабой, так как СГ способствует небольшому увеличению уровня ХС-ЛПНП в сыворотке в пределах 0,1–0,4 ммоль/л (от 3 до 15 мг/дл) [67]. Кохрейновский обзор 6 РКИ пришел к выводу, что лечение Левотироксином при СГ не оказывает общего эффекта на снижение общего холестерина, но предполагает тенденцию к снижению уровня холестерина ЛПНП (ХС-ЛПНП) менее 4 ммоль/л (155 мг/дл) [68].

СГ связан с нарушением липидного обмена, характеризующимся нормальным или слегка повышенным уровнем общего холестерина, повышенным уровнем ЛПНП и низким уровнем ЛПВП. Теоретически это может способствовать высокому риску ССЗ, в том числе и АГ.

Вклад полиморфизма генов в гипотиреоз

Доказано, что определенную роль в развитии заболеваний ЩЖ играет генетический фактор. Ряд генов ассоциирован с развитием АИЗ ЩЖ, такие как молекула цитотоксических Т-лимфоцитов-4 (CTLA4), протеинтирозинфосфатаза 22 (PTPN22), а также гены, влияющие на противодействие окислительному стрессу (ОС), в частности ген глутатион-S-трансферазы (GST). Наличие полиморфизмов этих генов может приводить к воспалению в ЩЖ, что способно стать причиной ее гипофункции. Также существует связь гена фосфодиэстеразы 8В (PDE8B) и увеличения уровня ТТГ. Важную роль в развитии АИЗ ЩЖ играют полиморфизмы генов,

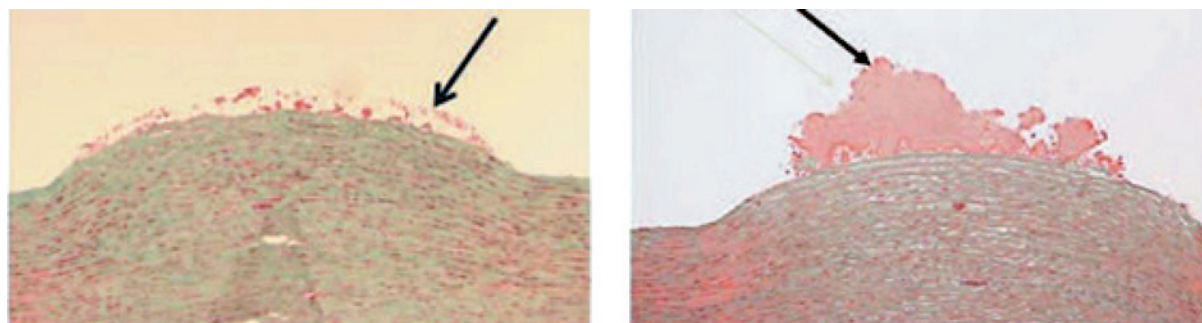


Рис. 1. Репрезентативная картина тромба у пациентов с субклиническим гипотиреозом и эутиреозом

Figure 1. Representative picture of thrombus in patients with subclinical hypothyroidism and euthyroidism

которые ответственны за экспрессию различных цитокинов, таких как молекулы антигенов лимфоцитов человека II класса (HLA-II), молекулы Fc-рецептора, подобного белку 3 (FcRL3), CD152 и CD40 [69].

CTLA-4 играет важную роль в иммунной регуляции, подавляя активацию Т-клеток антигенпрезентирующими клетками. У пациентов с АИТ с гипотиреозом наблюдался значительный избыток аллеля G по сравнению с контрольной группой. Установлено, что генотипы GG и AG чаще встречаются у пациентов с АИТ с гипотиреозом, чем в контроле. Эти результаты позволяют предположить, что область гена CTLA-4 на хромосоме 2q33 является локусом предрасположенности к АИТ с гипотиреозом [70].

Значимую роль при развитии АИЗ ЩЖ играет также полиморфизм гена RTPN22. В проведенном ранее исследовании демонстрируется, что среди семейных случаев АИЗ ЩЖ преобладали пациенты с хроническим АИТ с исходом в гипотиреоз — 66 %. АИТ у родителя и потомка встречался в 55 % семей. В группе sibсов АИТ имел место у обоих родственников в 54 % семей. Носительство аллеля T полиморфизма C1858T гена RTPN22 ассоциировано с риском развития АИЗ ЩЖ в группе потомков женского пола [71]. Однако в данном исследовании не было получено различий в распределении частот генотипов полиморфизма гена CTLA4 у пациентов с семейными случаями АИЗ ЩЖ по сравнению с группой контроля.

Глутатион-S-трансферазы являются биомаркерами воспаления и окислительного стресса. Эти ферменты фазы II играют важную роль в детоксикации ксенобиотических соединений. Особое внимание в ходе исследований было сосредоточено на генах GSTA1, GSTM1, GSTO2, GSTP1 и GSTT1, чтобы оценить, связаны ли полиморфизмы генов GST с гипотиреозом. В исследовании обнаружили различия в распределении генотипов между людьми с гипотиреозом и контролем только для полиморфизма GSTO2*N142D. Логистический регрессионный анализ после поправки на возраст и пол подтвердил эту положительную связь. Фермент GSTO2 может катализировать несколько реакций, важных для противодействия окислительному стрессу: у субъектов с аллелем D142 может быть дефицит антиоксидантной ферментативной системы. Снижение антиоксидантной способности может вызвать усиление окислительного стресса. Результаты показывают, что GSTO2 может повышать восприимчивость к риску заболевания и действовать как фактор риска гипотиреоза у пациентов [72].

Еще одно исследование, в котором изучалась роль полиморфизма rs4704397 в гене PDE8B, демонстрирует, что полиморфизм данного гена связан с изменением концентрации ТТГ в сыворотке крови в общей популяции. Уровень ТТГ варьировал в зависимости от генотипа и был самым высоким у лиц с генотипом AA. У большей части женщин с генотипом AA концентрация ТТГ превышала 4,21 мМЕ/л, что является верхней границей референтного диапазона. Таким образом, можно сделать вывод о том, что генетическая изменчивость уровня ТТГ, выражающаяся в развитии СГ, связана с генотипом PDE8B rs4704397 [73].

Полученные результаты позволяют рекомендовать изучение данных полиморфных вариантов генов, ассоциированных с развитием СГ.

Диагностика гипотиреоза: лабораторная и инструментальная

Скрининг на гипотиреоз оправдан в отдельных группах населения (например, новорожденные, лица старшего возраста с факторами риска), в которых гипотиреоз относительно более распространен, особенно потому, что он может стать причиной серьезного уровня заболеваемости, а его проявления могут быть малозаметными.

Приоритет тестирования в диагностике гипотиреоза отдается, прежде всего, определению ТТГ высокочувствительным методом гормонального анализа. В тех случаях, когда уровень ТТГ не укладывается в диапазон нормальных значений, проводится определение свободного Т4. В клинической практике имеется возможность определять и свободные, и связанные с белками фракции гормонов. Величина общих Т4 и Т3 в большей степени зависит от концентрации связывающих белков, чем от степени нарушения функции ЩЖ. При увеличении содержания транспортных белков (контрацептивы, беременность) или при их снижении (андрогены, цирроз печени, нефротический синдром, генетические нарушения) происходит изменение общей концентрации гормонов, при этом содержание свободных фракций не меняется. В большинстве случаев нет показаний к назначению теста на общий трийодтиронин (Т3) или свободный Т3 в сыворотке у пациентов с гипотиреозом, потому что уровни циркулирующего Т3 при гипотиреозе относительно сохраняются за счет активации тканевых дейодиназ; таким образом, они не дают дополнительной информации о тяжести гипотиреоза.

Следует отметить, что уровни ТТГ в сыворотке имеют суточный характер, при этом самые высокие уровни появляются ближе к вечеру и вечером [74]. Кроме того, увеличение возраста связано

с естественным повышением уровня ТТГ в сыворотке у лиц с явно нормальной функцией ЩЖ [75].

При впервые выявленном повышении уровня ТТГ и нормальном свободном Т4 необходимо провести повторное определение этих гормонов через 2–3 месяца, поскольку в ряде случаев повышение ТТГ может быть транзиторным и вызвано рядом причин: перенесенной тяжелой нетиреоидной патологией, подострым, послеродовым или «молчащим» тиреоидитом, приемом лекарственных препаратов (в том числе амиодарона, препаратов лития), феноменом макроТТГ.

Присутствие анти-ТПО и анти-ТГ идентифицирует хронический лимфоцитарный тиреоидит (тиреоидит Хашимото) как основную причину недостаточной функции ЩЖ [76].

К дополнительным методам, уточняющим диагноз, относятся: сонография ЩЖ, изотопная сканиграфия, тонкоигольная пункционная биопсия ткани ЩЖ.

Сонография ЩЖ часто показывает гипозоногенную картину при хроническом лимфоцитарном тиреоидите [74], но визуализация ЩЖ не рекомендуется пациентам с гипотиреозом, если один или более узлов не идентифицируются при пальпации или случайно при других визуализирующих исследованиях.

Критерии и возможности медикаментозной коррекции

Опубликованные данные рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, изучающих эффект Левотироксина натрия у пациентов с СГ, неоднозначны. Клиническое исследование пациентов с СГ, получающих терапию Левотироксином натрия в течение года, показало, что заместительная терапия значительно улучшила структуру, функцию и механику сердца у пациентов с СГ [77]. Метаанализ 21 исследования, включая исследование TRUST с участием пациентов 65 лет и старше [78], не выявил различий в общем качестве жизни или симптомах, связанных с дисфункцией щитовидной железы, между участниками с субклиническим гипотиреозом, получавшими Левотироксин натрия и плацебо. Не было обнаружено различий в отношении множественных вторичных исходов, включая депрессию, состояние когнитивных функций, усталость, мышечную силу, систолическое артериальное давление, ИМТ [79]. При этом метаанализ из 12 рандомизированных исследований, не включавший исследование TRUST, показал, что терапия Левотироксином натрия была связана со снижением толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий и улучшением липидного профиля [80].

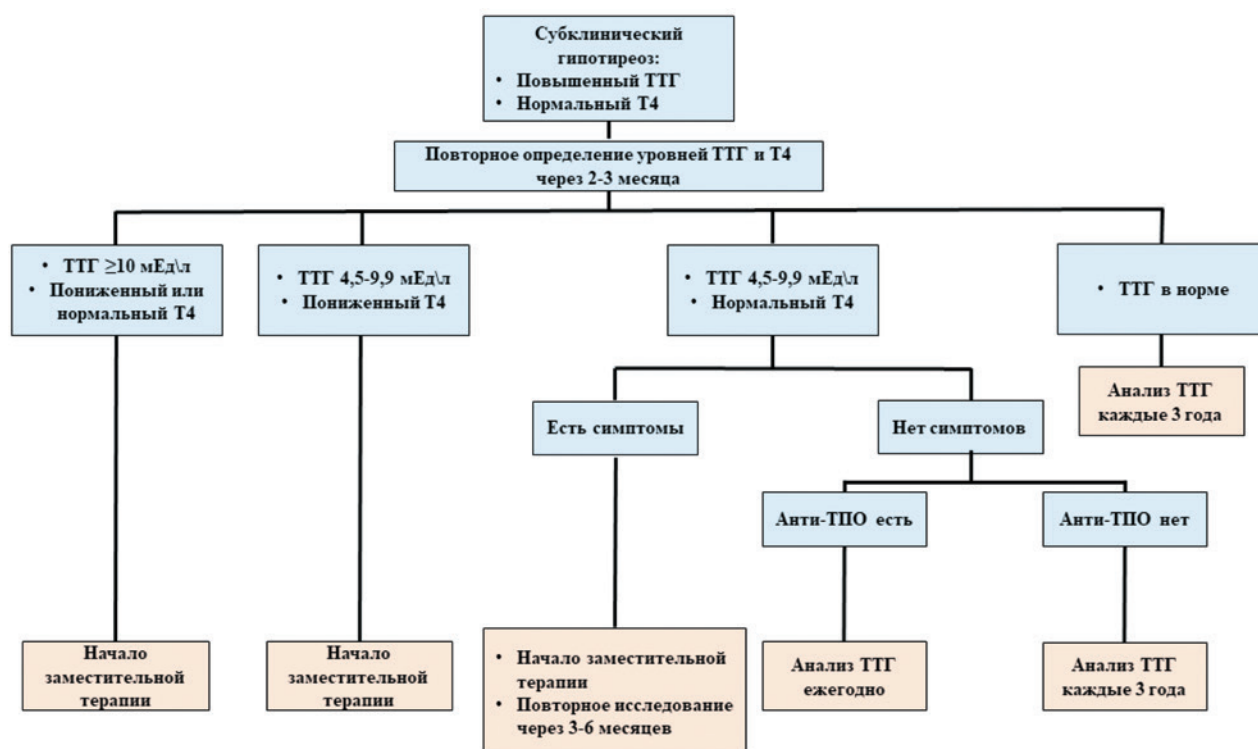


Рис. 2. Алгоритм лечения субклинического гипотиреоза у небеременных взрослых

Figure 2. Algorithm for management of subclinical hypothyroidism in non-pregnant adults

В связи с отсутствием РКИ, надежно подтверждающих, что лечение Левотироксином натрия может предотвратить развитие и прогрессирование ССЗ, единая тактика ведения таких пациентов не разработана.

Согласно национальному руководству заместительная терапия Левотироксином натрия рекомендуется при повышении уровня ТТГ в крови более 10 мЕд/л, в случае как минимум двукратного выявления уровня ТТГ между 4–10 мЕд/л, а также у лиц старше 55 лет и при наличии ССЗ [81].

Европейские рекомендации предполагают, что лечение следует рассматривать только у пациентов с более тяжелым заболеванием (ТТГ в сыворотке > 10 мУ/л), симптомами гипотиреоза или в возрасте моложе 70 лет, особенно при наличии других факторов риска ССЗ [82].

Консенсус-группа Американской ассоциации клинических эндокринологов, Американской ассоциации щитовидной железы и Эндокринного общества рекомендовала не назначать гормональную терапию, если ТТГ < 10 мУ/л, но признала целесообразным лечение, если ТТГ > 10 мУ/л [83].

Практический алгоритм лечения субклинического гипотиреоза основан на американских и европейских рекомендациях (рис. 2) [84]. При определении повышенного уровня ТТГ в сыворотке крови анализ следует повторить через 2–3 месяца, так как у пациентов с транзиторным тиреоидитом и нетиреоидными заболеваниями может наблюдаться спонтанная нормализация функции ЩЖ. У пациентов с персистирующим СГ с уровнем ТТГ 10 мЕд/л следует рассмотреть возможность лечения Левотироксином натрия, особенно если пациент моложе 70 лет, имеет симптомы гипотиреоза и другие сердечно-сосудистые факторы риска. У пациентов с уровнем ТТГ < 10 мЕд/л и симптомами гипотиреоза целесообразно назначение Левотироксина натрия в течение 3–6 месяцев для оценки симптоматического эффекта. Бессимптомным пациентам с уровнем ТТГ < 10 мЕд/л лечение Левотироксином натрия не показано, но следует ежегодно контролировать функцию щитовидной железы при наличии анти-ТПО и каждые 3 года при отсутствии антител к ТПО. У пациентов, начинающих принимать Левотироксин, следует повторно

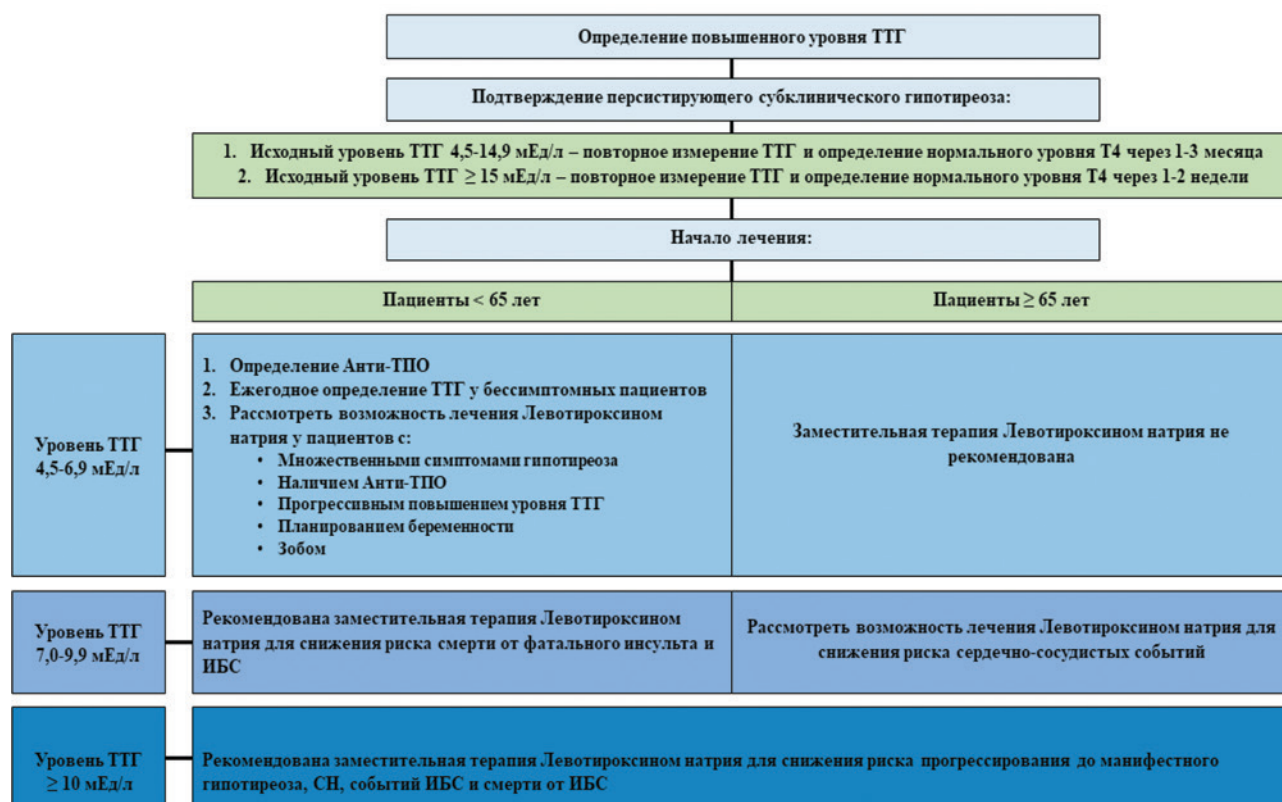


Рис. 3. Общий терапевтический подход к лечению субклинического гипотиреоза у небеременных взрослых

Figure 3. General Therapeutic Approach to the Management of Subclinical Hypothyroidism in Nonpregnant Adults

проверить уровень ТТГ через 2 месяца после начала терапии и соответствующим образом скорректировать дозировку. После подбора необходимой дозы оценивать уровень ТТГ необходимо не реже одного раза в год, чтобы убедиться, что не происходит подавления ТТГ [82, 83]. При СГ небольшие дозы Левотироксина натрия (25–75 мкг) достаточны для восстановления нормального уровня ТТГ в сыворотке крови у большинства пациентов [13].

В. Biondi и соавторы (2019 г.) предложили следующий алгоритм ведения пациентов с СГ (рис. 3).

Роль заместительной терапии

Левотироксином натрия в контроле АД у больных с АГ и гипотиреозом

По мнению одних исследователей, влияние гипотиреоза на артериальное давление обычно обратимо при заместительной терапии гормонами щитовидной железы, но зависит от степени и продолжительности состояния, а также от возраста пациента. Полная обратимость менее вероятна с возрастом, и у этих пациентов может потребоваться дополнительная антигипертензивная терапия [85]. Патологические процессы, возникающие в результате гипотиреоза, показывают разные результаты изменения после лечения гормонами щитовидной железы. В одном исследовании с участием 30 пациентов с гипотиреозом и гипертензией жесткость аорты уменьшилась после лечения у всех пациентов, но гипертензия была полностью обратимой только у 50 % [86]. Другие авторы в своем исследовании продемонстрировали положительный эффект заместительной терапии у пациентов с СГ в виде значимого снижения уровня САД и ДАД [87]. Однако крупных рандомизированных клинических исследований по изучению влияния терапии Левотироксином натрия на уровень АД у пациентов с АГ и СГ не проводилось, в результате чего объективно оценить роль заместительной терапии в лечении АГ при СГ не представляется возможным.

Заключение

ССЗ является частым спутником гипотиреоза. При этом все исследования в отношении заместительной терапии СГ имеют низкое методологическое качество, и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными, вследствие чего требуются дальнейшие исследования с большим числом пациентов для выявления влияния СГ на состояние сердечно-сосудистой системы.

Концентрация ТТГ в сыворотке может превышать верхний предел традиционного референтного диапазона у пожилых пациентов. Это явление,

вероятно, привело к переоценке истинной распространенности субклинического гипотиреоза у лиц старше 70 лет. У пациентов с циркулирующими антителами к тиреопероксидазе существует более высокий риск прогрессирования от субклинического до явного гипотиреоза. В отсутствие крупных рандомизированных исследований, показывающих пользу от терапии Левотироксином, обоснование лечения основано на потенциальном снижении риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и возможности предотвращения прогрессирования до манифестного гипотиреоза.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Hamilton TE, Davis S, Onstad L, et al. Thyrotropin levels in a population with no clinical, autoantibody, or ultrasonographic evidence of thyroid disease: implications for the diagnosis of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(4):1224–1230. DOI: 10.1210/jc.2006-2300.
2. Bielecka-Dabrowa A, Godoy B, Suzuki T, et al. Subclinical hypothyroidism and the development of heart failure: an overview of risk and effects on cardiac function. *Clin Res Cardiol.* 2019; 108(3):225–233. DOI: 10.1007/s00392-018-1340-1.
3. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, et al. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med.* 2000; 160(4):526–534. DOI: 10.1001/archinte.160.4.526.
4. Kok P, Roelfsema F, Frölich M, et al. Spontaneous diurnal thyrotropin secretion is enhanced in proportion to circulating leptin in obese premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(11):6185–6191. DOI: 10.1210/jc.2005-0003.
5. Santini F, Marzullo P, Rotondi M, et al. Mechanisms in endocrinology: the crosstalk between thyroid gland and adipose tissue: signal integration in health and disease. *Eur J Endocrinol.* 2014; 171(4):R137–152. DOI: 10.1530/EJE-14-0067.
6. Kvetny J, Heldgaard PE, Bladbjerg EM, et al. Subclinical hypothyroidism is associated with a low-grade inflammation, increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004; 61(2):232–238. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2004.02088.x.
7. de Castro AL, Fernandes RO, Ortiz VD, et al. Thyroid hormones improve cardiac function and decrease expression of pro-apoptotic proteins in the heart of rats 14 days after infarction. *Apoptosis.* 2016; 21(2):184–194. DOI: 10.1007/s10495-015-1204-3.

8. Verbovoy AF, Dolgikh YuA, Verbovaya NI. Hypothyroidism is an interdisciplinary problem. Russian Medical Inquiry. 2022; 6(9):509–515. In Russian [Вербовой А.Ф., Долгих Ю.А., Вербовая Н.И. Гипотиреоз — междисциплинарная проблема. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022; 6(9):509–515]. DOI:10.32364/2587-6821-2022-6-9-509-515.
9. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. JAMA. 2010; 304(12):1365–1374. DOI: 10.1001/jama.2010.1361.
10. Morgunova T, Manuilova Y, Fadeyev V. Social and Medical Aspects of Replacement Thyroxine Therapy: Factors of Compensation Quality. Clinical and experimental thyroidology. 2007; 3(3):12–24. In Russian: [Моргунова Т., Мануилова Ю., Фадеев В. Медико-социальные аспекты заместительной терапии гипотиреоза: факторы, влияющие на качество компенсации. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2007; 3(3):12–24]. DOI:10.14341/ket20073312-24.
11. Yazici M, Gorgulu S, Sertbas Y, et al. Effects of thyroxin therapy on cardiac function in patients with subclinical hypothyroidism: index of myocardial performance in the evaluation of left ventricular function. Int J Cardiol. 2004; 95(2–3):135–143. DOI: 10.1016/j.ijcard.2003.05.015.
12. lausen P, Mersebach H, Nielsen B, et al. Hypothyroidism is associated with signs of endothelial dysfunction despite 1-year replacement therapy with levothyroxine. Clin Endocrinol (Oxf). 2009; 70(6):932–937. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2008.03410.x.
13. Biondi B, Cappola AR, Cooper DS. Subclinical Hypothyroidism: A Review. JAMA. 2019; 322(2):153–160. DOI: 10.1001/jama.2019.9052.
14. Díez JJ, Iglesias P. Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of natural course and risk factors for the development of overt thyroid failure. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89(10):4890–4897. DOI: 10.1210/jc.2003-032061.
15. Walsh JP, Bremner AP, Feddema P, et al. Thyrotropin and thyroid antibodies as predictors of hypothyroidism: a 13-year, longitudinal study of a community-based cohort using current immunoassay techniques. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95(3):1095–1104. DOI: 10.1210/jc.2009-1977.
16. Gumieniak O, Perlstein TS, Hopkins PN, et al. Thyroid function and blood pressure homeostasis in euthyroid subjects. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89(7):3455–3461. DOI: 10.1210/jc.2003-032143.
17. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. N Engl J Med. 2001; 344(7):501–519. DOI: 10.1056/NEJM200102153440707.
18. Cheng SY, Leonard JL, Davis PJ. Molecular aspects of thyroid hormone actions. Endocr Rev. 2010; 31(2):139–170. DOI: 10.1210/er.2009-0007.
19. Hoit BD, Khoury SF, Shao Y, et al. Effects of thyroid hormone on cardiac beta-adrenergic responsiveness in conscious baboons. Circulation. 1997; 96(2):592–598. DOI: 10.1161/01.cir.96.2.592.
20. Völzke H, Ittermann T, Schmidt CO, et al. Subclinical hyperthyroidism and blood pressure in a population-based prospective cohort study. Eur J Endocrinol. 2009; 161(4):615–621. DOI: 10.1530/EJE-09-0376.
21. Kuzman JA, Gerdes AM, Kobayashi S, et al. Thyroid hormone activates Akt and prevents serum starvation-induced cell death in neonatal rat cardiomyocytes. J Mol Cell Cardiol. 2005; 39(5):841–844. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2005.07.019.
22. Gao N, Zhang W, Zhang YZ, et al. Carotid intima-media thickness in patients with subclinical hypothyroidism: a meta-analysis. Atherosclerosis. 2013; 227(1):18–25. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.070.
23. Wieshammer S, Keck FS, Waitzinger J, et al. Acute hypothyroidism slows the rate of left ventricular diastolic relaxation. Can J Physiol Pharmacol. 1989; 67(9):1007–1010. DOI: 10.1139/y89-158.
24. Papaioannou GI, Lagasse M, Mather JF, et al. Treating hypothyroidism improves endothelial function. Metabolism. 2004; 53(3):278–279. DOI: 10.1016/j.metabol.2003.10.003.
25. Razvi S, Ingole L, Keeka G, et al. The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92(5):1715–1723. DOI: 10.1210/jc.2006-1869.
26. Nagasaki T, Inaba M, Kumeda Y, et al. Increased pulse wave velocity in subclinical hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91(1):154–158. DOI: 10.1210/jc.2005-1342.
27. Masaki M, Komamura K, Goda A, et al. Elevated arterial stiffness and diastolic dysfunction in subclinical hypothyroidism. Circ J. 2014; 78(6):1494–500. DOI: 10.1253/circj.cj-13-1556.
28. Owen PJ, Rajiv C, Vinereanu D, et al. Subclinical hypothyroidism, arterial stiffness, and myocardial reserve. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91(6):2126–2132. DOI: 10.1210/jc.2005-2108.
29. Dagne AG, Lekakis JP, Papaioannou TG, et al. Arterial stiffness is increased in subjects with hypothyroidism. Int J Cardiol. 2005; 103(1):1–6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2004.05.068.
30. Türemen EE, Çetinarslan B, Şahin T, et al. Endothelial dysfunction and low grade chronic inflammation in subclinical hypothyroidism due to autoimmune thyroiditis. Endocr J. 2011; 58(5):349–354. DOI: 10.1507/endocrj.k10e-333.
31. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women:

the Rotterdam Study. *Ann Intern Med.* 2000; 132(4):270–278. DOI: 10.7326/0003-4819-132-4-200002150-00004.

32. Taddei S, Caraccio N, Virdis A, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(8):3731–3737. DOI: 10.1210/jc.2003-030039.

33. Durygina YM, Strongin LG, Nekrasova TA. Hemodynamics in arterial hypertension concurrent with subclinical by pothyroidism. *Problems of Endocrinology.* 2008; 54(1):13–16. In Russian [Дурыгина Е.М., Стронгин Л.Г., Некрасова Т.А. Гемодинамика при сочетании артериальной гипертензии с субклиническим гипотиреозом. Проблемы эндокринологии. 2008; 54(1):13–16]. DOI: 10.14341/probl200854113-16.

34. Bychina ES, Panchenkova LA. Functional Specifications of Microcirculation in Patients with Arterial Hypertension Associated with Metabolic Syndrome and Subclinical Hypothyroidism. *Medical Visualization.* 2013; 6:100–104. In Russian [Бычина Е.С., Панченкова Л.А. Функциональные характеристики микроциркуляторного русла у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с метаболическим синдромом и субклиническим гипотиреозом. Медицинская визуализация. 2013; 6:100–104].

35. Razvi S, Weaver JU, Vanderpump MP, et al. The incidence of ischemic heart disease and mortality in people with subclinical hypothyroidism: reanalysis of the Whickham Survey cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(4):1734–1740. DOI: 10.1210/jc.2009-1749.

36. Savchuk NO, Kozhanova TA, Gagarina AA, et al. Specifics of 24-hour blood pressure and heart rate variability in hypertensive patients depending on thyroid function state. *Tavricheskiy Mediko-Biologicheskii Vestnik.* 2018; 21(4):57–64. In Russian [Савчук Н.О., Кожанова Т.А., Гагарина А.А. и др. Особенности суточного профиля артериального давления и вариабельности сердечного ритма у больных артериальной гипертензией в зависимости от состояния функции щитовидной железы. Таврический медико-биологический вестник. 2018; 21(4):57–64].

37. Mancia G, Verdecchia P. Clinical value of ambulatory blood pressure: evidence and limits. *Circ Res.* 2015; 116(6):1034–1045. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303755.

38. Redon J, Lurbe E. Nocturnal blood pressure versus nondipping pattern: what do they mean? *Hypertension.* 2008; 51(1):41–42. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.101337.

39. Models E, Refractory IN. Вестник КазНМУ, № 1 – 2014. 2014;204–207.

40. Nekrasova TA, Strongin LG, Morozova EP, et al. Modifying influence of subclinical hypothyroidism on arterial hypertension: relationship to masked treatment failure, circadian blood pressure profile and target organs status. *Clinical and experimental thyroidology.* 2015;

11(2):55–62. In Russian [Некрасова Т.А., Стронгин Л.Г., Морозова Е.П. и др. Модифицирующее влияние субклинического гипотиреоза на течение артериальной гипертензии: взаимосвязи со скрытой неэффективностью лечения, суточным профилем артериального давления и состоянием органов-мишеней. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2015; 11(2):55–62]. DOI: 10.14341/ket2015255-62.

41. Cai Y, Ren Y, Shi J. Blood pressure levels in patients with subclinical thyroid dysfunction: a meta-analysis of cross-sectional data. *Hypertens Res.* 2011; 34(10):1098–1105. DOI: 10.1038/hr.2011.91.

42. Feskova AA, Drobysheva ES, Ovsyannikov ES, et al. Clinical features of arterial hypertension at subclinical thyroid hypofunction. *Applied Information Aspects of Medicine.* 2015; 6:35–42. In Russian [Феськова А.А., Дробышева Е.С., Овсянников Е.С. и др. Влияние субклинической гипофункции щитовидной железы на клиническое течение гипертонической болезни. Прикладные информационные аспекты медицины. 2015; 6:35–42].

43. Nikolaeva AV. Structural and functional changes of cardiovascular system in primary hypothyroidism co-existent with hypertension. “Arterial’naya Gipertenziya” (“Arterial Hypertension”). 2015; 21(4):403–408. In Russian [Николаева А.В. Клинико-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с первичным гипотиреозом и сопутствующей артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2015; 21(4):403–408]. DOI: 10.18705/1607-419x-2015-21-4-403-408.

44. Savchuk NO, Kozhanova TA, Savchuk EA, et al. Cardiac remodeling hypertensive patients with different forms of thyroid dysfunction. *Arterial Hypertension.* 2018; 24:538–547. In Russian [Савчук Н.О., Кожанова Т.А., Савчук Е.А. и др. Влияние различных вариантов дисфункции щитовидной железы на характер ремоделирования сердца у больных артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2018; 24:538–547]. DOI: 10.18705/1607-419X-2018-24-5-538-547.

45. Aghini-Lombardi F, Di Bello V, Talini E, et al. Early textural and functional alterations of left ventricular myocardium in mild hypothyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2006; 155(1):3–9. DOI: 10.1530/eje.1.02174.

46. Brenta G, Mutti LA, Schnitman M, et al. Assessment of left ventricular diastolic function by radionuclide ventriculography at rest and exercise in subclinical hypothyroidism, and its response to L-thyroxine therapy. *Am J Cardiol.* 2003; 91(11):1327–1330. DOI: 10.1016/s0002-9149(03)00322-9.

47. Chen X, Zhang N, Cai Y, et al. Evaluation of left ventricular diastolic function using tissue Doppler echocardiography and conventional doppler echocardiography in patients with subclinical hypothyroidism aged <60 years: a meta-analysis. *J Cardiol.* 2013; 61(1):8–15. DOI: 10.1016/j.jjcc.2012.08.017.

48. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev.* 2008; 29(1):76–131. DOI: 10.1210/er.2006-0043.
49. Galli E, Pingitore A, Iervasi G. The role of thyroid hormone in the pathophysiology of heart failure: clinical evidence. *Heart Fail Rev.* 2010; 15(2):155–169. DOI: 10.1007/s10741-008-9126-6.
50. Pingitore A, Iervasi G, Barison A, et al. Early activation of an altered thyroid hormone profile in asymptomatic or mildly symptomatic idiopathic left ventricular dysfunction. *J Card Fail.* 2006; 12(7):520–526. DOI: 10.1016/j.cardfail.2006.05.009.
51. Chen P, Li S, Lei X, et al. Free triiodothyronine levels and short-term prognosis in chronic heart failure patients with type 2 diabetes. *Am J Med Sci.* 2015; 350(2):87–94. DOI: 10.1097/MAJ.0000000000000524.
52. Hayashi T, Hasegawa T, Kanzaki H, et al. Subclinical hypothyroidism is an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes in patients with acute decompensated heart failure. *ESC Heart Fail.* 2016; 3(3):168–176. DOI: 10.1002/ehf2.12084.
53. Pingitore A, Landi P, Taddei MC, et al. Triiodothyronine levels for risk stratification of patients with chronic heart failure. *Am J Med.* 2005; 118(2):132–136. DOI: 10.1016/j.amjmed.2004.07.052.
54. Mitchell JE, Hellkamp AS, Mark DB, et al. Thyroid function in heart failure and impact on mortality. *JACC Heart Fail.* 2013; 1(1):48–55. DOI: 10.1016/j.jchf.2012.10.004.
55. Pingitore A, Galli E, Barison A, et al. Acute effects of triiodothyronine (T3) replacement therapy in patients with chronic heart failure and low-T3 syndrome: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(4):1351–1358. DOI: 10.1210/jc.2007-2210.
56. Holmager P, Schmidt U, Mark P, et al. Long-term L-Triiodothyronine (T3) treatment in stable systolic heart failure patients: a randomised, double-blind, cross-over, placebo-controlled intervention study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015; 83(6):931–937. DOI: 10.1111/cen.12648.
57. Müller B, Tsakiris DA, Roth CB, et al. Haemostatic profile in hypothyroidism as potential risk factor for vascular or thrombotic disease. *Eur J Clin Invest.* 2001; 31(2):131–137. DOI: 10.1046/j.1365-2362.2001.00777.x.
58. Cantürk Z, Cetinarslan B, Tarkun I, et al. Hemostatic system as a risk factor for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid.* 2003; 13(10):971–977. DOI: 10.1089/105072503322511382.
59. Guldiken S, Demir M, Turgut B, et al. Global fibrinolytic capacity in patients with subclinical hypothyroidism. *Endocr J.* 2005; 52(3):363–367. DOI: 10.1507/endocrj.52.363.
60. Homoncik M, Gessl A, Ferlitsch A, et al. Altered platelet plug formation in hyperthyroidism and hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(8):3006–3012. DOI: 10.1210/jc.2006-2644.
61. Viswanathan G, Balasubramaniam K, Hardy R, et al. Blood thrombogenicity is independently associated with serum TSH levels in post-non-ST elevation acute coronary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(6):E1050–E1054. DOI: 10.1210/jc.2013-3062.
62. Hueston WJ, Pearson WS. Subclinical hypothyroidism and the risk of hypercholesterolemia. *Ann Fam Med.* 2004; 2(4):351–355. DOI: 10.1370/afm.79.
63. Chrysant SG. The current debate over treatment of subclinical hypothyroidism to prevent cardiovascular complications. *Int J Clin Pract.* 2020; 74(7):e13499. DOI: 10.1111/ijcp.13499.
64. Razvi S, Jabbar A, Pingitore A, et al. Thyroid Hormones and Cardiovascular Function and Diseases. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71(16):1781–1796. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.045.
65. Duntas LH. Thyroid disease and lipids. *Thyroid.* 2002; 12(4):287–293. DOI: 10.1089/10507250252949405.
66. Iqbal A, Jorde R, Figenschau Y. Serum lipid levels in relation to serum thyroid-stimulating hormone and the effect of thyroxine treatment on serum lipid levels in subjects with subclinical hypothyroidism: the Tromsø Study. *J Intern Med.* 2006; 260(1):53–61. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2006.01652.x.
67. Tanis BC, Westendorp GJ, Smelt HM. Effect of thyroid substitution on hypercholesterolaemia in patients with subclinical hypothyroidism: a reanalysis of intervention studies. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996; 44(6):643–649. DOI: 10.1046/j.1365-2265.1996.739560.x.
68. Villar HC, Saconato H, Valente O, et al. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 2007(3):CD003419. DOI: 10.1002/14651858.CD003419.pub2.
69. Xiaoheng C, Yizhou M, Bei H, et al. General and Specific Genetic Polymorphism of Cytokines-Related Gene in AITD. *Mediators Inflamm.* 2017; 2017:3916395. DOI: 10.1155/2017/3916395.
70. Nithiyananthan R, Heward JM, Allahabadia A, et al. Polymorphism of the CTLA-4 gene is associated with autoimmune hypothyroidism in the United Kingdom. *Thyroid.* 2002; 12(1):3–6. DOI: 10.1089/105072502753451896.
71. Rymar OD, Mikitinskaya AK, Maksivov VN, et al. Association of candidate gene polymorphisms for autoimmune thyroid diseases in patients with familial diffuse toxic goiter and autoimmune thyroiditis. Clinical and experimental thyroidology. 2016; 12(2):46–54. In Russian [Рымар О.Д., Пьянкова А.К., Максимов В.Н. и др. Анализ ассоциаций полиморфизма генов-кандидатов аутоиммунных заболеваний у лиц с семейными случаями диффузного токсического зоба и аутоиммунного тиреоидита. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2016; 12(2):46–54] DOI:10.14341/ket2016246-54.
72. Piacentini S, Monaci PM, Polimanti R, et al. GSTO2*N142D gene polymorphism associated with

hypothyroidism in Italian patients. *Mol Biol Rep.* 2013; 40(2):1967–1971. DOI: 10.1007/s11033-012-2253-0.

73. Shields BM, Freathy RM, Knight BA, et al. Phosphodiesterase 8B gene polymorphism is associated with subclinical hypothyroidism in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(11):4608–4612. DOI: 10.1210/jc.2009-1298.

74. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, et al. Hypothyroidism. *Lancet.* 2017; 390(10101):1550–1562. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30703-1.

75. Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(12):4575–4582. DOI: 10.1210/jc.2007-1499.

76. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract.* 2012; 18(6):988–1028. DOI: 10.4158/EP12280.GL.

77. Ilic S, Tadic M, Ivanovic B, et al. Left and right ventricular structure and function in subclinical hypothyroidism: the effects of one-year levothyroxine treatment. *Med Sci Monit.* 2013; 19:960–968. DOI: 10.12659/MSM.889621.

78. Stott DJ, Rodondi N, Bauer DC, et al. Thyroid Hormone Therapy for Older Adults with Subclinical Hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2017; 377(14):e20. DOI: 10.1056/NEJMc1709989.

79. Feller M, Snel M, Moutzouri E, et al. Association of Thyroid Hormone Therapy With Quality of Life and Thyroid-Related Symptoms in Patients With Subclinical Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2018; 320(13):1349–1359. DOI: 10.1001/jama.2018.13770.

80. Aziz M, Kandimalla Y, Machavarapu A, et al. Effect of thyroxin treatment on carotid intima-media thickness (CIMT) reduction in patients with subclinical hypothyroidism (SCH): A meta-analysis of clinical trials. *J Atheroscler Thromb.* 2017; 24:643–659. DOI:10.5551/jat.39917.

81. Dedov II, Melnichenko GA. *Endocrinology. National leadership. Short edition.* M.: GEOTAR-Media, 2013. P. 752. In Russian [Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. С. 752].

82. Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 2013; 2(4):215–228. DOI: 10.1159/000356507.

83. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract.* 2012; 18(6):988–1028. DOI: 10.4158/EP12280.GL.

84. Redford C, Vaidya B. Subclinical hypothyroidism: Should we treat? *Post Reprod Health.* 2017; 23(2):55–62. DOI: 10.1177/2053369117705058.

85. Fletcher AK, Weetman AP. Hypertension and hypothyroidism. *J Hum Hypertens.* 1998; 12(2):79–82. DOI: 10.1038/sj.jhh.1000574.

86. Dernellis J, Panaretou M. Effects of thyroid replacement therapy on arterial blood pressure in patients with hypertension and hypothyroidism. *Am Heart J.* 2002; 143(4):718–724. DOI: 10.1067/mhj.2002.120766.

87. Pandrc MS, Ristić A, Kostovski V, et al. Calculation of left ventricular volumes and systolic indices in monitoring the therapeutic effect of levothyroxine replacement therapy in subclinical hypothyroidism. *Int J Clin Pract.* 2021; 75(10):e14577. DOI: 10.1111/ijcp.14577.

Информация об авторах:

Кузнецова Олеся Евгеньевна, клинический ординатор ФГБВОУ ВО «ВМедА им. С. М. Кирова» Минобороны России;

Кружалин Егор Евгеньевич, слушатель ординатуры ФГБВОУ ВО «ВМедА им. С. М. Кирова» Минобороны России;

Кутелев Геннадий Геннадьевич, к.м.н., старший преподаватель кафедры Военно-морской терапии ФГБВОУ ВО «ВМедА им. С. М. Кирова» Минобороны России;

Черкашин Дмитрий Викторович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, начальник кафедры Военно-морской терапии ФГБВОУ ВО «ВМедА им. С. М. Кирова» Минобороны России;

Никашин Алексей Николаевич, к.м.н., преподаватель кафедры Военно-морской терапии ФГБВОУ ВО «ВМедА им. С. М. Кирова» Минобороны России.

Author information:

Olesya E. Kuznetsova, resident, Military Medical Academy;

Egor E. Kruzhalin, resident, Military Medical Academy;

Gennady G. Kutelev, MD, PhD, Senior Lecturer, Department of Naval therapy, Military Medical Academy;

Dmitry V. Cherkashin, MD, PhD, DSc, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Naval therapy, Military Medical Academy;

Alexey N. Nikashin, MD, PhD, Lecturer, Department of Naval therapy, Military Medical Academy.

СЛУЧАЙ ГАЛЬВАНИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПОСЛЕ КРАНИОПЛАСТИКИ ТИТАНОВЫМ ИМПЛАНТОМ С РАЗВИТИЕМ ОЧАГОВ НЕООСТЕОГЕНЕЗА КОСТЕЙ ЧЕРЕПА

Трофимов В. Е., Воинов Н. Е., Рыбаков Г. Ю., Кальменс В. Я.,
Самочерных К. А.

Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А. Л. Поленова — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Трофимов Валерий Евгеньевич,
РНХИ им. проф. А. Л. Поленова —
филиал ФГБУ «НМИЦ им.
В. А. Алмазова» Минздрава России,
ул. Маяковского, д. 12, Санкт-Петербург,
Россия, 191014.
E-mail: v4lerytrof@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 03.02.2023
и принята к печати 02.05.2023.

Резюме

У 61-летней женщины после оперативного вмешательства в 2018 году по поводу удаления менингиомы в области правой лобной доли с последующей краниопластикой титановым имплантом возникла постоянная жгучая боль в правой половине головы и лица, не купирующаяся приемом анальгетиков. При оценке иммунного статуса аллергологическая проба на титан — положительная. По результатам МР-исследования данных за продолженный рост опухоли, а также признаков вазоневрального конфликта тройничного нерва нет.

Была выдвинута гипотеза о возможном развитии у больной гальванического синдрома и принято решение об удалении титанового импланта. Во время операции зарегистрировано и инструментально подтверждено наличие гальванического тока (от 3 до 46 мкА) на поверхности титановой пластины.

Под титановым имплантом в ходе операции визуализированы эктопические очаги неоостеогенеза. После удаления титанового импланта отмечалось улучшение состояния в виде полного регресса болевого синдрома.

Наблюдение является первым в мире описанием развития гальванического синдрома на поверхности титановой краниопластической сетки. Наличие явлений репарации костной ткани под действием гальванического тока может стать новым шагом в решении проблемы закрытия дефектов черепа у нейрохирургических пациентов.

Ключевые слова: гальванический синдром, дефект черепа, клинический случай, краниопластика, неоостеогенез, остеорепарация, титановый имплант.

Для цитирования: Трофимов В.Е., Воинов Н.Е., Рыбаков Г.Ю., Кальменс В.Я., Самочерных К.А. Случай гальванического синдрома после краниопластики титановым имплантом с развитием очагов неоостеогенеза костей черепа. Трансляционная медицина. 2023;10(3):223-228. DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-3-223-228.

CASE OF GALVANIC SYNDROME AFTER CRANIOPLASTY BY A TITANIUM IMPLANT WITH DEVELOPMENT OF NEOOSTEOGENESIS CELLS OF THE SKULL BONES

Valeriy E. Trofimov, Nikita E. Voinov, Gennadiy Yu. Rybakov, Vyacheslav Ya. Kalmens, Konstantin A. Samochernykh

Polenov Russian Research Institute of Neurosurgery, branch of Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Valeriy E. Trofimov,
Polenov Neurosurgical Institute,
branch of Almazov National Medical
Research Centre,
Mayakovskaya str., 12, Saint Petersburg,
Russia, 191014.
E-mail: v4lerytrof@yandex.ru

Received 02 February 2023; accepted
02 May 2023.

Abstract

There was a constant searing pain in the right side of the head and a face that was not buying analgesics in a 61-year-old woman, after surgery in 2018 to remove a meningioma in the right frontal lobe followed by a cranioplasty titanium implant. Evaluation of immune status revealed that the allergological test for titanium was positive. According to the results of the MR-study of data for continued growth of the tumor, as well as signs of vasovary conflict of the trigeminal nerve.

The possible development of the galvanic syndrome in patient has been suggested. Thus, the decision to remove the titanium implant has been made. During the operation, the presence of galvanic current (from 3–46 μ A) on the titanium plate surface was documented and instrumentally confirmed.

Under the titanium implant during the operation, ectopic foci of neoosteogenesis were visualized. The condition improved in the form of a complete regression of pain syndrome after removing the titanium implant.

The present clinical case is the world's first description of the development of galvanic syndrome on the surface of titanium cranioplastic mesh. The presence of electroplating repair of bone tissue can be a new step in solving the problem of closing skull defects in neurosurgical patients.

Key words: case report, cranioplasty, galvanic syndrome, neoosteogenesis, osteorepair, skull defect, titanium implant.

For citation: Trofimov VE, Voinov NE, Rybakov GYu, Kalmens VYa, Samochernykh KA. Case of galvanic syndrome after cranioplasty by a titanium implant with development of neoosteogenesis cells of the skull bones. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2023;10(3):223-228. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-3-223-228.

Список сокращений: ВАШ — визуально-аналоговая шкала, КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография.

Введение

Гальваническими называют постоянные токи, имеющие невысокое напряжение и силу. Прохождение таких токов через ткани организма и био-

логические жидкости вызывает ряд физико-химических изменений (гальванизм), заключающихся в асимметрии движения ионов и нарушении протекания биофизических, биохимических и электрофизиологических процессов.

Гальванический синдром — это хорошо известное состояние, но исключительно в стоматологической практике. При установке имплантов с разны-

ми электрохимическими потенциалами в раствор электролитов (которым в стоматологии выступает слюна) они начинают накапливать на своей поверхности положительно и отрицательно заряженные ионы, вследствие чего возникает электрический (гальванический) ток. Величина гальванического тока прямо зависит от разности электрохимических потенциалов сплавов. Попадая в организм, металлические конструкции начинают образовывать «гальваническую пару» с формированием анода (окисление) и катода (восстановление), со временем подвергаясь гальванической коррозии и разрушаясь.

Кроме того, фактором, стимулирующим электролиз, могут являться локальные воспалительные процессы в полости рта, которые вызывают изменения в составе ротовой жидкости и, как следствие, стимулируют электрохимические процессы.

Данный синдром проявляется у пациентов чувством жжения во рту, металлическим привкусом, ощущением сухости и изменением состава местной микрофлоры [1–4]. Стоит отметить, что в норме возможно наличие токов силой от 2 до 8 мкА на поверхности импланта без каких-либо функциональных нарушений и клинических проявлений [5].

Стоит отметить, что кроме развития гальванизма металлы могут оказывать и другие виды патологических воздействий на организм человека: аллергические и токсико-химические. Развитие иммунных реакций на непосредственно металлы

невозможно, так как последние не имеют антигенной структуры. Однако в организме они могут соединяться с белками (шаперонами) и начинают играть роль гаптенов, стимулируя иммунный ответ. Наиболее часто аллергические реакции связаны с такими металлами, как хром, титан, никель, бериллий, марганец, кобальт, молибден. Иммунологические реакции, связанные с определенными видами металлов, обуславливают так называемую непереносимость этих металлов [1].

Непосредственно гальванический ток давно и успешно применяется в медицинской практике: так, например, в травматологии ток малой мощности и напряжения подается на участок повреждения костной ткани для ускорения ее репарации. Также в мировой практике описываются случаи успешного внедрения титановых эндопротезов с последующим воздействием на них гальванического тока для стимуляции регенерации костной ткани [6, 7].

В доступной нам мировой литературе не представлено сведений о зарегистрированных случаях развития гальванического синдрома в нейрохирургической практике.

Материалы и методы

В процессе поиска научного обоснования проблемы, по запросу “galvanic syndrome” в базе данных PubMed, нами было получено 269 результатов с 1965 по 2022 годы. Ни в одном из них не описывалось случаев развития гальванического синдрома

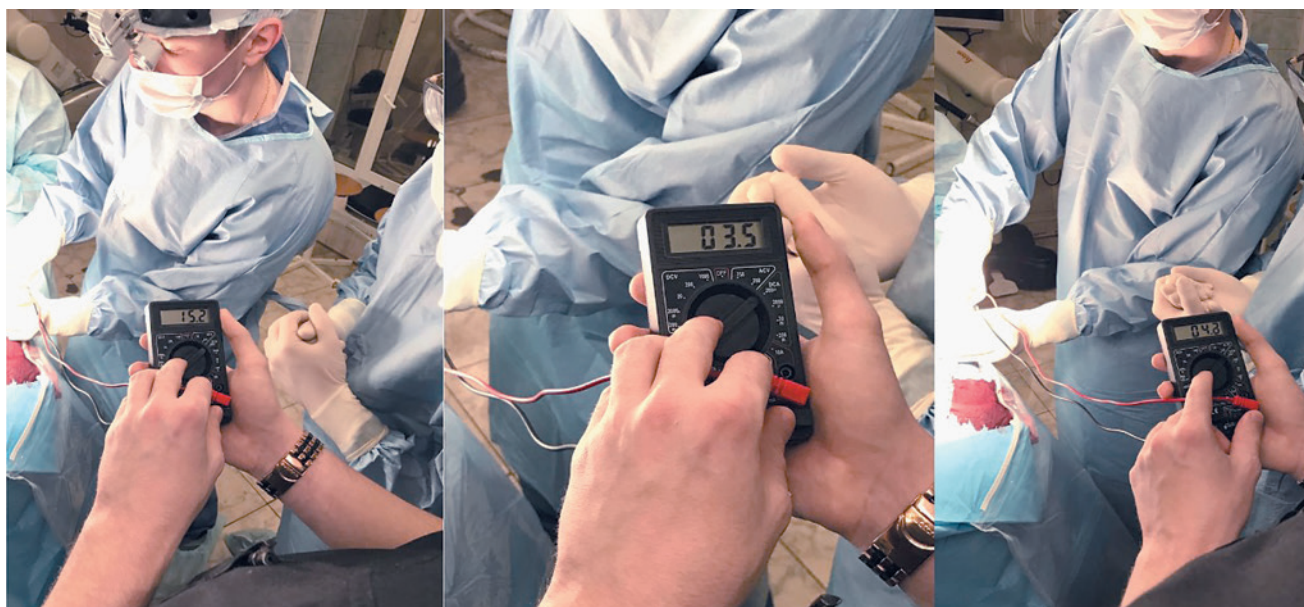


Рис. 1. Регистрация гальванического тока с использованием аппарата Digital Multimetr DT830B

Figure 1. Recording galvanic current using the Digital Multimeter DT830B

ма у пациентов, перенесших краниопластику титановым имплантом.

Для идентификации гальванического тока применялся аппарат Digital Multimetr DT830B. Верификацию состояния костных структур проводили на аппарате Philips Ingenuity CT 128.

В контрольную группу вошли 3 пациента (2 мужчин и 1 женщина) после краниопластики, у которых имелись различные показания к удалению титанового сетчатого импланта.

Данное описание случая было подготовлено в соответствии с рекомендациями CARE.

Клинический случай

В клинику обратилась пациентка 61 года. Из анамнеза известно, что 3 года назад ей было проведено нейрохирургическое лечение: удалена менингиома в области правой лобной доли и выполнена краниопластика имплантом из сплава титана.

Через небольшой промежуток времени после операции у больной возникла постоянная жгучая боль (ВАШ — 7 баллов) в правой половине головы и лица, не купирующаяся приемом анальгетиков и противосудорожных препаратов. По результатам контрольного МРТ головного мозга, данных за продолженный рост менингиомы, а также нейроваскулярный конфликт не получено.

В рамках дифференциально-диагностического обследования у пациентки также верифицирована аллергия на титан.

В ноябре 2021 года женщина поступила в РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал НМИЦ им. В. А. Алмазова для уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики лечения.

Необходимо отметить тот факт, что на момент проведения краниопластики у больной имелись стоматологические металлические импланты верхней челюсти на стороне операции.

На основании имеющихся данных, а также анализа литературы нами выдвинута гипотеза о возникновении гальванического синдрома на поверхности титановой сетки для краниопластики и принято решение об удалении имеющихся металлоконструкций.

Затем проведена нейрохирургическая операция: ревизия трепанационного дефекта, удаление титановой пластины. В ходе нее, с использованием аппарата Digital Multimetr DT830B на поверхности титановой сетки осуществлена регистрация токов малой мощности от 3 до 46 мкА (рис. 1). Интересен тот факт, что после удаления титановой пластины визуализированы очаги разрастания костной ткани в области трепанационного дефекта. Фрагменты очагов отправлены на гистологическое исследова-

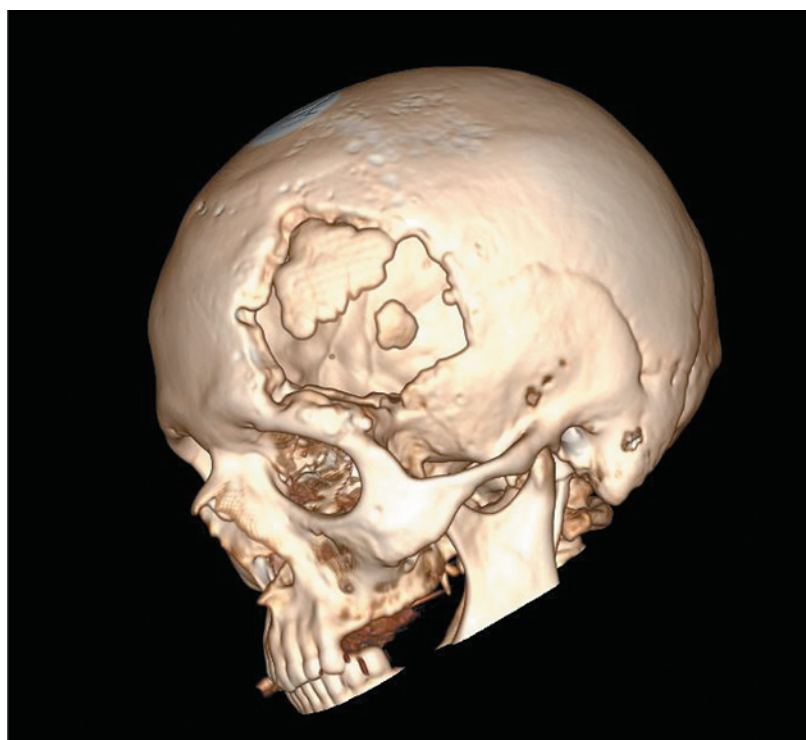


Рис. 2. Эктопические очаги разрастания костной ткани в месте удаленного титанового импланта

Figure 2. Ectopic foci of bone growth at the site of the removed titanium implant

ние с целью исключения возможного продолженного роста менингиомы, однако в операционном материале обнаружена лишь нормальная костная ткань. На послеоперационном КТ головного мозга хорошо визуализируются очаги неоостеогенеза, топика которых, предположительно, напрямую коррелирует с наиболее интенсивными очагами силы гальванического тока на поверхности титановой сетки (рис. 2).

В результате хирургического лечения отмечалось улучшение состояния пациентки в виде полного регресса болевого синдрома.

Результаты

Нами объективно подтверждено наличие гальванического тока на титановой сетке силой до 46 мкА, что превышает диагностическое значение практически в шесть раз (при норме до 8 мкА). Клиническое улучшение после проведенного лечения также говорит в пользу правильности диагноза: гальванический синдром.

С целью подтверждения нашей гипотезы у наблюдаемой пациентки нами было выполнено исследование наличия токов на титановых сетчатых имплантатах в контрольной группе.

Ни в одном из случаев не было зарегистрировано гальванического тока даже в пределах физиологической нормы 2–8 мкА.

Обсуждение

Краниопластика, несмотря на техническую простоту самой операции, может таить в себе немалое число осложнений, связанных как с самим имплантом, так и с реакцией организма на него. В настоящее время в литературе среди них упоминаются как инфекция области хирургического вмешательства, так и гематомы, обнажение имплантата, судороги и истечение цереброспинальной жидкости [8–10]. Однако ни в одном из источников не указывается в качестве осложнения краниопластики гальванический синдром, несмотря на множественные случаи его возникновения в стоматологической практике.

Представленное нами наблюдение является первым в мире описанием развития гальванического синдрома на поверхности титановой краниопластической сетки.

Обсуждаемым остается вопрос о роли обнаруженной у пациентки аллергической реакции на титан: являлась ли она, вызывая местный иммунный ответ, фактором, провоцирующим возникновение гальванической пары, либо же стала следствием разрушения металлоконструкций гальванической коррозией, вызывающей сенсibilизацию организма гептанами сплавов.

Клинически воздействие постоянного тока на прилежащие мягкие ткани вызывало постоянную жгучую боль в правой половине головы и лица, не купирующуюся приемом анальгетиков. В результате удаления титанового импланта достигнут регресс болевого синдрома, однако остался нерешенным вопрос косметического дефекта.

Весьма интересен факт того, что воздействие гальванического тока на прилежащую к импланту костную ткань и твердую мозговую оболочку стимулировало пролиферацию остеобластов и возникновение эктопических очагов неоостеогенеза, что, как правило, не встречается у больных после краниопластики. Данное наблюдение наводит на мысль о необходимости дальнейшего изучения влияния гальванических токов на процесс регенерации костной ткани у пациентов с дефектами черепа, перенесших краниопластику металлическими имплантами.

Ограничения

По техническим причинам у нас не было возможности определить точный состав сплавов зубных имплантов и титановой сетки.

Заключение

Представленный случай описывает уникальное явление гальванического синдрома, возникшего на поверхности титановой краниопластической сетки. Остается дискуссионным вопрос о роли аллергической реакции на металлы: являлась ли она пусковым механизмом процесса или возникла как следствие воздействия электрического тока.

Представляется любопытным факт эктопического разрастания костной ткани в результате стимуляции остеогенеза гальваническим током.

Изучение этих явлений, а также создание моделей управляемого процесса остеорепаляции костей свода черепа может дать новое видение в решении проблемы лечения пациентов с дефектами черепа, остающейся актуальной и по сей день.

Мы предполагаем, что эти данные могут послужить стимулом к дальнейшей разработке способов закрытия трепанационного дефекта при помощи процессов остеорепаляции.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Podzimek S, Tomka M, Sommerova P, et al. Immune markers in oral discomfort patients before and after

elimination of oral galvanism. *Neuro Endocrinol Lett.* 2013; 34(8):802–808.

2. Borisova EG, Komova AA, Verbitsky ES, et al. Galvanosis of the oral cavity. Actual problems in dentistry. 2019; 1:5–9. In Russian [Борисова Э.Г., Комова А.А., Вербитский Е.С. и др. Гальваноз полости рта. Проблемы стоматологии. 2019; 1:5–9]. DOI:10.18481/2077-7566-2019-15-1-5-9.

3. Ponyakina ID, Mitronin AV, Sagan NN, et al. Detection of electric currents in oral cavity determining pathologic galvanic syndrome. *Endodontics Today.* 2007; 1:34–38. In Russian [Понякина И.Д., Митронин А.В., Саган Н.Н. и др. Выявление электрических токов в полости рта, определяющих патологический гальваносиндром. *Эндодонтия Today.* 2007. № 1. С. 34–38].

4. Lambert DMH, Mann PC, Sonesson A, et al. Implant-Related Galvanic Pain A Case Report. *J Mass Dent Soc.* 2016; 65(3):26–29.

5. Serhel EV, Pursanova AE. Galvanic Syndrome in the Oral Cavity. *Medical Online Conference Bulletin.* 2015; 11(5):1362. In Russian [Серхель Е.В., Пурсанова А.Е. Синдром гальванизма в полости рта. *Бюллетень медицинских интернет-конференций.* 2015; 11(5):1362].

6. Tan L, Hu Y, Hou Y, et al. Osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells by silica/calcium micro-galvanic effects on the titanium surface. *J Mater Chem B.* 2020; 8(11):2286–2295. DOI: 10.1039/d0tb00054j.

7. Jin G, Qin H, Cao H, et al. Zn/Ag micro-galvanic couples formed on titanium and osseointegration effects in the presence of *S. aureus*. *Biomaterials.* 2015; 10(65):22–31. DOI:10.1016/j.biomaterials.2015.06.040.

8. Zhu S, Chen Y, Lin F, et al. Complications following titanium cranioplasty compared with nontitanium implants cranioplasty: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Neurosci.* 2021; 84:66–74. DOI: 10.1016/j.jocn.2020.12.009.

9. Hill CS, Luoma AM, Wilson SR, et al. Titanium cranioplasty and the prediction of complications. *Br J Neurosurg.* 2012; 26(6):832–837. DOI: 10.3109/02688697.2012.692839.

10. Sahoo NK, Tomar K, Thakral A, et al. Complications of Cranioplasty. *J Craniofac Surg.* 2018; 29(5):1344–1348. DOI: 10.1097/SCS.00000000000004478.

Информация об авторах:

Трофимов Валерий Евгеньевич, врач-нейрохирург, аспирант кафедры нейрохирургии с курсом нейрофизиологии, Институт медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Воинов Никита Евгеньевич, врач-нейрохирург, аспирант кафедры нейрохирургии с курсом нейрофизиологии, Институт медицинского образования, специалист по научно-аналитической работе, НЦМУ «Центр персонализированной онкологии», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Рыбаков Геннадий Юрьевич, врач анестезиолог-реаниматолог, отделение анестезиологии и реанимации, РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Кальменс Вячеслав Яковлевич, к.м.н., врач-нейрохирург, нейрохирургическое отделение опухолей головного и спинного мозга № 4, РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Самочерных Константин Александрович, д.м.н., директор РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Valeriy E. Trofimov, neurosurgeon, resident, Department of Neurosurgery with a course in neurophysiology, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre;

Nikita E. Voinov, neurosurgeon, resident, Department of Neurosurgery with a course in neurophysiology, Institute of Medical Education, specialist in scientific and analytical work, World-Class Research Centre, “Center for Personalized Oncology”, Almazov National Medical Research Centre;

Gennadiy Yu. Rybakov, anesthesiologist, Anesthesiology and Critical Care Department, Polenov Russian Research Institute of Neurosurgery, branch of Almazov National Medical Research Centre;

Vyacheslav Ya. Kalmens, MD, neurosurgeon, department of brain and spine cord tumors № 4, Polenov Russian Research Institute of Neurosurgery, branch of Almazov National Medical Research Centre;

Konstantin A. Samochernykh, D.M.Sc., Director, Polenov Russian Research Institute of Neurosurgery, branch of Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2311-4495
ISSN 2410-5155 (Online)
УДК 616-073.756.8:616.12-
008.331.1:578.834.1

МР-ТОМОГРАФИЯ ОРГАНОВ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ В ОЦЕНКЕ ТЯЖЕСТИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

Васильцева О. Я.¹, Игнатенко Г. А.², Берген Т. А.¹, Таркова А. Р.¹,
Нуднов Н. В.^{3,4,5}, Первак М. Б.², Воробьева В. О.⁶,
Лишманов Ю. Б.⁷, Усов В. Ю.^{1,7,8}, Чернявский А. М.¹

Контактная информация:
Усов Владимир Юрьевич,
ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е. Н. Мешалкина»
Минздрава России,
ул. Речкуновская, д. 15, Новосибирск,
Россия, 634090.
E-mail: usov1962@yandex.ru

*Статья поступила в редакцию
15.02.2023 и принята к печати
25.05.2023.*

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени
академика Е. Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Новосибирск, Россия

² Государственная образовательная организация высшего
профессионального образования «Донецкий национальный
медицинский университет имени М. Горького», Донецк, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение дополнительного профессионального образования
«Российская медицинская академия непрерывного
профессионального образования» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Москва, Россия

⁵ Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования «Российский университет
дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

⁶ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской
Федерации

⁷ Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования «Национальный
исследовательский Томский политехнический университет», Томск,
Россия

⁸ Научно-исследовательский институт кардиологии Федерального
государственного бюджетного научного учреждения «Томский
национальный исследовательский медицинский центр Российской
академии наук», Томск, Россия

Резюме

Актуальность. МРТ органов грудной клетки (МРТ ОГК) позволяет диагностировать заболевание в остром периоде ковид-ассоциированной пневмонии (КАП), оценить динамику лечения и экстрапульмональную патологию. Возможности МРТ в исследовании постковидной легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) остаются невыясненными. **Цель.** Визуально и количественно изучить картину МРТ ОГК у пациентов, перенесших КАП, и провести количественную оценку признаков постковидной ЛАГ. **Материалы и методы.** В исследование были включены 34 пациента, перенесших в сроки 3,5–7 месяцев COVID-19 с вовлечением паренхимы легких степеней тяжести при поступлении КТ1–КТ3 по данным спиральной рентгеновской КТ. Всем пациентам выполнена МРТ ОГК в ЭКГ- и дыхательно-синхронизированных T1- (T1-ВИ), T2- (T2-ВИ) и диффузионно-взвешенных протоколах МРТ, а также УЗИ сердца и крупных сосудов грудной полости, с расчетом систолического давления в правом желудочке (СДПЖ). **Результаты.** Выделены три группы пациентов: с тяжестью в остром периоде КАП КТ1 (группа 1), КТ2 (группа 2) и КТ3 (группа 3). Частота субсегментарных/сегментарных признаков тромбоэмболии ветвей ЛА была достоверно выше в группах КТ2 и КТ3. Диаметр ЛА, СДПЖ и индекс отношения интенсивностей T1-ВИ {Легкое/ЛА} прогрессивно нарастали от группы 1 к группе 2 и группе 3. Зависимость СДПЖ от показателя {Легкое/ЛА} носила характер Больцмановской кривой ($r = 0,92$, $p < 0,01$). **Заключение.** МР-томографическое исследование органов грудной клетки в T1-ВИ позволяет оценить степень постковидных изменений в толще паренхимы легких и прогнозировать ранние формы повышения легочного артериального давления и формирования ЛАГ.

Ключевые слова: ковид-ассоциированная пневмония, легочная артериальная гипертензия, МРТ легких.

Для цитирования: Васильцева О.Я., Игнатенко Г.А., Берген Т.А., Таркова А.Р., Нуднов Н.В., Первак М.Б., Воробьева В.О., Лишманов Ю.Б., Усов В.Ю., Чернявский А.М. МР-томография органов грудной клетки в оценке тяжести легочной артериальной гипертензии у пациентов, перенесших COVID-19. Трансляционная медицина. 2023;10(3):229-245. DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-3-229-245.

MRI OF THE CHEST IN ASSESSING THE SEVERITY OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION IN PATIENTS UNDERWENT COVID-19

Oksana Ya. Vasil'tseva¹, Grigorii A. Ignatenko², Tatiana A. Bergen¹, Aleksandra R. Tarkova¹, Nikolay V. Nudnov^{3,4,5}, Marina B. Pervak², Valentina O. Vorobeveva⁶, Yuri B. Lishmanov⁷, Wladimir Yu. Ussov^{1,7,8}, Alexander M. Cherniavsky¹

Corresponding author:

Wladimir Yu. Ussov,
Meshalkin National Medical Research
Center,
Rechkunovskaya str., 15, Novosibirsk,
Russia, 634090.
E-mail: ussov1962@yandex.ru

¹ Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia

² M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Russia

³ National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

⁴ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

⁵ People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia

⁶ N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

⁷ National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia

⁸ Cardiology Research Institute of the Tomsk National medical research center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

Received 15 February 2023; accepted 25 May 2023.

Abstract

Background. Chest MRI allows diagnosing in the acute period of covid-associated pneumonia (CAP) and assessing the dynamics of treatment. The potential of MRI in postcovid pulmonary arterial hypertension (PAH) study remains unclear. **Objective.** To examine the chest MRI picture in CAP patients and to quantify the signs of post-COVID PAH. **Design and methods.** The study included 34 patients who underwent COVID-19 within 3.5–7 months with involvement of the parenchyma of mild severity upon admission of CT1–CT3 according to spiral X-ray CT. All patients underwent chest MRI in ECG- and respiratory-synchronized T1- (T1-WI), T2 (T2-WI) and diffusion-weighted MRI protocols and ultrasound of the heart and large vessels of the chest cavity, with the calculation of systolic pressure in the right ventricle (SPRV). **Results.** Three groups were distinguished: CT1 (group 1), CT2 (group 2) and CT3 (group 3). The frequency of subsegmental/segmental signs of LA branches thromboembolism was significantly higher in groups CT2 and CT3. LA diameter, SPRV and T1-WI intensity ratio index {Lung/LA} progressively increased from group 1 to group 3. The dependence of SPRV on the {Lung/LA} was fitted using Boltzmann curve ($r = 0.92$, $p < 0.01$). **Conclusion.** Chest MRI in T1-WI allows assessing the degree of post-covid changes in the lung parenchyma thickness and predicting early forms of increased pulmonary arterial pressure and the formation of PAH.

Key words: chest MRI, COVID-associated pneumonia, pulmonary arterial hypertension.

For citation: Vasil'tseva OYa, Ignatenko GA, Bergen TA, Tarkova AR, Nudnov NV, Pervak MB, Vorobeva VO, Lishmanov YuB, Ussov WYu, Cherniavsky AM. MRI of the chest in assessing the severity of pulmonary arterial hypertension in patients underwent COVID-19. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2023;10(3):229-245. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-3-229-245.

Введение

COVID-19, составляющий до сих пор, как многократно отмечалось [1, 2], не только обще-медицинскую, но и социальную проблему, к сожалению, не исчерпывается эпизодом острого заболевания, а приводит к многочисленным пост-ковидным нарушениям со стороны собственно легких [3], головного мозга [4], миокарда [3, 5]. Несмотря на явное падение первичной заболеваемости и фактическую победу над этой эпидемией в России, исходы и осложнения COVID-19, вплоть до летальных, по-прежнему ухудшают картину общей смертности в РФ. Эти исходы и осложнения острой фазы COVID-19 интенсивно изучаются для их прицельного выявления средствами томографических и функциональных исследований [5]. Клинически в отдаленном периоде ковид-ассоциированной пневмонии, после достижения ремиссии, как правило, отчетливая симптоматика отсутствует, хотя нарушения ритма, одышка и сердцебиение сохраняются до нескольких месяцев [3].

При этом картина спиральной рентгеновской КТ органов грудной клетки и в первую очередь — легких — примерно в половине случаев выглядит близкой к возрастной норме и не вызывает беспокойств. В чуть более чем половине случаев (53,9 %) определялись различные изменения легочной ткани — полиморфные субплевральные участки уплотнения паренхимы различной плотности, ли-

нейные и курвилинеарные паренхиматозные тяжи, ретикулярные изменения, бронхо- и бронхиолоэктазы [3]. Компьютерная томография при COVID-19 применяется не только в остром периоде для определения инфильтрации легочной ткани и объема ее поражения, но и для мониторинга течения болезни и оценки остаточных изменений после перенесенной вирусной инфекции. Так, в динамике через 4–6 месяцев полное восстановление пневматизации легочной ткани отмечено только у части пациентов со степенью КТ1 и КТ2 и без участков консолидации в остром периоде, у больных со средним и значительным объемом вовлечения (КТ3, КТ4) и с проявлением инфильтрации в виде консолидации отмечались более выраженные поствоспалительные изменения легких. Корреляции КТ- и клинических данных через 4–6 месяцев от начала заболевания не выявлено. У значительной доли пациентов, перенесших ковидную пневмонию, развивается стойкая легочная артериальная гипертензия [6].

Методы МРТ органов грудной клетки (МРТ ОГК), в том числе — перфузионные и вентиляционные, как скрининговые, так и использующие парамагнитное контрастное усиление, зарекомендовали себя во время эпидемии COVID-19 как высокоэффективные в первичном выявлении и оценке тяжести этого массового заболевания [7]. Они позволяют в остром периоде ковид-ассоции-

рованной пневмонии рано выявить заболевание, а затем сколь нужно часто оценивать динамику лечения и экстрапульмональную патологию. Однако возможности МРТ в исследовании постковидной легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) и ее формирования в связи с остаточными или персистирующими фиброзирующими изменениями паренхимы легких оставались невыясненными.

Поэтому в настоящем исследовании мы как раз ставили целью визуально и количественно изучить картину МРТ ОГК у пациентов, перенесших ковид-ассоциированную пневмонию, в частности в отношении признаков постковидной ЛАГ.

Материал и методы

Пациенты. В исследование были включены 34 пациента (19 мужчин 34–57 лет; 15 женщин 32–59 лет), перенесшие в сроки 3,5–7 месяцев COVID-19 с рентген-томографически подтвержденным вов-

лечением паренхимы легких, степеней тяжести при поступлении КТ1–КТ3 по данным спиральной рентгеновской КТ [8]. Пациентов, перенесших ковид-ассоциированную пневмонию с тяжестью поражения паренхимы легких КТ4, среди наших обследованных не было. Также мы не имели возможности подтвердить наши данные морфологическими заключениями — поскольку (к счастью) умерших пациентов на момент данного исследования и затем на протяжении до 10–12 месяцев — не было.

В соответствии с представленными в выписном эпикризе госпитализации по поводу ковид-ассоциированной пневмонии результатами спиральной рентгеновской КТ легких, пациенты были разделены на три группы — с тяжестью в остром периоде ковид-ассоциированной пневмонии КТ1 (группа 1 — 9 пациентов), КТ2 (группа 2 — 14 пациентов) и КТ3 (группа 3 — 11 пациентов).

Таблица 1. Общеклинические показатели пациентов, включенных в настоящее исследование, по группам обследованных

Table 1. General clinical aparameters of the patients included in the study, assembled to the groups of examined

Клинический показатель Clinical indicator	Группа обследованных		
	Группа 1 (степень тяжести КТ1) Group 1 (severity of CT1) (n = 9)	Группа 2 (степень тяжести КТ2) Group 2 (severity of CT2) (n = 14)	Группа 3 (степень тяжести КТ 3) Group 3 (severity of CT 3) (n = 11)
Мужчины / женщины Male / Female	4/5	8/6	7/4
Возраст, годы Age, years	32–56 63,12 ± 3,18	34–59 57,55 ± 3,32	34–57 60,61 ± 3,82
Индекс массы тела, кг/м ²	26 (20–31)	25 (21–31)	24 (22–27)
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	5/9	7/14	5/11
ИБС Coronary heart disease	4/9	6/14	5/11
Курение в доковидный период, до заболевания Smoking in the pre-COVID-19 period, before the disease	4/9	5/14	5/11
Уровень глюкозы на момент исследования, ммоль/л Glucose level at the time of the study, mmol/l	5.6 (5.1–7.1)	5.8 (4.9–6.9)	5.9 (4.9–8.2)
Холестерин, ммоль/л Cholesterol, mmol/l	4.8 (4.0–5.5)	4.9 (4.3–5.4)	4,7 (3.8–6.2)

Все пациенты были некурящими в постковидный период. 15 пациентов (11 мужчин, 4 женщины) страдали ишемической болезнью сердца ФК1-2, при этом перенесенных ранее острых инфарктов миокарда не было ни у кого. Детальное распределение по клиническим данным и коморбидной патологии представлено в нижеследующей таблице 1.

Все пациенты, участвовавшие в исследовании, дали на это письменное добровольное информированное согласие, а исследование проводилось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации в редакции 2013 года.

Контрольную группу составили 9 здоровых добровольцев (5 мужчин и 4 женщины, в возрасте 35–56 лет), клинически здоровых и без выявленных при последнем по времени профилактическом осмотре в срок год и менее каких-либо заболеваний. Клиническое направление основывалось на подозрении в наличии перенесенного острого инфаркта миокарда. Это диагностическое предположение было в результате МРТ-исследования отвергнуто.

Всем обследованным была выполнена МРТ ОГК в ЭКГ- и дыхательно-синхронизированных T1- (T1-ВИ), T2- (T2-ВИ) и диффузионно-взвешенных протоколах МРТ, в аксиальных плоскостях,

в матрицу 256 x 256 или 392 x 392, при размерах квадратного поля записи изображения не менее 380 x 380 мм (во избежание краевых артефактов). Детальные параметры исследования представлены в таблице 2.

У 7 пациентов МРТ ОГК (двое из группы 1, трое из группы 2 и двое — из группы 3) была впоследствии выполнена по настоянию лечащих врачей повторно в связи с сохранявшейся картиной умеренной одышки при физической нагрузке, не имевшей объяснения в рамках функциональной и клинической диагностики ИБС и не сопровождавшейся сердечной недостаточностью.

Определялись анатомические размеры легочной артерии, наличие очаговой патологии и, в частности, признаков сегментарных и субсегментарных эмболических нарушений, рассчитывался для всех протоколов в аксиальных срезах показатель соотношения средней интенсивности сигнала {Легкое/ЛА}, при этом в качестве области легочной артерии использовалась середина просвета, на удалении от стенок не менее 3 мм, во избежание вклада со стороны стенки ЛА, а собственно легкого — область в толще паренхимы левого легкого, в сегментах 4–6, на уровне бифуркации ствола ЛА — левой легочной артерии (см. рис. 4). Предварительно было

Таблица 2. Параметры протоколов МРТ, использованные в настоящем исследовании при визуализации легких после COVID-19

Table 2. Parameters of MRI protocols employed in this study for lung imaging in patients after COVID-19

Протоколы и расположение срезов Protocols and position of slices	Матрица, размеры поля зрения Matrix and FoV extent	Временные показатели эхо и повторения Times of repetition and of echo	Синхронизация записи с физиологическими сигналами Synchronization of acquisition with physiologic signals	Общая продолжительность исследования на сканере 1,5 T Overall time length when using 1,5 T scanner
Аксиальный, T1-взв. Axial T1-w	256 x 256 42 x 42 см	TR = 500–1900 мс TE = 15–32 мс	с дыханием breath-synchronized	до 3 мин. 40 сек.
Аксиальный, T2-взв. Axial T2-w	256 x 256 42 x 42 см	TR = 3000 мс TE = 90 мс	с дыханием либо задержка дыхания breath-synchronized or breath-holding	до 3 мин. 40 сек.
Фронтальный, T1-взв. Coronal T1-w	256 x 392, 256 x 256; 42 x 42 см	TR = 500–1900 мс TE = 15–32 мс	задержка дыхания breath-holding	до 2 мин. 20 сек.
Фронтальный, T2-взв. Coronal T2-w	256 x 392, 256 x 256; 42 x 42 см	TR = 3000 мс TE = 90 мс	с дыханием breath-synchronized	до 2 мин. 30 сек.

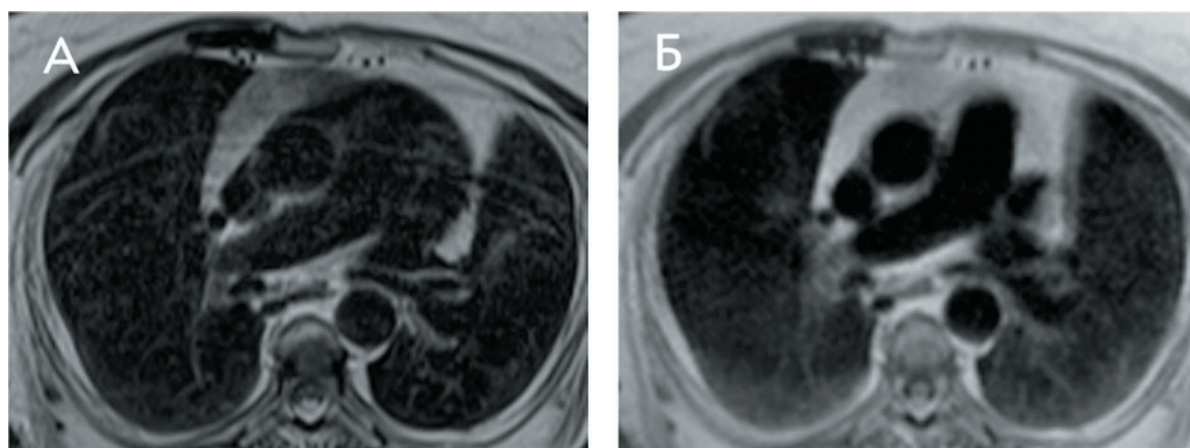


Рис. 1. Визуальное сравнение T2-ВИ (А) и T1-ВИ (Б) в оценке интерстициальных диффузных патологических изменений легочной паренхимы у пациента после перенесенного COVID-19. Аксиальные срезы на уровне бифуркации легочной артерии

Figure 1. Visual comparison of T2-WI (A) and T1-WI (Б) in the assessment of interstitial diffuse pathological changes in the pulmonary parenchyma in a patient after COVID-19. Axial slices at the level of bifurcation of the pulmonary artery

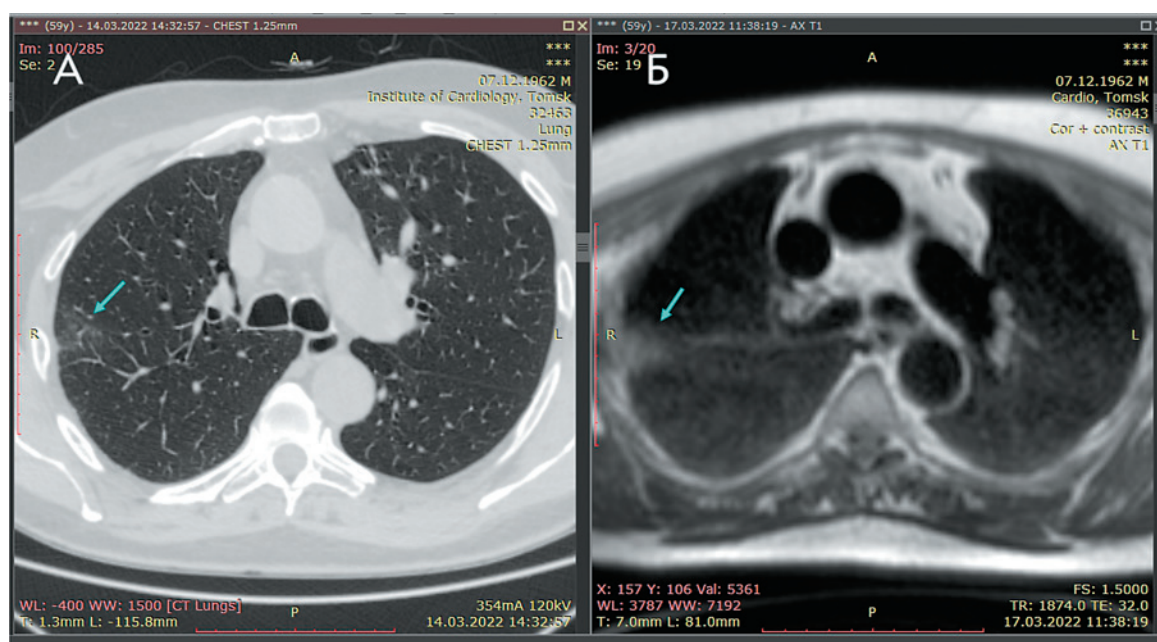


Рис. 2. Сравнение визуализационной картины эпизода субсегментарной эмболии ветвей ЛА — стрелкой указан «треугольный» участок правого легкого на КТ (А) и на МРТ в T1-ВИ (Б)

Легко видеть, что они практически конгруэнтны по форме и соответствуют эпизоду тромбоза субсегментарной ветви правой ЛА. При этом на T1-ВИ МРТ также обращает внимание диффузное усиление рисунка и интенсивности изображения легочной паренхимы в задних отделах обоих легких.

Figure 2. Comparison of the visualization picture of an episode of subsegmental embolism of the LA branches — the arrow indicates a “triangular” section of the right lung on CT (A) and on MRI in T1-WI (Б)

It is easy to see that they are almost congruent in shape and correspond to an episode of thromboembolism of the subsegmental branch of the right LA. At the same time, the T1-WI MRI also draws attention to the diffuse enhancement of the pattern and intensity of the image of pulmonary parenchyma in posterior parts of both lungs.

проведено пилотное исследование, которое показало, что выделение легкого в целом для расчета соотношения интенсивностей, в частности — соотношения интенсивностей индекса {Легкое/ЛА} для различных протоколов значительно увеличивает разброс и статистические ошибки за счет трудно учитываемых факторов ауторегуляторных и гравитационных физиологических эффектов (по типу зон Веста-Хьюза). Поэтому в итоге для статистических расчетов использовались регионы выделения в толще паренхимы левого легкого, на удалении 1,5–2 см от края корня легкого, в толще паренхимы, на том же срезе, что и ствол легочной артерии, и на том же анатомическом уровне — примерно посередине легкого в аксиальном срезе. Это позволило избежать как возможного влияния гравитационных эффектов, так и эффектов со стороны печени на правое легкое, весьма вариабельных в зависимости от положения купола диафрагмы. Выбранная нами зона примерно соответствовала геометрическому центру левого легкого. Площадь зоны выделения для легкого составила 8–10 см², а для зоны выделения на поперечнике просвета легочной артерии — 1,5–2 см².

Всем пациентам одновременно с МРТ ОГК проводилось ультразвуковое исследование сердца и крупных сосудов грудной полости, в В-, М- и доплеровском режиме, в частности, с расчетом систолического давления в правом желудочке — СДПЖ, как показателя, точно характеризующего тяжесть легочной артериальной гипертензии [9] и, кроме того — прогностически определяющего дальнейшее формирование гипертрофии миокарда ПЖ у пациентов со стойкой легочной гипертензией [10].

Статистический анализ выполнялся с использованием пакета прикладных программ Origin 6.1 (Origin Co. Техас), с применением средств корреляционного анализа и параметрических и непараметрических критериев различия групп.

Результаты

В ходе выбора оптимального протокола для визуализации именно паренхимы легких, в аспекте анализа соотношения ее пневматизации и фиброзирующих изменений, наиболее оптимальным оказался синхронизированный по дыханию Т1-ВИ протокол, с относительно длинным временем по-

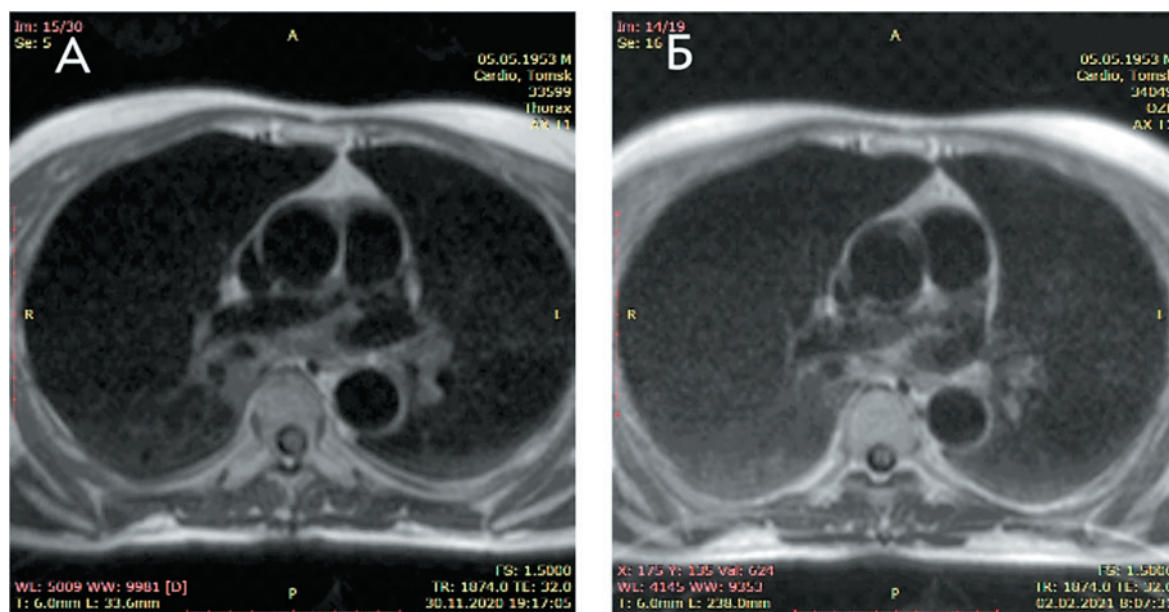


Рис. 3. Визуальная динамика картины Т1-ВИ МРТ ОГК у пациента с прогрессированием постковидного фиброза легочной паренхимы

А — картина в ноябре 2020 г.: величина СДПЖ = 23 мм рт. ст., pO₂ = 96%. Б — в феврале 2021 г.: величина СДПЖ = 35 мм рт. ст., клинически — нарастание утомляемости, апатичность, утрата работоспособности. Кроме того, в феврале 2021 г.: величина pO₂ = 94 %.

Figure 3. Visual dynamics of the T1 WI MRI of the chest in a patient with progression of post-COVID pulmonary parenchymal fibrosis

А — the picture in November 2020, the value of the systolic pressure in the right ventricle = 23 mmHg, pO₂ = 96%. Б — in February 2021, the value of systolic pressure in the right ventricle = 35 mmHg, clinically — increased fatigue, apathy, loss of working capacity. In addition, in February 2021, the value of pO₂ = 94 %.

вторения, реализованный в системе Titan Vantage с параметрами TR = 1870 мс, TE = 32 мс (рис. 1), который одновременно позволял наряду с легкими во всем их объеме детально оценить состояние и анатомические размеры — поперечник ЛА. В частности, для него при предварительном анализе минимальными оказались артефакты от неравномерностей глубины дыхания пациента. При этом очевидно, что данное решение в целом — чисто эмпирическое, поскольку при длинной величине TR изображение по физической сути становится не чисто Т1-взвешенным, а включает в себя компоненты протонной плотности и Т2-взвешивания.

В то же время, собственно, Т2-взвешенные и диффузионно-взвешенные протоколы с варьированием показателя TR не продемонстрировали сколь-нибудь информативной разницы между пациентами групп 1 и 3 и значимой корреляции параметров МР-томографического исследования с инструментальными показателями диаметра ЛА и СДПЖ.

Ниже, в качестве визуального примера, на рисунке 1 представлено сравнение картины Т2-ВИ органов грудной клетки с Т1-ВИ с длинными временами TR. Легко видеть, что диффузные изменения легочной паренхимы наиболее четко визуализируются именно при проведении Т1-ВИ.

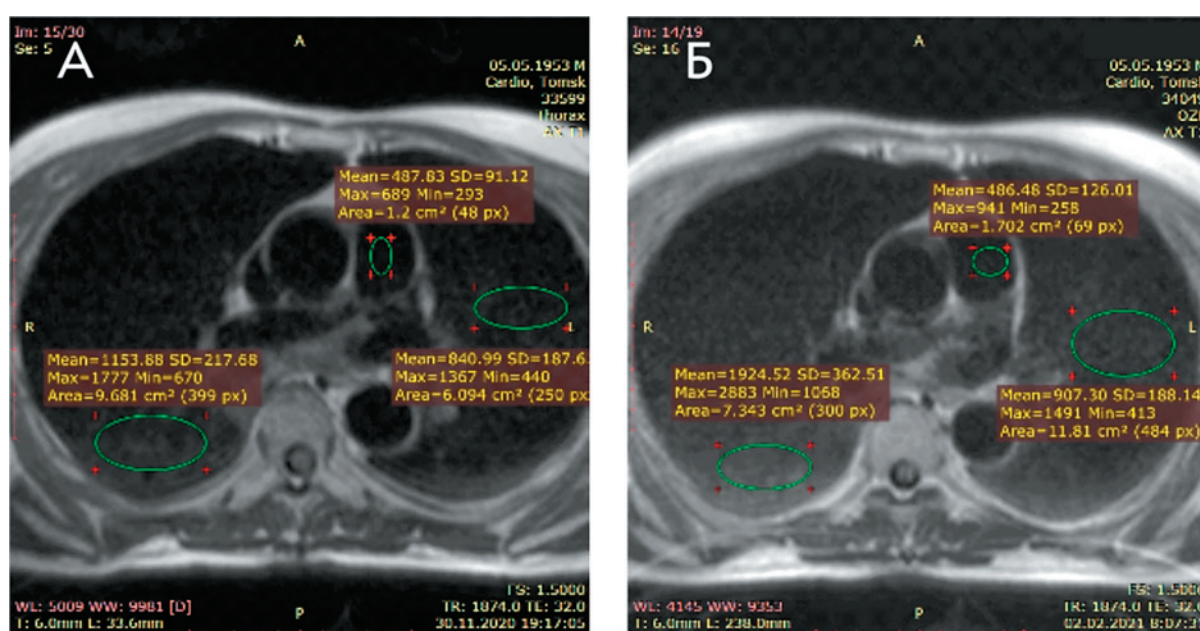


Рис. 4. Количественная оценка динамики изменений интенсивности Т1-ВИ легких при прогредиентном развитии постковидной ЛАГ у того же пациента, что и на предшествующем рис. 3, на котором представлены нативные изображения без количественных показателей

Интенсивность изображения в области зоны просвета легочной артерии составляет практически неизменную величину в 487 ед. инт. в ноябре 2020 г. (А) и 486 ед. инт. в феврале 2021 г. (Б). При этом интенсивность изображения легочной паренхимы, исходно, в ноябре 2020 г. уже повышенная до 840 ед. инт. (отношение {Легкое/ЛА} равно 1,72), затем к февралю 2021 г. прогредиентно повышается до 907 ед. инт. ({Легкое/ЛА} = 1,87, достоверный прирост). Еще более выраженный характер носит прирост в области задних отделов правого легкого: с 1 153 ед. инт. до 1 924 ед. инт. Прирост в величине СДПЖ за это время составил от 23 мм рт. ст. до 35 мм рт. ст.

Figure 4. Quantitative assessment of the dynamics of changes in the intensity of T1-WI of the lungs during the progressive development of post-COVID LAG in the same patient as in the previous Fig. 3, where the native scans are presented without numerical data overlayed

The intensity of the image in the area of the lumen of the pulmonary artery is almost unchanged at 487 intensity units in November 2020 (A) and 486 units in February 2021 (B). At the same time, the intensity of the image of the pulmonary parenchyma, initially, in November 2020, has already increased to 840 units int. (the ratio of {Lung / LA} is 1.72), then by February 2021 it gradually increases further to 907 units int. ({Lung / LA} = 1.87, a significant increase). Even more pronounced is the increase in the area of the posterior sections of the right lung: from 1 153 intensity units to 1 924 units. The increase in the value of systolic pressure in the right ventricle during this time risen from 23 mmHg to 35 mmHg.

Таблица 3. Показатели МР-томографии и систолического давления в правом желудочке, в зависимости от тяжести поражения легочной паренхимы в остром периоде ковид-ассоциированной пневмонии. Результаты представлены как среднее $\pm$ среднеквадратичное отклонение

Table 3. Indexes of MR tomography and systolic pressure in the right ventricle, depending on the severity of the lesion of the pulmonary parenchyma in the acute period of covid-associated pneumonia. The results are presented as an average $\pm$ standard deviation

Показатель (как среднее $\pm$ среднеквадратичное отклонение) Index (as the mean $\pm$ standard deviation)	Тяжесть поражения легочной паренхимы в остром периоде ковид-ассоциированной пневмонии, по данным спиральной рентгеновской КТ Severity of pulmonary parenchyma lesion in the acute period of covid-associated pneumonia, according to spiral X-ray CT		
	Группа контроля (n = 9)	КТ1 (n = 9)	КТ2 (n = 14)
Индекс отношения интенсивностей {Легкое/ЛА} Intensity ratio index {Lung/LA}	1,29 $\pm$ 0,19	1,67 $\pm$ 0,52	2,39 $\pm$ 0,74 $p_{2-1} < 0,05$
Частота субсегментарных/сегментарных признаков ТЭ ветвей ЛА Frequency of subsegmental/segmental signs of TE branches of LA	0/9	4/9	8/14 $p_{2-1} < 0,05$
Диаметр ЛА, мм Diameter of the aircraft, mm	25,7 $\pm$ 1,95	28,30 $\pm$ 4,27	31,17 $\pm$ 2,41 $p_{2-1} > 0,05$
СДПЖ, мм рт. ст. Systolic pressure in the right ventricle	19,57 $\pm$ 3,62	27,20 $\pm$ 7,64	36,29 $\pm$ 9,31 $p_{2-1} < 0,05$

Кроме того, даже в условиях синхронизации записи по дыханию Т2-ВИ в половине случаев имели дыхательные артефакты (рис. 1А), тогда как в Т1-ВИ они встречались менее чем в 7 % случаев.

Патологические особенности за счет фиброзных постковидных диффузных изменений паренхимы — усиление интенсивности, оказались наилучшим образом видны уже при чисто визуальном анализе именно на Т1-ВИ (рис. 1–3). Одновременно Т1-ВИ обеспечивают оптимальную визуализацию просвета легочной артерии, для оценки ее анатомических размеров, размеров аорты, а также анатомической толщины различных частей клетчатки средостения, достоверно связанных с прогнозом развития атеросклероза и его осложнений у таких пациентов [11], что в перспективе может представлять интерес в аспекте дальнейшего анализа взаимоотношений жировых депо и состояния крупных артериальных сосудов средствами МР-томографического исследования.

В случае нарушений легочного кровообращения по типу тромбоэмболии легочной артерии или ее ветвей, вплоть до субсегментарных, МРТ ОГК в Т1-

ВИ, с длинными временами TR, как в приведенном ниже случае (рис. 2), обеспечивает надежную визуализацию участка поражения паренхимы при ТЭЛА. Как легко видеть при сравнении с КТ легких, наряду с четким выявлением одиночного субсегментарного участка нарушения легочного кровообращения, МРТ визуализирует и диффузные изменения легочной паренхимы (рис. 2), которые на рентгеновской КТ существенно менее очевидны. Такие проявления субсегментарных эпизодов тромбоэмболии ветвей ЛА встречались у пациентов групп 2 и 3 достоверно чаще, чем у пациентов группы 1 (табл. 3).

На рисунке 3 представлен случай повторного проспективного исследования — МРТ ОГК пациента, перенесшего ковид-ассоциированную пневмонию тяжести КТ1, у которого затем в постковидном периоде сохранялась и прогрессировала слабость, ощущение нехватки воздуха и одышки при умеренной физической нагрузке. При отсутствии значимых признаков стенозирующего атеросклероза коронарных артерий и иных кардиальных причин нарастания симптоматики, у него отмечалось выраженное прогрессирующее диф-

фузное усиление интенсивности Т1-ВИ легочной паренхимы. При количественной обработке изображения МРТ ОГК у этого пациента прогрессирующее ухудшение становилось еще более очевидным.

Анализ количественных показателей МРТ ОГК у наших пациентов показал, что все пациенты с перенесенной ковид-ассоциированной пневмонией имели повышенные по сравнению с контрольной группой показатели размеров легочной артерии и интенсивности Т1-ВИ легочной паренхимы. Также в зависимости от тяжести поражения легких в остром периоде перенесенной ковидной пневмонии (степени поражения паренхимы по данным рентгеновской КТ), имел место ряд значимых различий по наблюдавшейся картине МРТ. В целом, результаты представлены в таблице 3 и детализированы по индивидуальным значениям и их внутригрупповому распределению на рис. 5–7.

Так, пациенты, перенесшие ковид-ассоциированную пневмонию тяжести КТ1, имели в сроки 3,5–7 месяцев величины индекса отношения интенсивностей Т1-ВИ {Легкое/ЛА}, отражающие фиброзирование легочной паренхимы, достоверно ниже, чем КТ2 и КТ3. В то же время изменения от группы КТ2 к группе КТ3 носили характер тенденции, не достигавшей полной достоверности.

Однако и при нетяжелом поражении паренхимы легких — при тяжести перенесенной ковид-ассоциированной пневмонии КТ1 — в отдельных случаях отмечались индивидуальные высокие значения индекса {Легкое/ЛА}, а при КТ2 и КТ3 — индивидуальные показатели этого индекса, также у отдельных пациентов, были существенно более низкими, чем среднее по группе 1 (рис. 5).

При этом существенно, что субсегментарные очаги эмболизации ветвей ЛА третьего и четвер-

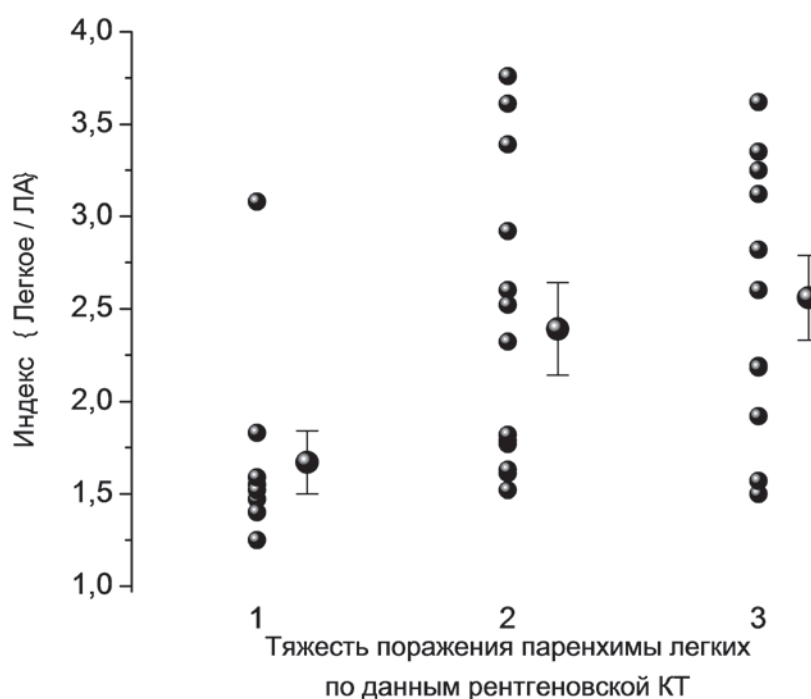


Рис. 5. Групповое распределение величин индекса соотношения интенсивностей Т1-ВИ {Легкое/ЛА}, полученных в сроки 3,5–7 месяцев после перенесенной ковид-ассоциированной пневмонии, в зависимости от объема поражения легких в острой фазе ковид-ассоциированной пневмонии, как КТ1–3

Рядом со столбцами внутригруппового распределения индивидуальных значений {Легкое/ЛА} — средние по группе ± ошибка среднего.

Figure 5. Group distribution of values of the T1-WI {Lung/LA} intensity ratio obtained within 3.5–7 months after COVID-associated pneumonia, depending on the volume of lung damage in the acute phase of COVID-associated pneumonia, as CT1–3

Next to the columns of the intra-group distribution of individual values {Lung/LA} are the group averages ± error of the mean.

того порядка — см. типичный пример картины КТ и МРТ на рис. 2 — отмечались в группе 1 достоверно реже, чем в 2-й и 3-й, что соответствует данным литературы об их патологическом влиянии на формирование легочной артериальной гипертензии даже при относительно небольшой доле вовлеченной ткани легких [12, 13].

Сходным образом КТ2 и КТ3 сопровождалась более высокими значениями показателей диаметра ЛА (табл. 1, рис. 6) и СДПЖ (табл. 1, рис. 7).

Таким образом, совокупность представленных данных показывает, что объем поражения паренхимы легкого в острой фазе заболевания при ковид-ассоциированной пневмонии в достоверной степени предопределяет последующие фиброзирующие изменения в легочной паренхиме, но внутригрупповой разброс даже при более тяжелой форме при этом значителен, и достоверное дискриминантное индивидуальное разделение групп по какому-либо одиночному из параметров все же не осуществимо, как видно на рисунках 5–7. Однако в аспекте клинической оценки более существенно, нежели поиск

факторов, дополнительно разделяющих группы пациентов с исходной тяжестью ковидного поражения в остром периоде КТ1, КТ2 и КТ3, — отыскание факторов, детерминирующих нарастание артериального давления в системе легочной артерии, точнее — их МР-томографических представлений. Таким показателем оказалась плотность ткани легких в режиме T1-ВИ, объективной мерой которой оказался индекс T1-ВИ {Легкое/ЛА}. Частный клинический пример этого представлен нами на рисунках 3 и 4. На рисунке 3 можно видеть, что с ноября по февраль следующего года у пациента происходит визуально заметное увеличение интенсивности изображения («плотности») легочной паренхимы, а на рисунке 4 представлены топически привязанные величины интенсивности T1-ВИ и индекса T1-ВИ {Легкое/ЛА}, которые инструментально объективизируют зрительную картину. Фактически, это наблюдение послужило основой дальнейшего статистического анализа.

В целом в нашем контингенте повторное МРТ исследование легких было проведено всего у 7 па-

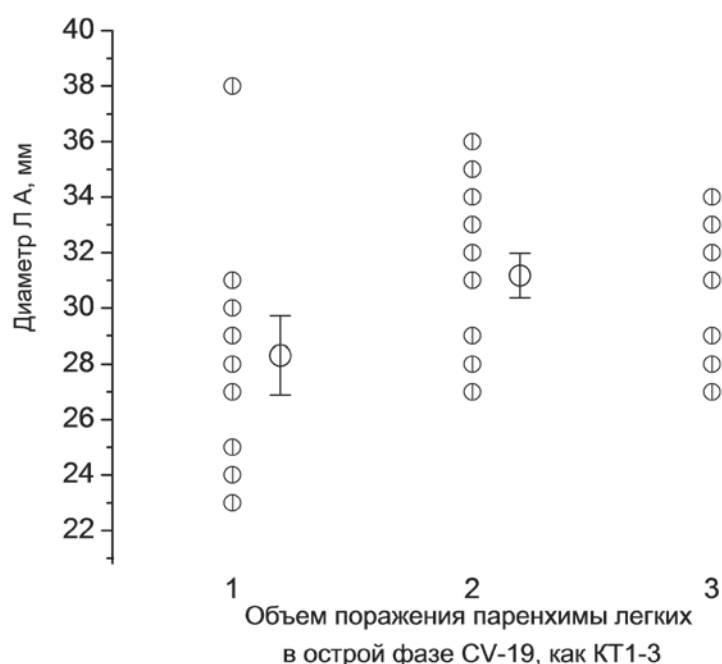


Рис. 6. Распределение величин диаметра легочной артерии в сроки 3,5–7 месяцев после перенесенной ковид-ассоциированной пневмонии, в зависимости от объема поражения легких в острой фазе, оцениваемого как КТ1–3

Рядом со столбцами распределения индивидуальных значений — средние по группе $\pm$ ошибка среднего.

Figure 6. Distribution of the values of the diameter of the pulmonary artery in the period of 3.5–7 months after COVID-associated pneumonia, depending on the volume of lung damage in the acute phase, estimated as CT1–3

Next to the columns of the distribution of individual values are the averages for the group $\pm$ the error of the mean.

циентов, что совершенно недостаточно для убедительной статистики. Однако все же заметим, что у трех пациентов, у которых клиническое состояние ухудшалось (данные одного из них как раз и представлены на рис. 3 и 4), — нарастал и индекс Т1-ВИ {Легкое/ЛА}, и обратно — снижение данного индекса у четырех пациентов сопровождалось субъективным клиническим улучшением.

Индекс {Легкое/ЛА} достоверно, но со значительным разбросом коррелировал с величиной диаметра ЛА (рис. 8), что можно расценивать как влияние процессов интерстициального фиброобразования на расширение просвета крупных легочных артерий. Коэффициент корреляции между диаметром ЛА и СДПЖ, отражающий тот же патофизиологический механизм, также был достоверен, но при этом невелик ($R = 0,41$, $p < 0,01$).

Наиболее достоверный и очевидно нелинейный характер носила зависимость СДПЖ от показателя {Легкое/ЛА} — см. рисунок 9, — представляя из себя зависимость Больцмановского типа, которая

описывает различные физиологические процессы, линейные на начальном этапе, а затем переходящие в практически горизонтальную асимптоту. Достоверность ее оказалась такова, что, имея в виду показатель систолического давления в правом желудочке, индекс {Легкое/ЛА} фактически можно использовать как номограмму, для его неинвазивной оценки по данным МРТ ОГК в Т1-ВИ.

По патофизиологической сути эта зависимость означает, что в отсутствие значимых препятствий кровотоку на уровне крупных сосудов (а ТЭЛА крупных артерий у наших пациентов не было) увеличение физической плотности ткани легкого, которую отражает Т1-ВИ, определяется нарастанием систолического давления в правом желудочке, что высказывалось по данным сцинтиграфических перфузионных исследований [12, 13].

Обсуждение

Формирование легочной артериальной гипертензии при широком круге поражений легких и сердеч-

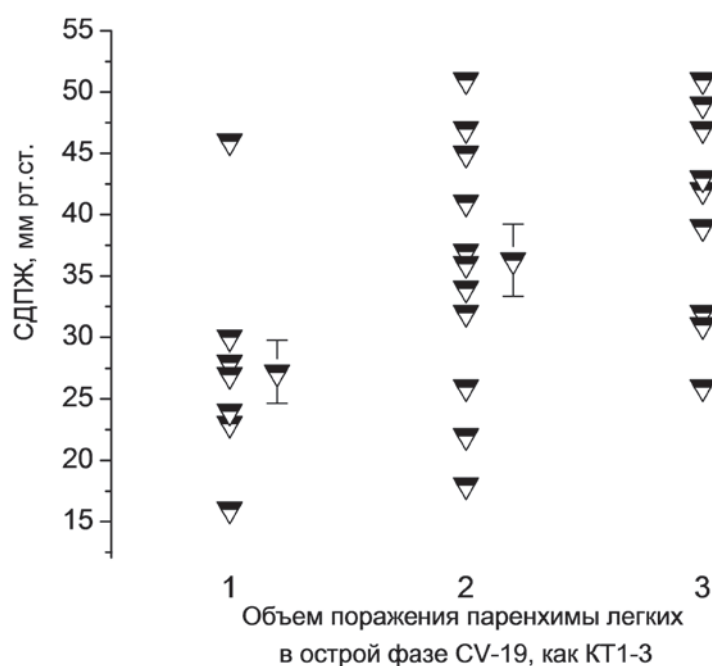


Рис. 7. Распределение величин СДПЖ (в мм рт. ст.) в сроки 3,5–7 месяцев после перенесенной ковид-ассоциированной пневмонии, в зависимости от объема поражения легких (как КТ1–3) в острой фазе ковид-ассоциированной пневмонии

Рядом со столбцами распределения индивидуальных значений приведены средние значения по группе $\pm$ ошибка среднего.

Figure 7. Distribution of the values of systolic pressure in the right ventricle (in mmHg) in terms of 3.5–7 months after COVID-associated pneumonia, depending on the volume of lung damage (as CT1–3) in the acute phase of COVID-associated pneumonia

Next to the columns of the distribution of individual values, the mean values for the group $\pm$ error of the mean are given.

но-сосудистой системы достаточно давно доказано и считается одним из важных факторов ухудшения функционального прогноза и прогноза жизни [2].

Роль тромбоэмболии ветвей ЛА при ковид-ассоциированных поражениях разного клинического характера, их взаимосвязь с цитокиновым штормом и развитием летальных осложнений COVID-19 была выявлена практически с начала ковидной эпидемии [3] и убедительно установлена использованием лучевых методов в исследованиях отечественной школы В. И. Амосова [12, 13]. Для изучения состояния легочной паренхимы в большинстве исследований использовался аппарат и технологии рентгеновской КТ, которые позволяют уверенно выявить очаговые поражения при COVID-19, формирование и затем разрешение воспалительных очагов [3]. Однако в отношении детальных высокочувствительных проспективных оценок состояния легочной паренхимы как таковой показатель рентгеновской плотности — основной при проведении рентгеновской КТ — малоинформативен и позволяет достоверно оценить формирование только уже грубых рубцовых изменений [14, 15]. Патофизио-

логически для оценки состояния альвеолокапиллярного и гистематического барьеров легочной ткани — весьма чувствительным методом является ингаляционная сцинтиграфия легких [16], но, к сожалению, за время ковидной эпидемии этим методом были получены лишь единичные пионерские результаты, свидетельствующие о повреждении альвеолокапиллярного барьера и изменениях в легочном интерстиции [12].

Между тем, технологии МР-томографической визуализации оказываются на ранних стадиях процессов формирования соединительной ткани в различных органах и системах весьма чувствительными к ним и, в частности — в T1-ВИ [6, 7, 11]. Поэтому продемонстрированное здесь нами применение T1-ВИ легких в оценке тяжести легочной артериальной гипертензии представляет собой понятное методическое решение для рутинных лучевых исследований легких и грудной клетки в целом, не только в связи с частными исследованиями ковид-ассоциированных поражений легкого, но и в дальнейшем при других клинических и патофизиологических ситуациях.

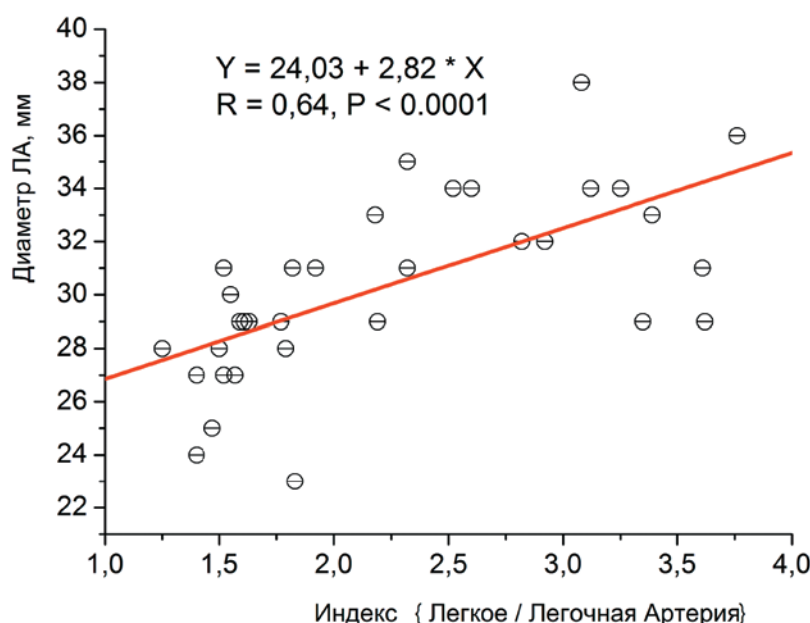


Рис. 8. Корреляционная зависимость анатомического диаметра — поперечника внутреннего просвета легочной артерии, от индекса соотношения интенсивности T1-ВИ МРТ органов грудной клетки {Легкое/ЛА}

Линейная зависимость имела наибольший коэффициент корреляции по сравнению с другими математическими функциональными зависимостями.

Figure 8. Correlation dependence of the anatomical diameter — the diameter of the internal lumen of the pulmonary artery, on the intensity ratio index T1-WI MRI of the chest organs {Lung/LA}

The linear dependence had the highest correlation coefficient compared to other mathematical functional dependencies.

Мы не имели возможности морфологически подтвердить взаимосвязь усиления T1-ВИ с фиброзированием при ковид-ассоциированной пневмонии, но ранее, в «доковидные времена», такая взаимосвязь предполагалась и доказывалась [17, 18].

Усиление диффузных изменений ткани легкого у наших постковидных пациентов было тесно связано с наличием у них субсегментарных эмболических эпизодов (рис. 2, табл. 1). Это согласуется с ранее представленными нами данными о системном мультифакторном характере генеза легочных рентгенологических синдромов при COVID-19 [6]. Однако для детального подтверждения и развития этой концепции необходимо продолжение текущих исследований с сопоставлением параметров свертывающей системы крови и функции эндотелия у таких пациентов в их связи с картиной МРТ ОГК.

Из сопоставления данных о показателе выраженности диффузного фиброзирования паренхимы легкого в T1-ВИ {Легкое/ЛА} со степенью расширения легочной артерии и повышением СДПЖ

(табл. 1, рис. 5–9) обоснованно сделать вывод о последовательном характере патофизиологической цепочки — «ТЭЛА мелких ветвей в остром периоде ковид-ассоциированной пневмонии в сочетании с диффузной фибротизацией паренхимы легкого — формирование устойчивой легочной артериальной гипертензии». Ранее такие предположения высказывались [7, 19, 20], однако именно регулярная количественная оценка, выполненная здесь, позволяет относиться к предположению доказательно.

Необходимо здесь методологически отметить, что наш способ расчета индекса {Легкое/ЛА} и протокол T1-ВИ были отобраны в результате исходных пилотных оценок различных протоколов и методов обведения участков легких или легких в целом. Зона, расположенная на уровне легочной артерии, за пределами структур корня легкого, оказывается свободной от гравитационных воздействий на перераспределение легочного кровообращения, а выбранный нами режим T1-ВИ с синхронизацией по дыханию практически не имел артефактов, обусловленных неравномер-

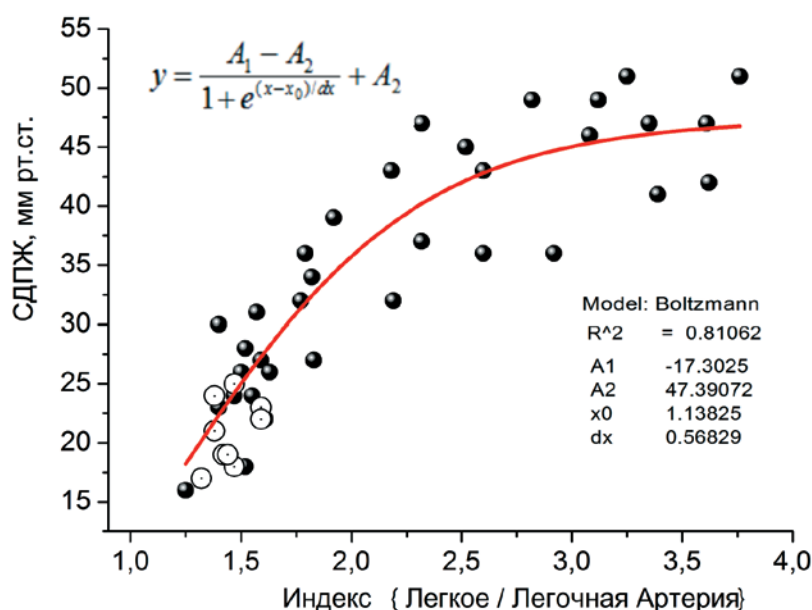


Рис. 9. Корреляционная зависимость показателя систолического давления в правом желудочке индекса соотношения интенсивности T1-ВИ МРТ органов грудной клетки {Легкое / ЛА}

Сплошные кружки представляют пациентов с постковидной патологией легких, а пустые — лиц контрольной группы. Представленная здесь функция Больцмана наиболее точно описывала характер зависимости, у других зависимостей (линейной и др.), коэффициент корреляции $R < 0,5$, хотя и достоверен.

Figure 9. Correlation dependence of the systolic pressure in the right ventricle on the T1-WI intensity index of the MRI of the chest organs {Lung / LA}

Solid circles represent patients with post-covid lung pathology, and empty ones represent control group individuals. The Boltzmann function presented here most accurately described the nature of the dependence, for other dependencies (linear, etc.), the correlation coefficient $R < 0.5$, although it is significant.

ной глубиной дыхания у пациентов, что снимает большинство методических вопросов.

Наша начальная, приведенная здесь статистика, конечно же, требует дальнейшего исследования. В первую очередь это касается более широкого охвата групп пациентов, перенесших COVID-19, особенно — страдавших сочетанной предшествовавшей патологией, как легочной — еще до COVID-19, так и сердечно-сосудистой, и опухолевыми поражениями различного характера и тяжести. В нашем случае об эффектах коморбидности различных заболеваний на зависимость СДПЖ и индекса {Легкое/ЛА} судить достоверно трудно, но обоснованно считать их в нашем случае небольшими и, вероятно, пренебрежимыми с патофизиологических позиций. Действительно, у наших пациентов тяжесть коронарной недостаточности была минимальна, а артериальная гипертензия — контролировалась медикаментозно. Далее, у всех наших пациентов сердечный ритм на момент исследования был синусовым, так что влияние сердечных факторов на формирование постковидной легочной гипертензии можно считать минимальным, а усиленное диффузное формирование соединительной ткани в исходе ковидной инфекции, проявляющееся ростом индекса {Легкое/ЛА} при T1-ВИ, — определяющим.

Кроме того, оценка показателей интенсивности T1-ВИ с длинными TR, в области паренхимы легких, а также уточняющих их показателей абсолютных величин времен релаксации T1 и T2 при различных патологических состояниях, не связанных с вирусным ковид-ассоциированным поражением, представляет в перспективе и более клинико-методический, и практический клинический интерес в различных по генезу фиброзирующих поражениях легких.

Однако, **в заключение**, уже представленные здесь данные дают основание полагать, что МР-томографическое исследование органов грудной клетки в T1-ВИ позволяет оценить степень постковидных воспалительно-фиброзирующих интерстициальных изменений в толще ткани легких и прогнозировать наличие ранних форм повышения легочного артериального давления и формирования ЛАГ. Взаимосвязь диффузных изменений паренхимы легкого с мелкоочаговыми субсегментарными эпизодами ТЭЛА у постковидных пациентов с формирующейся ЛАГ требует в дальнейшем большего клинического внимания к данному синдрому.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding

Исследование выполнено без дополнительной финансовой поддержки. / No financial support declared.

Список литературы / References

1. Akimkin VG, Semenenko TA, Ugleva SV, et al. COVID-19 in Russia: Epidemiology and Molecular Genetic Monitoring. Annals of the Russian academy of medical sciences. 2022; 77(4):254–260. In Russian [Акимкин В.Г., Семененко Т.А., Углева С.В. и др. COVID-19 в России: эпидемиология и молекулярно-генетический мониторинг. Вестник Российской академии медицинских наук. 2022; 77(4):254–260]. DOI: 10.15690/vramn2121.
2. Starodubov VI, Beregovykh VV, Akimkin VG, et al. COVID-19 in Russia: Evolution of Views on the Pandemic. Report II // Annals of the Russian academy of medical sciences. 2022; 77(4):291–306. In Russian [Стародубов В.И., Береговых В.В., Акимкин В.Г. и др. COVID-19 в России: эволюция взглядов на пандемию. Сообщение 2. Вестник Российской академии медицинских наук. 2022; 77(4):291–306]. DOI: 10.15690/vramn2122.
3. Ignatenko GA, Pervak MB, Ussov WYu, et al. Computed tomographic evaluation of the lung changes in COVID-19 after 4–5 months: comparison with the results of the study in the acute period of the disease and clinical data. Arkhiv klinicheskoy i eksperimental'noy meditsiny. 2022; 31(2):112–118. In Russian [Игнатенко Г.А., Первак М.Б., Усов В.Ю. и др. Компьютерно-томографическая оценка изменений в легких при COVID-19 спустя 4–6 месяцев: сопоставление с результатами исследования в остром периоде заболевания и клиническими данными. Архив клинической и экспериментальной медицины. 2022; 31(2): 112–118].
4. Kurushina OV, Barulin AE. Effects of COVID-19 on the central nervous system. Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii imeni S. S. Korsakova. 2021; 121(1):9297. In Russian [Курушина О.В., Барулин А.Е. Поражение центральной нервной системы при COVID-19. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2021; 121(1):9297]. DOI: 10.17116/jnevro202112101192.
5. Korsakov IN, Karonova TL, Konradi AO, et al. Prediction of fatal outcome in patients with confirmed COVID-19. Scientific and technical bulletin of information technologies, mechanics and optics. 2022; 22(5): 970–981. In Russian [Корсаков И.Н., Каронова Т.Л., Конради А.О. и др. Прогнозирование летального исхода у пациентов с установленным диагнозом COVID-19 // Научно-технический вестник информационных технологий, механики и оптики. 2022; 22(5): 970–981]. DOI: 10.17586/2226-1494-2022-22-5-970-981.
6. Kobelev E, Bergen TA, Tarkova AR, et al. COVID-19 as a cause of chronic pulmonary hypertension: pathophysiological rationale and potential of instrumental

investigations. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021; 20(5):2844. In Russian [Кобелев Е., Берген Т.А., Таркова А.Р. и др. COVID-19 как причина хронической легочной гипертензии: патофизиологическое обоснование и возможности инструментальной диагностики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20(5):2844]. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2844.

7. Ussov WYu, Nudnov NV, Ignatenko GA, et al. Primary and prospective imaging of the chest using magnetic resonance imaging in patients with viral lung damage in COVID-19. Medical Visualization. 2020; 24(4):11–26. In Russian [Усов В.Ю., Нуднов Н.В., Игнатенко Г.А. и др. Первичная и проспективная визуализация грудной клетки при магнитно-резонансной томографии у пациентов с вирусным поражением легких при COVID-19. Медицинская визуализация. 2020; 24(4): 11–26]. DOI: 10.24835/1607-0763-2020-4-11-26.

8. Melekhov AV, Sayfullin MA, Petrovichev VS, et al. Association of Computer Tomography Features Of COVID-19 with Outcomes, Clinical and Laboratory Parameters. The Russian Archives of Internal Medicine. 2021; 11(6): 447–456. In Russian [Мелехов А.В., Сайфуллин М.А., Петровичев В.С. и др. Сопоставление данных компьютерной томографии с исходами, клиническими и лабораторными характеристиками пациентов с COVID-19. Архивъ внутренней медицины. 2021; 11(6): 447–456]. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-6-447-456.

9. Alekhin MN. Echocardiography possibilities and limitations in pulmonary artery and heart right chambers pressure estimation. Ultrasound and functional diagnostics. 2012; (6):106–116. In Russian [Алехин М.Н. Возможности и ограничения эхокардиографии в оценке давления в легочной артерии и правых камерах сердца// Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2012; (6):106–116].

10. Kazymly AV, Ryzhkov AV, Simakova MA, et al. Value of Two Dimensional Echocardiography for Assessment of Disease Severity in Patients With Pulmonary Hypertension. Cardiology. 2016; 56(1):25–30. In Russian [Казымлы А.В., Рыжков А.В., Симакова М.А. и др. Значение двухмерной эхокардиографии в оценке степени тяжести больных с легочной гипертензией. Кардиология. 2016; 56(1): 25–30]. DOI 10.18565/cardio.2016.1.25-30.

11. Brel NK, Gruzdeva OV, Kokov AN, et al. Relationship of coronary calcinosis and local fat deposits in patients with coronary artery disease. Complex problems of cardiovascular disease. 2022; 11(3):51–63. In Russian [Брель Н.К., Груздева О.В., Коков А.Н. и др. Взаимосвязь кальциноза коронарных артерий и локальных жировых депо у пациентов с ишемической болезнью сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022; 11(3):51–63]. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-3-51-63.

12. Zolotnitskaya VP, Amosov VI, Speranskaya AA, et al. Single photon emission computed tomography of the lungs

in patients with a new coronavirus infection // Diagnostic radiology and radiotherapy. 2021; 12(4):65–73. In Russian [Золотницкая В.П., Амосов В.И., Сперанская А.А. и др. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография легких у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Лучевая диагностика и терапия. 2021; 12(4):65–73]. DOI: 10.22328/2079-5343-2021-12-4-65-73.

13. Zolotnitskaya VP, Amosov VI, Titova ON, et al. Disorders of microcirculation in the lungs according to perfusion SPECT data in patients in post COVID-19 condition. REJR 2021; 11(2):8–18. In Russian [Золотницкая В.П., Амосов В.И., Титова О.Н. и др. Нарушения микроциркуляции в легких по данным перфузионной ОФЭКТ у пациентов в постковидном периоде. REJR 2021; 11(2):8–18]. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-1-125-136.

14. Usov WYu, Vorobyova VO, Nudnov NV, et al. Magnetic resonance imaging assessment of interstitial post-traumatic lung injury and its relationship with pulmonary arterial hypertension. Congress of the Russian Society of Radiologists and Radiologists, St. Petersburg. 2021; 263–264. In Russian [Усов В.Ю., Воробьева В.О., Нуднов Н.В. и др. Магнитно-резонансная томографическая оценка интерстициального постковидного поражения легких и его взаимосвязи с легочной артериальной гипертензией. Конгресс российского общества рентгенологов и радиологов, СПб. 2021:263–264].

15. Kory P, Kanne JP. SARS-CoV-2 organising pneumonia: ‘Has there been a widespread failure to identify and treat this prevalent condition in COVID-19?’. BMJ Open Respir Res. 2020; 7(1):e000724. DOI: 10.1136/bmjresp-2020-000724.

16. Lishmanov YuB, Krivonogov NG, Ageeva TS, et al. Nuclear evaluation of alveolar capillary permeability for differential diagnosis of pulmonary infiltrates. Pulmonologiya. 2011; (2):60–63. In Russian [Лишманов Ю.Б., Кривонов Н.Г., Агеева Т.С. и др. Радионуклидная оценка альвеолярно-капиллярной проницаемости для дифференциальной диагностики легочного инфильтрата. Пульмонология. 2011; (2):60–63]. DOI: 10.18093/0869-0189-2011-0-2-724-731.

17. Lukina OV, Amosov VI, Balanyuk EA, et al. Atypical radiological manifestations of new coronavirus infection. Practical pulmonology. 2020; (3):106–111. In Russian [Лукина О.В., Амосов В.И., Баланюк Э.А. и др. Атипичные лучевые проявления новой коронавирусной инфекции. Практическая пульмонология. 2020; (3):106–111].

18. Akhadov TA, Guryakov SYu, Ublinsky MV. Magnetic resonance imaging in study of lungs. Medical Visualization. 2019; (4):10–23. In Russian [Ахадов Т.А., Гурьяков С.Ю., Ублинский М.В. Магнитно-резонансная томография в исследовании легких. Медицинская визуализация. 2019; (4):10–23]. DOI: 10.24835/1607-0763-2019-4-10-23.

19. Pavlova OS, Volkov DV, Gulyaev MV, et al. Magnetic resonance imaging of the lungs on fluorine 19 nuclei with application of gas perfluorocyclobutane/ Medical physics. 2017; 76(4):59–64. In Russian [Павлова О.С., Волков Д.В., Гуляев М.В. и др. Магнитно-резонансная визуализация легких на ядрах фтора-19 с применением газа перфторциклобутана. Медицинская физика. 2017; 76(4):59–64].

20. Pershina ES, Cherniaev AL, Samsonova MV, et al. Comparison of the CT patterns and pulmonary histology in patients with COVID-19. Medical Visualization. 2020; 24(3):37–53. In Russian [Першина Е.С., Черняев А.Л., Самсонова М.В. и др. Сопоставление рентгенологической и патоморфологической картины легких у пациентов с COVID-19. Медицинская визуализация. 2020; 24(3):37–53]. DOI: 10.24835/1607-0763-2020-3-37-53.

Информация об авторах:

Васильцева Оксана Ярославовна, д.м.н., ведущий научный сотрудник, центр хирургии аорты, коронарных и периферических артерий, ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е. Н. Мешалкина»;

Игнатенко Григорий Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтической и внутренней медицины, ректор, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького;

Берген Татьяна Андреевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник, заведующий научно-исследовательским отделом лучевой и инструментальной диагностики, ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е. Н. Мешалкина»;

Таркова Александра Романовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е. Н. Мешалкина»;

Нуднов Николай Васильевич, д.м.н., профессор, кафедра рентгенологии и радиологии, ФГБОУ ДПО «РМАНПО»; профессор, кафедра онкологии и рентгенодиагностики, РУДН; заместитель директора по научной работе, заведующий НИО комплексной диагностики заболеваний и радиотерапии, ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России;

Первак Марина Борисовна, д.м.н., профессор, кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького;

Воробьева Валентина Олеговна, врач-рентгенолог, младший научный сотрудник, НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина;

Лешманов Юрий Борисович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, профессор-консультант, ведущий инженер, лаборатория № 31 ядерного реактора Учебно-научного центра «Исследовательский ядерный реактор», Инженерная школа ядерных технологий, Национальный исследовательский Томский политехнический университет;

Усов Владимир Юрьевич, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е. Н. Мешалкина»;

Чернявский Александр Михайлович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, генеральный директор, ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е. Н. Мешалкина».

Author information:

Oksana Ya. Vasil'tseva, D.M.Sc., leading researcher, Center for aortic, coronary and peripheral artery surgery, Meshalkin National Medical Research Center;

Grigorii A. Igantenko, D.M.Sc., Professor, Head of the Department of internal medicine, Rector, M. Gorky Donetsk National Medical University;

Tatiana A. Bergen, D.M.Sc., leading researcher, Head of the Research Department of Radiology and Instrumental Diagnostics, Meshalkin National Medical Research Center;

Aleksandra R. Tarkova, Ph.D., leading researcher, Meshalkin National Medical Research Center;

Nikolay V. Nudnov, D.M.Sc., Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Vice-Director (Science); Professor, Department of Oncology and Roentgen Radiology, People's Friendship University of Russia; Chief of the research institute of complex diagnostics of diseases and radiotherapy, "Russian Scientific Center of Roentgenoradiology";

Marina B. Pervak, D.M.Sc., Professor, Department of Radiology and Radiation Therapy, M.Gorky Donetsk National Medical University;

Valentina O. Vorobyeva, Radiologist, Junior Researcher, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology;

Yuri B. Lishmanov, D.M.Sc., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Consultant Professor, Leading Engineer of Laboratory No. 31 of the Nuclear Reactor, Research Nuclear Reactor Training Center, Engineering School of Nuclear Technologies, National Research Tomsk Polytechnic University;

Wladimir Yu. Ussov, D.M.Sc., Professor, Chief Researcher, Meshalkin National Medical Research Center;

Alexander M. Cherniavsky, D.M.Sc., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director General, Meshalkin National Medical Research Center.

