

Учредитель
ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр имени
В. А. Алмазова» Минздрава России



Издатель
Общероссийская **АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ЛИГА**



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Конради А. О. (Санкт-Петербург)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Баранова Е. И. (Санкт-Петербург)

Цырлин В. А. (Санкт-Петербург)

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

Моисеева О. М. (Санкт-Петербург)

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Коростовцева Л. С. (Санкт-Петербург)

Ратова Л. Г. (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алехин А. Н. (Санкт-Петербург)

Атьков О. Ю. (Москва)

Багров А. Я. (Санкт-Петербург)

Баранцевич Е. Р. (Санкт-Петербург)

Бассетти К. (Швейцария)

Галявич А. С. (Казань)

Драпкина О. М. (Москва)

Калинина А. М. (Москва)

Карпенко М. А. (Санкт-Петербург)

Карпов Р. С. (Томск)

Кобалава Ж. Д. (Москва)

Козиолова Н. А. (Пермь)

Котовская Ю. В. (Москва)

Либис Р. А. (Оренбург)

Моисеева О. М. (Санкт-Петербург)

Наркевич К. (Польша)

Небиеридзе Д. В. (Москва)

Недогода С. В. (Волгоград)

Орлов С. Н. (Москва)

Петрищев Н. Н. (Санкт-Петербург)

Симонова Г. И. (Новосибирск)

Хирманов В. Н. (Санкт-Петербург)

Шустов С. Б. (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Арутюнов Г. П. (Москва)

Бондаренко Б. Б. (Санкт-Петербург)

Гапон Л. И. (Тюмень)

Добронравов В. А. (Санкт-Петербург)

Дупляков Д. В. (Самара)

Лазебник Л. Б. (Москва)

Лакатта Э. (США)

Мартынов А. И. (Москва)

Ощепкова Е. В. (Москва)

Панов А. В. (Санкт-Петербург)

Стессен Ж. (Бельгия)

Хамет П. (Канада)

Шальнова С. А. (Москва)

Шапиро Д. (США)

ИЗДАЕТСЯ С 1995 ГОДА

ISSN 1607-419X (печатная версия)
ISSN 2411-8524 (электронная версия)

Свидетельство о регистрации
ПИ № ФС77-87594 от 10 июня 2024 г.
Выдано Федеральной службой
по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор)

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в международную
базу цитирования Scopus

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в Перечень
изданий, рекомендованных Высшей
аттестационной комиссией

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в Российский
индекс научного цитирования

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в Russian Science
Citation Index

Периодичность — 6 выпусков в год
Тираж — 5000 экземпляров

Директор по маркетингу

Таничева А. А.

Главный бухгалтер

Шапсон М. В.

Технический редактор

Новоселова К. О.

Корректор

Афанасьева О. В.

Дизайн, верстка

Морозов П. В.

Архив номеров: htn.almazovcentre.ru,
www.journal.ahleague.ru
на сайте Научной электронной библиотеки
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=8406

Подача рукописей:

htn.almazovcentre.ru

Переписка с авторами:

ag_journal@almazovcentre.ru

Размещение рекламы:

ahleague@mail.ru

Подписка: www.ahleague.ru,
по каталогу ГК «Урал-Пресс»:
подписной индекс 36876,
<https://www.ural-press.ru>.

Тематическая рассылка по специалистам.

*Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.*

Все права защищены © 2015.

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

Почтовый адрес редакции:

ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.

Тел.: 8 (812) 702-37-33.

Е-mail: ag_journal@almazovcentre.ru,
htn.almazovcentre.ru

18+

Founder
Almazov National
Medical Research Centre



Publisher
All-Russian Antihypertensive League



EDITOR-IN-CHIEF

A. O. Konradi (St Petersburg)

VICE-EDITORS

E. I. Baranova (St Petersburg)

V. A. Tsyrlin (St Petersburg)

EDITOR OF THE ISSUE

O. M. Moiseeva (St Petersburg)

SCIENTIFIC EDITORS

L. S. Korostovtseva (St Petersburg)

L. G. Ratova (St Petersburg)

EDITORIAL BOARD

A. N. Alekhin (St Petersburg)
O. Y. Atkov (Moscow)
A. Y. Bagrov (St Petersburg)
E. R. Barantsevich (St Petersburg)
C. L. Bassetti (Switzerland)
A. S. Galyavich (Kazan)
O. M. Drapkina (Moscow)
A. M. Kalinina (Moscow)
M. A. Karpenko (St Petersburg)
R. S. Karpov (Tomsk)
Zh. D. Kobalava (Moscow)
N. A. Koziolova (Perm)
Y. V. Kotovskaya (Moscow)
R. A. Libis (Orenburg)
O. M. Moiseeva (St Petersburg)
K. Narkiewicz (Poland)
D. V. Nebieridze (Moscow)
S. V. Nedogoda (Volgograd)
S. N. Orlov (Moscow)
N. N. Petrishchev (St Petersburg)
G. I. Simonova (Novosibirsk)
V. N. Khirmanov (St Petersburg)
S. B. Shustov (St Petersburg)

EDITORIAL COUNCIL

G. P. Arutyunov (Moscow)
B. B. Bondarenko (St Petersburg)
V. A. Dobronravov (St Petersburg)
D. V. Duplyakov (Samara)
L. I. Gapon (Tyumen)
P. Hamet (Canada)
E. Lakatta (USA)
L. B. Lazebnik (Moscow)
A. I. Martynov (Moscow)
E. V. Oschepkova (Moscow)
A. V. Panov (St Petersburg)
S. A. Shalnova (Moscow)
J. Shapiro (USA)
J. A. Steassen (Belgium)

SINCE 1995

ISSN 1607-419X (printed)
ISSN 2411-8524 (online)

Registration certificate
PI# FS77-87594
dated June 10, 2024, issued
by Federal Supervisory Service
on Mass Media, Information Technologies
and Mass Communication
(Roskomnadzor)

The Journal is included in Scopus.
The Journal is recommended by the High
Attestation Commission as one
of the leading scientific journals
for publications.
The Journal is included
in the Russian Citation Index.
The Journal is included
in Russian Science Citation Index.

Periodicity — 6 issues per year
Circulation 5000 copies

Director on Marketing Tanicheva A. A.
General Accountant Shapson M. V.
Technical editor Novoselova K. O.
Proofreader Afanasieva O. V.
Makeup Morozov P. V.

Archive: htn.almazovcentre.ru,
www.journal.ahleague.ru,
web-site of Scientific Electronic Library
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=8406

Article submission and guidelines:
htn.almazovcentre.ru

Subscription: www.ahleague.ru, a
ccording to the catalog of the Ural-Press
Group of Companies:
subscription index 36876
<https://www.ural-press.ru>.
Direct mailing to specialists.

Copyright © 2015. For commercial reuse,
distribution, and reproduction, please,
contact ag_journal@almazovcentre.ru.
Non-commercial reuse, distribution,
and reproduction provided the original
work is properly cited, is permitted.

Editorial office: 2 Akkuratov street,
St Petersburg, 197341 Russia.
Phone: 8 (812) 702-37-33.
E-mail: ag_journal@almazovcentre.ru,
htn.almazovcentre.ru

Содержание

- 418 Кулакова Е. Н., Кондратьева И. В.,
Настаушева Т. Л. **Скорость пульсовой
волны у детей и подростков
с хронической болезнью почек:
систематическое обзорное исследование
литературы**
- 441 Михайлова А. А., Шарыпова М. В.,
Симаненкова А. В., Чебуркин Ю. В.,
Фукс О. С., Тимкина Н. В., Дячук В. А.,
Каронова Т. Л. **Фактор роста
фибробластов 21: новое звено
в развитии и коррекции метаболических
нарушений**
- 451 Верховская Е. В., Колесова Е. П.,
Ванюркин А. Г., Зайкова Е. К.,
Калинина О. В., Чернявский М. А.,
Маслянский А. Л., Яковлев А. Н.,
Бабенко А. Ю., Конради А. О., Шляхто Е. В.
**Микробиом и атеросклероз:
состояние проблемы**
- 467 Гомонова В. В., Сайганов С. А.,
Гумерова В. Е. **Исследование сосудистой
эластичности у мужчин среднего возраста
с эссенциальной артериальной
гипертензией и артериальной
гипертензией, сочетанной
с сахарным диабетом 2-го типа**
- 477 Каштанова Е. В., Полонская Я. В.,
Щербаклова Л. В., Стахнева Е. М.,
Шрамко В. С., Садовский Е. В.,
Денисова Д. В., Рагино Ю. И.
**Распространенность артериальной
гипертензии в зависимости от уровней
метаболических гормонов у людей до
45 лет**

Content

- 418 Kulakova E. N., Kondratjeva I. V.,
Nastausheva T. L. **Pulse wave velocity in
children and adolescents with chronic kidney
disease: a scoping review**
- 441 Mikhaylova A. A., Sharypova M. V.,
Simanenkova A. V., Cheburkin Y. V., Fuks O. S.,
Timkina N. V., Dyachuk V. A.,
Karonova T. L. **Fibroblast growth
factor 21: a novel link in the development
and treatment of metabolic disorders**
- 451 Verkhovskaya E. V., Kolesova E. P.,
Vanyurkin A. G., Zaikova E. K., Kalinina O. V.,
Chernyavsky M. A., Maslyanskiy A. L.,
Yakovlev A. N., Babenko A. Yu., Konradi A. O.,
Shlyakhto E. V. **Microbiome and
atherosclerosis: state of the problem**
- 467 Gomonova V. V., Sayganov S. A.,
Gumerova V. E. **Arterial stiffness in middle-
aged men with essential hypertension and
arterial hypertension associated with type 2
diabetes mellitus**
- 477 Kashtanova E. V., Polonskaya Ya. V.,
Shcherbakova L. V., Stakhneva E. M.,
Shramko V. S., Sadovski E. V., Denisova D. V.,
Ragino Yu. I. **The relationship between
metabolic hormone levels and
the prevalence of hypertension in people
under 45 years of age**

Содержание

- 487 Шуркевич Н. П., Ветошкин А. С.,
Карева М. А. **Модуляции циркадного
ритма артериального давления
в формуле модели риска COVID-19
у лиц с артериальной гипертензией
в условиях вахты в Арктике**
- 497 Газиев Т. Ф., Мулерова Т. А.,
Баздырев Е. Д. **Связь физической
активности и параметров
инфраструктуры района проживания
с модифицируемыми факторами
сердечно-сосудистого риска**

Content

- 487 Shurkevich N. P., Vetoshkin A. S.,
Kareva M. A. **Modulations of circadian
blood pressure rhythm in the COVID-19
risk model in individuals with arterial
hypertension under Arctic watch conditions**
- 497 Gaziev T. F., Mulerova T. A.,
Bazdyrev E. D. **Associations between
physical activity, infrastructure parameters
of the area of residence, and modifiable
cardiovascular risk factors**



Глубокоуважаемые коллеги!

Представляем пятый номер журнала «Артериальная гипертензия» за 2024 год. Одна из ключевых тем номера — анализ прогностической ценности исследования скорости распространения пульсовой волны в зависимости от возраста и пола исследуемых. Впервые проведен систематический анализ методологической базы и прогностического значения оценки скорости распространения пульсовой волны у детей и подростков с хронической болезнью почек. Дополняет представленные данные сравнение параметров сосудистой эластичности у пациентов мужского пола с артериальной гипертензией и сахарным диабетом.

Не менее интересен для наших читателей будет обзор, посвященный фактору роста фибробластов 21, который в настоящее время рассматривается как регулятор чувствительности тканей к инсулину, оказывающий благоприятное влияние на углеводный и липидный обмен. В качестве логического продолжения публикаций данного номера можно рассматривать обзор, посвященный роли микро-

биоты полости рта и кишечника в инициации и прогрессировании атеросклероза.

Важное место в перечне публикаций занимают популяционные исследования: изучение хроноструктуры артериального давления у вахтовиков в арктических условиях и анализ широкого спектра биомаркеров, характеризующих нарушение обменных процессов и участвующих в структурно-функциональном ремоделировании при артериальной гипертензии. Завершает настоящий выпуск публикация о том, какое влияние оказывают территория проживания и организация социальной среды на развитие артериальной гипертензии и ожирения.

С уважением,

главный научный сотрудник
и руководитель НИО некоронарогенных
заболеваний сердца,
д.м.н., профессор
О.М. Моисеева

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.33:616.61



Скорость пульсовой волны у детей и подростков с хронической болезнью почек: систематическое обзорное исследование литературы

Е. Н. Кулакова, И. В. Кондратьева, Т. Л. Настаушева
Воронежский государственный медицинский университет
им. Н. Н. Бурденко, Воронеж, Россия

Контактная информация:

Кулакова Елена Николаевна,
ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко
Минздрава России,
ул. Студенческая, д. 10, Воронеж,
Россия, 394036.
E-mail: elena.n.kulakova@mail.ru

Статья поступила в редакцию
01.04.24 и принята к печати 26.04.24.

Резюме

Цель исследования — систематизация опубликованных данных для ответа на основной научно-исследовательский вопрос: у детей и подростков с хронической болезнью почек (ХБП) по сравнению с группой контроля (и/или принятыми в исследовании референтными значениями) как часто регистрируется повышение скорости пульсовой волны (СПВ)? Исследование выполнено для обоснования актуальности дальнейших научных исследований по изучаемой теме. **Материалы и методы.** Поиск литературных источников выполнялся в базе PubMed, Кокрейновской библиотеке, научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU, в специализированном журнале Pediatric Nephrology, в системе Google Scholar и в списках литературы релевантных статей. **Результаты.** Из 473 идентифицированных в результате поиска литературных источников в исследование включены 35 статей. Выявлены значительные отличия методов определения СПВ ($n = 4$), приборов ($n = 9$), методик выполнения, а также используемых референтных значений ($n = 4$). Среднее значение Z-score СПВ составило от $-0,13$ до $1,89$; при этом Z-score СПВ ≥ 1 установлено в половине исследованных групп пациентов ($5/10$; 50%). Среди детей и подростков с ХБП СПВ ≥ 95 -го перцентиля определялась от 1% до 61%; в большинстве групп ($10/14$; 71,4%) повышение СПВ регистрировалось у каждого пятого пациента и чаще. При сравнении с группой здоровых детей более высокие значения СПВ отмечались у пациентов с ХБП в половине соответствующих исследований ($14/25$; 56%). Наиболее часто повышение СПВ определялось у детей и подростков с ХБП С5 на диализной терапии, у пациентов с артериальной гипертензией, а также после трансплантации почки. **Заключение.** Большинство детей и подростков с ХБП С5 на диализной терапии имеют повышение СПВ. В отношении пациентов с ХБП С1-С4 выводы неоднозначны, учитывая значительную вариабельность результатов опубликованных исследований. Для формирования научного знания в этой области необходима стандартизация измерения СПВ у детей и подростков, достижение консенсусных решений по оценке полученных результатов с последующим выполнением многоцентровых исследований, в том числе в российской популяции.

Ключевые слова: скорость пульсовой волны, хроническая болезнь почек, дети, подростки, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия

Для цитирования: Кулакова Е. Н., Кондратьева И. В., Настаушева Т. Л. Скорость пульсовой волны у детей и подростков с хронической болезнью почек: систематическое обзорное исследование литературы. Артериальная гипертензия. 2024;30(5):418–440. doi:10.18705/1607-419X-2024-2428. EDN: LJYNVN

Pulse wave velocity in children and adolescents with chronic kidney disease: a scoping review

E. N. Kulakova, I. V. Kondratjeva, T. L. Nastausheva
N. N. Burdenko Voronezh State Medical University,
Voronezh, Russia

Corresponding author:
Elena N. Kulakova,
N. N. Burdenko Voronezh State Medical
University, Voronezh,
10 Studencheskaya str., Voronezh,
394036 Russia
E-mail: elena.n.kulakova@mail.ru

Received 1 April 2024;
accepted 26 April 2024.

Abstract

Objective. The purpose of the study is to systematize published data to answer the main research question: how often is there an increase in pulse wave velocity (PWV) in children and adolescents with chronic kidney disease (CKD), compared with the control group (and/or reference values adopted in the study)? The study was carried out to show the relevance of further scientific research in this field. **Design and methods.** The search included PubMed database, the Cochrane Library, the scientific electronic library eLIBRARY.RU, the specialized Pediatric Nephrology journal, the Google Scholar system and the reference lists of relevant articles. **Results.** Of the 473 identified publications, 35 articles were included in the study. Significant differences were found in the methods for determining PWV ($n = 4$), devices ($n = 9$), implementation techniques, and reference values used ($n = 4$). The mean PWV Z-score in CKD patient groups ranged from $-0,13$ to $1,89$. Among children and adolescents with CKD, the prevalence of $PWV \geq 95$ th percentile varied from 1% to 61% across studies. In most groups, an increase in PWV was detected in every fifth patient and more often. When compared with the group of healthy children, higher PWV values in patients with CKD were observed in half of the relevant studies (14/25; 56%). Most often, an increase in PWV was determined in children and adolescents with CKD G5 on dialysis therapy, in patients with hypertension, and after kidney transplantation. **Conclusions.** The majority of children and adolescents with CKD G5 on dialysis therapy have an increased PWV. For patients with CKD G1-G4, the conclusions are mixed, given the significant variability in the results of published studies. There is a need to standardize the measurement of PWV in children and adolescents, to achieve consensus decisions on assessing the results obtained, followed by the implementation of multicenter studies, including the Russian population.

Key words: pulse wave velocity, chronic kidney disease, children, adolescents, cardiovascular diseases, hypertension

For citation: Kulakova EN, Kondratjeva IV, Nastausheva TL. Pulse wave velocity in children and adolescents with chronic kidney disease: a scoping review. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2024;30(5):418–440. doi:10.18705/1607-419X-2024-2428. EDN: LJYNVN

Введение

По данным глобальных международных исследований, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основной причиной не только преждевременной смертности среди взрослого населения, но и сокращения продолжительности здоровой жизни, то есть жизни, прожитой без заболеваний, нарушений трудоспособности и инвалидности [1–3]. При этом артериальная гипертензия (АГ) до настоящего времени является основным предотвратимым фактором риска и определяет наибольшее количество потерянных лет жизни из-за ССЗ [1]. По результатам статистического анализа объединенных данных, из тысячи двухсот популяционных исследований с общим числом участников более ста миллионов установлено, что число мужчин и женщин с АГ удвоилось за последние десятилетия [4]. Однако среди них более половины не знают о своем заболевании или не получают лечение при установленном диагнозе; около 20%, несмотря на проводимую антигипертензивную терапию, не достигают контроля АГ; и только 23% женщин и 18% мужчин репрезентативной глобальной выборки имеют контролируемую АГ [4]. Указанные эпидемиологические данные подтверждают, что, несмотря на почти 100-летние усилия систем здравоохранения разных стран по мониторингу и контролю ССЗ [3], эффективность их остается недостаточной. Следовательно, необходимо продолжить поиск и тестирование новых стратегических решений.

Последние годы детский возраст стал рассматриваться как «окно возможностей» по профилактике ССЗ у взрослых [5]. Установлено, что наличие факторов риска в детском возрасте ассоциировано с ССЗ в последующие годы [6] и преждевременной смертью от сердечно-сосудистых (СС) причин до 60-летнего возраста [7]. По данным систематического обзора установлено, что не только АГ, но даже высокое нормальное артериальное давление (АД) в детском возрасте может стать причиной субклинического поражения сердечно-сосудистой системы (ССС) у взрослых [8].

Дети с хронической болезнью почек (ХБП) имеют наиболее высокий риск развития ССЗ в последующие годы, в том числе в молодом возрасте [9, 10]. При этом АГ является наиболее значимым фактором, ассоциированным с формированием ССЗ у детей, подростков и молодых взрослых с ХБП [11]. Необходимо отметить, что АГ и ХБП имеют двунаправленное взаимодействие. С одной стороны, АГ может являться следствием ХБП, что наиболее характерно для детской популяции, а с другой стороны, АГ способствует формированию ХБП и про-

грессированию поражения почек, что подтверждено доказательствами высокого уровня у детей, подростков и взрослых [12].

В настоящее время остается много нерешенных вопросов по контролю АД у детей и подростков с ХБП. Например, есть разногласия по показаниям к началу медикаментозной терапии, а также по определению целевого уровня АД [13]. Обсуждаются трудности диагностики скрытой (маскированной) АГ, которая характерна для детей и подростков с ХБП, а также проблемы недостаточной приверженности к выполнению рекомендаций по контролю АД [12, 14]. Таким образом, требуется совершенствование тактики ведения детей и подростков с ХБП для снижения риска развития АГ и ССЗ.

Учитывая, что АГ и ХБП тесно связаны с повреждением сосудистой стенки [9], перспективным направлением для исследований может стать раннее выявление сосудистой жесткости (ригидности артерий), основным методом определения которой является измерение скорости пульсовой волны (СПВ). Жесткость артерий как интегральное понятие отражает эластические свойства исследуемых сосудов; ее повышение приводит к уменьшению амплитуды пульсовой волны, которая формируется при выбросе крови из сердца, и повышению скорости ее распространения [15, 16].

Измерение СПВ на каротидно-фemorальном участке считается золотым стандартом определения жесткости крупных сосудов [17]. Исследование СПВ выполняется у взрослых на протяжении нескольких десятилетий и активно изучается в настоящее время у детей и подростков [18–21].

По данным систематических обзоров установлено, что повышение СПВ у взрослых является прогностическим фактором (предиктором) ССЗ [22–24], а также летальности от ССЗ [23, 25] и от всех причин [22, 25]. Следовательно, измерение СПВ позволяет выявлять пациентов, требующих более интенсивных профилактических мероприятий [24]. Среди взрослых пациентов с ХБП также подтверждена ассоциация высокой СПВ с летальностью от всех причин, включая ССЗ [26]. Причем среди всех других традиционных факторов риска установлена связь СПВ только с АГ и возрастом [27]. Есть доказательства того, что повышение жесткости артерий является важным аспектом патогенеза АГ [28], так как ее увеличение может предшествовать развитию АГ, однако не исключается и двунаправленная причинная связь сосудистой жесткости с АГ [16, 29]. По данным систематических обзоров, в детской популяции выявлена ассоциация повышения СПВ с такими патологическими состояниями, как АГ [30–32], ожирение [33, 34], метаболический синдром [32].

До настоящего времени не выполнен систематический анализ опубликованных данных об особенностях СПВ у детей и подростков с ХБП. В описательных обзорах были обобщены результаты только наиболее известных исследований [9, 15, 35–37]. Учитывая этот пробел в научном знании, выполнено систематическое обзорное исследование литературы по методологии Scoping review.

Цель исследования — систематизация опубликованных данных для ответа на основной научно-исследовательский вопрос: у детей и подростков с ХБП по сравнению с группой контроля (и/или принятыми в исследовании референтными значениями) как часто регистрируется повышение СПВ? Исследование выполнено для обоснования актуальности и поиска направлений дальнейших научных исследований.

На этапе планирования также определены следующие уточняющие вопросы:

1. Какие виды, методы и приборы использовались для определения СПВ у детей и подростков с ХБП?
2. Какие референтные значения применялись для оценки результатов измерения СПВ?
3. В каком проценте случаев среди пациентов с ХБП была определена СПВ более 95-го перцентиля при сравнении результатов с референтными значениями, принятыми в исследовании?
4. Как часто регистрировались статистически значимые отличия СПВ между группой пациентов с ХБП и здоровыми детьми и подростками?

Методы

Планирование и выполнение систематического обзорного исследования литературы осуществлялось в соответствии с методологией Scoping Review [38]. Оформление статьи выполнялось на основании публикационных рекомендаций PRISMA-ScR (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses Extension for Scoping Reviews) [39].

Протокол исследования

Протокол исследования не публиковался и не регистрировался, был разработан итеративно и использовался на всех этапах исследования.

Критерии соответствия

Для разработки критериев включения на этапе планирования использована модель РСС (популяция/участники (Population), концепция/понятие (Concept), контекст (Context):

- участники: дети и подростки;

- концепция: СПВ;
- контекст: ХБП.

Таким образом, с учетом цели и вопросов исследования, а также с учетом компонентов выше представленной модели для формирования поисковых запросов определены следующие критерии включения: публикации на русском и английском языках с результатами кросс-секционных или когортных исследований; основная группа исследования представлена пациентами с ХБП детского или подросткового возраста; всем участникам определялась СПВ (измеренная или оцененная расчетным методом) без ограничений по используемому методу или прибору; полученные результаты сравнивались с СПВ группы здоровых детей и подростков или с референтными значениями, принятыми в исследовании, с представлением соответствующего Z-score.

Источники информации

Поиск литературных источников выполнялся в следующих базах: PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Кокрейновская библиотека (The Cochrane Library, <https://www.cochranelibrary.com/advanced-search>), научная электронная библиотека eLIBRARY.RU (<https://elibrary.ru/querybox.asp>). Кроме того, поиск публикаций также осуществлялся в специализированном журнале *Pediatric Nephrology* (<https://link.springer.com/journal/467>), в системе Google Scholar (<https://scholar.google.com/>) и в списках литературы отобранных статей.

Поиск

С учетом научно-исследовательского вопроса и критериев включения были сформулированы следующие поисковые запросы:

1. В системе PubMed: (pulse wave velocity OR arterial stiffness) chronic kidney disease (adolescents OR children). Автоматизированные ограничения, в том числе по типу и дате публикаций, не применяли.

2. В Кокрейновской библиотеке: (pulse wave velocity OR arterial stiffness) chronic kidney disease (adolescents OR children). Поиск выполнялся в полном тексте статей (опция All Text) с учетом морфологии слов (опция Search word variations).

3. В научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU: «скорость пульсовой волны» и (подростки или дети) и «хроническая болезнь почек». Поиск ключевых слов выполнялся в полном тексте публикаций с учетом морфологии слов и был ограничен только статьями в журналах и книгами. Другие ограничивающие параметры не устанавливались.

4. В специализированном журнале *Pediatric Nephrology*: “pulse wave velocity”.

5. В системе Google Scholar поиск выполнялся с использованием русских и английских ключевых слов: скорость пульсовой волны, подростки, дети, хроническая болезнь почек; pulse wave velocity, chronic kidney disease, adolescents, children.

6. Поиск релевантных публикаций по спискам литературы осуществлялся только среди отобранных полнотекстовых вариантов статей.

Поиск выполнен в ноябре 2023 года с его последним обновлением и формированием итоговой базы публикаций в январе 2024 года.

Отбор публикаций

Первый этап отбора выполнялся на основании скрининга названий и аннотаций статей, затем осуществлялся анализ их полных текстов. Учитывая, что в результате автоматизированного поиска получены в том числе и нерелевантные публикации, на этапе отбора были итеративно разработаны критерии исключения.

Из общего количества статей, полученных в результате поиска, были исключены следующие публикации: обзоры всех типов, редакционные статьи, консенсусные документы, рекомендации профессиональных медицинских организаций, тезисы докладов конференций; исследования, среди участников которых не было пациентов с ХБП; если не выполнялось определение СПВ; если не было сравнения результатов измерения СПВ с группой здоровых детей или с референтными значениями, принятыми в исследовании; если участниками исследования были не только пациенты с ХБП, но и с другой патологией без разделения участников на подгруппы; если средний возраст группы исследования был более 18 лет; если артериальная жесткость определялась другими методами без измерения СПВ; если в статье не указаны числовые данные измерения СПВ, а только их графическое представление. Исключались также публикации при отсутствии доступа к их полному тексту.

Если в нескольких публикациях анализировалась одна и та же база (когорты) пациентов с одинаковым набором данных, в исследование для анализа включалась только одна статья в соответствии со следующим правилом: если база дополнялась, то включалась последняя публикация с максимальным количеством пациентов или наиболее полным набором искомых данных; если дополнений в базе пациентов не было, то включалась первая оригинальная публикация. Если на базе одного когортного исследования проводился анализ разных подгрупп,

включались все публикации при соответствии их критериям включения.

В результате отбора была сформирована итоговая база публикаций с искомыми сравнительными исследованиями.

Отдельно для ответа на второй уточняющий вопрос из списков литературы публикаций, вошедших в итоговую базу, были отобраны статьи с референтными значениями СПВ, которые использовались в соответствующем исследовании.

Извлечение данных

Структурированная форма для извлечения искомого данных была разработана в программе Microsoft Excel и итеративно адаптирована в процессе пилотного извлечения информации из первых источников.

Данные

Из отобранных публикаций в структурированную форму извлечены следующие данные: название, авторы, год публикации, страна, дизайн научного исследования, особенности определения СПВ, включая метод, прибор, расстояние между исследуемыми точками для расчета СПВ, количество повторных измерений при одном исследовании, характеристика группы исследований (возраст, стадия ХБП, СПВ), характеристика группы контроля (возраст, СПВ), уровень статистической значимости различий СПВ между группами (p).

Разновидность измеренной СПВ (каротидно-фemorальная, каротидно-плечевая, аортальная) определялась в соответствии с участком, на котором выполнялось измерение, вне зависимости от определения, которое использовали авторы. Например, если авторы указывали, что определяли аортальную СПВ, но измерение выполнялось на каротидно-фemorальном участке, то для целей данного систематического исследования СПВ относилась к каротидно-фemorальной.

Методы измерения СПВ (аппланационная тонометрия, осциллометрия, механотрансдукция, ультразвуковая доплерография), а также метод ее расчетной оценки (по данным осциллометрии на плечевой артерии) определялись на основании названия прибора, указанного в публикации, в соответствии с терминологией российских и международных рекомендаций [40, 41].

Повышение СПВ определялось как СПВ \geq 95-го перцентиля [42].

Критическая оценка

Оценка качества отобранных исследований не выполнялась.

Анализ данных и синтез результатов

Для анализа данных применялся рекомендуемый описательно-аналитический подход [39]. Синтез извлеченной информации осуществлялся путем формирования групп, дифференцированных в соответствии с уточняющими вопросами. Итоговые результаты представлены в виде таблиц и текста.

Дополнительно для ответа на второй уточняющий вопрос проводился расчет 95-го перцентиля референтных баз, если перцентильные таблицы СПВ авторами не были опубликованы, а только представлены данные для определения перцентилей LMS методом. Этот расчет выполнялся в программе Microsoft Excel по следующей формуле [43]:

$$95\text{-й перцентиль}(t) = M(t) \times (1 + L(t) \times S(t) \times 1.645)^{1/L(t)},$$

где $L(t)$ — параметр преобразования Бокса-Кокса (λ), который используется для устранения асимметричности распределения исследуемой величины и приближения ее распределения к нормальному, $M(t)$ — медиана (μ), $S(t)$ — коэффициент вариации (σ). Значения $L(t)$, $M(t)$ и $S(t)$, соответствующие определенному возрасту (t) или росту (t) базы

здоровых детей, были установлены авторами анализируемых публикаций и представлены в табличном виде в тексте статей или приложениях к ним.

Определялись медианы анализируемых значений 95-го перцентиля, а также выполнялся статистический анализ различий значений 95-го перцентиля разных референтных таблиц для разных приборов и методов определения СПВ. Для проверки статистической значимости различий использован непараметрический критерий Фридмана. Статистическая обработка результатов выполнена в программе IBM SPSS Statistics. Статистическая значимость различий определялась при $p < 0,05$.

Результаты

Отбор публикаций

На рисунке 1 представлена блок-схема отбора публикаций со сравнительными исследованиями по изучению СПВ у детей и подростков с ХБП.

Кроме 35 статей, представленных на рисунке 1, дополнительно из их списков литературы отобраны 4 статьи с перцентильными таблицами референтных значений СПВ у детей и подростков или таблицами, содержащими параметры LMS для расчета 95-го перцентиля [43–46].

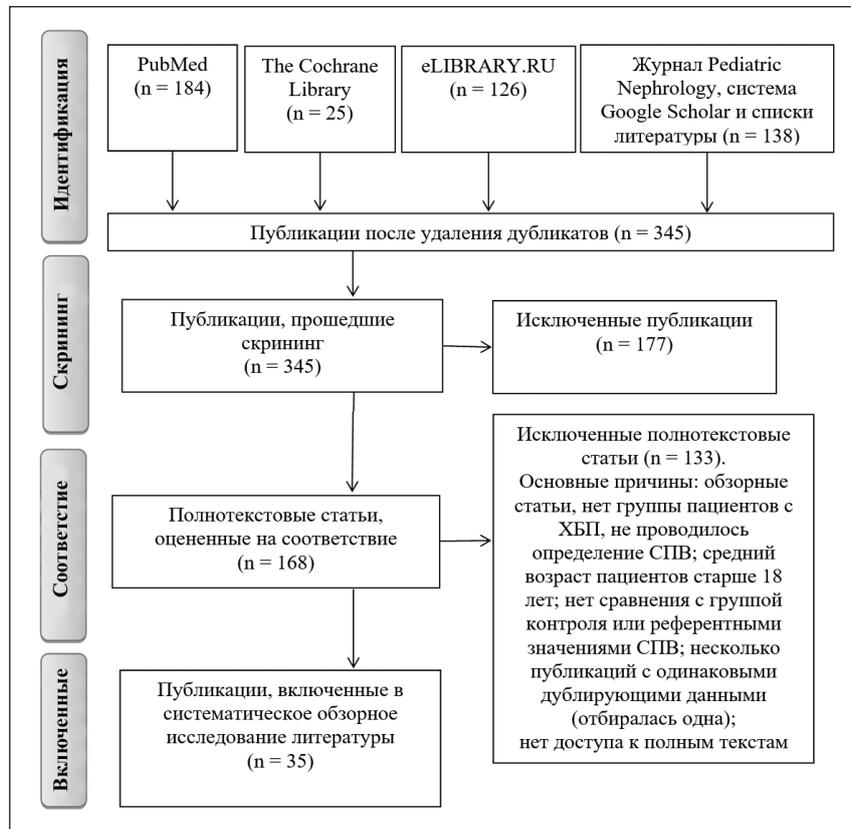


Рисунок 1. Блок-схема поиска и отбора публикаций

Примечание: СПВ — скорость пульсовой волны; ХБП — хроническая болезнь почек.

Характеристика публикаций

Все отобранные публикации были на английском языке. Русских статей, соответствующих критериям включения, идентифицировано не было. Большинство авторов отобранных публикаций было из европейских стран (Табл. 1).

В шести статьях были представлены результаты международных научно-исследовательских проектов [48, 53, 65, 71, 74, 80]. Повышение публикационной активности по этой теме отмечено с 2016 года.

Виды, методы и приборы для определения СПВ

У детей и подростков с ХБП наиболее часто выполнялось непосредственное измерение СПВ, то есть определение времени задержки пульсовой волны при ее исследовании в двух точках с последующим делением расстояния между точками на измеренное время. Посредством измерения определялась одна из трех разновидностей СПВ: каротидно-

феморальная, каротидно-плечевая или аортальная (таблица 2). Только в 2 статьях [73, 75] определялась расчетная СПВ на основании анализа пульсовой волны в одной точке, а именно на плечевой артерии.

Для измерения или расчета СПВ были использованы 9 приборов: SphygmoCor, SphygmoCor XCEL, PulsePen, Complior, Vicorder, PowerVision, SPC-301, Philips, Mobil-O-Graph. Принцип работы перечисленных приборов основан на 4 разных методах определения СПВ: аппланационная тонометрия, механотрансдукция, ультразвуковая доплерография, осциллометрия. Наиболее часто использовались 2 прибора: SphygmoCor (12/35; 34,3%) и Vicorder (11/35; 31,4%).

В большинстве статей (14/35, 40%) указано, что при обследовании ребенка измерение СПВ выполнялось один раз, или количество измерений не было отмечено, что приравнивалось к однократному измерению [47, 51, 53, 58, 60–62, 66–68, 72, 78, 79, 81]. В 7 публикациях описано, что в период одного обследования было выполнено как минимум 2

Таблица 1

**ОБОБЩЕННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОТОБРАННЫХ ПУБЛИКАЦИЙ
СО СРАВНИТЕЛЬНЫМИ ИССЛЕДОВАНИЯМИ**

Характеристика	Количество, абс. (%)	Ссылки
Годы публикаций		
2006–2010	6 (17,1%)	[47–52]
2011–2015	6 (17,1%)	[53–58]
2016–2020	15 (42,9%)	[59–73]
2021–01.2024	8 (22,9%)	[74–81]
Страна первого автора		
Турция	6 (17,1%)	[52, 54, 70–72, 81]
Германия	5 (14,3%)	[47, 59, 65, 77, 80]
Венгрия	4 (11,4%)	[49, 50, 55, 74]
Великобритания	4 (11,4%)	[51, 57, 63, 78]
США	3 (8,6%)	[58, 64, 66]
Польша	3 (8,6%)	[56, 67, 68]
Румыния	2 (5,7%)	[48, 76]
Франция	2 (5,7%)	[60, 61]
Греция	2 (5,7%)	[62, 69]
Бразилия	2 (5,7%)	[73, 75]
Канада	1 (2,9%)	[53]
Словения	1 (2,9%)	[79]
Всего	35 (100%)	

Таблица 2

ОСОБЕННОСТИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СКОРОСТИ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК ПО ДАННЫМ ОПУБЛИКОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

СПВ (измеренная / расчетная)	Метод	Прибор	Количество статей	Ссылки
Каротидно-феморальная	Аппланационная тонометрия	SphygmoCor	10	[47, 48, 56, 60, 61, 63, 64, 67, 68, 79]
		PulsePen	4	[49, 50, 55, 74]
	Механотрансдукция	Complior	1	[62]
	Ультразвуковая доплерография	PowerVision	1	[52]
	Осциллометрия (объемная)	Vicorder	10	[54, 57, 59, 65, 70–72, 77, 78, 80]
	Аппланационная тонометрия + Осциллометрия	SphygmoCor XCEL	1	[69]
Каротидно-плечевая	Аппланационная тонометрия	SphygmoCor	2	[58, 66]
		SPC-301	1	[51]
	Осциллометрия (объемная)	Vicorder	1	[81]
Аортальная	Ультразвуковая доплерография	Philips	1	[76]
		н/д	1	[53]
Расчетная	Осциллометрия (плечевая манжета)	Mobil-O-Graph	2	[73, 75]

Примечание: н/д — нет данных; СПВ — скорость пульсовой волны.

измерения СПВ [48–50, 55, 59, 69, 75], в 13 — сделано трехкратное измерение [52, 54, 56, 57, 63–65, 70, 71, 73, 74, 77, 80], авторы одной публикации указали 5-кратное измерение СПВ [76]. При неоднократном измерении рассчитывалось среднее арифметическое, которое использовалось в дальнейшем анализе.

В отобранных публикациях указано 7 способов определения расстояния между исследуемыми точками при измерении каротидно-феморальной СПВ:

- А = (расстояние от яремной ямки до бедренной артерии) минус (расстояние от яремной ямки до сонной артерии) (n = 7) [48, 56, 64, 67, 68, 74, 77];
- В = (расстояние от сонной артерии до бедренной артерии), умноженное на 0,8 (n = 2) [62, 69];
- С = (расстояние от яремной ямки до пупочной области) плюс (расстояние от пупочной области до манжеты на бедре) минус (расстояние от яремной ямки до сонной артерии) (n = 4) [59, 65, 71, 80];
- D = (расстояние от яремной ямки до сонной артерии) плюс (расстояние от яремной ямки до бедренной артерии) (n = 4) [47, 49, 50, 55];

- E = расстояние от сонной артерии до бедренной артерии (n = 1) [52];
- F = расстояние от яремной ямки до бедренной артерии (n = 2) [57, 70].

В 7 статьях способ определения расстояния между исследуемыми точками при измерении каротидно-феморальной СПВ указан не был [54, 60, 61, 63, 72, 78, 79].

Референтные значения для оценки результатов измерения СПВ

В 23 статьях при оценке СПВ у детей и подростков с ХБП использованы референтные значения, на основании которых определялся перцентиль и/или Z-score для каждого участника. В остальных публикациях (n = 12) было выполнено только сравнение абсолютных значений СПВ с группой контроля.

В таблице 3 представлены 4 статьи с перцентильными таблицами и/или графиками, которые были использованы в качестве референтных авторами отобранных публикаций.

Референтные значения G. S. Reusz и соавторов (2010) были использованы в исследованиях,

Таблица 3
ХАРАКТЕРИСТИКА ПУБЛИКАЦИЙ С РЕФЕРЕНТНЫМИ ЗНАЧЕНИЯМИ СКОРОСТИ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ ДЛЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Авторы, ссылка	Год	Этап разработки			Итоговые перцентили		Количество статей, в которых использованы, абс. (%); n = 23
		СПВ	Прибор	Количество участников	По возрасту (годы)	По росту (см)	
G. S. Reusz и соавт. [43]	2010	Каротидно-феморальная	PulsePen	1008	7–19	М: 120–195 Ж: 115–180	14* (60,9%)
D. Thurn и соавт. [46]	2015	Каротидно-феморальная	Vicorder	1003	6–18	М: 120–190 Ж: 120–180	7 (30,4%)
I. Voges и соавт. [45]	2012	Аортальная МРТ	Philips Achieva	71	0–30	н/д	1 (4,3%)
J. Elmenhorst и соавт. [44]	2015	Расчетная	Mobil-O-Graph	1445	8–21	М: 123–195 Ж: 112–181	1 (4,3%)

Примечание: СПВ — скорость пульсовой волны; н/д — нет данных; М — мужской пол; Ж — женский пол; * — включены публикации [49, 50], в которых указана предварительная версия референтных значений G. S. Reusz и соавт. (2010).

в которых СПВ измерялась приборами PulsePen [49, 50, 55, 74], SphygmoCor [60, 61, 63, 64, 66, 67], SphygmoCor XCEL [69] и Complior [62]; D. Thurn и соавторов (2015) — при измерении приборами Vicorder [59, 65, 71, 77, 78, 80] и SphygmoCor [68]; J. Elmenhorst и соавторов (2015) — при расчетной оценке с использованием прибора Mobil-O-Graph [75]; I. Voges и соавторов (2012) — только при определении СПВ на основании ультразвуковой доплерографии [76]. Однако были исследования, в которых измерение СПВ выполнялось прибором Vicorder, но были использованы несоответствующие референтные значения G. S. Reusz и соавторов (2010) [54, 70].

В большинстве исследований среди тех, в которых оценка СПВ осуществлялась на основании референтных значений, использовались перцентильные таблицы по росту 14/23 (60,9%); в трех — по возрасту [49, 50, 76], включая авторские модификации; в одном — по росту и отдельно по возрасту [64]. Однако в 5 (21,7%) статьях [55, 60, 62, 63, 68] либо не указано, какие именно использовались перцентильные таблицы (по росту или возрасту), или отмечено, что использовались таблицы и по росту, и по возрасту без указания, какие именно. Такие уточнения являются необходимыми, так как до настоящего времени комбинированные таблицы, содержащие перцентили и по росту, и по возрасту, для оценки СПВ не разработаны.

В большинстве публикаций 95-й перцентиль определялся как критерий повышения СПВ. В таблицах 4 и 5 представлены значения 95-го перцентиля референтных данных, полученных разными методами. Показатель указан в зависимости от возраста или роста, отдельно для девочек и мальчиков. Кроме того, отмечены различия между значениями 95-го перцентиля разных референтных таблиц.

Наибольшие референтные значения СПВ были определены при использовании прибора PulsePen. Выявлены статистически значимые различия в обеих половых группах при сравнении значений 95-го перцентиля СПВ для разных приборов ($p < 0,001$). Наибольшая медиана различий была между референтными данными G. S. Reusz и соавторов (2010) [43] (прибор PulsePen) и J. Elmenhorst и соавторов (2015) [44] (прибор Mobil-O-Graph), наименьшая — между G. S. Reusz и соавторов (2010) [43] (прибор PulsePen) и D. Thurn и соавторов (2015) [46] (прибор Vicorder), как среди лиц мужского, так и среди лиц женского пола.

СПВ у детей и подростков с ХБП

В 15 исследованиях (в 16 группах, учитывая, что в одном исследовании было 2 группы пациен-

Таблица 4

**ЗНАЧЕНИЯ 95-ГО ПЕРЦЕНТИЛЯ СКОРОСТИ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ (М/С) ДЛЯ МАЛЬЧИКОВ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА ИЛИ РОСТА С УКАЗАНИЕМ РАЗЛИЧИЙ МЕЖДУ МЕТОДАМИ**

Ссылка	[43] А	[45] В	[46] С	[44] D	р-значение	Различия между			
Метод	Тонометрия, PulsePen	Магнито-резонансная томография	Осциллометрия, Vicorder	Осциллометрия, Mobil-O-Graph		А и В	А и С	А и D	
Возраст, годы	СПВ, м/с				< 0,001	Различия СПВ, м/с			
8	5,5	4,8	5,2	4,5		0,7	0,3	1,0	
9	5,5	4,8	5,3	4,6		0,7	0,2	0,9	
10	5,6	4,8	5,4	4,7		0,8	0,2	0,9	
11	5,8	4,8	5,6	4,8		0,9	0,2	0,9	
12	5,9	4,9	5,7	5,0		1,0	0,2	1,0	
13	6,1	4,9	5,8	5,1		1,2	0,3	1,0	
14	6,3	4,9	5,9	5,3		1,3	0,3	1,0	
15	6,5	5,0	6,1	5,5		1,5	0,4	1,0	
16	6,7	5,0	6,2	5,6		1,7	0,4	1,1	
17	6,9	5,0	6,4	5,7		1,9	0,5	1,2	
18	7,1	5,1	6,6	5,8		2,0	0,5	1,3	
Ме СПВ 8–18 лет	6,1	4,9	5,8	5,1			1,2	0,3	1,0
Рост, см	СПВ, м/с					< 0,001	Различия СПВ, м/с		
125	5,3	–	5,0	4,5	–		0,3	0,8	
130	5,4	–	5,1	4,6	–		0,3	0,8	
135	5,5	–	5,3	4,7	–		0,2	0,8	
140	5,6	–	5,4	4,7	–		0,2	0,9	
145	5,7	–	5,5	4,8	–		0,2	0,9	
150	5,9	–	5,6	4,9	–		0,3	1,0	
155	6,2	–	5,8	5,0	–		0,4	1,2	
160	6,4	–	5,9	5,1	–		0,5	1,3	
165	6,6	–	6,0	5,3	–		0,6	1,3	
170	6,8	–	6,2	5,4		0,6	1,4		

Ссылка	[43] А	[45] В	[46] С	[44] D	р-значение	Различия между		
						А и В	А и С	А и D
Метод	Тонометрия, PulsePen	Магнито-резонансная томография	Осциллометрия, Vicorder	Осциллометрия, Mobil-O-Graph				
175	6,9	–	6,3	5,6	< 0,001	–	0,6	1,4
180	7,0	–	6,4	5,7		–	0,6	1,3
185	7,1	–	6,5	5,8		–	0,6	1,3
190	7,1	–	6,7	5,9		–	0,5	1,2
Me СПВ 125–190 см	6,3	–	5,9	5,1		–	0,4	1,2

Примечание: в таблице указаны не все значения 95-го перцентиля, представленные в публикациях, а только сопоставимые между группами; значения округлены до десятых долей; Me — медиана; р — уровень статистической значимости различий между 4 группами значений 95-го перцентиля (критерий Фридмана).

тов) СПВ определялась только у пациентов с ХБП без группы контроля. В этих исследованиях оценка полученных результатов выполнялась на основании выбранных авторами референтных значений. В таблице 6 представлены следующие данные: основная информация об этих исследованиях, характеристика их участников, результаты измерения/расчета СПВ в виде абсолютного значения (м/с) и Z-score, а также процент пациентов в каждой группе исследования со значением СПВ \geq 95-го перцентиля.

В большинстве исследований (12/15; 80%) среди участников были дети и подростки с ХБП С5, часть из которых была на диализной терапии, и/или пациенты после трансплантации почки. В 14 анализируемых группах (из 13 исследований) указан процент участников, имеющих повышение СПВ \geq 95-го перцентиля. В 2 исследованиях представлено только среднее значение Z-score СПВ.

Доля пациентов (%) с повышением СПВ \geq 95-го перцентиля составила от 1% (в исследовании описан только 1 ребенок с повышением СПВ) до 61,5%. Наибольший процент (61,5%) был в исследовании, в котором применялся прибор Complior. Это было единственное исследование с таким прибором. Повышение СПВ у 40% участников и бо-

лее установлено среди пациентов на гемодиализе (50%) и у детей с АГ на фоне ХБП (48%). Наименьшее количество детей и подростков с повышением СПВ было среди пациентов с нормальным уровнем АД на фоне ХБП разных стадий (1% и 12,1%) [64, 71] и у детей и подростков с ХБП С1-С3, среди которых большинство имели нормальную СКФ (среднее значение СКФ — 109,29 мл/мин/1,73 м²) (11,3%) [68]. В большинстве групп (10/14; 71,4%) повышение СПВ \geq 95-го перцентиля регистрировалось у каждого пятого пациента и чаще.

Среднее значение Z-score указано в 10 анализируемых группах (9 исследований). Среднее значение Z-score \geq 1 было установлено в 5 исследованиях (5/10; 50%), участниками которых были дети и подростки на диализной терапии, пациенты с ХБП С4-С5 (часть из которых была на диализной терапии), с АГ на фоне ХБП, а также дети и подростки после трансплантации почки. Среднее значение Z-score $<$ 1, но \geq 0,5 определено в одном исследовании, участниками которого были дети и подростки после трансплантации почки. Наименьшие значения Z-score (–0,1 и –0,13), которые соответствуют среднему уровню здоровых детей, были установле-

Таблица 5

**ЗНАЧЕНИЯ 95-ГО ПЕРЦЕНТИЛЯ СКОРОСТИ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ (М/С) ДЛЯ ДЕВОЧЕК
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА ИЛИ РОСТА С УКАЗАНИЕМ РАЗЛИЧИЙ МЕЖДУ МЕТОДАМИ**

Ссылка	[43] А	[45] В	[46] С	[44] D		Различия между		
Метод	Тонометрия, PulsePen	Магнито-резонансная томография	Осциллометрия, Vicorder	Осциллометрия, Mobil-O-Graph	р-значение	А и В	А и С	А и D
Возраст, годы	СПВ, м/с				< 0,001	Различия СПВ, м/с		
8	5,4	4,1	5,1	4,6		1,3	0,3	0,8
9	5,5	4,2	5,2	4,7		1,4	0,4	0,9
10	5,7	4,2	5,2	4,8		1,5	0,5	0,9
11	5,8	4,3	5,3	4,9		1,6	0,5	0,9
12	5,9	4,3	5,4	5,0		1,6	0,5	0,9
13	6,0	4,4	5,6	5,1		1,7	0,4	1,0
14	6,1	4,4	5,7	5,1		1,7	0,4	1,0
15	6,2	4,4	5,9	5,1		1,8	0,3	1,1
16	6,3	4,5	6,0	5,2		1,8	0,3	1,2
17	6,5	4,5	6,1	5,2		1,9	0,4	1,3
18	6,7	4,6	6,2	5,2		2,1	0,4	1,4
Me СПВ 8–18 лет	6,0	4,4	5,6	5,1			1,7	0,4
Рост, см	СПВ, м/с				< 0,001	Различия СПВ, м/с		
120	5,2	–	4,9	4,5		–	0,3	0,7
125	5,3	–	5,0	4,5		–	0,3	0,8
130	5,4	–	5,1	4,6		–	0,4	0,8
135	5,6	–	5,2	4,7		–	0,4	0,9
140	5,7	–	5,3	4,7		–	0,4	1,0
145	5,9	–	5,4	4,8		–	0,5	1,1
150	6,0	–	5,5	4,9		–	0,6	1,1
155	6,2	–	5,6	5,0		–	0,6	1,2
160	6,3	–	5,7	5,1		–	0,6	1,2
165	6,5	–	5,8	5,2		–	0,6	1,3

Ссылка	[43] A	[45] B	[46] C	[44] D	p-значение	Различия между		
	Тонометрия, PulsePen	Магнито-резонансная томография	Осциллометрия, Visorder	Осциллометрия, Mobil-O-Graph		A и B	A и C	A и D
170	6,7	–	6,0	5,2	–	0,7	1,4	
175	6,8	–	6,1	5,3	–	0,8	1,5	
180	7,0	–	6,2	5,4	–	0,9	1,6	
Me СПВ 120–180 см	6,0	–	5,5	4,9	–	0,56	1,13	

Примечание: в таблице указаны не все значения 95-го перцентиля, представленные в публикациях, а только сопоставимые между группами; значения округлены до десятых долей; Me — медиана; p — уровень статистической значимости различий между 4 группами значений 95-го перцентиля (критерий Фридмана).

ны в 2 исследованиях, участниками которых были дети и подростки с нормальным уровнем АД на фоне разных стадий ХБП [64, 71].

В 20 исследованиях было выполнено сравнение СПВ между пациентами с ХБП и группой здоровых детей и подростков; в 19 из этих исследований определялась статистическая значимость различий (таблица 7). В 8 публикациях сравнение выполнялось не только по абсолютным значениям, но и по Z-score. Участники 4 исследований были разделены на подгруппы для дополнительного анализа. Таким образом, выполнено сравнение 25 групп исследования с 20 группами контроля. В 17 групп были включены дети с ХБП С5, в том числе на диализной терапии, и/или пациенты после трансплантации почки. Только в 8 группах не было вышеуказанных категорий пациентов.

Более чем в половине случаев 14/25 (56%) установлены статистически значимые различия СПВ между группой пациентов с ХБП и группой здоровых детей. У большинства пациентов на диализной терапии (7/8; 87,5%) СПВ статистически значимо превышала СПВ в группе контроля, за исключением одного исследования, в котором СПВ у подгруппы пациентов на перитонеальном диализе не отличалась от здоровых детей [72]. Среди пациентов после

трансплантации почки повышение СПВ по сравнению со здоровыми детьми было в половине исследований (2/4; 50%). В исследованиях, в которых участниками были пациенты с разными стадиями ХБП, но без ХБП С5, статистически значимые отличия СПВ от группы контроля также установлены в 50% случаев (4/8; 50%).

Крупное европейское когортное исследование (n = 230) с кросс-секционным описанием базовой характеристики участников не выявило клинически значимых отличий СПВ между группой пациентов с ХБП С3-С5 и группой контроля ни по абсолютному значению СПВ, ни по Z-score (медиана СПВ = 4,71 и 4,59 м/с; медиана Z-score = 0,07 и –0,28 соответственно [80]; статистическая значимость различий авторами не определялась).

Авторы другого крупного европейского исследования (n = 188) сравнили СПВ у пациентов с ХБП С1-С5 с группой контроля, сопоставимой по уровню АД, и также не выявили различий [57].

В двух исследованиях [67, 74] авторы не выявили различий между группой исследования и здоровыми детьми по абсолютному значению СПВ, но определили статистически значимые различия Z-score СПВ по росту.

Таблица 6

КРОСС-СЕКЦИОННЫЕ И КОГОРТНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ С ОПРЕДЕЛЕНИЕМ СКОРОСТИ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ
У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК И ЕЕ ОЦЕНКОЙ В СООТВЕТСТВИИ С РЕФЕРЕНТНЫМИ ЗНАЧЕНИЯМИ

Авторы, ссылка	Год	Прибор СПВ	Характеристика группы исследования		Результаты		Доля (%) пациентов с СПВ ≥ 95 -го перцентиля	
			Стадия ХБП; заболевание	n	Возраст*, годы	СПВ*, м/с		Z-score*
E. Kis и соавт. [50]	2009	PulsePen	ХБП С5Д	11	13,8	5,8 \pm 0,94	1,89 \pm 1,36	н/д
O. Cseprekál и соавт. [55]	2014	PulsePen	ХБП С1Т-С3Т	47	15,5	5,69 \pm 0,95	1,15 \pm 1,65	н/д
F. Schaefer и соавт. [65]	2017	Vicorder	ХБП С3-С5	688	12,2	4,9 \pm 0,83	0,33 \pm 1,66	20,1
B. Borchert-Mörlins и соавт. [59]	2017	Vicorder	ХБП С1Т-С5Т	109	13,1	5,0 \pm 0,8	0,5 \pm 1,5	22
J.D. Savant и соавт. [64]	2017	SphygmoCor	ХБП С1-С4	95	15,1	5,0 \pm 0,8	-0,1 \pm 1,1	1#
V. Karava и соавт. [61]	2018	SphygmoCor	ХБП С5Д (ГД)	19	15,2 (Ме)	н/д	н/д	26,3
V. Karava и соавт. [62]	2019	Complior	ХБП С2-С5	26	14 (Ме)	н/д	н/д	61,5
V. Karava и соавт. [60]	2018	SphygmoCor	АДПБ ХБП С1	21	12 (Ме)	н/д	н/д	19
Sh. Shah и соавт. [66]	2019	SphygmoCor	ХБП С5 ГД	22	17	6,9 \pm 1,7	н/д	50
P. Skrzypczuk и соавт. [68]	2019	SphygmoCor	ХБП С1-С3***	80	11,3	4,9 \pm 0,75	0,44 \pm 1,57	11,3
A. Džizova и соавт. [71]	2019	Vicorder	ХБП С3-С5; АГ ХБП С3-С5; норма АД	62 223	11,8 (Ме) 12,6 (Ме)	5,21 (1,0) (Ме) 4,67 (1,0) (Ме)	1,38 \pm 1,94 -0,13 \pm 1,54	48,4 12,1
A. P. Brecheret и соавт. [75]	2022	Mobil-O-Graph	ХБП С2-С5, включая ХБП С5Д	57	11,9 (Ме)	от 4,44 \pm 0,52 до 4,64 \pm 0,49**	н/д	21,1
C. Filip и соавт. [76]	2022	Philips	ХБП С5Д	42	14 (Ме)	4,05 (3,61–4,75) (Ме) ##	н/д	31
A. D. Lalayiannis и соавт. [78]	2022	Vicorder	ХБП С4-С5, включая ХБП С5Д	100	13,8 (Ме)	н/д	1,45 (Ме) (-0,16; 2,57)	37
L. Kohlmeier и соавт. [77]	2024	Vicorder	ХБП С1Т-С4Т	48	13,5	5,6 \pm 0,7	1,15 \pm 1,12	33

Примечание: н/д — нет данных или данные представлены в статье только графически; * — значения представлены в виде среднего или среднего \pm стандартное отклонение, если не указано иное; (Ме) — значения представлены в виде медианы или медианы с третьим квартилем или медианы с интерквартильным размахом; СПВ — скорость пульсовой волны; ХБП — хроническая болезнь почек; АГ — артериальная гипертензия; С1-С5 — категории СКФ (стадии ХБП); ХБП С5Д — ХБП С5 на диализной терапии; ХБП С1Т-С5Т — ХБП С1-С5 после трансплантации почки; ГД — гемодиализ; АДПБ — аутоосомно-доминантная поликистозная болезнь; ** — указаны значения для стадии ХБП С1 и С5 (у пациентов с ХБП С2-С4 были промежуточные значения, между указанными); *** — группа представлена только гломерулярными заболеваниями; # — в статье отмечен только один ребенок со значительным повышением СПВ; ## — указана СПВ только нисходящей аорты.

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ С ОПРЕДЕЛЕНИЕМ СКОРОСТИ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ
У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК И В ГРУППЕ КОНТРОЛЯ

Автор, ссылка	Год	Прибор СПВ	Группа исследования				Группа контроля			p-зна- чение
			Стадия ХБП, заболевание	n	Возраст*, годы	СПВ*, м/с	n	Возраст*, годы	СПВ*, м/с	
A. Covic [48]	2006	SphygmoCor	ХБП С5Д	18	14,1	6,6 ± 1,0	15	12,7	5,4 ± 0,6	0,0001
R.C. Shroff [51]	2007	SPC-301	ХБП С5Д (ГД; ПД)	85	12,6 (ГД) 13,5 (ПД)	8,89 ± 1,9	40	13,2	5,1 ± 1,0	0,03
S. Briese [47]	2008	SphygmoCor	ХБП С2Т**	36	14,0	5,43 ± 0,9	49	13,27	4,68 ± 0,7	< 0,01
O. Cseprekal [49]	2009	PulsePen	ХБП С1Т-С3Т	25	15,1	5,46 (5,12–5,8) ДИ	25#	15,03	4,88 (4,57–5,19) ДИ	< 0,05
						Z 1,01 (0,51–1,52) ДИ			Z 0,07 (–0,168–0,31) ДИ	
I. Dursun [52]	2009	Power Vision	ХБП С5Д	37	14,6	9,41 ± 3,01	18	12,1	6,29 ± 1,39	< 0,05
			ХБП С3-С5	33	10,8	7,69 ± 2,31				
H. Tawadrous [58]	2012	SphygmoCor	ХБП С5Д	15	14,8	9,7 ± 3,0	15	15,9	7,7 ± 0,8	0,004
			ХБП С1Т-С2Т	14	16	8,1 ± 1,0				
M. Alghamdi [53]	2013	н/д	ХБП С2-С5	24	13,9 (Ме)	3,58 (Ме, P) (2,48–5,6)	48	14,0 (Ме)	3,44 (Ме, P) (2,6–5,8)	0,76
			ХБП С5 ПД	20	14,3	5,51 ± 0,68				
I. Makulka ## [56]	2013	SphygmoCor	ХБП С5 ГД	20	15,0	6,07 ± 0,86	26	14,5	4,85 ± 0,62	< 0,05
			ХБП С2-С4	36	14,9	5,53 ± 0,69				
C. Candan [54]	2014	Vicorder	СРНС ХБПС1	37	13,9	5,35 ± 0,65 Z 0,64 ± 0,88	22	13,3	4,81 ± 0,44 Z –0,35 ± 0,51	0,001 < 0,001
M.D. Sinha [57]	2015	Vicorder	ХБП С1-С5	188	11,9	5,3 ± 0,9	38	11,5	5,3 ± 0,8	0,48
M. Taşdemir [70]	2016	Vicorder	ХБП С2	25	11,8	5,01 ± 0,75 Z 0,48 ± 0,97	28	11,0	4,43 ± 1,01 Z –0,26 ± 0,69	0,017 0,002

Автор, ссылка	Год	Прибор СПВ	Группа исследования				Группа контроля				p-значение
			Стадия ХБП, заболевание	n	Возраст*, годы	СПВ*, м/с	n	Возраст*, годы	СПВ*, м/с		
K. Özdemir [72]	2017	Vicorder	ХБП С5 ГД	10	12,8	5,9 ± 0,9	20	11,9	5,12 ± 0,85	0,02	
			ХБП С5 ПД	10	11,4	5,25 ± 0,6					0,72
P. Skrzypczak [67]	2019	SphygmoCor	ХБП С2-С5	38	12,23	4,56 ± 0,86	38	11,79	4,25 ± 0,6	0,109	
					Z -0,37 ± 1,27	Z -1,1 ± 0,99					0,02
M. Marlais [63]	2019	SphygmoCor	АДПБ ХБП С1-С3	47	11 (Me)	5,74 ± 1,0	49	12 (Me)	5,57 ± 0,9	0,46	
					Z 1,21 ± 1	Z 0,78 ± 0,9					0,07
C. Alves [73]	2020	Mobil-O-Graph	НС ХБП С1-С2	38	12,1	4,52 ± 0,28	37	13,3	4,53 ± 0,33	0,919	
S. Stabouli [69]	2020	SphygmoCor XCEL	ХБП С1-С5	33	13 (Me)	6,93 ± 1,11	24	12 (Me)	5,96 ± 1,24	< 0,05	
					Z 2,62 ± 1,92	Z 1,33 ± 0,92					< 0,005
S.C. Tunçay [81]	2021	Vicorder	ХБП С2-С4	50	12,59	7,31 ± 4,34	30	13,21	3,42 ± 3,01	0,03	
R.I. Sugianto [80]	2022	Vicorder	ХБП С3-С5	230	12 (Me)	4,71 (Me) (4,17-5,25)	307	9 (Me)	4,59 (Me) (4,31-4,87)	н/д	
					Z 0,07 (Me) (-0,95; 1,17)	Z -0,28 (Me) (-0,84; 0,39)					
A. Bárczi [74]	2022	PulsePen	ХБП С1Т-С4Т	42	14	5,28 ± 0,71	39	13,7	5,11 ± 0,77	0,55	
					Z 0,6 ± 1,09	Z 0,01 ± 0,92					0,01
M. Močnik [79]	2023	SphygmoCor	ХБП С1-С4	46	16 (Me)	6,1 (Me) (1,6)	33	14 (Me)	6,0 (Me) (1,2)	0,868	

Примечание: * — значения представлены в виде среднего или среднего ± стандартное отклонение, если не указано иное; (Me) — значения представлены в виде медианы или медианы с первым и третьим квартильным размахом; (Me, P) — значения представлены в виде медианы и размаха данных; ДИ — 95% доверительные интервалы; ХБП — хроническая болезнь почек; СПВ — скорость пульсовой волны; АД — артериальная гипертензия; АД — артериальное давление; С1-С5 — категории СКФ (стадии ХБП); ХБП С5Д — ХБП С5 на диализной терапии; ХБП С1Т-С4Т — ХБП С1-С4 после трансплантации почки; ГД — гемодиализ; ПД — перитонеальный диализ; АДПБ — аутосомно-доминантная поликистозная болезнь; НС — нефротический синдром; Z — Z-score СПВ; ** — участниками были пациенты после трансплантации почки со средней СКФ — 75,15 мл/мин/1,73 м² (категория СКФ авторами не указана); # — учитывалась только группа, сопоставимая по возрасту и росту; ## — все значения СПВ в исследовании индексированы в соответствии с ростом (СПВ/рост); p — уровень статистической значимости различий СПВ между группами, указанный авторами в соответствующей публикации.

Обсуждение

Резюме основных результатов

Идентифицировано 35 исследований, в которых выполнено определение СПВ у детей и подростков с ХБП и сравнение полученных результатов с группой контроля или с референтными значениями. Не было ни одной публикации на русском языке, соответствующей критериям включения. Выявлены значительные отличия в используемых методах ($n = 4$), приборах ($n = 9$), методике выполнения, а также используемых референтных значениях ($n = 4$). Установлены статистически значимые различия между данными разных перцентильных таблиц. Среднее значение Z -score СПВ ≥ 1 установлено в половине групп пациентов с ХБП, в которых определялся этот показатель. В большинстве групп (10/14; 71,4%) повышение СПВ ≥ 95 -го перцентиля регистрировалось у каждого пятого пациента и чаще. При сравнении с группой здоровых детей более высокие значения СПВ отмечались у пациентов с ХБП в половине соответствующих исследований (14/25; 56%). Наиболее часто повышение СПВ определялось у детей и подростков с ХБП С5, преимущественно на диализной терапии, у пациентов с АГ, а также после трансплантации почки. Но были публикации, в которых статистической значимости различий между группами по СПВ не выявлено, повышение СПВ ≥ 95 -го перцентиля отмечено только у единичных пациентов, и среднее значение Z -score СПВ у детей и подростков с ХБП соответствовало уровню здоровых детей.

Ограничения исследования

Не выполнялись: публикация протокола и оценка качества включенных исследований. Оба ограничения являются допустимыми в соответствии с рекомендациями по выполнению и публикации результатов систематических обзорных исследований литературы (scoping review) [38, 39].

Обсуждение

Последние годы значительно увеличилось количество приборов для измерения СПВ, а также их модификаций [15]. Шире стали использоваться приборы с определением не только каротидно-феморальной, но и плече-лодыжечной СПВ [82]. При этом валидацию новых приборов предлагается проводить на приборах с той же методикой выполнения [83]. Нет тенденции к стандартизации измерений и однообразию оценок [15]. Проанализированные 4 вида перцентильных таблиц [43–46], разработанных с применением разных приборов, имеют статистически значимые различия между значениями 95-го перцентиля. Использование таких

таблиц не позволяет полноценно обобщать результаты выполненных исследований.

В большинстве проанализированных статей, в которых оценка СПВ выполнялась в соответствии с референтными значениями, использовался Z -score СПВ по росту, однако были исследования, в которых оценка выполнялась в соответствии с возрастом вне зависимости от роста пациентов. Учитывая, что СПВ увеличивается с возрастом [32, 76], является ли рациональным сопоставление СПВ у пациентов с ХБП и низким физическим развитием с нормами для более младших детей, которые имеют тот же рост [76]. Например, если пациент 15 лет имеет рост, соответствующий возрасту 12–13 лет, должен ли он также иметь СПВ на возраст 12–13 лет? По-видимому, рациональна разработка новых таблиц, аналогичных перцентильным таблицам для оценки уровня АД, которые учитывают как рост, так и возраст. То есть для определения повышения СПВ использовать 95-й перцентиль в соответствии с возрастом и перцентилем роста. А до внедрения таких таблиц у пациентов со средним физическим развитием рационально использовать референтные значения по возрасту; при низком — учитывать половое развитие и при задержке полового развития оценивать СПВ по росту. Требуются оригинальные научные исследования для тестирования такого подхода.

Ни в одном исследовании не была указана стадия полового развития у участников исследования. При задержке физического развития и пубертата у пациентов с ХБП формирование групп контроля, сопоставимых по росту, будет рациональным. Но задержка роста при соответствующем возрасте половом развитии будет приводить к получению завышенных результатов у пациентов с ХБП по сравнению группой контроля, если последняя будет сопоставимой по росту без учета стадии пубертата. У подростков с 5-й стадией полового развития по Tanner оценку СПВ, по-видимому, допустимо выполнять только в соответствии с возрастом, учитывая в том числе нормативы для взрослых. На важность оценки полового развития обращено внимание в систематическом обзоре по изучению СПВ у детей и подростков с ожирением [34].

Отсутствие отличий СПВ между пациентами с ХБП и здоровыми детьми в структуре крупных исследований в странах с высоким доходом, возможно, отражает эффективную профилактику ССЗ и рациональную антигипертензивную терапию с достижением целевого уровня АД. В исследовании SKiD [64] пациенты имели нормальную СПВ, однако 78% из них находились на антигипертензивной терапии, с достижением целевого уровня АД,

который соответствовал 50-му перцентилю АД по полу, возрасту и перцентилю роста.

Указанные данные могут свидетельствовать о возможности первичной профилактики повышения СПВ, а также об обратимости изменений сосудистой стенки при адекватном ведении, мониторинге и контроле АД у детей и подростков с ХБП [84].

Российские и международные рекомендации об измерении СПВ в клинической практике

В Российских национальных рекомендациях «Кардиоваскулярная профилактика 2022» отмечено, что для рутинного измерения СПВ в клинической практике необходимо получить доказательства клинической ценности этого метода, что требует проведения рандомизированных контролируемых исследований с использованием СПВ в качестве фактора, определяющего тактику ведения пациентов [17].

В российских клинических рекомендациях по ведению взрослых пациентов с АГ (2020 год) отмечено, что каротидно-фemorальная СПВ > 10 м/с характеризует бессимптомное поражение органов-мишеней и является показателем аортальной жесткости и артериосклероза. А измерение СПВ рекомендовано в качестве дополнительного метода обследования, если полученный результат повлияет на терапевтическую тактику [85].

Эксперты международной организации по изучению АГ у взрослых в рекомендациях 2020 года не предлагают выполнять измерение СПВ в рутинной клинической практике, однако отмечают возможность применения метода у отдельных пациентов по индивидуальным показаниям [86]. В последних европейских рекомендациях 2023 года [87] определение СПВ рекомендовано для выявления поражения органов-мишеней, ассоциированных с АГ, однако как необязательное исследование и только при его доступности.

В педиатрии СПВ как возможный критерий поражения органов-мишеней при АГ у детей и подростков впервые отмечена в рекомендациях Европейского общества АГ в 2016 году [42]. В тех же рекомендациях 95-й перцентиль по возрасту и полу указан как уровень повышения СПВ со ссылками на 3 разных варианта перцентильных таблиц. При этом до получения дополнительной информации измерение СПВ рекомендовалось только при выполнении научных исследований [42]. В актуальных американских рекомендациях по диагностике и лечению АГ у детей 2017 года отмечено, что рутинное исследование структуры и функции сосудистой стенки в настоящее время не может быть рекомендовано для внедрения в рутинную клиническую практику,

учитывая отсутствие доказательств высокого уровня и ограничения выполненных исследований [14]. Аналогичная информация представлена и в российских рекомендациях 2020 года, в которых также обращено внимание на отсутствие общепринятых референтных данных [88]. В 2023 году европейские рекомендации по ведению детей с АГ были обновлены и вошли отдельным разделом в единые европейские рекомендации [87]. Этот раздел включает основные аспекты тактики ведения детей и подростков с АГ, но не содержит информацию об измерении СПВ у педиатрических пациентов [87].

Большинство клинических рекомендаций по ведению пациентов с ХБП, в том числе международные практические рекомендации KDIGO по контролю АД у пациентов с ХБП [89], а также российские клинические рекомендации по ведению ХБП у взрослых [90], не содержат данных о целесообразности определения СПВ у пациентов с ХБП. В российских клинических рекомендациях по ведению ХБП у детей отмечена патогенетическая связь АГ, ХБП и СПВ, но также не представлена информация об измерении СПВ в клинической практике [11].

Но изучение данной темы с разработкой новых рекомендательных документов продолжается. В 2024 году опубликованы рекомендации по валидации устройств для неинвазивного измерения артериальной СПВ [83]. В 2022 году опубликован консенсус экспертов по клиническому применению исследования СПВ в Азии [82]. Выполненные в 2023 году систематический обзор и метаанализ 167 исследований позволили установить референтные значения СПВ международного уровня для использования в разных странах мира [84].

Направления для последующих научных исследований

Остается открытым вопрос о диагностической и прогностической значимости измерения СПВ у детей и подростков с ХБП. Кросс-секционные исследования с ограниченным числом участников не могут дать объективного ответа. Требуются крупные проспективные когортные и рандомизированные контролируемые исследования. Наиболее известные когортные исследования, в том числе по изучению факторов СС риска у детей и подростков с ХБП, проводятся в Европе (4C) и США (CKiD). Опубликованы предварительные их результаты [64, 80].

Представляет интерес мониторинг состояния сосудистой стенки у пациентов с повышением СПВ при нормальном уровне АД, а также эффективность немедикаментозных вмешательств у этой категории пациентов по профилактике развития АГ и ССЗ, что особенно актуально для пациентов с ХБП.

Рационально определять не просто среднее значение СПВ в группах или среднее значение Z-score, а выявлять конкретных детей и подростков с повышением СПВ и представлять их характеристики для поиска факторов, ассоциированных или связанных с повышением этого показателя (например, на основании эпидемиологических наблюдательных исследований типа случай-контроль, с последующим подтверждением результатами когортных исследований).

Если у большинства детей с ХБП С5 отмечается повышение СПВ, а прямой зависимости СПВ от СКФ нет [15, 57], следовательно, множество факторов могут влиять на функциональное состояние сосудистой стенки. Идентификация этих факторов остается приоритетной задачей научных исследований.

Перспективным направлением является дальнейшее изучение ассоциации СПВ с АД у детей и подростков с ХБП [57, 64, 71], в том числе влияние антигипертензивных препаратов на СПВ. Получение доказательств того, что пациенты с ХБП и контролируемой АГ имеют СПВ сопоставимую с СПВ у здоровых детей и подростков [71], открывает дополнительные возможности для мониторинга эффективности антигипертензивной терапии, контроля приверженности к терапии, определения целевого уровня АД, прогнозирования течения АГ, диагностики скрытой (маскированной), в том числе неконтролируемой, АГ. Все перечисленные направления также требуют дальнейших исследований.

Необходимо выполнение российских многоцентровых научно-исследовательских проектов. Такая потребность стала более актуальной после публикации систематического обзора, в котором указано, что в России выявлены наиболее высокие значения СПВ по сравнению с другими странами [84]. Отечественные приборы, в том числе система для объемной сфигмографии VPLab Angio [91], могут стать полноценной альтернативой приборам, которые применяются в зарубежных исследованиях. Использование отечественного оборудования может стать основой для внедрения данного метода в клиническую практику, в том числе для комплексного обследования детей и подростков с ХБП.

Заключение

Выполненное систематическое обзорное исследование литературы позволило обобщить опубликованные данные об особенностях измерения и оценки СПВ у детей и подростков с ХБП. Выявлены значительные различия в методах, приборах, использованных референтных значениях, а также в подборе групп сравнения, что привело к значи-

тельной вариабельности результатов. Большинство детей и подростков с ХБП С5 на диализной терапии имеют повышение СПВ. В отношении пациентов с ХБП С1-С4 выводы неоднозначны. Для формирования научного знания в этой области необходима стандартизация измерения СПВ у детей и подростков, достижение консенсусных решений по оценке полученных результатов с последующим выполнением многоцентровых исследований, в том числе в российской популяции. Несмотря на все ограничения метода, измерение СПВ может стать дополнительной возможностью для оптимизации ведения детей и подростков с ХБП за счет улучшения профилактики и контроля АГ и снижения риска ССЗ в последующие годы, что требует дальнейших научных исследований.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Mensah GA, Fuster V, Murray CJL, Roth GA, Abate YH, Abbasian M et al. Global burden of cardiovascular diseases and risks, 1990–2022. *J Am Coll Cardiol.* 2023;82(25):2350–2473. doi:10.1016/j.jacc.2023.11.007
2. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasi-fard M et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet.* 2020; 396(10258):1204–1222. doi:10.1016/S0140-6736(20)30925-9
3. Martin SS, Aday AW, Almarzooq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL et al. 2024 Heart disease and stroke statistics: a report of US and Global Data from the American Heart Association. *Circulation.* Published online January 24, 2024. doi:10.1161/CIR.0000000000001209
4. Zhou B, Carrillo-Larco RM, Danaei G, Riley LM, Paciorek CJ, Stevens GA et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *The Lancet.* 2021;398(10304):957–980. doi:10.1016/S0140-6736(21)01330-1
5. Schipper HS, de Ferranti S. Cardiovascular risk assessment and management for pediatricians. *Pediatrics.* 2022; 150(6). doi:10.1542/peds.2022-057957
6. Flynn JT. What level of blood pressure is concerning in childhood? *Circ Res.* 2022;130(5):800–808. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.319819
7. Jacobs DR, Woo JG, Sinaiko AR, Daniels SR, Ikonen J, Juonala M et al. Childhood Cardiovascular risk factors and adult cardiovascular events. *New Engl J Med.* 2022;386(20):1877–1888. doi:10.1056/nejmoa2109191
8. Yang L, Magnussen CG, Yang L, Bovet P, Xi B. Elevated blood pressure in childhood or adolescence and cardiovascular outcomes in adulthood: a systematic review. *Hypertension.* 2020;75(4):948–955. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14168
9. Querfeld U. Cardiovascular disease in childhood and adolescence: Lessons from children with chronic kidney disease. *Acta Paediatrica, Int J Paediatrics.* 2021;110(4):1125–1131. doi:10.1111/apa.15630

10. Панкратенко Т. Е., Балашова Н. В., Майорова Е. М., Абасеева Т. Ю., Эмирова Х. М. Кардиоваскулярная болезнь и эндотелиальная дисфункция у детей с хронической болезнью почек. *Клиническая нефрология*. 2017;(2):22–27. Март 20, 2024. Доступно: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29425742> [Pankratenko TE, Balashova NV, Mayorova EM, Abaseyeva TYu, Emirova KhM. Cardiovascular disease and endothelial dysfunction in children with chronic kidney disease. *Klinicheskaya Nefrologiya*. 2017;(2):22–27. March 20, 2024. Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29425742>. In Russian].
11. Союз педиатров России, Творческое объединение детских нефрологов, Российское трансплантологическое общество. Клинические рекомендации «Хроническая болезнь почек». Кодирование по МКБ-10: N18.1, N18.2, N18.3, N18.4, N18.5, N18.9. Возрастная категория: дети; 2022. Март 20, 2024. Доступно: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/713_1 [The Union of Pediatricians of Russia, Creative Association of Pediatric Nephrologists, Russian Transplant Society. Clinical guidelines “Chronic kidney disease”. ICD-10: N18.1, N18.2, N18.3, N18.4, N18.5, N18.9. Age category: Children; 2022. March 20, 2024. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/713_1. In Russian].
12. Flynn JT, Ingelfinger JR, Tammy MB. *Pediatric hypertension*. Fifth Edition.; 2023. doi:10.1007/978-3-031-06231-5
13. Кулакова Е. Н., Настаушева Т. Л. Проблемы определения целевого уровня артериального давления у детей и подростков с хронической болезнью почек. Сборник тезисов XXIV Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии»; 2023:109. Март 20, 2024. Доступно: https://pediatr-russia.ru/information/events/tezisi_2023.pdf [Kulakova EN, Nastausheva TL. Problems in determining target blood pressure levels in children and adolescents with chronic kidney disease. Collection of Abstracts of the XXIV Congress of Pediatricians of Russia with International Participation “Current Problems of Pediatrics” 2023:109. March 20, 2024. Available from: https://pediatr-russia.ru/information/events/tezisi_2023.pdf. In Russian].
14. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2017;140(3). doi:10.1542/PEDS. 2017-1904/38358
15. Azukaitis K, Jankauskiene A, Schaefer F, Shroff R. Pathophysiology and consequences of arterial stiffness in children with chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology*. 2021;36(7):1683–1695. doi:10.1007/s00467-020-04732-y
16. Salvi P. Pulse Waves: How Vascular Hemodynamics Affects Blood Pressure.; 2017. doi:10.1007/978-3-319-40501-8
17. Бойцов С. А., Погосова Н. В., Аншелес А. А., Бадтиева В. А., Балахонова Т. В., Барбараш О. Л. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):119–249. doi:10.15829/1560-4071-2023-5452 [Boyotsov SA, Pogosova NV, Ansheles AA, Badtieva VA, Balakhonova TV, Barbarash OL et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):119–249. doi:10.15829/1560-4071-2023-5452. In Russian].
18. Лаптев Д. Н. Повышение ригидности артериальной стенки у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа и автономной дисфункцией. *Сахарный диабет*. 2015;18(1):94–100. doi:10.14341/DM2015194-100 [Laptev DN. Arterial stiffness and cardiovascular autonomic neuropathy relationship in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2015;18(1):94–100. doi:10.14341/DM2015194-100. In Russian].
19. Галимова Л. Ф., Садыкова Д. И., Слестникова Е. С., Марапов Д. И., Гусева Н. Э., Халиуллина Ч. Д. Артериальная жесткость при семейной гиперхолестеринемии: есть ли риски в детском возрасте? *Педиатрия им. Г. Н. Сперанского*. 2022;101(2):44–49. doi:10.24110/0031-403X-2022-101-2-44-49 [Galimova LF, Sadykova DI, Slastnikova ES, Marapov DI, Guseva NE, Haliullina ChD. Arterial stiffness in familial hypercholesterolemia: are there any risks in childhood? *Pediatria n. a. G. N. Speransky*. 2022; 101(2):44–49. doi:10.24110/0031-403X-2022-101-2-44-49. In Russian].
20. Леонтьева И. В., Ковалев И. А., Школьникова М. А., Исаева Ю. С., Путинцев А. Н., Дудинская Е. Н. и др. Ранняя диагностика повышенной жесткости магистральных сосудов у подростков с функциональной патологией вегетативного генеза. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021;66(3):52–61. doi:10.21508/1027-4065-2021-66-3-52-61 [Leontyeva IV, Kovalev IA, Shkolnikova MA, Isayeva YuS, Putintsev AN, Dudinskaya EN, et al. Early diagnosis of increased stiffness of great vessels in adolescents with functional pathology of vegetative genesis. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2021;66(3):52–61. doi:10.21508/1027-4065-2021-66-3-52-61. In Russian].
21. Полунина Д. А., Строкова Т. В., Багаева М. Э., Матинян И. А., Васильев П. А., Семенова Н. А. Маркеры-предикторы развития сердечно-сосудистых осложнений у детей с семейной гиперхолестеринемией. *Вопросы диетологии*. 2022;12(3):28–37. doi:10.20953/2224-5448-2022-3-28-37 [Polunina DA, Strokova TV, Bagaeva ME, Matinyan IA, Vasiluev PA, Semenova NA. Predictive markers of cardiovascular diseases in children with familial hypercholesterolemia. *Voprosy dietologii = Nutrition*. 2022; 12(3):28–37. doi:10.20953/2224-5448-2022-3-28-37. In Russian].
22. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness. a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(13):1318–1327. doi:10.1016/j.jacc.2009.10.061
23. Zhong Q, Hu MJ, Cui YJ, Liang L, Zhou MM, Yang YW et al. Carotid-femoral pulse wave velocity in the prediction of cardiovascular events and mortality: an updated systematic review and meta-analysis. *Angiology*. 2018;69(7):617–629. doi:10.1177/0003319717742544
24. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: An individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(7):636–646. doi:10.1016/j.jacc.2013.09.063
25. Sequí-Domínguez I, Cavero-Redondo I, Álvarez-Bueno C, Pozuelo-Carrascosa DP, de Arenas-Arroyo SN, Martínez-Vizcaíno V. Accuracy of pulse wave velocity predicting cardiovascular and all-cause mortality. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2020;9(7):1–13. doi:10.3390/jcm9072080
26. Kouis P, Kousios A, Kanari A, Kleopa D, Papatheodorou SI, Panayiotou AG. Association of non-invasive measures of subclinical atherosclerosis and arterial stiffness with mortality and major cardiovascular events in chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Clin Kidney J*. 2020;13(5):842–854. doi:10.1093/CKJ/SFZ095
27. Cecelja M, Chowienczyk P. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: A systematic review. *Hypertension*. 2009;54(6):1328–1336. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.137653
28. Liu J, Wu J. The pathogenesis and impact of arterial stiffening in hypertension: The 2023 John H. Laragh research award. *Am J Hypertens*. Published online January 12, 2024. doi:10.1093/ajh/hpae006

29. Cecelja M, Keehn L, Ye L, Spector TD, Hughes AD, Chowieńczyk P. Genetic aetiology of blood pressure relates to aortic stiffness with bi-directional causality: Evidence from heritability, blood pressure polymorphisms, and Mendelian randomization. *Eur Heart J*. 2020;41(35). doi:10.1093/eurheartj/ehaa238
30. Li Y, Haseler E, McNally R, Sinha MD, Chowieńczyk PJ. A meta-analysis of the haemodynamics of primary hypertension in children and adults. *J Hypertens*. 2023;41(2):212–219. doi:10.1097/HJH.0000000000003326
31. Chung J, Robinson CH, Yu A, Bamhray AA, Ewusie JE, Sanger S et al. Risk of target organ damage in children with primary ambulatory hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2023;80(6):1183–1196. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.20190
32. Stoner L, Kucharska-Newton A, Meyer ML. Cardio-metabolic health and carotid-femoral pulse wave velocity in children: a systematic review and meta-regression. *J Pediatrics*. 2020;218:98–105.e3. doi:10.1016/j.jpeds.2019.10.065
33. Cote AT, Phillips AA, Harris KC, Sandor GGS, Panagiotopoulos C, Devlin AM. Obesity and arterial stiffness in children: Systematic review and meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(4):1038–1044. doi:10.1161/ATVBAHA.114.305062
34. Hudson LD, Rapala A, Khan T, Williams B, Viner RM. Evidence for contemporary arterial stiffening in obese children and adolescents using pulse wave velocity: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2015;241(2):376–386. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.014
35. Vidi SR. Role of hypertension in progression of chronic kidney disease in children. *Curr Opin Pediatr*. 2018;30(2):247–251. doi:10.1097/MOP.0000000000000595
36. Shroff R. Reducing the burden of cardiovascular disease in children with chronic kidney disease: prevention vs. damage limitation. *Pediatric Nephrology*. 2021;36:2537–2544. doi:10.1007/s00467-021-05102-y/Published
37. Wilson AC, Flynn JT. Blood pressure in children with chronic kidney disease: lessons learned from the Chronic Kidney Disease in Children Cohort Study. *Pediatric Nephrology*. 2020;35:1203–1209. doi:10.1007/s00467-019-04288-6
38. Кулакова Е. Н., Настаушева Т. Л., Кондратьева И. В. Систематическое обзорное исследование литературы по методологии scoping review: история, теория и практика. Вопросы современной педиатрии. 2021;20(3):210–222. doi:10.15690/VSP.V20I3/2271 [Kulakova EN, Nastaushcheva TL, Kondratjeva IV. Scoping Review Methodology: History, Theory and Practice. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii = Current Pediatrics*. 2021;20(3):210–222. doi: 10.15690/vsp.v20i3/2271. In Russian].
39. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation. *Ann Intern Med*. 2018;169(7):467–473. doi:10.7326/M18-0850
40. Townsend RR, Wilkinon IB, Schiffrin EL, Avolio AP, Chirinos JA, Cockcroft JR et al. Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2015;66(3):698–722. doi:10.1161/HYP.000000000000033/-/DC1
41. Васюк Ю. А., Иванова С. В., Школьник Е. Л., Котовская Ю. В., Милагин В. А., Олейников В. Э. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(2):4–19. doi:10.15829/1728-8800-2016-2-4-19 [Vasyuk YuA, Ivanova SV, Shkolnik EL, Kotovskaya YuV, Milyagin VA, Oleynikov VE, et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(2):4–19. doi:10.15829/1728-8800-2016-2-4-19. In Russian].
42. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens*. 2016;34(10):1887–1920. doi:10.1097/HJH.0000000000001039
43. Reusz GS, Cseprekal O, Temmar M, Kis E, Cherif AB, Thaleb A et al. Reference values of pulse wave velocity in healthy children and teenagers. *Hypertension*. 2010;56(2):217–224. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.152686
44. Elmenhorst J, Hulpke-Wette M, Barta C, Dalla Pozza R, Springer S, Oberhoffer R. Percentiles for central blood pressure and pulse wave velocity in children and adolescents recorded with an oscillometric device. *Atherosclerosis*. 2015;238(1):9–16. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.11.005
45. Voges I, Jerosch-Herold M, Hedderich J, Pardun E, Hart C, Gabbert DD et al. Normal values of aortic dimensions, distensibility, and pulse wave velocity in children and young adults: a cross-sectional study. *J Cardiovasc Magn Res*. 2012;14(1):41. doi:10.1186/1532-429X-14-77
46. Thurn D, Doyon A, Sözeri B, Bayazit AK, Canpolat N, Duzova A et al. Aortic pulse wave velocity in healthy children and adolescents: reference values for the Vicorder device and modifying factors. *Am J Hypertens*. 2015;28(12):1480–1488. doi:10.1093/ajh/hpv048
47. Briese S, Claus M, Querefeld U. Arterial stiffness in children after renal transplantation. *Pediatric Nephrol*. 2008;23(12):2241–2245. doi:10.1007/s00467-008-0894-y
48. Covic A, Mardare N, Gusbeth-Tatomir P, Brumar O, Gavrilovici C, Munteanu M et al. Increased arterial stiffness in children on haemodialysis. *Nephrol Dialys Transplant*. 2006;21(3):729–735. doi:10.1093/ndt/gfi196
49. Cseprekál O, Kis É, Schäffer P, Othmane TEH, Fekete morozova.ravilya@yandex.ru BC, Vannay Á et al. Pulse wave velocity in children following renal transplantation. *Nephrol Dialys Transplant*. 2009;24(1):309–315. doi:10.1093/ndt/gfn494
50. Kis É, Cseprekál O, Bíró E, Kelen K, Ferenczi D, Kerti A, et al. Effects of bone and mineral metabolism on arterial elasticity in chronic renal failure. *Pediatric Nephrol*. 2009;24(12):2413–2420. doi:10.1007/s00467-009-1292-9
51. Shroff RC, Donald AE, Hiorns MP, Watson A, Feather S, Milford D et al. Mineral metabolism and vascular damage in children on dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(11):2996–3003. doi:10.1681/ASN.2006121397
52. Dursun I, Poyrazoglu HM, Gunduz Z, Ulger H, Yýkýlmaz A, Dusunsel R et al. The relationship between circulating endothelial microparticles and arterial stiffness and atherosclerosis in children with chronic kidney disease. *Nephrol Dialys Transplant*. 2009;24(8):2511–2518. doi:10.1093/ndt/gfp066
53. Alghamdi M, De Souza AM, White CT, Potts MT, Warady BA, Furth SL et al. Echo-doppler assessment of the biophysical properties of the aorta in children with chronic kidney disease. *Pediatr Cardiol*. 2013;34(5):1218–1225. doi:10.1007/s00246-013-0632-5
54. Candan C, Canpolat N, Gökalp S, Yildiz N, Turhan P, Taşdemir M et al. Subclinical cardiovascular disease and its association with risk factors in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrol*. 2014;29(1):95–102. doi:10.1007/s00467-013-2608-3
55. Cseprekál O, Kis E, Dégi AA, Kerti A, Szabó AJ, Reusz GS. Bone metabolism and arterial stiffness after renal transplantation. *Kidney Blood Press Res*. 2014;39(6):507–515. doi:10.1159/000368461
56. Makulska I, Szczepańska M, Drozd D, Polak-Jonkisz D, Zwolińska D. Skin autofluorescence as a marker of cardiovascular risk in children with chronic kidney disease. *Pediatric Nephrol*. 2013;28(1):121–128. doi:10.1007/s00467-012-2280-z

57. Sinha MD, Keehn L, Milne L, Sofocleous P, Chowienzyk PJ. Decreased arterial elasticity in children with nondialysis chronic kidney disease is related to blood pressure and not to glomerular filtration rate. *Hypertension*. 2015;66(4):809–815. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05516
58. Tawadrous H, Kamran H, Saliccioli L, Schoeneman MJ, Lazar J. Evaluation of arterial structure and function in pediatric patients with end-stage renal disease on dialysis and after renal transplantation. *Pediatr Transplant*. 2012;16(5):480–485. doi:10.1111/j.1399-3046.2012.01721.x
59. Borchert-Mörlins B, Thurn D, Schmidt BMW, Büscher AK, Oh J, Kier T et al. Factors associated with cardiovascular target organ damage in children after renal transplantation. *Pediatric Nephrol*. 2017;32(11):2143–2154. doi:10.1007/s00467-017-3771-8
60. Karava V, Benzouid C, Hogan J, Dossier C, Denjean AP, Deschênes G. Early cardiovascular manifestations in children and adolescents with autosomal dominant polycystic kidney disease: a single center study. *Pediatric Nephrol*. 2018;33(9):1513–1521. doi:10.1007/s00467-018-3964-9
61. Karava V, Benzouid C, Kwon T, Macher MA, Deschênes G, Hogan J. Interdialytic weight gain and vasculopathy in children on hemodialysis: a single center study. *Pediatric Nephrol*. 2018;33(12):2329–2336. doi:10.1007/s00467-018-4026-z
62. Karava V, Printza N, Dotis J, Demertzi D, Antza C, Kotsis V et al. Body composition and arterial stiffness in pediatric patients with chronic kidney disease. *Pediatric Nephrol*. Published online 2019. doi:10.1007/s00467-019-04224-8
63. Marlais M, Rajalingam S, Gu H, Savis A, Sinha MD, Winyard PJ. Central blood pressure and measures of early vascular disease in children with ADPKD. *Pediatric Nephrol*. 2019;34:1791–1797. doi:10.1007/s00467-019-04287-7/Published
64. Savant JD, Betoko A, Meyers KEC, Mitsnefes M, Flynn JT, Townsend RR et al. Vascular stiffness in children with chronic kidney disease. *Hypertension*. 2017;69(5):863–869. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07653
65. Schaefer F, Doyon A, Azukaitis K, Bayazit A, Canpolat N, Duzova A et al. Cardiovascular phenotypes in children with CKD: The 4C study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(1):19–28. doi:10.2215/CJN.01090216
66. Shah S, Swartz S, Campbell J, Srivaths PR. Ambulatory blood pressures and central blood pressures are associated with cardiovascular morbidity in adolescent and young adult patients receiving chronic hemodialysis. *Pediatric Nephrol*. 2019;34(7):1261–1268. doi:10.1007/s00467-019-04208-8
67. Skrzypczyk P, Okarska-Napierała M, Stelmaszczyk-Emmel A, Górska E, Pańczyk-Tomaszewska M. Renalase in children with chronic kidney disease. *Biomarkers*. 2019;24(7):638–644. doi:10.1080/1354750X.2019.1642957
68. Skrzypczyk P, Przychodzień J, Mizerska-Wasiak M, Kuźma-Mroczkowska E, Stelmaszczyk-Emmel A, Górska E, et al. Asymmetric dimethylarginine is not a marker of arterial damage in children with glomerular kidney diseases. *Central Eur J Immunol*. 2019;44(4):370–379. doi:10.5114/ceji.2019.92788
69. Stabouli S, Kotsis V, Maliachova O, Printza N, Chainoglou A, Christoforidis A, et al. Matrix metalloproteinase –2, –9 and arterial stiffness in children and adolescents: The role of chronic kidney disease, diabetes, and hypertension. *Int J Cardiol Hypertens*. 2020;4. doi:10.1016/j.ijchy.2020.100025
70. Taşdemir M, Eroğlu AG, Canpolat N, Konukoğlu D, Ağbaş A, Sevim MD, et al. Cardiovascular alterations do exist in children with stage-2 chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 2016;20(6):926–933. doi:10.1007/s10157-016-1234-3
71. Düzova A, Karabay Bayazit A, Canpolat N, Niemirska A, Kaplan Bulut I, Azukaitis K et al. Isolated nocturnal and isolated daytime hypertension associate with altered cardiovascular morphology and function in children with chronic kidney disease: Findings from the Cardiovascular Comorbidity in Children with Chronic Kidney Disease study. *J Hypertens*. 2019;37(11):2247–2255. doi:10.1097/HJH.0000000000002160
72. Ozdemir K, Yilmaz E, Dincel N, Bozabali S, Apaydin S, Gun ZH et al. Association of clearance of middle- and large-molecular-weight substance with arterial stiffness and left ventricular mass in children receiving renal replacement therapy. *Minerva Pediatr*. 2017;69(6):495–502. doi:10.23736/S0026-4946.16.04253-5
73. Alves C, Pinho JF, dos Santos LM, Magalhães G, da Silva JM, Fontes FL et al. Augmentation index, a predictor of cardiovascular events, is increased in children and adolescents with primary nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrol*. 2020;35(5):815–827. doi:10.1007/s00467-019-04434-0
74. Bárczi A, Lakatos BK, Szilágyi M, Kis É, Cseprekál O, Fábrián A, et al. Subclinical cardiac dysfunction in pediatric kidney transplant recipients identified by speckle-tracking echocardiography. *Pediatric Nephrol*. Published online 2022. doi:10.1007/s00467-022-05422-7
75. Brecheret AP, Abreu ALCS, Lopes R, Fonseca FAH, Solé D, Andrade MC de. Evaluation of pulse wave velocity and central systolic blood pressure in children and adolescents with chronic kidney disease. *Einstein (Sao Paulo)*. 2022;20:eAO6758. doi:10.31744/einstein_journal/2022AO6758
76. Filip C, Cirstoveanu C, Bizubac M, Berghea EC, Căpitănescu A, Bălgrădean M et al. Pulse (ESRD). *Diagnostics*. 2022;12(1). doi:10.3390/diagnostics12010071
77. Kohlmeier L, von der Born J, Lehmann E, Fröde K, Grabitz C, Greiner AS et al. Physical activity and its impact on cardiovascular health in pediatric kidney transplant recipients. *Pediatric Nephrol*. Published online 2023. doi:10.1007/s00467-023-06248-7
78. Lalayiannis AD, Ferro CJ, Wheeler DC, Duncan ND, Smith C, Popoola J, et al. The burden of subclinical cardiovascular disease in children and young adults with chronic kidney disease and on dialysis. *Clin Kidney J*. 2022;15(2):287–294. doi:10.1093/cjkj/sfab168
79. Močnik M, Golob Jančič S, Marčun Varda N. Liver and kidney ultrasound elastography in children and young adults with hypertension or chronic kidney disease. *Pediatric Nephrol*. 2023;38(10):3379–3387. doi:10.1007/s00467-023-05984-0
80. Sugianto RI, Memaran N, Schmidt BMW, Doyon A, Thurn-Valsassina D, Alpay H et al. Findings from 4C-T Study demonstrate an increased cardiovascular burden in girls with end stage kidney disease and kidney transplantation. *Kidney Int*. 2022;101(3):585–596. doi:10.1016/j.kint.2021.11.032
81. Tunçay S, Doğan E, Hakverdi G, Tutar Z, Mir S. Interleukin-8 is increased in chronic kidney disease in children, but not related to cardiovascular disease. *Braz J Nephrol*. 2021;43(3):359–364. doi:10.1590/2175-8239-JBN-2020-0225
82. Park JB, Sharman JE, Li Y, Munakata M, Shirai K, Chen CH et al. Expert consensus on the clinical use of pulse wave velocity in Asia. *Pulse*. 2022;10(1–4):1–18. doi:10.1159/000528208
83. Spronck B, Terentes-Printzios D, Avolio AP, Boutouyrie P, Guala A, Jerončić A et al. 2024 Recommendations for validation of noninvasive arterial pulse wave velocity measurement devices. *Hypertension*. 2024;81(1):183–192. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21618
84. Lu Y, Kiechl SJ, Wang J, Xu Q, Kiechl S, Pechlaner R et al. Global distributions of age- and sex-related arterial stiffness: systematic review and meta-analysis of 167 studies with 509,743 participants. *EBioMedicine*. 2023;92. doi:10.1016/j.ebiom.2023.104619
85. Общероссийская общественная организация «Российское кардиологическое общество». Клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у взрослых». Кодирование

по МКБ-10: I10, I11, I12, I13, I15; 2020. Март 20, 2024. Доступно: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/62_2 [The all-Russian non-governmental organization “Russian Society of Cardiology”. Clinical guidelines “Arterial Hypertension in Adults”. ICD-10: I10, I11, I12, I13, I15; 2020. March 20, 2024. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/62_2 In Russian].

86. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75(6):1334–1357. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026

87. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2023;41(12). doi:10.1097/hjh.0000000000003480

88. Александров А. А., Кисляк О. А., Леонтьева И. В. Российское медицинское общество по артериальной гипертонии «Ассоциация детских кардиологов России». Клинические рекомендации «Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков». Системные гипертензии. 2020;17(2):7–35. doi:10.26442/2075082X.2020.2.200126 [Aleksandrov AA, Kisliak OA, Leontyeva IV. Clinical guidelines on arterial hypertension diagnosis, treatment and prevention in children and adolescents. *Systemic Hypertension*. 2020;17(2):7–35. doi:10.26442/2075082X.2020.2.200126. In Russian].

89. Cheung AK, Chang TI, Cushman WC, Furth SL, Hou FF, Ix JH, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2021;99(3): S1–S87. doi:10.1016/j.kint.2020.11.003/ATTACHMENT/F431878B-95B5-4839-B871-E9587652AE0A/MMC1.PDF

90. Ассоциация нефрологов. Клинические рекомендации «Хроническая болезнь почек (ХБП)». Кодирование по МКБ-10 N8.1, N8.2, N8.3, N8.4, N8.5, N8.9. Возрастная группа: взрослые; 2021. Март 20, 2024. Доступно: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/469_2 [Nephrology association. Clinical guidelines “Chronic kidney disease (CKD)”. ICD-10: N8.1, N8.2, N8.3, N8.4, N8.5, N8.9. Age category: Adults; 2021. March 20, 2024. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/469_2. In Russian].

91. Патент на промышленный образец № 129824 Российская Федерация. Система для объемной сфигмографии BPLab angio. № 2021504511. заявл. 08.09.2021. опубл. 15.03.2022. П. В. Телегин; заявитель Общество с ограниченной ответственностью «Петр Телегин». Март 20, 2024. Доступно: <https://elibrary.ru/item.asp?id=48139822> [Industrial design patent No. 129824 Russian Federation. System for volumetric sphygmography BPLab angio. No. 2021504511. application. 08.09.2021. publ. 15.03.2022. PV Telegin; applicant Limited Liability Company “Petr Telegin”. March 20, 2024. Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=48139822>. In Russian].

Информация об авторах

Кулакова Елена Николаевна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России; ORCID: 0000-0001-9880-1188, e-mail: elena.n.kulakova@mail.ru;

Кондратьева Инна Владиславовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России; ORCID: 0000-0002-7564-0382, e-mail: innakondrateva6121@gmail.com;

Настаушева Татьяна Леонидовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России; ORCID: 0000-0001-6096-1784, e-mail: nastat53@mail.ru.

Author information

Elena N. Kulakova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Pediatrics, N. N. Burdenko Voronezh State Medical University; ORCID: 0000-0001-9880-1188, e-mail: elena.n.kulakova@mail.ru;

Inna V. Kondratjeva, MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Pediatrics, N. N. Burdenko Voronezh State Medical University; ORCID: 0000-0002-7564-0382, e-mail: innakondrateva6121@gmail.com;

Tatjana L. Nastausheva, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Hospital Pediatrics, N. N. Burdenko Voronezh State Medical University; ORCID: 0000-0001-6096-1784, e-mail: nastat53@mail.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 611.018.21:616-008.9



Фактор роста фибробластов 21: новое звено в развитии и коррекции метаболических нарушений

**А. А. Михайлова, М. В. Шарыпова,
А. В. Симаненкова, Ю. В. Чебуркин,
О. С. Фукс, Н. В. Тимкина, В. А. Дячук, Т. Л. Каронова**
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:
Михайлова Арина Алексеевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: armikhaylova@yandex.ru

Статья поступила в редакцию
03.07.24 и принята к печати 20.09.24.

Резюме

В последние годы фактор роста фибробластов 21 (fibroblast growth factor 21, FGF21) привлекает все большее научное внимание как метаболический регулятор. Он участвует в формировании чувствительности тканей к инсулину, оказывает благоприятное влияние на углеводный и липидный обмен, а также обладает антигипергликемическими и гиполипидемическими свойствами. Повышение уровня FGF21 выявлено у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, ожирением, неалкогольной жировой болезнью печени и рядом других заболеваний. Это может свидетельствовать как о резистентности к FGF21, так и о компенсаторном ответе на метаболический стресс. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что FGF21 может рассматриваться как маркер ряда метаболических нарушений, а также как потенциальный лекарственный препарат для лечения социально значимых заболеваний. **Цель** данного обзора — обобщить данные, посвященные изучению диагностической и потенциальной терапевтической роли FGF21 в отношении метаболических нарушений.

Ключевые слова: фактор роста фибробластов 21, FGF21, ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистые заболевания, метаболические нарушения

Для цитирования: Михайлова А. А., Шарыпова М. В., Симаненкова А. В., Чебуркин Ю. В., Фукс О. С., Тимкина Н. В., Дячук В. А., Каронова Т. Л. Фактор роста фибробластов 21: новое звено в развитии и коррекции метаболических нарушений. Артериальная гипертензия. 2024;30(5):441–450. doi:10.18705/1607-419X-2024-2455. EDN: AEKLUB

Fibroblast growth factor 21: a novel link in the development and treatment of metabolic disorders

A. A. Mikhaylova, M. V. Sharypova,
A. V. Simanenкова, Y. V. Cheburkin,
O. S. Fuks, N. V. Timkina, V. A. Dyachuk, T. L. Karonova
Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Arina A. Mikhaylova,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov str., St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: armikhaylova@yandex.ru

Received 3 July 2024;
accepted 20 September 2024.

Abstract

In recent years, fibroblast growth factor 21 (FGF21) has garnered increasing attention as a metabolic regulator. It plays a role in the development of tissue insulin sensitivity, exerts beneficial effects on carbohydrate and lipid metabolism, and exhibits antihyperglycemic and antilipidemic properties. Elevated FGF21 levels have been observed in patients with type 2 diabetes, obesity, non-alcoholic fatty liver disease, and a range of other conditions. This may indicate either resistance to FGF21 or a compensatory response to metabolic stress. Evidence suggests that FGF21 can be considered both a marker of several metabolic disorders and a potential therapeutic agent for the treatment of significant societal health issues. **Objective.** The objective of this review is to summarize the data published to date in the literature, including meta-analyses, reviews, and original studies, focusing on the diagnostic and potential therapeutic role of FGF21 in metabolic disorders.

Key words: fibroblast growth factor 21, FGF21, obesity, non-alcoholic fatty liver disease, type 2 diabetes, cardiovascular disease, metabolic disorders

For citation: Mikhaylova AA, Sharypova MV, Simanenкова AV, Cheburkin YV, Fuks OS, Timkina NV, Dyachuk VA, Karonova TL. Fibroblast growth factor 21: a novel link in the development and treatment of metabolic disorders. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2024;30(5):441–450. doi:10.18705/1607-419X-2024-2455. EDN: AEKLUB

Введение

Факторы роста фибробластов (FGF) представляют собой сигнальные белки с разнообразными функциями в клеточном развитии, восстановлении и метаболизме. На сегодняшний день известно о двадцати двух структурно родственными факторами роста, которые условно подразделяются на три отдельные группы в зависимости от механизмов действия, а именно: интракринное, паракринное/аутокринное и эндокринное подсемейство FGF. Данные факторы роста преимущественно связаны с регуляцией метаболической активности клеток, к примеру, гомеостаз липидов, глюкозы, энергии, желчных кислот и минерального обмена [1].

Известно, что к подсемейству гормоноподобных или эндокринных FGF принадлежат такие сигнальные молекулы, как FGF19, FGF21 и FGF23. На сегодняшний день хорошо известна роль FGF23, участвующего в регуляции кальций-фосфорного обмена, в то время как другие представители эндокринного подсемейства, FGF19 и FGF21, ассоциированы с метаболическими нарушениями. С момента открытия FGF21 рассматривался как метаболический регулятор [2], ключевые этапы изучения которого представлены на рисунке 1.

Источники синтеза FGF21 и потенциальные механизмы их регуляции

Как уже было отмечено, первые упоминания об открытии FGF21 появились в 2000 году, когда на животных моделях была выявлена экспрессия соответствующей мРНК. Так, у мышей наибольшая концентрация мРНК FGF21 наблюдалась в печени, а более низкие ее значения определялись в тимусе. Исследователи также идентифицировали ДНК в печени и тимусе человека [3].

В течение следующих лет было установлено, что экспрессия гена FGF21 в печени регулируется альфа- и гамма-рецепторами, активируемыми пероксисомным пролифератором альфа (PPAR α , peroxisome proliferator-activated receptor alpha) [4] и глюкагон-стимулируемой протеинкиназой А (РКА, protein kinase A) [5]. Дополнительно была выявлена глюкозо-опосредованная активация белка, связывающего элементы углеводного ответа (ChREBP, carbohydrate-responsive element-binding protein), который также участвует в стимуляции экспрессии гена FGF21 в адипоцитах [1, 6].

На сегодняшний день ключевым источником синтеза эндогенного FGF21 считается печень, где его продукция преимущественно стимулируется такими факторами, как голод или, напротив, избыточное поступление пищи, богатой углеводами и жи-

рами, а также некоторыми лекарственными препаратами, например, агонистами ядерных рецепторов PPAR γ . Предполагается, что синтез FGF21 именно гепатоцитами обеспечивает его попадание в системный кровоток и реализацию эндокринных эффектов [7]. Как и гепатоциты, миоциты и кардиомиоциты также способны к синтезу циркулирующего FGF21, причем его секреция усиливается при физической активности, голодании, а также при таких патологических состояниях, как сердечная недостаточность и ишемическая болезнь сердца [8, 9]. На фоне голодания, напротив, отмечается снижение синтеза FGF21 в бета-клетках, ответственных за секрецию инсулина, причем секреторируемый FGF21 обладает в большей степени паракринным или аутокринным воздействием [10, 11].

Кроме того, на сегодняшний день научный и практический интерес также представляет изучение функционального значения FGF21, синтезируемого в бурой жировой ткани. Результаты исследований показывают, что синтез эндогенного FGF21, индуцируемый холодным или симпатомиметическим влиянием, может способствовать повышению активности митохондрий и стимулировать расщепление жиров, обеспечивая термогенез [12]. В то же время FGF21, продуцируемый белой жировой тканью, так же, как под воздействием холо-

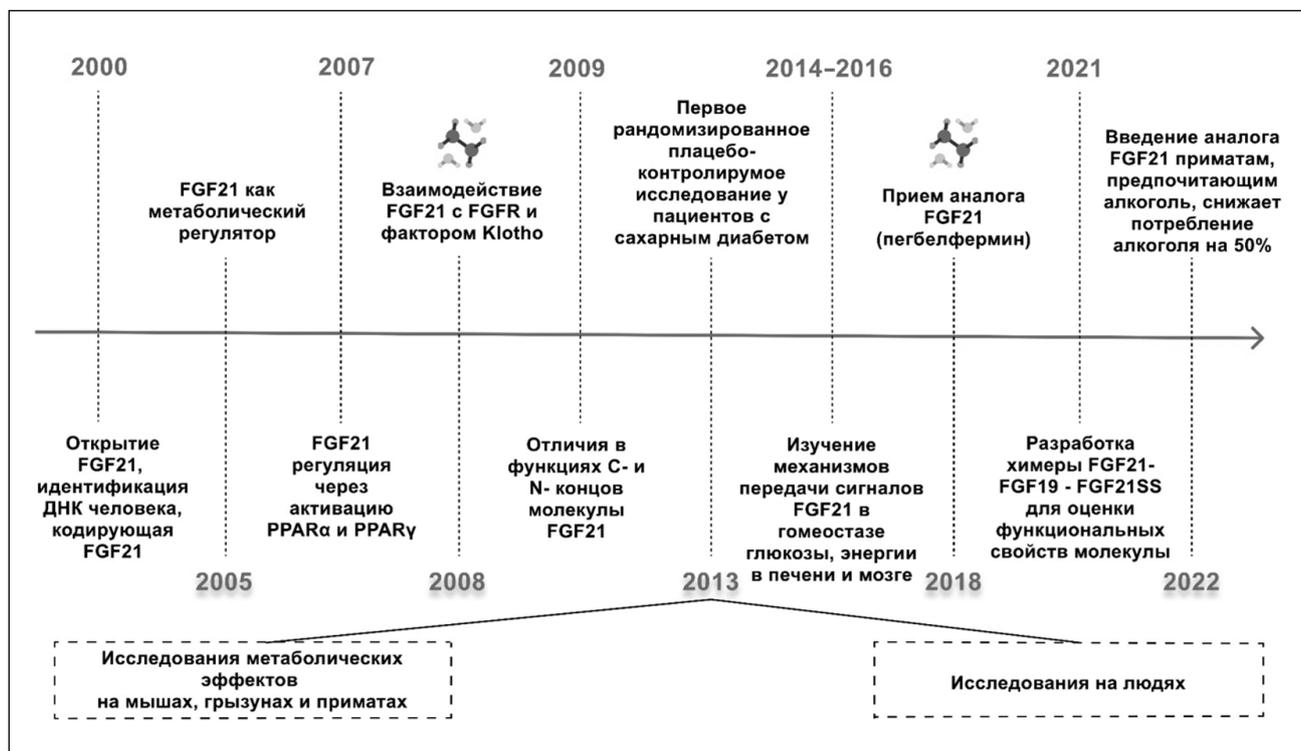


Рисунок 1. Ключевые этапы изучения FGF21

Примечание: FGF21 — фактор роста фибробластов 21; FGFR — рецептор фактора роста фибробластов. PPAR- γ - α — рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором гамма/альфа.

да, так и в случае дисфункции адипоцитов на фоне ожирения и метаболического синдрома, обладает более широким спектром действия, направленным на регуляцию метаболизма глюкозы и липидов [13].

Таким образом, условия, требующие мобилизации энергетических запасов, индуцируют FGF21, происходящий из печени и бурой жировой ткани, в то время как условия, способствующие накоплению энергии, индуцируют FGF21, происходящий из белой жировой ткани и поджелудочной железы.

Механизм действия FGF21

Лишь в 2008 году было выявлено, что эффект FGF21 реализуется за счет взаимодействия со своим рецептором FGFR, где в качестве корецептора выступает фактор β -Klotho [14]. Как известно, β -Klotho представляет собой трансмембранный белок, который принимает участие в секреции инсулина в β -клетках поджелудочной железы [15].

На сегодняшний день имеются данные о трех изоформах белка Klotho: α -Klotho, β -Klotho и γ -Klotho. α -Klotho включает растворимую и мембран-связанную изоформы (экспрессируется в основном в почках и в меньшей степени в головном мозге, поджелудочной железе). β -Klotho (локализуется

в печени) и γ -Klotho (найден в почках, бурой жировой ткани и структурах глаза) представляют собой мембран-связанные изоформы [16]. Установлено, что FGF21 связывается только с β -Klotho на поверхности клеток, обеспечивая взаимодействие комплекса лиганд-рецептор с изоформами FGFR: FGFR1с в жировой ткани, FGFR2с в печени и FGFR1с/FGFR3с в поджелудочной железе [17].

Несколько позже также было установлено, что молекула FGF21 имеет два концевых участка, функции которых отличаются: С-концевой участок необходим для связывания с β -Klotho, а N-концевой участок имеет решающее значение для активации FGFR [18, 19]. Связывание FGF21 с FGFR с Klotho в качестве кофактора вызывает образование тройного комплекса FGF-FGFR-Klotho, что приводит к активации рецептора. Реализация биологических эффектов активированного FGFR ассоциирована с внутриклеточными сигнальными путями, такими как RAS-MAPK, PI3K-AKT, PLC γ , а также STAT [12] (рис. 2).

Метаболические эффекты FGF21

Известно, что синтез FGF21 индуцируется как гипергликемией, так и высоким уровнем свободных

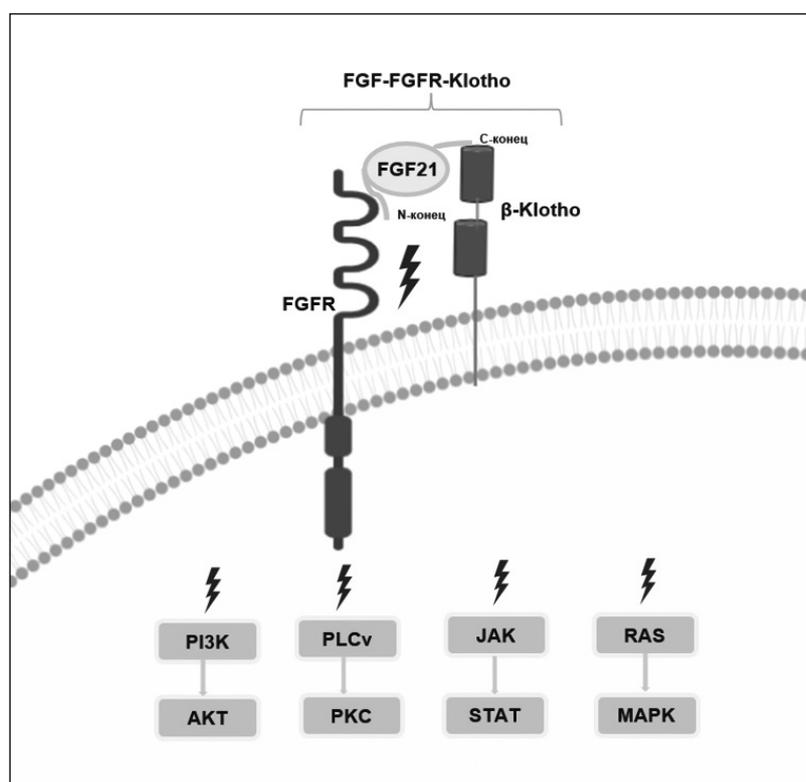


Рисунок 2. Схема образования комплекса FGF-FGFR-Klotho

Примечание: FGF21 — фактор роста фибробластов 21; FGFR — рецептор фактора роста фибробластов. Связывание эндокринного FGF с FGFR и с β -Klotho в качестве кофактора вызывает образование тройного комплекса FGF-FGFR-Klotho, что приводит к реализации биологических эффектов посредством влияния на внутриклеточные сигнальные пути (RAS-MAPK, PI3K-AKT, PLC γ , STAT).

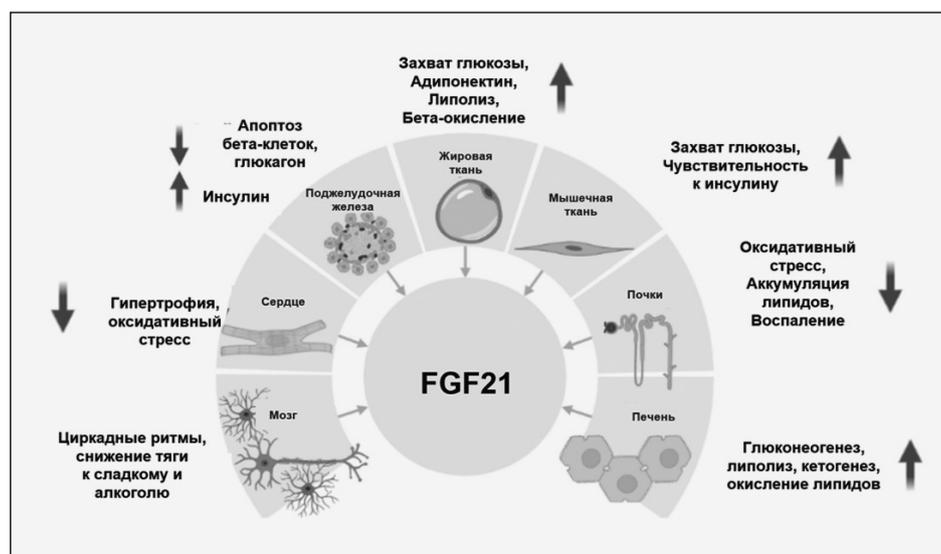


Рисунок 3. Системные эффекты фактора роста фибробластов 21 (FGF21) (адаптировано из [23])

Примечание: FGF21 — фактор роста фибробластов 21.

жирных кислот, что, как правило, сопровождается снижением чувствительности тканей к инсулину [18]. Например, повышение FGF21 наблюдается при кетогенной, низкобелковой или высокоуглеводной диетах, при ожирении, лактации, а также терапии гормоном роста и интенсивной физической активности [1].

С точки зрения ключевых эффектов FGF21 в отношении метаболической регуляции, показано, что FGF21 стимулирует окисление жирных кислот в печени и уменьшает поступление липидов в печень за счет увеличения катаболизма периферических липопротеинов и уменьшения липолиза адипоцитов [20]. FGF21 также снижает внутрипеченочный окислительный стресс, ингибируя путь NF-κB, уменьшая количество провоспалительных цитокинов (например, IL-1β) и увеличивая количество противовоспалительных цитокинов (IL-10). Ограниченные данные подтверждают, что FGF21 может уменьшать фиброз печени за счет снижения печеночной экспрессии TGF-β, α-SMA и коллагена. Кроме того, снижение липогенеза в печени *de novo* увеличивает митохондриальное β-окисление жирных кислот, тем самым уменьшая внутрипеченочное накопление липидов [21].

В жировой ткани FGF21 способствует утилизации глюкозы и увеличению расхода энергии за счет повышения чувствительности жировой ткани к инсулину и термогенеза бурой жировой ткани. Дополнительно установлено, что FGF21 снижает потребление простых углеводов посредством влияния на центр насыщения в вентромедиальных ядрах гипоталамуса [22, 23] (рис. 3).

Изучение эффектов FGF21 в настоящее время продолжается как в рамках экспериментальных, так и клинических исследований. В систематическом обзоре Z. Qian и соавторов (2022) отмечено повышение сывороточного уровня FGF21 при сахарном диабете 2-го типа и его осложнениях (диабетическая нефропатия, диабетическая макроангиопатия), синдроме поликистозных яичников, гестационном диабете, ожирении, ишемической болезни сердца, неалкогольной жировой болезни печени, атеросклерозе, хронической болезни почек, а также митохондриальных заболеваниях. Таким образом, предполагается, что при метаболическом синдроме, неалкогольной жировой болезни печени в сочетании с гиперлипидемией и сердечно-сосудистыми заболеваниями возможно компенсаторное повышение уровня FGF21 [24].

Терапевтические возможности использования FGF21

В течение последнего десятилетия FGF21 все больше рассматривается как потенциальный терапевтический агент для коррекции метаболических нарушений [24]. Результаты исследований, посвященных введению FGF21 и его аналогов в рамках экспериментальных исследований грызунов для коррекции метаболических нарушений за последнее десятилетие, обобщены в таблице.

Положительные результаты экспериментальных исследований послужили предпосылкой для инициации клинических интервенционных исследований. Важно отметить, что нативный FGF21 непригоден для клинического использования из-за осо-

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ FGF21 В РАМКАХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ У ГРЫЗУНОВ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ
ЗА ПОСЛЕДНЕЕ ДЕСЯТИЛЕТИЕ**

Авторы	Животная модель	Способ введения	Доза	Результат
Wen-Fei Wang, Китай, 2015	Мыши	Интраперитонеально	1 мг/кг	Уменьшение воспаления, ассоциированного с ожирением [25]
Tanajak P, Тайланд, 2016	Крысы	Интраперитонеально	1 мг/кг	Снижение инсулинорезистентности, активация антиапоптотических и кардио-митохондриальных сигнальных путей [26]
Jian-Li He, Китай, 2016	Крысы	Введение внутривенно/Интраперитонеальная инфузия	1 мкг; 5 мкг/кг	Снижение уровня PPAR- γ - α в ядре одиночного тракта и узлового ганглия — позитивное влияние на нейроконтроль регуляции кровяного давления [27]
Guo Q, Китай, 2017	Мыши	Интраперитонеально	1 мг/кг	Подавление экспрессии адипонектина и снижение инсулинорезистентности [28]
Laeger T, Германия, 2017	Мыши	Подкожно	1 мкг/г	Предотвращение разрушения островков поджелудочной железы и развития гипергликемии, а также улучшение клиренса глюкозы [29]
Xuebo Pan, Китай, 2018	Мыши	Аденоассоциированные вирусные векторы для сверхэкспрессии FGF21 интраперитонеально	—	FGF21 стимулирует образование ACE2 и Ang-(1–7) в жировых клетках (адипоцитах) и клетках почек, что способствует протективному действию на сердечно-сосудистую систему [30]
Pei Chen, Китай, 2020	Крысы	Введение в узловатый ганглий	0,5 мкг/мкл	Прямая активация барорецепторов микроинъекцией FGF21 в узловатый ганглий снижает кровяное давление и повышает чувствительность барорефлекса [31]
Makarova E, Россия, 2021	Мыши	Подкожно	1 мг/кг	Снижение уровня инсулина в крови и уменьшение отложения жира в печени. Увеличение экспрессии генов Cpt1 и Irs1 в мышцах [32]
Diener JL, США, 2021	Мыши	Подкожно	10 мг/кг	Нормализация уровня глюкозы в крови, без улучшения функции β -клеток [33]
Qi Pan, Китай, 2021	Мыши	Подкожно	1 мг/кг	Положительный эффект в отношении лечения сахарного диабета и неалкогольной жировой болезни печени [34]
Kevser Tanbek, Турция, 2023	Крысы	Введение в III желудочек головного мозга	0,5 мкг/мкл	Повышение потребления пищи без изменения массы тела, а также повышение уровня инсулина и снижение уровня глюкагона [35]

Авторы	Животная модель	Способ введения	Доза	Результат
Stefano Bartesaghi, Швеция, 2022	Мыши	Подкожно	мРНК, кодирующая FGF21 (0,05 мг/кг)	Снижение массы тела, уровня инсулина в плазме и уменьшение выраженности стеатоза печени [36]
Tillman EJ, США, 2022	Крысы	Подкожно	Группы 10 и 100 мг/кг	Снижение массы тела, несмотря на увеличение потребления пищи [37]
Wei Xu, Китай, 2024	Мыши	Введение в паравентрикулярные ядра	1 мг/кг, 0,4 мкл/ч	FGF21 может защищать от повышения кровяного давления, вызванного чрезмерным потреблением соли, регулируя взаимосвязь между HNF4 α , ACE2 и Ang-(1-7) [38]
Sara Stanic, Чехия, 2024	Мыши	Подкожно	45 мкл	Стимуляция термогенеза в бурой жировой ткани за счет повышения активности симпатической нервной системы и стимуляции UCP1 [39]

Примечание: PPAR- γ / α — рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором гамма/альфа; FGF21 — фактор роста фибробластов 21; ACE2 — ангиотензинпревращающий фермент 2; Ang-(1-7) — ангиотензин (1-7); Cpt1 — карнитинпальмитилтрансфераза I; Irs1 — субстрат 1-рецептора инсулина; мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота; HNF4 α — ядерный фактор гепатоцитов 4-альфа; UCP1 — разобщающий белок 1.

бенностей фармакокинетических и биофизических свойств, в частности, короткого периода полувыведения, образования преципитата, протеолитического расщепления и инактивации в плазме. Разработано большое количество агонистов FGF21 длительного действия и моноклональных антител к комплексам рецепторов FGFR1- β -Klotho. Несколько аналогов и FGF21-миметиков прошли ранние фазы клинических испытаний у пациентов с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа и неалкогольной жировой болезнью печени [40].

Так, в одном из первых рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых исследований при введении аналогов FGF21 у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа было отмечено снижение уровня липопротеинов низкой плотности и триглицеридов, а также увеличение уровня липопротеинов высокой плотности. Дополнительно было установлено положительное влияние терапии на массу тела, базальный уровень инсулина, концентрацию адипонектина и показатели гликемии [35]. В то же время при уточнении влияния терапии на показатели углеводного обмена не было отмечено положительной динамики в отношении снижения уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), однако отмечалось повышение уровня липопротеинов высокой плотности, триглицеридов и адипонектина на фоне введения пегилированного аналога FGF21 [41]. Таким образом, было показано,

у лиц с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа аналоги FGF21 положительно влияют на липидный спектр и повышают уровень адипонектина, но оказывают минимальное влияние на гликемический контроль, тем самым подчеркивая межвидовые различия в действии FGF21.

На сегодняшний день в рамках 2-й и 3-й фазы клинических исследований оценивается влияние аналога FGF21, пегозафермина, в различных дозах на течение неалкогольной жировой болезни печени и тяжелой гипертриглицеридемии [42]. Кроме того, зарегистрировано исследование, посвященное оценке эффективности и безопасности введения аналога FGF21 NNC0194-499 в комбинации с семаглутидом для лечения неалкогольной жировой болезни печени [43]. Предварительно опубликованные данные вышеуказанных работ показывают, что у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом установлено положительное влияние аналогов FGF21 на показатели жесткости и биомаркеры фиброза печени и уменьшение внутривисцеральной жировой фракции, однако долгосрочное влияние терапии на морфологию и клинические исходы неалкогольной жировой болезни печени диктует необходимость проведения дополнительных исследований.

Кроме того, группой ученых из Китая инициирована разработка химерной молекулы FGF21-FGF19-FGF21SS, которая демонстрирует лучшую термостабильность, чувствительность к инсулину,

снижение воспалительного ответа в адипоцитах, а также более низкие значения гликемии и инсулина в крови у мышей ob/ob, при этом не влияя на пролиферацию гепатоцитов [44].

Таким образом, предполагается, что целенаправленная доставка аналогов FGF21, а также разработка тканеспецифичных агонистов рецептора FGF21 и сенсбилизаторов рецепторов FGF21 могут помочь улучшить терапевтическую эффективность и безопасность фармакотерапии на основе FGF21 [45, 46].

Заключение

Подводя итог, имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют рассматривать FGF21 как один из недавно открытых и активно изучаемых факторов, участвующих в патогенезе таких метаболических нарушений, как сахарный диабет, ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени и дислипидемия. Создание аналогов FGF21, а также их применение в комбинации с другими известными метаболическими протекторами может рассматриваться как эффективная терапевтическая стратегия для преодоления бремени социально-значимых хронических неинфекционных заболеваний.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Финансирование / Funding

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075–15–2022–301 от 20.04.2022). / The research was carried out with the financial support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075–15–2022–301 dated 20.04.2022).

Список литературы / References

1. Cuevas-Ramos D, Aguilar-Salinas CA, Gómez-Pérez FJ. Metabolic actions of fibroblast growth factor 21. *Curr Opin Pediatr*. 2012;24(4):523–529. doi:10.1097/MOP.0b013e3283557d22
2. Chen Z, Yang L, Liu Y, Huang P, Song H, Zheng P. The potential function and clinical application of FGF21 in metabolic diseases. *Front Pharmacol*. 2022;13:1089214. doi:10.3389/fphar.2022.1089214
3. Nishimura T, Nakatake Y, Konishi M, Itoh N. Identification of a novel FGF, FGF-21, preferentially expressed in the liver. *Biochim Biophys Acta*. 2000;1492(1):203–206. doi:10.1016/s0167-4781(00)00067-1
4. Badman MK, Pissios P, Kennedy AR, Koukos G, Flier JS, Maratos-Flier E. Hepatic fibroblast growth factor 21 is regulated by PPARalpha and is a key mediator of hepatic lipid metabolism in ketotic states. *Cell Metab*. 2007;5(6):426–437. doi:10.1016/j.cmet.2007.05.002
5. Berglund ED, Kang L, Lee-Young RS, Hasenour CM, Lustig DG, Lynes SE et al. Glucagon and lipid interactions in the regulation of hepatic AMPK signaling and expression of PPARalpha and FGF21 transcripts in vivo. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010;299(4):E607–E614. doi:10.1152/ajpendo.00263.2010
6. Kharitononkov A, Shiyanova TL, Koester A, Ford AM, Micanovic R, Galbreath EJ et al. FGF-21 as a novel metabolic regulator. *J Clin Invest*. 2005;115(6):1627–1635. doi:10.1172/JCI23606
7. Spann RA, Morrison CD, den Hartigh LJ. The nuanced metabolic functions of endogenous FGF21 depend on the nature of the stimulus, tissue source, and experimental model. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;12:802541. doi:10.3389/fendo.2021.802541
8. Tezze C, Romanello V, Sandri M. FGF21 as modulator of metabolism in health and disease. *Front Physiol*. 2019;10:419. doi:10.3389/fphys.2019.00419
9. Li S, Chen J, Wei P, Zou T, You J. Fibroblast growth factor 21: a fascinating perspective on the regulation of muscle metabolism. *Int J Mol Sci*. 2023;24(23):16951. doi:10.3390/ijms242316951
10. Kaur N, Gare SR, Shen J, Raja R, Fonseka O, Liu W. Multi-organ FGF21-FGFR1 signaling in metabolic health and disease. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:962561. doi:10.3389/fcvm.2022.962561
11. Pan Y, Wang B, Zheng J, Xiong R, Fan Z, Ye Y et al. Pancreatic fibroblast growth factor 21 protects against type 2 diabetes in mice by promoting insulin expression and secretion in a PI3K/Akt signaling-dependent manner. *J Cell Mol Med*. 2019;23(2):1059–1071. doi:10.1111/jcmm.14007
12. Klein Hazebroek M, Keipert S. Adapting to the cold: a role for endogenous fibroblast growth factor 21 in thermoregulation? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:389. doi:10.3389/fendo.2020.00389
13. BonDurant LD, Ameka M, Naber MC, Markan KR, Idi-ga SO, Acevedo MR et al. FGF21 Regulates metabolism through adipose-dependent and independent mechanisms. *Cell Metab*. 2017;25(4):935–44.e4. doi:10.1016/j.cmet.2017.03.005
14. Suzuki M, Uehara Y, Motomura-Matsuzaka K, Oki J, Koyama Y, Kimura M et al. betaKlotho is required for fibroblast growth factor (FGF) 21 signaling through FGF receptor (FGFR) 1c and FGFR3c. *Mol Endocrinol*. 2008;22(4):1006–1014. doi:10.1210/me.2007-0313
15. Geng L, Liao B, Jin L, Yu J, Zhao X, Zhao Y et al. beta-Klotho promotes glycolysis and glucose-stimulated insulin secretion via GP130. *Nat Metab*. 2022;4(5):608–626. doi:10.1038/s42255-022-00572-2
16. Villarroya F, Cereijo R, Villarroya J, Giralt M. Brown adipose tissue as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(1):26–35. doi:10.1038/nrendo.2016.136
17. Flippo KH, Potthoff MJ. Metabolic messengers: FGF21. *Nat Metab*. 2021;3(3):309–317. doi:10.1038/s42255-021-00354-2
18. Liu Y, Liu Y, Deng J, Li W, Nie X. Fibroblast growth factor in diabetic foot ulcer: progress and therapeutic prospects. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:744868. doi:10.3389/fendo.2021.744868
19. Yie J, Hecht R, Patel J, Stevens J, Wang W, Hawkins N et al. FGF21 N- and C-termini play different roles in receptor interaction and activation. *FEBS Lett*. 2009;583(1):19–24. doi:10.1016/j.febslet.2008.11.023
20. Ye M, Lu W, Wang X, Wang C, Abbruzzese JL, Liang G et al. FGF21-FGFR1 coordinates phospholipid homeostasis, lipid droplet function, and ER stress in obesity. *Endocrinology*. 2016;157(12):4754–4769. doi:10.1210/en.2016-1710
21. Raptis DD, Mantzoros CS, Polyzos SA. Fibroblast growth factor-21 as a potential therapeutic target of nonalcoholic fatty liver disease. *Ther Clin Risk Manag*. 2023;19:77–96. doi:10.2147/TCRM.S352008

22. Wente W, Efanov AM, Brenner M, Kharitonov A, Köster A, Sandusky GE et al. Fibroblast growth factor-21 improves pancreatic beta-cell function and survival by activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 and Akt signaling pathways. *Diabetes*. 2006;55(9):2470–2478. doi:10.2337/db05-1435
23. Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Saad HM, Batiha GE. The potential effect of metformin on fibroblast growth factor 21 in type 2 diabetes mellitus (T2DM). *Inflammopharmacology*. 2023;31(4):1751–1760. doi:10.1007/s10787-023-01255-4
24. Qian Z, Zhang Y, Yang N, Nie H, Yang Z, Luo P et al. Close association between lifestyle and circulating FGF21 levels: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:984828. doi:10.3389/fendo.2022.984828
25. Wang WF, Li SM, Ren GP, Zheng W, Lu YJ, Yu YH et al. Recombinant murine fibroblast growth factor 21 ameliorates obesity-related inflammation in monosodium glutamate-induced obesity rats. *Endocrine*. 2015;49(1):119–129. doi:10.1007/s12020-014-0433-5
26. Tanajak P, Sa-Nguanmoo P, Wang X, Liang G, Li X, Jiang C et al. Fibroblast growth factor 21 (FGF21) therapy attenuates left ventricular dysfunction and metabolic disturbance by improving FGF21 sensitivity, cardiac mitochondrial redox homeostasis and structural changes in pre-diabetic rats. *Acta Physiol (Oxf)*. 2016;217(4):287–299. doi:10.1111/apha.12698
27. He JL, Zhao M, Xia JJ, Guan J, Liu Y, Wang LQ et al. FGF21 ameliorates the neurocontrol of blood pressure in the high fructose-drinking rats. *Sci Rep*. 2016;6:29582.
28. Guo Q, Xu L, Liu J, Li H, Sun H, Wu S et al. Fibroblast growth factor 21 reverses suppression of adiponectin expression via inhibiting endoplasmic reticulum stress in adipose tissue of obese mice. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2017;242(4):441–447. doi:10.1177/1535370216677354
29. Laeger T, Baumeier C, Wilhelm I, Würfel J, Kamitz A, Schürmann A. FGF21 improves glucose homeostasis in an obese diabetes-prone mouse model independent of body fat changes. *Diabetologia*. 2017;60(11):2274–2284. doi:10.1007/s00125-017-4389-x
30. Pan X, Shao Y, Wu F, Wang Y, Xiong R, Zheng J et al. FGF21 Prevents Angiotensin II-Induced Hypertension and Vascular Dysfunction by Activation of ACE2/Angiotensin-(1-7) Axis in Mice. *Cell Metab*. 2018;27(6):1323–1337.e5. doi:10.1016/j.cmet.2018.04.002
31. Chen P, Xu B, Feng Y, Li KX, Liu Z, Sun X et al. FGF-21 ameliorates essential hypertension of SHR via baroreflex afferent function. *Brain Res Bull*. 2020;154:9–20. doi:10.1016/j.brainresbull.2019.10.003
32. Makarova E, Kazantseva A, Dubinina A, Denisova E, Jakovleva T, Balybina N et al. Fibroblast Growth Factor 21 (FGF21) administration sex-specifically affects blood insulin levels and liver steatosis in obese Ay Mice. *Cells*. 2021;10(12):3440. doi:10.3390/cells10123440
33. Diener JL, Mowbray S, Huang WJ, Yowe D, Xu J, Caplan S et al. FGF21 normalizes plasma glucose in mouse models of type 1 diabetes and insulin receptor dysfunction. *Endocrinology*. 2021;162(9):bqab092. doi:10.1210/endo/bqab092
34. Pan Q, Lin S, Li Y, Liu L, Li X, Gao X et al. A novel GLP-1 and FGF21 dual agonist has therapeutic potential for diabetes and non-alcoholic steatohepatitis. *EBioMedicine*. 2021;63:103202. doi:10.1016/j.ebiom.2020.103202
35. Tanbek K, Yılmaz U, Gul M, Koç A, Sandal S. Effects of central FGF21 infusion on the glucose homeostasis in rats (brain-pancreas axis). *Arch Physiol Biochem*. 2023;130(5):515–522. doi:10.1080/13813455.2023.2166964
36. Bartesaghi S, Wallenius K, Hovdal D, Liljelblad M, Wallin S, Dekker N et al. Subcutaneous delivery of FGF21 mRNA therapy reverses obesity, insulin resistance, and hepatic steatosis in diet-induced obese mice. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2022;28:500–513. doi:10.1016/j.omtn.2022.04.010
37. Tillman EJ, Brock WJ, Rolph T. Efruxifermin, a long-acting Fc-fusion FGF21 analogue, reduces body weight gain but does not increase sympathetic tone or urine volume in Sprague Dawley rats. *British J Pharm*. 2022;179(7):1384–1394. doi:10.1111/bph.15725
38. Xu W, Gao X, Luo H, Chen Y. FGF21 attenuates salt-sensitive hypertension via regulating HNF4a/ACE2 axis in the hypothalamic paraventricular nucleus of mice. *Clin Exp Hypertens*. 2024;46(1):2361671. doi:10.1080/10641963.2024.2361671
39. Stanic S, Bardova K, Janovska P, Rossmeisl M, Kopecky J, Zouhar P. Prolonged FGF21 treatment increases energy expenditure and induces weight loss in obese mice independently of UCP1 and adrenergic signaling. *Biochem Pharmacol*. 2024;221:116042. doi:10.1016/j.bcp.2024.116042
40. Geng L, Lam KSL, Xu A. The therapeutic potential of FGF21 in metabolic diseases: from bench to clinic. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(11):654–667. doi:10.1038/s41574-020-0386-0
41. Gaich G, Chien JY, Fu H, Glass LC, Deeg MA, Holland WL et al. The effects of LY2405319, an FGF21 analog, in obese human subjects with type 2 diabetes. *Cell Metab*. 2013;18(3):333–340. doi:10.1016/j.cmet.2013.08.005
42. Charles ED, Neuschwander-Tetri BA, Pablo Frias J, Kundu S, Luo Y, Tirucherai GS et al. Pegbelfermin (BMS-986036), PEGylated FGF21, in patients with obesity and type 2 diabetes: results from a randomized phase 2 study. *Obesity (Silver Spring)*. 2019;27(1):41–49. doi:10.1002/oby.22344
43. Filtz A, Parihar S, Greenberg GS, Park CM, Scotti A, Lorenzatti D et al. New approaches to triglyceride reduction: Is there any hope left? *Am J Prev Cardiol*. 2024;18:100648. doi:10.1016/j.ajpc.2024.100648
44. Research study on whether a combination of 2 medicines (NNC01940499 and Semaglutide) works in people with Non-Alcoholic SteatoHepatitis (NASH); ClinicalTrials.gov ID NCT05016882. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05016882>
45. Zhu L, Zhao H, Liu J, Cai H, Wu B, Liu Z et al. Dynamic folding modulation generates FGF21 variant against diabetes. *EMBO Rep*. 2021;22(1):e51352. doi:10.15252/embr.202051352
46. Talukdar S, Kharitonov A. FGF19 and FGF21: in NASH we trust. *Mol Metab*. 2021;46:101152. doi:10.1016/j.molmet.2020.101152

Информация об авторах

Михайлова Арина Алексеевна — врач-эндокринолог, младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома НЦМУ «Центр персонализированной медицины», аспирант кафедры эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-6066-3525, e-mail: armikhaylova@yandex.ru;

Шарыпова Марина Валерьевна — лаборант-исследователь научно-исследовательской лаборатории новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-6066-3525, e-mail: sharypova186@gmail.com;

Симаненкова Анна Владимировна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории клинической эндокринологии Института эндокринологии, ассистент кафедры факультетской терапии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-3300-1280, e-mail: annasimanenkova@mail.ru;

Чебуркин Юрий Владимирович — кандидат медицинских наук, научный сотрудник научно-исследовательской ла-

боратории нейрогенеза и нейродегенеративных заболеваний, заведующий научно-исследовательской лабораторией инфекционных патогенов и биомолекулярных наноструктур НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-1896-5703, e-mail: cheburkin_yuv@almazovcentre.ru;

Фукс Оксана Станиславовна — лаборант-исследователь научно-исследовательской лаборатории новой коронавирусной инфекции и пост-ковидного синдрома Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-0112-5027, e-mail: fuks_os@mail.ru;

Тимкина Наталья Владимировна — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории клинической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-9836-5427, e-mail: n.timkina2014@yandex.ru;

Дячук Вячеслав Алексеевич — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, заведующий научно-исследовательской лабораторией нейрогенеза и нейродегенеративных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-8100-7367, e-mail: dyachuk_va@almazovcentre.ru;

Каронова Татьяна Леонидовна — доктор медицинских наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома НЦМУ «Центр персонализированной медицины», главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории клинической эндокринологии Института эндокринологии, профессор кафедры эндокринологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-1547-0123, e-mail: karonova@mail.ru.

Author information

Arina A. Mikhailova, MD, Endocrinologist, Junior Researcher, Research Laboratory of new Coronavirus Infection and Postcovid Syndrome, World-Class Research “Centre for Personalized Medicine”, Postgraduate Student, Department of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0001-6066-3525, e-mail: armikhaylova@yandex.ru;

Marina V. Sharypova, MD, Laboratory Assistant Researcher, Research Laboratory of new Coronavirus Infection and Postcovid Syndrome, World-Class Research “Centre for Personalized Medicine”, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0001-6066-3525, e-mail: sharypova186@gmail.com;

Anna V. Simanenkova, MD, PhD, Senior Researcher, Research Laboratory of Clinical Endocrinology of the Institute of Endocrinology, Assistant, Department of Faculty Therapy at the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0003-3300-1280, e-mail: annasimanenkova@mail.ru;

Yuri V. Cheburkin, MD, PhD, Researcher, Research Laboratory of Neurogenesis and Neurodegenerative Diseases, Head, Research Laboratory of Infectious Pathogens and Biomolecular Nanostructures, World-Class Research “Centre for Personalized Medicine”, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-1896-5703, e-mail: cheburkin_yuv@almazovcentre.ru;

Oksana S. Fuks, MD, Research Assistant, Laboratory of Novel Coronavirus Infection and Post-COVID Syndrome, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0003-0112-5027, e-mail: fuks_os@mail.ru;

Natalya V. Timkina, MD, Junior Researcher, Laboratory of Clinical Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0001-9836-5427, e-mail: n.timkina2014@yandex.ru;

Vyacheslav A. Dyachuk, Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher, Head, Research Laboratory of Neurogenesis and Neurodegenerative Diseases, World-Class Research “Centre for Personalized Medicine”, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0001-8100-7367, e-mail: dyachuk_va@almazovcentre.ru;

Tatiana L. Karonova, MD, PhD, DSc, Head, Research Laboratory of New Coronavirus infection and Postcovid syndrome, World-Class Research “Centre for Personalized Medicine”, Chief Researcher, Research Laboratory of Clinical Endocrinology, Institute of Endocrinology, Professor, Department of Endocrinology, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-1547-0123, e-mail: karonova@mail.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 579.61:616.13-004.6



Микробиом и атеросклероз: состояние проблемы

**Е. В. Верховская, Е. П. Колесова, А. Г. Ванюркин,
Е. К. Зайкова, О. В. Калинина, М. А. Чернявский,
А. Л. Маслянский, А. Н. Яковлев, А. Ю. Бабенко,
А. О. Конради, Е. В. Шляхто**

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

Контактная информация:

Колесова Екатерина Павловна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккурадова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
Тел.: 8 (812) 702-37-56.
E-mail: kolesova_ep@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию
22.05.24 и принята к печати 29.05.24.

Резюме

Цель исследования — изучение современных представлений о влиянии микробиома кишечника, ротовой полости и атеросклеротической бляшки на развитие и прогрессирование атеросклероза (АС). **Материалы и методы.** Литературный обзор осуществлен путем анализа научных публикаций в PubMed, метаанализов, рандомизированных клинических исследований, а также рекомендаций и обзорных статей за период с 1997 по 2024 год. В данном обзоре рассмотрены современные представления о вышеупомянутых нетрадиционных факторах риска (ФР) АС. **Заключение.** АС — заболевание с многофакторным патогенезом. Понимание роли как классических, так и неклассических ФР в развитии атеросклеротического поражения сосудов имеет большое значение для разработки эффективных профилактических и терапевтических мер. Среди неклассических ФР АС можно выделить роль микробиома кишечника и ротовой полости. К основополагающим механизмам влияния микробиоты ротовой полости и кишечника на развитие АС можно отнести следующие: прямое повреждающее действие липополисахаридов и бактериальных токсинов на сосудистую стенку, влияние микробных метаболитов и повышенной проницаемости кишечной стенки на транслокацию бактериальных токсинов в системный кровоток, а также развитие хронического низкоуровневого системного воспаления и эндотелиальной дисфункции. В данном обзоре рассмотрены современные представления о вышеописанных нетрадиционных ФР АС.

Ключевые слова: атеросклероз, кишечная микробиота, триметиламин-N-оксид, короткоцепочечные жирные кислоты, кальпротектин, зонулин, пародонтит

Для цитирования: Верховская Е. В., Колесова Е. П., Ванюркин А. Г., Зайкова Е. К., Калинина О. В., Чернявский М. А., Маслянский А. Л., Яковлев А. Н., Бабенко А. Ю., Конради А. О., Шляхто Е. В. Микробиом и атеросклероз: состояние проблемы. Артериальная гипертензия. 2024;30(5):451–466. doi:10.18705/1607-419X-2024-2443. EDN: UIUCDO

Microbiome and atherosclerosis: state of the problem

E. V. Verkhovskaya, E. P. Kolesova, A. G. Vanyurkin,
E. K. Zaikova, O. V. Kalinina, M. A. Chernyavsky,
A. L. Maslyanskiy, A. N. Yakovlev, A. Yu. Babenko,
A. O. Konradi, E. V. Shlyakhto
Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Ekaterina P. Kolesova,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov str., St Petersburg,
197341 Russia.
Phone: 8 (812) 702-37-56.
E-mail: kolesova_ep@almazovcentre.ru

Received 22 May 2024;
accepted 29 May 2024.

Abstract

Objective. To study modern ideas about the influence of the intestinal microbiome, oral cavity and atherosclerotic plaque on the development and progression of atherosclerosis (AS). **Design and methods.** The literature review was carried out by analyzing scientific publications in PubMed, meta-analyses, randomized clinical trials, as well as guidelines and review articles within the period from 1997 to 2024. This review examines modern ideas about the above-mentioned non-traditional risk factors (RF) for AS. **Conclusions.** AS is a disease with a multifactorial pathogenesis. Understanding the role of both classical and non-classical RF in the development of atherosclerotic vascular disease is important for the development of effective preventive and therapeutic measures. Among the non-classical RF for AS is the role of the intestinal and oral microbiome. The fundamental mechanisms of the influence of the microbiota of the oral cavity and intestines on the development of AS include the following: the direct damaging effect of lipopolysaccharides and bacterial toxins on the vascular wall, the influence of microbial metabolites and increased permeability of the intestinal wall on the translocation of bacterial toxins into the systemic bloodstream, as well as the development of chronic low-level systemic inflammation and endothelial dysfunction. This review examines modern ideas about the above-described non-traditional RF for AS.

Key words: atherosclerosis, intestinal microbiota, trimethylamine-N-oxide, short-chain fatty acids, calprotectin, zonulin, periodontitis

For citation: Verkhovskaya EV, Kolesova EP, Vanyurkin AG, Zaikova EK, Kalinina OV, Chernyavsky MA, Maslyanskiy AL, Yakovlev AN, Babenko AY, Konradi AO, Shlyakhto EV. Microbiome and atherosclerosis: state of the problem. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2024;30(5):451–466. doi:10.18705/1607-419X-2024-2443. EDN: UIUCDO

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности во всем мире [1]. В Российской Федерации, по данным 2018 года, почти половина всех смертей в стране (у мужчин — 44,0%, у женщин — 49,5%) произошла по причине ССЗ [2], причем более 80% из них были связаны с ишемической болезнью сердца (ИБС) и цереброваскулярными заболеваниями [3].

Атеросклероз (АС) является фундаментальной патологией, лежащей в основе многих ССЗ, таких

как ИБС, инсульт и поражение периферических артерий. За последние два десятилетия понимание механизмов возникновения и прогрессирования АС претерпело значительные изменения.

Традиционные факторы риска (ФР) (такие как ожирение, гиперлипидемия, артериальная гипертензия и сахарный диабет) влияют на функцию эндотелия, запускают проатеросклеротический фенотип. Накопление липидов, дисбаланс метаболизма холестерина (ХС), образование пенистых клеток и активация Т-клеток приводят к выработке цитоки-

ченных методом 16S РНК секвенирования биоптатов АСБ, мы будем пользоваться термином «микробиом атеросклеротической бляшки», хотя, возможно, что это не является полностью корректным.

Современные методы лечения атеросклероза

Основным методом лечения АС является консервативная терапия — медикаментозная (прием липидснижающей терапии) и немедикаментозная (рациональная диета, отказ от курения и чрезмерного употребления алкоголя, регулярные физические нагрузки, контроль массы тела) [6].

Назначение оптимальной липидснижающей терапии является высокоэффективным способом снижения риска смерти и развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. К основным классам препаратов для лечения дислипидемии относятся ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), ингибитор абсорбции ХС эзетимиб, фибраты и другие гиполипидемические средства (омега-3 триглицериды, включая омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты), ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) (алирокумаб, эволокумаб) и химически модифицированная двухцепочечная малая интерферирующая РНК (инклизиран). Ингибируя ГМГ-КоА-редуктазу, статины блокируют ключевой этап синтеза ХС, снижая при этом уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и повышая уровень липопротеинов высокой плотности. Фибраты активируют липопротеинлипазу и тем самым влияют на обмен триглицеридов. Моноклональные антитела алирокумаб и эволокумаб ингибируют фермент (PCSK9), ответственный за деградацию ЛПНП. Инклизиран использует механизм интерференции РНК в гепатоцитах и запускает каталитический распад иРНК, воздействуя на пропротеинконвертазу субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9). Это усиливает рециклинг и экспрессию рецепторов ХС ЛПНП на мембране гепатоцитов, что в результате повышает поглощение ХС ЛПНП и снижает их уровень в крови.

Безусловно, благодаря современным фармакологическим методам коррекции дислипидемии мы наблюдаем значительное снижение уровня заболеваемости и смертности пациентов с атеросклеротической болезнью сосудов. Однако, несмотря на все усилия, доля пациентов со стенозирующим АС остается заметно высокой. В случаях тяжелого стенозирующего атеросклеротического поражения сосудов применяют хирургические методы лечения. Инвазивные вмешательства, выполняемые на различных артериальных бассейнах при АС, можно разделить на открытые хирургические, эндоваскулярные и гибридные. К открытым операци-

ям относятся эндартерэктомия, а также различные варианты шунтирующих реконструкций аутовегетальным материалом или синтетическим протезом. Классические эндоваскулярные методы включают ангиопластику в сочетании со стентированием пораженного сегмента сосуда. Гибридные вмешательства представляют собой сочетание открытой и эндоваскулярной методик и используются в основном при многоуровневых поражениях артериального русла [7–9].

Гиполипидемическая терапия и хирургические методы лечения атеросклеротического поражения сосудов имеют неплохие ближайшие и отдаленные результаты. Однако, несмотря на все успехи данных методов лечения, по-прежнему наблюдаются высокие уровни заболеваемости и смертности пациентов с АС, в связи с чем в настоящее время предпринимаются попытки поиска новых, неклассических ФР развития сердечно-сосудистых осложнений. Среди таких ФР выделяют возможную роль нарушения микробиоты кишечника, ротовой полости, а также микробиоты АСБ.

Неклассические факторы риска атеросклероза

Микробиота полости рта

Воспалительное заболевание тканей пародонта (пародонтит) является широко распространенным заболеванием, при этом у 11,2% населения земного шара выявляется тяжелая форма течения данной патологии [10]. Согласно эпидемиологическим исследованиям, у пациентов с пародонтитом наблюдаются эндотелиальная дисфункция, повышенная артериальная жесткость, утолщение комплекса интима-медиа (ТИМ) сонных артерий (СА) и кальцификация сосудов [11].

В настоящее время имеются данные, демонстрирующие положительную связь между пародонтитом и ИБС. Так, по результатам метаанализа T. Dietrich с соавторами (2013) пришли к выводу о том, что у пациентов с пародонтитом риск ССЗ значимо выше по сравнению с теми, у кого пародонтит интактен [12]. Другие исследователи выявили, что некоторые таксоны бактерий полости рта ассоциированы с уровнем ХС в плазме крови [13].

S. K. Rath и соавторы (2014) обнаружили схожую бактериальную ДНК в образцах коронарных бляшек и поддесневых бляшек у одних и тех же пациентов [14]. В другом исследовании у пациентов с хроническим пародонтитом, перенесших аортокоронарное шунтирование, также было показано наличие ДНК патогенов пародонта в образцах коронарных АСБ [15]. Однако существуют и противоречивые данные о связи пародонтита с АС.

S. P. de Voer с соавторами (2014) исследовали связь циркулирующих антител к патогенам пародонта с исходами ССЗ в течение 1 года, а также со степенью коронарного АС, нестабильностью АСБ и ремоделированием пораженного сосуда по данным внутрисосудистого УЗИ. Авторы не выявили ассоциации патогенов пародонта с исследуемыми показателями [16]. В исследовании M. Aimetti и соавторов (2007) у пациентов с пародонтитом, которым проводилась каротидная эндартерэктомия, не было выявлено полного соответствия микробиома атероматозных бляшек и зубодесневых карманов, однако структура микробиома различалась в зависимости от наличия или отсутствия пародонтита у пациентов. Бактериальная ДНК была обнаружена в 31 из 33 образцов, полученных при эндартерэктомии у пациентов с тяжелым хроническим пародонтитом. Однако ни в одном из этих образцов не было выявлено ДНК патогенов пародонта [17].

Поддесневая микробиота может быть источником диссеминации и способствовать развитию АС, однако точный механизм до сих пор не установлен. В исследовании от 2023 года была предпринята попытка охарактеризовать и сравнить микробиом поддесневых и атеросклеротических бляшек на основе 16S рРНК секвенирования у пациентов с генерализованным или локальным пародонтитом различной степени тяжести. Анализ принципиальных компонент показал, что микробиом поддесневых бляшек имеет большую вариабельность и разнообразие, в отличие от АСБ, которые не демонстрируют явной вариабельности микробного состава и образуют тесную обособленную группу. По обилию различных родов в поддесневых бляшках в первую десятку вошли: *Fusobacterium* (11%), *Acinetobacter* (13%), *Veillonella* (9%) и *Prevotella* (11%). В АСБ обнаруживались *Acinetobacter* (39%), *Chryseobacterium* (9%), *Rhizobium* (5%) и *Staphylococcus* (4%). Анализ микробиоты показал, что 22 бактериальных рода были общими для двух видов бляшек, при этом *Acinetobacter* был доминирующим. Согласно базе данных микробиома полости рта человека, 55% общей микробиоты в этом исследовании были отнесены к пародонтальной микробиоте, при этом некоторые из них обнаруживаются в повышенных пропорциях у пациентов с пародонтитом, что позволяет предположить перемещение бактерий из пародонтальных карманов в кровотоки. Это исследование дает ценную информацию о возможной связи между пародонтальными патогенами и атеросклеротической болезнью [18].

Суммарные данные исследований, посвященных анализу встречаемости различных микроорганизмов в пародонте и АСБ, приведены в таблице 1.

В целом паттерн полученных данных заключается в том, что у больных с пародонтитом имеет место высокий риск развития АС. Однако в настоящее время нет единого мнения о том, способствуют ли обнаруженные в АСБ микробные агенты развитию АС или же они относятся к облигатным микробным контаминантам и не вносят вклад в патогенез данной патологии. Безусловно, роль пародонтита в развитии АС еще предстоит тщательно исследовать.

Микробиота кишечника

В настоящее время накоплен большой объем данных о связи состава кишечного микробиома с АС. Суммарные данные об исследованиях представлены в таблице 2. Так, по данным ряда авторов, были выявлены значительные различия в составе и межвидовых взаимоотношениях кишечного микробиома у пациентов с ССЗ (ИБС, АС СА) по сравнению с контрольной группой [19–21].

Другие исследования показали, что некоторые виды бактерий наиболее часто выявлялись у пациентов с АС СА по сравнению с контрольной группой. Авторы также обнаружили, что большинство кишечных бактерий имели сильную положительную ассоциацию с некоторыми клиническими характеристиками пациентов (окружность талии, индекс массы тела, артериальное давление, уровень глюкозы в крови натощак, уровень гликированного гемоглобина, общий ХС, триглицериды, ХС ЛПНП, количество лейкоцитов и абсолютное число нейтрофилов) [22].

При анализе взаимосвязи между разнообразием кишечного микробиома и ТИМ СА у монозиготных близнецов было выявлено, что увеличение соотношения Firmicutes/Bacteroidetes было связано с увеличением ТИМ, а в группе с нормальными значениями ТИМ наблюдался более высокий процент Prevotellaceae в отличие от субъектов с субклиническим АС [23]. В популяционном исследовании пожилых лиц с бессимптомным АС СА было выявлено, что род *Faecalicatena* ассоциирован с более поздним развитием АС СА [24]. Таким образом, по-видимому, существуют бактерии, способствующие не только развитию, но и замедлению АС. Большинство из приведенных выше исследований свидетельствуют о том, что микробиота кишечника пациентов с АС отличается от группы контроля, в связи с чем можно предположить, что бактериальный состав кишечной микробиоты может оказывать влияние на развитие и дальнейшее прогрессирование АС и его осложнений.

Механизмы влияния кишечного микробиома на развитие АС включают изменение метаболического профиля хозяина через ферментативную

Таблица 1

**ДААННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ОПРЕДЕЛЕНИЮ КУЛЬТУР МИКРООРГАНИЗМОВ,
ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШЕК ПАЦИЕНТОВ С ПАРОДОНТИТОМ**

Автор	Метод исследования	Микробиом пародонтальных карманов (%)	Микробиом АСБ (%)	Локализация АСБ	Количество пациентов
Koren et al. [13]	ПЦР в реальном времени	Firmicutes (69%), Bacteroidetes (10%), Actinobacteria (9%), Fusobacteria (6%), Proteobacteria (5%), Spirochaetes (< 1%), Tenericutes, Veillonella, Streptococcus	Proteobacteria, Firmicutes, Chryseomonas (Pseudomonas luteola), Staphylococcus, Burkholderia, Veillonella, Streptococcus	Не указано	15
Rath et al. [14]	ПЦР	A. actinomycetemcomitans (71,43%), P. gingivalis (100%), T. forsythia (100%), P. intermedia (71,43%)	A. actinomycetemcomitans (42,86%), P. gingivalis (71,43%), T. forsythia (100%)	Коронарные артерии	7
Mahendra et al. [15]	ПЦР	Tannerella forsythia (19,6%), Porphyromonas gingivalis (39,2%), Porphyromonas gingivalis (33,3%) и Treponema denticola (35,3%)	Tannerella forsythia (31,4%), Porphyromonas gingivalis (45,1%), Porphyromonas gingivalis (fimA) (39,2%), Treponema denticola (51%)	Коронарные артерии	51
Aimetti et al. [17]	Пиросеквенирование генов 16S (ПЦР)	T. forsythia (69,7%), P. gingivalis (63,6%), T. denticola (54,5%), P. intermedia (45,4%), A. actinomycetemcomitans (33,3%)	Бактериальная ДНК была обнаружена в 31 из 33 образцов. Однако ни в одном из образцов не было выявлено ДНК патогенов пародонта	СА	33
Figuro et al. [68]	ПЦР в реальном времени	A. actinomycetemcomitans (72,2%), P. gingivalis (47,2%), T. forsythia (74,3%), C. rectus (82,9%)	В 7,1% и 11,4% образцов сосудов и крови была обнаружена бактериальная ДНК. У одного пациента был выявлен A. actinomycetemcomitans в трех типах образцов	Периферические артерии, брюшная аорта	70
Szulc et al. [69]	ПЦР	Porphyromonas gingivalis (87,5% в группе А, 61,3% в группе В)	Porphyromonas gingivalis (9,4% в группе А, 61,3% в группе В)	СА (группа А), коронарные артерии (группа В)	32 — группа А, 31 — группа В

Продолжение таблицы 1

Автор	Метод исследования	Микробиом пародонтальных карманов (%)	Микробиом АСБ (%)	Локализация АСБ	Количество пациентов
Brun et al. [70]	Полногеномное секвенирование, вложенная ПЦР, иммуноокрашивание образцов каротидных бляшек	Не указано	Всего обнаружено 144 рода бактерий. Стрептококк был выявлен в 84 % образцов каротидных бляшек; роды, ассоциированные с пародонтитом, были обнаружены в 21 % образцов. ДНК <i>P. gingivalis</i> и гингипаины также были идентифицированы в образцах сонных артерий	СА	45
Romano et al. [71]	ПЦР, обратная гибридизация с использованием специфических зондов для бактерий пародонта	<i>Tannerella forsythia</i> (72,22 %), <i>Porphyromonas gingivalis</i> (61,11 %), <i>Prevotella intermedia</i> (55,56 %), <i>Treponema denticola</i> (50 %), <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i> (33,33 %)	ДНК бактерий пародонта не была обнаружена ни в одном из образцов АСБ	СА	21
Cairo et al. [72]	ПЦР	<i>T. forsythensis</i> (79 %), <i>F. nucleatum</i> (63 %), <i>P. intermedia</i> (53 %), <i>P. gingivalis</i> (37 %), <i>A. actinomycetemcomitans</i> (5 %)	В каротидных бляшках не было обнаружено ДНК бактерий пародонта ни в одной из исследуемых групп	СА	19

Примечание: АСБ — атеросклеротическая бляшка; ПЦР — полимеразная цепная реакция; СА — сонные артерии.

ДААННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ОПРЕДЕЛЕНИЮ КУЛЬТУР МИКРООРГАНИЗМОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ФЕКАЛИЙ ПАЦИЕНТОВ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Автор	Метод исследования	Особенности микробиома кишечника у пациентов с АС	Микробиом кишечника контрольной группы (пациенты без АС)	Возраст пациентов	Количество пациентов с АС в контрольной группе
Jie et al. [19]	Секвенирование ДНК методом дробовика	Повышенный уровень Enterobacteriaceae и Streptococcus spp, Lactobacillus salivarius, Solobacterium moorei, Atorobium parvulum, Ruminococcus gnavus, Eggerthella lenta. Пониженный уровень бутират-продуцирующих бактерий (Roseburia intestinalis, Faecalibacterium cf. prausnitzii), Bacteroides spp., Prevotella copri, Alistipes shahii по сравнению с пациентами из контрольной группы	Выше уровни бутират-продуцирующих бактерий (Roseburia intestinalis, Faecalibacterium cf. Prausnitzii), Bacteroides spp, Prevotella copri, Alistipes shahii по сравнению с основной группой	Не указано	218 (187)
Cui et al. [20]	Секвенирование ДНК	Тип Bacteroidetes (56,12%), тип Firmicutes (37,06%)	Тип Bacteroidetes (60,92%), тип Firmicutes (32,06%)	50–85	29 (35)
Ji et al. [21]	Секвенирование гена 16S рДНК	Acidaminococcus, Christensenella и Lactobacillus	Anaerostipes, Clostridium XVIII/XIVa/XIV, Fusobacterium, Gemella, Parvimonas и Romboutsia	66,2 ± 4,8	32 (32)
Szabo et al. [23]	Секвенирование 16S рРНК	Firmicutes/Bacteroidetes (2,299), Prevotellaceae (2,10%)	Firmicutes/Bacteroidetes (1,436), Prevotellaceae (12,60%)	65 ± 6,4	14 (14)
Zhu et al. [24]	Секвенирование ДНК	Firmicutes (46%), Proteobacteria (27%), Bacteroidetes (24%)	–	55–65	569
Chen et al. [26]	Секвенирование ДНК методом дробовика (shotgun)	Наиболее распространенные виды: Bacteroides eggerthii, Escherichia coli и Klebsiella pneumoniae	Наиболее распространенные виды: Parabacteroides, Prevotella copri, Bacteroides spp и Haemophilus parainfluenzae	48.49 ± 6.17	31 (51)

Автор	Метод исследования	Особенности микробиома кишечника у пациентов с АС	Микробиом кишечника контрольной группы (пациенты без АС)	Возраст пациентов	Количество пациентов с АС в контрольной группе
Zhu et al. [73]	Секвенирование 16S рРНК	Firmicutes (50,27%), Bacteroidetes (23,74%), Proteobacteria (22,42%), Actinobacteria (2,51%), Faecalibacterium (1,83%), Subdoligranulum (1,33%), Roseburia (0,32%), Eubacterium rectale (0,52%), Escherichia-Shigella (15,49%), Lactobacillus (7,06%), Enterococcus (0,76%)	Firmicutes (57,54%), Bacteroidetes (31,64%), Proteobacteria (9,05%), Actinobacteria (0,75%), Faecalibacterium (11,42%), Subdoligranulum (7,08%), Roseburia (1,51%), Eubacterium rectale (2,01%), Escherichia-Shigella (6,47%), Lactobacillus (0,53%), Enterococcus (0,09%)	не указано	70 (98)
Alhmod et al. [74]	Секвенирование 16S рРНК	Gamma proteobacteria (1,8 ± 3,0%), Proteobacteria (4,1 ± 3,8%)	Gamma proteobacteria (0,2 ± 0,4%), Proteobacteria (2,1 ± 1,7%)	54,4 ± 2,2	19 (19)
Yoshida et al. [75]	Секвенирование 16S рРНК	Значительно меньшая численность Bacteroides vulgatus и Bacteroides dorei	Большая численность Bacteroides vulgatus и Bacteroides dorei по сравнению с пациентами с ИБС	62,9 ± 6,8	30 (30)

Примечание: АС — атеросклероз; ИБС — ишемическая болезнь сердца.

активность микроорганизмов, синтез метаболитов, влияющих на функцию эндотелия и активацию воспалительного ответа, а также модуляцию иммунного ответа. Кроме того, большое внимание уделяется роли повышенной кишечной проницаемости в развитии АС. Вероятнее всего, это связано с возможностью проникновения бактерий, токсинов и пищевых аллергенов из кишечника в кровоток, что приводит к развитию хронического низкоуровневого воспаления и эндотелиальной дисфункции.

Метаболиты кишечной микробиоты

Наиболее изученными метаболитами кишечной микробиоты являются: короткоцепочечные жирные кислоты (ацетат, пропионат, бутират), копростанол, триметиламин (ТМА), вторичные желчные кислоты, фенилацетилглутамин (ФАГ), триптофан, производные индола, аминокислоты с разветвленной цепью [25].

Короткоцепочечные жирные кислоты оказывают протективное действие и способствуют стабилизации АСБ [26]. Копростанол образуется в кишечнике из ХС под влиянием кишечной микробиоты. Продукция данного метаболита связана со снижением уровня ХС в крови [27, 28]. В то же время триметиламин-N-оксид (ТМАО) и липополисахариды (ЛПС) приводят к нарушению функции сосудистого эндотелия и нестабильности АСБ, способствуя тем самым развитию тромбоза [29, 30].

ТМАО образуется главным образом в результате окисления ТМА, промежуточного продукта микробного метаболизма. Кишечные бактерии продуцируют ТМА в основном

из пищевого холина и L-карнитина. Затем ТМА поступает в печень, где посредством фермента флавиномоноксигеназы 3 окисляется в ТМАО, который является конечным продуктом метаболизма [31]. G. G. Schiattarella с соавторами (2017) изучали взаимосвязь между уровнем ТМАО в плазме крови, смертностью от всех причин и неблагоприятными кардиальными и цереброваскулярными событиями. Авторы включили в свой метаанализ 17 клинических исследований (26167 пациентов). Средний период наблюдения составил $4,3 \pm 1,5$ года. Результаты исследования показали, что высокий уровень ТМАО в плазме крови был связан с повышением частоты смертности от всех причин ($p < 0,0001$) и с увеличением количества неблагоприятных кардиальных и цереброваскулярных событий ($p < 0,00001$) [32]. Другие ученые установили ключевую роль пищевого холина и микрофлоры кишечника в производстве ТМАО, повышенном накоплении ХС макрофагами и образовании пенистых клеток, что, как известно, способствует развитию и прогрессированию АС [33]. При исследовании ассоциации уровня ТМАО в крови и заболеваемостью ИБС у 760 изначально здоровых женщин было обнаружено, что повышенный уровень ТМАО в крови был статистически значимо связан с увеличением риска развития ИБС в течение 10-летнего наблюдения [34].

ФАГ является метаболитом, продуцируемым кишечной микробиотой путем конъюгации глутамина и фенилацетата. Учеными было показано, что уровень данного метаболита в плазме крови был ассоциирован с развитием ССЗ и возникновением неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт, смерть). Авторы также обнаружили, что ФАГ связан с повышением активации тромбоцитов и последующим тромбообразованием [35]. Другие исследователи также продемонстрировали повышение уровня ФАГ в крови у пациентов, перенесших ишемический инсульт, по сравнению с лицами из контрольной группы [36].

Желчные кислоты, являясь основными метаболитами ХС в печени, принимают участие в усвоении жиров, питательных веществ и жирорастворимых витаминов, а также в регуляции липидного, углеводного и энергетического обмена. Желчные кислоты являются не только продуктами метаболизма ХС, но и важным классом сигнальных молекул. Желчные кислоты проявляют свои биологические эффекты через сигнальные пути рецепторов желчных кислот, широко распространенных в различных органах и тканях человека. Активация транскрипционных и сигнальных каскадов контролирует метаболизм и синтез желчных кислот, липидный

и углеводный обмен, экспрессию иммунных клеток и воспалительные реакции. Большое количество фактических данных указывает на то, что желчные кислоты играют важную роль в иницировании и развитии АС и тесно связаны с ФР АС. Основные рецепторы желчных кислот, фарнезоид X-рецептор и рецептор, ассоциированный с G-белком, проявляют антиатеросклеротические эффекты. Другие ядерные рецепторы оказывают различные проатеросклеротические эффекты [37].

Триптофан — незаменимая аминокислота, индольное кольцо которой синтезируется в природе микроорганизмами и растениями. Триптофан поступает в организм человека с пищей. Показано, что уровни триптофана и индольных производных снижены при АС. Кроме того, выявлены прямая ассоциация триптофана с лодыжечно-плечевым индексом и обратная корреляция с прогрессирующим АС для индола, индол-3-пропионовой кислоты и концентрации индол-3-альдегида [38]. Индол-3-пропионовая кислота, метаболит триптофана исключительно микробного происхождения, связана с риском развития и тяжестью АС. Диетические добавки индол-3-пропионовой кислоты уменьшают развитие АСБ у ApoE-/-мышей [39]. Следует отметить, что обнаружена обратная зависимость между уровнем триптофана в сыворотке крови и смертностью от всех причин у пациентов с ССЗ и у здоровых людей из контрольной группы [40].

Повышенная кишечная проницаемость и воспаление кишечной стенки

Поддержание целостности кишечного барьера необходимо для защиты от попадания патогенов в системный кровоток и, следовательно, от иммунных нарушений и возникновения воспаления. Снижение экспрессии белков плотных контактов (zonula occludens-1, клаудин-1, окклюдин) и наличие дисбаланса между процессами регенерации и гибели энтероцитов являются основными причинами нарушения проницаемости кишечной стенки [41–43].

Белок зонулин, являющийся аналогом холерного токсина (zonula occludens toxin), обратимо изменяет проницаемость кишечника путем модуляции межклеточных плотных контактов кишечной стенки [44]. В исследованиях было показано, что уровень циркулирующего зонулина значительно повышен у пациентов с сахарным диабетом, ожирением, неалкогольной жировой болезнью печени, которые являются традиционными ФР развития АС [45–47]. У пациентов с ИБС уровни зонулина в плазме были значительно выше по сравнению с контрольной группой [48]. У больных с АС периферических артерий также были выявлены более высокие уровни

зонулина по сравнению с контрольной группой [30]. При исследовании сывороточного уровня зонулина и ЛПС у здоровых лиц молодого возраста и долгожителей, а также у пациентов, перенесших инфаркт миокарда в молодом возрасте, было показано, что у здоровых долгожителей значительно более низкие уровни сывороточного зонулина и ЛПС, чем у молодых пациентов с острым инфарктом миокарда. Полученные данные могут свидетельствовать о роли кишечной проницаемости и эндотоксемии не только в развитии ИБС, но и в модуляции продолжительности жизни [49].

Кишечная микробиота может оказывать провоспалительный эффект, особенно в условиях дисбактериоза [50, 51]. Кальпротектин, экспрессируемый моноцитами и нейтрофилами, является неспецифическим маркером воспаления кишечной стенки. Он отражает активность патологического процесса при воспалительных заболеваниях кишечника. Повышение данного маркера также наблюдается при кишечных инфекциях, онкологических заболеваниях кишечника и при некоторых ревматических заболеваниях [52]. Показано, что повышенный уровень кальпротектина в плазме крови ассоциирован с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями, независимо от наличия традиционных ФР и уровня С-реактивного белка [53]. Недавно полученные данные продемонстрировали, что чем выше уровень циркулирующего кальпротектина, тем выше риск развития заболеваний периферических артерий, особенно в сочетании с повышенным уровнем высокочувствительного С-реактивного белка [54]. Более того, кальпротектин плазмы был предложен в качестве диагностического маркера острого ишемического инсульта [55, 56]. При изучении связи уровня фекального кальпротектина с факторами сердечно-сосудистого риска и поражением органов-мишеней у участников с метаболическими нарушениями из популяционной выборки жителей Санкт-Петербурга уровень фекального кальпротектина оказался ассоциирован с показателями дислипидемии, ожирения, воспаления и атеросклеротического поражения сосудов [57].

Микробиом атеросклеротической бляшки

Возникновение и развитие АС включают в себя множество факторов, среди которых важную роль играет активация воспаления [58]. Известно, что иммунные клетки не только участвуют в патогенезе АС, но также являются основным фактором инициации дестабилизации бляшек [59]. Помимо иммунных клеток, в последние десятилетия растущий исследовательский интерес вызывают инфекционные агенты. Имеются доказательства того, что бактери-

альные гены могут быть выявлены в 95% биоптатов АСБ, среди которых наиболее часто обнаруживаемым семейством являются Enterobacteriaceae, что указывает на то, что, помимо косвенного воздействия, сами бактерии могут быть непосредственно вовлечены в патогенез ИБС [60].

При исследовании сосудистых биоптатов пациентов с различными ССЗ (аневризма брюшной аорты, АС брахиоцефальных и бедренных артерий) с хроническим пародонтитом и без него Enterobacteriaceae часто обнаруживались в сосудистых биоптатах вместе с культивируемыми, комменсальными оральными и еще не культивируемыми видами бактерий. Кроме того, бактериальные клетки были обнаружены во всех 10 сосудистых биоптатах, исследованных с помощью сканирующей электронной микроскопии [61].

В исследовании, посвященном изучению микробиоты кишечника и АСБ у пациентов с АС СА по сравнению со здоровыми лицами, наблюдались значительные различия состава микробиоты между двумя группами [62].

Заключение

Несмотря на то, что терапевтические стратегии, направленные на хорошо известные традиционные ФР, лежащие в основе развития и прогрессирования АС, привели к значительному увеличению продолжительности жизни за последние десятилетия, в настоящее время наблюдается формирование «не уменьшаемого», «остаточного» сердечно-сосудистого риска [63].

В последние годы микробные сообщества, обитающие в различных частях человеческого тела, были признаны как новые факторы, способствующие развитию дисметаболических и сердечно-сосудистых заболеваний. Их влияние реализуется различными механизмами [13].

Во-первых, инфекции, как локальные, так и системные, могут вызывать воспалительный процесс, способствующий прогрессированию АСБ и их дестабилизации. Наличие бактериальной ДНК в бляшках подтверждает механизм прямого или опосредованного повреждения сосудистой стенки. Бактерии, обнаруженные в АСБ, также встречаются в других частях тела, таких как кишечник и пародонт [64].

Однако обнаружение бактериальной ДНК в АСБ методом 16S секвенирования не является однозначным доказательством того, что бляшка контаминирована бактериями. Первоначально следует отметить, что присутствие бактериальной ДНК может быть обусловлено как наличием живых бактерий в бляшке, так и наличием их остатков или ДНК отмерших микроорганизмов. Макрофаги играют важ-

ную роль в иммунном ответе организма. Они являются клетками иммунной системы, способными фагоцитировать (поглощать) и уничтожать бактерии, а также участвовать в воспалительной реакции на инфекцию. Макрофаги обнаруживаются в тканях, включая АСБ, и могут содержать фагоцитированные бактерии. При анализе бактериальной ДНК в образцах АСБ возможно обнаружение бактериальной ДНК, которая была принесена макрофагами. В этом случае наличие бактериальной ДНК может не обязательно указывать на контаминацию или активное присутствие бактерий в бляшке, а скорее свидетельствовать о функции макрофагов в защите организма. Таким образом, обнаружение бактериальной ДНК в АСБ методом 16S секвенирования не является конечным доказательством бактериальной контаминации. Для более точного определения присутствия бактерий в бляшке и их роли в патогенезе АС рекомендуется проводить дополнительные исследования, включая иммуногистохимические и молекулярно-биологические методы анализа.

Во-вторых, микробиота кишечника может способствовать развитию АС посредством влияния на метаболизм. У пациентов с АС наблюдаются нарушения липидного обмена, а состав бактериальных таксонов в кишечнике коррелирует с уровнями ХС в плазме крови. Некоторые виды бактерий выделяют специфические метаболиты, позволяющие ферментировать неперевариваемые углеводы в короткоцепочечные жирные кислоты, обладающие противовоспалительными свойствами [65]. Кроме того, микробиота кишечника участвует в преобразовании первичных желчных кислот во вторичные желчные кислоты. Изменения в составе микробного сообщества влияют на типы синтезируемых вторичных желчных кислот. Особое значение имеет то, что вторичные желчные кислоты могут регулировать метаболизм ХС и липидов в печени и тем самым оказывать влияние на развитие АС. Пищевые холин, карнитин и бетаин метаболизируются в кишечнике в ТМА, который затем превращается в ТМАО под действием флавинмонооксигеназы печени хозяина. Присутствие ТМАО в высоких концентрациях в сыворотке крови связано с различными патогенными эффектами, включая эндотелиальную дисфункцию, которая, в свою очередь, способствует воспалению сосудистой стенки и развитию АС.

В-третьих, бактерии способны повышать проницаемость кишечного барьера, что способствует попаданию в кровоток метаболитов и токсинов. В ответ на это организм вырабатывает цитокины и другие медиаторы, вызывая системное воспаление [66].

Метаанализ клинических исследований продемонстрировал, что существует взаимодействие меж-

ду микробиотой полости рта и кишечника и воспалением [33, 67]. Микробиота полости рта играет важную роль в поддержании здорового состояния организма. Дисбаланс микробиоты полости рта может привести к развитию различных заболеваний. Пародонтит характеризуется разрушением тканей, воспалением и образованием карманов и гнойных кист, что может привести к потере зубов. Связь между заболеваниями полости рта, включая пародонтит, и ССЗ, такими как АС, в настоящее время активно изучается. Некоторые исследования указывают на то, что микробиота полости рта и инфекции пародонта могут быть связаны с активацией воспалительных процессов в организме, что в свою очередь может способствовать развитию АС.

Бактерии, проникающие из инфицированных десен в кровоток, могут вызывать иммунный ответ и воспаление в артериях, что способствует развитию эндотелиальной дисфункции и АС. Более того, некоторые виды бактерий могут способствовать образованию тромбов и повреждению сосудистой стенки, что также может ускорить процесс развития АС.

Таким образом, дисбаланс микробиоты полости рта и инфекции пародонта могут играть роль в патогенезе АС опосредованно, через механизмы воспаления и иммунного ответа. Поддержание здоровья полости рта и своевременное лечение заболеваний пародонта могут иметь большое значение для профилактики ССЗ, включая АС.

Модуляция нарушения микробиоты кишечника и полости рта выглядит многообещающей стратегией для профилактики и лечения сердечно-сосудистых осложнений. Однако в эпоху доказательной медицины современные рекомендации, безусловно, должны основываться на результатах клинических исследований и проспективного наблюдения.

Финансирование / Funding

Исследование выполнено при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075–15–2022–301). / The study was carried out with the support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075–15–2022–301).

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018; 392(10159):1736–1788. doi:10.1016/S0140-6736(18)32203-7
2. Баранов Э. Ф., Безбородова Т. С., Бобылев С. Н., Ваган И. С., Гохберг Л. М., Григорьев Л. М. и др. Российский статистический ежегодник. Стат. сб. Росстат. М., 2021. 692 с. [Baranov EF, Bezborodova TS, Bobylev SN, Vagan IS, Gokhberg LM, Grigoriev LM et al. Russian statistical yearbook. Stat. book. Rosstat. M., 2021. 692 p. In Russian].
3. Бойцов С. А., Погосова Н. В., Аншелес А. А., Бадтиева В. А., Балахонова Т. В., Барбараш О. Л. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5): 5452. doi:10.15829/1560-4071-2023-5452 [Boytsov SA, Pogosova NV, Ansheles AA, Badtieva VA, Balakhonova TV, Barbarash OL et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. *Russ J Cardiol*. 2023;28(5):5452. doi:10.15829/1560-4071-2023-5452. In Russian].
4. Ramji DP. Atherosclerosis: methods and protocols, methods in molecular biology. Humana Press. 2022;2419:3–19. doi:10.1007/978-1-0716-1924-7_1
5. Cimmino G, Muscoli S, De Rosa S, Cesaro A, Perrone MA, Selvaggio S et al. Pathogenesis of Atherosclerosis Working Group of The Italian Society of Cardiology. Evolving concepts in the pathophysiology of atherosclerosis: from endothelial dysfunction to thrombus formation through multiple shades of inflammation. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2023;24(Suppl2):e156-e167. doi:10.2459/JCM.0000000000001450
6. Ежов М. В., Кухарчук В. В., Сергиенко И. В., Алиева А. С., Анциферов М. Б., Аншелес А. А. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5471. doi:10.15829/1560-4071-2023-5471 [Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, Alieva AS, Antsiferov MB, Ansheles AA et al. Disorders of lipid metabolism. *Clinical Guidelines* 2023. *Russ J Cardiol*. 2023;28(5):5471. doi:10.15829/1560-4071-2023-5471. In Russian].
7. Чернявский М. А., Иртыга О. Б., Янишевский С. Н., Алиева А. С., Самочерных К. А., Абрамов К. Б. и др. Российский консенсус по диагностике и лечению пациентов со стенозом сонных артерий. Российский кардиологический журнал. 2022;27(11):5284. doi:10.15829/1560-4071-2022-5284 [Chernyavsky MA, Irtyuga OB, Yanishevsky SN, Alieva AS, Samochernykh KA, Abramov KB et al. Russian consensus statement on the diagnosis and treatment of patients with carotid stenosis. *Russ J Cardiol*. 2022;27(11):5284. doi:10.15829/1560-4071-2022-5284. In Russian].
8. Сусанин Н. В., Чернявский М. А., Ванюркин А. Г., Соловьев В. А., Белова Ю. К., Одинцов Н. С. Гибридная реваскуляризация хронической окклюзии аортобедренного сегмента у пациента с критической ишемией нижних конечностей и ишемической болезнью сердца. Трансляционная медицина. 2022;9(3):5–12. doi:10.18705/2311-4495-2022-9-3-5-12 [Susanin NV, Chernyavsky MA, Vanyurkin AG, Solovyov VA, Belova YuK, Odintsov NS. Hybrid revascularization of chronic occlusion of the aorto-femoral segment in a patient with critical ischemia of the lower limbs and ischemic heart disease. *Translational Medicine*. 2022;9(3):5–12. doi:10.18705/2311-4495-2022-9-3-5-12. In Russian].
9. Чернявский М. А., Артемова А. С., Сусанин Н. В., Ванюркин А. Г. Гибридная реваскуляризация при многоуровневом поражении артерий нижних конечностей у молодого пациента. Эндоваскулярная хирургия. 2021;8(3):291–295. doi:10.24183/2409-4080-2021-8-3-291-295 [Chernyavsky MA, Artemova AS, Susanin NV, Vanyurkin AG. Hybrid revascularization for multi-level lesion of lower limb arteries in a young patient. 2021;8(3):291–295. doi:10.24183/2409-4080-2021-8-3-291-295. In Russian].
10. Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJ, Marcenes W. Global burden of severe periodontitis in 1990–2010: a systematic review and meta-regression. *J Dent Res*. 2014;93(11):1045–1053. doi:10.1177/0022034514552491
11. Sanz M, Marco Del Castillo A, Jepsen S, Gonzalez-Juanatey JR, D’Aiuto F, Bouchard P et al. Periodontitis and cardiovascular diseases: consensus report. *J Clin Periodontol*. 2020; 47(3):268–288. doi:10.1111/jcpe.13189
12. Dietrich T, Sharma P, Walter C, Weston C, Beck J. The epidemiological evidence behind the association between periodontitis and incident atherosclerotic cardiovascular disease. *J Clin Periodontol*. 2013;40(Suppl14): S70–S84. doi:10.1111/jcpe.12062
13. Koren O, Spor A, Felin J, Fak F, Stombaugh J, Tremaroli V et al. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011; 108(Suppl1):4592–4598. doi:10.1073/pnas.1011383107
14. Rath SK, Mukherjee M, Kaushik R, Sen S, Rumar M. Periodontal pathogens in atheromatous plaque. *Indian J Pathol Microbiol*. 2014;57(2):259–264. doi:10.4103/0377-4929.134704
15. Mahendra J, Mahendra L, Felix J, Romanos GE. Genetic analysis of *Porphyromonas gingivalis* (fimA), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, and red complex in coronary plaque. *J Investig Clin Dent*. 2014;5(3):201–207. doi:10.1111/jicd.12030
16. de Boer SP, Cheng JM, Rangé H, Garcia-Garcia HM, Heo JH, Akkerhuis KM et al. Antibodies to periodontal pathogens are associated with coronary plaque remodeling but not with vulnerability or burden. *Atherosclerosis*. 2014;237(1):84–91. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.08.050
17. Aimetti M, Romano F, Nessi F. Microbiologic analysis of periodontal pockets and carotid atheromatous plaques in advanced chronic periodontitis patients. *J Periodontol*. 2007;78(9):1718–1723. doi:10.1902/jop.2007.060473
18. Rao A, Lokesh J, D’Souza C, Prithvisagar KS, Subramanyam K, Karunasagar I et al. Metagenomic analysis to uncover the subgingival and atherosclerotic plaque microbiota in patients with coronary artery disease. *Indian J Microbiol*. 2023;63(3):281–290. doi:10.1007/s12088-023-01082-9
19. Jie Z, Xia H, Zhong SL, Reng Q, Li S, Liang S et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Commun*. 2017;8(1):845. doi:10.1038/s41467-017-00900-1
20. Cui L, Zhao T, Hu H, Zhang W, Hua X. Association study of gut flora in coronary heart disease through high-throughput sequencing. *Biomed Res Int*. 2017;2017:3796359. doi:10.1155/2017/3796359
21. Ji L, Chen S, Gu G, Zhou J, Wang W, Ren J et al. Exploration of crucial mediators for carotid atherosclerosis pathogenesis through integration of microbiome, metabolome, and transcriptome. *Front Physiol*. 2021;12:645212. doi:10.3389/fphys.2021.645212
22. Chen J, Qin Q, Yan S, Yang Y, Yan G, Li T et al. Gut microbiome alterations in patients with carotid atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:739093. doi:10.3389/fcvm.2021.739093
23. Szabo H, Hernyes A, Pirokska M, Ligeti B, Fussy P, Zoldi L et al. Association between gut microbial diversity and carotid intima-media thickness. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(3):195. doi:10.3390/medicina57030195
24. Zhu S, Xu K, Jiang Y, Zhu C, Suo C, Cui M et al. The gut microbiome in subclinical atherosclerosis: a population-based multiphenotype analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;61(1):258–269. doi:10.1093/rheumatology/keab309

25. Liu H, Chen X, Hu X, Niu H, Tian R, Wang H et al. Alterations in the gut microbiome and metabolism with coronary artery disease severity. *Microbiome*. 2019;7(1):68. doi:10.1186/s40168-019-0683-9
26. Chen XF, Chen X, Tang X. Short-chain fatty acid, acylation and cardiovascular diseases. *Clin Sci (Lond)*. 2020;134(6):657–676. doi:10.1042/CS20200128
27. Kazemian N, Mahmoudi M, Halperin F, Wu JC, Pakpour S. Gut microbiota and cardiovascular disease: opportunities and challenges. *Microbiome*. 2020;8(1):36. doi:10.1186/s40168-020-00821-0
28. Sekimoto H, Shimada O, Makanishi M, Nakano T, Katayama O. Interrelationship between serum and fecal sterols. *Jpn J Med*. 1983;22(1):14–20. doi:10.2169/internalmedicine1962.22.14
29. Zhu Y, Li Q, Jiang H. Gut microbiota in atherosclerosis: focus on trimethylamine N-oxide. *APMIS*. 2020;128(5):353–366. doi:10.1111/apm.13038
30. Loffredo L, Ivanov V, Ciobanu N, Deseatnicova E, Gutu E, Mudrea L et al. Is There an association between atherosclerotic burden, oxidative stress, and gut-derived lipopolysaccharides? *Antioxid Redox Signal*. 2020. doi:10.1089/ars.2020.8109
31. Bennett BJ, de Aguiar Vallim TQ, Wang Z, Shih DM, Meng Y, Gregory J et al. Trimethylamine-N-oxide, a metabolite associated with atherosclerosis, exhibits complex genetic and dietary regulation. *Cell Metab*. 2013;17(1):49–60. doi:10.1016/j.cmet.2012.12.011
32. Schiattarella GG, Sannino A, Toscano E, Giugliano G, Gargiulo G, Franzone A et al. Gut microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide as cardiovascular risk biomarker: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Eur Heart J*. 2017;38(39):2948–2956. doi:10.1093/eurheartj/ehx342
33. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, Dugar B et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*. 2011;472(7341):57–63. doi:10.1038/nature09922
34. Heianza Y, Ma W, DiDonato JA, Sun Q, Rimm EB, Hu FB et al. Long-term changes in gut microbial metabolite trimethylamine-N-oxide and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(7):763–772. doi:10.1016/j.jacc.2019.11.060
35. Nemet I, Saha PP, Gupta N, Zhu W, Romano KA, Skye SM et al. A cardiovascular disease-linked gut microbial metabolite acts via adrenergic receptors. *Cell*. 2020;180(5):862–877.e22. doi:10.1016/j.cell.2020.02.016
36. Yu F, Li X, Feng X, Wei M, Luo Y, Zhao T et al. Phenylacetylglutamine, a novel biomarker in acute ischemic stroke. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:798765. doi:10.3389/fcvm.2021.798765
37. Qi S, Luo X, Liu S, Ling B, Jin H. The critical effect of bile acids in atherosclerosis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2022;80(4):562–573. doi:10.1097/FJC.0000000000001320
38. Cason CA, Dolan KT, Sharma G, Tao M, Kulkarni R, Helenowski IB et al. Plasma microbiome-modulated indole- and phenyl-derived metabolites associate with advanced atherosclerosis and postoperative outcomes. *J Vasc Surg*. 2018;68(5):1552–1562.e7. doi:10.1016/j.jvs.2017.09.029
39. Xue H, Chen X, Yu C, Deng Y, Zhang Y, Chen S et al. Gut microbially produced indole-3-propionic acid inhibits atherosclerosis by promoting reverse cholesterol transport and its deficiency is causally related to atherosclerotic cardiovascular disease. *Circ Res*. 2022;131(5):404–420. doi:10.1161/CIRCRESAHA.122.321253
40. Balasubramanian R, Paynter NP, Giulianini F, Manson JE, Zhao Y, Chen JC et al. Metabolomic profiles associated with all-cause mortality in the women's health initiative. *Int J Epidemiol*. 2020;49(1):289–300. doi:10.1093/ije/dyz211
41. Duttaroy AK. Role of gut microbiota and their metabolites on atherosclerosis, hypertension and human blood platelet function: a review. *Nutrients*. 2021;13(1):144. doi:10.3390/nu13010144
42. Wang Z, Tang WH, Buffa JA, Fu X, Britt EB, Koeth RA et al. Prognostic value of choline and betaine depends on intestinal microbiota-generated metabolite trimethylamine-N-oxide. *Eur Heart J*. 2014;35(14):904–910. doi:10.1093/eurheartj/ehu002
43. Chen WY, Wang M, Zhang J, Barve SS, McClain CJ, Joshi-Barve S. Acrolein disrupts tight junction proteins and causes endoplasmic reticulum stress-mediated epithelial cell death leading to intestinal barrier dysfunction and permeability. *Am J Pathol*. 2017;187(12):2686–2697. doi:10.1016/j.ajpath.2017.08.015
44. Wang W, Uzzau S, Goldblum SE, Fasano A. Human zonulin, a potential modulator of intestinal tight junctions. *J Cell Sci*. 2000;113(24):4435–4430. doi:10.1242/jcs.113.24.4435
45. Zhang D, Zhang L, Zheng Y, Yue F, Russell RD, Zeng Y. Circulating zonulin levels in newly diagnosed Chinese type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;106(2):312–318. doi:10.1016/j.diabres.2014.08.017
46. Zhang D, Zhang L, Yue F, Zheng Y, Russell R. Serum zonulin is elevated in women with polycystic ovary syndrome and correlates with insulin resistance and severity of anovulation. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(1):29–36. doi:10.1530/EJE-14-0589
47. Moreno-Navarrete JM, Sabater M, Ortega F, Ricart W, Fernandez-Real JM. Circulating zonulin, a marker of intestinal permeability, is increased in association with obesity-associated insulin resistance. *PLoS One*. 2012;7(5):e37160. doi:10.1371/journal.pone.0037160
48. Li C, Gao M, Zhang W, Chen C, Zhou F, Hu Z et al. Zonulin regulates intestinal permeability and facilitates enteric bacteria permeation in coronary artery disease. *Sci Rep*. 2016;6:29142. doi:10.1038/srep29142
49. Carrera-Bastos P, Picazo Ó, Fontes-Villalba M, Pareja-Galeano H, Lindeberg S, Martinez-Selles M et al. Serum zonulin and endotoxin levels in exceptional longevity versus precocious myocardial infarction. *Aging Dis*. 2018;9(2):317–321. doi:10.14336/AD.2017.0630
50. Beutler B, Rietschel ET. Innate immune sensing and its roots: the story of endotoxin. *Nat Rev Immunol*. 2003;3(2):169–176. doi:10.1038/nri1004
51. Nesci A, Carnuccio C, Ruggieri V, D'Alessandro A, Di Giorgio A, Santoro L et al. Gut microbiota and cardiovascular disease: evidence on the metabolic and inflammatory background of a complex relationship. *Int J Mol Sci*. 2023;24(10):9087. doi:10.3390/ijms24109087
52. Jonsson MK, Sundlister NP, Nordal HH, Hammer HB, Aga AB, Olsen IC et al. Calprotectin as a marker of inflammation in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(12):2031–2037. doi:10.1136/annrheumdis-2017-211695
53. Sakuma M, Tanaka A, Kotooka N, Hikichi Y, Toyoda S, Abe S et al. Myeloid-related protein-8/14 in acute coronary syndrome. *Int J Cardiol*. 2017;249:25–31. doi:10.1016/j.ijcard.2017.09.020
54. Saenz-Pipaon G, San Martín P, Planell N, Maillo A, Ravassa S, Vilas-Zornoza A et al. Functional and transcriptomic analysis of extracellular vesicles identifies calprotectin as a new prognostic marker in peripheral arterial disease (PAD). *J Extracell Vesicles*. 2020;9(1):1729646. doi:10.1080/20013078.2020.1729646
55. Marta-Enguita J, Navarro-Oviedo M, Rubio-Baines I, Aymerich N, Herrera M, Zandio B et al. Association of calprotectin with other inflammatory parameters in the prediction of mortality for ischemic stroke. *J Neuroinflammation*. 2021;18(1):3. doi:10.1186/s12974-020-02047-1
56. Chatzopoulos A, Tzani AI, Doulamis IP, Konstantopoulos PS, Birmipa D, Verikokos C et al. Dynamic changes in

calprotectin and its correlation with traditional markers of oxidative stress in patients with acute ischemic stroke. *Hellenic J Cardiol*. 2017;58(6):456–458. doi:10.1016/j.hjc.2017.07.002

57. Колесова Е. П., Усольцев Д. А., Могучая Е. В., Бояринова М. А., Ерина А. М., Толкунова К. М. и др. Связь уровня фекального зонулина и кальпротектина с факторами сердечно-сосудистого риска и поражением органов-мишеней в выборке пациентов с метаболическими нарушениями. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(11):5569. doi:10.15829/15604071-2023-5569 [Kolesova EP, Usoltsev DA, Moguchaya EV, Boyarinova MA, Erina AM, Tolkunova KM et al. Association of fecal zonulin and calprotectin levels with cardiovascular risk factors and target organ damage in a sample of patients with metabolic disorders. *Russ J Cardiol*. 2023;28(11):5569. doi:10.15829/15604071-2023-5569. In Russian].

58. Маслянский А. Л., Пенин И. Н., Чешуина М. Д., Тришина И. Н., Новикова А. Н., Колесова Е. П. и др. Общие закономерности продукции цитокинов и хемокинов у больных диффузными заболеваниями соединительной ткани, воспалительными артропатиями и атеросклерозом. Цитокины и воспаление 2014;13(3):9–21 [Masljanskij AL, Penin IN, Cheshuina MD, Trichina IN, Novikova AN, Kolesova EP et al. General patterns of cytokines and chemokines production in patients with chronic inflammatory diseases, inflammatory arthropathy and atherosclerosis. *Cytokines and Inflammation*. 2014;13(3):9–21. In Russian].

59. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352(16):1685–1695. doi:10.1056/NEJMra043430

60. Armingohar Z, Jorgensen JJ, Kristoffersen AK, Abesha-Belay E, Olsen I. Bacteria and bacterial DNA in atherosclerotic plaque and aneurysmal wall biopsies from patients with and without periodontitis. *J Oral Microbiol*. 2014;6. doi:10.3402/jom.v6.23408

61. Li C, Gao M, Zhang W, Chen C, Zhou F, Hu Z et al. Zonulin regulates intestinal permeability and facilitates enteric bacteria permeation in coronary artery disease. *Sci Rep*. 2016;6:29142. doi:10.1038/srep29142

62. Lv H, Zhang Z, Fu B, Li Z, Yin T, Liu C et al. Characteristics of the gut microbiota of patients with symptomatic carotid atherosclerotic plaques positive for bacterial genetic material. *Front Cell Infect Microbiol*. 2024;13:1296554. doi:10.3389/fcimb.2023.1296554

63. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM et al. GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update from the GBD 2019 study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2982–3021. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.010

64. Ott SJ, El Mokhtari NE, Musfeldt M, Hellmig S, Freitag S, Rehman A et al. Detection of diverse bacterial signatures in atherosclerotic lesions of patients with coronary heart disease. *Circulation*. 2006;113(7):929–937. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.579979

65. Tan J, McKenzie C, Potamitis M, Thorburn AN, Mackay CR, Macia L. The role of short-chain fatty acids in health and disease. *Adv Immunol*. 2014;121:91–119. doi:10.1016/B978-0-12-800100-4.00003-9

66. Ghosh SS, Wang J, Yannie PJ, Ghosh S. Intestinal barrier dysfunction, LPS translocation, and disease development. *J Endocr Soc*. 2020;4(2):bvz039. doi:10.1210/jendso/bvz039

67. Brandsma E, Kloosterhuis NJ, Koster M, Dekker DC, Gijbels MJJ, van der Velden S et al. A Proinflammatory gut microbiota increases systemic inflammation and accelerates atherosclerosis. *Circ Res*. 2019;124(1):94–100. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.313234

68. Figuero E, Lindahl C, Marin MJ, Renvert S, Herrera D, Ohlsson O et al. Quantification of periodontal pathogens in vascular, blood, and subgingival samples from patients with peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysms. *J Periodontol*. 2014;85(9):1182–1193. doi:10.1902/jop.2014.130604

69. Szulc M, Kustrzycki W, Janczak D, Michalowska D, Baczynska D, Radwan-Oczko M. Presence of periodontopathic bacteria DNA in atheromatous plaques from coronary and carotid arteries. *Biomed Res Int*. 2015;2015:825397. doi:10.1155/2015/825397

70. Brun A, Nuzzo A, Prouvost B, Diallo D, Hamdan S, Meseguer E et al. Oral microbiota and atherothrombotic carotid plaque vulnerability in periodontitis patients. A cross-sectional study. *J Periodontol Res*. 2021;56(2):339–350. doi:10.1111/jre.12826

71. Romano F, Barbui A, Aimetti M. Periodontal pathogens in periodontal pockets and in carotid atheromatous plaques. *Minerva Stomatol*. 2007;56(4):169–179.

72. Cairo F, Gaeta C, Dorigo W, Oggioni MR, Pratesi C, Plato GP et al. Periodontal pathogens in atheromatous plaques. A controlled clinical and laboratory trial. *J Periodontol Res*. 2004;39(6):442–446. doi:10.1111/j.1600-0765.2004.00761

73. Zhu Q, Gao R, Zhang Y, Pan D, Zhu Y, Zhang X et al. Dysbiosis signatures of gut microbiota in coronary artery disease. *Physiol Genomics*. 2018;50(10):893–903. doi:10.1152/physiolgenomics.00070.2018

74. Alhmod T, Kumar A, Lo CC, Al-Sadi R, Clegg S, Alomari I et al. Investigating intestinal permeability and gut microbiota roles in acute coronary syndrome patients. *Hum Microb J*. 2019;13:100059. doi:10.1016/j.humic.2019.100059

75. Yoshida N, Emoto T, Yamashita T, Watanabe H, Hayashi T, Tabata T et al. *Bacteroides vulgatus* and *Bacteroides dorei* reduce gut microbial lipopolysaccharide production and inhibit atherosclerosis. *Circulation*. 2018;138(22):2486–2498. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033714

Информация об авторах

Верховская Екатерина Вадимовна — студентка Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0009-0001-8673-7198, e-mail: verhovskaya_ev@almazovcentre.ru;

Колесова Екатерина Павловна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории популяционной генетики НЦМУ «Центр персонализированной медицины», научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии неинфекционных заболеваний ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-1073-3844, e-mail: kolesova_ep@almazovcentre.ru;

Ванюркин Алмаз Гафурович — младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела сосудистой и интервенционной хирургии, врач сердечно-сосудистый хирург ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-8209-9993, e-mail: vanyurkin_ag@almazovcentre.ru;

Зайкова Екатерина Константиновна — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-0584-2330, e-mail: zaykova_ek@almazovcentre.ru;

Калинина Ольга Викторовна — доктор биологических наук, профессор кафедры лабораторной медицины и генетики, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им.

В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-1916-5705, e-mail: kalinina_ov@almazovcentre.ru;

Чернявский Михаил Александрович — доктор медицинских наук, заведующий научно-исследовательским отделом сосудистой и интервенционной хирургии, врач сердечно-сосудистый хирург, доцент кафедры факультетской хирургии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-1214-0150, e-mail: chernyavskiy_ma@almazovcentre.ru;

Маслянский Алексей Леонидович — доктор медицинских наук, руководитель научно-исследовательской лаборатории ревматологии и иммунопатологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-2427-4148, e-mail: maslyanskiy_al@almazovcentre.ru;

Яковлев Алексей Николаевич — кандидат медицинских наук, заведующий научно-исследовательской лабораторией технологий прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых осложнений научно-исследовательского отдела генетических рисков и персонифицированной профилактики НЦМУ «Центр персонализированной медицины», заведующий научно-исследовательской лабораторией острого коронарного синдрома, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-5656-3978, e-mail: yakovlev_an@almazovcentre.ru;

Бабенко Алина Юрьевна — доктор медицинских наук, ведущая научно-исследовательским отделом генетических рисков и персонифицированной профилактики, ведущая научно-исследовательской лабораторией предиабета и метаболических нарушений НЦМУ «Центр персонализированной медицины», заведующая научно-исследовательской лабораторией диабетологии, профессор кафедры внутренних болезней ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-0559-697X, e-mail: babenko_ayu@almazovcentre.ru;

Конради Александра Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заместитель генерального директора по научной работе, заведующая кафедрой организации, управления и экономики здравоохранения факультета послевузовского и дополнительного образования Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; ORCID: 0000-0001-8169-7812, e-mail: konradi@almazovcentre.ru;

Шляхто Евгений Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-2929-0980, e-mail: fmrc@almazovcentre.ru.

Author information

Ekaterina V. Verkhovskaya, Student, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0009-0001-8673-7198, e-mail: verhovskaya_ev@almazovcentre.ru;

Ekaterina P. Kolesova, MD, PhD, Leading Researcher, Research Institute of Population Genetics of World-Class Research Centre for Personalized Medicine “Center for Personalized Medicine”, Researcher, Institute of Epidemiology of Noncommunicable Disease, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-1073-3844, e-mail: kolesova_ep@almazovcentre.ru;

Almaz G. Vanyurkin, MD, Junior Researcher, Research Institute of Vascular and Interventional Surgery, Cardiovascular Surgeon, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-8209-9993, e-mail: vanyurkin_ag@almazovcentre.ru;

Ekaterina K. Zaikova, MD, Junior Researcher, Research Institute of Autoimmune and Autoinflammatory Diseases of World-Class Research Centre for Personalized Medicine “Center for Personalized Medicine”, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0003-0584-2330, e-mail: zaykova_ek@almazovcentre.ru;

Olga V. Kalinina, Doctor of Biological Sciences, Professor, Department of Laboratory Medicine and Genetics, Leading Researcher, Research Institute of Autoimmune and Autoinflammatory Diseases of World-Class Research Centre for Personalized Medicine “Center for Personalized Medicine”, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0003-1916-5705, e-mail: kalinina_ov@almazovcentre.ru;

Mikhail A. Chernyavsky, MD, PhD, DSc, Head, Research Institute of Vascular and Interventional Surgery, Cardiovascular Surgeon, Associate Professor, Department of Specialized Surgery with the Clinic, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0003-1214-0150, e-mail: chernyavskiy_ma@almazovcentre.ru;

Alexey L. Maslyanskiy, MD, PhD, DSc, Head, Scientific Laboratory of Rheumatology and Immunopathology, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0003-2427-4148, e-mail: maslyanskiy_al@almazovcentre.ru;

Alexei N. Yakovlev, MD, PhD, Head, Research Laboratory of Technologies for Predicting the Risk of Cardiovascular Complications of World-Class Research Centre for Personalized Medicine “Center for Personalized Medicine”, Head, Acute Coronary Syndrome Research Laboratory, Associate Professor, Anesthesiology and Intensive Care Chair, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0001-5656-3978, e-mail: yakovlev_an@almazovcentre.ru;

Alina Yu. Babenko, MD, PhD, DSc, Head, Research Department of Genetic Risks and Personalized Prevention, Head, Research Laboratory of Prediabetes and Metabolic Disorders of World-Class Research Centre for Personalized Medicine “Center for Personalized Medicine”, Head, Research Laboratory of Diabetology, Professor, Department of Internal Diseases, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-0559-697X, e-mail: babenko_ayu@almazovcentre.ru;

Aleksandra O. Konradi, MD, PhD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director General for Scientific Work, Head, Department of Organization, Management and Economics of Healthcare, Faculty of Postgraduate and Additional Education, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0001-8169-7812, e-mail: konradi@almazovcentre.ru;

Evgeny V. Shlyakhto, MD, PhD, DSc, Professor, Academician RAS, Director General, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0003-2929-0980, e-mail: fmrc@almazovcentre.ru.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331.1:616.379-008.64



Исследование сосудистой эластичности у мужчин среднего возраста с эссенциальной артериальной гипертензией и артериальной гипертензией, сочетанной с сахарным диабетом 2-го типа

В. В. Гомонова, С. А. Сайганов, В. Е. Гумерова
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:
Гомонова Вероника Валерьевна,
ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России,
Пискаревский пр., д. 47,
Санкт-Петербург, Россия, 195067.
E-mail: Veronika.Gomonova@szgmu.ru

Статья поступила в редакцию
21.09.22 и принята к печати 15.06.23.

Резюме

Цель исследования — сравнение параметров сосудистой эластичности и наличия традиционных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у мужчин среднего возраста с эссенциальной артериальной гипертензией (АГ) и сочетанным с АГ сахарным диабетом (СД) 2-го типа между собой и с группой контроля. **Материалы и методы.** Обследовано 180 мужчин среднего возраста. Все пациенты разделены на 3 группы по 60 человек: группа 1 (контроль) — здоровые нормотензивные, группа 2 (АГ) — пациенты с АГ и группа 3 (АГ и СД) — с АГ и СД. Во всех группах выявляли наличие традиционных факторов риска развития ССЗ. **Результаты.** Значимо различаются средние суточные показатели систолического АД (САД) и пульсового АД (ПАД) ($p < 0,01$) между всеми парами групп, с наибольшим ПАД в группе 2. У испытуемых из групп 2 (АГ) и 3 (АГ + СД) выше средние показатели диастолического АД (ДАД) по сравнению с группой контроля. Средние показатели вариабельности АД хуже в группе 3 (АГ + СД), как для ДАД, так и для САД. Среди центральных параметров ригидности и по уровню центрального давления в аорте выявлены отличия: ДАД в аорте (ДАДАо) с преобладанием во 2-й группе, среднее АД в аорте (СрАДАо) с преобладанием показателя в группе 2. Индекс аугментации в аорте (Ах в аорте) более высокий в группе 3, амплификация ПАД (РРА) и время распространения отраженной волны (RWTT) преобладают в группе 2. **Заключение.** У мужчин среднего возраста с наличием АГ выявляется повышение центрального САД и ПАД с более высокими значениями показателей ригидности аорты и ремоделирования периферического сосудистого русла по сравнению с группой контроля. Нарушение центральной жесткости более выражено в группе пациентов с АГ. В группе пациентов с АГ и СД более выражены нарушения периферических показателей.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет, центральное аортальное давление, скорость распространения пульсовой волны, индекс аугментации

Для цитирования: Гомонова В. В., Сайганов С. А., Гумерова В. Е. Исследование сосудистой эластичности у мужчин среднего возраста с эссенциальной артериальной гипертензией и артериальной гипертензией, сочетанной с сахарным диабетом 2-го типа. Артериальная гипертензия. 2024;30(5):467–476. doi:10.18705/1607-419X-2024-2265. EDN: JAVUJM



Arterial stiffness in middle-aged men with essential hypertension and arterial hypertension associated with type 2 diabetes mellitus

V. V. Gomonova, S. A. Sayganov, V. E. Gumerova
North-Western State Medical University named
after I. I. Mechnikov, St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Veronika V. Gomonova,
North-Western State Medical University
named after I. I. Mechnikov,
47 Piskarevsky Ave., St Petersburg,
195067 Russia.
E-mail: Veronika.Gomonova@szgmu.ru

Received 21 September 2022;
accepted 15 June 2023.

Abstract

Objective. Comparison of vascular stiffness and a presence of traditional risk factors of cardiovascular diseases (CVD) in middle-aged men with arterial hypertension (HTN) and type 2 diabetes mellitus (DM). **Design and methods.** We examined 180 middle-aged men. All patients were divided into 3 groups of 60 people: group 1 (control) — healthy normotensive patients, group 2 (HTN) — patients with hypertension and group 3 (HTN and DM) — with hypertension and diabetes. All subjects underwent 24-hours ABPM with assessment of routine and average daily parameters of blood pressure (BP), indicators of central and peripheral vascular stiffness. **Results.** The average daily values of systolic blood pressure (SBP) and pulse blood pressure (PBP) differ significantly between all pairs of groups, with the highest PBP in group 2. Subjects in groups 2 (HTN) and 3 (HTN + DM) had significantly higher average diastolic blood pressure (DBP). The average indicators of BP variability are worse in group 3 (HTN + DM), both for DBP and SBP. The following differences in central parameters of vascular stiffness and central pressure in the aorta were identified: DBP in the aorta (DBP ao) and mean blood pressure in the aorta (MAP ao) are higher in group 2. The augmentation index in the aorta (Alx ao) is higher in group 3, PAD amplification (PPA) and reflected wave propagation time (RWTT) are higher in group 2. **Conclusions.** In middle-aged men with HTN central SBP and PBP, aortic and peripheral stiffness are greater than in the control group. Central stiffness is more severe in HTN patients. Peripheral indicators of vascular stiffness are more increased in patients with HTN and DM.

Key words: hypertension, diabetes mellitus, central aortic pressure, pulse wave velocity, augmentation index

For citation: Gomonova VV, Sayganov SA, Gumerova VE. Arterial stiffness in middle-aged men with essential hypertension and arterial hypertension associated with type 2 diabetes mellitus. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2024;30(5):467–476. doi:10.18705/1607-419X-2024-2265. EDN: JAVUJM

Введение

Среди 20 ведущих причин преждевременной смерти в мире в 1990-х годах и 2016 году на первых местах по-прежнему остаются ишемическая болезнь сердца и инсульт. Несмотря на положительные изменения с середины 1990-х годов, в 2016 году сохранялась почти 11-летняя разница в продолжительности жизни между мужчинами и женщинами.

У лиц обоего пола (всех возрастов) ведущим фактором риска было высокое систолическое артериальное давление (САД). Для мужчин курение было вторым наиболее распространенным фактором риска [1]. Гипертоническая болезнь традиционно считается многофакторным хроническим заболеванием, приводящим к прогрессированию атеросклероза и поражению мозга, сердца, аорты, по-

чек. Среди 933986 умерших в России за 2021 год от болезней системы кровообращения 16194 человек скончались от гипертонической болезни с преимущественным поражением сердца и почек [2]. В последние годы проводится множество исследований с участием пациентов с артериальной гипертензией (АГ). Особый интерес вызывает изучение параметров эластичности артерий. Показано, что некоторые из показателей эластичности сосудистой стенки, например, скорость распространения пульсовой волны, индекс аугментации, пульсовое артериальное давление (ПАД), центральное САД, могут служить дополнительными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Продолжаются поиски общих интегральных критериев сосудистой жесткости и эффективных методов ее оценки. Есть потребность в унифицированных показателях сосудистой жесткости, позволяющих врачу в реальной клинической практике выявлять, оценивать в динамике и формировать прогноз заболевания на основании анализа состояния сосудистой жесткости [3]. Выявлена высокая распространенность модифицируемых факторов риска среди мужчин молодого и среднего возраста. Полученные данные актуализируют необходимость активных профилактических мер и информированности в отношении снижения распространенности абдоминального ожирения, курения и обеспечения контроля АГ [4].

Цель исследования — определение рутинных показателей суточного мониторинга артериального давления (СМАД), сравнение параметров сосудистой эластичности и наличия традиционных факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений у мужчин среднего возраста с эссенциальной АГ и сочетанным с АГ сахарным диабетом (СД) 2-го типа между собой и с группой контроля.

Материалы и методы

Проведено выборочное когортное одномоментное неинтервенционное исследование, в которое включали мужчин среднего возраста от 35 до 59 лет. Испытуемые были распределены в 3 группы:

- группа 1: 60 потенциально здоровых мужчин в возрасте 46 ± 7 лет;
- группа 2: 60 мужчин с АГ в возрасте 46 ± 6 лет;
- группа 3: 60 мужчин с СД 2-го типа и АГ (средний возраст 45 ± 6 лет).

В группы с АГ набраны пациенты со 2-й и 3-й степенью повышения артериального давления (АД), с учетом постоянного приема антигипертензивных препаратов и достижения нормотензии на фоне лечения. Группы сопоставимы по возрасту и длительности течения гипертонической болезни.

К критериям невключения относили: наличие ишемической болезни сердца, облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей, острое нарушение мозгового кровообращения и/или транзиторные ишемические атаки в анамнезе, пороки сердца, некоронарогенные заболевания миокарда, вторичный генез АГ. Отсутствие ишемической болезни сердца было подтверждено отрицательным стресс-тестом с физической нагрузкой (стресс-эхокардиография, велоэргометрия, тредмил-тест) в течение 0–6 месяцев до включения. Абдоминальное ожирение фиксировалось при окружности талии более 94 см. В ходе исследования уточняли демографические данные и клиническую информацию: возраст, рост, массу тела, поверхностное расстояние между яремной веной и лобковым симфизом (ориентировочная длина аорты), статус курения, наличие дислипидемии, семейный анамнез преждевременных ССЗ, данные эхокардиографии для оценки наличия или отсутствия гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). Средний стаж гипертонической болезни составил $5 \pm 2,7$ года. СД 2-го типа подтверждали данными анамнеза и показателями гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) за последний год. Для группы 3 были отобраны мужчины с анамнезом СД 2-го типа не менее 5 лет, со средним уровнем HbA_{1c} $8 \pm 0,2\%$.

Всем исследуемым проводили СМАД с помощью неинвазивного портативного аппарата системы BP Lab (ООО «Петр Телегин», Россия). Осуществлялось автоматическое измерение величин АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) на протяжении 24 часов с интервалом 15 минут днем (с 06:00 до 23:00) и 30 минут ночью (23:00 до 06:00).

В суточном профиле АД рассчитывали усредненные по времени значения САД, диастолического АД (ДАД), ПАД и вариабельности САД и ДАД за сутки. Суточный ритм АД оценивали по степени ночного снижения САД и ДАД. Нормальными значениями считались показатели $> 10\%$ и $< 20\%$ мм рт. ст. Нормальными считались следующие показатели вариабельности АД в дневные и ночные часы: для САД не более 15/15 мм рт. ст. (день/ночь), для ДАД не более 14/12 мм рт. ст. (день/ночь). С помощью пакета прикладных программ Vasotens Office (ООО «Петр Телегин», Россия) проводили расчет показателей жесткости сосудистой стенки. В программном обеспечении BP Lab также предусмотрен расчет величин, приведенных к САД 100 мм рт. ст. и ЧСС 60 уд/мин, для снижения влияния на параметры эластичности АД и ЧСС.

Амплификация ПАД (РРА) измеряется в процентах и отражает нарастание амплитуды пульсовой волны при движении к периферии. По мере удале-

ния от сердца амплитуда пульсовой волны возрастает (амплифицирует), так как на нее накладывается амплитуда отраженных волн.

Индекс аугментации, прироста пульсовой волны (AIx) рассчитывали как соотношение амплитуд прямой и отраженной от бифуркации аорты. Показатель отображается в процентах по отношению к ПАД в аорте (ПАДао).

Индекс ригидности артерий (ASI) рассчитывали по форме осциллометрического «колокола». Величина ASI связана с формой «колокола» так, что ширина вершины сглаженного колокола (по уровню 80% от максимума) заменяется равновеликой трапецией. Ширина этой трапеции на уровне 95% от максимума, выраженная в мм рт. ст. и умноженная на 10, принимается за величину ASI.

Измерение времени распространения отраженной волны (RWTT) основано на определении отражения волны от бифуркации аорты в записи сфигмограммы. За время распространения отраженной волны берут время запаздывания отраженной волны относительно прямой волны. Длина пути прямой и отраженной волны равна удвоенной длине ствола аорты (L). Этот показатель применяют для вычисления скорости распространения пульсовой волны в аорте (PWVao).

Скорость распространения пульсовой волны в аорте рассчитывали по формуле: $PWVao = K \times (2 \times L) / RWTT$, где L — длина аорты, расстояние, которое принято измерять от верхнего края грудины до лонной кости, K — коэффициент, RWTT — время распространения отраженной волны.

Максимальную скорость нарастания АД в плечевой артерии ($\Delta p / \Delta t \max$) фиксировали как максимальную производную давления в артерии по времени (на переднем фронте пульсовой волны) в мм рт. ст. в секунду.

Длительность периода изгнания из левого желудочка (ЕД) и индекс эффективности субэндокардиального кровотока (SEVR). Последние три показателя косвенно характеризуют сократительную способность миокарда.

Кроме того, в ходе исследования определяли параметры центрального аортального давления: центральное (аортальное) САД (САДао) и ДАД (ДАДао), центральное (аортальное) ПАД (ПАДао) и индекс аугментации (прироста) в аорте, приведенный к ЧСС 75 уд/мин, % (AIx ao).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0. Определение нормальности данных осуществлено при помощи критерия Шапиро–Уилка. Для всех данных гипотеза о нормальности была отвергнута. Количественные показатели представляли в виде

медианы, первого и третьего квартилей: Me [Q1; Q3]. При сравнении показателей двух несвязанных групп при ненормальном распределении проводили попарную оценку с использованием для количественных данных критерия Манна–Уитни; для качественных показателей — критерия χ^2 . Различия считали значимыми при значении $p < 0,05$.

Результаты

Анализ клинических характеристик показал статистически значимое различие обеих исследуемых групп 2 (АГ) и 3 (АГ + СД) по сравнению с группой контроля 1 по частоте традиционных факторов риска: отягощенная наследственность по ССЗ, курение, абдоминальное ожирение, наличие дислипидемии и ГЛЖ, что было ожидаемо при сравнении с группой контроля. При сравнении частоты факторов риска между группами 2 и 3 выявлено статистически значимое различие по факторам: отягощенная наследственность по ССЗ, курение и ГЛЖ с преобладанием описанных факторов в группе 2 (АГ). По данным различных исследований, ГЛЖ является маркером поражения органов-мишеней из-за перегрузки миокарда давлением. Этот механизм преобладает в группе АГ 2, что объясняет высокую встречаемость ГЛЖ. В то же время в механизмы повышения АД у пациентов с СД вносят вклад периферические механизмы: активация нейрогуморальных систем, развитие гипергликемии и инсулинорезистентности [5, 6, 13]. Статистически значимая разница в процентном количестве пациентов с дислипидемией, по сравнению с группой контроля, выявлена в обеих группах, но преобладает в группе 3, что связано с патогенезом СД [7, 9]. Фактор риска «абдоминальное ожирение» выявлялся одинаково часто в группах 2 и 3, что связано с широкой распространенностью абдоминального ожирения у мужчин среднего возраста [10, 11] (табл. 1). Перестройка стенок сосудов, приводящая к повышению ее жесткости, связана с известными факторами риска ССЗ: курением, гиперхолестеринемией, наследственными факторами, гипергликемией, ожирением. Эти факторы риска влияют на повышение жесткости сосудистой стенки самостоятельно и бессимптомно [8].

Значимо различаются средние суточные показатели САД ($p < 0,01$ между всеми парами групп) и ПАД ($p < 0,01$ между всеми парами групп), с наибольшим средним ПАД в группе 2 по обоим параметрам. У испытуемых из групп 2 (АГ) и 3 (АГ + СД) выявлены значительно более высокие средние показатели ДАД (97 мм рт. ст.) ($p < 0,01$) по сравнению с группой 1 (контроль). Однако между группами 2 и 3 не выявлено значимых различий по

Таблица 1

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПО НАЛИЧИЮ ТРАДИЦИОННЫХ ФАКТОРОВ РИСКА
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП**

Фактор риска	Группа 1 (n = 60) (контроль)	Группа 2 (n = 60) (АГ)	Группа 3 (n = 60) (АГ + СД)	р-значение
Отягощенная наследственность по ССЗ, n (%)	9 (15)	35 (59)	24 (40)	(1–2) < 0,01 (1–3) < 0,01 (2–3) < 0,05
ГЛЖ, n (%)	2 (3)	60 (100)	36 (60)	(1–2) < 0,01 (1–3) < 0,01 (2–3) < 0,01
Дислипидемия, n (%)	3 (5)	40 (67)	60 (100)	(1–2) < 0,01 (1–3) < 0,01 (2–3) < 0,01
Абдоминальное ожирение, n (%)	1 (2)	24 (41)	29 (49)	(1–2) < 0,01 (1–3) < 0,01 (2–3) — 0,36 (нз)
Курение, n (%)	10 (17)	42 (71)	25 (43)	(1–2) < 0,01 (1–3) < 0,01 (2–3) < 0,01

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; СД — сахарный диабет; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; нз — нет значимых различий.

Таблица 2

**ПОКАЗАТЕЛИ СРЕДНИХ ЗНАЧЕНИЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
ПО ДАННЫМ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
У МУЖЧИН СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ**

Параметр	Группа 1 (n = 60) (контроль)	Группа 2 (n = 60) (АГ)	Группа 3 (n = 60) (АГ + СД)	р-значение
САД _{ср} , мм рт. ст.	118 [112; 124]	149 [144; 157]	144 [139; 148]	(1–2) < 0,01 (1–3) < 0,01 (2–3) < 0,01
ДАД _{ср} , мм рт. ст.	77 [73; 82]	97 [92; 103]	116 [109; 121]	(1–2) < 0,01 (1–3) < 0,01 (2–3) — нз
ПАД _{ср} , мм рт. ст.	46 [42; 54]	52 [45; 60]	59 [53; 62]	(1–2) < 0,01 (1–3) < 0,01 (2–3) < 0,01

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; СД — сахарный диабет; САД_{ср} — среднее систолическое артериальное давление; ДАД_{ср} — среднее диастолическое артериальное давление; ПАД_{ср} — среднее пульсовое артериальное давление; р — значимость различий; нз — нет значимых различий.

показателю среднего ДАД (табл. 2). Средние показатели варибельности отличались у группы 3 (АГ + СД) по сравнению с группой нормотензивных пациентов 1 и группой 2 (АГ), как для ДАД (р < 0,01 между всеми группами), так и для САД (р < 0,01

при сравнении группы 3 с группами 1 и 2). Однако по варибельности ДАД не выявлено различий между группой 1 и 2 (рис. 1). Среди параметров ригидности и центрального давления в аорте также выявлены отличия, как между группами 2 и 3,

так и по сравнению каждой группы с группой 1, по следующим параметрам: ДАД_{ао} с преобладанием показателя во 2-й группе ($p < 0,01$), среднее АД в аорте (СрАД_{ао}) ($p < 0,05$) с преобладанием показателя в группе 2, индекс аугментации в аорте (Alx в аорте и периферический показатель, приведенный к ЧСС 75 уд/мин, %) с более высоким показателем в группе 3 ($p < 0,01$), амплификация ПАД (РРА, приведенная к ЧСС 75 уд/мин, %) с преобладанием показателя во 2-й группе ($p < 0,01$) и время распространения отраженной волны (RWTT) с преобладанием в группе 2 ($p < 0,01$). Также ряд показателей отличался в группе контроля 1 по сравнению с группами 2 и 3 ($p < 0,01$), но без значимых различий между группами пациентов с АГ (2 и 3). Это относится к следующим показателям: САД_{ао}, показатели индекса ригидности артерий (ASI), скорость распространения пульсовой волны в аорте (PWV_{ао}), вариабельности САД_{ао}, вариабельности ДАД_{ао} и ПАД_{ао} (табл. 3, 4).

Не выявлено различий между всеми группами, включая контрольную, в значениях показателей максимального нарастания скорости АД в плечевой артерии ($\Delta p/\Delta t \max$), по длительности периода изгнания из левого желудочка (ЕД) и по индексу эффективности субэндокардиального кровотока (SEVR). Возможно, это было связано с исключением из выборок пациентов с ишемической болезнью сердца.

Исследование показателей среднего АД выявило статистически значимые высокие показатели САД, ДАД и ПАД у больных в основных группах исследования 2 (АГ) и 3 (АГ + СД) по сравнению с группой нормотензивных пациентов 1 (табл. 2). Также выявлено значимое повышение вариабельности ДАД в группах 2 и 3 по сравнению с нормотензивными пациентами, а повышение вариабельности САД выявлено только у группы 3. Среднее значение вариабельности ДАД значимо повышено в группе 3 (АГ + СД), по сравнению с группой 2 и контролем (рис. 1).

Наличие избыточной вариабельности артериального давления в течение суток является самостоятельным фактором риска развития атеросклероза, ГЛЖ и ангиопатии сетчатки глаз [6].

При анализе средних значений показателей артериальной жесткости в аорте и параметров жесткости периферических артерий было обнаружено статистически значимое увеличение показателя РРА в группе 2 (АГ) по сравнению с группой контроля 1 и группой 3. Но в группе 3 (АГ + СД) значимых различий показателя РРА с группой нормотензивных мужчин не отмечалось (табл. 3), что оказалось неожиданным. По современным представлениям

о факторах риска наличие СД само по себе является весомым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Правомочно было предположить, что группа 3, включающая пациентов с СД, продемонстрирует нарушения всех показателей сосудистой эластичности, однако этого не наблюдалось. Можно предположить, что жесткость аорты в группе 2 более выражена по сравнению с группой 3. Градиент жесткости, разветвления артериального дерева и микроциркуляторное русло служат источником формирования многочисленных волн, суммирующих волну отражения. Отраженная волна возвращается в аорту в диастолу [12]. Поражение микроциркуляторного русла и преимущественно артерий мышечного типа при СД приводит к приближению точек отражения и более раннему появлению отраженной волны в аорте. Однако вклад этого механизма в повышение центрального САД и ПАД значительно меньше по сравнению с изменениями, к которым приводит снижение эластических свойств артерий и самой аорты [13] (рис. 2).

В нашем исследовании группа пациентов с сочетанием АГ и СД характеризуется ухудшением показателей сосудистой эластичности по сравнению с группой нормотензивных пациентов и с группой пациентов с АГ по параметрам Alx, Alx_{ао}, ASI.

RWTT и, следовательно, PWV_{ао} в группах лиц с АГ были выше по сравнению с группой контроля, но не отличались между группами с АГ, что способствует быстрому продвижению тока крови по сосудистой системе, оставляя мало времени для смены пульсирующего кровотока на ламинарный, приводя к проникновению этих пульсаций до уровня малых сосудов и повреждая их. Вследствие этого процесса возрастает риск поражения сосудов мозга, почек, сетчатки глаза.

Средние суточные показатели САД_{ао}, значения вариабельности САД_{ао}, ДАД_{ао} и ПАД_{ао} выше в группах 2 (АГ) и 3 (АГ и СД) по сравнению с группой 1, однако не выявлено различий между группами 2 и 3. Однако в группах 2 и 3 отмечены значимые различия по вариабельности ДАД_{ао} и СрАД_{ао} с более благоприятными показателями в группе 3. Эти показатели являются самостоятельными факторами риска сердечно-сосудистых осложнений и развития ГЛЖ, что косвенно подтверждается большей частотой ГЛЖ в группе 2.

Обсуждение

За последние 25 лет резко возрос интерес к изучению свойств эластичности артерий, взаимосвязи динамики показателей эластичности с прогрессированием АГ, к возможности медикаментозного влияния на артериальную эластичность.

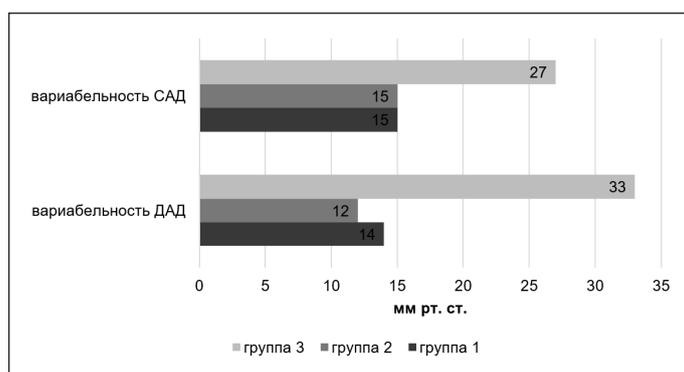


Рисунок 1. Средние значения вариабельности диастолического и систолического артериального давления

Примечание: АД — артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; группа 3 — пациенты с артериальной гипертензией и сахарным диабетом; группа 2 — пациенты с артериальной гипертензией; группа 1 — нормотензивные пациенты.

Таблица 3

СРАВНЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ ЦЕНТРАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В АОРТЕ У МУЖЧИН СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

Параметр	Группа 1 (n = 60) (контроль)	Группа 2 (n = 60) (АГ)	Группа 3 (n = 60) (АГ + СД)	р-значение
САДао, мм рт. ст.	112 [108; 118]	135 [127; 141]	132 [128; 136]	(1–2) < 0,01 (1–3) < 0,01 (2–3) — нз
Вариабельность САДао, мм рт. ст.	12 [11; 16]	18 [14; 26]	17 [116; 19]	(1–2) < 0,01 (1–3) < 0,01 (2–3) — нз
ДАДао, мм рт. ст.	82 [75; 87]	98 [92; 103]	87 [84; 91]	(1–2) < 0,01 (1–3) < 0,01 (2–3) < 0,01
Вариабельность ДАДао, мм рт. ст.	12 [9; 14]	13 [11; 17]	15 [12; 18]	(1–2) < 0,01 (1–3) < 0,01 (2–3) — нз
ПАДао, мм рт. ст.	31 [29; 36]	44 [38; 52]	45 [39; 49]	(1–2) < 0,01 (1–3) < 0,01 (2–3) — нз
СрАДао, мм рт. ст.	95 [92; 101]	118 [109; 132]	116 [110; 121]	(1–2) < 0,01 (1–3) < 0,01 (2–3) < 0,05
PWVao, м/с	7,5 [6,8; 8,9]	13,7 [12,9; 14,7]	14 [13,4; 14,8]	(1–2) < 0,01 (1–3) < 0,01 (2–3) — нз
Alx ao, приведенный к ЧСС 75 уд/мин, %	–18 [–26; –14]	–12 [–27; –6]	7 [–16; 14]	(1–2) < 0,01 (1–3) < 0,01 (2–3) < 0,01

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; СД — сахарный диабет; САДао — систолическое артериальное давление в аорте; ДАДао — диастолическое артериальное давление в аорте; ПАДао — пульсовое артериальное давление в аорте; СрАДао — среднее артериальное давление в аорте; ЧСС — частота сердечных сокращений; PWVao — скорость распространения пульсовой волны в аорте; Alxao — индекс аугментации пульсовой волны в аорте р — значимость различий; нз — нет значимых различий.

СРАВНЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ АРТЕРИАЛЬНОЙ РИГИДНОСТИ У МУЖЧИН СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ МЕЖДУ СОБОЙ И С ГРУППОЙ КОНТРОЛЯ

Параметр	Группа 1 (n = 60) (контроль)	Группа 2 (n = 60) (АГ)	Группа 3 (n = 60) (АГ + СД)	p-значение
PPA, приведенная к ЧСС 75 уд/мин, %	130 [127; 134]	147 [135; 169]	138 [128; 146]	(1–2) < 0,01 (1–3) < 0,01 (2–3) < 0,01
ASI, мм рт. ст.	107 [94; 115]	167 [131; 221]	175 [160; 193]	(1–2) < 0,01 (1–3) < 0,01 (2–3) < 0,01
Alx, приведенный к ЧСС 75 уд/мин, %	-36 [-44; -28]	-30 [-39; -13]	18 [-15; 32]	(1–2) < 0,01 (1–3) < 0,01 (2–3) < 0,01
RWTT, мс	134 [125; 138]	132 [112; 139]	127 [124; 132]	(1–2) < 0,01 (1–3) < 0,01 (2–3) < 0,01

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; СД — сахарный диабет; ЧСС — частота сердечных сокращений; PPA — амплификация пульсового артериального давления; ASI — расчетный индекс ригидности; Alx — индекс аугментации пульсовой волны; RWTT — время распространения отраженной волны; p — значимость различий.

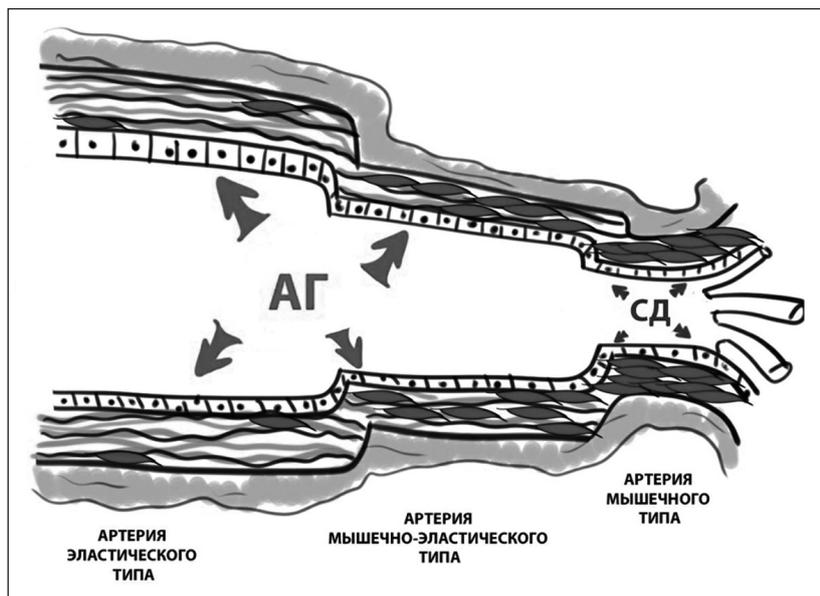


Рисунок 2. Схема влияния патогенетических механизмов артериальной гипертензии и сахарного диабета на уровни сосудистого русла

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; СД — сахарный диабет.

Также придумано разнообразное множество неинвазивных устройств, при помощи которых оценивают параметры сосудистой эластичности [14, 15, 18]. В крупнейших международных исследованиях REASON, ASCOT-CAFE, STRONG Heart Study, SPRINT Heart, SPARTE Study, ACCT и других были изучены смертность от сердечно-сосудистых при-

чин и другие неблагоприятные сосудистые события (инсульт, инфаркт) и их взаимоотношения с показателями сосудистой эластичности, возможности медикаментозного влияния на сосудистую жесткость. Согласно этим данным, можно утверждать, что изменение сосудистой эластичности является самостоятельным фактором сердечно-сосудистого риска.

Складывается впечатление о возможности влиять на параметры сосудистой эластичности медикаментозно. Это позволит модифицировать данный фактор риска, как это происходит на практике с другими модифицируемыми факторами риска: курением, ожирением, гипергликемией и неудовлетворительным контролем АД. Влияние немедикаментозных изменений образа жизни пациента на параметры сосудистой эластичности остается малоизученным.

В нашем исследовании продемонстрировано, что у мужчин среднего возраста с наличием АГ выявляются повышение центрального САД и ПАД и более высокие значения маркеров как ригидности аорты, так и ремоделирования периферического сосудистого русла по сравнению с нормотензивными пациентами, что совпадает с мнением некоторых исследователей [16, 17]. Однако у пациентов с АГ и СД зафиксированы более высокие показатели, характеризующие раннее возникновение отраженной волны и косвенно указывающие на поражение микроциркуляторного русла [18]. Эти показатели отличаются и от группы контроля, и от группы изолированной сердечной недостаточности.

Таким образом, показатели сосудистой жесткости могут являться независимыми от АД показателями «сосудистого старения» [19].

Выводы

1. У мужчин среднего возраста с АГ независимо от наличия СД изменены параметры эластичности сосудистой стенки: повышена вариабельность САД и ДАД; увеличена скорость распространения пульсовой волны; повышены индекс аугментации в аорте, амплификация ПАДао, индекс аугментации на периферии, индекс ригидности артерий; увеличены время распространения пульсовой волны и амбулаторный индекс ригидности по сравнению с группой здоровых лиц. Кроме того, по сравнению с группой пациентов «АГ и СД» увеличены показатели амплификации ПАДао, СРАДао, что может отражать преимущественное поражение крупных и средних артерий эластического типа.

2. У мужчин среднего возраста с АГ в сочетании с СД 2-го типа изменения некоторых параметров сосудистой эластичности (индекс аугментации в аорте и амплификация ПАД) носят менее выраженный характер по сравнению с группой пациентов с АГ без СД.

3. Среди исследуемых пациентов наряду с выявленными нарушениями параметров сосудистой эластичности и отклонениями рутинных среднесуточных параметров СМАД широко распространены традиционные факторы риска ССЗ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Starodubov VI, Marczak LB, Varavikova E, Bikbov B, Ermakov SP, Gall J et al. The burden of disease in Russia from 1980 to 2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2018;392(10153):1138–1146. doi:10.1016/S0140-6736(18)31485-5
2. Федеральная служба государственной статистики: официальный сайт. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> (дата обращения 03.06.2023) [Federal state statistics service: official website. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> (available from: 06.03.2023). In Russian].
3. Boutouyrie P, Chowienczyk P, Humphrey JD, Mitchell GF. Arterial stiffness and cardiovascular risk in hypertension. *Circ Res*. 2021;128(7):864–886. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.318061
4. Гимранова А. Г., Мустафина Р. Х., Толмачев Д. А. Оценка информированности населения об артериальной гипертензии. *Синергия наук*. 2017;10:788–792 [Gimranova AG, Mustafina RX, Tolmachev DA. Assessment of awareness about hypertension. *Sinergya Nauk = Synergy of Science*. 2017;10:788–792. In Russian].
5. Данилогорская Ю. А., Железных Е. А., Привалова Е. А., Беленков Ю. Н., Щендрыгина А. А., Кожевникова М. В. и др. Маркеры сосудистого ремоделирования у больных гипертензивной болезнью в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019;15(3):328–334. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-3-328-334 [Danilogorskaya YA, Zheleznykh EA, Privalova EA, Belenkov YN, Shchendrigina AA, Kozhevnikova MV et al. Vascular remodeling markers in patients with essential arterial hypertension depending on presence of type 2 diabetes mellitus. *Ratsional'naya Farmakoterapia v Kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(3):328–334. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-3-328-334. In Russian].
6. Shah AS, Urbina EM. Vascular and endothelial function in youth with type 2 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep*. 2017;17(6):1–7. doi:10.1007/s11892-017-0869-0
7. Магомедова С. Ш., Магомедова С. С. Современные представления о патогенезе сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете (обзор литературы). *Интернаука*. 2020;42–1(171):10–17. EDN RIZELR [Magomedova SSh, Magomedova SS. Modern ideas about the pathogenesis of cardiovascular diseases in diabetes mellitus (literature review). *Internauka = Interscience*. 2020;42–1(171):10–17. EDN RIZELR. In Russian].
8. Троицкая Е. А., Старостина Е. С., Кобалава Ж. Д. Распространенность суррогатных маркеров атеросклероза и артериальной ригидности у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и артериальной гипертензией. *Клиническая фармакология и терапия*. 2017;26(4):34–38 [Troitskaya EA, Starostina ES, Kobalava ZhD. Prevalence of subclinical damage of peripheral arteries in patients with type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy*. 2017;26(4):34–38. In Russian].
9. Pavlovskaya I, Kunzova S, Jakubik J, Hruskova J, Skladana M, Rivas-Serna I et al. Associations between high triglycerides and arterial stiffness in a population-based sample: *Kardiovize Brno 2030* study. *Lipids Health Dis*. 2020;19(1):1–9. doi:10.1186/s12944-020-01345-0
10. Дружилов М. А., Кузнецова Т. Ю. Гетерогенность фенотипов ожирения в отношении сердечно-сосудистого риска. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(1):161–

167. doi:10.15829/1728-8800-2019-1-161-167 [Druzhilov MA, Kuznetsova TY. Heterogeneity of obesity phenotypes in relation to cardiovascular risk. *Kardiovaskularnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1):161–167. doi:10.15829/1728-8800-2019-1-161-167. In Russian].

11. Каюмова М. М., Гакова Е. И., Горбунова Т. Ю., Акимов М. Ю. Распространенность абдоминального ожирения у мужчин открытой городской популяции. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2018;38(6):118–123. doi:10.15372/SSMJ20180617 [Kajumova MM, Gakova EI, Gorbunova TYu, Akimov MYu. Prevalence of abdominal obesity in men in an open urban population. *Sibirsky Nauchny Meditsinskiy Jurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2018;38(6):118–123. doi:10.15372/SSMJ20180617. In Russian].

12. Стаценко М. Е., Деревянченко М. В. Роль системного воспаления в снижении эластичности магистральных артерий и прогрессировании эндотелиальной дисфункции у больных артериальной гипертензией в сочетании с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа. *Российский кардиологический журнал*. 2018;4(156):32–36. doi:10.15829/1560-4071-2018-4-32-36 [Statsenko ME, Derevyanchenko MV. The role of systemic inflammation in decrease of elasticity of magistral arteries and in progression of endothelial dysfunction in patients with systemic hypertension, obesity and type 2 diabetes. *Rossiyskiy Kardologicheskiy Zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2018;4(156):32–36. doi:10.15829/1560-4071-2018-4-32-36. In Russian].

13. Фомина Е. С., Никифоров В. С. Артериальная жесткость и сосудистое старение: последствия артериальной гипертензии. *Архив внутренней медицины*. 2021;11(3(59)):196–202. doi:10.20514/2226-6704-2021-11-3-196-202 [Fomina ES, Nikiforov VS. Arterial stiffness and vascular aging: effects of hypertension. *Arhiv Vnutrenney Meditsiny = The Russian Archives of Internal Medicine*. 2021;11(3(59)):196–202. doi:10.20514/2226-6704-2021-11-3-196-202. In Russian].

14. Рубцов Ю. Е., Крюков Е. В., Халимов Ю. Ш. Сосудистое старение и сахарный диабет 2-го типа. *Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение*. 2021;10(1):52–61. doi:10.33029/2304-9529-2021-10-1-52-61 [Rubtsov YuE, Kryukov EV, Khalimov YuSh. Vascular aging and type 2 diabetes mellitus. *Endokrinologiya: Novosti, Mneniya, Obuchenie = Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2021;10(1):52–61. doi:10.33029/2304-9529-2021-10-1-52-61. In Russian].

15. Vallée A, Yannoutsos A, Zhang Y, Henry-Bonniot G, Protogerou A, Topouchian J et al. Determinants of pulse pressure amplification in hypertensive and diabetic patients. *Hypertens Res*. 2019;42(3):374–384. doi:10.1038/s41440-018-0161-y

16. Climie RE, Schultz MG, Fell JW, Romero L, Otahal P, Sharman JE. Central-to-brachial blood pressure amplification in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Hypertens*. 2019;33(2):94–105. doi:10.1038/s41371-018-0124-4

17. Safar ME, Asmar R, Benetos A, Blacher J, Boutouyrie P, Lacolley P et al. French study group on arterial stiffness. Interaction between hypertension and arterial stiffness. *Hypertension*. 2018;72(4):796–805. doi:10.1161/hypertensionaha.118.11212

18. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, O'Grady MJ, Lee ET, Welty TK et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study. *Circulation*. 2000;101(19):2271–2276. doi:10.1161/01.CIR.101.19.2271

19. Hanboly NH. Arterial stiffness in health and disease. *Nigerian J Cardiol*. 2017;14(2):65–70. doi:10.4103/njc.njc_3_17

Информация об авторах

Гомонова Вероника Валерьевна — аспирант кафедры госпитальной терапии и кардиологии имени М. С. Кушаковского ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-9816-9896, e-mail: Veronika.Gomonova@szgmu.ru;

Сайганов Сергей Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии и кардиологии имени М. С. Кушаковского ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-7319-2734, e-mail: sergey.sayganov@szgmu.ru;

Гумерова Виктория Евгеньевна — ассистент кафедры госпитальной терапии и кардиологии имени М. С. Кушаковского ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-2805-3748, e-mail: vvoron1@yahoo.com.

Author information

Veronika V. Gomonova, MD, PhD Student, Department of Hospital Therapy and Cardiology named after M. S. Kushakovskiy, the North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, ORCID: 0000-0002-9816-9896, e-mail: Veronika.Gomonova@szgmu.ru;

Sergey A. Sayganov, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Hospital Therapy and Cardiology named after M. S. Kushakovskiy, the North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, ORCID: 0000-0001-7319-2734, e-mail: sergey.sayganov@szgmu.ru;

Viktoria E. Gumerova, MD, Assistant, Department of Hospital Therapy and Cardiology named after M. S. Kushakovskiy, the North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, ORCID: 0000-0003-2805-3748, e-mail: vvoron1@yahoo.com.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1:577.17



Распространенность артериальной гипертензии в зависимости от уровней метаболических гормонов у людей до 45 лет

**Е. В. Каштанова, Я. В. Полонская, Л. В. Щербакова,
Е. М. Стахнева, В. С. Шрамко, Е. В. Садовский,
Д. В. Денисова, Ю. И. Рагино**

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия

Контактная информация:

Каштанова Елена Владимировна,
НИИ ТПМ — филиал
ФГБНУ ФИЦ ИЦГ СО РАН,
ул. Бориса Богаткова, д. 175/1,
г. Новосибирск, Россия, 630089.
E-mail: elekashtanova@yandex.ru

Статья поступила в редакцию
18.03.24 и принята к печати 09.07.24.

Резюме

Среди различных факторов, потенциально вовлеченных в патогенез сердечно-сосудистых заболеваний, артериальная гипертензия (АГ), в структуре которой увеличивается удельный вес лиц молодого возраста, по-прежнему представляет собой наиболее распространенный фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. Развитие структурных и функциональных нарушений, связанных с АГ, сопровождается повышением или понижением биохимических молекул, характеризующих нарушение обменных процессов. **Цель исследования** — изучить распространенность АГ у молодых людей трудоспособного и детородного возраста в зависимости от уровней метаболических гормонов. **Материалы и методы.** В исследование включено 1340 человек популяционной выборки Новосибирска в возрасте 25–44 лет. АГ констатировалась при среднем систолическом артериальном давлении ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолическом артериальном давлении ≥ 90 мм рт. ст. Методом мультиплексного анализа определены уровни амилина, С-пептида, грелина, глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида (ГИП), глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1), глюкагона, инсулина, панкреатического полипептида (РР), пептида YY (РYY). **Результаты.** В квартиле с наибольшими значениями амилина, С-пептида, ГИП, ГПП-1 и РР распространенность АГ статистически значимо выше в сравнении с квартилем с наименьшими значениями. В группе пациентов с наличием АГ уровни амилина, С-пептида, грелина, ГИП, ГПП-1, инсулина и РР выше в 2,4 ($p < 0,0001$), 1,4 ($p < 0,0001$), 1,3 ($p = 0,001$), 1,3 ($p = 0,003$), 1,6 ($p = 0,001$), 1,2 ($p = 0,002$) и 1,4 ($p = 0,006$) раза соответственно в сравнении с лицами без АГ. **Заключение.** Распространенность АГ ассоциирована с высокими значениями амилина, грелина, глюкагона, инсулина и С-пептида. Шанс наличия АГ повышается начиная со второго квартиля амилина и увеличивается с каждым квартилем.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболические гормоны, распространенность

Для цитирования: Каштанова Е. В., Полонская Я. В., Щербакова Л. В., Стахнева Е. М., Шрамко В. С., Садовский Е. В., Денисова Д. В., Рагино Ю. И. Распространенность артериальной гипертензии в зависимости от уровней метаболических гормонов у людей до 45 лет. Артериальная гипертензия. 2024;30(5):477–486. doi:10.18705/1607-419X-2024-2419. EDN: JHAEEN

The relationship between metabolic hormone levels and the prevalence of hypertension in people under 45 years of age

E. V. Kashtanova, Ya. V. Polonskaya, L. V. Shcherbakova,
E. M. Stakhneva, V. S. Shramko, E. V. Sadovski,
D. V. Denisova, Yu. I. Ragino

Research Institute of Internal and Preventive Medicine —
Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian
Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

Corresponding author:

Elena V. Kashtanova,
Research Institute of Internal and
Preventive Medicine — Branch
of the Institute of Cytology and Genetics,
Siberian Branch of Russian Academy
of Sciences,
175/1 Boris Bogatkov str., Novosibirsk,
630089 Russia.
E-mail: elekashtanova@yandex.ru

Received 18 March 2024;
accepted 9 July 2024.

Abstract

Among the various factors potentially involved in the pathogenesis of cardiovascular diseases, arterial hypertension (HTN), in the structure of which the proportion of young people increases, is still the most common risk factor for the development of serious cardiovascular complications. The development of structural and functional disorders associated with HTN is accompanied by an increase or decrease in markers of metabolic disorders. **Objective.** To study the prevalence of HTN in young people of working age and childbearing age, depending on the levels of metabolic hormones. **Design and methods.** The study included 1,340 people from the Novosibirsk population sample aged 25–44 years. HTN was diagnosed in case of the average systolic blood pressure ≥ 140 mmHg and/or diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg. The levels of amylin, C-peptide, ghrelin, glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP), glucagon-like peptide 1 (GLP-1), glucagon, insulin, pancreatic polypeptide (PP), and peptide YY (PYY) were determined by multiplex analysis. **Results.** In the quartile with the highest values of amylin, C-peptide, GIP, GLP-1 and PP, the prevalence of HTN is significantly higher compared to Q1. In the group of HTN patients, the levels of amylin, C-peptide, ghrelin, GIP, GLP-1, insulin and PP were 2,4 ($p < 0,0001$), 1,4 ($p < 0,0001$), 1,3 ($p = 0,001$), 1,3 ($p = 0,003$), 1,6 ($p = 0,001$), 1,2 ($p = 0,002$) and 1,4 ($p = 0,006$) times higher, respectively, in comparison with persons without HTN. **Conclusions.** The prevalence of HTN is associated with high values of amylin, ghrelin, glucagon, insulin and C-peptide. The chance of HTN increases starting from the second quartile of amylin and increases with each quartile.

Key words: hypertension, metabolic hormones, prevalence

For citation: Kashtanova EV, Polonskaya YaV, Shcherbakova LV, Stakhneva EM, Shramko VS, Sadovski EV, Denisova DV, Ragino Yu I. The relationship between metabolic hormone levels and the prevalence of hypertension in people under 45 years of age. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2024;30(5):477–486. doi:10.18705/1607-419X-2024-2419. EDN: JHAEEH

Введение

Среди различных факторов, потенциально вовлеченных в патогенез сердечно-сосудистых заболеваний, артериальная гипертензия (АГ), в структуре которой увеличивается удельный вес лиц молодого возраста, по-прежнему представляет собой наиболее распространенный фактор риска развития се-

рьезных сердечно-сосудистых осложнений, включая ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда, инсульт [1–3]. Действительно, однажды установленная АГ почти систематически способствует развитию и прогрессированию структурных и функциональных нарушений на сердечно-сосудистом и почечном уровнях [4]. Эти изменения сопровож-

ждаются повышением или понижением биохимических молекул, характеризующих нарушение обменных процессов, связанных с АГ, что еще больше увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений [5, 6].

Таким образом, исследования, направленные на выявление связей биомолекул крови с АГ, протекающей у молодых людей в основном бессимптомно, имеют ключевое значение для любых профилактических стратегий, направленных на снижение прогрессирования АГ и сопутствующих заболеваний.

Цель исследования — изучить распространенность АГ у молодых людей трудоспособного и детородного возраста в зависимости от уровней метаболических гормонов.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе популяционной выборки жителей Новосибирска 25–44 лет, сформированной в период 2013–2017 годов в НИИ ТПМ — филиале ФГБНУ ФИЦ ИЦГ СО РАН. Для построения выборки была использована база Территориального фонда обязательного медицинского страхования по Новосибирской области, откуда с помощью генератора случайных чисел были отобраны лица обоего пола в возрасте 25–44 лет. За весь период в рамках одномоментного популяционного скрининга было обследовано 1512 человек, забран биологический материал, создана база данных. Все пациенты подписали информированное согласие на обследование и обработку персональных данных. Исследование одобрено локальным Этическим комитетом (протокол № 16 от 26.11.2019). В данное исследование включено 1340 человек (618 мужчин, 720 женщин), средний возраст $36,71 \pm 6,06$ лет — все лица, у которых на момент проведения исследования в биобанке НИИ ТПМ — филиала ФГБНУ ФИЦ ИЦГ СО РАН имелись образцы биологического материала.

Клиническое обследование пациентов проводили в НИИ ТПМ — филиале ФГБНУ ФИЦ ИЦГ СО РАН. В программу обследования входили: сбор демографических и социальных данных, 2-кратное измерение артериального давления (АД), антропометрия (измерение роста, массы тела, окружности талии, окружности бедер), функциональные обследования и другое.

В сыворотке крови методом мультиплексного анализа с использованием наборов реагентов Human Metabolic Hormone V3 (США) на проточном флуориметре Luminex MAGPIX (США) определяли уровни амилина, С-пептида, грелина, глюкозозависимого инсулиноподобного полипептида (ГИП),

глюкагон-подобного пептида 1 (ГПП-1), глюкагона, инсулина, панкреатического полипептида (РР), пептида YY (РYY).

АГ констатировалась при среднем систолическом АД (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолическом АД (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст., согласно клиническим рекомендациям «Артериальная гипертензия у взрослых», утвержденным Минздравом России в 2020 году [7], и составила 18,5% в исследуемой выборке. Повышенный уровень глюкозы плазмы крови натощак (≥ 7 ммоль/л) встречался у 2,5% лиц. Индекс массы тела (ИМТ) > 30 кг/м² в исследуемой выборке был у 20%. В исследуемой выборке отсутствовали лица с инфарктом миокарда и инсультом в анамнезе. Прием антигипертензивной терапии не учитывался в данном исследовании.

Статистическая обработка результатов проводилась в программе SPSS 20.0. Проверка на нормальность распределения непрерывных признаков проводилась методом Колмогорова–Смирнова. Количественные признаки, распределение которых было отличным от нормального, представлены в виде медиан (Me) и 25-го и 75-го перцентилей (Q₁; Q₄). Категориальные показатели представлены в виде относительных значений (%). Для сравнения долей использовался критерий χ^2 Пирсона. Статистическую значимость различий количественных показателей в двух группах оценивали с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Связи были изучены с помощью многофакторной логистической регрессионной модели. Результаты представлены как отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ) для ОШ. Статистически значимым различие считали при $p < 0,05$.

Результаты

Для изучения распространенности АГ в зависимости от концентраций в крови метаболических гормонов вся популяционная выборка была распределена на квартили изучаемых показателей. Процентное распределение наличия/отсутствия АГ в квартилях изучаемых метаболических гормонов представлено в таблице 1.

Результаты исследования показали, что в квартиле с наибольшими значениями амилина, С-пептида, ГИП, ГПП-1 и РР распространенность АГ статистически значимо выше в сравнении с Q1.

Уровни исследуемых показателей у пациентов с наличием/отсутствием АГ представлены в таблице 2.

В группе пациентов с наличием АГ уровни амилина, С-пептида, грелина, ГИП, ГПП-1, инсулина и РР были выше в 2,4 ($p < 0,0001$), 1,4 ($p < 0,0001$), 1,3 ($p = 0,001$), 1,3 ($p = 0,003$), 1,6 ($p = 0,001$), 1,2

**ПРОЦЕНТНОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ НАЛИЧИЯ/ОТСУТСТВИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
В КВАРТИЛЯХ ИЗУЧАЕМЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ГОРМОНОВ (%)**

Показатель	АГ	Q1	Q2	Q3	Q4	p
Амилин	АГ (+)	0,9	10,9	27,3	60,9	< 0,0001
	АГ (-)	27,7	26,4	25,4	20,5	
С-пептид	АГ (+)	16,8	17,7	18,6	46,9	< 0,0001
	АГ (-)	25,7	25,7	25,6	23,0	
Грелин	АГ (+)	5,9	32,9	31,8	29,4	0,001
	АГ (-)	25,6	25,4	24,4	24,6	
ГИП	АГ (+)	19,6	20,5	22,3	37,5	0,015
	АГ (-)	25,5	25,5	25,2	23,8	
ГПП-1	АГ (+)	18,5	16,7	26,9	38,0	0,004
	АГ (-)	25,6	25,7	24,8	23,9	
Глюкагон	АГ (+)	15,5	32,0	22,3	30,1	0,034
	АГ (-)	26,6	23,6	25,8	24,0	
Инсулин	АГ (+)	8,0	28,4	35,2	28,4	0,001
	АГ (-)	26,1	25,2	23,6	25,1	
PP	АГ (+)	17,7	23,0	21,2	38,1	0,008
	АГ (-)	25,7	25,2	25,3	23,8	
PYU	АГ (+)	26,1	26,1	23,9	23,9	0,974
	АГ (-)	24,8	24,8	25,3	25,1	
Секретин	АГ (+)	17,0	37,5	25,0	20,5	0,020
	АГ (-)	26,2	22,7	25,1	26,0	

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ГИП — глюкозозависимый инсулиноподобный полипептид; ГПП-1 — глюкагон-подобный пептид 1; PP — панкреатический полипептид; PYU — пептид YU.

($p = 0,002$) и 1,4 ($p = 0,006$) раза соответственно в сравнении с лицами без АГ.

На следующем этапе нашего исследования был проведен логистический регрессионный анализ с включением в качестве зависимой переменной: 0 — отсутствие заболевания, 1 — наличие заболевания; в качестве независимых переменных — квартили исследуемых метаболитических гормонов, показавших статистически значимую разницу, пол и возраст. Результаты многофакторного анализа (табл. 3) показали, что шанс наличия АГ ассоциирован с повышением уровня амилина, грелина, глюкагона, инсулина и С-пептида. При включении в модель ИМТ как непрерывной величины все включенные в логистический регрессионный анализ биомолекулы сохранили статистическую значимость.

Следует отметить, что шанс наличия АГ повышается начиная со второго квартиля амилина и увеличивается с каждым квартилем. Изучение квартилей амилина показало постепенное увеличение АД в квартилях (рис.). Шанс наличия АГ увеличивается в 2 раза в четвертом квартиле глюкагона (ОШ = 2,075; 95% ДИ: 1,079–3,990; $p = 0,029$) и в 4 раза в Q4 С-пептида (ОШ = 3,707; 95% ДИ: 2,099–6,547; $p < 0,0001$), по сравнению с первым квартилем. Шанс наличия АГ увеличивается в квартилях грелина и инсулина и достигает максимальных значений в Q3 этих показателей.

Далее были изучены тенденции изменения САД и ДАД в квартилях биомолекул, показавших ассоциации с АГ (рис.).

Тренды повышения САД и ДАД (рис.) прослеживаются в квартилях амилина ($p < 0,0001$).

Таблица 2

**УРОВНИ ИССЛЕДУЕМЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
У ПАЦИЕНТОВ С НАЛИЧИЕМ/ОТСУТСТВИЕМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

Показатель	АГ	Me [25; 75]	p
Амилин, пг/мл	АГ (+)	14,29 [12,87; 16,25]	< 0,0001
	АГ (-)	5,9 [0,9; 12,5]	
С-пептид, нг/мл	АГ (+)	1,08 [0,40; 1,72]	< 0,0001
	АГ (-)	0,76 [0,29; 1,20]	
Грелин, пг/мл	АГ (+)	43,51 [25,9; 106,27]	0,001
	АГ (-)	33,67 [18,4; 88,45]	
ГИП, пг/мл	АГ (+)	33,79 [18,72; 64,18]	0,003
	АГ (-)	25,77 [16,09; 50,21]	
ГПП-1, пг/мл	АГ (+)	428,94 [227,36; 575,01]	0,001
	АГ (-)	269,02 [170,74; 476,6]	
Глюкагон, пг/мл	АГ (+)	12,02 [8,96; 27,88]	0,096
	АГ (-)	11,36 [6,72; 20,57]	
Инсулин, пг/мл	АГ (+)	549,71 [410,45; 719,05]	0,002
	АГ (-)	452,48 [284,28; 700,61]	
PP, пг/мл	АГ (+)	53,5 [28,91; 94,05]	0,006
	АГ (-)	39,14 [22,37; 75,59]	
PYY, пг/мл	АГ (+)	53,3 [36,08; 74,29]	0,838
	АГ (-)	56,47 [37,03; 75,19]	
Секретин, пг/мл	АГ (+)	20,61 [17,9; 36,24]	0,637
	АГ (-)	22,94 [14,95; 68,62]	

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ГИП — глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид; ГПП-1 — глюкагон-подобный пептид 1; PP — панкреатический полипептид; PYY — пептид YY. Данные представлены в виде медианы с указанием 25-го и 75-го перцентилей Me [25; 75].

Обсуждение

Амилин представляет собой пептидный гормон, совместно секретируемый бета-клетками поджелудочной железы с инсулином, как в базальном состоянии, так и в ответ на циркулирующие питательные вещества, включая глюкозу, аминокислоты и жирные кислоты. Содержание амилина в крови может повышаться при нарушенной толерантности к глюкозе, ожирении, сахарном диабете 2-го типа, во время беременности и у больных с хронической почечной недостаточностью [8–10]. Имеются данные о его дозозависимом влиянии на АД [11], а также об участии в стимуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [11, 12]. В нашем исследовании уровень амилина был выше в группе лиц с АГ, и шанс наличия АГ значительно увеличивался с каждым квартилем. Исследова-

ния М. Т. Kailasam и соавторов (2000) показали, что уровень амилина в плазме крови повышался при АГ ($P = 0,027$), а ИМТ является сильным предиктором этого повышения [13]. Эти же авторы показали, что повышенный уровень амилина в плазме может быть у лиц, имеющих наследственную предрасположенность к АГ. А. Novials и соавторы (2007) выявили новое гиперамилинемическое состояние в субпопуляции пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, несущих мутацию в активаторном домене гена амилина, которая может приводить к высокой частоте АГ. Авторы предположили, что уровни амилина и АГ могут быть связаны с помощью нового механизма, включающего способность амилина вызывать эндотелиальную дисфункцию путем вмешательства в реакции, опосредованные оксидом азота [6].

**МНОГОФАКТОРНЫЙ ЛОГИСТИЧЕСКИЙ РЕГРЕССИОННЫЙ АНАЛИЗ
АССОЦИАЦИЙ АМИЛИНА, ГРЕЛИНА, ГЛЮКАГОНА, ИНСУЛИНА И С-ПЕПТИДА
С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

Показатель	Логистический регрессионный анализ			
	ОШ	95 % ДИ		P
		Нижняя граница	Верхняя граница	
Амилин				
Возраст, на 1 год	1,064	1,024	1,106	0,002
Пол жен vs муж	0,537	0,346	0,832	0,005
Q1 амилин	1			
Q2 амилин	9,079	1,162	70,909	0,035
Q3 амилин	22,837	3,065	170,152	0,002
Q4 амилин	60,192	8,213	441,150	< 0,0001
Грелин				
Возраст, на 1 год	1,094	1,046	1,143	< 0,0001
Пол жен vs муж	0,404	0,251	0,651	< 0,0001
Q1 грелин	1			
Q2 грелин	4,868	1,824	12,990	0,002
Q3 грелин	5,050	1,888	13,507	0,001
Q4 грелин	4,633	1,721	1,721	0,002
Глюкагон				
Возраст, на 1 год	1,087	1,044	1,132	< 0,0001
Пол жен vs муж	0,498	0,318	0,779	0,002
Q1 глюкагон	1			
Q2 глюкагон	2,230	1,168	4,261	0,015
Q3 глюкагон	1,356	0,686	2,680	0,380
Q4 глюкагон	2,075	1,079	3,990	0,029
Инсулин				
Возраст, на 1 год	1,077	1,033	1,122	< 0,0001
Пол жен vs муж	0,472	0,296	0,755	0,002
Q1 инсулин	1			
Q2 инсулин	3,248	1,363	7,742	0,008
Q3 инсулин	4,191	1,787	9,829	0,001
Q4 инсулин	3,336	1,399	7,950	0,007
С-пептид				
Возраст, на 1 год	1,091	1,052	1,131	< 0,0001
Пол жен vs муж	0,327	0,213	0,500	< 0,0001
Q1 С-пептид	1			

Показатель	Логистический регрессионный анализ			
	ОШ	95 % ДИ		P
		Нижняя граница	Верхняя граница	
Q2 С-пептид	1,446	0,743	2,814	0,278
Q3 С-пептид	1,539	0,796	2,979	0,200
Q4 С-пептид	3,707	2,099	6,547	< 0,0001

Примечание: ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

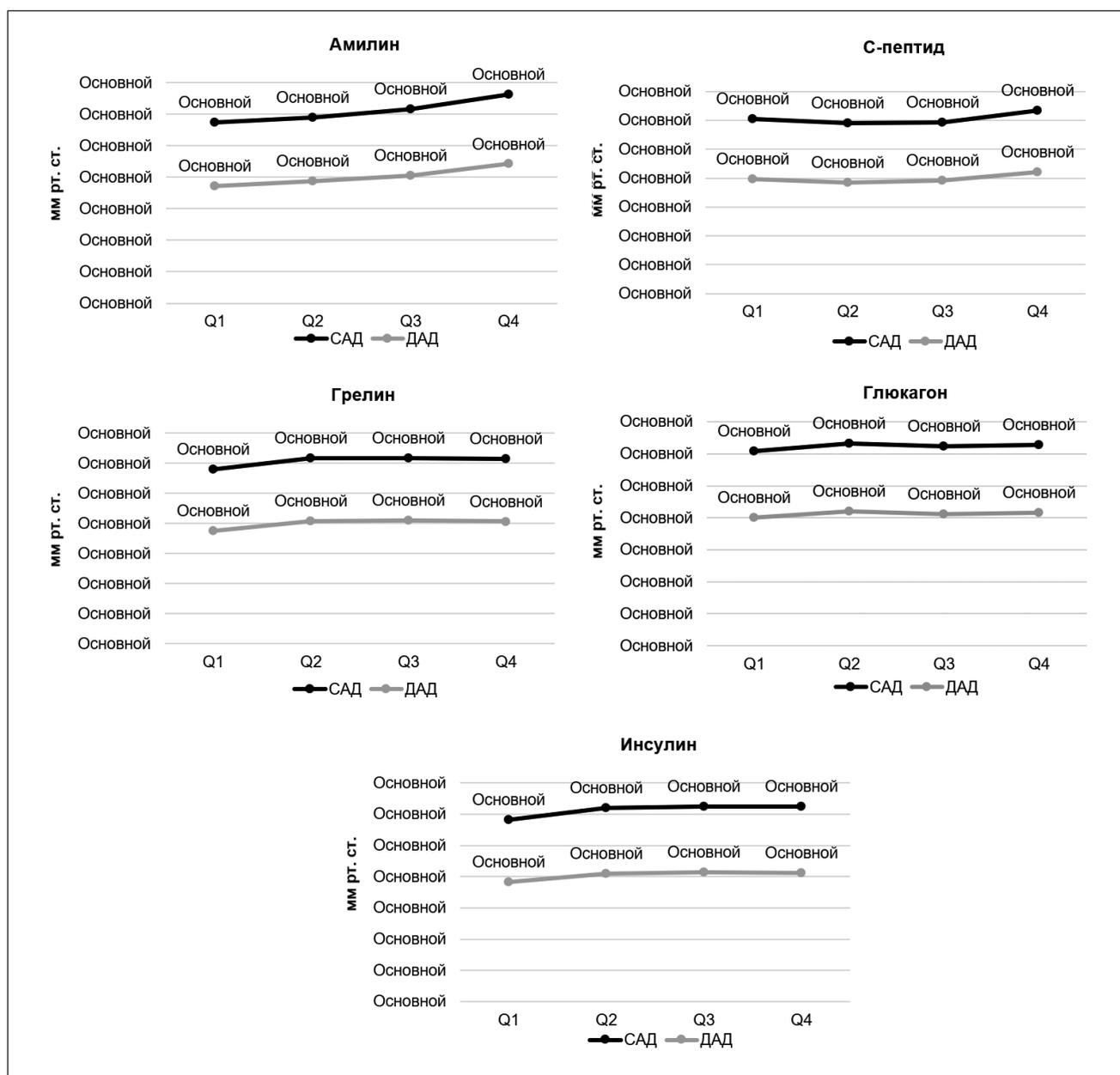


Рисунок. Уровни систолического и диастолического давления в квартилях амилина, С-пептида, грелина, глюкагона и инсулина

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

Исследования показывают, что, помимо стимуляции аппетита и регулирования энергетического баланса, грелин и его рецептор GHS-R1a оказывают влияние на сердечно-сосудистую систему, такое как вазодилатация, антиапоптоз, антиоксидантная способность, регуляция эндотелиальной дисфункции [14–18]. Показано, что системное снижение грелина вовлечено в патофизиологию эндотелиальной дисфункции, тогда как нормализация его уровней может восстановить сосудистый гомеостаз [19, 20]. В нашем исследовании уровень грелина был выше у лиц с АГ.

Изучение данных, характеризующих углеводный обмен, показало, что уровень инсулина у пациентов с АГ выше, чем у лиц без АГ. По уровню глюкозы такой разницы не было выявлено, хотя шанс наличия АГ повышался в 4-м квартиле глюкозы. Известно, что АГ часто наблюдается у пациентов с сахарным диабетом, и у пациентов с АГ часто наблюдается инсулинорезистентность [21]. Инсулинорезистентность специфически проявляется в виде гипергликемии и компенсаторной гиперинсулинемии [22]. В нашем исследовании шанс наличия АГ увеличивался с повышением уровня инсулина. Гиперинсулинемия может вызывать задержку натрия в почках, активацию ренин-ангиотензиновой системы, повышенную активность симпатической нервной системы, дисфункцию эндотелиальных клеток и повышенное периферическое и почечное сосудистое сопротивление, способствуя развитию АГ [23, 24].

Обобщая полученные результаты, важно отметить, что исследований, направленных на изучение распространенности АГ у молодых людей на фоне метаболических гормонов, проводится мало. Данное направление является перспективным для дальнейших исследований в области изучения развития АГ в молодом возрасте, когда заболевание протекает в основном бессимптомно.

Заключение

В настоящем исследовании мы изучили распространенность АГ у молодых людей в возрасте 25–44 лет в зависимости от уровней метаболических гормонов. Распространенность АГ ассоциирована с высокими значениями амилина, грелина, глюкозы, инсулина и С-пептида. Шанс наличия АГ повышается начиная со второго квартиля амилина и увеличивается с каждым квартилем. Тренды повышения САД и ДАД прослеживаются в квартилях амилина. Дальнейшие исследования, направленные на выявление ассоциаций биомолекул крови с АГ, внесут вклад в разработку профилактических стра-

тегий, направленных на снижение прогрессирования АГ и сопутствующих заболеваний.

Ограничением данного исследования является его одномоментный дизайн, не позволяющий оценить риск развития АГ на фоне изменения метаболических гормонов.

Финансирование / Funding

Статья подготовлена в рамках выполнения государственного задания «Изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их ранней диагностике и профилактике», FWNR-2024–0004. / The article was prepared within the framework of the state task “Study of molecular genetic and molecular biological mechanisms of development of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their early diagnosis and prevention”, FWNR-2024–0004.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903–1913. doi:10.1016/s0140-6736(02)11911-8
- Климов А. В., Денисов Е. Н., Иванова О. В. Артериальная гипертензия и ее распространенность среди населения. Молодой ученый. 2018;50(236):86–90 [Klimov AV, Denisov EN, Ivanova OV. Arterial hypertension and its prevalence among the population. *Molodoj Uchenyj*. 2018;50(236):86–90. In Russian].
- Нагаева Г. А., Мамутов Р. Ш. Артериальная гипертензия как фактор риска развития дестабилизации ишемической болезни сердца (фрагмент исследования РОКСИМ-Уз). Артериальная гипертензия. 2018;24(1):48–56. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-1-48-56 [Nagaeva GA, Mamutov RSh. Arterial hypertension as a risk factor of ischemic heart disease destabilization (fragment of Racsmi-Uz study). *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2018;24(1):48–56. In Russian].
- Volpe M, Camm J, Coca A, Unger T. The cardiovascular continuum refined: a hypothesis. *Blood Press*. 2010;19(5):273–277. doi:10.3109/08037051.2010.481072
- Turgunova L, Koichubekov B, Turmuhambetova A, Sorokina M, Laryushina YE, Korshukov I et al. Biochemical markers of hypertension, prehypertension. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2018;67(3):161–166. doi:10.1016/j.ancard.2018.04.023
- Novials A, Rodriguez-Mañas L, Chico A, El Assar M, Casas S, Gomis R. Amylin and hypertension: association of an amylin-G132A gene mutation and hypertension in humans and amylin-induced endothelium dysfunction in rats. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(4):1446–1450. doi:10.1210/jc.2006-1980

7. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786 [Clinical guidelines 2020. Russ J Cardiol. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786. In Russian].
8. Ludvik B, Kautzky-Willer A, Prager R, Thomaseth K, Pacini G. Amylin: history and overview. *Diabet Med.* 1997;14(2):S9–S13. doi:10.1002/(sici)1096-9136(199706)14:2+3.3.co;2-4
9. Höppener JW, Lips CJ. Role of islet amyloid in type 2 diabetes mellitus. *Int J Biochem Cell Biol.* 2006;38(5–6):726–736. doi:10.1016/j.biocel.2005.12.009
10. Gong W, Liu ZH, Zeng CH, Peng A, Chen HP, Zhou H et al. Amylin deposition in the kidney of patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2007;72(2):213–218. doi:10.1038/sj.ki.5002305
11. Haynes JM, Hodgson WC, Cooper ME. Rat amylin mediates a pressor response in the anaesthetised rat: implications for the association between hypertension and diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1997;40(3):256–261. doi:10.1007/s001250050672
12. Ikeda T, Iwata K, Ochi H. Effect of insulin, proinsulin, and amylin on renin release from perfused rat kidney. *Metabolism.* 2001;50(7):763–766. doi:10.1053/meta.2001.24200
13. Kailasam MT, Parmer RJ, Tyrell EA, Henry RR, O'Connor DT. Circulating amylin in human essential hypertension: heritability and early increase in individuals at genetic risk. *J Hypertens.* 2000;18(11):1611–1620. doi:10.1097/00004872-200018110-00012
14. Tokudome T, Kangawa K. Physiological significance of ghrelin in the cardiovascular system. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2019;95(8):459–467. doi:10.2183/pjab.95.032
15. Груздева О. В., Бородкина Д. А., Белик Е. В., Акбашева О. Е., Паличева Е. И., Барбараш О. Л. Физиология и патофизиология грелина: акцент на сердечно-сосудистую систему. *Кардиология.* 2019;59(3):60–67 [Gruzdeva OV, Borodkina DA, Belik EV, Akbasheva OE, Palicheva EI, Barbarash OL. Ghrelin physiology and pathophysiology: focus on the cardiovascular system. *Kardiologiya.* 2019;59(3):60–67. In Russian].
16. Iglesias MJ, Piñeiro R, Blanco M, Gallego R, Diéguez C, Gualillo O et al. Growth hormone releasing peptide (ghrelin) is synthesized and secreted by cardiomyocytes. *Cardiovasc Res.* 2004;62(3):481–488. doi:10.1016/j.cardiores.2004.01.024
17. Iantorno M, Chen H, Kim JA, Tesauro M, Lauro D, Cardillo C et al. Ghrelin has novel vascular actions that mimic PI 3-kinase-dependent actions of insulin to stimulate production of NO from endothelial cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;292(3):E756–E764. doi:10.1152/ajpendo.00570.2006
18. Virdis A, Duranti E, Colucci R, Ippolito C, Tirotta E, Lorenzini G et al. Ghrelin restores nitric oxide availability in resistance circulation of essential hypertensive patients: role of NAD(P)H oxidase. *Eur Heart J.* 2015;36(43):3023–3030. doi:10.1093/eurheartj/ehv365
19. Tesauro M, Schinzari F, Iantorno M, Rizza S, Melina D, Lauro D et al. Ghrelin improves endothelial function in patients with metabolic syndrome. *Circulation.* 2005;112(19):2986–2992. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.553883
20. Tesauro M, Schinzari F, Rovella V, Di Daniele N, Lauro D, Mores N et al. Ghrelin restores the endothelin 1/nitric oxide balance in patients with obesity-related metabolic syndrome. *Hypertension.* 2009;54(5):995–1000. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.137729
21. Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: clinical insights and vascular mechanisms. *Can J Cardiol.* 2018;34(5):575–584. doi:10.1016/j.cjca.2017.12.005
22. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signaling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature.* 2001;414(6865):799–806. doi:10.1038/414799a
23. Wang F, Han L, Hu D. Fasting insulin, insulin resistance and risk of hypertension in the general population: a meta-analysis. *Clinica Chimica Acta.* 2017;464:57–63. doi:10.1016/j.cca.2016.11.009
24. Sasaki N, Ozono R, Higashi Y, Maeda R, Kihara Y. Association of insulin resistance, plasma glucose level, and serum insulin level with hypertension in a population with different stages of impaired glucose metabolism. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(7):e015546. doi:10.1161/JAHA.119.015546

Информация об авторах

Каштанова Елена Владимировна — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИ ТПМ — филиала ФГБНУ ФИЦ ИЦГ СО РАН, ORCID: 0000-0003-2268-4186, e-mail: elekashtanova@yandex.ru;

Полонская Яна Владимировна — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИ ТПМ — филиала ФГБНУ ФИЦ ИЦГ СО РАН, ORCID: 0000-0002-3538-0280; e-mail: yana-polonskaya@yandex.ru;

Щербакова Лилия Валерьевна — старший научный сотрудник лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИ ТПМ — филиала ФГБНУ ФИЦ ИЦГ СО РАН, ORCID: 0000-0001-9270-9188, e-mail: 9584792@mail.ru;

Стахнева Екатерина Михайловна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИ ТПМ — филиала ФГБНУ ФИЦ ИЦГ СО РАН, ORCID: 0000-0003-0484-6540, e-mail: stahneva@yandex.ru;

Шрамко Виктория Сергеевна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИ ТПМ — филиала ФГБНУ ФИЦ ИЦГ СО РАН, ORCID: 0000-0002-0436-2549, e-mail: Nosova@211.ru;

Садовский Евгений Викторович — младший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИ ТПМ — филиала ФГБНУ ФИЦ ИЦГ СО РАН, ORCID: 0000-0001-7350-534X, e-mail: stinger000@mail.ru;

Денисова Диана Вахтанговна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории профилактической медицины НИИ ТПМ — филиала ФГБНУ ФИЦ ИЦГ СО РАН, ORCID: 0000-0002-2470-2133, e-mail: denisovadiana@gmail.com;

Рагино Юлия Игоревна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, главный научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, руководитель НИИ ТПМ — филиала ФГБНУ ФИЦ ИЦГ СО РАН, ORCID: 0000-0002-4936-8362, e-mail: ragino@mail.ru.

Author information

Elena V. Kashtanova, PhD in Biology, DSc, Leading Researcher, Head, Laboratory of Clinical Biochemical and Hormonal Studies of Therapeutic Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0003-2268-4186, e-mail: elekashtanova@yandex.ru;

Yana V. Polonskaya, PhD in Biology, DSc, Senior Researcher, Laboratory of Clinical Biochemical and Hormonal Studies of

Therapeutic Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0002-3538-0280, e-mail: yana-polonskaya@yandex.ru;

Lilia V. Shcherbakova, Senior Researcher, Laboratory of Clinical and Population Studies of Therapeutic and Endocrine Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0001-9270-9188, e-mail: 9584792@mail.ru;

Ekaterina M. Stakhneva, PhD in Biology, Senior Researcher, Laboratory of Clinical Biochemical and Hormonal Studies of Therapeutic Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0003-0484-6540, e-mail: stahneva@yandex.ru;

Viktoriya S. Shramko, MD, PhD, Researcher at the Laboratory of Clinical Biochemical and Hormonal Studies of Therapeutic Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0002-0436-2549, e-mail: Nosova@211.ru;

Evgeny V. Sadovskiy, Junior Researcher, Laboratory of Clinical Biochemical and Hormonal Studies of Therapeutic Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0001-7350-534X, e-mail: stinger000@mail.ru;

Diana V. Denisova, MD, PhD, DSc, Chief Researcher at the Laboratory of Preventive Medicine, Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0002-2470-2133, e-mail: denisovadiana@gmail.com;

Yuliya I. Ragino, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Chief Researcher of the Laboratory of Clinical Biochemical and Hormonal Studies of Therapeutic Diseases, Head of the Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0002-4936-8362, e-mail: ragino@mail.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12–008.331.1:578.834.1



Модуляции циркадного ритма артериального давления в формуле модели риска COVID-19 у лиц с артериальной гипертензией в условиях вахты в Арктике

Н. П. Шуркевич, А. С. Ветошкин, М. А. Карева

Тюменский кардиологический научный центр,
Томский национальный исследовательский медицинский
центр Российской академии наук, Тюмень, Россия

Контактная информация:

Шуркевич Нина Петровна,
Тюменский кардиологический научный
центр, Томский НИМЦ РАН,
ул. Мельникайте, д. 111, Тюмень,
Россия, 625026.
Тел.: 8 (3452) 20–42–37.
E-mail: Shurkevich@infarkta.net

Статья поступила в редакцию
08.05.24 и принята к печати 24.06.24.

Резюме

Цель исследования — изучить особенности суточного ритма и хроноструктуру артериального давления (АД) во взаимосвязи с перенесенной вирусной инфекцией, определить факторы, влияющие на риск COVID-19 у мужчин (М) с артериальной гипертензией (АГ) в условиях вахты в Арктике. **Материалы и методы.** В п. Ямбург из базы данных профосмотров медико-санитарной части ООО «Газпром добыча Ямбург» методом случайных чисел выбраны 166 М с АГ, которым были проведены суточное мониторирование АД (СМАД) и эхокардиография в «доковидный» период (2019 — март 2020 года), затем М были распределены на группы перенесших ($n = 94$) и не болевших COVID-19 ($n = 72$), сопоставимых по возрасту, северному стажу. Диагноз COVID-19 основывался на выявлении РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции, проведенной М с АГ в стационаре во время госпитализации с COVID-19 в период 2020–2021 годов. Ретроспективный анализ проведен в рамках рутинной клинической практики, согласно приказу № 36/1 от 29.01.2020 и утвержденной форме информированного согласия. СМАД проведено по стандартной методике с определением хронотипов АД по классификации Cugini P. **Результаты.** По данным СМАД, в «доковидный» период у М с АГ, переболевших в последующем COVID-19, были значимо выше среднесуточное диастолическое АД, ночные показатели частоты сердечных сокращений, систолического АД, диастолического АД, индекса времени систолического АД; хронотип АД характеризовался значимо меньшей частотой 24-часовых ритмов, и значимо чаще определялась аperiodическая АГ с высокочастотными ритмами в спектре (8,0 и 12,0-часовых); определялось значимое увеличение массы миокарда левого желудочка и индекса массы миокарда левого желудочка. По данным логистической регрессии, наличие аperiodического хронотипа АГ у М увеличивало риск COVID-19 в 3 раза (отношение шансов (ОШ) 2,917; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,410–6,035; $p = 0,004$); увеличение индекса массы миокарда левого желудочка на 1 г/м^2 — в 1,02 раза (ОШ 1,017; 95 % ДИ 1,001–1,033; $p = 0,039$). Специфичность модели составила 81 %, чувствительность 77,2 %. Площадь под кривой составила 0,888 (0,837–0,939, $p < 0,0001$). **Заключение.** В условиях десинхронизирующих факторов арктической вахты у М с АГ замещение суточного ритма АД на пре-

обладающие высокочастотные периодики связано с риском инфекции COVID-19. Предложена формула модели риска COVID-19 в условиях вахты в Арктике.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, арктическая вахта, COVID-19

Для цитирования: Шуркевич Н. П., Ветошкин А. С., Карева М. А. Модуляции циркадного ритма артериального давления в формуле модели риска COVID-19 у лиц с артериальной гипертензией в условиях вахты в Арктике. *Артериальная гипертензия*. 2024;30(5):487–496. doi:10.18705/1607-419X-2024-2441. EDN: XMXIID

Modulations of circadian blood pressure rhythm in the COVID-19 risk model in individuals with arterial hypertension under Arctic watch conditions

N. P. Shurkevich, A. S. Vetoshkin, M. A. Kareva
Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tyumen, Russia

Corresponding author:

Nina P. Shurkevich,
Tyumen Cardiology Research Center,
Tomsk National Research Medical
Center, Russian Academy of Sciences,
111 Melnikaite str., Tyumen,
625026 Russia.
Phone: 8 (3452) 20–42–37.
E-mail: Shurkevich@infarkta.net

Received 8 May 2024;
accepted 24 June 2024.

Abstract

Objective. To study the characteristics of the daily rhythm and chronostructure of blood pressure (BP) in relation to viral infection and to determine the factors influencing the risk of COVID-19 in men (M) with arterial hypertension (HTN) during rotational shift work in the Arctic. **Design and methods.** In the Yamburg settlement, 166 M with HTN were randomly selected from the database of physical examinations of the medical unit of gazprom dobycha Yamburg LLC. They underwent 24-hour ambulatory BP monitoring (ABPM) and echocardiography in the “pre-COVID” period (2019 — March 2020), after which M were divided into groups with COVID-19 (n = 94) and those without (n = 72), comparable in age and northern experience. The diagnosis of COVID-19 was based on the detection of SARS-CoV-2 RNA by polymerase chain reaction method. ABPM was performed using a standard method with determination of BP chronotypes according to the classification of Cugini P. **Results.** According to ABPM data in the “pre-COVID” period, men with HTN who subsequently recovered from COVID-19 had higher average daily diastolic BP, night heart rate readings, night systolic BP, night diastolic BP and night systolic BP time index; the BP chronotype was characterized by a lower frequency of 24-hour rhythms and aperiodic HTN with high-frequency rhythms in the spectrum was significantly more frequent; a significant increase in left ventricular myocardial mass and left ventricular myocardial mass index was found. According to the logistic regression data, the presence of an aperiodic chronotype of HTN in M increased the risk of COVID-19 by 3 times (95% confidence interval (CI): 1,410–6,035, p = 0,004); an increase in left ventricular myocardial mass index by 1 g/m² — by 1,02 times (95% CI: 1,001–1,033, p = 0,039). The specificity of the model was 81%, sensitivity 77,2%. The area under the curve was 0,888 (0,837–0,939, p < 0,0001). **Conclusions.** In conditions of desynchronizing factors of the Arctic

watch in M with HTN, the replacement of the daily BP rhythm by predominant high-frequency periods is associated with the risk of COVID-19 infection.

Key words: hypertension, Arctic watch, COVID-19

For citation: Shurkevich NP, Vetoshkin AS, Kareva MA. Modulations of circadian blood pressure rhythm in the COVID-19 risk model in individuals with arterial hypertension under Arctic watch conditions. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2024;30(5):487–496. doi:10.18705/1607-419X-2024-2441. EDN: XMXIID

Введение

Новая коронавирусная инфекция стала одной из актуальных проблем здравоохранения XXI века. Несмотря на то, что мир начинает преодолевать бедствие пандемии, последствия перенесенной коронавирусной инфекции до сих пор продолжают быть темой для всестороннего изучения за счет множества нерешенных вопросов [1]. Всемирная организация здравоохранения подчеркнула, что одним из наиболее важных вопросов, которые необходимо решить в связи с пандемией COVID-19, является понимание факторов риска тяжести и восприимчивости к заболеванию [2].

Большинство функций организма меняются в течение 24 часов в сутки. Циркадные ритмы сна-бодрствования, метаболизма и ритма артериального давления (АД) — всего лишь несколько примеров. Эти циркадные ритмы контролируются «центральными» часами в супрахиазматическом ядре гипоталамуса и «периферическими» часами, расположенными в почках, нервной, иммунной системах, сосудистой сети, сердце, и их синхронность способствует регулированию множества физиологических процессов, влияющих на общее состояние здоровья. Взаимосвязь между «центральными» и «периферическими» часами осуществляется вегетативной нервной системой (ВНС) через трансмиттер — норадреналин [3].

Дисфункция ВНС системы является причиной многих сердечно-сосудистых заболеваний. Основными патофизиологическими механизмами вегетативного дисбаланса (дисавтономии) являются иммунная дисрегуляция, эндотелиальная дисфункция, скрытая вирусная персистенция, а также активация свертывающей системы крови [4]. За прошедшее столетие термин «вегетативная» был расширен и добавлен нейроэндокринный компонент в область нейроиммунологии, которая фокусируется на взаимодействиях между нервной системой и иммунными функциями [5]. Как симпатические, так и парасимпатические ветви ВНС играют важную роль в управлении нейроиммунными процессами. Дальнейшее понимание регуляторных механизмов, связывающих ВНС и иммунную систему, имеет решающее значение для изучения взаимосвязи между развитием хронического заболевания и связанными с иммунитетом изменениями в функционировании ВНС [6].

Вахтовый труд в экстремальных климатических условиях с регулярными трансширотными перемещениями, особенностями фотопериодизма (полярный день — полярная ночь) способствуют десинхронизации циркадных ритмов физиологических процессов в организме и развитию заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых [7–9]. Мы предположили, что десинхронизация «центральных» циркадных ритмов, связанная с особенностями вахтового труда, способствует десинхронозу на «периферии» и взаимосвязанным изменениям как циркадных (суточных) ритмов АД, так и иммунитета.

Цель исследования — изучить особенности суточного ритма и хроноструктуру АД во взаимосвязи с перенесенной вирусной инфекцией, определить факторы, влияющие на риск COVID-19 у мужчин (М) с артериальной гипертензией (АГ) в условиях вахты в Арктике.

Материалы и методы

В п. Ямбург (Надымский район) из базы данных профосмотров медико-санитарной части ООО «Газпром добыча Ямбург» методом случайных чисел выбраны 166 М с АГ, которым был проведен анализ суточного мониторинга АД (СМАД) и эхокардиографии (ЭхоКГ) в «доковидный» период (2019 — март 2020 года), затем М были распределены на группы перенесших COVID-19 ($n = 94$) и не болевших COVID-19 ($n = 72$), сопоставимых по возрасту и северному стажу, что подтверждается данными таблицы 1.

Диагноз COVID-19 основывался на выявлении РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции, проведенной М с АГ в стационаре ООО «Газпром добыча Ямбург» во время госпитализации по поводу COVID-19 в период 2020–2021 годов. Ретроспективный анализ проведен в рамках рутинной клинической практики, пациенты давали письменное информативное согласие на обработку данных согласно приказу № 36/1 от 29.01.2020 и утвержденной форме информированного согласия. СМАД было проведено по стандартной методике, хронобиологическое исследование выполнено с применением компьютерного программного обеспечения с определением хронотипов АД по классификации P. Cugini [10] с выделением

**СОПОСТАВИМОСТЬ ГРУПП БОЛЕВШИХ И НЕ БОЛЕВШИХ COVID-19
МУЖЧИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПО ВОЗРАСТУ И ДЛИТЕЛЬНОСТИ РАБОТЫ ВАХТОЙ**

Показатель	Перенесшие COVID-19	Не болевшие COVID-19	p-значение
N	94	72	
Возраст, годы	51,3 ± 7,9	49,0 ± 8,0	0,066
Северный стаж, годы	23,0 ± 8,1	20,7 ± 9,9	0,096

Примечание: p — уровень значимости различий между перенесшими и не болевшими COVID-19. Использован t-критерий Стьюдента. Различия значимы при $p < 0,05$.

основных гипертензивных хронотипов АД. Статистическая срединная ритма АД Midline Estimating Statistic of Rhythm (МЕЗОР), гипертензивные хронотипы: «МЕЗОР АГ» — значения МЕЗОРа увеличены, амплитуда и фаза ритма укладываются в границах косинореза; хронотип «амплитудная АГ» — значения МЕЗОРа частично увеличены, но имеет место выраженное увеличение амплитуды; хронотип «апериодическая АГ» — значения МЕЗОРа увеличены, амплитуда низкая или не определяется (хаотические, высокочастотные колебания в спектре ритма АД). Хронотип «фазовая АГ» — значения МЕЗОРа частично увеличены, фаза ритма инвертирована (отсутствие ночного снижения АД). ЭхоКГ проводилась на ультразвуковом сканере экспертного класса Phillips CS 50 с использованием общепринятых методик согласно рекомендациям Европейского общества ЭхоКГ [11].

Статистический анализ

Данные проанализированы в программах Statistica 8,0 (Stat Soft, USA) и IBM SPSS Statistics

(выпуск 16.0.0.0. Версия 26. USA). Для оценки количественных переменных использованы методы параметрического и непараметрического анализа в зависимости от типа распределения данных. При нормальном распределении — t-критерий Стьюдента для оценки 2 независимых групп, при отсутствии нормальности распределения — непараметрический U-тест Манна–Уитни. Для анализа категориальных переменных применен критерий хи-квадрат. Корреляционный анализ выполнен с помощью методов: параметрический Пирсона и непараметрический Спирмена. Уровень различий считался значимым при двухстороннем уровне $p < 0,05$.

Результаты

Как показало исследование, М с АГ, которые перенесли впоследствии COVID-19, значимо дольше работали вахтой ($19,4 \pm 7,7$ против $16,7 \pm 9,2$ лет, $p = 0,045$ (рис. 1) и имели значимо выше массу тела ($97,0 \pm 15,3$ против $91,4 \pm 15,3$) кг, $p = 0,024$.

По данным СМАД, выполненного в «доковидный» период, у М с АГ, переболевших в после-

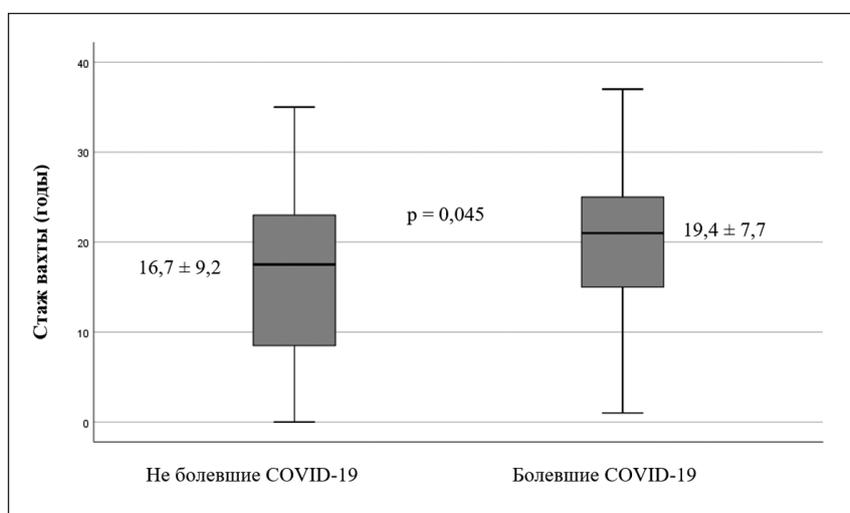


Рисунок 1. Стаж работы вахтой у мужчин с артериальной гипертензией, болевших и не болевших COVID-19

дующем COVID-19, были значимо выше средне-суточные показатели диастолического АД (ДАД) ($p = 0,041$), ночные показатели систолического АД (САД) ($p = 0,051$) и ДАД ($p = 0,041$), значения частоты сердечных сокращений (ЧСС) и индекса времени САД в ночные часы ($p = 0,049$ и $p = 0,020$ соответственно). Значения суточных индексов САД и ДАД у переболевших М с АГ были значимо ниже ($p = 0,045$ и $p = 0,056$ соответственно) (табл. 2). Совокупность повышенных значений показателей СМАД в ночные часы у М с АГ, переболевших в последующем COVID-19, характеризует состояние гиперсимпатикотонии.

Изначально в «доковидный» период по типу суточного профиля САД и ДАД перенесшие COVID-19 и не болевшие COVID-19 М с АГ значимо по частотам распределения не различались (табл. 3). Следует обратить внимание, что в обеих группах М с АГ, перенесших и не болевших, в более чем в половине случаев преобладал суточный профиль САД и ДАД по типу non-dipper и night-peaker.

Проведенный хронобиологический анализ СМАД позволил более точно выявить различия суточных ритмов АД у перенесших COVID-19 и не болевших COVID-19 М с АГ. Так, в группе М с АГ, перенесших в последующем COVID-19, изначально в «доковидный» период хронотип АД характеризовался значимо меньшей частотой нормальных

24-часовых ритмов (МЕЗОР АГ): 42,6% и 76,4% соответственно ($p < 0,0001$), также значимо чаще определялась аperiodическая АГ с наличием высокочастотных ритмов в спектре АД (42,6% и 19,4%) ($p = 0,002$) (табл. 4).

Группы М, болевших и не болевших COVID-19, по распределению периодик в структуре ритмов ДАД были относительно однородны, но по данным спектрального анализа САД было обнаружено, что у М, заболевших COVID-19, значимо реже определялся 24-часовой ритм АД (41,5% и 72,2% соответственно, $p = 0,001$) и значимо чаще определялись высокочастотные ритмы: 8,0-часовые (18,1% против 6,9%, $p = 0,036$) и 12,0-часовые: (23,4% против 6,2, $p = 0,004$) в спектре АД (табл. 5).

Как следует из таблицы 6, у М с АГ, заболевших в последующем COVID-19, в сравнении с не болевшими COVID-19, была значимо больше толщина стенок левого желудочка (ЛЖ): относительная толщина стенок ($p = 0,003$), межжелудочковая перегородка ($p = 0,009$), задняя стенка ЛЖ ($p = 0,010$), а также масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) ($p = 0,010$ и $p = 0,028$ соответственно), и была значимо выше скорость пика А ($p = 0,001$). Нормальная геометрия ЛЖ у М с АГ, перенесших COVID-19, определялась значимо реже, чем у М, не болевших COVID-19: у 23 (24,7%) против 27 (39,7%), ($p = 0,043$), значимо

Таблица 2

ЗНАЧИМЫЕ РАЗЛИЧИЯ ОСНОВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В «ДОКОВИДНЫЙ» ПЕРИОД У ПЕРЕНЕСШИХ И НЕ БОЛЕВШИХ COVID-19 МУЖЧИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Показатель	Переболевшие COVID-19 (n = 94)	Не болевшие COVID-19 (n = 72)	p-значение
	Значение	Значение	
ДАД ₂₄ , мм рт. ст.	98,8 ± 13,5	94,9 ± 11,0	0,041
ЧСС ₂₄ , уд/мин	88,8 ± 21,2	82,6 ± 19,0	0,065
ДАД _д , мм рт. ст.	101,2 ± 13,9	97,5 ± 11,3	0,061
САД _н , мм рт. ст.	128,8 ± 13,3	124,8 ± 12,8	0,051
ДАД _н , мм рт. ст.	92,3 ± 15,2	88,1 ± 11	0,041
ЧСС _н , уд/мин	77,9 ± 18,5	72,4 ± 17,4	0,049
ИВСАД ₂₄ , %	55,0 ± 29,9	46,7 ± 27,8	0,066
ИВСАД _н , %	66,2 ± 32,1	54,9 ± 29,8	0,020
СИСАД	9,7 ± 3,4	11,3 ± 4,42	0,045
СИДАД	8,7 ± 4,2	9,8 ± 3,4	0,056

Примечание: ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; САД — систолическое артериальное давление; ИВ — индекс времени; СИ — суточный индекс; 24 — среднесуточные значения; н — ночные показатели. Использован t-критерий Стьюдента для независимых выборок.

**СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
ПО ДАННЫМ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
У МУЖЧИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, БОЛЕВШИХ И НЕ БОЛЕВШИХ COVID-19**

Суточный профиль	Перенесшие COVID-19 (n = 94)	Не болевшие COVID-19 (n = 72)	p-значение
СПСАД			
Dipper, n	37 (39,4%)	30 (41,7%)	0,764
Non-dipper, n	40 (42,6%)	35 (48,6%)	0,437
Night-peaker, n	14 (14,9%)	5 (6,9%)	0,111
Over-dipper, n	3 (3,2%)	2 (2,8%)	0,877
СПДАД			
Dipper, n	39 (41,5%)	35 (48,6%)	0,360
Non-dipper, n	33 (35,1%)	27 (37,5%)	0,750
Night-peaker, n	14 (14,9%)	6 (8,3%)	0,198
Over-dipper, n	8 (8,5%)	4 (5,6%)	0,466

Примечание: СПСАД — суточный профиль систолического артериального давления; СПДАД — суточный профиль диастолического артериального давления; p — χ^2 критерий уровня значимости межгрупповых различий ($< 0,05$). Использован Хи-квадрат Пирсона (асимптотическая значимость 2-сторонняя). Данные указаны в виде a (%), где a — абсолютное значение, в скобках — частота в %.

**ИЗНАЧАЛЬНЫЕ ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ТИПЫ СУТОЧНЫХ РИТМОВ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
У МУЖЧИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ,
ПЕРЕНЕСШИХ В ПОСЛЕДУЮЩЕМ ИЛИ НЕ БОЛЕВШИХ COVID-19**

Хронотип	Перенесшие COVID-19 (n = 94)	Не болевшие COVID-19 (n = 72)	p-значение
Нормотензия, n	0	1 (1,39%)	0,252
Аллонормотензия, n	7 (7,45%)	1 (1,39%)	0,723
Изонормотензия, n	2 (2,13%)	1 (1,39%)	0,071
МЕЗОР АГ, n	40 (42,6%)	55 (76,4%)	$< 0,0001$
Амплитудная АГ, n	1 (1,06%)	0	0,380
Апериодическая АГ, n	40 (42,6%)	14 (19,4%)	0,002
МЕЗОР Фазовая АГ, n	4 (4,26%)	0	0,076

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; p — χ^2 критерий уровня значимости межгрупповых различий ($< 0,05$). Использован Хи-квадрат Пирсона (асимптотическая значимость 2-сторонняя). Данные указаны в виде a (%), где a — абсолютное значение, в скобках — частота в %.

чаще определялось концентрическое ремоделирование ЛЖ (62,7% против 45,3%, $p = 0,028$).

Таким образом, число заболевших COVID-19 М с АГ было больше при наличии по данным ЭхоКГ увеличения толщины стенок ЛЖ, ММЛЖ и ИММЛЖ или при наличии концентрического ремоделирования ЛЖ.

С целью выявления факторов, взаимосвязанных с COVID-19, проведена логистическая регрессия. В уравнение были включены значимо различающи-

еся показатели в группах «перенесшие COVID-19» и «не болевшие COVID-19»: ночное САД, ночная ЧСС, апериодическая АГ (наличие — 1, отсутствие — 0), ИММЛЖ, периодика ведущего ритма — 8 часов (наличие — 1, отсутствие — 0). Применен метод пошагового исключения (LR). В результате была получена формула модели риска COVID-19 у М с АГ (табл. 7).

Наличие апериодического хронотипа АГ по данным хронобиологического анализа у М увеличи-

Таблица 5

**ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ
(РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПЕРИОДИК РИТМОВ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ)
У МУЖЧИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В «ДОКОВИДНЫЙ» ПЕРИОД**

Периодика ритма Т (часы)	Перенесшие COVID-19 (n = 94)	Не болевшие COVID-19 (n = 72)	р-значение
САД			
T3,43, n	2 (2,1%)	4 (5,6%)	0,241
T4,00, n	4 (5,3%)	0	0,056
T4,80, n	2 (2,1%)	3 (4,2%)	0,446
T6,00, n	8 (8,5%)	3 (4,2%)	0,265
T8,00, n	17 (18,1%)	5 (6,9%)	0,036
T12,00, n	22 (23,4%)	5 (6,9%)	0,004
T24,00, n	39 (41,5%)	52 (72,2%)	0,001
ДАД			
T3,43, n	3 (3,2%)	2 (2,8%)	0,877
T4,00, n	3 (3,2%)	1(1,4%)	0,453
T4,80, n	3 (3,2%)	4 (5,6%)	0,453
T6,00, n	2 (2,1%)	3 (4,2%)	0,446
T8,00, n	9 (9,6%)	4 (5,6%)	0,339
T12,00, n	26 (27,7%)	25 (34,7%)	0,328
T24,00, n	48 (51,1%)	33 (45,8%)	0,504

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; Т — период ритма, n — длительность периода, часы; р — χ^2 критерий уровня значимости межгрупповых различий ($< 0,05$). Использован Хи-квадрат Пирсона (асимптотическая значимость 2-сторонняя). Данные указаны в виде а (%), где а — абсолютное значение, в скобках — частота в %.

Таблица 6

**ЗНАЧИМЫЕ РАЗЛИЧИЯ ОСНОВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭХОКАРДИОГРАФИИ
В «ДОКОВИДНЫЙ» ПЕРИОД У МУЖЧИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ,
ПЕРЕНЕСШИХ И НЕ БОЛЕВШИХ COVID-19**

Показатель	N	Переболевшие COVID-19	N	Не болевшие COVID-19	р-значение
		Значение		Значение	
МЖП (диастола), см	93	1,15 ± 0,2	68	1,07 ± 0,18	0,009
ЗСЛЖ (диастола), см	93	1,14 ± 0,18	68	1,06 ± 0,17	0,010
ОТС, усл. ед.	93	0,48 ± 0,09	68	0,43 ± 0,11	0,003
ММЛЖ, г	93	221,1 ± 55,5	68	199,0 ± 50,8	0,010
ИММЛЖ, г/м ²	93	103,2 ± 23,8	68	95,3 ± 21,2	0,028
Скорость пика А, см/с	92	65,7 ± 13,1	68	59,2 ± 11,9	0,001

Примечание: МЖП — межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка; ОТС — относительная толщина стенок; ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка.

МОДЕЛЬ РИСКА COVID-19 У МУЖЧИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
В УСЛОВИЯХ АРКТИЧЕСКОЙ ВАХТЫ

Ковариата	В	р	ОШ	-95 % ДИ	+95 % ДИ
Апериодическая АГ	1,070	0,004	2,917	1,410	6,035
ИММЛЖ	,017	0,039	1,017	1,001	1,033
Константа	-1,669	0,042	0,188	—	—

Примечание: В — значение коэффициента ковариаты; р — уровень значимости различий между группами (различия значимы при $p < 0,05$); ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; АГ — артериальная гипертензия; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка.

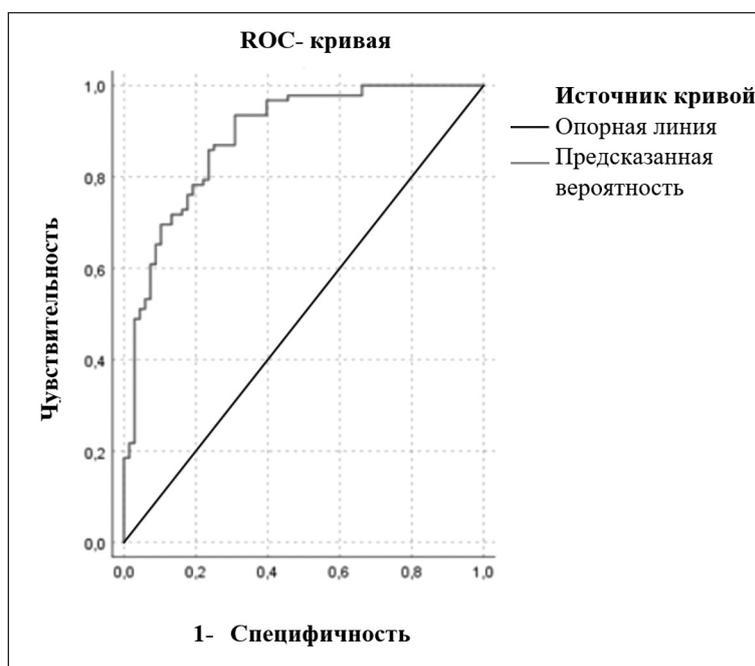


Рисунок 2. Кривая ROC анализа модели риска COVID-19 у мужчин с артериальной гипертензией в условиях вахты

Примечание: AUC: 0,888 (0,837–0,939; $p < 0,0001$).

вало риск COVID-19 в 3 раза (отношение шансов (ОШ) 2,917; 95 % доверительной интервал (ДИ) 1,410–6,035; $p = 0,004$). Наличие структурных изменений, а именно увеличение ИММЛЖ на 1 г/м^2 — в 1,02 раза (ОШ 1,017; 95 % ДИ 1,001–1,033; $p = 0,039$). Специфичность модели составила 81 %, чувствительность — 77,2 %. Общая предсказательная мощность — 77,1 %. Это подтверждается данными ROC-анализа (рис. 2). Площадь под кривой — 0,888 (0,837–0,939, $p < 0,0001$).

Обсуждение

Известно, что при коронавирусной инфекции 2019 года более высокая заболеваемость и смертность были связаны с возрастом, сопутствующими заболеваниями, такими как АГ [12], заболе-

ваниями почек, сахарным диабетом и ожирением, которые, в свою очередь, характеризуются повышенной симпатической активностью [13]. Тем не менее потенциальная роль симпатической нервной системы еще не изучена в патофизиологии COVID-19. Гиперактивация симпатической системы может представлять собой важный механизм во взаимосвязи не только с сопутствующими заболеваниями, но и восприимчивостью COVID-19 [13].

По данным нашего исследования, у М с АГ, впоследствии заболевших COVID-19, были выявлены признаки гиперсимпатикотонии в виде значимого повышения ночных показателей САД, ДАД, ЧСС и индекса времени САД в ночное время, значимо низких суточных индексов САД и ДАД.

Вегетативная нервная система играет модулирующую роль в иммунной системе, и ее потенциальная роль в сложной иммунологической ситуации, связанной с COVID-19, малоизучена. Симпатические нервные волокна иннервируют большинство лимфоидных органов, а адренергические рецепторы присутствуют во многих типах иммунных клеток [14]. Известно, что циркадные ритмы АД и ЧСС регулируются биологическими часами, расположенными в супрахиазмальных ядрах гипоталамуса [15]. Эффекторами, которые передают информацию от супрахиазмальных ядер к органам-мишеням являются гуморальные медиаторы и ВНС, вместе они синхронизируют «периферийные» часы с «центральными» [16]. Циркадная организация живых организмов полностью установлена, являясь ключевым компонентом активности нейро-эндокринно-иммунной системы, которая поддерживает гомеостаз [14].

Ранее нами было показано, что у вахтовиков в арктическом регионе возникает десинхронизация суточных ритмов, нарушается хроноструктура АД, что способствует ремоделированию сердечно-сосудистой системы, формированию АГ [17]. Так, хронобиологический анализ СМАД показал в группе М с АГ, перенесших в последующем COVID-19, значимое снижение частоты нормальных 24-часовых ритмов и значимо частое выявление аперидической АГ с высокочастотными ритмами в спектре АД.

Сравнение данных ЭхоКГ у М с АГ, заболевших и не заболевших COVID-19, выявило значимое утолщение стенок ЛЖ и увеличение ММЛЖ и ИММЛЖ, а также значимое преобладание концентрического ремоделирования ЛЖ в группе переболевших COVID-19.

Взаимосвязей концентрического типа ремоделирования ЛЖ с COVID-19 в доступной нам литературе не найдено. Вместе с тем, N. Y. Osovskaya с соавторами (2017) нарушенный суточный профиль АД, высокую частоту утреннего повышения АД, суточную вариабельность преимущественно САД, повышенную активность симпатической нервной системы у пациентов связывают с концентрическим ремоделированием ЛЖ [18], что совпадает с данными нашего исследования.

Хотя четко установлено, что изменение циркадного ритма супрахиазмальных ядер гипоталамуса связано с провоспалительными реакциями и циркулирующими иммунными клетками, его связь с инфекционными заболеваниями недостаточно изучена [14].

Основываясь на данных о взаимосвязи регуляторных механизмов, связывающих циркадную си-

стему с функцией ВНС и иммунной системой, проведен анализ нарушений хроноструктуры суточного ритма АД с COVID-19 инфекцией [18].

Взаимосвязь структурных изменений сердца, связанных с утолщением стенок ЛЖ и увеличением ММЛЖ, хронобиологических нарушений в виде формирования аперидического хронотипа суточного ритма АД у М с АГ и риском COVID-19 в условиях вахты, подтверждена результатом проведенной логистической регрессии. Наличие аперидического хронотипа АГ у М увеличивало вероятность заражения COVID-19 в 3 раза, увеличение ИММЛЖ на 1 г/м^2 — в 1,02 раза с достаточно высокой степенью специфичности (81 %) и чувствительности (77,2 %) полученной модели. Данных в литературе, совпадающих с нашими результатами, не найдено, что подчеркивает актуальность нашего исследования и требует дальнейшего изучения для оптимизации алгоритма диспансерного наблюдения и планирования профилактических мероприятий в условиях вахтового медицинского учреждения.

Заключение

Таким образом, в условиях десинхронизирующих факторов арктической вахты у М с АГ замещение циркадного (суточного) ритма АД на преобладающие высокочастотные периодики связано с риском инфекции COVID-19. Предложена формула модели риска COVID-19 в условиях вахты в Арктике. Дальнейшее изучение циркадных ритмов, COVID-19 и иммунитета поможет предложить новые объяснения различной восприимчивости к инфекции и противостоять возможным эпидемиям в будущем.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Коронавирус — симптомы, признаки, общая информация, ответы на вопросы. URL: <https://covid19.rosminzdrav.ru> [Ministry of Health of Russian Federation. Coronavirus: symptoms, signs, general information, questions and answers. URL: <https://covid19.rosminzdrav.ru>. In Russian].
2. Petrakis D, Margină D, Tsarouhas K, Tekos F, Stan M, Nikitovic D. Obesity — a risk factor for increased COVID-19 prevalence, severity and lethality. *Mol Med Rep.* 2020;22(1):9–19. doi:10.3892/mmr.2020.11127
3. Douma LG, Gumz ML. Circadian clock-mediated regulation of blood pressure. *Free Radic Biol Med.* 2018;119:108–114. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2017.11.024
4. Castanares-Zapatero D, Chalon P, Kohn L, Dauvin M, Detollenaere J, Noordhout CM et al. Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review. *Ann Med.* 2022;54(1):1473–1487. doi:10.1080/07853890.2022.2076901

5. Goldstein DS. The extended autonomic system, dyshomeostasis, and COVID-19. *Clin Auton Res.* 2020;30(4):299–315. doi:10.1007/s10286-020-00714-0

6. Kenney MJ, Ganta CK. Autonomic nervous system and immune system interactions. *Compr Physiol.* 2014;4(3):1177–200. doi:10.1002/cphy.c130051. 6

7. Агаджанян Н. А., Губин Д. Г., Губин Г. Д., Радыш И. В. Хроноархитектоника биоритмов и среда обитания. Под ред. Н. А. Агаджаняна. М.: Тюмень, Тюменский государственный университет, 1998. 168 с. [Aghajanyan NA, Gubin DG, Gubin GD, Radysh IV. Chronoarchitectonics of biorhythms and habitat. Edited by N.A. Aghajanyan. M.: Tyumen, Tyumen State University, 1998. 168 p. In Russian].

8. Gubin DG, Cornelissen G, Weinert D, Vetoshkin AS, Shurkevich NP, Gapon LI et al. Circadian disruption and vascular variability disorders (VVD): mechanisms linking aging, disease state and Arctic shift work: applications for chronotherapy. *World Heart J.* 2014;5(4):1–22.

9. Гапон Л. И., Шуркевич Н. П., Ветошкин А. С., Губин Д. Г., Белозерова Н. В. Суточный профиль и хроноструктура ритма артериального давления у больных артериальной гипертензией в условиях вахты на Крайнем Севере. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;(1):38–46 [Gapon LI, Shurkevich NP, Vetoshkin A, Gubin DG, Belozerova NV. The daily profile and chronostucture of the blood pressure rhythm in patients with arterial hypertension under watch conditions in the Far North. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2011;(1):38–46. In Russian].

10. Cugini P, Kawasaki L, Palma D. Arterial hypertension: diagnostic optimization using chronobiologic analysis of blood pressure monitoring in a cybernetic view. Workshop on computer methods on chronobiology and chronomedicine: 20th International Congress of Neurovegetative Research. 1992;38:69–88.

11. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):1–39. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003

12. Коростовцева Л. С., Ротарь О. П., Конради А. О. COVID-19: каковы риски пациентов с артериальной гипертензией? Артериальная гипертензия. 2020;26(2):124–132. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-2-124-132 [Korostovtseva LS, Rotar OP, Konradi AO. COVID-19: what are the risks in hypertensive patients? *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2020;26(2):124–132. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-2-124-132. In Russian].

13. Porzionato A, Emmi A, Barbon S, Boscolo-Berto R, Stecco C, Stocco E et al. Sympathetic activation: a potential link between comorbidities and COVID-19. *FEBS J.* 2020;287(17):3681–3688. doi:10.1111/febs.15481

14. Huang H, Mehta A, Kalmanovich J, Anand A, Chilo Bejarano MC, Garg T et al. Immunological and inflammatory effects of infectious diseases in circadian rhythm disruption and future therapeutic directions. *Mol Biol Rep.* 2023;50(4):3739–3753. doi:10.1007/s11033-023-08276-w

15. Baschieri F, Cortelli P. Circadian rhythms of cardiovascular autonomic function: physiology and clinical implications in neurodegenerative diseases. *Auton Neurosci.* 2019;217:91–101. doi:10.1016/j.autneu.2019.01.009

16. Chacón F, Cano P, Lopez-Varela S, Jiménez V, Marcos F, Esquifino AI. Chronobiological features of the immune system. Effect of calorie restriction. *Eur J Clin Nutr.* 2002;56 (3):69–72. doi:10.1038/sj.ejcn.1601491

17. Ветошкин А. С., Шуркевич Н. П., Губин Д. Г., Пошинов Ф. А., Белозерова Н. В., Гапон Л. И. Десинхроноз в форме атипичных хронотипов суточных ритмов артериального да-

вления у здоровых лиц как фактор риска гипертензии в условиях заполярной вахты. *Терапевт.* 2013;(9):46–56 [Vetoshkin AS, Shurkevich NP, Gubin DG, Poshinov FA, Belozerova NV, Gapon LI. Desynchronization in the form of atypical chronotypes of circadian rhythms of blood pressure in healthy individuals as a risk factor for hypertension in polar watch conditions. *Терапевт.* 2013;(9):46–56. In Russian].

18. Osovskaya N, Datsyuk OI, Shaprynskiy YV, Shamrai VA, Hruhorenko AM, Sergii B et al. Specific characteristics of intracardiac hemodynamics and vegetative regulation in healthy young individuals with normal heart geometry and concentric remodeling of left ventricle. *Wiad Lek.* 2017;70(6pt1):1051–1056.

Информация об авторах

Шуркевич Нина Петровна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр, Томский НИМЦ РАН, ORCID: 0000-0003-3038-6445, e-mail: Shurkevich@infarkta.net;

Ветошкин Александр Семенович — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр, Томский НИМЦ РАН, ORCID: 0000-0002-9802-2632, e-mail: Vetalex@mail.ru;

Карева Мария Андреевна — врач-кардиолог отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр, Томский НИМЦ РАН, ORCID: 0000-0003-4371-7522, e-mail: KarevaMA@infarkta.net.

Author information

Nina P. Shurkevich, MD, PhD, DSc, Leading Scientific Researcher, Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency Department of the Scientific Division of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0003-3038-6445, e-mail: Shurkevich@infarkta.net;

Alexander S. Vetoshkin, MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency Department of the Scientific Division of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0002-9802-2632, e-mail: Vetalex@mail.ru;

Maria A. Kareva, MD, Cardiologist, Scientific Division of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0003-4371-7522, e-mail: KarevaMA@infarkta.net.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 796.011:338.49:616.1



Связь физической активности и параметров инфраструктуры района проживания с модифицируемыми факторами сердечно-сосудистого риска

Т. Ф. Газиев¹, Т. А. Мулерова^{1, 2}, Е. Д. Баздырев¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

² Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новокузнецк, Россия

Контактная информация:

Мулерова Татьяна Александровна,
ФГБНУ НИИ КПССЗ Министерства
науки и высшего образования РФ,
Бульвар имени академика
Л. С. Барбараша, д. 6, Кемерово,
Россия, 650002.
E-mail: mulerova-77@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
02.09.24 и принята к печати 23.09.24.*

Резюме

Цель исследования — изучить связь физической активности и параметров инфраструктуры района проживания с модифицируемыми факторами сердечно-сосудистого риска у населения Кемеровской области. **Материалы и методы.** В исследование, стартовавшее в 2015 году и продолжающееся до настоящего времени, на базе НИИ КПССЗ (Кемерово) включены 1598 жителей 35–70 лет в рамках эпидемиологической работы «Изучение влияния социальных факторов на хронические неинфекционные заболевания». Физическая активность участников оценивалась с помощью русскоязычной версии международной анкеты IPAQ, субъективное отношение граждан к параметрам инфраструктуры — анкеты NEWS. Устанавливались ассоциации физической активности населения, опосредованной их субъективным отношением к параметрам инфраструктуры, с модифицируемыми факторами сердечно-сосудистого риска, такими как артериальная гипертензия, ожирение, абдоминальное ожирение, нарушения липидного и углеводного обмена. **Результаты.** Настоящее исследование продемонстрировало прямое влияние на снижение физической активности населения параметров инфраструктуры из шкал анкеты NEWS: В (доступность объектов инфраструктуры) [ОШ = 1,51]; D (пешеходная доступность) [ОШ = 1,52]; E (окружающая среда в окрестностях) [ОШ = 1,55]; H (удовлетворенность условиями проживания) [ОШ = 1,37]. В группе лиц с низкой физической активностью с АГ были ассоциированы характеристики района проживания, объединенные в шкалы В [ОШ = 1,44], D [ОШ = 1,43] и F [ОШ = 1,30]; с ожирением и его абдоминальным типом — В [ОШ = 1,42] и [ОШ = 1,53], С [ОШ = 1,39] и [ОШ = 1,37], D [ОШ = 1,43] и [ОШ = 1,32] соответственно; с дислипидемией — В [ОШ = 1,65] и D [ОШ = 1,41]. **Заключение.** В сформированной выборке Кемеровской области увеличение факторов сердечно-сосудистого риска связано с низкой физической активностью населения и субъективным его отношением к социальным характеристикам (параметрам инфраструктуры) района проживания.

Ключевые слова: факторы сердечно-сосудистого риска, физическая активность, параметры инфраструктуры, анкета NEWS

Для цитирования: Газиев Т. Ф., Мулерова Т. А., Баздырев Е. Д. Связь физической активности и параметров инфраструктуры района проживания с модифицируемыми факторами сердечно-сосудистого риска. Артериальная гипертензия. 2024;30(5):497–508. doi:10.18705/1607-419X-2024-2468. EDN: YYJSXX

Associations between physical activity, infrastructure parameters of the area of residence, and modifiable cardiovascular risk factors

T. F. Gaziev¹, T. A. Mulerova^{1, 2}, E. D. Bazdyrev¹

¹ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

² State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Novokuznetsk state Institute of Postgraduate Medicine» of Health Ministry of Russian, Novokuznetsk, Russia

Corresponding author:

Tatyana A. Mulerova,
Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases,
6 Academician L. S. Barbarash str.,
Kemerovo, 650002 Russia.
E-mail: mulerova-77@mail.ru

Received 2 September 2024;
accepted 23 September 2024.

Abstract

The purpose of the research is to study the relationship among physical activity, infrastructure parameters of the area of residence, and modifiable cardiovascular risk factors in the population of the Kemerovo Region. **Design and methods.** The study started at the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Kemerovo) in 2015 and continues to this day. It includes 1,598 residents aged 35–70 as part of the epidemiological work “Study of the influence of social factors on chronic non-communicable diseases.” The researchers measure the participants’ physical activity using the Russian-language version of the international IPAQ questionnaire and assess the subjective attitude of citizens to the infrastructure parameters using the NEWS questionnaire. The study establishes associations between the participants’ physical activity, mediated by their subjective attitude towards the infrastructure parameters, and modifiable cardiovascular risk factors such as hypertension, obesity, abdominal obesity, and lipid and carbohydrate metabolism disorders. **Results.** The present study demonstrates a direct impact of the infrastructure parameters from the NEWS scales on the reduction in the participants’ physical activity: B (accessibility of infrastructure facilities) [OR = 1,51]; D (pedestrian accessibility) [OR = 1,52]; E (environment in the vicinity) [OR = 1,55]; H (satisfaction with living conditions) [OR = 1,37]. In the group of individuals with low physical activity, characteristics of the area of residence combined into scales B [OR = 1,44], D [OR = 1,43], and F [OR = 1,30] were associated with hypertension; B [OR = 1,42] and [OR = 1,53], C [OR = 1,39] and [OR = 1,37], D [OR = 1,43] and [OR = 1,32] respectively — with obesity and its abdominal type; B [OR = 1,65] and D [OR = 1,41] — with dyslipidemia. **Conclusions.** The formed sample of the Kemerovo Region associates an increase in cardiovascular risk factors with the low physical activity of the population and its subjective attitude to the social characteristics (infrastructure parameters) of the area of residence.

Key words: cardiovascular risk factors, physical activity, infrastructure parameters, NEWS questionnaire

For citation: Gaziev TF, Mulerova TA, Bazdyrev ED. Associations between physical activity, infrastructure parameters of the area of residence, and modifiable cardiovascular risk factors. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2024;30(5):497–508. doi:10.18705/1607-419X-2024-2468. EDN: YYJSXX

Актуальность

Недостаточная физическая активность (ФА) является важнейшим фактором риска, способствующим развитию хронических неинфекционных заболеваний, в первую очередь болезней системы кровообращения [1]. В исследовании ОРАСН (Objective Physical Activity and Cardiovascular Health), в котором приняли участие женщины в возрасте 63–97 лет ($n = 5\,638$), выявлена дозозависимая связь сидячего образа жизни с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2]. Доказано, что 15–20 % риска ишемической болезни сердца (ИБС), сахарного диабета (СД) 2-го типа, 30–50 % риска артериальной гипертензии (АГ) связаны с гиподинамией [1–6].

Регулярная ФА повышает стойкость и работоспособность организма и снижает риск развития сердечно-сосудистых катастроф, включая АГ, нарушения липидного обмена, инсульт, ИБС и СД [4–6]. В приведенных метаанализах с участием 594 129 взрослых в возрасте ≥ 18 лет доказана обратная зависимость между ФА и возникновением АГ у лиц с нормальными показателями артериального давления (АД), снижение риска прогрессирования ССЗ у больных с АГ и уровня АД у взрослых с предгипертензией и АГ [7]. Аэробная активность продолжительностью до 40 минут 3–5 раз в неделю снижает систолическое АД от 2 до 5 мм рт. ст. и диастолическое АД от 2 до 3 мм рт. ст. [8]. Некоторые авторы указывают на гипополипидемический эффект физических нагрузок, проявляющийся в снижении уровня триглицеридов и повышении концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности [9, 10]. При этом умеренная интенсивность физических нагрузок приводит к более устойчивым изменениям уровня липидов в сыворотке крови, чем упражнения высокой интенсивности: снижение уровня триглицеридов на 12 % и увеличение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности на 4 % [9, 10]. Многочисленные исследования показали, что сочетание правильного питания и достаточной ФА способствуют снижению и поддержанию массы тела, снижению жира в организме и висцерального жира в животе [11–13]. Физические нагрузки в течение 60 минут в день не менее 3 месяцев приводят к снижению массы тела в среднем на 8 кг и уменьшению окружности талии на 7 см [13]. Регулярная ФА, по данным крупных эпидемиологических исследований, улучшает обмен углеводов у пациентов с СД 2-го типа, снижает уровень глюкозы на 15 % от исходного и риск развития данного заболевания на 30–50 % [14].

Перспективные когортные исследования свидетельствуют о влиянии параметров инфраструктуры

района проживания на уровень ФА населения [15, 16]. Плотность автобусных остановок и перекрестков, состояние тротуаров, расстояние до основных социальных объектов (включая магазины, банки, рестораны), безопасность, эстетика окружающей среды представляют собой факторы, определяющие привычки и поведение человека в отношении ФА [15, 16]. Как воспринимаемые, так и объективные характеристики окружающей среды могут способствовать или препятствовать формированию модели ФА, тем самым влияя на показатели здоровья [17, 18]. Многие авторы делают акцент на связи ФА не столько с самими элементами инфраструктуры, сколько с их восприятием населением [16–19]. Положительно воспринимаемая окружающая среда, пешеходная доступность района проживания, наличие в окрестностях парков, качественных тротуаров и велосипедных дорожек стимулируют людей к повышению физических нагрузок, и некоторые исследования демонстрируют у них более благоприятный профиль факторов риска ССЗ [20]. Таким образом, окружающая среда и параметры инфраструктуры места проживания могут стать эффективным компонентом, определяющим ФА населения, и предотвращать развитие хронических неинфекционных заболеваний, в первую очередь, болезней системы кровообращения.

Цель исследования — изучить связь физической активности и параметров инфраструктуры района проживания с модифицируемыми факторами сердечно-сосудистого риска у населения Кемеровской области.

Материалы и методы

С 2015 года по настоящее время в Кемеровской области на базе НИИ КПССЗ проводится эпидемиологическое исследование «Изучение влияния социальных факторов на хронические неинфекционные заболевания». Выборка формировалась при помощи стратификационного метода по территориальному принципу на базе лечебно-профилактических учреждений. Отбор домохозяйств проводился при помощи компьютерной программы генератора случайных чисел с использованием пакета Excel. Было включено 1 598 респондентов (мужчин 477, женщин 1 121) в возрасте от 35 до 70 лет, из которых 491 — жители села и 1 107 — жители города. Выделялись 3 возрастные группы: младшая — лица младше 45 лет, средняя (45–64 лет) и старшая — 65+ лет. Для включения в исследование сельского района учитывали удаленность от ближайшего города, которая не должна была превышать 50 км, а также численность населения, которая должна была быть

не менее 5 000 человек. Каждый респондент перед началом исследования подписывал информационное согласие, одобренное Этическим комитетом НИИ КПССЗ (Кемерово), проведенное в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации.

В ходе исследования респондентам проводилось измерение АД согласно Рекомендациям по лечению артериальной гипертензии Европейского общества гипертензии и Европейского кардиологического общества (ESH/ESC) (2013) [21]. АД определяли как состояние, при котором систолическое АД составляло ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолическое АД ≥ 90 мм рт. ст. у лиц, не получавших антигипертензивную терапию на момент обследования, а также лиц с установленным диагнозом в анамнезе, принимающих антигипертензивные лекарственные средства. Всем респондентам проводился забор венозной крови для изучения показателей липидограммы и определения уровня гликемии. Нарушением липидного обмена считалось отклонение от нормы любого показателя: общего холестерина $> 5,0$ ммоль/л, холестерина липопротеинов низкой плотности $> 3,0$ ммоль/л, холестерина липопротеинов высокой плотности $< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,2$ ммоль/л у женщин, триглицеридов $> 1,7$ ммоль/л, либо их комбинация [22]. В группу лиц с нарушением углеводного обмена включались респонденты с гликемией натощак (уровень глюкозы $> 6,1$ и $< 7,0$ ммоль/л); с нарушением толерантности к глюкозе (уровень глюкозы $\geq 7,0$ ммоль/л); с установленным диагнозом СД [23]. Проводилось антропометрическое исследование респондентов (измерение роста и массы тела). Ожирение определялось на основании определения индекса массы тела ≥ 30 кг/м², абдоминальное ожирение — исходя из определения величины окружности талии > 94 см у мужчин и > 80 см у женщин [24].

В настоящей работе оценивали субъективное благополучие граждан методом опросного исследования, и данные собирались посредством анкетирования с использованием русскоязычной версии анкеты NEWS (Neighborhood Environment Walkability Scale) [25]. Анкета разделена на 8 подшкал, характеризующих разные аспекты инфраструктуры. Шкала А оценивает доступность основных объектов инфраструктуры, ответы которой представлены в промежутках времени: от 1 до 5 минут, от 6 до 10 минут, от 11 до 20 минут, от 21 до 30 минут, 31 минута и более, а также вариант «не знаю» [26]. Параметры шкалы А разделены на две группы в зависимости от доступности основных объектов инфраструктуры: первая группа включает параметры,

которые можно достичь пешком за 20 минут или менее, им присваивается значение 0, вторая группа включает параметры, для достижения которых требуется более 20 минут, им присваивается значение 1. Респонденты, ответившие «не знаю», не участвовали в статистическом анализе. Вопросы шкалы В оценивают доступность объектов инфраструктуры, указанных в шкале А. Вопросы шкалы С характеризуют улицы района проживания, включая наличие перекрестков и альтернативных маршрутов, а также расстояние между перекрестками [26]. Шкала D описывает пешеходную доступность и включает в себя наличие и качество тротуаров. Шкала Е позволяет оценить эстетическую составляющую территории проживания, включая наличие мусора, интересных мест при прогулках, зеленых насаждений, создающих тень на пешеходных дорожках. Шкала F описывает безопасность, связанную с движением транспорта, включая безопасные пешеходные переходы. Шкала G оценивает безопасность, связанную с преступностью. В вопросах шкал В-G респондентам предлагалось выбрать один из четырех вариантов ответа: «категорически не согласен», «скорее нет», «скорее да» и «полностью согласен». Принимая во внимание различные формулировки вопросов в шкалах В-G, ответы респондентов были разделены на две группы: положительные и отрицательные аспекты инфраструктуры. Положительным аспектам было присвоено значение 0, отрицательным — значение 1. В вопросах шкалы Н респондентам предлагалось оценить свою удовлетворенность различными условиями проживания. Варианты ответов были следующими: «категорически не удовлетворен», «несколько не удовлетворен» (значение 1 для соответствующего параметра), «неопределенное отношение» (респонденты, выбравшие этот вариант, не включались в статистический анализ), «несколько удовлетворен» и «полностью удовлетворен» (значение 0 для соответствующего параметра).

Физическая активность участников исследования оценивалась за последние 7 дней с помощью русскоязычной версии международной анкеты IPAQ (International Physical Activity Questionnaire) [27]. Были использованы данные по количеству дней в неделю и среднему времени, которое респонденты использовали на прогулки в свободное от работы время. Еженедельное время, затрачиваемое на рекреационную ходьбу, суммировалось и объединялось в категории: «менее 150 минут» — недостаточное время ходьбы для здорового образа жизни (низкая ФА) и «150 минут и более» — достаточное время ходьбы для здорового образа жизни (высокая ФА) [21, 26].

Статистический анализ выполнялся в программе STATISTICA 10.0.1011.0. Предварительно проводили оценку принадлежности совокупностей данных к нормальному распределению при помощи критерия Колмогорова–Смирнова. При распределении, близком к нормальному, и при равенстве дисперсий в сравниваемых группах использовались параметрические критерии, при распределении показателей, отличном от нормального — непараметрические аналоги. Качественные переменные представлялись в виде частот (процентов). Оценка различий показателей для двух независимых групп проводилась с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона. Для устранения ошибки первого рода при проведении множественных сравнений использовалась поправка Холма–Бонферрони. Для установления ассоциаций между параметрами инфраструктуры и факторами сердечно-сосудистого риска использовали многофакторный анализ. Группе лиц с АГ, ожирением, абдоминальным ожирением, нарушениями углеводного обмена, дислипидемией присваивалось значение 1, группе лиц без факторов риска — 0. Проведение данного анализа осуществ-

лялось с помощью построения многофакторной логистической регрессии. Результаты регрессионного анализа представлены скорректированными отношениями шансов (ОШ), их 95-процентным доверительным интервалом (ДИ) и статистической значимостью. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимался равным $< 0,05$.

Результаты

Распространенность основных факторов сердечно-сосудистого риска в зависимости от ФА населения Кемеровской области представлена в таблице 1. Как видно из таблицы, процент лиц с АГ и ожирением оказался выше у лиц с недостаточной ФА в сравнении с респондентами, затрачивающими на рекреационную ходьбу 150 мин и более. Статистически значимых различий по полу выявлено не было. В то время как возраст определял расхождение частоты факторов риска в зависимости от ФА жителей. Распространенность ожирения у лиц молодого возраста, АГ и нарушений липидного обмена у лиц среднего возраста была выше среди населения с низ-

Таблица 1

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ МОДИФИЦИРУЕМЫХ ФАКТОРОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА (%) В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ

Фактор риска	ФА	Популяция в целом	Пол		Возраст		
			М	Ж	< 45 лет	45–64	≥ 65 лет
АГ	Низкая	71,2	71,9	70,9	46,1	76,1	88,4
	Высокая	65,4	65,1	65,6	36,2	65,8	90,7
p		0,019	0,133	0,070	0,086	0,001	0,543
Ожирение	Низкая	44,4	37,3	47,5	30,9	47,8	50,6
	Высокая	39,2	32,9	41,8	19,1	41,7	50,8
p		0,046	0,345	0,073	0,023	0,077	0,968
АО	Низкая	74,2	62,0	79,4	58,0	76,5	88,4
	Высокая	72,0	62,1	75,9	48,6	72,9	90,7
p		0,360	0,922	0,194	0,103	0,225	0,543
ДЛП	Низкая	86,6	87,3	86,2	75,7	90,5	86,6
	Высокая	83,8	83,5	83,9	73,3	86,1	87,3
p		0,138	0,264	0,296	0,636	0,044	0,863
НУО	Низкая	21,6	24,7	20,3	9,9	22,9	33,4
	Высокая	22,2	23,0	21,9	6,7	23,1	33,9
p		0,783	0,692	0,537	0,334	0,963	0,949

Примечание: ФА — физическая активность; М — мужчины; Ж — женщины; АГ — артериальная гипертензия; АО — абдоминальное ожирение; ДЛП — дислипидемия; НУО — нарушения углеводного обмена.

кой ФА. Частота факторов сердечно-сосудистого риска в старшей возрастной группе не различалась.

Настоящее исследование продемонстрировало снижение доли лиц с высокой ФА при неудовлетворительном отношении к параметрам инфраструктуры района проживания (табл. 2). Так, при отсутствии тротуаров или ненадлежащем качестве тротуаров процент лиц с ФА более 150 мин в неделю был ниже, чем с ФА менее 150 мин в неделю: 22,5% против 35,6% ($p = 0,001$) и 34,8% против 45,5% ($p = 0,0002$) соответственно. Недостаток четырехсторонних перекрестков и небезопасные пешеходные переходы также способствовали снижению ФА у населения: 39,5% против 45,5% ($p = 0,037$) и 12,6% против 19,7% ($p = 0,001$). Кроме этого, доля лиц с высокой ФА оказалась ниже при таких неблагоприятных социальных факторах среды, как недоступность интересных мест и развлекательных объектов, отсутствие тени от деревьев.

Статистически значимое прямое влияние на снижение ФА населения оказывали параметры инфраструктуры, объединенные в шкалы анкеты NEWS: шкала В, характеризующая доступность объектов инфраструктуры [ОШ = 1,51; 95% ДИ (1,19–1,93), $p = 0,0006$]; шкала D, описывающая пешеходную доступность [ОШ = 1,52; 95% ДИ (1,21–1,92), $p = 0,0002$]; шкала E, представляющая окружающую среду в окрестностях [ОШ = 1,55; 95% ДИ (1,20–2,01), $p = 0,0006$]; шкала H, характеризующая удовлетворенность условиями проживания [ОШ = 1,37; 95% ДИ (1,08–1,73), $p = 0,008$]. При этом шкала В определяла снижение ФА среди женщин и лиц среднего и старшего возраста, шкала С, характеризующая улицы в районе проживания, — среди лиц молодого возраста (рис. 1).

В представленной выборке Кемеровской области у лиц с низкой ФА доказана связь параметров инфраструктуры, представленных шкалами

Таблица 2

ЧАСТОТА НИЗКОЙ/ВЫСОКОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ (%) В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СУБЪЕКТИВНОЙ УДОВЛЕТВОРЕННОСТИ ПАРАМЕТРАМИ ИНФРАСТРУКТУРЫ

Параметры инфраструктуры	Низкая ФА	Высокая ФА	p
Удаленность бакалеи	17,6	19,9	0,290
Удаленность магазина одежды	66,7	67,8	0,713
Удаленность магазина овощей и фруктов	19,9	20,9	0,691
Удаленность банка	45,4	46,9	0,630
Удаленность аптеки	33,9	30,5	0,236
Удаленность ресторана	65,2	57,2	0,062
Удаленность парка	61,1	60,7	0,933
Недоступность интересных мест	56,9	49,8	0,013
Недоступность культурно-развлекательных объектов	45,3	33,9	0,0002
Удаленность работы	76,6	72,5	0,279
Удаленность остановки общественного транспорта	13,6	14,3	0,711
Большое расстояние между перекрестками	46,2	41,4	0,091
Недостаток четырехсторонних перекрестков	45,5	39,5	0,037
Недостаток тротуаров	35,6	22,5	0,001
Ненадлежащее качество тротуаров	45,5	34,8	0,0002
Небезопасные пешеходные переходы	19,7	12,6	0,001
Оживленное движение транспорта	56,2	54,6	0,593
Наличие мусора в окрестностях	30,6	29,2	0,593
Освещение улиц в ночное время	14,9	12,8	0,309
Отсутствие тени от деревьев	43,9	33,8	0,0003

Примечание: ФА — физическая активность.

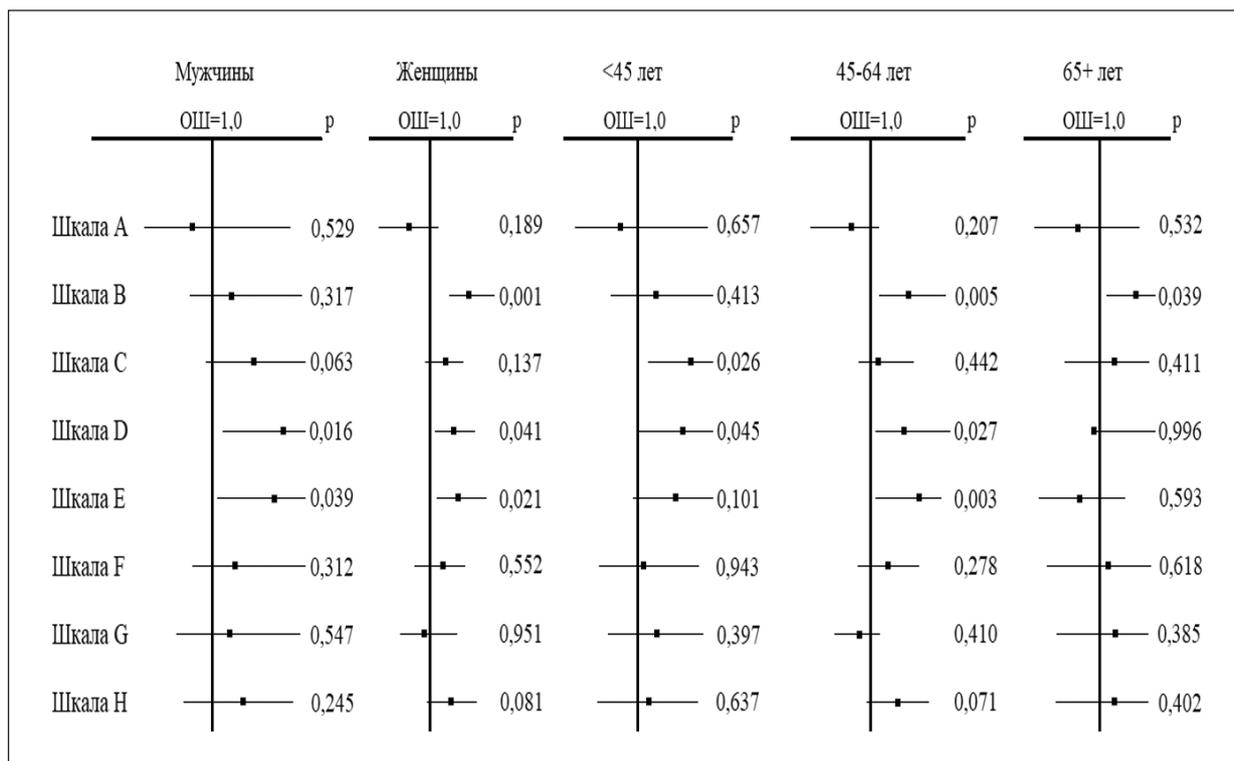


Рисунок 1. Ассоциации шкал анкеты NEWS с низкой физической активностью в зависимости от пола и возраста населения Кемеровской области

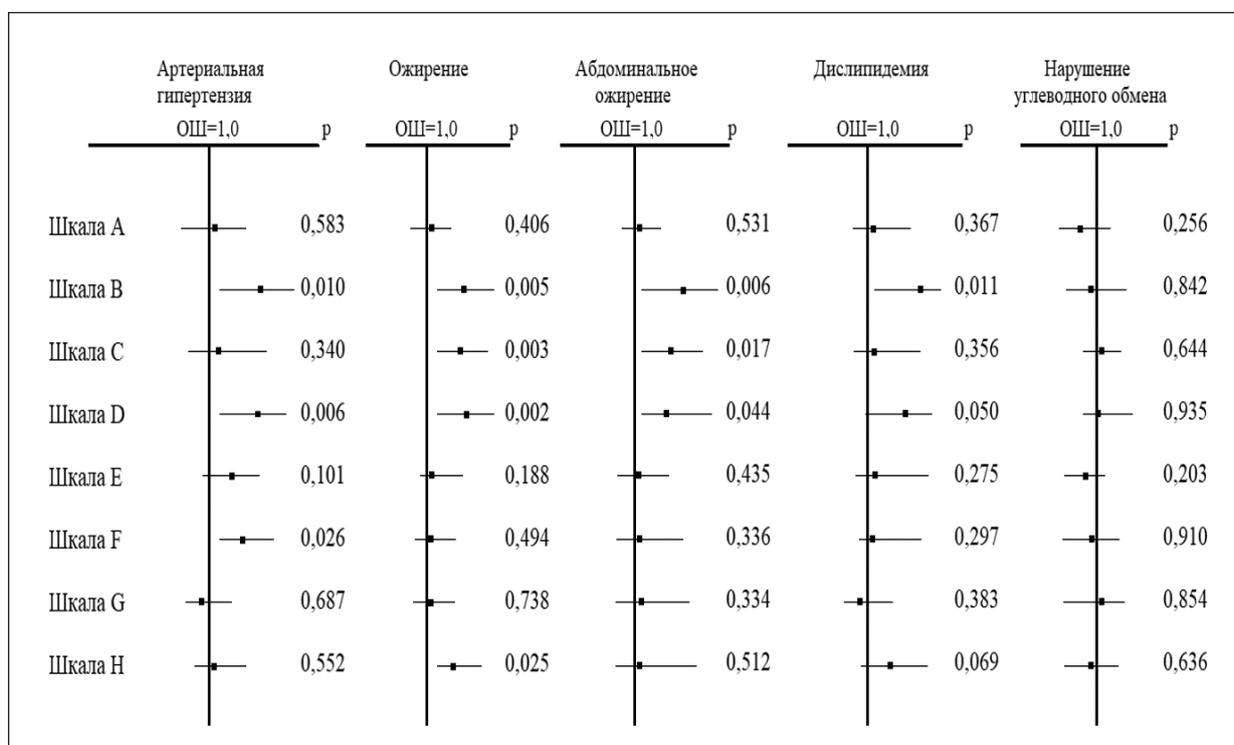


Рисунок 2. Ассоциации шкал анкеты NEWS с факторами сердечно-сосудистого риска среди лиц с низкой физической активностью

анкеты NEWS, с различными факторами сердечно-сосудистого риска (рис. 2). С АГ ассоциированы социальные характеристики района проживания, объединенные в шкалы В (доступность объектов инфраструктуры) [ОШ = 1,44, 95 % ДИ (1,08–1,90), $p = 0,010$], D (пешеходная доступность) [ОШ = 1,43, 95 % ДИ (1,10–1,86), $p = 0,006$] и F (безопасность, связанная с движением транспорта) [ОШ = 1,30, 95 % ДИ (1,03–1,66), $p = 0,026$]. С ожирением и его абдоминальным типом среди лиц с недостаточной ФА оказались связаны параметры инфраструктуры из шкал В (доступность объектов инфраструктуры) [ОШ = 1,42, 95 % ДИ (1,11–1,82), $p = 0,005$] и [ОШ = 1,53, 95 % ДИ (1,12–2,08), $p = 0,006$]; С (состояние улиц в районе проживания) [ОШ = 1,39, 95 % ДИ (1,11–1,74), $p = 0,003$] и [ОШ = 1,37, 95 % ДИ (1,05–1,79), $p = 0,017$]; D (пешеходная доступность) [ОШ = 1,43, 95 % ДИ (1,13–1,80), $p = 0,002$] и [ОШ = 1,32, 95 % ДИ (1,00–1,75), $p = 0,044$] соответственно. С дислипидемией установлены ассоциации элементов окружающей среды, объединенных в шкалы В (доступность объектов инфраструктуры) [ОШ = 1,65, 95 % ДИ (1,11–2,45), $p = 0,011$] и D (пешеходная доступность) [ОШ = 1,41, 95 % ДИ (0,99–2,00), $p = 0,050$].

Обсуждение

Одним из важнейших поведенческих факторов риска является низкая ФА [28]. Адекватные физические нагрузки снижают частоту факторов сердечно-сосудистого риска, приводят к снижению массы тела и уменьшению висцерального жира у лиц с ожирением, способствуют снижению риска метаболических осложнений и неблагоприятных исходов ССЗ [28–30]. Патолофизиологические механизмы, определяющие защитный эффект ФА, включают повышение скорости распространения пульсовой волны по сосудам различного типа, снижение активности провоспалительных цитокинов, количества жировой ткани, уровня АД, инсулинорезистентности и атерогенной дислипидемии, улучшение толерантности к глюкозе, эндотелиальной функции и повышение фибринолитической активности [29, 30].

Многочисленные исследования последних лет доказывают, что такой показатель искусственной среды, как пешеходная доступность района, определяет поведение человека в отношении его активности [15–20, 31]. Модель ФА населения зависит от социальной среды района проживания и характеристик окружающей среды, которые могут как способствовать, так и ограничивать двигательную активность жителей — наличие открытого пространства, размер, качество и безопасность тро-

туаров, окружающая зелень и интересные места [15–20, 31, 32]. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о влиянии инфраструктуры района проживания на ФА населения Кемеровской области. Недоступность объектов инфраструктуры, плохо развитая пешеходная инфраструктура, эстетическая составляющая территории проживания, неудовлетворенность условиями социальной среды представляют собой социальные характеристики, ассоциированные с низкой ФА населения. В других исследованиях получены схожие результаты, доказывающие причастность окружающей среды к двигательной активности населения. Так, в Японии ФА пожилых людей снижается и увеличивается время сидячего образа жизни в районах с ограниченной проходимостью [33]. У жителей Тайваня повышается отношение шансов к высокой ФА при условии восприятия своего района как доступного к различным услугам, магазинам и безопасного в отношении дорожного движения [34]. Лучшая эстетическая среда мотивирует пожилых людей заниматься ФА в Китае [35]. По мнению некоторых авторов, ключевым фактором с точки зрения уровня вовлеченности населения в ФА считается именно окружающая среда района проживания: M. Bird et al. (2022) установили, что развитая пешеходная инфраструктура повышает двигательную активность жителей на 10 % [36], E. Menardo et al. (2022) продемонстрировали увеличение ФА при доступности объектов инфраструктуры [37]. Исследование M. Peters et al. (2020) доказало, что субъективному отношению к параметрам инфраструктуры отводится решающая роль, определяющая ФА респондентов [38].

В представленной выборке Кемеровской области частота таких факторов сердечно-сосудистого риска, как АГ и ожирение, оказались выше у респондентов с низкой ФА. Большинство литературных данных демонстрируют связь недостаточной ФА с различными модифицируемыми факторами риска. В работах L. Zhou et al. (2022) и R. Li et al. (2022) гиподинамия увеличивает частоту АГ [39, 40], в исследованиях L. Du et al. (2022) — дислипидемии [41], J. Pfisterer et al. (2022) — ожирения [42], C. Li et al. (2021) — СД 2-го типа [43]. В настоящем исследовании такие модифицируемые факторы сердечно-сосудистого риска, как АГ, ожирение, его абдоминальный тип и дислипидемия, оказались ассоциированы с параметрами инфраструктуры именно у лиц с низкой ФА. Критериями социального неблагополучия района, приводящего к увеличению риска развития маркеров ССЗ в Кемеровской области, стали пешеходная доступность, безопасность, связанная с движением транспорта, состояние улиц

в зоне проживания и шаговая доступность социальных объектов.

Плохо организованная пешеходная инфраструктура и безопасность, связанные с движением транспорта, — важнейшие социальные критерии в настоящем исследовании, ассоциированные с недостаточной ФА населения и с появлением таких факторов риска, как АГ, ожирение и дислипидемия. Доказано, что качественное покрытие тротуаров, достаточное количество перекрестков, зеленых насаждений, ухоженных улиц, безопасных пешеходных переходов позволяют жителям включить пешие прогулки в свой повседневный режим дня, что напрямую влияет на уровень ФА [32–38]. Исследование, проведенное в США, продемонстрировало снижение частоты факторов сердечно-сосудистого риска, таких как АГ (с 35,5 % до 29,7 %), высокого уровня холестерина (с 34,5 % до 29,2 %), ожирения (с 35,0 % до 30,2 %) и сахарного диабета (с 11,6 % до 10,6 %) при условии пешеходной доступности района [44]. У жителей Японии установлены ассоциации между уровнями систолического и диастолического АД, холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности, гликозилированного гемоглобина и недостаточной пешеходной доступностью [45]. На Ямайке неудовлетворенность жителями пешеходной инфраструктурой оказалась связана с ожирением [46]. Для населения Франции доказана связь высокого индекса пешеходной доступности района с более низким индексом массы тела, систолическим АД, более низкой распространенностью АГ, при этом более высокой частотой достаточной ФА [47]. Эстетическая составляющая окружающей среды представляет собой параметр инфраструктуры, который также оказывает влияние на уровень ФА населения [48, 49]. Так, некоторые исследования доказали большую приверженность к ФА лиц, проживающих в эстетически красивых местах [48, 49].

Шаговая доступность объектов инфраструктуры и удовлетворенность населения условиями проживания в настоящем исследовании представляют собой характеристики района проживания, определяющие ФА населения, и ассоциированные с АГ, ожирением и дислипидемией. Воспринимаемая жителями доступность объектов района проживания и связь указанных маркеров с факторами сердечно-сосудистого риска в последние годы активно изучается [50–52]. Отсутствие в шаговой доступности магазинов с фруктами/овощами, качественными продуктами питания ассоциируется с более высокой массой тела, окружностью талии, повышенными показателями АД

и в конечном итоге — неблагоприятным профилем сердечно-сосудистого риска [50–52]. В исследовании P. Kaiser et al. (2016) также установлена связь плотности расположения продовольственных магазинов и доступности здоровой пищи с риском развития АГ и ожирения [53].

Заключение

В сформированной выборке Кемеровской области увеличение факторов сердечно-сосудистого риска связано с низкой физической активностью населения, опосредованной социальными факторами, параметрами инфраструктуры, характеристиками района проживания. Выявление элементов окружающей среды, определяющих недостаточную физическую активность жителей, представляется информативным в отношении проведения профилактических мероприятий по предупреждению развития таких модифицируемых факторов риска, как артериальная гипертензия, ожирение и его абдоминальный тип, нарушения липидного обмена. В данном регионе с указанными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с низкой физической активностью ассоциированы следующие субъективно воспринимаемые социальные параметры: плохо организованная пешеходная инфраструктура, низкая безопасность, связанная с движением транспорта, отсутствие эстетической красоты окрестностей, отсутствие шаговой доступности объектов инфраструктуры и низкая удовлетворенность населения условиями проживания. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости создания здоровье-ориентированной окружающей среды, способствующей здоровому образу жизни.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Ramakrishnan R, Doherty A, Smith-Byrne K, Rahimi K, Bennett D, Woodward M et al. Accelerometer measured physical activity and the incidence of cardiovascular disease: Evidence from the UK Biobank cohort study. *PLoS Med.* 2021;18(1):e1003487. doi:10.1371/journal.pmed.1003487
2. Katzmarzyk PT, Powell KE, Jakicic JM, Troiano RP, Piercy K, Tennant B. 2018 physical activity guidelines advisory committee. Sedentary behavior and health: update from the 2018 physical activity guidelines advisory committee. *Med Sci Sports Exerc.* 2019;51(6):1227–1241. doi:10.1249/MSS.0000000000001935
3. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал.* 2018;(6):7–122. [Cardiovascular prevention 2017. National Guidelines. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;(6):7–122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122. In Russian].

4. Shakoor H, Platat C, Ali HI, Ismail LC, Al Dhaheri AS, Bosevski M et al. The benefits of physical activity in middle-aged individuals for cardiovascular disease outcomes. *Maturitas*. 2023;168:49–52. doi:10.1016/j.maturitas.2022.11.002
5. Garcia L, Pearce M, Abbas A, Mok A, Strain T, Ali S et al. Non-occupational physical activity and risk of cardiovascular disease, cancer and mortality outcomes: a dose-response meta-analysis of large prospective studies. *Br J Sports Med*. 2023;57(15):979–989. doi:10.1136/bjsports-2022-105669
6. Dempsey PC, Rowlands AV, Strain T, Zaccardi F, Dawkins N, Razihi C et al. Physical activity volume, intensity, and incident cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2022;43(46):4789–4800. doi:10.1093/eurheartj/ehac613
7. Pescatello LS, Buchner DM, Jakicic JM, Powell KE, Kraus WE, Bloodgood B et al; 2018 physical activity guidelines advisory committee. Physical activity to prevent and treat hypertension: a systematic review. *Med Sci Sports Exerc*. 2019;51(6):1314–1323. doi:10.1249/MSS.0000000000001943
8. Liu X, Zhang D, Liu Y, Sun X, Han C, Wang B 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
9. Wang X, Wang Y, Xu Z, Guo X, Mao H, Liu T et al. Trajectories of 24-hour physical activity distribution and relationship with dyslipidemia. *Nutrients*. 2023;15(2):328. doi:10.3390/nu15020328
10. Zou Q, Su C, Du W, Wang H, Zhang B, Luo S et al. Longitudinal association between physical activity, blood lipids, and risk of dyslipidemia among Chinese adults: findings from the China health and nutrition surveys in 2009 and 2015. *Nutrients*. 2023;15(2):341. doi:10.3390/nu15020341
11. Oppert JM, Bellicha A, Ciangura C. Physical activity in management of persons with obesity *Eur J Intern Med*. 2021;93:8–12. doi:10.1016/j.ejim.2021.04.028
12. Cleven L, Krell-Roesch J, Nigg CR, Woll A. The association between physical activity with incident obesity, coronary heart disease, diabetes and hypertension in adults: a systematic review of longitudinal studies published after 2012. *BMC Public Health*. 2020;20(1):726. doi:10.1186/s12889-020-08715-4
13. Pojednic R, D'Arpino E, Halliday I, Bantham A. the benefits of physical activity for people with obesity, independent of weight loss: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(9):4981. doi:10.3390/ijerph19094981
14. Jin X, Chen Y, Feng H, Zhou M, Chan JWY, Liu Y et al. Association of accelerometer-measured sleep duration and different intensities of physical activity with incident type 2 diabetes in a population-based cohort study. *Sport Health Sci*. 2024;13(2):222–232. doi:10.1016/j.jshs.2023.03.001
15. Ferrari G, Werneck AO, da Silva DR, Kovalskys I, Gómez G, Rigotti A et al; ELANS Study Group. Is the perceived neighborhood built environment associated with domain-specific physical activity in Latin American adults? An eight-country observational study. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2020;17(1):125. doi:10.1186/s12966-020-01030-6
16. Okuyama K, Abe T, Li X, Toyama Y, Sundquist K, Nabika T. Neighborhood environmental factors and physical activity status among rural older adults in Japan. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(4):1450. doi:10.3390/ijerph18041450
17. Tristao Parra M, De Moraes ACF, Nascimento-Ferreira MV, Mills PJ, Allison M. Longitudinal associations of physical activity patterns and the environment: an 18-year follow-up to the MESA study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(17):10925. doi:10.3390/ijerph191710925
18. Liu J, Yang L, Xiao L, Tao Z. Perceived neighborhood environment impacts on health behavior, multi-dimensional health, and life satisfaction. *Front Public Health*. 2022;10:850923. doi:10.3389/fpubh.2022.850923
19. Sales D, Matsudo V, Fisberg M, Drenowatz C, Marques A, Ferrari G. Perception of the neighborhood environment, physical activity by domain and sitting time in Brazilian adults. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(23):15744. doi:10.3390/ijerph192315744
20. Gary-Webb TL, Egnot NS, Nugroho A, Dubowitz T, Troxel WM. Changes in perceptions of neighborhood environment and cardiometabolic outcomes in two predominantly African American neighborhoods. *BMC Public Health*. 2020;20(1):52. doi:10.1186/s12889-019-8119-9
21. Mancía G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159–219. doi:10.1093/eurheartj/ehs151
22. Кухарчук В. В., Ежов М. В., Сергиенко И. В., Арабидзе Г. Г., Балахонова Т. В., Гуревич В. С. и др. Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК)/Национального общества по изучению атеросклероза (НОА, Россия) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2020). *Евразийский кардиологический журнал*. 2020;(2):6–29. doi:10.38109/2225-1685-2020-2-6-29 [Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, Arabidze GG, Balakhonova TV, Gurevich VS, et al. Eurasian Association Of Cardiology (EAC)/Russian National Atherosclerosis Society (RNAS, Russia) Guidelines for the diagnosis and correction of dyslipidemia for the prevention and treatment of atherosclerosis (2020). *Eurasian Heart Journal*. 2020;(2):6–29. doi:10.38109/2225-1685-2020-2-6-29. In Russian].
23. Дедов И. И., Шестакова М. В., Майоров А. Ю., Мокрышева Н. Г., Видулова О. К., Галстян Г. Р. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. 10-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2021;24(1S):1–148. doi:10.14341/DM12802 [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, Mokrysheva NG, Vikulova OK, Galstyan GR et al. Standards of specialized diabetes care. *Sakharnyy Diabet = Diabetes Mellitus*. 2021;24(S1). doi:10.14341/DM12802. In Russian].
24. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler M, Busetto L, Micic D, Toplak H. European guidelines for obesity management in adults. *Obes Facts*. 2015;8(6):402–24. doi:10.1159/000442721
25. Saelens BE, Sallis JF, Black JB, Chen D. Neighborhood-based differences in physical activity: an environment scale evaluation. *Am J Public Health*. 2003;93(9):1552–8. doi:10.2105/ajph.93.9.1552
26. Максимов С. А., Федорова Н. В., Шаповалова Э. Б., Цыганкова Д. П., Индукаева Е. В., Артамонова Г. В. Характеристики инфраструктуры района проживания, влияющие на физическую активность населения. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2019;8(4S):111–120. doi:10.17802/2306-1278-2019-8-4S-111-120 [Maksimov SA, Fedorova NV, Shapovalova EB, Tsygankova DP, Indukaeva EV, Artamonova GV. The impact of environmental community profile on population physical activity. *Kompleksnyye Problemy Serdechno-Sosudistykh Zabolevaniy = Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019;8(4S):111–120. doi:10.17802/2306-1278-2019-8-4S-111-120. In Russian].
27. Максимов С. А., Федорова Н. В., Цыганкова Д. П., Шаповалова Э. Б., Индукаева Е. В., Артамонова Г. В. Физическая активность населения в зависимости от проходимости района проживания. *Экология человека*. 2020;27(4):33–41.

- doi:10.33396/1728-0869-2020-4-33-41 [Maksimov SA, Fedorova NV, Tsygankova DP, Shapovalova EB, Indukayeva EV, Artamonova GV. Associations between physical activity in adults and walkability of the neighborhood. *Human Ecology*. 2020; 7(4):33–41. doi:10.33396/1728-0869-2020-4-33-41. In Russian].
28. Зимакова Е. И., Плисюк А. Г., Беграмбекова Ю. Л., Рыбаков Д. А., Даудов И. Ш., Орлова Я. А. Гиподинамия как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний у молодых людей: информированность, самооценка и результаты нагрузочного теста. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(6):3992 [Zimakova EI, Plisyuk AG, Begrambekova YuL, Rybakov DA, Daudov ISh, Orlova YA. Sedentary lifestyle as a risk factor for cardiovascular diseases in young people: awareness, self-assessment and stress test results. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(6):3992. doi:10.15829/1728-8800-2024-3992. In Russian].
29. Ройтберг Г. Е., Слостникова И. Д., Дорош Ж. В., Дмитриева О. Ю. Влияние физической нагрузки на основные компоненты метаболического синдрома. *Профилактическая медицина*. 2016;3:28–33. doi:10.17116/profmed201619328-33 [Roytberg GE, Slastnikova ID, Dorosh ZhV, Dmitrieva OYu. Effect of physical exercise on the major components of metabolic syndrome. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2016;19(3):28–33 doi:10.17116/profmed201619328-33. In Russian].
30. Paudel S, Ahmadi M, Phongsavan P, Hamer M, Stamatakis E. Do associations of physical activity and sedentary behaviour with cardiovascular disease and mortality differ across socioeconomic groups? A prospective analysis of device-measured and self-reported UK Biobank data. *Br J Sports Med*. 2023;57(14):921–929. doi:10.1136/bjsports-2022-105435
31. Zhu J, Kodali H, Wyka KE, Huang TT. Perceived neighborhood environment walkability and health-related quality of life among predominantly Black and Latino adults in New York City. *BMC Public Health*. 2023;23(1):127. doi:10.1186/s12889-022-14973-1
32. Liao B, Li X. Neighborhood environment and affective walking experience: cluster analysis results of a virtual-environment-based conjoint experiment. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(2):1396. doi:10.3390/ijerph20021396
33. Amagasa S, Inoue S, Fukushima N, Kikuchi H, Nakaya T, Hanibuchi T et al. Associations of neighborhood walkability with intensity- and bout-specific physical activity and sedentary behavior of older adults in Japan. *Geriatr Gerontol Int*. 2019;19(9):861–867. doi:10.1111/ggi.13730
34. Chiang CC, Chiou ST, Liao YM, Liou YM. The perceived neighborhood environment is associated with health-enhancing physical activity among adults: a cross-sectional survey of 13 townships in Taiwan. *BMC Public Health*. 2019;19(1):524. doi:10.1186/s12889-019-6848-4
35. Yu J, Yang C, Zhao X, Zhou Z, Zhang S, Zhai D, Li J. The associations of built environment with older people recreational walking and physical activity in a Chinese small-scale city of Yiwu. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(5):2699. doi:10.3390/ijerph18052699
36. Bird M, Datta GD, Chinerman D, Kakinami L, Mathieu ME, Henderson M, Barnett TA. Associations of neighborhood walkability with moderate to vigorous physical activity: an application of compositional data analysis comparing compositional and non-compositional approaches. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2022;19(1):55. doi:10.1186/s12966-022-01256-6
37. Menardo E, De Dominicis S, Pasini M. Exploring perceived and objective measures of the neighborhood environment and associations with physical activity among adults: a review and a meta-analytic structural equation model. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(5):2575. doi:10.3390/ijerph19052575
38. Peters M, Muellmann S, Christianson L, Stalling I, Bammann K, Drell C, Forberger S. Measuring the association of objective and perceived neighborhood environment with physical activity in older adults: challenges and implications from a systematic review. *Int J Health Geogr*. 2020;19(1):47. doi:10.1186/s12942-020-00243-z
39. Zhou L, Feng W, Xiang N, Cheng Y, Ya X, Wang M et al. Association between physical activity dimensions and the risk of hypertension among middle and older adults: A cross-sectional study in China. *Front Public Health*. 2022;10:995755. doi:10.3389/fpubh.2022.995755
40. Li R, Zhang S, Li Q, Meng Q, Zu C, Zhang Y et al. Transportation physical activity and new-onset hypertension: Anationwide cohort study in China. *Hypertens Res*. 2022;45(9):1430–1440. doi:10.1038/s41440-022-00973-6
41. Du L, Hong F, Luo P, Wang Z, Zeng Q, Guan H et al. Patterns and demographic correlates of domain-specific physical activities and their associations with dyslipidaemia in China: a multiethnic cohort study. *BMJ Open*. 2022;12(4):e052268. doi:10.1136/bmjopen-2021-052268
42. Pfisterer J, Rausch C, Wohlfarth D, Bachert P, Jekauc D, Wunsch K. Effectiveness of physical-activity-based interventions targeting overweight and obesity among university students—a systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(15):9427. doi:10.3390/ijerph19159427
43. Li C, Ma Y, Hua R, Zheng F, Xie W. Long-term physical activity participation and subsequent incident type 2 diabetes mellitus: a population-based cohort study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:769549. doi:10.3389/fendo.2021.769549
44. Makhlouf MHE, Motairek I, Chen Z, Nasir K, Deo SV, Rajagopalan S, Al-Kindi SG. Neighborhood walkability and cardiovascular risk in the United States. *Curr Probl Cardiol*. 2023;48(3):101533. doi:10.1016/j.cpcardiol.2022.101533
45. Inoue Y, Stickley A, Yazawa A, Shirai K, Amemiya A, Kondo N et al. Neighborhood characteristics and cardiovascular risk among older people in Japan: Findings from the JAGES Project. *PLoS One*. 2016;11(10): e0164525. doi:10.1371/journal.pone.0164525
46. Cunningham-Myrie C, Theall KP, Younger-Coleman N, Greene LG, Lyew-Ayee P, Wilks R. Associations of neighborhood physical and crime environments with obesity-related outcomes in Jamaica. *PLoS One*. 2021;16(4):e0249619. doi:10.1371/journal.pone.0249619. eCollection 2021
47. Courrèges A, Ocellli F, Muntaner M, Amouyel P, Meirhaeghe A, Dauchet L. The relationship between neighbourhood walkability and cardiovascular risk factors in northern France. *Sci Total Environ*. 2021;772:144877. doi:10.1016/j.scitotenv.2020.144877
48. Sun P, Lu W, Jin L. How the natural environment in downtown neighborhood affects physical activity and sentiment: using social media data and machine learning. *health place*. 2023;79(10):29–68. doi:10.1016/j.healthplace.2023.102968
49. Wang R, Liu Y, Lu Y, Yuan Y, Zhang J, Liu P, Yao Y. The linkage between the perception of neighbourhood and physical activity in Guangzhou, China: using street view imagery with deep learning techniques. *Int J Health Geogr*. 2019;18(1):18. doi:10.1186/s12942-019-0182-z
50. Li Y, Mallinson PAC, Bhan N, Turner C, Bhogadi S, Sharma C et al. Neighborhood physical food environment and cardiovascular risk factors in India: Cross-sectional evidence from APCAPS. *Environ Int*. 2019;132:105108. doi:10.1016/j.envint.2019.105108
51. Oishi K, Aoki T, Harada T, Tanaka C, Tanaka S, Tanaka H et al. Association of neighborhood food environment and physical activity environment with obesity: a large-scale cross-sectional

study of fifth- to ninth-grade children in Japan. *Inquiry*. 2021; 58:469580211055626. doi:10.1177/00469580211055626

52. Congdon P. Obesity and urban environments. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(3):464. doi:10.3390/ijerph16030464

53. Kaiser P, Diez Roux AV, Mujahid M, Carnethon M, Bertoni A, Adar SD et al. Neighborhood environments and incident hypertension in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Epidemiol*. 2016;183(11):988–97. doi:10.1093/aje/kwv296

Информация об авторах

Газиев Тимур Фларитович — младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, ФГБНУ НИИ КПССЗ, ORCID: 0000-0003-3840-744X, e-mail: gaziev.tim@gmail.com;

Мулерова Татьяна Александровна — доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, ФГБНУ НИИ КПССЗ; профессор кафедры кардиологии, НГИУВ — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО, ORCID: 0000-0002-0657-4668, e-mail: mulerova-77@mail.ru;

Баздырев Евгений Дмитриевич — доктор медицинских наук, заведующий лабораторией эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, ФГБНУ НИИ КПССЗ, ORCID: 0000-0002-3023-6239, e-mail: edb624@mail.ru.

Author information

Gaziev Timur Flaritovich, MD, Junior Research Fellow, Laboratory of Cardiovascular Disease Epidemiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, ORCID: 0000-0003-3840-744X, e-mail: gaziev.tim@gmail.com;

Mulerova Tatiana Alexandrovna, MD, PhD, DSc, Leading Researcher at the laboratory of cardiovascular disease epidemiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Professor of Cardiology Department, State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education “Novokuznetsk state Institute of Postgraduate Medicine” of health Ministry of Russian, ORCID: 0000-0002-0657-4668, e-mail: mulerova-77@mail.ru;

Bazdyrev Evgeny Dmitrievich, MD, PhD, DSc, Head, Cardiovascular Disease Epidemiology Laboratory, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, ORCID: 0000-0002-3023-6239, e-mail: edb624@mail.ru.