



Артериальная гипертензия

Научно-практический рецензируемый журнал

Содержание

- Колхицин как средство вторичной профилактики атеротромбоза
- Генетические детерминанты ангиотензинпревращающего фермента
- Саркопеническое ожирение — новый фактор риска
- Высокая внутривизитная вариабельность артериального давления: причины и последствия

Том 32

№ 1, 2026

ТЕМА НОМЕРА:

**Междисциплинарные вопросы
артериальной гипертензии**

Учредитель

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



Издатель

Общероссийская
АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ
ЛИГА



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; в Перечень изданий,
рекомендованных Высшей
аттестационной комиссией (К1);
в Белый список; в Российский индекс
научного цитирования; в Russian Science
Citation Index

Периодичность — 6 выпусков в год

Директор по маркетингу

Таничева А. А.

Ответственный секретарь

Ермилова В. В.

Корректор

Афанасьева О. В.

Дизайн, верстка

Иванова О. В.

Архив номеров:

<https://htn.almazovcentre.ru>,

<http://journal.ahleague.ru>,

https://elibrary.ru/title_about.asp?id=8406

Подача рукописей:

<https://htn.almazovcentre.ru>

Переписка с авторами:

ag_journal@almazovcentre.ru

Размещение рекламы:

ahleague@mail.ru

18+

Подписка: <http://ahleague.ru>,

по каталогу ГК «Урал-Пресс»:

подписной индекс 36876

<https://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.

Адрес редакции и издателя совпадает:

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

Тел.: 8 (812) 702-37-33

E-mail: ag_journal@almazovcentre.ru

Выход в свет 27.02.2026

Тираж — 1000 экз.

Свободная цена

Отпечатано в ООО «Типография Принт24»
ул. Самойловой, д. 5, Санкт-Петербург,
Россия, 192102

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Конради А. О. (Санкт-Петербург)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Баранова Е. И. (Санкт-Петербург)

Цырлин В. А. (Санкт-Петербург)

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

Конради А. О. (Санкт-Петербург)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Коростовцева Л. С. (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)

Ван Ц. (Китай)

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)

Срождинова Н. З. (Ташкент)

Хирманов В. Н. (Санкт-Петербург)

Шустов С. Б. (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Арутюнов Г. П. (Москва)

Боровкова Н. Ю. (Нижегород)

Гапон Л. И. (Тюмень)

Добронравов В. А. (Санкт-Петербург)

Дупляков Д. В. (Самара)

Лазебник Л. Б. (Москва)

Лакатта Э. (США)

Ощепкова Е. В. (Москва)

Панов А. В. (Санкт-Петербург)

Стессен Ж. (Бельгия)

Хамет П. (Канада)

Шальнова С. А. (Москва)

Шапиро Д. (США)

Founder

Almazov National Medical
Research Centre



Publisher

All-Russian
Antihypertensive League

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;
in the List of publications recommended
by the High Attestation Commission (K1);
in the White List; in the Russian Citation
Index; in the Russian Science
Citation Index

Periodicity — 6 issues per year

Director on Marketing Tanicheva A. A.
Executive Secretary Ermilova V. V.
Proofreader Afanasieva O. V.
Makeup Ivanova O. V.

Archive:

<https://htn.almazovcentre.ru>,
<http://journal.ahleague.ru>,
https://elibrary.ru/title_about.asp?id=8406

Author guidelines

and paper submission:
<https://htn.almazovcentre.ru>

Subscription:

<http://ahleague.ru>,
according to the catalogue
of the Ural-Press Group of Companies:
subscription index 36876
<https://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.

The editorial office and publisher's address is the same:

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

Published on: 27.02.2026
Print run: 1,000 copies
Price: Unrestricted
Printed by: LLC "Print24"
5 Samoylovoy str., St Petersburg,
192102 Russia

EDITOR-IN-CHIEF

A. O. Konradi (St Petersburg)

VICE-EDITORS

E. I. Baranova (St Petersburg)
V. A. Tsyrlin (St Petersburg)

EDITOR OF THE ISSUE

A. O. Konradi (St Petersburg)

SCIENTIFIC EDITOR

L. S. Korostovtseva (St Petersburg)

EDITORIAL BOARD

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

EDITORIAL COUNCIL

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

Содержание

- 7 Колесова Е. П., Маслянский А. Л.,
Торопова Я. Г., Скорик Ю. А.,
Малышкин К. А., Горбатов А. В.,
Галагудза М. М., Конради А. О.,
Шляхто Е. В. **Колхицин в современной
кардиологии: возможности,
ограничения и перспективы.
Аналитический обзор современных
клинических исследований**
- 26 Камышникова Л. А.,
Ефремова О. А., Гордиенко Ю. А.,
Рудых Н. А., Елыкова А. В.,
Осипов А. В., Чурносков М. И.
**Генетические детерминанты
ангиотензинпревращающего фермента:
функциональность локусов как основа
ассоциативных связей**
- 45 Акимова Е. В., Гакова Е. И.,
Акимов А. М., Каюмова М. М.,
Бессонова М. И., Гафаров В. В.
**Значение сочетания систолической
артериальной гипертензии и
депрессии, ассоциированного с
распространенностью ишемической
болезни сердца у мужчин экономически
активного возраста (по данным кросс-
секционного исследования на открытой
популяции)**
- 56 Царёва В. М., Пунин Д. А.,
Пунин А. А., Лямец Л. Л.
**Индексы CAVI и START в оценке
артериальной ригидности у больных
с хронической обструктивной
болезнью легких: сравнительная
характеристика и взаимосвязь
показателей с функциональными
и антропометрическими данными**

Content

- 7 Kolesova E. P., Maslyanskiy A. L.,
Toropova Ya. G., Skorik Yu. A.,
Malyshkin K. A., Gorbatykh A. V.,
Galagudza M. M., Konradi A. O.,
Shlyakhto E. V. **Colchicine in modern
cardiology: opportunities, limitations
and promising results. An analytical
review of the recent clinical trial
outcomes**
- 26 Kamyshnikova L. A., Efremova O. A.,
Gordienko Yu. A., Rudyh N. A.,
Elykova A. V., Osipov A. V.,
Churnosov M. I. **Genetic determinants
of angiotensin-converting enzyme:
functionality of loci as a basis for
associative links**
- 45 Akimova E. V., Gakova E. I.,
Akimov A. M., Kayumova M. M.,
Bessonova M. I., Gafarov V. V. **Systolic
arterial hypertension and depression
cluster as a risk factor for ischemic
heart disease in economically active men
(according to cross-sectional study in
an open population)**
- 56 Tsareva V. M., Punin D. A.,
Punin A. A., Lyamets L. L. **CAVI and
START indices in arterial stiffness
assessment in chronic obstructive
pulmonary disease: comparative
characterization and correlation with
functional and anthropometric data**

Содержание

- 68 Антюх К. Ю., Григоренко Е. А., Васильева Н. А., Семенова Н. В., Русских И. И., Курушко Т. В., Шептулина А. Ф., Драпкина О. М., Митьковская Н. П. Особенности состава тела у пациентов с артериальной гипертензией и метаболически ассоциированной жировой болезнью печени и их взаимосвязь с уровнем физической активности: результаты одноцентрового поперечного исследования
- 85 Протасов К. В., Федоришина О. В., Галсанова С. Н., Карпова Т. А., Сампилова С. Ж. Изменения уровня и внутривизитная вариабельность офисного артериального давления в нестандартных условиях измерения у пациентов с артериальной гипертензией
- 97 Ледовских С. Р., Щербакова Л. В., Денисова Д. В., Шрамко В. С., Пушкина О. В., Рагино Ю. И. Факторы, ассоциированные с развитием артериальной гипертензии в 10-летнем отдаленном периоде у людей в возрасте до 45 лет
- 107 Селезнев С. В., Щулькин А. П., Мыльников П. Ю., Якушин С. С. Роль фармакокинетики антигипертензивных препаратов в контроле артериального давления у коморбидных пациентов с артериальной гипертензией
- 117 Антропова О. Н., Осипова И. В., Молчанова А. А., Медведева К. А. Мнение врачей общей практики о депрескрайбинге антигипертензивных препаратов

Content

- 68 Antyukh K. Y., Grigorenko E. A., Vasilyeva N. A., Semenova N. V., Russkikh I. I., Kurushko T. V., Sheptulina A. F., Drapkina O. M., Mitkovskaya N. P. The features of body composition in patients with arterial hypertension and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and their association with physical activity: results of a single-center cross-sectional study
- 85 Protasov K. V., Fedorishina O. V., Galsanova S. N., Karpova T. A., Sampilova S. Zh. Changes in the level and intra-visit variability of office blood pressure under non-standard measurement conditions in patients with hypertension
- 97 Ledovskikh S. R., Shcherbakova L. V., Denisova D. V., Shramko V. S., Pushkina O. V., Ragino Y. I. Factors associated with the development of arterial hypertension in the 10-year follow-up period in people under 45 years of age
- 107 Seleznev S. V., Shchulkin A. V., Mylnikov P. Yu., Yakushin S. S. Antihypertensive drugs pharmacokinetics evaluation for predicting blood pressure control in comorbid patients with arterial hypertension
- 117 Antropova O. N., Osipova I. V., Molchanova A. A., Medvedeva K. A. General practitioners' opinion on antihypertensive drugs deprescribing



Глубокоуважаемые коллеги!

Перед вами очередной выпуск журнала «Артериальная гипертензия», и его содержание как нельзя лучше отражает ключевую тенденцию современной медицины: движение от узкоспециализированного взгляда на болезнь к целостному и персонализированному пониманию организма. Артериальная гипертензия, являясь многогранной проблемой медицины, требует междисциплинарного подхода. Представленные в этом номере работы демонстрируют широкий спектр различных направлений, включая генетику, пульмонологию, гериатрию, психиатрию и другие.

В русле поиска новых терапевтических стратегий, основанных на понимании роли воспаления в развитии сердечно-сосудистых осложнений, представлен аналитический обзор Е. П. Колесовой и соавторов о применении колхицина в кардиологии. Авторы показывают, что противовоспалительные стратегии играют важную роль во вторичной профилактике атеротромбоза. Однако они честно указывают на «зону неопределенности» — противоречивые данные при острых состояниях и вопросы безопасности, которые ограничивают активное внедрение новой стратегии в широкую клиническую практику.

Исследование Л. А. Камышниковой с соавторами посвящено генетическим детерминантам ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Понимание того, как полиморфизмы, расположенные далеко за пределами гена АПФ, влияют на его уровень, открывает новые горизонты для персонализированной оценки рисков.

Не менее важным представляется изучение коморбидных состояний. В. М. Царёва с коллегами рассматривают актуальную проблему оценки сосудистой жесткости у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, возможность применения разных индексов (CAVI и START) и их связь с показателями легочной вентиляции. Тему коморбидных состояний продолжает исследование К. Ю. Антюх и соавторов, посвященное особенностям состава тела у пациентов с артериальной гипертензией и метаболически ассоциированной жировой болезнью печени. Выявление взаимосвязи между жировой массой, мышечной слабостью и гиподинамией подводит нас к пониманию саркопенического ожирения как нового фактора риска, требующего немедикаментозных вмешательств. Е. В. Акимова и соавторы установили, что сочетание систолической артериальной гипертензии и депрессии является фактором риска развития ишемической болезни сердца. Прогностические аспекты также освещены в работе С. Р. Ледовских и соавторов, обследовавших молодых людей в возрасте до 45 лет исходно и через 10 лет. Вывод закономерен, но важен: даже небольшое повышение систолического артериального давления у лиц до 45 лет — это значимый предиктор развития артериальной гипертензии в будущем.

Особого внимания заслуживает практическая работа К. В. Протасова с соавторами о вариабельности офисного артериального давления. Исследование не только подтверждает необходимость строгого соблюдения протокола измерения давле-

ния, но и показывает, что высокая вариабельность давления в ответ на изменение условий может быть маркером сердечно-сосудистых заболеваний, включая перенесенные инсульты.

Вопросы оптимизации терапии поднимаются в двух прикладных исследованиях. Работа С. В. Селезнева с соавторами демонстрирует потенциал терапевтического лекарственного мониторинга: снижение концентрации двух препаратов (при комбинированной терапии) ниже терапевтического диапазона может нивелировать эффект лечения. Наконец, статья О. Н. Антроповой и соавторов затрагивает проблему депрескрайбинга у пожилых, выявляя значительный разрыв между теоретическим знанием о вреде полипрагмазии и реальной клинической практикой.

Этот выпуск напоминает о том, что каждый пациент уникален неповторимым набором генов, сопутствующими заболеваниями и особенностями образа жизни. Только объединяя усилия разных специалистов в междисциплинарной команде, мы сможем сделать следующий шаг в эффективной и безопасной борьбе с артериальной гипертензией. Приятного и полезного чтения!

С уважением,
главный редактор журнала
«Артериальная гипертензия»,
доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН
Конради А. О.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК: 616.1-08:615.272



Колхицин в современной кардиологии: возможности, ограничения и перспективы. Аналитический обзор современных клинических исследований

Е. П. Колесова¹, А. Л. Маслянский^{1,2}, Я. Г. Торопова¹,
Ю. А. Скорик^{1,3}, К. А. Малышкин⁴, А. В. Горбатов¹,
М. М. Галагудза^{1,5}, А. О. Конради¹, Е. В. Шляхто¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени
В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

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

³ Филиал федерального государственного бюджетного учреждения
«Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова
Национального исследовательского центра «Курчатовский
институт» — Институт высокомолекулярных соединений, Санкт-
Петербург, Россия

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет имени академика
И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁵ Институт аналитического приборостроения Российской академии
наук, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Колесова Екатерина Павловна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Акkuratова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: doctorkat82@mail.ru

Статья поступила в редакцию
20.10.25 и принята к печати 24.11.25.

Резюме

Актуальность. Колхицин, традиционно применяемый для лечения подагры, в последние годы приобрел статус перспективного средства для лечения ишемической болезни сердца (ИБС) благодаря противовоспалительным свойствам. Однако его использование сопровождается противоречивыми клиническими данными и потенциальными рисками. **Цель исследования** — систематизировать современные доказательства эффективности и безопасности колхицина при сердечно-сосудистых заболеваниях, выделив ключевые зоны уверенности и неопределенности. **Материалы и методы.** Проведен анализ 35 клинических исследований (2021–2025 гг.), включая рандомизированные контролируемые испытания (LoDoCo2, COLCOT, CLEAR), метаанализы и когортные исследования. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (Соглашение № 25-15-20110). **Результаты.** Доказанные преимущества: снижение риска сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или ишемического инсульта) на 28 % при хронической ИБС; стабилизация атеросклеротических бляшек (+ 34,2 мкм толщины фиброзной покрышки); эффективность в предотвращении послеоперационной фибрилляции предсердий (↓33 %). Противоречивые данные: отсутствие пользы при остром коронарном синдроме (отношение шансов (odds ratio, ОШ) 0,99); повышенный риск деменции при длительном приеме (ОШ 1,45). Ключевые вопросы безопасности: желудочно-кишечные осложнения (+ 3,6 %); тенденция к росту несердечной смертности (+ 38 %); дозозависимый рост риска развития деменции (+ 45 %). **Заключение.** Колхицин представляет собой перспективный инструмент вторичной профилактики атеротромбоза, сочетающий многовековой опыт клинического применения с современным пониманием

молекулярных механизмов воспаления. Его ниша — пациенты с хронической ИБС и сохраняющейся воспалительной активностью, где он дополняет стандартную терапию, не увеличивая при этом риск кровотечений, в отличие от более агрессивных антитромботических стратегий. Дальнейшие исследования должны прояснить его роль в острых состояниях и оптимизировать схемы назначения с учетом индивидуальных профилей безопасности.

Ключевые слова: колхицин, противовоспалительная терапия, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность

Для цитирования: Колесова Е. П., Маслянский А. Л., Торопова Я. Г., Скорик Ю. А., Малышкин К. А., Горбатов А. В., Галагудза М. М., Конради А. О., Шляхто Е. В. Колхицин в современной кардиологии: возможности, ограничения и перспективы. Аналитический обзор современных клинических исследований. Артериальная гипертензия. 2026;32(1):7–25. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2026-2581>. EDN: AWPAAAS

Colchicine in modern cardiology: opportunities, limitations and promising results. An analytical review of the recent clinical trial outcomes

E. P. Kolesova¹, A. L. Maslyanskiy^{1,2}, Ya. G. Toropova¹,
Yu. A. Skorik^{1,3}, K. A. Malyshkin⁴, A. V. Gorbatykh¹,
M. M. Galagudza^{1,5}, A. O. Konradi¹, E. V. Shlyakhto¹

¹ Almazov National Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

² Saint Petersburg State University, St Petersburg, Russia

³ Institute of Macromolecular Compounds, St Petersburg, Russia

⁴ Pavlov University, St Petersburg, Russia

⁵ Institute for Analytical Instrumentation of the Russian Academy of Sciences, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Ekaterina P. Kolesova,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov str., St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: doctorkat82@mail.ru

Received 20 October 2025;
accepted 24 November 2025.

Abstract

Background. Colchicine, traditionally used for gout treatment, has recently emerged as a promising therapeutic option for coronary artery disease (CAD) due to its anti-inflammatory properties. However, its use is accompanied by conflicting clinical data and potential risks. **Objective.** To systematize current evidence on the efficacy and safety of colchicine in cardiovascular diseases, identifying key areas of certainty and uncertainty. **Design and methods.** We analyzed 35 clinical studies (2021–2025), including randomized controlled trials (LoDoCo2, COLCOT, CLEAR), meta-analyses and cohort studies. The study was supported by the Russian Science Foundation (Agreement No. 25-15-20110). **Results.** Proven benefits: 28 % reduction in cardiovascular events in chronic CAD; atherosclerotic plaque stabilization (+ 34,2 μm fibrous cap thickness); 33 % reduction in postoperative atrial fibrillation. Controversial data: no benefit in acute coronary syndrome (odds ratio (OR) 0,99); increased dementia risk with long-term use (OR 1,45). Safety concerns: gastrointestinal complications (+ 3,6 %); trend toward increased non-cardiac mortality (+ 38 %); dose-dependent increase in dementia risk (+ 45 %). **Conclusion.** Colchicine represents a promising tool for secondary prevention of atherothrombosis, combining centuries of clinical experience with modern understanding of inflammatory mechanisms. Its niche included patients with chronic CAD and persistent inflammatory activity, where it complements standard therapy without increasing bleeding risk, unlike more aggressive antithrombotic strategies. Further research should clarify its role in acute settings and optimize dosing regimens considering individual safety profiles.

Key words: colchicine, anti-inflammatory therapy, atherosclerosis, coronary artery disease, heart failure

For citation: Kolesova EP, Maslyanskiy AL, Toropova YaG, Skorik YuA, Malyshkin KA, Gorbatykh AV, Galagudza MM, Konradi AO, Shlyakhto EV. Colchicine in modern cardiology: opportunities, limitations and promising results. An analytical review of the recent clinical trial outcomes. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2026;32(1):7–25. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2026-2581>. EDN: AWPAAAS

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания сохраняют лидерство среди причин смертности. Несмотря на достижения в лечении и профилактике, поведенческие и экологические факторы риска обусловили рост смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) за последние 30 лет. Анализ данных глобального бремени болезней прогнозирует к 2050 году значительный рост распространенности ССЗ (на 90,0%) и сердечно-сосудистой смертности (на 73,4%) с ожидаемым увеличением числа летальных исходов до 35,6 млн [1]. В условиях недостаточной эффективности существующих подходов к лечению и профилактике поиск новых терапевтических стратегий остается актуальной задачей современной медицины. Особый интерес исследователей в последнее десятилетие привлекла воспалительная концепция атеросклероза, согласно которой хроническое низкоинтенсивное воспаление играет ключевую роль в инициации и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний.

На этом фоне колхицин, древнейший алкалоид растительного происхождения, веками использовавшийся для лечения подагры, неожиданно обрел вторую жизнь в кардиологии.

Его трансформация в первое одобренное Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) противовоспалительное средство для профилактики сердечно-сосудистых событий стала возможной благодаря серии революционных исследований, раскрывших уникальные механизмы его действия.

Как показали современные исследования, колхицин воздействует на ключевые звенья атеротромбоза: от подавления активации NLRP3-инфламасомы (от англ. NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3 — белок 3, содержащий NOD-, LRR- и пирриновый домены) [2] и ингибирования острого воспаления [3] до стабилизации атеросклеротических бляшек [4].

Согласно данным метаанализа 2021 г., терапия колхицином в низкой дозе (0,5 мг/сут) продемонстрировала статистически значимое снижение частоты крупных сердечно-сосудистых событий (MACE, от англ. major adverse cardiovascular events) на 32% по сравнению с плацебо [5].

На основании этой доказательной базы Европейское общество кардиологов (ESC) включило колхицин в клинические рекомендации для пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), присвоив ему класс рекомендаций IIa [6]. Одновременно FDA одобрило применение препарата колхицина (торговая марка LODOCO®) для указанной категории пациентов, официально зарегистрировав следующие показания: профилактика инфаркта миокарда, ишемического инсульта, коронарной реваскуляризации и сердечно-сосудистой смертности у взрослых пациентов с установленным атеросклеротическим поражением сердечно-сосудистой системы либо при наличии множественных факторов кардиоваскулярного риска. Рекомендуемый режим дозирования составляет 0,5 мг перорально однократно в сутки [7].

Однако, несмотря на консенсус экспертных сообществ и воспроизводимый терапевтический эффект в отношении MACE, внедрение колхицина в рутинную клиническую практику остается ограниченным, что свидетельствует о существующем разрыве между доказательной медициной и реальным применением препарата.

Особого внимания заслуживают результаты крупных клинических испытаний последних лет (табл. 1). Исследование Low-Dose Colchicine for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease 2 (LoDoCo2, Применение низких доз колхицина для вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний-2) продемонстрировало 28-процентное снижение риска сердечно-сосудистых событий при хронической ИБС [8], а работа COLchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT, Исследование сердечно-сосудистых исходов на фоне терапии колхицином) подтвердила эффективность в постинфарктном периоде [9].

Однако за очевидными успехами скрывается ряд серьезных вопросов, требующих дальнейшего изучения:

- парадоксальное отсутствие эффекта при остром коронарном синдроме [10];
- вопросы безопасности при длительном применении [11];
- необходимость оптимизации критериев отбора пациентов.

СОВРЕМЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ КОЛХИЦИНА В КАРДИОЛОГИИ (2021–2025 гг.) *

Исследование (год)	Дизайн/выборка	Пациенты / показания	Доза	Эффекты/конечные точки	Результаты / выводы	Безопасность
LoDoCo2 (2025) [8]	РКИ, n = 5522	Стабильная (хроническая) ИБС	0,5 мг/сут	MACE, СС-смертность	↓ MACE на 28 %	Статистически значимых различий не выявлено (диарея, ↑ не-СС смертности)
COLCOT (2021) [9]	РКИ, n = 4745	Перенесенный ИМ (< 30 дней)	0,5 мг/сут	MACE, реваскуляризация, инсульт	↓ СС-событий на 23 %	↑ пневмонии 0,9 % vs 0,4 % (p = 0,03)
COLOCT (2024) [4]	РКИ, n = 128	ОКС	0,5 мг/сут	Морфология бляшки, воспалительные маркеры	↑ толщины покрышки бляшки (на 34,2 мкм), ↓ частоты разрывов бляшки, ↓ СРБ и ИЛ-6	Статистически значимых различий в безопасности не выявлено
CHANCE-3 (2024) [26]	РКИ, n = 8343	Инсульт/ТИА с ↑СРБ	0,5 мг дважды в день в первые 3 дня, затем 0,5 мг/сут	Повторный инсульт (90 дней)	Статистически значимых различий в частоте инсульта к 90-му дню не выявлено	Статистически значимых различий в безопасности не выявлено
COLICA (2024) [37]	РКИ, n = 278	Острая декомпенсированная сердечная недостаточность	Начальная нагрузочная доза 2 мг, затем 0,5 мг каждые 12 часов в течение 8 недель	NT-proBNP, доза фуросемида	↓ потребности в повторном назначении внутривенного фуросемида; ↓ СРБ на 40 %; ↓ ИЛ-6 на 28 %; статистически незначимое ↓ NT-proBNP и эпизодов декомпенсации ХСН	Статистически значимых различий в безопасности не выявлено
CLEAR (2025) [10]	РКИ, n = 7062	Острый ИМ, предшествующее ЧКВ	0,5 мг/сут	MACE	Статистически незначимое ↓ MACE	↑ диареи: 10,2 % против 6,6 % (p < 0,001)
Метаанализ (2021) [13]	32 исследования, n = 37 056	Хроническая ИБС, атеросклероз	0,5–1 мг/сут	ИМ, реваскуляризация, инсульт	↓ риска ИМ на 15 %, реваскуляризации на 20 %	Тенденция к ↑ не-СС смертности
Метаанализ (2025) [29]	6 РКИ, n = 14 987	Профилактика инсульта	0,5 мг/сут	Инсульт, MACE	↓ риска инсульта на 28 %	Тенденция к ↑ не-СС смертности
Метаанализ (2023) [33]	n = 5 377	Кардиохирургия	0,5–1 мг/сут	Послеоперационная ФП	↓ развития ФП на 33 %	↑ диареи
Когортное (2024) [11]	n = 6147	Подагра	≥ 0,5 мг/сут	Риск развития деменции	↑ риска деменции при длительном приеме колхицина	Дозозависимая нейротоксичность

Примечание: *Подробные источники — см. работы с соответствующими номерными ссылками в тексте. ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМ — инфаркт миокарда; ОКС — острый коронарный синдром; РКИ — рандомизированное клиническое исследование; СРБ — С-реактивный белок; СС — сердечно-сосудистая; ТИА — транзиторная ишемическая атака; ФП — фибрилляция предсердий; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ЧКВ — чрескожное вмешательство; MACE (major adverse cardiovascular events) — крупные неблагоприятные сердечно-сосудистые события.

В настоящем обзоре представлен углубленный анализ современных данных, касающихся применения колхицина в области кардиологии, основанный на систематизированном обзоре исследований, опубликованных в период с 2021 по 2025 год. Литературный поиск осуществлялся с использованием

базы данных PubMed с акцентом на проспективные наблюдательные и когортные исследования, систематические обзоры, метаанализы, а также рандомизированные контролируемые испытания

II/III и IV фаз, что позволило обеспечить репрезентативность выборки и синтезировать современные данные для понимания возможностей колхицина в терапевтической практике.

Особое внимание уделено механизмам противовоспалительного действия колхицина, доказательной базе его клинической эффективности, оптимизации соотношения пользы и риска, а также перспективам персонализированного подхода в его применении. Актуальность данной работы продиктована необходимостью комплексной оценки терапевтического потенциала колхицина в свете современных представлений о значимой роли воспалительных процессов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний.

Материалы и методы

Настоящая работа представляет собой аналитический обзор современных данных о применении колхицина в кардиологии с акцентом на исследования, опубликованные в период 2021–2025 гг.

Стратегия поиска

Литературный поиск выполнен в базе данных PubMed с использованием комбинации ключевых слов: “colchicine”, “cardiology”, “ischemic heart disease”, “atherosclerosis”, “stroke”, “heart failure”, “clinical trial”, “meta-analysis”. Дополнительно анализировались списки литературы в отобранных публикациях для выявления релевантных источников.

Критерии отбора

В обзор включались:

- рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) II–IV фазы;
- метаанализы и систематические обзоры;
- проспективные когортные и наблюдательные исследования;
- публикации на русском и английском языках.

Критерии исключения: экспериментальные работы на животных, обзорные статьи без оригинальных данных, исследования с неясными критериями отбора или периодом наблюдения менее 12 месяцев.

Процесс отбора и синтеза данных

Первоначально было идентифицировано 215 публикаций. После удаления дубликатов и скрининга заголовков и аннотаций полный текст был проанализирован для 87 статей. В итоговый анализ включен 61 источник, соответствующий критериям отбора.

Количественный синтез

Для оценки эффективности колхицина при остром коронарном синдроме был проведен коли-

чественный синтез результатов трех РКИ (COLCOT, 2019; LoDoCo2, 2020; CLEAR, 2025). Отбор исследований для данного анализа осуществлялся на основе их релевантности поставленному вопросу и наличия данных о частоте MACE (Major Adverse Cardiovascular Events — крупные неблагоприятные сердечно-сосудистые события).

Статистическая обработка выполнена с использованием модели случайных эффектов (random-effects model) для расчета объединенного отношения рисков (ОР; англ. hazard ratio, HR) и 95-процентного доверительного интервала (ДИ); оценка гетерогенности проводилась с помощью показателя I^2 . Анализ выполнен с помощью онлайн-инструмента HighYieldMed Forest Plot Generator (рис. 1А и 1Б). Представленные результаты данного метаанализа носят характер предварительного количественного синтеза и не заменяют полномасштабного систематического обзора, выполненного в соответствии с требованиями PRISMA.

Все включенные в обзор исследования систематизированы в сравнительной таблице (табл. 1), что позволило провести сопоставительный анализ и выделить зоны доказанной эффективности и сохраняющихся неопределенностей в различных клинических сценариях применения колхицина.

Молекулярные основы терапевтического действия колхицина

Современные исследования подтверждают ключевую роль хронического воспаления в патогенезе атеросклероза, где центральное место занимает активация NLRP3-инфламмосомы с последующим каскадом интерлейкин-1 β /интерлейкин-6/С-реактивный белок (ИЛ-1 β /ИЛ-6/СРБ). Фармакологическое действие колхицина основано на его способности связываться с тубулином, нарушая полимеризацию микротрубочек и тем самым подавляя подвижность нейтрофилов. Это приводит к комплексному противовоспалительному эффекту: снижается высвобождение ИЛ-1 β , подавляется активация NLRP3-инфламмосомы, уменьшается экспрессия адгезионных молекул [2, 12]. Эти фундаментальные открытия объясняют клинические эффекты препарата, наблюдаемые в крупных рандомизированных исследованиях.

Метаанализ 32 рандомизированных клинических исследований (РКИ) с участием 37 056 пациентов демонстрирует, что колхицин, один из наиболее изученных ингибиторов этого пути, обеспечивает значимое снижение риска инфаркта миокарда на 15%: отношение шансов (ОШ) 0,85, 95-процентный доверительный интервал (95% ДИ) 0,78–0,93 и потребности в реваскуляризации на 20% (ОШ 0,80, 95% ДИ 0,74–0,86) у пациентов

с хронической ИБС. Важным аспектом остается безопасность длительной терапии. Помимо известных желудочно-кишечных эффектов, метаанализ выявил тенденцию к увеличению несердечной смертности (ОШ 1,51, 95 % ДИ 0,99–2,31), требующую дальнейшего изучения [13]. При этом персонализированный подход, учитывающий уровень воспаления (например, высокочувствительный СРБ ≥ 2 мг/л) и генетические факторы (например, мутации TET2), может оптимизировать соотношение пользы и риска [14].

Способность препарата блокировать сборку NLRP3-инфламماسомы была подтверждена и в экспериментальных моделях. Так, в исследовании атеросклеротических бляшек человека *in vitro* колхицин в концентрациях 2–10 нг/мл продемонстрировал дозозависимое подавление дегрануляции нейтрофилов и тромбоцитов, а также пролиферации макрофагов, при этом не влияя на высвобождение ИЛ-1 β , что указывает на плеiotропные механизмы действия, не связанные с блокированием сборки инфламماسомы [2].

Механизм действия колхицина многогранен. Помимо прямого влияния на инфламмасому, он подавляет хемотаксис нейтрофилов за счет нарушения динамики микротрубочек, уменьшая выделение протеаз и активных форм кислорода, которые способствуют дестабилизации атеросклеротических бляшек [15]. В периоперационном периоде кардиохирургических вмешательств это свойство приобретает особое значение: предварительные данные многоцентрового исследования в Китае (NCT06118034) показывают, что короткий курс колхицина (0,5 мг/сут до операции и через день после) снижает частоту послеоперационного перикардита и фибрилляции предсердий, вероятно, за счет уменьшения повреждения органов, опосредованного нейтрофильными внеклеточными ловушками [16].

Хроническая ишемическая болезнь сердца: новые горизонты вторичной профилактики

Поворотным моментом в кардиологии стали результаты исследования LoDoCo2, в котором 5522 пациента с хронической ИБС получали колхицин в дозе 0,5 мг/сут или плацебо. Препарат продемонстрировал устойчивое снижение риска сердечно-сосудистых событий на 28 %: ОР 0,72, причем положительный эффект сохранялся независимо от исходного сердечно-сосудистого риска [8]. Последующий анализ показал, что относительная и абсолютная польза колхицина была сопоставима в группах высокого и низкого риска, что делает его привлекательным для широкого круга пациентов [17]. Экономические расчеты, выполненные для Нидерландов, подтвердили рентабельность такой

стратегии: добавление колхицина в низких дозах к стандартному лечению пациентов с хронической ИБС оказалось экономически эффективно в соответствии с общепринятыми пороговыми значениями в Европе и Австралии и выгодно отличалось по экономической эффективности от других препаратов, используемых при хронической ИБС [18].

Колхицин подтвердил свою роль безопасного и экономически эффективного противовоспалительного средства, способного снижать остаточный сердечно-сосудистый риск при вторичной профилактике ИБС. Появление новых данных двух крупных рандомизированных контролируемых исследований, посвященных применению колхицина у пациентов после инсульта и инфаркта миокарда, послужило основанием для переоценки его клинической эффективности. Эти результаты были тщательно проанализированы в рамках систематического обзора и метаанализа, направленного на определение долгосрочной эффективности и безопасности колхицина для вторичной профилактики сосудистых осложнений [19]. В анализ были включены рандомизированные контролируемые исследования, в которых сравнивалась частота сердечно-сосудистых событий у пациентов с установленным сердечно-сосудистым заболеванием, получавших колхицин или плацебо, при минимальном периоде наблюдения 12 месяцев. Основным показателем эффективности служили MACE, включавшие сердечно-сосудистую смертность, инфаркт миокарда, ишемический инсульт и неотложную коронарную реваскуляризацию. Результаты метаанализа, включившего шесть исследований с общим числом участников 21 800 (10 871 в группе колхицина и 10 929 в группе плацебо), продемонстрировали значимое снижение риска MACE на 25 % (ОР 0,75 при 95 % ДИ 0,56–0,93) в течение периода наблюдения от 12 до 34 месяцев. Данный эффект был обусловлен значимым снижением частоты инфарктов миокарда, ишемических инсультов и экстренных коронарных реваскуляризаций ($p < 0,05$ для всех конечных точек). При этом анализ безопасности не выявил значимых различий между группами ($p > 0,05$), включая показатели несердечной смертности (ОР 1,08, 95 % ДИ 0,76–1,54).

Таким образом, представленные данные убедительно свидетельствуют о способности колхицина значимо снижать риск повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с хронической ИБС. Полученные результаты подтверждают обоснованность включения колхицина в современные схемы вторичной профилактики, предоставляя клиницистам дополнительную терапевтическую опцию для улучшения долгосрочных исходов у данной категории пациентов.

Острый коронарный синдром: противоречивые результаты

Если при хронических формах ИБС польза колхицина не вызывает сомнений, то его роль при остром коронарном синдроме остается предметом дискуссий. Интерес к его применению при остром коронарном синдроме и инфаркте миокарда обусловлен ролью воспаления в прогрессировании атеросклероза и дестабилизации бляшек. Однако данные клинических исследований остаются неоднозначными, что требует детального анализа.

Особого внимания заслуживает влияние колхицина на морфологию атеросклеротических бляшек. В исследовании COLCOT (2024) 12-месячный прием колхицина у пациентов с острым коронарным синдромом привел к увеличению минимальной толщины фиброзной покрышки на 34,2 мкм ($p = 0,006$) и уменьшению липидного ядра (по данным оптической когерентной томографии). Эти изменения коррелировали со снижением уровней воспалительных маркеров (СРБ, ИЛ-6, миелопероксидазы), подтверждая гипотезу о стабилизации бляшки. Схожие данные были получены в исследовании SOCOMO-ACS, где колхицин уменьшал частоту разрывов покрышки бляшки (3,6% против 27,6% в группе плацебо, $p = 0,03$) [20].

Исследование 2025 года Cholesterol Lowering via Bempedoic Acid, an ACL-Inhibiting Regimen (CLEAR, Снижение уровня холестерина с помощью бемпедоевой кислоты — режима ингибирования АЛК-редуктазы) стало одним из крупнейших рандомизированных испытаний, оценивающих эффективность колхицина у пациентов с инфарктом миокарда. В многоцентровом исследовании с участием 7062 пациентов из 14 стран колхицин не продемонстрировал значимого снижения комбинированной первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, повторный инфаркт миокарда, инсульт или реваскуляризация) за 3 года наблюдения (9,1% vs 9,3%, ОР 0,99; 95% ДИ 0,85–1,16; $p = 0,93$). При этом терапия колхицином была ассоциирована со снижением уровня СРБ на 1,28 мг/л (95% ДИ от –1,81 до –0,75), подтверждая его противовоспалительный эффект. Однако в группе колхицина была выше частота диареи (10,2% vs 6,6%, $p < 0,001$), что подчеркивает необходимость мониторинга безопасности [10].

В отличие от CLEAR, более ранние работы, такие как COLCOT и LoDoCo2, показали значимое снижение сердечно-сосудистых событий на 23–25% при длительном приеме низких доз колхицина (0,5 мг/сут) [21]. Метаанализ 2021 г., включивший данные 11 816 пациентов, также свидетельствует о том, что применение колхицина в низких дозах ассоциировано со снижением риска развития МАСЕ,

а также инфаркта миокарда, инсульта и потребности в коронарной реваскуляризации у широкого круга пациентов с ИБС. Хотя колхицин снижал смертность от сердечно-сосудистых причин, общая смертность оставалась неизменной из-за одновременного увеличения числа смертей, не связанных с ССЗ [22].

Эти противоречия могут объясняться различиями в дизайне исследований: CLEAR фокусировался на остром периоде инфаркта миокарда, тогда как другие работы изучали возможность применения колхицина для вторичной профилактики ИБС у больных с острым коронарным синдромом в анамнезе.

На рисунке А представлен график, иллюстрирующий результаты трех крупных рандомизированных контролируемых исследований, посвященных оценке эффективности колхицина в снижении риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов с ИБС и перенесших инфаркт миокарда. В графической части отображены ОР с 95% ДИ для каждого исследования (CLEAR 2025, COLCOT 2019 и LoDoCo2 2020) с индивидуальной оценкой влияния колхицина и их вкладом в общий метаанализ.

Сводный показатель по объединенным данным составляет ОР 0,83 (95% ДИ 0,68–1,03), что отражает тенденцию к снижению частоты сердечно-сосудистых событий в группе, получавшей колхицин, по сравнению с группой контроля, однако статистическая значимость данного эффекта не достигнута ($p = 0,087$). Интервал предсказания [0,37; 1,86] и значения статистики гетерогенности, включая $I^2 = 68,1\%$, свидетельствуют о наличии умеренной неоднородности результатов между отдельными исследованиями.

Полученные результаты демонстрируют потенциальное снижение риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при назначении колхицина, однако статистическая значимость не достигнута, а анализ гетерогенности подчеркивает необходимость дальнейших крупных исследований для окончательной оценки клинической эффективности и безопасности данного подхода.

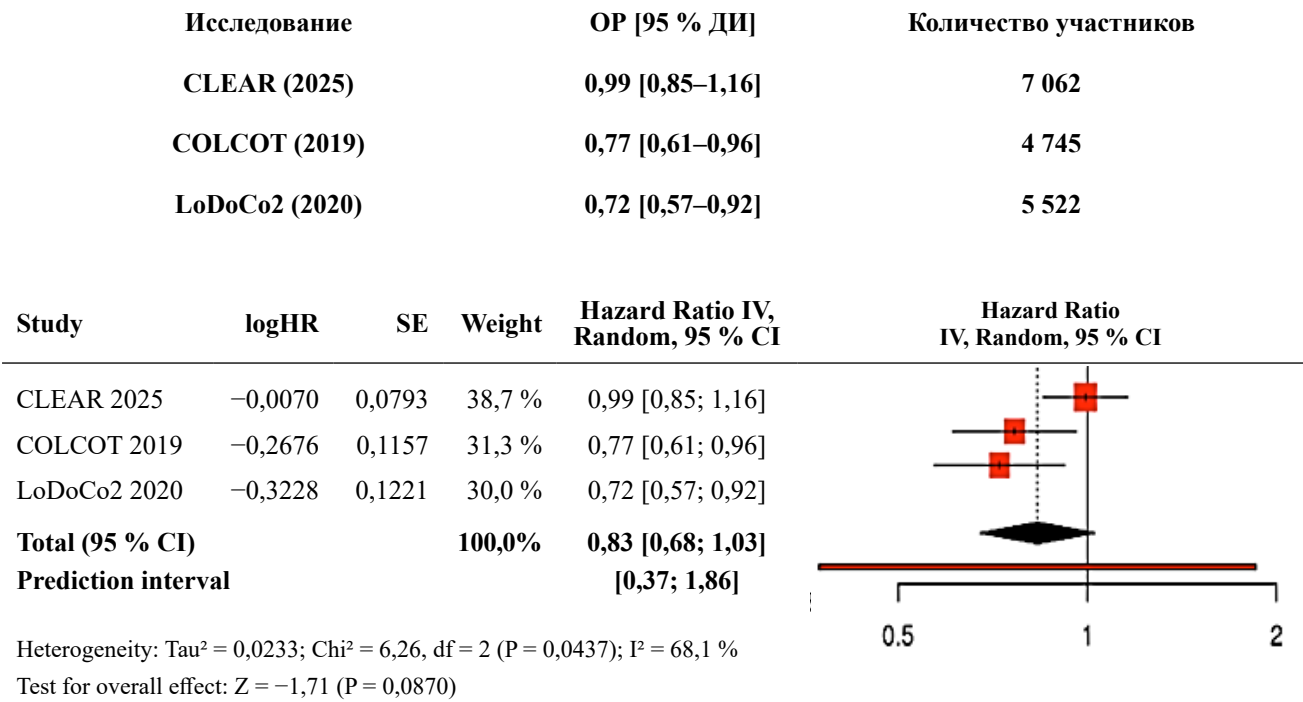
В настоящий метаанализ включены исследования, оценивающие влияние колхицина как у пациентов с хронической ИБС, так и у пациентов с острым коронарным синдромом. Такой подход обусловлен единообразием конечных точек, однако различия в исходной патологии и риске событий в каждой из когорт могут определять разницу в эффективности вмешательства. В связи с этим следует интерпретировать объединенные результаты с осторожностью, принимая во внимание гетерогенность, выявленную в анализе ($I^2 = 68,1\%$). Дополнительно был проведен субанализ по типу популяции для

более точной оценки эффективности колхицина в различных клинических ситуациях (рис. Б).

В представленном субанализе, посвященном влиянию колхицина на риск основных сердечно-

сосудистых событий у пациентов с острым коронарным синдромом, включены результаты двух рандомизированных контролируемых исследований: COLCOT 2019 и CLEAR 2025. Объединенный

А. Влияние колхицина на частоту сердечно-сосудистых событий: метаанализ рандомизированных контролируемых исследований



Б. Влияние колхицина на риск основных сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым коронарным синдромом: субанализ метаанализа рандомизированных исследований

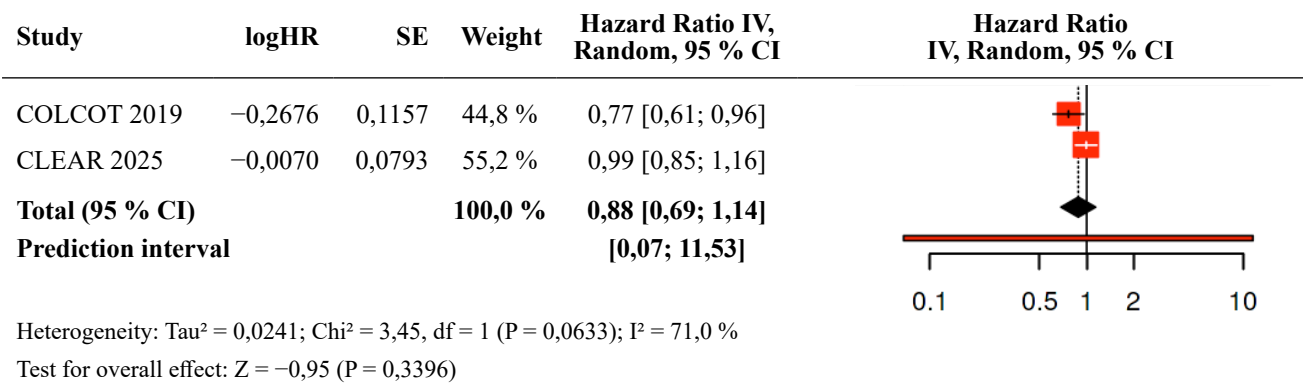


Рисунок. Оценка эффективности колхицина при остром коронарном синдроме

Примечание: CLEAR (Cholesterol Lowering via Bempedoic Acid, an ACL-Inhibiting Regimen) — снижение уровня холестерина с помощью бемпедоевой кислоты — режима ингибирования АЛК-редуктазы; COLCOT (COLchicine Cardiovascular Outcomes Trial) — исследование сердечно-сосудистых исходов на фоне терапии колхицином; LoDoCo2 (Low-Dose Colchicine for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease 2) — применение низких доз колхицина для вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний-2; CI (Confidence Interval) / ДИ — доверительный интервал; HR (Hazard Ratio) / OP — отношение рисков; I^2 — статистический показатель гетерогенности; IV (Inverse Variance) — метод обратной дисперсии; logHR — логарифм отношения рисков; MACE (major adverse cardiovascular events) — серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события; Prediction interval — интервал предсказания; Random — модель случайных эффектов; SE (Standard Error) — стандартная ошибка; Study — исследование; Weight — вес (вклад исследования в метаанализ).

анализ не выявил статистически значимого снижения риска (ОР 0,88; 95 % ДИ: 0,69–1,14; $p = 0,3396$), однако за выраженной гетерогенностью ($I^2 = 71,0\%$) между результатами отдельных исследований могут скрываться важные нюансы.

Гетерогенность, вероятнее всего, обусловлена различиями в дизайне исследований, характеристиках включенных пациентов (тяжесть острого коронарного синдрома, сопутствующие заболевания, фоновая терапия), а также различиями в протоколах применения колхицина.

Таким образом, результаты данного субанализа следует расценивать как предварительные. Необходимы дальнейшие, более крупные и методологически однородные исследования для окончательной оценки эффективности и безопасности колхицина у пациентов с острым коронарным синдромом. Особое внимание следует уделить определению оптимальной стратегии применения препарата в зависимости от индивидуальных особенностей пациентов и стадии заболевания.

Плейотропные эффекты колхицина: анализ влияния на качество жизни и некоторые биомаркеры у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

В рамках дополнительного анализа, проведенного в составе австралийского клинического испытания COPS, изучалось воздействие колхицина на параметры, характеризующие качество жизни пациентов. Оценка качества жизни осуществлялась при включении в исследование и через 12 месяцев наблюдения с применением стандартизированных инструментов: 5-уровневой версии опросника EQ-5D-5L (EuroQol 5-Dimension 5-Level) и полного варианта Сиэтлского опросника стенокардии, содержащего 19 вопросов (Seattle Angina Questionnaire, SAQ). В анализ были включены данные 786 участников исследования, из которых 388 получали колхицин и 398 — плацебо. Группы исследования были сопоставимы по базовым характеристикам: средний возраст пациентов составил 60,1 года (стандартное отклонение 14,8), доля женщин — 20 %. Исходные показатели качества жизни оказались сниженными, однако к 12-му месяцу наблюдения было зарегистрировано значимое улучшение по большинству оцениваемых параметров: показатель по визуальной аналоговой шкале EQ-5D-5L (VAS) увеличился с 69,3 до 77,7 балла, а результат оценки частоты приступов стенокардии по SAQ — с 83,0 до 95,3 (в обоих случаях $p < 0,001$). Сравнительный анализ не выявил статистически значимых различий в динамике показателей качества жизни между группами колхицина и плацебо. При этом категориальный анализ продемонстри-

ровал, что в группе колхицина чаще наблюдалось клинически значимое улучшение показателей физического функционирования (36 % против 28 % в группе плацебо, $p < 0,05$). Связи между исходными показателями качества жизни и первичной конечной точкой через 12 месяцев выявлено не было. Проведенное исследование не обнаружило существенного влияния колхицина на общие показатели качества жизни у пациентов, перенесших острый коронарный синдром. Однако терапия колхицином была ассоциирована с более высокой вероятностью улучшения физической активности пациентов, что может иметь большое клиническое значение для данной категории больных [23].

Перспективным направлением является влияние колхицина на некоторые биомаркеры. В исследовании у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом ST (2025) колхицин значимо снижал уровень триглицеридов (134 vs 176 мг/дл, $p = 0,02$) и соотношение триглицериды / липопротеины высокой плотности (4,16 vs 5,11, $p = 0,024$), однако в данном исследовании не было выявлено ассоциации терапии колхицином со снижением ИЛ-1 β и sST2 (от англ. soluble suppression of tumorigenicity 2 — растворимый белок подавления онкогенности 2) [24]. Кроме того, показано, что колхицин подавляет образование так называемых нейтрофильных внеклеточных ловушек после чрескожного коронарного вмешательства, что может снижать риск микрососудистых осложнений [25].

Цереброваскулярные заболевания: неоднозначные перспективы

Исследование CHANCE-3 (2024), включившее 8343 пациента с малым и средним инсультом или транзиторной ишемической атакой (ТИА) и повышенным СРБ, не выявило различий в частоте повторного инсульта через 90 дней (6,3 % vs 6,5 %, $p = 0,79$) при приеме колхицина [26]. Тем не менее метаанализ 13 исследований ($n = 24900$) показал, что колхицин в дозе 0,5 мг/сут может снижать риск ишемического инсульта на 15 % (относительный риск, relative risk (RR) 0,85), особенно при длительном приеме (> 90 дней). Эти противоречия частично объясняются гетерогенностью популяций: наибольшая польза отмечалась у пациентов с острым коронарным синдромом в анамнезе (RR 0,46), тогда как при изолированной цереброваскулярной патологии эффект был минимален [27, 28].

Однако в 2025 году был проведен систематический метаанализ исследований, включавший РКИ длительного применения колхицина у пациентов с установленным атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием (преимущественно для первичной профилактики инсульта) или после пере-

несенного некардиоэмболического ишемического инсульта/ТИА (вторичная профилактика).

Шесть рандомизированных контролируемых исследований, соответствующих критериям отбора, включили 14 987 пациентов (7 495 получали колхицин, 7 492 — плацебо) со средним периодом наблюдения 26,3 месяца. Во всех исследованиях применялась одинаковая дозировка колхицина — 0,5 мг один раз в сутки. Совокупный анализ продемонстрировал относительное снижение риска инсульта на 28 % (1,77 % vs 2,54 %; ОР 0,72, 95 % ДИ 0,58–0,89; $p = 0,003$) и сопоставимое относительное снижение частоты основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Была выявлена потенциальная гетерогенность между подгруппами (p взаимодействия = 0,06), с более выраженным относительным снижением риска инсульта в пяти исследованиях по атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеваниям (ОР 0,48, 95 % ДИ 0,30–0,77; $p = 0,003$) по сравнению с популяцией пациентов с некардиоэмболическим ишемическим инсультом/ТИА (ОР 0,80, 95 % ДИ 0,63–1,02; $p = 0,07$). Применение колхицина было ассоциировано с статистически незначительным увеличением общей смертности (ОР 1,09; 95 % ДИ 0,85–1,40, $p = 0,49$), но не влияло на показатели сердечно-сосудистой смертности (ОР 0,92; 95 % ДИ 0,65–1,29, $p = 0,61$).

Таким образом, исходя из полученных результатов, терапия низкими дозами колхицина снижает риск развития инсульта и основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с атеросклерозом, а также потенциально у пациентов после перенесенного некардиоэмболического ишемического инсульта/ТИА. Расчеты показывают, что на каждые 1000 пациентов, получавших лечение в течение 2 лет, приходится предотвращение приблизительно 6,6 случая инсульта и 24 основных неблагоприятных сердечно-сосудистых события [29].

Нарушения ритма: от послеоперационной фибрилляции предсердий до аблации

Противовоспалительные свойства колхицина нашли неожиданное применение в лечении аритмий.

Периоперационная фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее частое осложнение кардиохирургических вмешательств, встречающееся у 30–50 % пациентов после протезирования клапанов сердца, а после некардиологических операций ее частота достигает 10–20 %. Одним из ключевых патогенетических механизмов считается воспаление, что подтверждается ассоциацией с повышением уровня СРБ [30].

Колхицин изучался как потенциальное средство профилактики периоперационной ФП, однако данные противоречивы. В исследовании END-AF ($n = 152$) он не показал эффективности после кардиохирургических операций, тогда как в субисследовании COPPS ($n = 336$) его применение снижало частоту ФП и сокращало сроки реабилитации [31, 32].

Метаанализ 5377 пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства, продемонстрировал снижение частоты послеоперационной ФП на 33 % (ОШ 0,67), хотя это сопровождалось увеличением риска желудочно-кишечных осложнений [33]. Еще более впечатляющие результаты были получены в исследовании эпикардальной аблации желудочковых аритмий: комбинация использования интраперикардиальных глюкокортикоидов с колхицином уменьшала частоту послеоперационного перикардита до 3,1 % против 13,2 % при использовании только стероидов ($p = 0,03$) [34]. Долгосрочные наблюдения за пациентами после катетерной аблации ФП показали, что прием низких доз (0,3–0,6 мг в сутки) колхицина в течение 30 дней после процедуры был ассоциирован со снижением риска рецидива ФП (ОР 0,71, $p = 0,026$) [35].

В рамках РКИ COP-AF оценивалась эффективность колхицина (0,5 мг дважды в сутки) в профилактике периоперационной ФП и повреждения миокарда (MINS) у пациентов старше 55 лет, перенесших обширные торакальные операции (всего 3209 пациентов). Результаты продемонстрировали отсутствие статистически значимых различий между группами по частоте ФП (6,4 % vs 7,5 %; ОР 0,85; 95 % ДИ 0,65–1,10; $p = 0,22$) и повреждения миокарда (18,3 % vs 20,3 %; ОР 0,89; 95 % ДИ 0,76–1,05; $p = 0,16$). Анализ вторичных конечных точек показал сопоставимые результаты по комбинированному показателю смертности, нефатального MINS и инсульта (18,7 % vs 20,9 %; ОР 0,88; 95 % ДИ 0,75–1,03). Однако отмечалось значительное увеличение частоты неинфекционной диареи в группе колхицина (8,3 % vs 2,4 %; ОР 3,64; 95 % ДИ 2,54–5,22). Кроме того, наблюдались различия в частоте венозных тромбоэмболий (0,9 % vs 0,4 %; ОР 2,50; 95 % ДИ 0,97–6,44) и инфекционных осложнений (6,4 % vs 5,2 %; ОР 1,24; 95 % ДИ 0,93–1,66), хотя они не достигли статистической значимости. Медиана продолжительности госпитализации в обеих группах составила 5 дней. Ограничениями данного исследования были низкая частота событий в группе плацебо (7,5 % vs прогнозируемых 11 %) и отсутствие стандартизированного мониторинга ЭКГ (только 50 % пациентов — на 3-й день). Кроме того, преобладание хирургических факторов (манипуляции на органах, вегетативные нарушения) могло нивелировать роль воспаления [36].

Сердечная недостаточность: первые осторожные шаги

Первые РКИ колхицина при сердечной недостаточности принесли сдержанные, но обнадеживающие результаты. В исследовании COLICA (2024) у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ХСН) и уровнем N-концевого пропептида мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP) > 900 пг/мл колхицин не повлиял на динамику основного биомаркера, но значительно снизил потребность в дополнительных дозах фуросемида ($p = 0,043$), а также снизил уровни маркеров воспаления (СРБ, ИЛ-6) [37, 38]. Эти данные согласуются с более ранними наблюдениями о способности колхицина модулировать ремоделирование миокарда через влияние на sST2 и провоспалительные цитокины [24].

Периферический атеросклероз и особые популяции

Ретроспективный анализ крупных баз данных выявил потенциальную пользу колхицина при поражении периферических артерий. В исследовании с участием 52 350 пар пациентов 10-летний прием препарата был ассоциирован со снижением риска ампутаций нижних конечностей на 16% (ОР 0,84) и реваскуляризаций на 15% (ОР 0,85) [39]. Отдельного внимания заслуживают пациенты с сопутствующими метаболическими нарушениями. В подгрупповом анализе исследования COLCOT у больных сахарным диабетом 2-го типа, перенесших инфаркт миокарда, колхицин обеспечил снижение риска сердечно-сосудистых событий на 35% (ОР 0,65, $p = 0,03$), что стало основанием для запуска специализированного исследования COLCOT-T2D [9]. Аналогично у пациентов с подагрой назначение колхицина для профилактики обострений при начале уратснижающей терапии сопровождалось 18-процентным снижением риска сердечно-сосудистых осложнений [40].

Роль колхицина в лечении и профилактике рецидивирующего перикардита

Колхицин, обладающий выраженным противовоспалительным действием, нашел широкое применение в лечении заболеваний перикарда. В связи с этим представляется важным проведение комплексного анализа данных клинических исследований, посвященных оценке его эффективности и профиля безопасности у пациентов с воспалительным поражением перикарда и постперикардиотомным синдромом.

Согласно Европейским рекомендациям по лечению заболеваний перикарда 2004 года, колхицин был предложен в качестве терапии первой линии

при рецидивирующем перикардите (показания класса I) и в качестве дополнительного средства при остром перикардите (показания класса II) [41].

С целью оценки терапевтической ценности колхицина при перикардите и постперикардиотомном синдроме был проведен метаанализ 10 проспективных рандомизированных контролируемых исследований. Общая численность исследуемой популяции составила 1981 пациента при средней продолжительности наблюдения 13,6 месяца. Применение колхицина продемонстрировало статистически значимое снижение частоты рецидивов как при острых, так и при рецидивирующих формах перикардита, а также уменьшение вероятности развития постперикардиотомного синдрома (ОШ 0,57 при 95% ДИ 0,44–0,74). В подгруппе пациентов с перикардитом также отмечалось значимое уменьшение:

- показателей повторной госпитализации (ОШ 0,33; 95% ДИ 0,18–0,60);
- длительности сохранения симптоматики через 72 часа (ОШ 0,43; 95% ДИ 0,34–0,54).

При этом в группе постперикардиотомного синдрома аналогичных эффектов выявлено не было. Следует отметить, что терапия колхицином сопровождалась увеличением частоты нежелательных явлений (ОШ 1,42; 95% ДИ 1,05–1,92), среди которых превалировали гастроинтестинальные расстройства.

Фармакоэкономические показатели продемонстрировали следующие результаты:

- количество пациентов, нуждающихся в лечении для профилактики одного случая рецидивирующего перикардита, — 3–5;
- аналогичный показатель для постперикардиотомного синдрома — 10;
- количество пациентов, у которых может развиться побочное действие, — 12.

Важным клиническим аспектом стало отсутствие значимого влияния на частоту послеоперационных выпотов при позднем (более 7 дней после операции) назначении колхицина.

Полученные данные убедительно свидетельствуют о терапевтической эффективности колхицина в профилактике рецидивов перикардита и постперикардиотомного синдрома, а также его способности сокращать сроки госпитализации и длительность симптоматики при воспалительном поражении перикарда [42].

Рецидивирующее течение представляет собой наиболее распространенное осложнение острого перикардита, развивающееся у 30% пациентов, при этом частота рецидивов возрастает до 50% в случаях множественных эпизодов, отсутствия терапии колхицином или применения глюкокортикостероидов. В настоящее время в клинической практике ис-

пользуются различные группы препаратов, включая нестероидные противовоспалительные препараты, колхицин, кортикостероиды, иммуносупрессанты, иммуноглобулины и блокаторы ИЛ-1. Были проведены систематический обзор и метаанализ РКИ, посвященных оценке эффективности лекарственной терапии при остром и рецидивирующем перикардите. В анализ были включены 11 РКИ, в которых изучалась эффективность колхицина и антагонистов ИЛ-1. Применение колхицина (9 исследований) было ассоциировано со значительным снижением частоты рецидивов по сравнению со стандартной терапией (17% vs 34%; ОР = 0,50, 95% ДИ 0,42–0,60, $p < 0,001$), причем эффективность не зависела от клинического контекста ($p = 0,58$). Препараты, блокирующие ИЛ-1 (2 исследования), также продемонстрировали высокую эффективность, уменьшая вероятность рецидивов на фоне приема плацебо (10% vs 78%; ОР = 0,14, 95% ДИ 0,05–0,35, $p < ,001$). Таким образом, оптимальный выбор фармакологической стратегии имеет решающее значение для профилактики повторных эпизодов перикардита. Колхицин сохраняет статус препарата первой линии при острых и рецидивирующих формах заболевания, в то время как антагонисты ИЛ-1 могут рассматриваться как эффективная терапевтическая опция у пациентов с резистентностью к традиционным схемам лечения [43].

Несмотря на значительный прогресс в области кардиологии, проблема повторных эпизодов воспаления перикарда сохраняет свою клиническую актуальность. Согласно действующим клиническим рекомендациям, колхицин продолжает занимать центральное место в базисной терапии, однако при формировании резистентности к лечению все чаще рассматриваются современные биологические препараты, направленные на блокирование ИЛ-1, такие как рилонацепт, анакинра и гофликицепт [44].

В результате проведенного метаанализа, включившего 11 клинических испытаний (6 исследований колхицина и 5 работ по оценке блокаторов ИЛ-1) с общим числом участников 1053 человека, были получены важные данные. Установлено, что использование колхицина способствовало уменьшению вероятности повторных эпизодов заболевания на 63% (ОШ 0,37 при 95% ДИ от 0,27 до 0,52). При этом препараты, блокирующие ИЛ-1, показали более выраженную эффективность: анакинра и рилонацепт продемонстрировали 98-процентное снижение риска рецидивов (ОШ 0,02, 95% ДИ 0,01–0,07), а гофликицепт — 99-процентное уменьшение (ОШ 0,01, 95% ДИ 0,00–0,05).

Анализ профиля безопасности выявил сопоставимую частоту нежелательных явлений при применении колхицина и большинства блокаторов ИЛ-1,

за исключением рилонацепта, при использовании которого отмечен более высокий риск развития побочных эффектов (ОШ 5,70, 95% ДИ 2,13–15,27). Полученные результаты убедительно свидетельствуют о значительном терапевтическом превосходстве блокаторов ИЛ-1 по сравнению с традиционной терапией колхицином в контексте предотвращения повторных случаев воспаления перикарда [45].

Безопасность и ограничения терапии

Несмотря на обнадеживающие результаты, применение колхицина сопряжено с определенными рисками. Частота желудочно-кишечных осложнений (преимущественно диареи) составляет 10,2% против 6,6% в группе плацебо ($p < 0,001$), а риск пневмонии — 2,4% против 0,4% ($p = 0,008$) [9, 10]. Особую дискуссию вызывает вопрос о смертности: если сердечно-сосудистая смертность не меняется значимо, то отмечается тревожная тенденция к увеличению несердечной смертности на 38% ($p = 0,06$) [12]. Эти данные подчеркивают необходимость тщательного отбора пациентов и мониторинга побочных эффектов, особенно у пожилых и пациентов с хронической болезнью почек.

Была проведена систематическая оценка побочных эффектов перорального приема колхицина на основе метаанализа клинических исследований с отбором двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, посвященных пероральному применению колхицина у взрослых пациентов и содержащих информацию о побочных эффектах. Из первоначально выявленных 4915 публикаций после строгого отбора в финальный анализ вошли 35 РКИ, включая 35 исследований с плацебо-контролем и 5 — с активными компараторами. Основными нозологиями в исследуемой популяции ($n = 8659$) являлись подагра, цирротическое поражение печени и перикардит. Распределение участников составило 4225 человек в группе колхицина, 3956 — в группе плацебо и 411 — в группах активного сравнения. Анализ выявил значимое повышение частоты диарейного синдрома на фоне приема колхицина (17,9% против 13,1% в контроле; RR 2,4, 95% ДИ 1,6–3,7) и общей гастроинтестинальной симптоматики (17,6% против 13,1%; RR 1,7, 95% ДИ 1,3–2,3). При этом не обнаружено статистически значимых различий по следующим параметрам:

- гепатотоксичность (1,9% vs 1,1%; RR 1,6, 95% ДИ 0,9–3,0);
- миопатии (4,2% vs 3,3%; RR 1,3, 95% ДИ 0,8–1,9);
- гематологические нарушения (0,6% vs 0,4%; RR 1,34, 95% ДИ 0,64–2,82);
- сенсорные расстройства (1,1% vs 1,5%; RR 1,4, 95% ДИ 0,3–6,7);

• инфекционные осложнения (0,4% vs 2,1%; RR 1,0, 95% ДИ 0,7–1,5).

Важно отметить, что ни в одном из проанализированных исследований не зарегистрировано случаев лекарственной невропатии или летальных исходов, ассоциированных с приемом колхицина. Таким образом, проведенный метаанализ демонстрирует, что терапия колхицином значимо увеличивает риск развития гастроинтестинальных нарушений, преимущественно диарейного синдрома. В то же время препарат не оказывает значимого влияния на частоту печеночных, мышечных, гематологических, неврологических и инфекционных осложнений, а также не ассоциирован с повышенной смертностью [46].

В контексте расширения показаний к применению колхицина в кардиологии особого внимания заслуживают данные о его потенциальном влиянии на когнитивные функции. Результаты масштабного тайваньского когортного исследования P. Y. Chen и соавторов (2024), включившего 6147 пациентов с подагрой, вносят важные нюансы в оценку безопасности длительной терапии. Анализ медицинских записей за 14-летний период выявил тревожную закономерность: у пациентов, получавших колхицин, риск развития деменции был на 45% выше по сравнению с контрольной группой, применявшей стандартную уратснижающую терапию (скорректированный ОР 1,45; 95% ДИ 1,05–1,99) [11]. При этом была продемонстрирована четкая зависимость «доза–эффект». При кумулятивной дозе > 30 (cDDD, от англ. cumulative defined daily dose — установленная кумулятивная суточная доза) риск сохранялся на уровне 42% (ОР 1,42), а при продолжительности приема свыше 30 дней возрастал до 53% (ОР 1,53). Выявленные риски требуют взвешенного подхода, особенно у пациентов с наследственной предрасположенностью к деменции, получающих высокие

кумулятивные дозы (> 30 cDDD), а также имеющих дополнительные факторы цереброваскулярного риска. Безусловно, данное исследование имеет свои ограничения: ретроспективный дизайн не позволяет установить причинно-следственную связь, кроме того, не оценивалось влияние сопутствующих факторов и терапии. Риск деменции может быть связан не столько с разовой дозой (> 1 мг/сут), сколько с длительностью воздействия и кумулятивной нагрузкой. Это требует осторожности при назначении колхицина пожилым пациентам или лицам с предрасположенностью к когнитивным нарушениям, даже в стандартных дозах. С другой стороны, T. S. J. Opstal с соавторами (2021) при анализе причин летальности в РКИ LoDoCo2 продемонстрировали лишь тенденцию к увеличению несердечной смертности в группе колхицина (1,9% vs 1,3%; ОР 1,51; 95% ДИ 0,99–2,31), включая отдельные случаи летальности, ассоциированные с деменцией (0,1% vs 0,0%) [21]. Проведенный анализ доступных литературных источников выявил ограниченность доказательной базы, касающейся влияния колхицина на когнитивные функции человека, которая в настоящее время исчерпывается двумя вышеупомянутыми исследованиями.

Следует отметить, что обнаруженная P. Y. Chen и соавторами (2024) ассоциация согласуется с экспериментальными данными о нейротоксичности колхицина (табл. 2) [11]. Препарат, будучи ингибитором микротрубочек, способен нарушать аксональный транспорт в нейронах, что в моделях на животных проявлялось когнитивными нарушениями. Однако в моделях на животных нейротоксичность колхицина наблюдалась при использовании интрацеребровентрикулярного способа введения и дозах, значительно превышающих терапевтические (например, 1 мг/кг у грызунов), что не соответствует клиническим дозировкам у людей.

Таблица 2

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НЕЙРОТОКСИЧНОСТИ КОЛХИЦИНА

Исследование	Лабораторные животные	Способ введения колхицина	Нейротропные эффекты
S. Sil et al. (2016) [59]	Крысы Чарльза Фостера	ICV инъекция (7,5 мкг / 2,5 мкл)	Значительное нарушение памяти и нейродегенеративные изменения, максимально выраженные в гиппокампе
N. Saini et al. (2019) [60]	Крысы линии Wistar	ICV инъекция (15 мкг / 5 мкл)	Нейровоспаление, окислительный стресс, накопление Аβ, активация BACE-1
A. E. Essawy et al. (2019) [61]	Крысы линии Wistar albino	ICV инъекция (7,5 мкг / 5 мкл)	Когнитивные нарушения, повышение уровней TNF-α и Cox-2

Примечание: Аβ — бета-амилоид; BACE-1 — бета-секретаза 1; Cox-2 — циклооксигеназа-2; ICV — интрацеребровентрикулярное введение; TNF-α — фактор некроза опухоли альфа.

Оптимизация дозирования колхицина в кардиологической практике: анализ эффективности и безопасности в различных клинических сценариях

Ранее в клинической практике использовались режимы терапии колхицином, предусматривающие высокие дозы (до 4–5 мг/сут) и внутривенное введение препарата. Однако в связи с неприемлемым уровнем токсичности от данной практики было решено отказаться. В настоящее время оптимальными считаются дозы 1–2 мг/сут перорально (с возможным повышением до 3 мг/сут), что позволяет добиться существенного улучшения переносимости, хотя и не исключает развития побочных эффектов. Вместе с тем отчетливые биологические эффекты колхицина наблюдаются начиная с дозы 0,5 мг/сут, что обусловило ее широкое применение в кардиологической практике. В отдельных клинических исследованиях предпринимались попытки оценить эффективность дозы 0,25 мг/сут (ClinicalTrials.gov ID: NCT03376698); полученные результаты представляются многообещающими, однако на момент подготовки настоящей статьи они не были опубликованы в рецензируемых изданиях.

Разнообразие клинических применений колхицина при сердечно-сосудистых заболеваниях сопровождается вариабельностью рекомендуемых доз. Исследования показывают, что дозы колхицина выше 1 мг/сут применяются в основном при семейной средиземноморской лихорадке и острых приступах подагры, но из-за токсичности их использование ограничено. В отличие от ревматологической практики, кардиология сделала ставку на низкодозовые режимы. Такая стратегия оказалась оправданной: при дозе 0,5 мг/сут препарат демонстрирует хороший профиль безопасности, хотя у 10–15 % пациентов могут наблюдаться желудочно-кишечные расстройства, преимущественно в виде диареи или тошноты.

Исследования демонстрируют, что низкие дозы (0,5 мг/сут) эффективны для вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий у пациентов с хронической ИБС. Например, в исследовании LoDoCo2 такая доза снижала риск комбинированных конечных точек на 31 % за счет ингибирования NLRP3-инфламماسомы и уменьшения системного воспаления [47]. Среди пациентов с недавно перенесенным инфарктом миокарда колхицин в дозе 0,5 мг ежедневно приводил к значительно более низкому риску ишемических сердечно-сосудистых событий, чем плацебо (исследование COLCOT) [48].

В ходе проведенного метаанализа шести рандомизированных контролируемых исследований была проведена сравнительная оценка терапевтической эффективности и профиля безопасности колхицина

в сопоставлении с препаратами, нейтрализующими эффекты ИЛ-1 β , у пациентов с рецидивирующим перикардитом. В трех из 6 включенных исследований изучались различные дозировки колхицина, варьирующие в диапазоне от 0,5 до 1,2 мг/сутки. Полученные результаты демонстрируют значимую эффективность колхицина в профилактике рецидивов перикардита. Статистический анализ выявил значимое снижение относительного риска рецидива на 54 % по сравнению с группами плацебо или стандартной терапии (RR 0,46; 95 % ДИ 0,37–0,58). Особого внимания заслуживает выраженное снижение риска неудачи лечения в группе колхицина (RR 0,42; 95 % ДИ 0,31–0,57), при этом анализ гетерогенности показал высокую степень однородности данных ($I^2 = 0\%$). Важно отметить, что применение колхицина не сопровождалось статистически значимым увеличением риска нежелательных явлений (RR 1,06; 95 % ДИ 0,31–3,62). Нулевая гетерогенность ($I^2 = 0\%$) в данном анализе свидетельствует о высокой согласованности результатов по безопасности, полученных в различных исследованиях [49].

Полученные данные подчеркивают важность персонализированного подхода при длительном назначении колхицина, особенно в кардиологии, где его противовоспалительные свойства могут конкурировать с потенциальными нежелательными эффектами.

Перспективы и нерешенные вопросы

Современные данные позволяют рассматривать колхицин как перспективное средство для вторичной профилактики у пациентов с хронической ИБС и атеросклерозом периферических артерий, особенно при наличии системного воспаления. Однако остаются неясными его роль при остром коронарном синдроме и сердечной недостаточности, долгосрочные эффекты в отношении общей смертности, а также оптимальная продолжительность терапии. Персонализированный подход, возможно, должен включать оценку воспалительного статуса (например, уровень СРБ или ИЛ-6) и генетических особенностей (например, статус TET2-мутаций — мутаций гена TET2, от англ. tet methylcytosine dioxygenase 2 — метилцитозин-диоксигеназа 2) [50]. Ожидается, что текущие и планируемые исследования (включая COLCOT-T2D и EKSTROM) дадут ответы на эти вопросы и помогут определить место колхицина в современной кардиологической практике.

Перспективы оптимизации терапии колхицином связаны с развитием следующих направлений:

1. Персонализированный подход на основе биомаркеров воспаления. Подгрупповой анализ исследования LoDoCo2 показал, что максимальная польза от терапии наблюдается у пациентов с повышенным

уровнем высокочувствительного СРБ (> 3 мг/л), где достигается 39-процентное снижение риска [8, 17].

2. Комбинированные схемы лечения. Предварительные данные свидетельствуют о потенциальном синергизме колхицина с современными кардиопротективными препаратами, включая статины и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ2-ингибиторы) [12].

3. Генетическая стратификация пациентов. Особый интерес представляют данные о повышенной эффективности колхицина у носителей TET2-мутаций [50], что открывает новые возможности для прецизионной медицины.

4. Разработка локальных систем доставки для минимизации системной токсичности. Локальное применение колхицина на поверхности стентов (например, с использованием биоразлагаемых полимеров, таких как сополимер молочной и гликолевой кислот) позволяет подавлять пролиферацию гладкомышечных клеток и предотвращать рестеноз после ангиопластики. Это снижает потребность в системном введении колхицина, избегая дозозависимой токсичности [51, 52].

5. Разработка комбинированных наноформуляций. Наночастицы (липосомы, полимерные наночастицы) позволяют совместно доставлять колхицин и статины. Это усиливает подавление воспаления и стабилизацию атеросклеротических бляшек за счет одновременного ингибирования NLRP3-инфламмосомы (колхицин) и снижения уровня холестерина (статины). Такие системы также минимизируют риск лекарственных взаимодействий, опосредованных изоферментом 3A4 цитохрома P450/Р-гликопротеином (CYP3A4/P-gp) [53, 54].

6. Химическая модификация колхицина для улучшения профиля безопасности. Ковалентные конъюгаты колхицина с таргетными молекулами (например, цианокобаламином) или синергическими агентами (глюкокортикоидами) обеспечивают избирательное накопление в очагах воспаления и контролируемое высвобождение, расширяя терапевтическое окно [55–58].

Заключение

Современная кардиологическая практика обогатилась принципиально новым терапевтическим подходом, основанным на противовоспалительных свойствах колхицина. Многочисленные исследования раскрыли уникальный механизм его действия, направленный на ключевые звенья патогенеза атеротромбоза — от модуляции активности NLRP3-инфламмосомы до стабилизации атеросклеротических бляшек. Особого внимания заслуживают результаты исследования LoDoCo2, подтвердившие клиническую значимость препара-

та в снижении сердечно-сосудистого риска на 28% при хронических формах ИБС, что коррелирует с объективными морфологическими изменениями по данным интракоронарной визуализации.

Следует отметить, что колхицин стал первым утвержденным противовоспалительным препаратом для вторичной профилактики ИБС. Его включение в схемы терапии (в дополнение к статинам и антиагрегантам) позволяет воздействовать на «остаточный воспалительный риск». Современные исследования, включая публикации в *European Heart Journal*, подтверждают, что низкие дозы (0,5 мг/сут) сочетают высокую эффективность и приемлемый профиль безопасности.

Тем не менее фармакодинамические особенности колхицина требуют взвешенного подхода к его назначению. Выявленные парадоксы эффективности, потенциальное влияние на когнитивные функции и несердечную смертность подчеркивают необходимость тщательного отбора пациентов. Особенно перспективным представляется его применение у больных с метаболическими нарушениями и дислипидемиями, где противовоспалительный эффект может реализоваться наиболее полно. Персонализация лечения (например, назначение пациентам с сахарным диабетом или повышенным липопротеином (а) [Lp(a)] может усилить пользу терапии.

Таким образом, колхицин представляет собой важное дополнение к стандартной терапии ИБС, особенно у пациентов с высоким воспалительным риском. Однако его применение требует взвешенной оценки соотношения пользы и риска в каждом конкретном случае. Перспективы дальнейшего изучения колхицина связаны с уточнением его роли в различных клинических сценариях, что является предметом текущих исследований COLCOT-T2D и EKSTROM. Оптимизация схем терапии с учетом индивидуальных характеристик пациентов позволит максимально реализовать потенциал этого препарата в комплексной профилактике сердечно-сосудистых осложнений.

Финансирование/Funding

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (Соглашение № 25-15-20110). / The study was supported by the Russian Science Foundation (Agreement No. 25-15-20110).

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Chong B, Jayabaskaran J, Jauhari SM, Chan SP, Goh R, Kueh MTW, et al. Global burden of cardiovascular diseases:

- projections from 2025 to 2050. *Eur J Prev Cardiol.* 2025;32(11):1001–1015. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwae281>
2. von Ehr A, Steenbuck ID, Häfele C, Remmersmann F, Vico TA, Ehler C, et al. Experimental evidence on colchicine's mode of action in human carotid artery plaques. *Atherosclerosis.* 2025;406:119239. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2025.119239>
 3. Tercan H, van Broekhoven A, Bahar H, Opstal T, Cosins BC, Rother N, et al. The effect of low-dose colchicine on the phenotype and function of neutrophils and monocytes in patients with chronic coronary artery disease: a double-blind randomized placebo-controlled cross-over study. *Clin Pharmacol Ther.* 2024;116(5):1325–1333. <https://doi.org/10.1002/cpt.3394>
 4. Yu M, Yang Y, Dong SL, Zhao C, Yang F, Yuan YF, et al. Effect of colchicine on coronary plaque stability in acute coronary syndrome as assessed by optical coherence tomography: the COLOCT randomized clinical trial. *Circulation.* 2024;150(13):981–993. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.124.069808>
 5. Samuel M, Tardif JC, Bouabdallaoui N, Khairy P, Dubé MP, Blondeau L, et al. Colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Cardiol.* 2021;37:776–785. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.10.006>
 6. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo M, Ainslie J, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2024;45(36):3415–3537. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae177>
 7. Nidorf SM, Ben-Chetrit E, Ridker PM. Low-dose colchicine for atherosclerosis: long-term safety. *Eur Heart J.* 2024;45(18):1596–1601. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae208>
 8. Mohammadnia N, Wesselink BE, Bax WA, Nidorf SM, Mosterd A, Fiolet ATL, et al. Cardiovascular benefit of colchicine in relation to baseline risk: a secondary analysis of the LoDoCo2 Trial. *J Am Heart Assoc.* 2025;14(10): e038687. <https://doi.org/10.1161/JAHA.124.038687>
 9. Roubille F, Bouabdallaoui N, Kouz S, Waters DD, Diaz R, Maggioni AP, et al. Low-dose colchicine in patients with type 2 diabetes and recent myocardial infarction in the Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT). *Diabetes Care.* 2024;47(3):467–470. <https://doi.org/10.2337/dc23-1825>
 10. Jolly SS, d'Entremont MA, Lee SF, Mian R, Tyrwhitt J, Kedev S, et al. Colchicine in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2025;392(7):633–642. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2405922>
 11. Chen PY, Tseng CC, Lee YT, Yip HT, Chang R, Wei JC. Association between colchicine use and the risk of dementia among patients with gout: a nationwide retrospective cohort study. *Int J Rheum Dis.* 2024;27(5): e15162. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.15162>
 12. Tucker B, Goonetilleke N, Patel S, Keech A. Colchicine in atherosclerotic cardiovascular disease. *Heart.* 2024;110(9):618–625. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2023-323177>
 13. Pan Y, Fan F, Jiang J, Zhang Y. Clinical outcomes of anti-inflammatory therapies inhibiting the NLRP3/IL-1 β /IL-6/CRP pathway in coronary artery disease patients: a systemic review and meta-analysis of 37,056 individuals from 32 randomized trials. *Inflamm Res.* 2025;74(1):99. <https://doi.org/10.1007/s00011-025-02058-9>
 14. Martínez GJ, Celermajer DS, Patel S. The NLRP3 inflammasome and the emerging role of colchicine to inhibit atherosclerosis-associated inflammation. *Atherosclerosis.* 2018;269:262–271. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.12.027>
 15. Li Y, Zhang Y, Lu J, Yin Y, Xie J, Xu B. Anti-inflammatory mechanisms and research progress of colchicine in atherosclerotic therapy. *J Cell Mol Med.* 2021;25(17):8087–8094. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16798>
 16. Li X, Luo Y, Cai X, Lv Z, Kong Y, Guo Q, Zhu J, Pan T, Wang D. Anti-inflammatory effect of colchicine on organ damage during the perioperative period of cardiac surgery: a study protocol for a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *BMJ Open.* 2024;14(9): e084368. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-084368>
 17. Budgeon CA, Nidorf S, Mosterd A, Fiolet A, Eikelboom J, O'Halloran S, et al. Exploration of the regional effects of colchicine in the LoDoCo2 trial. *Am Heart J.* 2024;278:186–194. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2024.09.006>
 18. Fiolet ATL, Keusters W, Blokzijl J, Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, et al. Cost-effectiveness of low-dose colchicine in patients with chronic coronary disease in The Netherlands. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2025;11(1):89–96. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcae021>
 19. Samuel M, Berry C, Dubé MP, Koenig W, López-Sendón J, Maggioni AP, et al. Long-term trials of colchicine for secondary prevention of vascular events: a meta-analysis. *Eur Heart J.* 2025;46(26):2552–2563. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf174>
 20. Psaltis PJ, Nguyen MT, Singh K, Sinhal A, Wong DTL, Alcock R, et al. Optical coherence tomography assessment of the impact of colchicine on non-culprit coronary plaque composition after myocardial infarction. *Cardiovasc Res.* 2025;121(3):468–478. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvae191>
 21. Opstal TSJ, Fiolet ATL, van Broekhoven A, Mosterd A, Eikelboom JW, Nidorf SM, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease in relation to prior acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(9):859–866. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.06.037>
 22. Fiolet ATL, Opstal TSJ, Mosterd A, Eikelboom JW, Jolly SS, Keech AC, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine in patients with coronary disease: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J.* 2021;42(28):2765–2775. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab115>
 23. Dawson LP, Quinn S, Tong D, Boyle A, Hamilton-Craig C, Adams H, et al. Colchicine and quality of life in patients with acute coronary syndromes: results from the COPS randomized trial. *Cardiovasc Revasc Med.* 2022;44:53–59. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2022.06.017>
 24. Hassanain HA, El Wakeel LM, Khorshid H. Colchicine effect on biomarkers of cardiac remodelling and atherosclerosis in ST-elevation myocardial infarction: a randomized controlled trial. *Br J Clin Pharmacol.* 2025;91(2):427–438. <https://doi.org/10.1111/bcp.16270>
 25. Vaidya K, Tucker B, Kurup R, Khandkar C, Pandzic E, Barraclough J, et al. Colchicine inhibits neutrophil extracellular trap formation in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(1): e018993. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018993>
 26. Li J, Meng X, Shi FD, Jing J, Gu HQ, Jin A, et al. Colchicine in patients with acute ischaemic stroke or transient ischaemic attack (CHANCE-3): multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial. *BMJ.* 2024;385: e079061. <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-079061>
 27. Zhu S, Pan W, Yao Y. The efficacy of colchicine compared to placebo for preventing ischemic stroke among individuals with established atherosclerotic cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. *Scand Cardiovasc J.* 2025;59(1):2441112. <https://doi.org/10.1080/14017431.2024.2441112>
 28. Andreis A, Imazio M, Piroli F, Avondo S, Casula M, Paneva E, De Ferrari GM. Efficacy and safety of colchicine for the prevention of major cardiovascular and cerebrovascular events in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis on 12 869 patients. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;28(17):1916–1925. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab045>

29. Escalera E, Saver JL. Magnitude of effect of low dose colchicine, a newly food and drug administration approved treatment for stroke prevention. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2025;34(2):108186. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2024.108186>
30. Vergallo R, Galiuto L. Targeting inflammation with colchicine does not prevent atrial fibrillation after major non-cardiac thoracic surgery. *Eur Heart J.* 2024;45(12):985–986. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae006>
31. Tabbalat RA, Alhaddad I, Hammoudeh A, Khader YS, Khalaf HA, Obaidat M, et al. Effect of low-dose colchicine on the incidence of atrial fibrillation in open heart surgery patients: END-AF low dose trial. *J Int Med Res.* 2020;48(7):300060520939832. <https://doi.org/10.1177/0300060520939832>
32. Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P, Rovere ME, Gandino A, Cemin R, et al. Colchicine reduces postoperative atrial fibrillation: results of the Colchicine for the Prevention of the Postpericardiotomy Syndrome (COPPS) atrial fibrillation substudy. *Circulation.* 2011;124(21):2290–2295. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.026153>
33. Rivera FB, Whoy Cha S, Aparece JP, Jariyatamkitti S, Mamas MA. Efficacy and safety of colchicine for the prevention of postoperative atrial fibrillation among patients undergoing major cardiothoracic surgery: a meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2024;83(3):265–270. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000001533>
34. Romero JE, Matos CD, Garcia F, Enriquez A, Saenz LC, Hoyos C, Alviz I, et al. Intrapericardial corticosteroids and colchicine prevent pericarditis and atrial fibrillation after epicardial ablation of ventricular arrhythmias. *JACC Clin Electrophysiol.* 2025;11(3):498–508. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2024.10.033>
35. Al-Sadawi M, Aslam F, Henriques MD, Alsaqali M, Gier C, Kim P, et al. Effect of low dose colchicine on long term recurrence after atrial fibrillation ablation. *Int J Cardiol.* 2025;423:132972. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2025.132972>
36. Conen D, Ke Wang M, Popova E, Chan MTV, Landoni G, Cata JP, et al. Effect of colchicine on perioperative atrial fibrillation and myocardial injury after non-cardiac surgery in patients undergoing major thoracic surgery (COP-AF): an international randomised trial. *Lancet.* 2023;402(10413):1627–1635. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01689-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01689-6)
37. Pascual-Figal D, Núñez J, Pérez-Martínez MT, González-Juanatey JR, Taibo-Urquía M, Llàcer-Iborra P, et al. Colchicine in acutely decompensated heart failure: the COLICA trial. *Eur Heart J.* 2024;45(45):4826–4836. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae538>
38. Pascual-Figal D, Núñez Villota J, Pérez-Martínez MT, González-Juanatey JR, Taibo-Urquía M, Llàcer Iborra P, et al. Colchicine in acute heart failure: rationale and design of a randomized double-blind placebo-controlled trial (COLICA). *Eur J Heart Fail.* 2024;26(9):1999–2007. <https://doi.org/10.1002/ejhf.3300>
39. Tramuja L, Nogueira A, Felix N, de Barros E Silva PGM, Abizaid A, Cavalcanti AB. Association of colchicine use with cardiovascular and limb events in peripheral artery disease: insights from a retrospective cohort study. *Atherosclerosis.* 2024;398:118563. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2024.118563>
40. Cipolletta E, Nakafero G, McCormick N, Yokose C, Avery AJ, et al. Cardiovascular events in patients with gout initiating urate-lowering therapy with or without colchicine for flare prophylaxis: a retrospective new-user cohort study using linked primary care, hospitalisation, and mortality data. *Lancet Rheumatol.* 2025;7(3): e197–e207. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(24\)00248-0](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(24)00248-0)
41. Maisch B, Seferović PM, Ristić AD, Erbel R, Rienmüller R, Adler Y, et al. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary; the Task force on the diagnosis and management of pericardial diseases of the European society of cardiology. *Eur Heart J.* 2004;25(7):587–610. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.02.002>
42. Lutschinger LL, Rigopoulos AG, Schlattmann P, Matiakos M, Sedding D, Schulze PC, et al. Meta-analysis for the value of colchicine for the therapy of pericarditis and of postpericardiotomy syndrome. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19(1):207. <https://doi.org/10.1186/s12872-019-1190-4>
43. Avondo S, Andreis A, Casula M, Biondi-Zoccai G, Imazio M. Pharmacologic treatment of acute and recurrent pericarditis: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Panminerva Med.* 2021;63(3):314–323. <https://doi.org/10.23736/S0031-0808.21.04263-4>
44. Мячикова В. Ю., Титов В. А., Маслянский А. Л., Моисеева О. М. Идиопатический рецидивирующий перикардит — смена парадигмы? *Российский кардиологический журнал.* 2019; (11):155–163. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-11-155-163>
- Myachikova VYu, Titov VA, Maslyanskiy AL, Moiseeva OM. Idiopathic recurrent pericarditis — a paradigm shift? *Russian Journal of Cardiology.* 2019;(11):155–163. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-11-155-163>
45. Desai D, Maheta D, Agrawal SP, Shah AB, Panchal A, Shah H, et al. Comparative efficacy and safety of colchicine and interleukin-1 antagonists in recurrent pericarditis: a network meta-analysis. *Panminerva Med.* 2025;67(1):37–45. <https://doi.org/10.23736/S0031-0808.24.05269-8>
46. Stewart S, Yang KCK, Atkins K, Dalbeth N, Robinson PC. Adverse events during oral colchicine use: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):28. <https://doi.org/10.1186/s13075-020-2120-7>
47. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1838–1847. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021372>
48. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2019;381(26):2497–2505. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912388>
49. Ehsan M, Syed AB, Mustafa B, Ikram J, Khan MH, Cremer PC, et al. Comparative efficacy and safety of colchicine and anti-interleukin-1 agents in recurrent pericarditis: a pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc.* 2025;14(13): e041007. <https://doi.org/10.1161/JAHA.125.041007>
50. Zuriaga MA, Yu Z, Matesanz N, Truong B, Ramos-Noble BL, Asensio-López MC, et al. Colchicine prevents accelerated atherosclerosis in TET2-mutant clonal haematopoiesis. *Eur Heart J.* 2024;45(43):4601–4615. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae546>
51. Mishaly D, Fishbein I, Moscovitz D. Site-specific delivery of colchicine in rat carotid artery model of restenosis. *J Control Release.* 1997;45:65–73. [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(96\)01546-5](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(96)01546-5)
52. Doorty KB, Golubeva TA, Gorelov AV, Rochev YA, Allen LT, Dawson KA, et al. Poly(N-isopropylacrylamide) co-polymer films as potential vehicles for delivery of an antimicrobial agent to vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc Pathol.* 2003;12(2):105–110. [https://doi.org/10.1016/s1054-8807\(02\)00165-5](https://doi.org/10.1016/s1054-8807(02)00165-5)
53. Di Francesco V, Di Francesco M, Palomba R, Brahmachari S, Decuzzi P, Ferreira M. Towards potent anti-inflammatory therapies in atherosclerosis: the case of methotrexate and colchicine combination into compartmentalized liposomes. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2023;80:104179. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2023.104179>
54. Dubashynskaya NV, Golovkin AS, Kudryavtsev IV, Prikhodko SS, Trulioff AS, Bokaty AN, et al. Mucoadhesive cholesterol-chitosan self-assembled particles for topical ocular delivery of dexamethasone. *Int J Biol Macromol.* 2020;158:811–818. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.04.251>

55. Khammar Z, Berrady R, Boukhrija A, Lamchachti L, Amrani K, Rabhi S, et al. Intracardiac thrombosis in Behçet disease: clinical presentation and outcome of three cases. *J Mal Vasc.* 2011;36(4):270–273. <https://doi.org/10.1016/j.jmv.2011.04.002>
56. Bagnato JD, Eilers AL, Horton RA, Grissom CB. Synthesis and characterization of a cobalamin-colchicine conjugate as a novel tumor-targeted cytotoxin. *J Org Chem.* 2004;69(26):8987–8996. <https://doi.org/10.1021/jo049953w>
57. Lagnoux D, Darbre T, Schmitz ML, Reymond JL. Inhibition of mitosis by glycopeptide dendrimer conjugates of colchicine. *Chemistry.* 2005;11(13):3941–3950. <https://doi.org/10.1002/chem.200401294>
58. Svirshchevskaya EV, Gracheva IA, Kuznetsov AG, Mysikova EV. Antitumor activity of furanocolchicinoid-chitosan conjugate. *Med Chem.* 2016;6. <https://doi.org/10.4172/2161-0444.1000401>
59. Sil S, Ghosh R, Sanyal M, Guha D, Ghosh T. A comparison of neurodegeneration linked with neuroinflammation in different brain areas of rats after intracerebroventricular colchicine injection. *J Immunotoxicol.* 2016;13(2):181–190. <https://doi.org/10.3109/1547691X.2015.1030804>
60. Saini N, Singh D, Sandhir R. Bacopa monnieri prevents colchicine-induced dementia by anti-inflammatory action. *Metab Brain Dis.* 2019;34(2):505–518. <https://doi.org/10.1007/s11011-018-0332-1>
61. Essawy AE, Abdou HM, Ibrahim HM, Bouthahab NM. Soybean isoflavone ameliorates cognitive impairment, neuroinflammation, and amyloid β accumulation in a rat model of Alzheimer's disease. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2019;26(25):26060–26070. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-05862-z>

Вклад авторов

Е. П. Колесова — сбор данных, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи, окончательное утверждение рукописи для публикации; А. Л. Маслянский — анализ и интерпретация данных, редактирование и окончательное утверждение рукописи для публикации; Я. Г. Торопова — анализ и интерпретация данных, редактирование и окончательное утверждение рукописи для публикации; Ю. А. Скорик — анализ и интерпретация данных, редактирование и окончательное утверждение рукописи для публикации; К. А. Малышкин — редактирование и окончательное утверждение рукописи для публикации; А. В. Горбатов — редактирование и окончательное утверждение рукописи для публикации; М. М. Галагудза — редактирование и окончательное утверждение рукописи для публикации; А. О. Конради — окончательное утверждение рукописи для публикации; Е. В. Шляхто — окончательное утверждение рукописи для публикации.

Author contributions

E. P. Kolesova — conceptualization, data curation, formal analysis, validation, draft writing, revision; A. L. Maslyanskiy — conceptualization, data curation, formal analysis, validation, writing — revision; Ya. G. Toropova — data curation, formal analysis, validation, writing — revision; Yu. A. Skorik — data curation, formal analysis, validation, writing — revision; K. A. Malyshekin — validation, writing — revision; A. V. Gorbatykh — validation, writing — revision; M. M. Galagudza — validation, final approval of the manuscript for publication; A. O. Konradi — final approval of the manuscript for publication; E. V. Shlyakhto — final approval of the manuscript for publication.

Информация об авторах

Колесова Екатерина Павловна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, научно-исследователь-

ская лаборатория имплантируемых медицинских изделий и биоматериалов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-1073-3844>, e-mail: doctorkat82@mail.ru;

Маслянский Алексей Леонидович — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, заведующий научно-исследовательской лабораторией имплантируемых медицинских изделий и биоматериалов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, профессор, выполняющий лечебную работу, НК и ОЦ гастроэнтерологии и гепатологии, Санкт-Петербургский государственный университет, <https://orcid.org/0000-0003-2427-4148>, e-mail: esc_4@mail.ru;

Торопова Яна Геннадьевна — доктор биологических наук, главный научный сотрудник, научно-исследовательская лаборатория имплантируемых медицинских изделий и биоматериалов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, заместитель директора по научной работе Института экспериментальной медицины, заведующая НИЛ биопротезирования и кардиопротекции, профессор кафедры патологической физиологии лечебного факультета Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-1629-7868>, e-mail: yana.toropova@mail.ru;

Скорик Юрий Андреевич — кандидат химических наук, доцент, главный научный сотрудник, научно-исследовательская лаборатория имплантируемых медицинских изделий и биоматериалов, заведующий отделом фармакокинетики и межмолекулярных взаимодействий ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, заведующий лабораторией природных полимеров Филиал ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» — Институт высокомолекулярных соединений, <https://orcid.org/0000-0002-9731-6399>, e-mail: yury_skorik@mail.ru;

Малышкин Константин Алексеевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической лабораторной медицины, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-9658-8712>, e-mail: malyshekin.konstantin@gmail.com;

Горбатов Артем Викторович — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, научно-исследовательская лаборатория имплантируемых медицинских изделий и биоматериалов, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-4017-4198>, e-mail: a.gorbatykh@mail.ru;

Галагудза Михаил Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор Института экспериментальной медицины, заведующий кафедрой патологической физиологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, главный научный сотрудник Института аналитического приборостроения Российской академии наук, <https://orcid.org/0000-0001-5129-9944>, e-mail: galagudza@mail.ru;

Конради Александра Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заместитель генерального директора по научной работе, заведующая НИО артериальной гипертензии, заведующая кафедрой организации управления и экономики здравоохранения ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-8169-7812>, e-mail: konradi@almazovcentre.ru;

Шляхто Евгений Владимирович — президент Российского кардиологического общества, академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ

им. В. А. Алмазова» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-2929-0980>, e-mail: shlyakhto_ev@almazovcentre.ru.

Author information

Ekaterina P. Kolesova, MD, PhD, Leading Researcher, Research Laboratory of Implantable Medical Devices and Biomaterials, Almazov National Medical Research Centre, St Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1073-3844>, e-mail: doctor-kat82@mail.ru;

Alexey L. Maslyanskiy, MD, PhD, DSc (Medicine), Professor, Department of Therapy with Clinic, Institute of Medical Education, Head, Research Laboratory of Implantable Medical Devices and Biomaterials Almazov National Medical Research Centre, Professor, Performing Medical Work, Scientific and Clinical Center of Gastroenterology and Hepatology, Saint Petersburg State University, St Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2427-4148>, e-mail: esc_4@mail.ru;

Yana G. Toropova, PhD, DSc (Biology), Leading Researcher, Research Laboratory of Implantable Medical Devices and Biomaterials, Almazov National Medical Research Centre, Deputy Director for Research, Institute of Experimental Medicine, Head, Research Laboratory of Bioprosthesis and Cardioprotection, Professor, Department of Pathological Physiology, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, St Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1629-7868>, e-mail: yana.toropova@mail.ru;

Yuriy A. Skorik, PhD (Chemistry), Associate Professor; Leading Researcher, Research Laboratory of Implantable Medical Devices and Biomaterials, Almazov National Medical Research Centre, Head, Department of Pharmacokinetics and Intermolecular Interactions, Almazov National Medical Research Centre, Head, Laboratory of Natural Polymers, Branch of the Federal State Budgetary Institution St Petersburg Nuclear Physics Institute named after B. P. Konstantinov

of the National Research Center “Kurchatov Institute” — Institute of Macromolecular Compounds, St Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9731-6399>, e-mail: yury_skorik@mail.ru;

Konstantin A. Malyshkin, MD, PhD, Associate Professor, Department of Clinical Laboratory Medicine, Pavlov University, St Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9658-8712>, e-mail: malyshkin.konstantin@gmail.com;

Artem V. Gorbatykh, MD, PhD, Leading Researcher, Research Laboratory of Implantable Medical Devices and Biomaterials, Almazov National Medical Research Centre, St Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4017-4198>, e-mail: a.gorbatyh@mail.ru;

Mikhail M. Galagudza, MD, PhD, DSc (Medicine), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Institute of Experimental Medicine, Head, Department of Pathological Physiology, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, Chief Researcher, Institute for Analytical Instrumentation of the Russian Academy of Sciences, St Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5129-9944>, e-mail: galagoudza@mail.ru;

Alexandra O. Konradi, MD, PhD, DSc (Medicine), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director General for Research, Head, Research Department of Arterial Hypertension, Head, Department of Healthcare Management and Economics, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, St Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-169-7812>, e-mail: konradi@almazovcentre.ru;

Evgeny V. Shlyakhto, President of the Russian Society of Cardiology, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, DSc (Medicine), Professor, Director General, Almazov National Medical Research Centre, St Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2929-0980>, e-mail: shlyakhto_ev@almazovcentre.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК: 575:577.152.34



Генетические детерминанты ангиотензинпревращающего фермента: функциональность локусов как основа ассоциативных связей

Л. А. Камышникова, О. А. Ефремова, Ю. А. Гордиенко, Н. А. Рудых, А. В. Елыкова, А. В. Осипов, М. И. Чурносков
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Белгород, Россия

Контактная информация:

Камышникова Людмила Александровна,
ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»,
ул. Победы, д. 85, Белгород, Россия, 308015.
Тел.: +7 4722 30-12-11
E-mail: kamyshnikova@bsuedu.ru

Статья поступила в редакцию 04.04.25 и принята к печати 01.09.25.

Резюме

Актуальность. Одним из важнейших регуляторов артериального давления является ангиотензинпревращающий фермент (АПФ). Высокий уровень АПФ обуславливает повышенный риск развития артериальной гипертензии (АГ) и других заболеваний. Получены GWAS-данные о генетических детерминантах АПФ, однако лишь часть из них находится в гене (рядом с геном) *ACE*, а значительная часть расположена в других регионах генома. Понимание механизмов, лежащих в основе связи GWAS-значимых полиморфизмов с уровнем/активностью АПФ, позволит значительно расширить использование этих локусов в научных исследованиях при изучении генетических детерминант патологических состояний, связанных с повышенным уровнем артериального давления (АД), и создаст предпосылки для их внедрения в практическую медицину как генетических маркеров риска развития АГ и других заболеваний. **Цель исследования** — изучить функциональные эффекты однонуклеотидных полиморфных локусов (от англ. single nucleotide polymorphism, SNP), ассоциированных с уровнем/активностью АПФ по GWAS-данным. **Материалы и методы.** Мы оценили функциональные эффекты GWAS-значимых полиморфизмов, ассоциированных с уровнем/активностью АПФ, на основе анализа их эпигенетических влияний (база данных HaploReg v.4.2), связи с экспрессией (eQTL), альтернативным сплайсингом генов (sQTL) (использовалась база GTEx Portal V10), альтернативным полиаденилированием мРНК (aQTL) (использовалась база 3'aQTL-атлас), биологических путей и белковых взаимодействий (STRING, V12.0). **Результаты.** Среди 14 GWAS-значимых для уровня/активности АПФ полиморфных локусов, часть SNP ($n = 8$, rs116112765, rs4968782, rs3730025, rs4308, rs4343, rs4353, rs4362, rs4363) локализуется в регионе гена *ACE*, они функционально связаны с 16 генами (*ACE*, *TANC2*, *FTSJ3*, *PSMC5*, *KCNH6*, *DCAF7*, *CSH2*, *ACE3P*, *TCAM1P*, *SMARCD2*, *CYB561*, *PPIAP55*, *STRADA*, *EEF1DP7*, *TEX2*, *LIMD2*) и могут оказывать на ген *ACE* непосредственное эпигенетическое, eQTL, sQTL, aQTL влияние. Другая часть GWAS-значимых для уровня/активности АПФ SNP ($n = 6$, rs7626301, rs8176746, rs507666, rs115478735, rs495828, rs11603123) расположена вне региона гена *ACE* и проявляет свои функциональные эффекты по отношению к другим 16 генам (*HRG-AS1*, *HRG*,

LCNIP1, Y_RNA, ABO, ST3GAL4, KIRREL3, OBP2B, SURF6, SURF1, REXO4, DBH-AS1, MED22, DBH, MYMK, SLC2A6). Влияние этих локусов на уровень/активность АПФ, по-видимому, может реализовываться через белковые продукты, кодируемые этими генами, которые участвуют в таких значимых для уровня/активности АПФ биологических путях, как образование АПФ в эндотелиальных клетках легких и клетках крови (через активирующее действие гормонов щитовидной железы и кальция); образование эндотелиальных клеток, в которых синтезируется АПФ, в процессе ангиогенеза и регенерации эндотелия; поддержание жизнеспособности клеток — продуцентов АПФ за счет регуляции их митотического цикла; обеспечение стабильности АПФ посредством сialiрирования циркулирующего АПФ в плазме; деактивация АПФ за счет регуляции уровня альбумина, который инактивирует АПФ. **Заключение.** Предполагаемой медико-биологической основой, определяющей ассоциации GWAS-значимых для уровня/активности АПФ полиморфных локусов, может являться как их непосредственное эпигенетическое, eQTL, sQTL, aQTL влияние на данный ген (для SNP, расположенных в регионе гена *ACE*), так и биологические пути, в которые вовлечены белковые продукты, функционально связанные с этими локусами (для SNP, расположенных вне региона гена *ACE*).

Ключевые слова: ангиотензинпревращающий фермент, GWAS-данные, полиморфизмы гена *ACE*, экспрессия гена *ACE*, сплайсинг генов, полиаденилирование мРНК

Для цитирования: Камышникова Л. А., Ефремова О. А., Гордиенко Ю. А., Рудых Н. А., Елыкова А. В., Осипов А. В., Чурнос М. И. Генетические детерминанты ангиотензинпревращающего фермента: функциональность локусов как основа ассоциативных связей. Артериальная гипертензия. 2026;32(1):26–44. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2026-2504>. EDN: DGZVBB

Genetic determinants of angiotensin-converting enzyme: functionality of loci as a basis for associative links

L. A. Kamyshnikova, O. A. Efremova, Yu. A. Gordienko,
N. A. Rudyh, A. V. Elykova, A. V. Osipov, M. I. Churnosov
Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

Corresponding author:

Lyudmila A. Kamyshnikova,
Belgorod National Research University,
85 Pobedy str., Belgorod, 308015 Russia.
Phone: +7 4722 30-12-11
E-mail: kamyshnikova@bsuedu.ru

Submitted 4 April 2025;
Accepted 1 September 2025.

Abstract

Background. One of the most important regulators of blood pressure is angiotensin-converting enzyme (ACE). High levels of ACE cause an increased risk of arterial hypertension (HTN) and other diseases. GWAS data on genetic determinants of ACE were obtained, but only some of them are located in the gene (near the gene) *ACE*, and a significant part is located in other regions of the genome. Understanding the mechanisms underlying the association of GWAS-significant polymorphisms with the level/activity of ACE will significantly expand the use of these loci, both in scientific research in the study of genetic determinants of pathological conditions associated with elevated blood pressure, and will create the prerequisites for their introduction into practical medicine as genetic markers of the risk of HTN and other diseases. **Objective.** To study the functional effects of single nucleotide polymorphisms (SNPs) associated with the level/activity of ACE according to GWAS data. **Design and methods.** We assessed the functional effects of GWAS-significant polymorphisms associated with ACE level/activity based on the analysis of their epigenetic effects (HaploReg v.4.2 database), association with

expression (eQTL), alternative gene splicing (sQTL) (GTEx Portal database, — V10 was used), alternative mRNA polyadenylation (aQTL) (3'aQTL-atlas database was used), biological pathways and protein interactions (STRING, V12.0). **Results.** Among 14 GWAS-significant for ACE level/activity polymorphic loci, some SNPs ($n = 8$, rs116112765, rs4968782, rs3730025, rs4308, rs4343, rs4353, rs4362, rs4363) are localized in the *ACE* gene region, they are functionally associated with 16 genes (*ACE*, *TANC2*, *FTSJ3*, *PSMC5*, *KCNH6*, *DCAF7*, *CSH2*, *ACE3P*, *TCAMIP*, *SMARCD2*, *CYB56I*, *PPIAP55*, *STRADA*, *EEF1DP7*, *TEX2*, *LIMD2*) and can have direct epigenetic, eQTL, sQTL, aQTL influence on the *ACE* gene. Another part of GWAS-significant for ACE level/activity SNPs ($n = 6$, rs7626301, rs8176746, rs507666, rs115478735, rs495828, rs11603123) is located outside the *ACE* gene region and exhibits its functional effects in relation to other 16 genes (*HRG-AS1*, *HRG*, *LCNIP1*, *Y_RNA*, *ABO*, *ST3GAL4*, *KIRREL3*, *OBP2B*, *SURF6*, *SURF1*, *REXO4*, *DBH-AS1*, *MED22*, *DBH*, *MYMK*, *SLC2A6*). Apparently, these loci modulate the level/activity of ACE through protein products encoded by these genes, which participate in biological pathways significant for the level/activity of ACE as following: the formation of ACE in endothelial cells of the lungs and blood cells (through the activating effect of thyroid hormones and calcium); the formation of endothelial cells in which ACE is synthesized, in the process of angiogenesis and endothelial regeneration; maintaining the viability of ACE-producing cells, due to the regulation of their mitotic cycle; ensuring the stability of ACE, through sialylation of circulating ACE in plasma; deactivation of ACE, due to the regulation of the level of albumin, which inactivates ACE. **Conclusion.** The putative medical and biological basis determining the associations of GWAS-significant polymorphic loci for the level/activity of ACE may be both their direct epigenetic, eQTL, sQTL, aQTL influence on this gene (for SNPs located in the *ACE* gene region), and biological pathways involving protein products functionally associated with these loci (for SNPs located outside the *ACE* gene region).

Keywords: angiotensin-converting enzyme, GWAS data, *ACE* gene polymorphisms, gene expression, gene splicing, mRNA polyadenylation

For citation: Kamyshnikova LA, Efremova OA, Gordienko YuA, Rudyh NA, Elykova AV, Osipov AV, Churnosov MI. Genetic determinants of angiotensin-converting enzyme: functionality of loci as a basis for associative links. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2026;32(1):26–44. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2026-2504>. EDN: DGZVBB

Введение

Одной из важнейших гуморальных систем, регулирующих артериальное давление, является ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) [1]. Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) является одним из компонентов РААС, который, помимо производства ангиотензина II, может разрушать ряд сосудорасширяющих пептидов, включая ангиотензин (1–7), брадикинин и калликреин, играя центральную роль вазопрессорного фермента [2]. Высокий уровень АПФ обуславливает повышенный риск развития артериальной гипертензии (АГ), хронической сердечной недостаточности (ХСН), хронической болезни почек (ХБП), новой коронавирусной инфекции 2019 года (COVID-19), болезни Альцгеймера [1, 3–6].

Уровень АПФ зависит от целого ряда факторов, в том числе генетических. Так, в близнецовых исследованиях было продемонстрировано, что наследственные факторы определяют до 47% общей фенотипической изменчивости уровня/активности АПФ в сыворотке крови [7]. Имеется ряд полногеномных исследований (GWAS) генетических детерминант АПФ [8, 9]. Однако механизмы, лежащие в основе связи GWAS-значимых полиморфизмов

с уровнем/активностью АПФ, в значительной степени неизвестны. Понимание этих механизмов позволит значительно расширить использование GWAS-значимых для уровня АПФ локусов в научных исследованиях при изучении генетических детерминант патологических состояний, связанных с повышенным уровнем артериального давления (АД) (АГ, ишемической болезни сердца (ИБС), инсульта) и создаст предпосылки для их внедрения в практическую медицину как генетических маркеров риска развития АГ и других гипертензивных состояний.

Цель исследования — изучить функциональные эффекты полиморфных локусов, ассоциированных с уровнем/активностью АПФ по GWAS данным.

Материалы и методы

На основе анализа данных, представленных в каталоге GWAS, определен перечень полиморфизмов, ассоциированных с уровнем/активностью АПФ. Результаты детального анализа этих GWAS-значимых генетических детерминант представлены нами ранее [10]. В данной работе мы оценили функциональные эффекты этих GWAS-значимых

полиморфизмов для АПФ. Значимыми считали связи между однонуклеотидными полиморфными локусами (от англ. single nucleotide polymorphism, SNP) и уровнем/активностью АПФ при $p < 5 \times 10^{-8}$. Функциональные эффекты SNP оценивались на основе анализа их эпигенетических влияний, связи с экспрессией и альтернативным сплайсингом генов, альтернативным полиаденилированием мРНК. Эпигенетические эффекты оценивали с помощью базы данных Haplo Reg v.4.2 [11], которая содержит данные проектов Roadmap Epigenomics и ENCODE и позволяет оценить локализацию полиморфизмов в районе энхансеров/промоторов, активных энхансеров/промоторов, открытого хроматина (гиперчувствительность к ДНКазе 1), их связь с факторами транскрипции, регуляторными белками (<https://pubs.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>, дата доступа 03.02.2025). Связь полиморфизмов с экспрессией (eQTL) и альтернативным сплайсингом (sQTL) генов изучали с помощью портала Genotype-Tissue Expression (GTEx Portal V10) [12], содержащей экспериментальные данные международного коллектива, полученные на 17382 образцах из 54 тканей органов (<https://gtexportal.org/home/>, дата доступа 12.02.2025). Статистически значимыми считали показатели связи полиморфизмов с eQTL и sQTL при $p_{FDR} \leq 0,05$ (<https://gtexportal.org/home/methods>). Для анализа связи полиморфных локусов с альтернативным полиаденилированием (АПА) мРНК использовали 3'aQTL-атлас, содержащий данные о 1,49 миллионах SNP, связанных с АПА мРНК, полученных на основе 15201 образца РНК-секвенирования из 49 нормальных тканей человека (<https://wlcblcb.uit.edu/3aQTLatlas/>, дата доступа 14.02.2025) (использовались биологические материалы 838 человек из GTEx Portal V8; статистически значимыми считали показатели связи полиморфизмов с 3'aQTL при $p_{FDR} \leq 0,05$ [13]). Для изучения биологических путей и белковых взаимодействий, через которые реализуются эффекты генов, с которыми функционально связаны GWAS-значимые генетические детерминанты, использовалась база STRING (V12.0), интегрирующая более 30 различных международных баз по функциональной геномике (статистически значимыми считали показатели связи белков (генов) с определенными биологическими путями при $p_{FDR} \leq 0,05$) (<https://string-db.org/>, дата доступа 14.02.2025) [14].

Результаты и их обсуждение

Метаболизм АПФ

АПФ — это фермент группы дипептидаз, который представляет собой дипептидилкарбоксипептидазу цинка. Его основным эффектом является гидролиз декапептида — ангиотензина I (или Ang

1–10) в активный октапептид — ангиотензин II (или Ang 1–8). Гликопротеин АПФ связан с клеточной мембраной сосудистых эндотелиальных клеток легких (наиболее активен), а также проксимальных почечных канальцев, нейроэпителиальных и эпителиальных клеток и клеток иммунной системы (макрофаги, дендритные клетки) [15]. Активность фермента зависит от присутствия хлорид-ионов, при этом он ингибируется такими хелатирующими агентами, как тяжелые металлы, сульфгидрильные соединения и некоторые пептиды [16].

Помимо мембраносвязанных форм АПФ, кровь и другие биологические жидкости содержат различное количество циркулирующего АПФ. Циркулирующий АПФ попадает в кровоток, в результате отщепления ферментами гидролазами [17], мембраносвязанного АПФ из эндотелия легких [16]. Важно, что АПФ подвергается гликозилированию и сиапированию. Циркулирующий АПФ в плазме крови человека содержит в три раза больше сиаловых кислот, чем мембраносвязанный АПФ легких [18]. Изучение роли гликозилирования показало, что гликаны АПФ не оказывают существенного влияния на структурные и биологические свойства белка, но они могут играть функциональную роль во внутриклеточном нацеливании как циркулирующих, так и мембраносвязанных изоформ АПФ, а также для защиты растворимой циркулирующей формы АПФ плазмы от печеночных лектинов и поддержания ее гидрорастворимости [19]. Степень и структура гликозилирования могут отличаться у белков, синтезируемых в разных тканях. Например, АПФ, продуцируемые легочной тканью, а также измененными макрофагами при болезни Гоше или саркоидными гранулемами при саркоидозе, различаются характером гликозилирования [20].

Также было обнаружено, что другие органы, такие как висцеральная и подкожная жировая ткань, кишечник, поджелудочная железа, щитовидная железа (ЩЖ), почки, сердце, головной мозг, семенники, предстательная железа, имеют уровни экспрессии АПФ, сравнимые с таковыми в легких [21]. Информация об органах и тканях человека, в которых продуцируется АПФ, представлена на рисунке 1. Открытие тканевого АПФ изменило представления о патофизиологии многих заболеваний. В частности, оказалось, что в развитии АГ, диабетической нефропатии, острой и хронической болезни почек большее значение имеет почечный АПФ, чем циркулирующий [21]. Однако в настоящее время на GWAS-значимом уровне исследованы только генетические детерминанты циркулирующего АПФ в крови и спинномозговой жидкости.

Экспрессия АПФ регулируется не только пассивно, количеством эндотелиальных клеток,

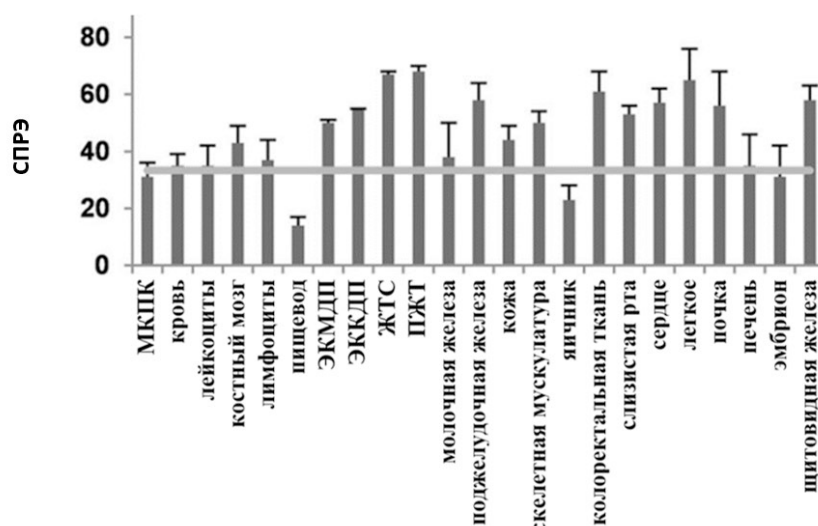


Рисунок 1. Информация об органах и тканях человека, в которых продуцируется ангиотензинпревращающий фермент [21]

Примечание: ЖТС — жировая ткань сальника; МКПК — мононуклеарные клетки периферической крови; ПЖТ — подкожная жировая ткань; СПРЭ — средний процентильный ранг экспрессии (MCR) по всем наборам данных (среднее значение $\pm$ стандартная ошибка среднего); ЭКМДП — эпителиальные клетки мелких дыхательных путей; ЭКВДП — эпителиальные клетки крупных дыхательных путей.

но и функцией эндотелия. Биохимическая среда регулирует ферментативную активность АПФ путем воздействия на регулирующие белки и на клетки, способные экспрессировать АПФ. Экспрессия АПФ ингибируется оксидом азота (NO) [15]. Сывороточный альбумин почти полностью ингибирует активность циркулирующего АПФ при его физиологических концентрациях [22]. Соответственно, в крови, где высокая концентрация альбумина, активность АПФ будет минимальна, а в тканях, где концентрация альбумина низкая, АПФ активен. Следует отме-

тить, что АПФ, который продуцируется в высокой концентрации в семенниках, по данным литературы, не оказывает сосудистых реакций и не способствует развитию АГ [23].

На экспрессию АПФ сосудистым эндотелием влияет широкий спектр стимулов. Показано, что клетки сосудистого эндотелия увеличивают экспрессию АПФ в ответ на стероиды, гормоны ЩЖ, внутриклеточный кальций, внутриклеточный циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) (табл. 1) [17].

Таблица 1

ОБРАЗОВАНИЕ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА И РЕГУЛЯЦИЯ ЕГО СИНТЕЗА И АКТИВНОСТИ

Органы, в которых образуется АПФ	Регуляция синтеза/активности АПФ
Растворимый АПФ: легкие (75 % растворимого АПФ), сердце	– Эндотелиальные клетки легких увеличивают образование АПФ в ответ на стероиды, гормоны щитовидной железы, внутриклеточный кальций, внутриклеточный цАМФ [17]
Тканевой АПФ: висцеральная и подкожная жировая ткань, кишечник, поджелудочная железа, щитовидная железа, почки, сердце [21], клетки крови (макрофаги, лейкоциты, лимфоциты) [15, 21]	– Активность фермента зависит от присутствия хлорид-ионов, при этом он ингибируется такими хелатирующими агентами, как тяжелые металлы, сульфгидрильные соединения и некоторые пептиды [16] – Образование АПФ ингибируется оксидом азота (NO) [17] – Сиалирование АПФ обеспечивает большую стабильность циркулирующего АПФ в плазме [18], простате [24] – Сывороточный альбумин ингибирует активность циркулирующего АПФ при его физиологических концентрациях [22]. Соответственно, активность АПФ локализована в различных тканях, где концентрация альбумина низкая

Примечание: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; цАМФ — циклический аденозинмонофосфат.

Полиморфные локусы, ассоциированные с уровнем/активностью АПФ по данным GWAS

В каталоге GWAS на настоящий момент времени представлены данные 7 исследований, в результате которых выявлено 14 SNP, ассоциированных с уровнем/активностью АПФ (табл. 2) [8, 9, 25–29]. Они расположены в 4 участках генома: 3q27.3 (rs7626301): 9q34.2 (rs8176746, rs507666, rs115478735, rs495828); 11q24.2 (rs11603123); 17q23.3 (rs116112765, rs4968782, rs3730025, rs4308, rs4343, rs4353, rs4362, rs4363). Большинство GWAS-значимых SNP находятся в 2 регионах генома 9q34.2 (4 SNP) и 17q23.3 (8 SNP). В регионе гена *ACE* находится 8 полиморфизмов, а значительная часть локусов (6 из 14) находится в других регионах и даже в других хромосомах. По данным литературы, лишь один локус (rs4353 гена *ACE*) на GWAS уровне показал значимые ассоциации в двух исследованиях [9, 25].

Следует отметить, что с высоким уровнем/активностью АПФ в организме ассоциированы следующие аллельные варианты: С rs7626301 *HRG-AS1/HRG*, Т rs8176746 *ABO*, G rs507666 *ABO*, А rs115478735 *ABO*, А rs11603123 *ST3GAL4/IRREL3*, С rs116112765 *TANC2*, А rs3730025 *ACE*, G rs4308 *ACE*, G rs4363 *ACE*, Т rs4362 *ACE*, А rs495828

ABO/Y_RNA, G rs4343 *ACE*, G rs4968782 *CYB561/PPIAP55* [8, 9, 25–29]. По полиморфизму rs4353 *ACE* имеются противоречивые данные, поскольку в исследовании М. Pietzner с соавторами (2021) [9] аллель А являлся маркером высокого уровня АПФ, а в работе В. Caron с соавторами (2022) [25] этот же аллель был ассоциирован с низким уровнем АПФ.

Прогнозируемая функциональность локусов, влияющих на активность/уровень АПФ

При оценке функциональных эффектов GWAS значимых для АПФ локусов нами рассматривались их эпигенетические эффекты, связь с экспрессией и альтернативным сплайсингом генов, альтернативным полиаденилированием мРНК. Мы изучали функциональные эффекты в органах и тканях, где, по данным литературы [21], идет образование и выявлена наибольшая концентрация АПФ: легкие, сердце, поджелудочная железа, ЩЖ, почки, головной мозг, кишечник, висцеральная и подкожная жировая ткань.

Анализ эпигенетических эффектов

Рассматриваемые нами 14 локусов могут оказывать эпигенетические эффекты на 10 рядом расположенных генов: *ACE* (6 SNP: rs3730025,

Таблица 2

ПОЛИМОРФНЫЕ ЛОКУСЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С УРОВНЕМ/АКТИВНОСТЬЮ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА ПО ДАННЫМ GWAS

Локус	Ген	Полиморфизм (ЕА); хромосома: позиция (GRCh38); локализация; частота ЕА*	Признак	Beta, р-значение
3q27.3	<i>HRG-AS1, HRG</i>	rs7626301 (С); 3:186676096; интрон; 0,472/0,658/0,848	Уровень АПФ	$\beta = 0,22$, $p = 3 \times 10^{-31}$ [26]
9q34.2	<i>ABO</i>	rs8176746 (Т) 9:133255935; экзон (p.Leu265Met); 0,077/0,159/0,189	Уровень АПФ	$\beta = 0,37$, $p = 4 \times 10^{-43}$ [9]
		rs507666 (А) 9:133273983; интрон; 0,201/0,107/0,241	Уровень АПФ	$\beta = -0,37$, $p = 9 \times 10^{-38}$ [26]
		rs115478735(А) 9:133274295; интрон; 0,887/0,993/1,000	Уровень АПФ	$\beta = 0,43$, $p = 1 \times 10^{-146}$ [5]
	<i>ABO, Y_RNA</i>	rs495828 (А) 9:133279294; 4,2кб 5' гена <i>ABO</i> ; 0,215/0,132/0,161	Активность АПФ	$\beta = 4,9$, $p = 3 \times 10^{-8}$ [8]
11q24.2	<i>ST3GAL4, KIRREL3</i>	rs11603123 (А) 11:126435600; интрон; 0,031/0,006/0,000	Уровень АПФ	$\beta = 0,33$, $p = 2 \times 10^{-16}$ [9]

Локус	Ген	Полиморфизм (ЕА); хромосома: позиция (GRCh38); локализация; частота ЕА*	Признак	Beta, p-значение
17q23.3	TANC2	rs116112765 (T) 17:63422371; 3'-UTR гена <i>TANC2</i> ; 0,016/0,018/0,000	Уровень АПФ	$\beta = -1,09$, $p = 1 \times 10^{-57}$ [26]
	CYB561, PPIAP55, ACE	rs4968782 (G) 17:63471115; 5,9кб 5' гена <i>ACE</i> , 0,479/0,900/0,880	Уровень АПФ в СМЖ	$\beta > 0$, $p = 4 \times 10^{-12}$ [27]
			Уровень АПФ в плазме	$\beta > 0$, $p = 8 \times 10^{-16}$ [27]
	ACE	rs3730025 (A) 17:63480412; экзон (p.Tyr244Ser); 0,986/0,997/0,999	Уровень АПФ	$\beta = 1,42$, $p = 2 \times 10^{-131}$ [9]
		rs4308 (G) 17:63482264; интрон; 0,616/0,906/0,685	Уровень АПФ	$\beta > 0$, $p = 4 \times 10^{-8}$ [28]
		rs4343 (G) 17:63488670; экзон (синонимичный вариант) 0,533/0,248/0,347	Активность АПФ	$\beta = 16,2$, $p = 3 \times 10^{-25}$ [8]
		rs4353 (A) 17:63493061; интрон, 0,544/0,614/0,375	Уровень АПФ	$\beta = 0,7$, $p = 2 \times 10^{-746}$ [9]
				$\beta = -0,23$, $p = 6 \times 10^{-26}$ [25]
		rs4362 (C) 17:63496400; экзон (p.Phe1129Leu); 0,470/0,576/0,593	Уровень АПФ	$\beta = -0,64$, $p = 2 \times 10^{-26}$ [29]
		rs4363 (G) 17:63497131; интрон; 0,529/0,434/0,411	Уровень АПФ	$\beta = 0,59$, $p = 2 \times 10^{-257}$ [26]

Примечание: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; ЕА — эффекторный аллель; * — частота ЕА среди европейцев/африканцев/азиатов (данные <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>).

rs4308, rs4343, rs4353, rs4362, rs4363), *ABO* (4 SNP: rs8176746, rs507666, rs115478735, rs495828), *Y_RNA* (rs495828), *HRG-AS1 / HRG* (rs7626301), *ST3GAL4/IRREL3* (rs11603123), *TANC2* (rs116112765), *CYB561/PPIAP55* (rs4968782).

Все 14 изучаемых локусов являются функционально активными и проявляют различные эпигенетические эффекты (табл. 2). При этом 85,7% (12/14) локусов находятся в регионе энхансеров; 85,7% (12/14) — активных энхансеров; 35,7% (5/14) — промоторов; 42,9% (6/14) — активных промоторов; 7,1% (1/14) — открытого хроматина; 14,3% (2/14) — сайтов связывания с регуляторными белками; 78,6% (11/14) — участках взаимодействий с транскрипционными факторами.

В результате детального анализа эпигенетических эффектов рассматриваемых локусов в органах и тканях, где синтезируется АПФ (легкие, сердце, поджелудочная железа, головной мозг, кишечник, висцеральная и подкожная жировая ткань (почки и щитовидная железа не представлены в Naploreg)), было выявлено следующее.

Во-первых, в легких, органе, в котором преимущественно синтезируется циркулирующий АПФ, 11 SNP проявляют выраженную функциональную активность по отношению к 5 генам (*ABO*, *ST3GAL4/KIRREL3*, *TANC2*, *ACE*; локализуются в области энхансеров/промоторов, активных энхансеров/промоторов). В сердце 8 SNP являются функционально активными по отношению к 4 генам (*ABO*, *ST3GAL4/KIRREL3*, *ACE*; 7 локусов находятся в регионе энхансеров, 8 — активных энхансеров, 2 — промоторов). В поджелудочной железе 6 SNP являются функционально активными по отношению к 2 генам (*ABO*, *ACE*; 6 локусов находятся в регионе энхансеров, 2 — в регионе промоторов). В кишечнике 10 SNP являются функционально активными по отношению к 6 генам (*ABO*, *Y_RNA*, *ST3GAL4/KIRREL3*, *TANC2*, *ACE*; 9 локусов находятся в регионе энхансеров, 4 — в области активных энхансеров, 5 — в области промоторов, 6 — в области активных промоторов). В жировой ткани 4 SNP являются функционально активными по отношению к 4 генам (*ABO*, *ST3GAL4/KIRREL3*, *ACE*; 4 локуса находятся в регионе энхансеров).

серов, 2 — в области активных энхансеров, 2 — в области промоторов, 2 — в области активных промоторов) (табл. 3).

Во-вторых, наибольшую функциональную активность проявляют 2 SNP (rs507666 и rs115478735; локализуются в области энхансеров/промоторов, активных энхансеров/промоторов) во всех тканях, где синтезируется АПФ (легкие, сердце, поджелу-

дочная железа, кишечник, жировая ткань) (табл. 3).

В-третьих, 11 из 14 SNP, отвечающих за активность/уровень АПФ, влияют на аффинность ДНК к 33 факторам транскрипции (ФТ) (LXR, Maf, RXRA, T3P, p300, EWSR1-FLI1, EBF, Rad21, Tel2, Gfi1, Irf, Foxa, Foxc1, Nkx6, PLZF, Pou3f4, RORalpha1, ZID, CTCF, Nanog, Zbtb3, Ehf, Elf3, Ets, TR4, GR, TATA, YY1, Mrg, Tgfi1, RBP-Jkappa,

Таблица 3

ПРЕДПОЛАГАЕМЫЙ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ, ОТВЕЧАЮЩИХ ЗА АКТИВНОСТЬ/УРОВЕНЬ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА (ДАННЫЕ IN SILICO HARPOREG)

Лocus	Ген	SNP (Ref>Alt) Хромосома: локализация	Легкие	Сердце	Поджелу- дочная железа	Кишечник	Жировая ткань	Факторы транскрипции	Регуля- торные белки
3q27.3	HRG-AS1/ HRG	rs7626301 (T>C) 3:186676096						LXR (+), Maf (+), RXRA (+), T3P (+), p300 (+)	
9q34.2	ABO	rs8176746 (G>T) 9:133255935	Enh	Enh, EnhA	Enh	Enh, Pro, EnhA, ProA		EBF (+), Rad21 (+), Tel2 (+)	
		rs507666 (G>A) 9:133273983	Enh, EnhA	Enh, Pro, EnhA	Enh, Pro, DNase	Enh, Pro, EnhA, ProA, DNase	Enh, Pro, EnhA		
		rs115478735 (A>T) 9:133274295	Enh, Pro, EnhA	Enh, Pro, EnhA	Enh, Pro	Enh, Pro, EnhA, ProA	Enh, Pro, EnhA, ProA	Gfi1 (+), Irf (-)	
	ABO / Y_RNA	rs495828 (G>T) 9:133279294				Enh, Pro, EnhA, ProA		Foxa (-), Foxc1 (+), Nkx6 (-), PLZF (+), Pou3f4 (-), RORalpha1(-)	
11q24.2	ST3GAL4/ KIRREL3	rs11603123 (G>A) 11:126435600	Enh, EnhA	Enh, EnhA		Enh	Enh	EWSR1-FLI1 (-)	
17q23.3	TANC2	rs116112765 (C>T) 17:63422371	Enh, EnhA			Enh			
	CYB561 / PPIAP55	rs4968782 (C>T) 17:63471115						EBF (-), ZID (+)	
	ACE	rs3730025 (A>G) 17:63480412	Enh, Pro, EnhA		Enh	Enh, Pro, ProA	Enh, ProA		
		rs4308 (A>G) 17:63482264	Enh, EnhA	Enh, EnhA				CTCF (+), Nanog (-), Rad21 (+), Zbtb3 (-)	
		rs4343 (G>A) 17:63488670	Enh, EnhA			ProA		Ehf (+), Elf3(-), Ets (-), TR4(+)	SRF
		rs4353 (A>G)* 17:63493061	Enh, EnhA	EnhA	Enh			GR (+), PLZF (+), TATA (+), YY1 (+)	GR
		rs4362 (T>C) 17:63496400	Enh, EnhA	Enh, EnhA	Enh	Enh		Mrg (+), Tgfi1 (+)	
		rs4363 (G>A) 17:63497131	Enh, EnhA	Enh, EnhA		Enh		RBP-Jkappa (-), Sin3Ak-20 (+)	

Примечание: Enh — энхансер; EnhA — активный энхансер; Pro — промотор; ProA — активный промотор; DNase — ДНКаза 1. Жирным шрифтом выделены аллели, повышающие активность/уровень АПФ, * по rs4353 разнонаправленные данные. (+) повышает аффинность, (-) понижает аффинность. Почки и щитовидная железа не представлены в Harporeg.

Sin3Ak-20). При этом 2 полиморфизма влияют на аффинность ДНК к наибольшему количеству ФТ: rs495828 *ABO* / *Y_RNA* (6 ФТ: Foxa, Foxc1, Nkx6, PLZF, Pou3f4, RORalpha1) и rs7626301 *HRG-AS1* / *HRG* (5 ФТ: LXR, Maf, RXRA, T3P, p300). Аллельные варианты локусов, которые детерминируют высокую продукцию/активность АПФ, ассоциированы с более высокой аффинностью ДНК к 18 ФТ (LXR, Maf, RXRA, T3P, p300, EBF, Tel2, Gfi1, Foxc1, PLZF, ZID, CTCF, Rad21, Ehf, TR4, Mrg, Tgif1, Sin3Ak-20) и с низкой аффинностью ДНК к 12 ФТ (Irf, Foxa, Nkx6, Pou3f4, RORalpha1, EWSR1-FLI1, EBF, Nanog, Zbtb3, Elf3, Ets, RBP-Жкаппа).

В-четвертых, два полиморфизма из 14 изученных локусов влияют на связывание ДНК с регуляторными белками SRF (rs4343) и GR (rs4353).

Таким образом, можно отметить, что все изученные нами полиморфизмы являются функционально значимыми (локализуются в регионах энхансеров, промоторов, активных энхансеров, активных промоторов, влияют на взаимодействие ДНК с 33 ФТ и 2 белками регуляторами) по отношению к рядом расположенным 10 генам (*ACE*, *ABO*, *Y_RNA*, *HRG-AS1* / *HRG*, *ST3GAL4* / *KIRREL3*, *TANC2*, *CYB561* / *PPIAP55*) в органах и тканях, в которых продуцируется АПФ, и соответственно, этот механизм может иметь большое значение в детерминации продукции АПФ.

Связь с экспрессией генов (eQTL)

В таблице 4 представлены результаты проведенного анализа связи с экспрессией генов 14 SNP, ассоциированных с активностью/уровнем АПФ на GWAS-значимом уровне (данные *in silico* GTE x portal). Следует отметить, что 1 изученный locus (rs116112765) не был представлен в базе GTE x portal. Таким образом, нами проанализированы eQTL эффекты 13 локусов.

Установлено, что во-первых, все представленные в базе GTE x portal полиморфизмы (13 SNP, 100%) значимо связаны с экспрессией (eQTL) 27 генов в организме в целом (*HRG*, *ABO*, *OBP2B*, *SURF6*, *SURF1*, *REXO4*, *DBH-AS1*, *MED22*, *ST3GAL4*, *ACE*, *FTSJ3*, *KCNH6*, *DCAF7*, *CSH2*, *ACE3P*, *PSMC5*, *TCAM1P*, *CYB561*, *STRADA*, *SMARCD2*, *LCN1P1*, *DBH*, *MYMK*, *SLC2A6*, *EEF1DP7*, *TEX2*, *LIMD2*) и в органах, где образуется АПФ: в легких (10 SNP, 76,9%; 7 генов — *ABO*, *SURF1*, *KCNH6*, *ACE*, *FTSJ3*, *DCAF7*, *PSMC5*), сердце (10 SNP, 76,9%; 5 генов — *ABO*, *SURF1*, *OBP2B*, *FTSJ3*, *ACE*), почках (2 SNP, 15,4%; 1 ген — *ACE*), поджелудочной железе (10 SNP, 76,9%; 3 гена — *ABO*, *FTSJ3*, *LIMD2*), ЩЖ (10 SNP, 76,9%; 8 генов — *ABO*, *FTSJ3*, *ACE*, *TCAM1P*, *KCNH6*, *SURF1*, *LCN1P1*, *TEX2*), кишечнике (10 SNP, 76,9%; 8 генов — *ABO*, *SURF1*, *ACE*,

FTSJ3, *PSMC5*, *KCNH6*, *DCAF7*, *SURF6*), жировой ткани (11, 84,6%; 7 генов — *ABO*, *SURF1*, *ST3GAL4*, *PSMC5*, *TCAM1P*, *FTSJ3*, *ACE*).

Во-вторых, подавляющее большинство полиморфизмов (10/13, 76,9%) имели наибольшее eQTL значение и были ассоциированы с экспрессией наибольшего числа генов в организме в целом: rs4343 (11 генов), rs4363 (11 генов), rs4362 (10 генов), rs4308 (9 генов), rs4353 (9 генов), rs8176746 (8 генов), rs4968782 (8 генов), rs115478735 (7 генов), rs507666 (5 генов), rs495828 (4 гена). Для органов, где синтезируется АПФ, наиболее eQTL значимы 2 SNP (rs4968782 и rs4308), которые ассоциированы с экспрессией 6 генов каждый, во всех органах, где синтезируется АПФ (легкие, сердце, почки, поджелудочная железа, ЩЖ, кишечник, жировая ткань).

В-третьих, лишь 6 полиморфизмов (rs3730025, rs4308, rs4343 rs4353, rs4362, rs4363) связаны непосредственно с экспрессией *ACE*, тогда как остальные 7 GWAS-значимых SNP были ассоциированы с транскрипцией других различных 26 генов.

Таким образом, можно отметить, что все 13 представленных в базе GTE x portal полиморфных локусов связаны с экспрессией 27 генов как в организме в целом (*HRG*, *ABO*, *OBP2B*, *SURF6*, *SURF1*, *REXO4*, *DBH-AS1*, *MED22*, *ST3GAL4*, *ACE*, *FTSJ3*, *KCNH6*, *DCAF7*, *CSH2*, *ACE3P*, *PSMC5*, *TCAM1P*, *CYB561*, *STRADA*, *SMARCD2*, *LCN1P1*, *DBH*, *MYMK*, *SLC2A6*, *EEF1DP7*, *TEX2*, *LIMD2*), так и в органах, где синтезируется АПФ (легкие, сердце, почки, поджелудочная железа, ЩЖ, кишечник, жировая ткань). При этом только 6 из них оказывают непосредственное влияние на экспрессию *ACE*, а 7 других локусов влияют на транскрипцию 26 других различных генов.

Связь со сплайсингом генов (sQTL)

Проведенный анализ связи с альтернативным сплайсингом генов 13 SNP, представленных в базе GTE x portal, показал следующее (табл. 4).

Во-первых, подавляющее большинство изученных полиморфизмов (10/13, 76,9%) значимо связаны с альтернативным сплайсингом (sQTL) 9 генов как в организме в целом (*ABO*, *LCN1P1*, *SURF1*, *ACE*, *ACE3P*, *TCAM1P*, *SMARCD2*, *FTSJ3*, *KCNH6*), так и в органах и тканях, где образуется АПФ: в легких (9 SNP, 69,2%; 2 гена — *ABO*, *ACE*), почках (3 SNP, 23,1%; 1 ген — *ABO*), поджелудочной железе (3 SNP, 23,1%; 1 ген — *ABO*), ЩЖ (8 SNP, 61,5%; 2 гена — *ABO*, *ACE*), кишечнике (4 SNP, 30,8%; 1 ген — *ABO*), жировой ткани (7 SNP, 53,8%; 1 ген — *ABO*, *LCN1P1*, *SURF1*, *ACE*, *SMARCD2*).

Во-вторых, наибольшее sQTL значение имели девять полиморфизмов (9/13, 69,2%), которые были ассоциированы с альтернативным сплайсингом наи-

Таблица 4

**АССОЦИАЦИИ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ, СВЯЗАННЫХ
С АКТИВНОСТЬЮ/УРОВНЕМ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА,
С ЭКСПРЕССИЕЙ (eQTL), АЛЬТЕРНАТИВНЫМ СПЛАЙСИНГОМ (sQTL) И АЛЬТЕРНАТИВНЫМ
ПОЛИАДЕНИЛИРОВАНИЕМ (aQTL) В ОРГАНИЗМЕ В ЦЕЛОМ И В ОРГАНАХ,
В КОТОРЫХ ОБРАЗУЕТСЯ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩИЙ ФЕРМЕНТ
(ДАННЫЕ IN SILICO GTE X PORTAL И 3'aQTL-ATLAS)**

sNP Хромосома: локализация	Во всем организме	Легкие	Сердце	Почки	Поджелу- дочная железа	Щитовидная железа	Кишечник	Жировая ткань
rs7626301 3:186676096	eQTL: <i>HRG</i>							
rs8176746 9:133255935	eQTL: <i>ABO, OBP2B, SURF6, SURF1, REXO4, MED22, MYMK, DBH</i> sQTL: <i>ABO, LCN1P1</i> 3aQTL: <i>ABO</i>	eQTL: <i>ABO, SURF1</i> sQTL: <i>ABO</i>	eQTL: <i>ABO, SURF1, OBP2B</i>		eQTL: <i>ABO</i>	eQTL: <i>ABO, SURF1</i> sQTL: <i>ABO</i> aQTL: <i>ABO</i>	sQTL: <i>ABO, SURF6</i> sQTL: <i>ABO</i> aQTL: <i>ABO</i>	eQTL: <i>ABO, SURF1</i> sQTL: <i>ABO, LCN1P1</i>
rs507666 9:133273983	eQTL: <i>ABO, SURF1, REXO4, MED22, SLC2A6</i> sQTL: <i>ABO, LCN1P1, SURF1</i> 3aQTL: <i>ABO, SURF6</i>	eQTL: <i>ABO, SURF1</i> sQTL: <i>ABO</i>	eQTL: <i>ABO, SURF1</i>	sQTL: <i>ABO</i> 3aQTL: <i>ABO</i>	eQTL: <i>ABO</i> sQTL: <i>ABO</i>	eQTL: <i>ABO</i> sQTL: <i>ABO, SURF1</i> 3aQTL: <i>ABO, SURF6</i>	eQTL: <i>ABO, SURF1</i> sQTL: <i>ABO</i> 3aQTL: <i>SURF6</i>	eQTL: <i>ABO, SURF1</i> sQTL: <i>ABO, LCN1P1, SURF1</i>
rs115478735 9:133274295	eQTL: <i>ABO, SURF1, REXO4, MED22, SURF6, LCN1P1, SLC2A6</i> sQTL: <i>ABO, LCN1P1, SURF1</i> 3aQTL: <i>ABO, DBH-AS1, SURF6</i>	eQTL: <i>ABO, SURF1</i> sQTL: <i>ABO</i>	eQTL: <i>ABO, SURF1</i>	sQTL: <i>ABO</i> aQTL: <i>ABO</i>	eQTL: <i>ABO</i> sQTL: <i>ABO</i> aQTL: <i>DBH-AS1</i>	eQTL: <i>SURF1, LCN1P1</i> sQTL: <i>ABO, SURF1</i> aQTL: <i>ABO, SURF6</i>	eQTL: <i>SURF1, ABO</i> sQTL: <i>ABO</i>	eQTL: <i>ABO, SURF1</i> sQTL: <i>ABO, LCN1P1</i>
rs495828 9:133279294	eQTL: <i>ABO, SURF1, SLC2A6, REXO4</i> sQTL: <i>ABO, SURF1, LCN1P1</i> 3aQTL: <i>ABO</i>	eQTL: <i>ABO, SURF1</i> sQTL: <i>ABO</i>	eQTL: <i>ABO, SURF1</i>	sQTL: <i>ABO</i> aQTL: <i>ABO</i>	eQTL: <i>ABO</i> sQTL: <i>ABO</i>	eQTL: <i>SURF1</i> sQTL: <i>ABO</i> aQTL: <i>ABO</i>	eQTL: <i>ABO, SURF1</i> sQTL: <i>ABO</i>	eQTL: <i>ABO, SURF1</i> sQTL: <i>ABO, LCN1P1, SURF1</i>
rs11603123 11:126435600	eQTL: <i>ST3GAL4</i>							eQTL: <i>ST3GAL4</i>
rs4968782 17:63471115	eQTL: <i>ACE, FTSJ3, PSMC5, KCNH6, DCAF7, CSH2, ACE3P, TCAM1P</i> sQTL: <i>ACE, ACE3P, TCAM1P, SMARCD2</i>	eQTL: <i>KCNH6, ACE, DCAF7, FTSJ3, PSMC5</i>	eQTL: <i>FTSJ3</i>	eQTL: <i>ACE</i>	eQTL: <i>FTSJ3</i>	eQTL: <i>FTSJ3</i>	eQTL: <i>ACE, FTSJ3, PSMC5</i>	eQTL: <i>ACE, PSMC5, TCAM1P</i>
rs3730025 17:63480412	eQTL: <i>TANC2</i>							
rs4308 17:63482264	eQTL: <i>KCNH6, ACE, DCAF7, FTSJ3, PSMC5, CSH2, ACE3P, TCAM1P, CYB561</i> sQTL: <i>ACE, ACE3P, TCAM1P, SMARCD2</i>	eQTL: <i>KCNH6, ACE, DCAF7, FTSJ3</i> sQTL: <i>ACE</i>	eQTL: <i>FTSJ3, ACE</i>	eQTL: <i>ACE</i>	eQTL: <i>FTSJ3</i>	eQTL: <i>FTSJ3</i>	eQTL: <i>KCNH6, ACE, FTSJ3, PSMC5</i>	eQTL: <i>ACE, FTSJ3, TCAM1P</i>
rs4343 17:63488670	eQTL: <i>KCNH6, ACE, DCAF7, FTSJ3, PSMC5, CSH2, ACE3P, TCAM1P, CYB561, LIMD2, TEX2</i> sQTL: <i>ACE, ACE3P, TCAM1P, SMARCD2, KCNH6, FTSJ3</i>	eQTL: <i>KCNH6, ACE, DCAF7, FTSJ3</i> sQTL: <i>ACE</i>	eQTL: <i>FTSJ3, ACE</i>		eQTL: <i>FTSJ3</i>	eQTL: <i>FTSJ3, KCNH6, ACE, TCAM1P, TEX2</i> sQTL: <i>ACE</i>	eQTL: <i>ACE, FTSJ3, PSMC5</i>	eQTL: <i>ACE, FTSJ3</i>

SNP Хромосома: локализация	Во всем организме	Легкие	Сердце	Почки	Поджелу- дочная железа	Щитовидная железа	Кишечник	Жировая ткань
rs4353 17:63493061	eQTL: <i>ACE</i> , <i>FTSJ3</i> , <i>PSMC5</i> , <i>CYB561</i> , <i>TCAM1P</i> , <i>DCAF7</i> , <i>CSH2</i> , <i>ACE3P</i> , <i>KCNH6</i> sQTL: <i>ACE</i> , <i>ACE3P</i> , <i>TCAM1P</i> , <i>FTSJ3</i> <i>KCNH6</i> , <i>SMARCD2</i>	eQTL: <i>KCNH6</i> , <i>ACE</i> , <i>DCAF7</i> , <i>FTSJ3</i> sQTL: <i>ACE</i>	eQTL: <i>FTSJ3</i> , <i>ACE</i>		eQTL: <i>FTSJ3</i>	eQTL: <i>FTSJ3</i> , <i>TCAM1P</i> , <i>ACE</i> , <i>KCNH6</i> sQTL: <i>ACE</i>	eQTL: <i>FTSJ3</i> , <i>ACE</i> , <i>PSMC5</i>	eQTL: <i>ACE</i> , <i>FTSJ3</i> sQTL: <i>ACE</i>
rs4362 17:63496400	eQTL: <i>ACE</i> , <i>FTSJ3</i> , <i>TRADA</i> , <i>PSMC5</i> , <i>KCNH6</i> , <i>DCAF7</i> , <i>ACE3P</i> , <i>TCAM1P</i> , <i>CSH2</i> , <i>LIMD2</i> sQTL: <i>ACE</i> , <i>ACE3P</i> , <i>TCAM1P</i> , <i>FTSJ3</i> , <i>SMARCD2</i>	eQTL: <i>KCNH6</i> , <i>ACE</i> , <i>DCAF7</i> , <i>FTSJ3</i> sQTL: <i>ACE</i>	eQTL: <i>FTSJ3</i> , <i>ACE</i>		eQTL: <i>FTSJ3</i> , <i>LIMD2</i>	eQTL: <i>FTSJ3</i> , <i>TCAM1P</i> , <i>KCNH6</i> sQTL: <i>ACE</i>	eQTL: <i>KCNH6</i> , <i>ACE</i> , <i>DCAF7</i> , <i>FTSJ3</i>	eQTL: <i>ACE</i> , <i>FTSJ3</i> sQTL: <i>ACE</i> , <i>SMARCD2</i>
rs4363 17:63497131	eQTL: <i>KCNH6</i> , <i>ACE</i> , <i>DCAF7</i> , <i>FTSJ3</i> , <i>PSMC5</i> , <i>CSH2</i> , <i>STRADA</i> , <i>TCAM1P</i> , <i>SMARCD2</i> , <i>CYB561</i> , <i>EEF1DP7</i> sQTL: <i>ACE</i> , <i>ACE3P</i> , <i>TCAM1P</i> , <i>SMARCD</i> , <i>KCNH6</i>	eQTL: <i>KCNH6</i> , <i>ACE</i> , <i>DCAF7</i> , <i>FTSJ3</i> , <i>PSMC5</i> sQTL: <i>ACE</i>	eQTL: <i>FTSJ3</i> , <i>ACE</i>		eQTL: <i>FTSJ3</i>	eQTL: <i>FTSJ3</i> , <i>KCNH6</i> , <i>ACE</i> , <i>TCAM1P</i> sQTL: <i>ACE</i>	eQTL: <i>FTSJ3</i> , <i>ACE</i> , <i>PSMC5</i>	eQTL: <i>ACE</i> , <i>FTSJ3</i> sQTL: <i>ACE</i>

Примечание: eQTL — экспрессия генов; sQTL — альтернативный сплайсинг генов; aQTL — альтернативное полиаденилирование мРНК; SNP (single nucleotide polymorphism) — однонуклеотидный полиморфизм. Не представлен в GTE x portal 1 SNP: rs116112765, в 3'aQTL-atlas не представлены 11 SNP: rs7626301, rs507666, rs116112765, rs11603123, rs4968782, rs3730025, rs4308, rs4343, rs4353, rs4362, rs4363. Согласно базе NCBI, полиморфизм rs507666 является синонимом rs992108547 (объединен с ним).

большого числа генов в организме в целом: rs4353 (6 генов), rs4343 (6 генов), rs4362 (5 генов), rs4363 (5 генов), rs4308 (4 гена), rs4968782 (4 гена), rs495828 (3 гена), rs115478735 (3 гена), rs507666 (3 гена).

Для органов, где синтезируется АПФ, наиболее sQTL значим 1 SNP (rs115478735), который ассоциирован с альтернативным сплайсингом 3 генов в органах, где синтезируется АПФ (легкие, почки, поджелудочная железа, ЩЖ, кишечник, жировая ткань).

В-третьих, лишь 5 полиморфизмов связаны непосредственно с альтернативным сплайсингом гена *ACE* (rs4308, rs4343, rs4353, rs4362, rs4363) в организме в целом, тогда как остальные 5 GWAS-значимых SNP были ассоциированы с sQTL 8 других генов.

Таким образом, можно отметить, что подавляющее большинство (10/13, 76,9%) изученных нами полиморфизмов значимо связаны с альтернативным сплайсингом (sQTL) 9 генов как в организме в целом (*ABO*, *LCNIP1*, *SURF1*, *ACE*, *ACE3P*, *TCAM1P*, *SMARCD2*, *FTSJ3*, *KCNH6*), так и в органах, где образуется АПФ (легкие, почки, поджелудочная железа, ЩЖ, кишечник, жировая ткань). При этом только 5 полиморфизмов (rs4308, rs4343, rs4353, rs4362, rs4363) оказывают непосредственное влияние на сплайсинг *ACE* в организме в целом, а дру-

гие 5 локусов влияют на сплайсинг 8 других различных генов.

Связь с альтернативным полиаденилированием (aQTL)

Результаты детального анализа связи 14 полиморфных локусов, ассоциированных с активностью/уровнем АПФ, с альтернативным полиаденилированием (АПА) мРНК (данные *in silico* 3'aQTL-atlas), показали следующее. Из 14 локусов только 4 участвуют в АПА (rs8176746, rs115478735, rs495828, rs507666), остальные 10 не были представлены в 3'aQTL-atlas (табл. 4).

Во-первых, все 4 представленных в 3'aQTL-atlas полиморфизма значимо связаны с АПА 3 генов как в организме в целом (*ABO*, *SURF6*, *DBH-AS1*), так и в органах и тканях, где образуется АПФ: в ЩЖ (4 SNP, 100%; 2 гена — *ABO*, *SURF6*), поджелудочной железе (1 SNP, 25%; 1 ген — *DBH-AS1*), кишечнике (2 SNP, 50%; 2 гена — *ABO*, *SURF6*), почках (3 SNP, 75%; 1 ген — *ABO*).

Во-вторых, наибольшее aQTL значение имели 2 SNP (rs507666, rs115478735), которые ассоциированы с АПА 2 и 3 генов соответственно в органах, где синтезируется АПФ (почки, ЩЖ, поджелудочная железа, кишечник).

В-третьих, не выявлено полиморфизмов, связанных непосредственно с АПА гена *ACE*.

Таким образом, 4 полиморфных локуса (rs8176746, rs115478735, rs495828, rs507666) из 14 рассмотренных нами SNP (28,6 %) участвуют в aQTL, при этом 2 SNP (rs115478735, rs507666) имеют aQTL значение в органах, где образуется АПФ (почки, ЩЖ, поджелудочная железа, кишечник).

Белок-белковые взаимодействия и биологические пути реализации фенотипических эффектов GWAS-значимых для уровня/активности АПФ локусов

На завершающем этапе нашего исследования мы оценили взаимодействия белков, которые функционально связаны с SNP, влияющими на активность/уровень АПФ, и рассмотрели биологические пути реализации их фенотипических эффектов. Этот анализ мы провели отдельно для двух групп локусов: 1-я группа — 8 SNP (rs116112765, rs4968782, rs3730025, rs4308, rs4343, rs4353, rs4362, rs4363), которые расположены в регионе гена *ACE* и функционально связаны с 16 генами (*TANC2*, *ACE*, *FTSJ3*, *PSMC5*, *KCNH6*, *DCAF7*, *CSH2*, *ACE3P*, *TCAM1P*, *SMARCD2*, *CYB561*, *PPIAP55*, *STRADA*, *EEF1DP7*, *TEX2*, *LIMD2*); 2-я группа — 6 SNP (rs7626301, rs8176746, rs507666, rs115478735, rs495828, rs11603123), которые расположены вне региона гена *ACE* и, соответственно, не оказывают непосредственного влияния на *ACE*, но в то же время функционально значимы для других 16 генов (*HRG-AS1*, *HRG*, *LCN1P1*, *Y_RNA*, *ABO*, *ST3GAL4*, *KIRREL3*, *OBP2B*, *SURF6*, *SURF1*, *REXO4*, *DBH-AS1*, *MED22*, *DBH*, *MYMK*, *SLC2A6*).

Для 1-й группы SNPs механизм их влияния на активность/уровень АПФ, по-видимому, может объясняться их локализацией в регионе гена *ACE*, и вследствие этого эти локусы могут оказывать непосредственное эпигенетическое, eQTL, sQTL, aQTL влияние на ген *ACE* (рис. 2).

При изучении биологических путей, в которые вовлечены белковые продукты и ФТ, функционально связанные с GWAS-значимыми локусами 1-й группы (расположены в регионе гена *ACE*) (рис. 3), выявлено, что для них характерно участие в процессах синтеза ДНК (GO:0001228, $p_{FDR} = 0,0013$; GO:0000981, $p_{FDR} = 2,7 \times 10^{-5}$; GO:0006357, $p_{FDR} = 0,0016$), регуляции метаболизма азотистых соединений (GO:0051171, $p_{FDR} = 0,0010$, GO:0051173, $p_{FDR} = 0,0291$), макромолекул (GO:0010605, $p_{FDR} = 0,0305$; GO:0060255, $p_{FDR} = 0,0257$) и клеточного метаболизма (GO:0031323, $p_{FDR} = 0,0095$; GO:0031325, $p_{FDR} = 0,0257$).

2-я группа SNPs, располагаясь вне гена *ACE*, по-видимому, может оказывать влияние на активность/уровень АПФ через белковые продукты генов, функционально связанных с ними (табл. 5, рис. 4). Белковые продукты этих генов могут быть вовлечены в регуляцию уровня АПФ посредством влияния на: 1) образование АПФ в эндотелиальных клетках легких (через активирующее действие гормонов ЩЖ (*KIRREL*, *SURF6*), кальция (*ST3GAL4*, *KIRREL*, *DBH*, *DBH-AS1*, *HRG-AS1*), цАМФ (*SURF1*)), клетках крови (лимфоцитах, лейкоцитах, макрофагах) (*SLC2A6*, *ST3GAL4*, *ABO*, *Y_RNA*, *SURF6*); 2) образование эндотелиальных клеток, в которых синтезируется АПФ, в процессе ангиогенеза и регенерации эндотелия (за счет регуляции уровня галектина-3, ангиопоэтина-1, кадгерина-5, молекул клеточной адгезии эндотелия (*ABO*, *OBP2B*, *MYMK*, *HRG*, *LCN1P1*, *Y_RNA*, *KIRREL*, *ST3GAL4*)); 3) поддержание жизнеспособности клеток-продуцентов АПФ за счет регуляции их митотического цикла (*MED22*, *REXO4*); 4) обеспечение стабильности АПФ посредством салирования циркулирующего АПФ в плазме (*ST3GAL4*); 5) процессы дезактивации АПФ за счет регуляции уровня альбумина, который инактивирует АПФ (*ABO*). Важно отметить, что все белковые продукты генов, представленные в таблице 5, экспрессируются в органах, где образуется АПФ (сердце, легкие, почки, кишечник, ЩЖ).

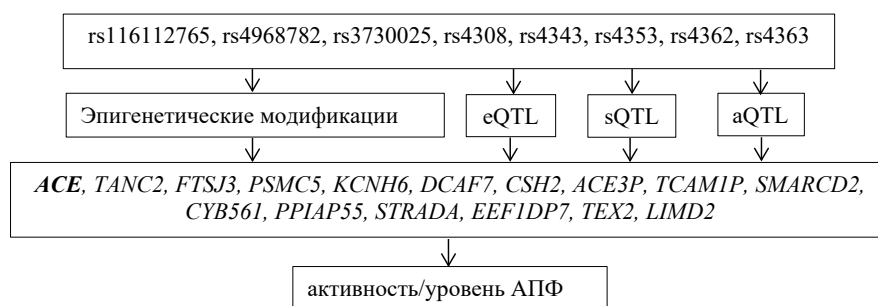


Рисунок 2. Предполагаемая связь 8 однонуклеотидных полиморфизмов, расположенных в регионе гена *ACE*, с активностью/уровнем ангиотензинпревращающего фермента

Примечание: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент.

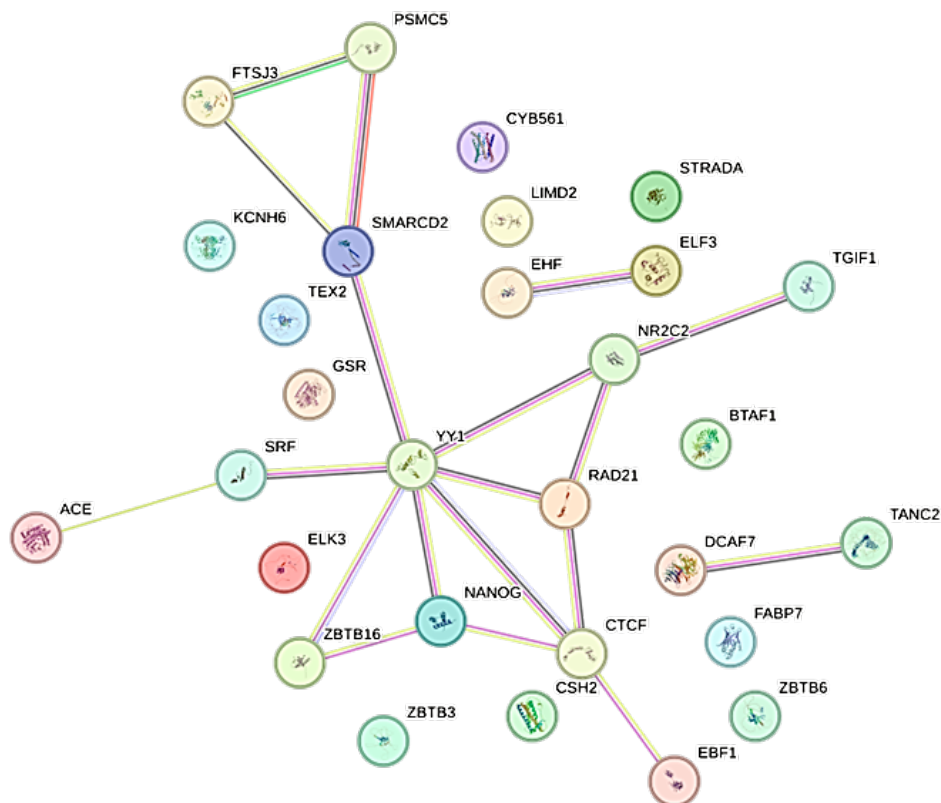


Рисунок 3. Сеть взаимодействий белковых продуктов генов и факторов транскрипции, функционально связанных с 8 однонуклеотидными полиморфизмами GWAS-значимыми для активности/уровня ангиотензинпревращающего фермента, расположенными в гене ACE (или рядом с ним)

Примечание: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; ФТ — фактор транскрипции.

Таблица 5

ХАРАКТЕРИСТИКА БЕЛКОВ, ДЕТЕРМИНИРУЕМЫХ ГЕНАМИ, ФУНКЦИОНАЛЬНО СВЯЗАННЫМИ С GWAS-ЗНАЧИМЫМИ ДЛЯ УРОВНЯ/АКТИВНОСТИ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА ПОЛИМОРФИЗМАМИ, РАСПОЛОЖЕННЫМИ ВНЕ ГЕНА ACE

Ген	Белок и его функции	Предполагаемый механизм регуляции уровня/активности АПФ	Органы и ткани, в которых преимущественно синтезируется белок
ST3GAL4	Бета-галактозид альфа-2,3-сиаилтрансфераза 4 является мембранным белком II типа, относится к сиалтрансферазам, участвующим в модификации гликопротеинов посредством сиалирования [30]	1. Регулирует уровень галектина-3 [31], участвующего в активации макрофагов, ангиогенезе и регенерации эндотелия [32], влияя таким образом на образование АПФ [15] 2. Регулирует уровни рецепторов ангиопоэтина I, который влияет на ангиогенез и регенерацию эндотелия [31], в том числе в органах, вырабатывающих АПФ [17, 21] 3. Регулирует уровень кальция [33], который активирует образование АПФ [17] 4. Сиалирование АПФ обеспечивает большую стабильность циркулирующего АПФ в плазме [18], простате [24] 5. Регулирует синтез лигандов Е-, Р- и L-селектина на миелоидных лейкоцитах человека [34], которые продуцируют АПФ [15, 21]	сердце, легкие, ЖКТ

Продолжение таблицы 5

Ген	Белок и его функции	Предполагаемый механизм регуляции уровня/активности АПФ	Органы и ткани, в которых преимущественно синтезируется белок
<i>REXO4</i>	Гомолог REX4, экзонуклеаза 3'-5' проявляет свою активность в геноме, в области ядрышек	Влияет на образование рРНК в области ядрышковых организаторов и вследствие этого влияет на образование рибосом, что имеет большое значение для митотического цикла и обеспечения жизнеспособности клеток в организме [35], в том числе в органах, продуцирующих АПФ [21]	сердце, легкие, почки, ЖКТ
<i>MED22</i>	Белок медиаторного комплекса 22, компонент комплекса медиатора транскрипции РНК-полимеразы II, коактиватор, участвующий в регуляции транскрипции почти всех генов, зависящих от РНК-полимеразы II	Влияет на жизнеспособность почечных подоцитов [36], участвующих в образовании АПФ [21]	сердце, легкие, почки, ЖКТ
<i>HRG</i>	Богатый гистидином гликопротеин плазмы, действует как адаптерный белок и участвует в регуляции многих процессов, таких как иммунный ответ и клиренс патогенов, клеточный хемотаксис, участвует в ангиогенезе	Влияет на ангиогенез [37], в том числе в органах, где синтезируется АПФ, регулируя таким образом уровень АПФ	почки, ЖКТ
<i>HRG-AS1</i>	Антисмысловая РНК HRG	Регулирует уровень кальция [38], который активирует образование АПФ [17]	сердце, ЖКТ
<i>KIRREL3</i>	IRRE-подобный белок 3; молекула синаптической адгезии, необходимая для формирования специфичных для мишени синапсов, участвует в передаче сигналов	1. Регулирует уровень тироксина [21], который активирует образование АПФ [17] 2. Регулирует уровни рецепторов ангиопоэтина-1, ангиогенез и регенерацию эндотелия [31], в том числе в органах, вырабатывающих АПФ [17, 21] 3. Регулирует уровень кальция [38], который активирует образование АПФ [17]	сердце, легкие, ЖКТ
<i>ABO</i>	Растворимая форма фукозилгликопротеина альфа-N-ацетилгалактозаминилтрансферазы. Этот белок является основой системы групп крови ABO	1. Регулирует количество лимфоцитов [39], которые вырабатывают АПФ [17, 21] 2. Регулирует уровни кадгерина-5, молекул межклеточной адгезии лейкоцитов, эндотелия сосудистой стенки [9, 26, 40], служит важным звеном в процессах ангиогенеза, развития и регенерации эндотелия [41], который вырабатывает АПФ [17, 21] 3. Влияет на уровень альбумина [38], который регулируют активность АПФ [17]	на поверхности эритроцитов
<i>OBP2B</i>	Одорант-связывающий белок 2b, вероятно, связывает и транспортирует небольшие гидрофобные летучие молекулы. Играет роль в иммунном ответе, синтезе простагландинов в клетке	Регулирует уровень кадгерина-5 [42] и, соответственно, влияет на эндотелий сосудов [41], который вырабатывает АПФ [17, 21]	сердце, почки, ЖКТ

Ген	Белок и его функции	Предполагаемый механизм регуляции уровня/активности АПФ	Органы и ткани, в которых преимущественно синтезируется белок
<i>SURF1</i>	Белок 1 сурфейт-локуса, компонент комплекса MITRAC, участвует в биогенезе комплекса цитохром С оксидазы	Участвует в процессах окислительного фосфорилирования [43] и за счет этого влияет на уровень цАМФ, который регулирует уровень АПФ [17]	сердце, легкие, почки, ЖКТ
<i>SURF6</i>	Белок 6 сурфейт-локуса — ядрышковый конститутивный белок, участвующий в рибосомальном биосинтезе	1. Участвует в рибосомальном биосинтезе белков лимфоцитов [44], которые образуют АПФ [21] 2. Регулирует уровень тиреотропного гормона [45], который через гормоны ЩЖ, активирует образование АПФ [17]	сердце, легкие, почки, ЖКТ
<i>Y_RNA</i>	РНК-связывающий мотив белка, участвующий в репликации ДНК	1. Регулирует уровень кадгерина-5 [46] в эндотелии сосудов [41], который вырабатывает АПФ [17, 21] 2. Участвует в активации макрофагов [47], которые образуют АПФ [21]	легкие, ЖКТ, жировая ткань
<i>LCNIP1</i>	Псевдоген 1 липокалина 1 находится в регионе 9q34, как и <i>OBP2B</i> [46a]	Регулирует уровень кадгерина-5 [43] и, соответственно, влияет на эндотелий сосудов [41], который вырабатывает АПФ [17, 21]	легкие, жировая ткань
<i>DBH</i>	Растворимая дофамин-бета-гидроксилаза, обеспечивающая преобразование дофамина в норадреналин; экспрессируется в норадренергических нейронах нервной системы, участвует в передаче сигналов	Вовлечен в модуляцию эффектов блокаторов кальциевых каналов [44] и за счет участия в регуляции уровня кальция может влиять на образование АПФ [17]	почки
<i>DBH-AS1</i>	DBH антисмысловая РНК	Вовлечен в модуляцию эффектов блокаторов кальциевых каналов [44] и за счет участия в регуляции уровня кальция может влиять на образование АПФ [17]	сердце, легкие, почки, ЖКТ
<i>SLC2A6</i>	Белок семейства переносчиков растворенных веществ 2, переносчик глюкозы 6; участвует в транспортировке углеводов, является регулятором гликолиза в макрофагах	Участвует в активации макрофагов [48], которые образуют АПФ [21]	сердце, легкие, почки, ЖКТ
<i>MYMK</i>	Белок-миомейкер, специфичный для миобластов, влияет на их слияние при образовании многоядерных мышечных волокон	Регулирует уровень Е-селектина [31] молекул клеточной адгезии эндотелия и, соответственно, влияет за счет этого на эндотелий сосудов легких, который вырабатывает АПФ [17, 21]	легкие

Примечание: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; ДНК — дезоксирибонуклеиновые кислоты; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; рРНК — рибосомные рибонуклеиновые кислоты; цАМФ — циклический аденозинмонофосфат.

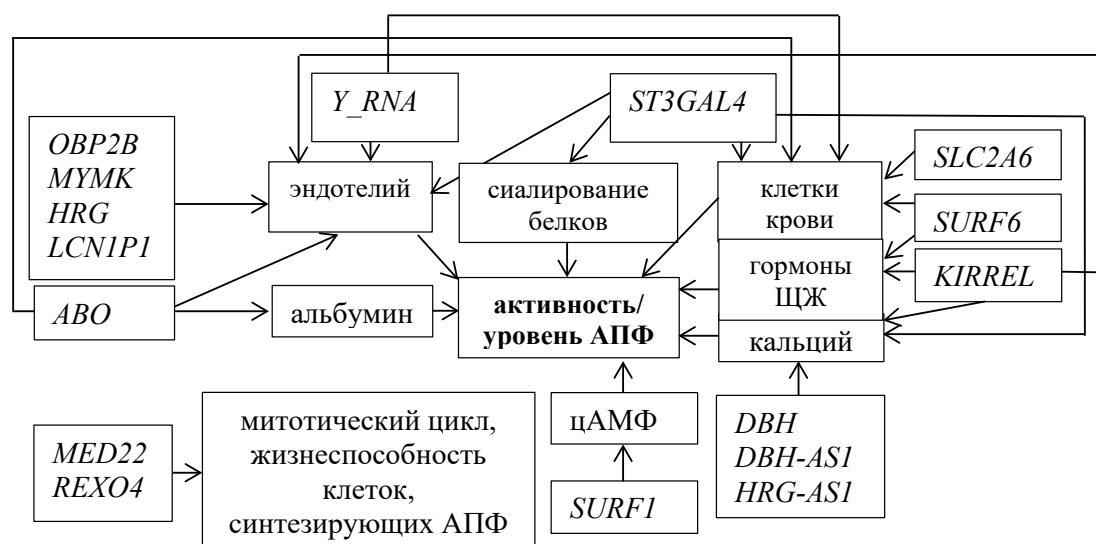


Рисунок 4. Предполагаемая связь генов, функционально связанных с 6 однонуклеотидными полиморфизмами, расположенными вне региона гена *ACE*, с активностью/уровнем ангиотензинпревращающего фермента

Примечание: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; ЩЖ — щитовидная железа.

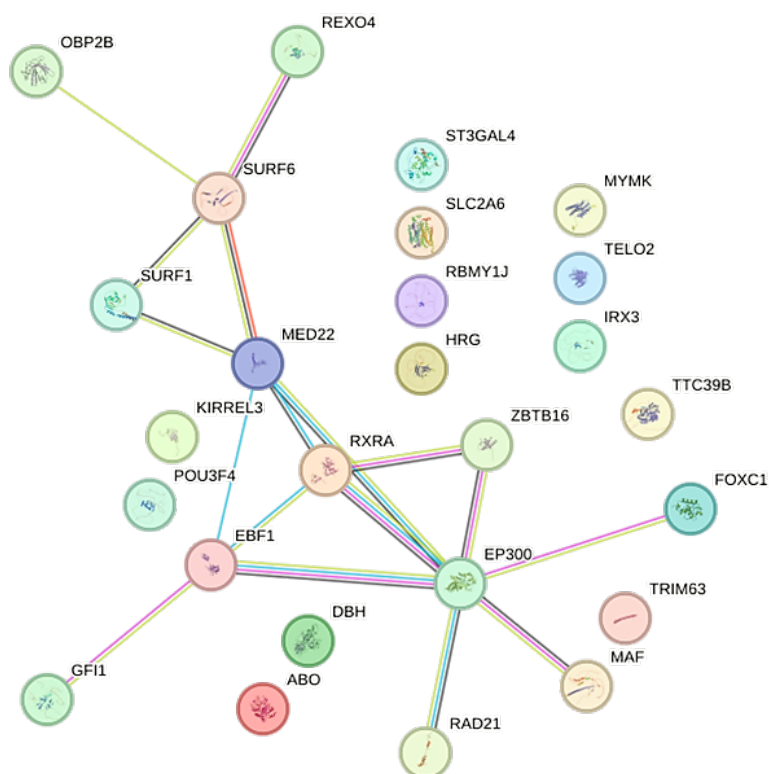


Рисунок 5. Сеть взаимодействий белковых продуктов генов и факторов транскрипции, функционально связанных с 6 однонуклеотидными полиморфизмами GWAS-значимыми для активности/уровня ангиотензинпревращающего фермента, расположенными вне гена *ACE* (данные STRING)

Примечание: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; ФТ — фактор транскрипции.

При изучении биологических путей, в которые вовлечены белковые продукты и ФТ, функционально связанные с GWAS-значимыми локусами 2-й группы (расположены вне региона гена *ACE*) (рис. 5), выявлено, что для них характерно участие в процессах синтеза ДНК (GO:0003677, $p_{FDR} = 0,0281$), аномального морфогенеза ССС: кровеносных сосудов (HP:0002597, $p_{FDR} = 0,0185$; HP:0025015, $p_{FDR} = 0,0208$; HP:0033353, $p_{FDR} = 0,0297$), сердца (HP:0001626, $p_{FDR} = 0,0159$; HP:0030680, $p_{FDR} = 0,0185$); аномального морфогенеза мочевыделительной системы (HP:0000079, $p_{FDR} = 0,0473$); аномального морфогенеза нервной системы (HP:0012639, $p_{FDR} = 0,0492$; HP:0002977, $p_{FDR} = 0,0353$; HP:0007364, $p_{FDR} = 0,0484$).

Заключение

Предполагаемой медико-биологической основой, определяющей ассоциации GWAS-значимых для уровня/активности АПФ полиморфных локусов, может являться как их непосредственное эпигенетическое, eQTL, sQTL, aQTL влияние на данный ген (для SNP, расположенных в регионе гена *ACE*), так и биологические пути, в которые вовлечены белковые продукты, функционально связанные с этими локусами (для SNP, расположенных вне региона гена *ACE*): образование АПФ в эндотелиальных клетках легких и клетках крови (через активирующее действие гормонов ЩЖ и кальция); образование эндотелиальных клеток, в которых синтезируется АПФ, в процессе ангиогенеза и регенерации эндотелия; поддержание жизнеспособности клеток — продуцентов АПФ за счет регуляции их митотического цикла; обеспечение стабильности АПФ посредством салирования циркулирующего АПФ в плазме; дезактивация АПФ за счет регуляции уровня альбумина, который инактивирует АПФ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Rudnicki M, Mayer G. Significance of genetic polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system in cardiovascular and renal disease. *Pharmacogenomics*. 2009;10:463–476. <https://doi.org/10.2217/14622416.10.3.463>
2. Jordan J, Kurschat C, Reuter H. Arterial hypertension: diagnosis and treatment. *Dtsch. Arzteblatt Int*. 2018;115:557–568. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0557>
3. Иванова Т. А. Полиморфные локусы генов AC026703.1 и HFE ассоциированы с тяжелым течением гипертонической болезни. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2023;9(1):22–38. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-2>
- Ivanova TA. Polymorphic loci of AC026703.1 and HFE genes are associated with severe hypertension. *Research Results in Biomedicine*. 2023;9(1):22–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-2>

4. Sultan RH, Elesawy BH, Ali TM, Abdallah M, Assal HH, Ahmed AE, et al. Correlations between kidney and heart function bioindicators and the expressions of Toll-Like, ACE2, and NRP-1 receptors in COVID-19. *Vaccines*. 2022;10(7):1106. <https://doi.org/10.3390/vaccines10071106>
5. Иванова Т. А. Пол-специфические особенности межлокусных взаимодействий, определяющих подверженность к гипертонической болезни. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2024;10(1):53–68. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-3>
- Ivanova TA. Sex-specific features of interlocus interactions determining susceptibility to hypertension. *Research Results in Biomedicine*. 2024;10(1):53–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-3>
6. Giani JF, Veiras LC, Shen JZY, Bernstein EA, Cao D, Okwan-Duodu D, et al. Novel roles of the renal angiotensin-converting enzyme. *Mol Cell Endocrinol*. 2021;529:111257. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2021.111257>
7. Ribeiro-Oliveira A, Nogueira A.I, Pereira RM, Boas WWV, dos Santos RAS, Silva ACS. The renin-angiotensin system and diabetes: an update. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4:787–803.
8. Chung CM, Wang RY, Chen JW, Fann CS, Leu HB, Ho HY, et al. A genome-wide association study identifies new loci for ACE activity: potential implications for response to ACE inhibitor. *Pharmacogenomics J*. 2010;10(6):537–544. <https://doi.org/10.1038/tj.2009.70>
9. Pietzner M, Wheeler E, Carrasco-Zanini J, Cortes A, Kopru lu M, Wörheide MA, et al. Mapping the proteo-genomic convergence of human diseases. *Science*. 2021;374(6569):eabj1541. <https://doi.org/10.1126/science.abj1541>
10. Камышникова Л. А., Ефремова О. А., Фентисов В. В., Болховитина О. А., Чурновос М. И. Генетические детерминанты уровня ангиотензинпревращающего фермента (данные полногеномных исследований). *Артериальная гипертензия*. 2024;30(6):537–552. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2024-2446>
- Kamyshnikova LA, Efremova OA, Fentisov VV, Bolkhovitina OA, Churnosov MI. Genetic determinants of angiotensin-converting enzyme levels (data from genome-wide studies). *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2024;30(6):537–552. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2024-2446>
11. HaploReg v4.2 [cited 2024 December 4]. Available from: <https://pubs.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>
12. Genotype-Tissue Expression (GTEx Portal V8) [cited 2024 December 4]. Available from: <https://www.gtexportal.org/home/>
13. 3'aQTL-atlas: an atlas of 3'UTR alternative polyadenylation quantitative trait loci across human normal tissues [cited 2024 December 4]. Available from: <https://wlcbl.uit.edu/3aQTLatlas/>
14. STRING V12.0 [cited 2024 December 4]. Available from: <https://string-db.org/>
15. Налесник Е. О. Ангиотензинпревращающий фермент: хорошо знакомый незнакомец. Часть II. *Артериальная гипертензия*. 2023;29(6):548–556. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2023-29-6-543-556>
- Nalesnik EO. Angiotensin-converting enzyme: a well-known stranger. Part II. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2023;29(6):548–556. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2023-29-6-543-556>
16. Martyniak A, Tomasik PJ. A new perspective on the renin-angiotensin system. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(1):16. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13010016>
17. Налесник Е. О. Ангиотензинпревращающий фермент: хорошо знакомый незнакомец. Часть I. *Артериальная гипертензия*. 2023;29(4):353–370. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2023-29-4-353-370>

- Nalesnik EO. Angiotensin-converting enzyme: a well-known stranger. Part I. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2023;29(4):353–370. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2023-29-4-353-370>
18. Bull HG, Thornberry NA, Cordes EH. Purification of angiotensin-converting enzyme from rabbit lung and human plasma by affinity chromatography. *J Biol Chem*. 1985;260(5):2963–2972.
19. Baudin B, Alves N, Pilon A, Bénétteau-Burnat B, Giboudeau J. Structural and biological roles of glycosylations in pulmonary angiotensin I-converting enzyme. *Glycobiology*. 1997;7(4):565–570. <https://doi.org/10.1093/glycob/7.4.565>
20. Данилов С. М. Конформационный фингерпринтинг с помощью моноклональных антител (на примере ангиотензинпревращающего фермента – АПФ). *Молекулярная биология* 2017;51(6):1046–1061. <https://doi.org/10.7868/S0026898417060155>
- Danilov SM. Conformational fingerprinting using monoclonal antibodies (on the example of angiotensin-converting enzyme – ACE). *Mol Biol*. 2017;51(6):1046–1061. (In Russ.) <https://doi.org/10.7868/S0026898417060155>
21. Nehme A, Cerutti C, Dhaouadi N, Gustin MP, Courand P-Y, Zibara K, et al. Atlas of tissue renin-angiotensin-aldosterone system in human: a transcriptomic meta-analysis. *Sci Rep*. 2015;5:10035. <https://doi.org/10.1038/srep10035>
22. Fagyas M, Uri K, Siket IM, Fülöp GÁ, Csató V, Daragó A, et al. New perspectives in the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) II: albumin suppresses angiotensin converting enzyme (ACE) activity in human. *PLoS One*. 2014;9(4):e87844. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087844>
23. Kwok-Shing Wong M. Subchapter 42D — angiotensin converting enzyme. Editor(s): Ando H, Ukena K, Nagata S. *Handbook of Hormones* (Second Edition), Academic Press, 2021:505–508. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820649-2.00128-5>
24. Мамедов В. Н., Данилов С. М., Самоходская Л. М., Охоботов Д. А., Камалов Д. М., Мельников Н. А. и др. Фенотипирование ангиотензинпревращающего фермента предстательной железы при раке простаты и доброкачественной гиперплазии. *Урология*. 2020;5:20–27. <https://doi.org/10.18565/urology.2020.5.20-27>
- Mamedov VN, Danilov SM, Samokhodskaya LM, Okhobotov DA, Kamalov DM, Melnikov NA, et al. Phenotyping of angiotensin-converting enzyme in the prostate in patients with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2020;5:20–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/urology.2020.5.20-27>
25. Caron B, Patin E, Rotival M, Charbit B, Albert ML, Quintana-Murci L, et al. Milieu Intérieur Consortium. Integrative genetic and immune cell analysis of plasma proteins in healthy donors identifies novel associations involving primary immune deficiency genes. *Genome Med*. 2022;14(1):28. <https://doi.org/10.1186/s13073-022-01032-y>
26. Gudjonsson A, Gudmundsdottir V, Axelsson GT, Gudmundsson EF, Jonsson BG, Launer LJ, et al. A genome-wide association study of serum proteins reveals shared loci with common diseases. *Nat Commun*. 2022;13(1):480. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27850-z>
27. Kauwe JS, Bailey MH, Ridge PG, Perry R, Wadsworth ME, Hoyt KL, et al. Genome-wide association study of CSF levels of 59 Alzheimer's disease candidate proteins: significant associations with proteins involved in amyloid processing and inflammation. *PLoS Genet*. 2014;10(10):e1004758. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004758>
28. Bone WP, Siewert KM, Jha A, Klarin D, Damrauer SM, The VA Million Veteran Program, et al. Multi-trait association studies discover pleiotropic loci between Alzheimer's disease and cardiometabolic traits. *Alzheimers Res Ther*. 2021;13(1):34. <https://doi.org/10.1186/s13195-021-00773-z>
29. Surapaneni A, Schlosser P, Zhou L, Liu C, Chatterjee N, Arking DE, et al. Identification of 969 protein quantitative trait loci in an African American population with kidney disease attributed to hypertension. *Kidney Int*. 2022;102(5):1167–1177. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.07.005>
30. Kitano M, Kizuka Y, Sobajima T, Nakano M, Nakajima K, Misaki R, et al. Rab11-mediated post-Golgi transport of the sialyltransferase ST3GAL4 suggests a new mechanism for regulating glycosylation. *J Biol Chem*. 2021;296:100354. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.100354>
31. Folkersen L, Gustafsson S, Wang Q, Hansen DH, Hedman ÅK, Schork A, et al. Genomic and drug target evaluation of 90 cardiovascular proteins in 30,931 individuals. *Nat Metab*. 2020;2(10):1135–1148. <https://doi.org/10.1038/s42255-020-00287-2>
32. Barondes SH, Cooper DN, Gitt MA, Leffler H. Galectins. Structure and function of a large family of animal lectins. *J Biol Chem*. 1994;269(33):20807–20810.
33. Young WJ, Warren HR, Mook-Kanamori DO, Ramírez J, van Duijvenboden S, Orini M, et al. Determined serum calcium levels and markers of ventricular repolarization: a mendelian randomization study in the UK Biobank. *Circ Genom Precis Med*. 2021;14(3):e003231. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.120.003231>
34. Mondal N, Buffone A Jr, Stolfi G, Antonopoulos A, Lau JT, Haslam SM, et al. ST3Gal-4 is the primary sialyltransferase regulating the synthesis of E-, P-, and L-selectin ligands on human myeloid leukocytes. *Blood*. 2015;125(4):687–696. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-07-588590>
35. Clutario KM, Abdusamad M, Ramirez I, Rich KJ, Gholkar AA, Zaragoza J, et al. Human REXO4 is required for cell cycle progression [preprint]. *bioRxiv*. 2025;9:2025.01.08.631954. <https://doi.org/10.1101/2025.01.08.631954>
36. Rodriguez PQ, Unnersjö-Jess D, Zambrano SS, Guo J, Möller-Hackbarth K, Blom H, et al. Inactivation of mediator complex protein 22 in podocytes results in intracellular vacuole formation, podocyte loss and premature death. *Sci Rep*. 2020;10(1):20037. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76870-0>
37. Elenis E, Skalkidou A, Skoog-Svanberg A, Sydsjö G, Stavreus-Evers A, Åkerud H. HRG C633T polymorphism and risk of gestational hypertensive disorders: a pilot study. *BMC Med Genet*. 2018;19(1):44. <https://doi.org/10.1186/s12881-018-0550-8>
38. Sinnott-Armstrong N, Tanigawa Y, Amar D, Mars N, Benner C, Aguirre M, et al. Genetics of 35 blood and urine biomarkers in the UK Biobank. *Nat Genet*. 2021;53(2):185–194. <https://doi.org/10.1038/s41588-020-00757-z>
39. Chen MH, Raffield LM, Mousas A, Sakaue S, Huffman JE, Moscati A, et al. Trans-ethnic and ancestry-specific blood-cell genetics in 746,667 individuals from 5 global populations. *Cell*. 2020;182(5):1198–1213. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.045>
40. Katz DH, Tahir UA, Bick AG, Pampana A, Ngo D, Benson MD, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute TOPMed (Trans-Omics for Precision Medicine) Consortium†. Whole genome sequence analysis of the plasma proteome in black adults provides novel insights into cardiovascular disease. *Circulation*. 2022;145(5):357–370. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055117>
41. Gavard J. Endothelial permeability and VE-cadherin: a wacky comradeship. *Cell Adh Migr*. 2014;8(2):158–64. <https://doi.org/10.4161/cam.29026>
42. Thareja G, Belkadi A, Arnold M, Albagha OME, Graumann J, Schmidt F, et al. Consortium TQGP, Suhre K. Differences and commonalities in the genetic architecture of protein quantitative

tive trait loci in European and Arab populations. *Hum Mol Genet.* 2023;32(6):907–916. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddac243>

43. Kovářová N, Cížková Vrbacká A, Pecina P, Stránecký V, Pronická E, Kmoch S, et al. Adaptation of respiratory chain biogenesis to cytochrome c oxidase deficiency caused by SURF1 gene mutations. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1822(7):1114–1124. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2012.03.007>

44. Sakaue S, Kanai M, Tanigawa Y, Karjalainen J, Kurki M, Koshihara S, et al. A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes. *Nat Genet.* 2021;53(10):1415–1424. <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00931-x>

45. Williams AT, Chen J, Coley K, Batini C, Izquierdo A, Packer R, et al. Genome-wide association study of thyroid-stimulating hormone highlights new genes, pathways and associations with thyroid disease. *Nat Commun.* 2023;14(1):6713. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-42284-5>

46. Png G, Gerlini R, Hatzikotoulas K, Barysenka A, Rayner NW, Klarić L, et al. Identifying causal serum protein-cardiometabolic trait relationships using whole genome sequencing. *Hum Mol Genet.* 2023;32(8):1266–1275. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddac275>

47. Valkov N, Das SY. RNAs: biogenesis, function and implications for the cardiovascular system. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1229:327–342. https://doi.org/10.1007/978-981-15-1671-9_20

48. Maedera S, Mizuno T, Ishiguro H, Ito T, Soga T, Kusu-hara H. GLUT6 is a lysosomal transporter that is regulated by inflammatory stimuli and modulates glycolysis in macrophages. *FEBS Lett.* 2019;593(2):195–208. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.13298>

Вклад авторов

Л. А. Камышникова — разработка дизайна исследования, анализ данных, написание текста рукописи, редактирование текста, утверждение текста рукописи; О. А. Ефремова — написание текста рукописи, редактирование текста; Ю. А. Гордиенко — сбор данных, анализ данных, статистическая обработка данных; Н. А. Рудых — сбор данных, анализ данных, статистическая обработка данных; А. В. Елыкова — сбор данных, анализ данных, статистическая обработка данных; А. В. Осипов — сбор данных, анализ данных, статистическая обработка данных; М. И. Чурносков — концепция исследования, критический обзор, научное редактирование, научное руководство, утверждение текста рукописи. Все авторы прочли, одобрили финальную версию и выразили согласие с подачей ее на рассмотрение в журнал, а также утвердили исправленную версию.

Author contributions

L. A. Kamyshnikova — study design development, data analysis, data analysis, drafting the manuscript; O. A. Efremova — writing of the manuscript, text editing; Yu. A. Gordienko — data collection, data analysis, statistical processing of data; N. A. Rudyh — data collection, data analysis, statistical processing of data; A. V. Elykova — data collection, data analysis, statistical processing of data; A. V. Osipov — data collection, data analysis, statistical processing of data; M. I. Churnosov — study concept, critical review, scientific editing, scientific supervision, drafting the manuscript. All authors have approved the final version of the manuscript and its submission to the journal, as well as the revised version.

Информация об авторах

Камышникова Людмила Александровна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры факультетской терапии медицинского института, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».

<https://orcid.org/0000-0002-6129-0625>, e-mail: kamyshnikova@bsuedu.ru;

Ефремова Ольга Алексеевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии медицинского института, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», <https://orcid.org/0000-0002-6395-1626>, e-mail: efremova@bsuedu.ru;

Гордиенко Юлия Андреевна — аспирант кафедры факультетской терапии медицинского института, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», <https://orcid.org/0009-0000-7387-0056>, e-mail: gordienko_yu@bsuedu.ru;

Рудых Наталья Александровна — кандидат биологических наук, доцент кафедры медико-биологических дисциплин медицинского института, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», <https://orcid.org/0000-0003-0953-3463>, e-mail: rudyh@bsuedu.ru;

Елыкова Анна Владимировна — кандидат биологических наук, доцент кафедры медико-биологических дисциплин медицинского института, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», <https://orcid.org/0000-0002-9511-6895>, e-mail: elykova_a@bsuedu.ru;

Осипов Александр Викторович — аспирант кафедры факультетской терапии медицинского института, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», <https://orcid.org/0009-0000-4981-9584>, e-mail: Xraysalex@mail.ru;

Чурносков Михаил Иванович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин медицинского института, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>, e-mail: churnosov@bsuedu.ru.

Author information

Lyudmila A. Kamyshnikova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases of the Medical Institute, Belgorod State National Research University, <https://orcid.org/0000-0002-6129-0625>, e-mail: kamyshnikova@bsuedu.ru;

Olga A. Efremova, MD, PhD, DSc, Head, Department of Internal Diseases of the Medical Institute, Belgorod State National Research University, <https://orcid.org/0000-0002-6395-1626>, e-mail: efremova@bsuedu.ru;

Yulia A. Gordienko, MD, Postgraduate Student, Department of Internal Diseases of the Medical Institute, Belgorod State National Research University, <https://orcid.org/0009-0000-7387-0056>, e-mail: gordienko_yu@bsuedu.ru;

Natalya A. Rudyh, PhD in Biology Sciences, Associate Professor, Department of Biomedical Disciplines of the Medical Institute, Belgorod State National Research University, <https://orcid.org/0000-0003-0953-3463>, e-mail: rudyh@bsuedu.ru;

Anna V. Elykova, PhD in Biolog. Science, Associate Professor, Department of Biomedical Disciplines of the Medical Institute, Belgorod State National Research University, <https://orcid.org/0000-0002-9511-6895>, e-mail: elykova_a@bsuedu.ru;

Aleksander V. Osipov, MD, Postgraduate Student, Department of Internal Diseases of the Medical Institute, Belgorod State National Research University, <https://orcid.org/0009-0000-4981-9584>, e-mail: Xraysalex@mail.ru;

Mikhail I. Churnosov, MD, PhD, DSc, Head, Department of Biomedical Disciplines of the Medical Institute, Belgorod State National Research University, <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>, e-mail: churnosov@bsuedu.ru.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК: [616.12-008.331.1+616.89-008.454]:616.127-005.4-055.1



Значение сочетания систолической артериальной гипертензии и депрессии, ассоциированного с распространенностью ишемической болезни сердца у мужчин экономически активного возраста (по данным кросс-секционного исследования на открытой популяции)

Е. В. Акимова¹, Е. И. Гакова¹, А. М. Акимов^{1, 2},
М. М. Каюмова¹, М. И. Бессонова¹, В. В. Гафаров³

¹Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Тюмень, Россия

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский индустриальный университет», Тюмень, Россия

³Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия

Контактная информация:

Акимова Екатерина Викторовна,
Тюменский кардиологический научный центр — филиал ФГБНУ Томский НИМЦ РАН,
ул. Мельникайте, д. 111, Тюмень,
Россия, 625026
E-mail: akimovaev@infarkta.net

Статья поступила в редакцию
24.04.25 и принята к печати 09.10.25.

Резюме

Цель исследования — определение сочетания систолической артериальной гипертензии (САГ) и экономически активного возраста (25–64 лет) на основе кросс-секционного исследования в открытой популяции. **Материалы и методы.** Кросс-секционное исследование было проведено на репрезентативной выборке мужчин 25–64 лет с откликом 85,0 %. Выделение различных форм ИБС осуществлялось на основании стандартных эпидемиологических методов. САГ регистрировалась при уровнях систолического артериального давления (САД) ≥ 140 мм рт. ст. Для оценки депрессии использовалась анкета ВОЗ «МОНИКА-психосоциальная» (Depression Scale тест MOPSY). **Результаты.** С помощью уравнения линейной функции и применения логит-преобразования с расчетом точки разделения рассчитана вероятность определения ИБС. Для каждой переменной, включенной в модель, была произведена оценка отношения шансов Exp(B). Установлено, что при повышении показателя БаллДепр на 1 балл увеличивается риск развития ИБС на 31 %. Наличие артериальной гипертензии по САД также увеличивает риск развития ИБС в 2,2 раза. **Заключение.** На основе выявленных закономерностей при проведении кросс-секционного исследования у мужчин экономически активного возраста, проживающих в крупном городе Западной Сибири, продемонстрирована высокая значимость выявления кластера САД и депрессии как фактора риска развития ИБС.

Ключевые слова: кросс-секционное исследование, мужчины, систолическая артериальная гипертензия, депрессия, ишемическая болезнь сердца

Для цитирования: Акимова Е. В., Гакова Е. И., Акимов А. М., Каюмова М. М., Бессонова М. И., Гафаров В. В. Значение сочетания систолической артериальной гипертензии и депрессии, ассоциированного с распространенностью ишемической болезни сердца у мужчин экономически активного возраста (по данным кросс-секционного исследования на открытой популяции). Артериальная гипертензия. 2026;32(1):45–55. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2026-2517>. EDN: ODMRWM

Systolic arterial hypertension and depression cluster as a risk factor for ischemic heart disease in economically active men (according to cross-sectional study in an open population)

E. V. Akimova¹, E. I. Gakova¹, A. M. Akimov^{1, 2},
M. M. Kayumova¹, M. I. Bessonova¹, V. V. Gafarov³

¹ Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tyumen, Russia

² Industrial University of Tyumen, Tyumen, Russia

³ Research Institute of Therapy and Preventive Medicine — Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

Corresponding author:

Ekaterina V. Akimova,
Tyumen Cardiology Research Center,
111 Melnikaite str., Tyumen, 625026
Russia.
E-mail: akimovaev@infarkta.net

Submitted 24 April 2025;
accepted 9 October 2025.

Abstract

Objective. The aim of the study was to determine the combined effect of systolic arterial hypertension (SHTN) and depression as a risk factor for the development of coronary heart disease in men of economically active age (25–64 years) based on a cross-sectional study in an open population. **Design and methods.** A cross-sectional study was conducted on a representative sample of men aged 25–64 years with a response rate of 85,0 %. Different forms of coronary heart disease were identified using standard epidemiological methods. SHTN was recorded at systolic blood pressure (SBP) ≥ 140 mmHg. The WHO MONICA-psychosocial questionnaire (Depression Scale, MOPSY test) was used to assess depression. **Results.** Using the equation of the linear function and the application of the logit transformation with the calculation of the cutoff point, the probability of determining coronary heart disease was calculated. For each variable included in the model, the odds ratio Exp(B) was estimated. We found that with a 1-point increase in the BallDepr indicator the risk of developing coronary heart disease increases by 31 %. The presence of SHTN is associated with a 2,2-fold increase in the risk of developing coronary heart disease. **Conclusions.** The patterns identified during a cross-sectional study of economically active men living in a large city in Western Siberia indicate that the cluster of SHTN and depression presents a risk factor for the development of coronary heart disease.

Key words: cross-sectional study, men, systolic hypertension, depression, coronary heart disease

For citation: Akimova EV, Gakova EI, Akimov AM, Kayumova MM, Bessonova MI, Gafarov VV. Systolic arterial hypertension and depression cluster as a risk factor for ischemic heart disease in economically active men (according to cross-sectional study in an open population). Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2026;32(1):45–55. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2026-2517>. EDN: ODMRWM

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) уже многие десятилетия продолжают занимать доминирующее положение в структуре заболеваемости и смертности в развитых странах, в том числе и в России [1]. Несмотря на то, что были идентифицированы традиционные факторы риска ишемической болезни сердца (ИБС), включая артериальную гипертензию (АГ), дислипидемию, сахарный диабет, семейный анамнез преждевременных коронарных событий и т.д., тем не менее вклад психосоциальных детерминант здоровья, представленный психосоциальными факторами (ПСФ), изучен недостаточно [2]. Показано, что психосоциальные факторы могут повышать риск развития ИБС, превышающий эквивалент традиционных факторов риска [3].

АГ, являясь одним из самых распространенных заболеваний, считается важнейшим прогностическим фактором ряда ССЗ, включая ИБС [4]. По общемировым данным, распространенность АГ у взрослых составляет около 30–45% [5]. Россия находится в числе лидирующих стран по распространенности АГ, где 39,5% всего населения в возрастном диапазоне от 15 до 75 лет и старше страдает АГ [6].

Известно, что наличие АГ ухудшает сердечно-сосудистую выживаемость как у мужчин, так и у женщин [7]. По некоторым данным, смертность мужчин в трудоспособном возрасте вследствие болезней системы кровообращения значительно выше по сравнению с женщинами, причем среди мужчин экономически активного возраста распространенность АГ также преобладает [8, 9]. В настоящее время в России ИБС страдают 15–17% взрослого населения [7]. Вместе с тем в экономически развитых странах отмечается тенденция к снижению распространенности ИБС [1].

Как отечественные, так и зарубежные исследователи отмечают более высокую распространенность АГ и ИБС в популяции мужчин в сравнении с женщинами, а также увеличение этого показателя с возрастом [7–10]. Однако ранее проведенными научными и клиническими исследованиями показано, что на распространенность ИБС, кроме возраста, гендерной принадлежности и физиологических особенностей человека, оказывают влияние и психосоциальные факторы риска, и прежде всего, депрессивные расстройства [2, 11, 12]. Депрессия может как спровоцировать соматические заболевания, в том числе ИБС и АГ, так и явиться фактором, ухудшающим их прогноз [13–16]. В то же время депрессия у больных ССЗ редко диагностируется терапевтами и кардиологами, тогда как выявление и лечение депрессии имеют решающее значение,

поскольку больные с депрессией не только испытывают затруднения в решении проблем и преодолении жизненных трудностей, но и больше страдают от соматических заболеваний, имея при этом менее выраженный эффект от применения медикаментозного лечения и физических методов реабилитации [17–19].

Вместе с тем ССЗ остаются приоритетной проблемой общественного здравоохранения и в Сибирском регионе, где медико-демографическая ситуация крайне неблагоприятна и характеризуется значительными неоднородностями и диспропорциями [20, 21]. Важность использования концепции регионального подхода для эффективного решения проблем общественного здоровья убедительно аргументирована [22]. Западная Сибирь с ее обширной территорией, неоднородным населением обуславливает формирование ряда общерегиональных проблем и тенденций в состоянии здоровья населения. Эпидемиологические исследования, проведенные на сибирских популяциях, к настоящему времени продемонстрировали неблагоприятный и неоднородный профиль сердечно-сосудистого риска населения региона [11, 23].

Целью исследования явилось определение ассоциации систолической артериальной гипертензии (САГ) и депрессии с риском развития ИБС у мужчин экономически активного возраста (25–64 лет) на основе кросс-секционного исследования в открытой популяции.

Материалы и методы

Для проведения кросс-секционного исследования (2010 г.) была сформирована репрезентативная выборка методом «случайных чисел» из избирательных списков граждан одного из административных округов города Тюмени среди лиц мужского пола в количестве 1000 человек, по 250 человек в каждом из четырех десятилетий (25–34, 35–44, 45–54, 55–64 лет). Одномоментное эпидемиологическое исследование было проведено с откликом 85,0% (табл. 1).

Критериями включения в репрезентативную выборку явились мужской пол; возраст 25–64 лет, лица, прописанные и проживающие на территории Центрального административного округа, критериями невключения — беженцы, студенты, военнослужащие и заключенные, что устанавливалось со слов обследуемых. Эти данные выбраковывались и не включались в анализ.

Каждому жителю, включенному в репрезентативную выборку, было отправлено письменное почтовое приглашение для участия в обследовании. При отсутствии отклика на первое приглашение было предусмотрено три повторных письма-

ОТКЛИК НА УЧАСТИЕ В КАРДИОЛОГИЧЕСКОМ СКРИНИНГЕ В РЕПРЕЗЕНТАТИВНОЙ ВЫБОРКЕ МУЖЧИН 25–64 ЛЕТ

Возраст	Число приглашенных	Число обследованных	Отклик, %
25–34	250	177	70,8
35–44	250	228	91,2
45–54	250	231	92,4
55–64	250	214	85,6
25–64	1000	850	85,0

напоминания с недельным интервалом или попытка телефонного либо личного контакта с потенциальными участниками.

Запись электрокардиографии (ЭКГ) покоя проходила в 12 отведениях в положении лежа.

Выделение различных форм ИБС осуществлялось на основании стандартных эпидемиологических методов (вопросник ВОЗ на выявление стенокардии напряжения, ЭКГ покоя и кодирование по Миннесотскому коду (МК)), используемых в эпидемиологических исследованиях и рекомендованных для применения при массовых обследованиях населения [24]. Каждая ЭКГ оценивалась независимо двумя кодировщиками, в случае их несогласия кодирование проводил третий (ответственный кодировщик), его решение считалось окончательным. Заключение о наличии ИБС проводилось по строгим и расширенным критериям. По строгим критериям устанавливалась «определенная» ИБС (ОИБС) на основании параметров: «определенный» инфаркт миокарда (ИМ), стенокардия напряжения (СН) — опросник Роуза, ишемические изменения на ЭКГ без гипертрофии левого желудочка, нарушения ритма и проводимости (ЭКГ с МК). По нестрогим критериям определялась «возможная» ИБС (ВИБС) — при наличии критериев: возможный ИМ (ЭКГ с МК) или ИМ в анамнезе (опросник Роуза); ишемические изменения на ЭКГ с гипертрофией левого желудочка (ЭКГ с МК); аритмическая форма. ИБС по расширенным критериям объединяла в себе обе группы — «определенную» и «возможную» ИБС.

Для построения модели логистической регрессии в качестве предиктора была выбрана ИБС по расширенным критериям.

Артериальное давление (АД) измерялось в положении сидя, на правой руке двукратно по стандартной методике. Использовался ртутный сфигмоманометр со шкалой, градуированной от 0 до 260 мм рт. ст., и шириной резинового мешка манжеты 13 × 26 см, а также фонендоскоп с мембраной. Выяснялась информированность участни-

ка скрининга о повышении АД в анамнезе и учитывался прием антигипертензивных препаратов в течение двух недель до обследования. САГ регистрировалась при уровнях систолического АД (САД) ≥ 140 мм рт. ст., диастолическая артериальная гипертензия (ДАГ) — при уровнях диастолического АД (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст.

Исследование проводилось в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом (протокол № 26 от 12.04.2009 г.). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Для проведения оценки уровней депрессии использовался сплошной опросный метод путем самозаполнения анкеты ВОЗ «МОНИКА-психосоциальная» [2], предлагался бланк шкалы депрессии (тест MOPSY), состоящий из 15 утверждений. Для ответа на каждое утверждение были предусмотрены две градации: «согласен», «не согласен».

Статистический анализ проводился с использованием программного пакета IBM СТАТИСТИКА 21.0. Кодировка тестов заключалась в построении компонент индексов и расчете баллов в соответствии с предложенным алгоритмом программы MOPSY. Для проверки статистической значимости различий между группами применялся критерий «хи-квадрат» (χ^2) Пирсона. Для стандартизации показателей по возрасту применялся прямой метод стандартизации.

Расчет критериев уровня депрессии (УД) по опроснику проводился на основании перекодировки градаций в соответствующие баллы: «согласен — 1», «не согласен — 0» по формуле:

$$\text{УД} = \sum \text{пр} + \sum \text{обр}, \quad (1)$$

где $\sum \text{пр}$ — сумма «прямых» высказываний «согласен» — № 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15; $\sum \text{обр}$ — сумма цифр, «обратных» высказываний «не согласен» — № 5, 10.

Выраженность депрессии оценивалась как низкая, средняя, высокая: при значении показателя до 4 баллов мужчин относили к категории низкого УД, при значениях показателя УД 5–9 баллов — к категории среднего УД, при значении показателя равным или больше 10 баллов — к категории высокого УД.

Для решения поставленной задачи был использован мультивариантный анализ — бинарная логистическая регрессия. В исходную совокупность переменных были включены следующие признаки: БаллДепр (количество баллов по анкете на выявление уровня депрессии: от 0 до 14) и САД_АГ (бинарная переменная, значение которой равно 0 при отсутствии АГ по САД и 1 при ее наличии); ДАД_АГ (бинарная переменная, значение которой равно 0 при отсутствии АГ по ДАД и 1 при ее наличии); САД/ДАД_АГ (бинарная переменная, значение которой равно 0 при отсутствии АГ и 1 при ее наличии).

Результаты

На основании проведенного кросс-секционного исследования среди мужчин экономически активного возраста были установлены популяционные закономерности, демонстрирующие роль выявления кластера САД и депрессии для развития ИБС.

В процессе обследования мужчин по программе стандартизованного кардиологического скрининга учитывались прогнозные оценки только отдельных статистически значимых показателей, полученных для конкретной популяции. Суть представленного исследования состоит в том, что в предлагаемую статистическую модель были включены те факторы, с которыми были установлены статистически значимые ассоциации по распространенности ИБС — с наличием САГ и депрессии в открытой городской популяции.

Распределение показателей САД носило нормальный характер для мужчин выбранной популя-

ции. Крайние децили распределения по САД составили 110 и 160 мм рт. ст. Стандартизованные показатели уровней САД составили 111,0–153,1 мм рт. ст. По средним уровням и процентильному распределению наиболее низкие показатели изучаемого параметра отмечались у мужчин в возрасте 25–34 лет. САД значимо нарастало от третьего до пятого десятилетия жизни (122,0–138,6 мм рт. ст., $p < 0,001$), в шестом десятилетии оставаясь практически стабильным, в результате за весь анализируемый возрастной период средний уровень САД возрос в 1,2 раза (табл. 2).

В таблице 3 представлены результаты по распространенности депрессии у мужчин 25–64 лет Тюмени. Так, стандартизованный по возрасту показатель высокого уровня депрессии у мужчин 25–64 лет составил 4,6%, среднего уровня — 19,0%. Высокий уровень депрессии достигал своего абсолютного максимума в возрастной категории 55–64 лет сравнительно с прочими возрастными группами. Во всем возрастном диапазоне 25–64 лет отмечались существенные различия между распространенностью низкого, среднего и высокого уровней депрессии (соответственно 74,3%, 19,8%, 5,9%, $p < 0,001$), эта закономерность имела место в каждой из четырех анализируемых возрастных групп (табл. 3).

В результате пошагового анализа были отобраны две переменные, оцененные как значимые ($p < 0,001$): БаллДепр и САД_АГ. Обе переменные были включены в модель, которая выражается формулой уравнения линейной функции:

$$F = -3,260 + 0,269 \times \text{БаллДепр} + 0,829 \times \text{САД_АГ}, \quad (2)$$

где F — значение уравнения регрессии.

Для возможности классификации всей совокупности на подгруппы, используя полученную линейную функцию, было применено логит-преобразо-

Таблица 2

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОБЩЕЙ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ МОДЕЛИ (РЕЗУЛЬТАТЫ КЛАССИФИКАЦИИ КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ)

Общая диагностическая значимость модели				
ИБС по расширенным критериям		Предсказанная принадлежность к группе		Итого
		0	1	
Частота	0	476	244	720
	1	38	92	130
%	0	66,1	33,9	100
	1	29,2	70,8	100

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца.

Таблица 3

**УРОВНИ СИСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
В МУЖСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ 25–64 ЛЕТ, ММ РТ. СТ.**

Возраст, годы	САД						
	М	m	Процентили, %				
			10	25	50	75	90
25–34	122,0	±13,5	103	112	122	131	140
35–44	130,3***	±15,6	110	120	130	140	153
45–54	138,6***	±18,2	118	124	139	151	164
55–64	140,6	±17,2	120	129	140	152	166
25–64	133,4	±17,8	110	120	130	145	160
СП	130,8						

Примечание: звездочкой (*) обозначены статистически значимые различия между двумя последующими возрастными группами: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; САД — систолическое артериальное давление; СП — стандартизованный по возрасту показатель.

вание с применением следующего регрессионного уравнения:

$$P = 1/(1 + e^{(-F)}), \quad (3)$$

где P — вероятность того, что произойдет интересное событие (будет определена ИБС по расширенным критериям); e — математическая константа, равная 2,718.

Для каждой переменной, включенной в модель, также была произведена оценка отношения шансов (ОШ): ОШ БаллДепр равно 1,309; ОШ САД_АГ равно 2,291, что означает, что при повышении показателя БаллДепр на 1 балл увеличивается риск развития ИБС на 31 %, а наличие АГ по САД увеличивает риск развития ИБС по расширенным критериям в 2,2 раза.

Точка деления оказалась равной 0,130. Значение функции для определения принадлежности к подгруппе 1 — меньше 0,130, для определения принадлежности к подгруппе 2 — больше или равно 0,130.

Специфичность данной модели составила 66,1 %, чувствительность — 70,8 %; в среднем правильно классифицировано 66,8 % исходных сгруппированных наблюдений (табл. 4).

Индикатором точности прогноза ИБС по расширенным критериям является площадь под кривой ROC — для нашей модели она составила 0,742 ($p < 0,001$), что характеризует модель как хорошую и свидетельствует о высокой информативной ценности наших маркеров для прогнозирования ИБС

Таблица 4

УРОВНИ ДЕПРЕССИИ В МУЖСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ 25–64 ЛЕТ

Возрастные группы (годы)	Низкий		Средний		Высокий	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
25–34	147	83,1	28	15,8	2	1,1
35–44	179	78,5	45	19,7	4	1,8
45–54	176	76,2	42	18,2	13	5,6
55–64	129	**60,6***	53	24,9	31	*14,6***
25–64	631	***74,3	168	19,8	50	***5,9
СП		76,5		19,0		4,6

Примечание: статистически значимые различия обозначены звездочкой в верхнем регистре справа между возрастной группой 25–34 лет и другими возрастными группами; в нижнем регистре справа — между возрастной группой 35–44 лет и другими возрастными группами; в верхнем регистре слева — между возрастной группой 45–54 лет и другими возрастными группами; в нижнем регистре слева — между возрастными группами 55–64 и 25–64 лет: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; СП — стандартизованный по возрасту показатель.

Таблица 4

УРОВНИ ДЕПРЕССИИ В МУЖСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ 25–64 ЛЕТ

Возрастные группы (годы)	Низкий		Средний		Высокий	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
25–34	147	83,1	28	15,8	2	1,1
35–44	179	78,5	45	19,7	4	1,8
45–54	176	76,2	42	18,2	13	5,6
55–64	129	**60,6***	53	24,9	31	*14,6***
25–64	631	***74,3	168	19,8	50	***5,9
СП		76,5		19,0		4,6

Примечание: статистически значимые различия обозначены звездочкой в верхнем регистре справа между возрастной группой 25–34 лет и другими возрастными группами; в нижнем регистре справа — между возрастной группой 35–44 лет и другими возрастными группами; в верхнем регистре слева — между возрастной группой 45–54 лет и другими возрастными группами; в нижнем регистре слева — между возрастными группами 55–64 и 25–64 лет: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; СП — стандартизованный по возрасту показатель.

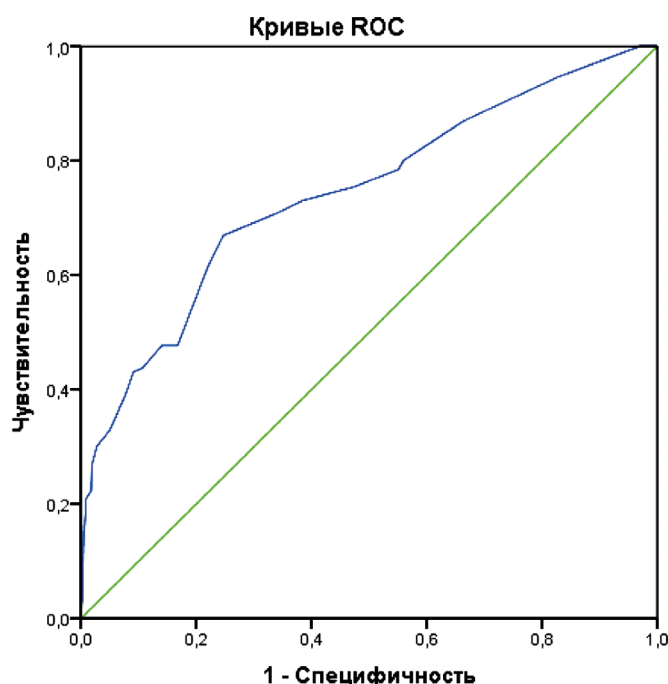
по расширенным эпидемиологическим критериям (рис.).

Аргументацией в пользу обоснованности утверждения о роли выявления кластера САД и депрессии для развития ИБС среди мужчин экономически активного возраста, установленной на основании проведенного кросс-секционного исследования, могут служить следующие клинические наблюдения.

Пример 1. Мужчина 36 лет, обследован по программе стандартизованного кардиологического

скрининга: без ИБС, с низким уровнем депрессии — 0 баллов (отсутствие депрессивного состояния), с нормальным уровнем САД/ДАД — 127/80 мм рт. ст., без гипертонической болезни (ГБ). Вероятность развития ИБС по расширенным критериям составила: $PRE_5=0,036962$ и с низким прогнозом развития ИБС по расширенным критериям (ИБС_логит — 0) (табл. 5).

Пример 2. Мужчина 54 лет, обследован по программе стандартизованного кардиологического скрининга: с нормальной массой тела (индекс мас-



Диагональные сегменты формируются совпадениями.

Рисунок. ROC-кривая способа диагностики

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ (НА ОСНОВЕ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ)

Показатели		Пример 1	Пример 2	Пример 3
АД (мм рт. ст.)	САД	127	160	160
	ДАД	80	102	100
Наличие ГБ		0	1	1
Уровень депрессии		0	14	14
ИБС по расширенным критериям		Нет	Есть	Есть
Значение PRE_5		0,036962	0,792013	0,792013
ИБС_логит		0	1	1

Примечание: АД — артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИБС — ишемическая болезнь сердца; САД — систолическое артериальное давление; значение PRE_5 — вероятность развития ИБС по расширенным критериям; ИБС_логит — 1: высокий прогноз развития ИБС; ИБС_логит — 0: низкий прогноз развития ИБС.

сы тела равен 25,4 кг/м²), с наличием ИБС по расширенным критериям, с высоким уровнем депрессии — 14 баллов, с высоким уровнем САД/ДАД — 160/102 мм рт. ст. и с ГБ — 1. Вероятность развития ИБС по расширенным критериям: PRE_5—0,792013, с высоким прогнозом развития ИБС по расширенным критериям (ИБС_логит — 1) (табл. 5).

Пример 3. Мужчина 56 лет, обследован по программе стандартизованного кардиологического скрининга: с ожирением 1-й степени (индекс массы тела равен 39,0 кг/м²), с ИБС по расширенным критериям, с высоким уровнем депрессии — 14 баллов, с высоким уровнем САД/ДАД — 160/100 мм рт. ст., с ГБ — 1. Вероятность развития ИБС по расширенным критериям: PRE_5—0,792013, с высоким прогнозом развития ИБС по расширенным критериям (ИБС_логит — 1) (табл. 5).

Предлагаемая модель имеет высокую диагностическую ценность, чувствительность и специфичность, экономична во времени, проста в эксплуатации, что может значительно повысить качество диагностики в клинике. Модель можно рекомендовать для использования в практическом здравоохранении, при этом не требуется создание специальных условий для проведения диагностики.

Обсуждение

Крупные эпидемиологические исследования, проведенные по выявлению АГ и депрессии, продемонстрировали безусловную значимость этих факторов для риска развития ИБС и смерти от сердечно-сосудистых причин в различных популяциях [2, 4–6, 11, 12]. В настоящее время депрессия рассматривается как независимый фактор риска в патогенетической цепи сердечно-сосудистых заболеваний, а не как вторичная эмоциональная реакция на заболевание [2, 3]. Депрессия может как спровоцировать соматическое заболевание (напри-

мер, ИБС), так и явиться фактором, ухудшающим его прогноз [11–14]. Важную патогенетическую роль при депрессии отводят повышению активности симпатико-адреналовой системы, приводящей к увеличению АД, сократимости миокарда и, соответственно, потребления миокардом кислорода [13, 14]. Стрессовые жизненные моменты могут вносить вклад в усугубление симптомов депрессии, а депрессия, в свою очередь, может ухудшать реакцию центральной нервной и сердечно-сосудистой систем на стресс, приводя к возникновению порочного круга [15–17]. Так, по данным эпидемиологического исследования на неорганизованной популяции Новосибирска на основе программы ВОЗ МОНИКА, распространенность депрессии у мужчин 25–64 лет с возникшим ИМ составила 65,8%; относительный риск ИМ у мужчин с депрессией оказался в два раза выше, чем при ее отсутствии [2, 11]. В то же время в новосибирском исследовании для определения риска развития ИБС в зависимости от высокого уровня депрессии использовались результаты длительного проспективного наблюдения, что является методически достаточно сложным.

По данным проведенного эпидемиологического исследования на открытой популяции Тюмени, распространенность «определенной» ИБС (ОИБС) среди мужчин 25–64 лет Тюмени может быть охарактеризована как высокая (стандартизованный по возрасту показатель — 6,6%). В то же время уровни САД в тюменской популяции были высокими за счет средних возрастных групп 35–44 и 45–54 лет, в этих же группах отмечался существенный рост показателей средних величин и процентильного ряда распределения признака [2, 6]. Анализ показал, что у мужчин 25–64 лет в Тюмени высокий уровень депрессии составил 4,6%, который с возрастом увеличивался, достигая максимума в старшем возрасте 55–64 лет [20]. У мужчин 25–64 лет в Тюмени при

высоких уровнях психосоциальных факторов риска чаще встречалась ОИБС, ОШ развития ОИБС при высоком уровне депрессии составило 39,84 [12]. В настоящем исследовании взаимодействие факторов не оценивалось, хотя можно предположить, что на развитие ИБС может повлиять именно сочетанное действие наличия депрессии и АГ. Однако ассоциации распространенности ИБС, САД и депрессии в открытой популяции у мужчин 25–64 лет в Тюмени ранее не были изучены, что дало основание для разработки математической модели по определению риска развития ИБС в зависимости от отдельных, наиболее значимых показателей [25].

Заключение

Распространенность депрессии в мужской популяции 25–64 лет составила 23,6% (высокий уровень — 4,6%, средний уровень — 19,0%), показатели с возрастом увеличивались, достигая своего максимума в группе 55–64 лет. Уровни САД в тюменской популяции были высокими за счет средних возрастных групп 35–44 и 45–54 лет, в этих же группах отмечался существенный рост показателей средних величин и процентильного ряда распределения признака.

На основе выявленных закономерностей при проведении кросс-секционного исследования у мужчин экономически активного возраста, проживающих в крупном городе Западной Сибири, продемонстрирована высокая значимость выявления САД и депрессии как факторов риска развития ИБС.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Бойцов С. А., Шальнова С. А., Деев А. Д. Эпидемиологическая ситуация как фактор, определяющий стратегию действий по снижению смертности в Российской Федерации. *Терапевтический Архив*. 2020;92(1):4–9. <https://doi.org/10.2644/200403660.2020.01.000510>
2. Boytsov SA, Shalnova SA, Deev AD. The epidemiological situation as a factor determining the strategy for reducing mortality in the Russian Federation. *Terapevticheskii arkhiv*. 2020;92(1):4–9. (In Russ.) <https://doi.org/10.2644/200403660.2020.01.000510>
3. Гафаров В. В., Гафарова А. В., Гагулин И. В. Артериальное давление, ишемическая болезнь сердца и психосоциальные факторы (эпидемиологическое исследование на основе программы ВОЗ «MONICA-психосоциальная»). *Артериальная гипертензия*. 2010;16:608–612.
4. Gafarov VV, Gafarova AV, Gagulin IV. Blood pressure, coronary artery disease and psychosocial factors (epidemiological study based program WHO "MONICA-psychosocial"). *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial hypertension*. 2010;16:608–612. (In Russ.)
5. Duarte Junior MA, Pintos Carrillo S, Martínez-Gómez D, Sotos Prieto M, Rodríguez-Artalejo F, Cabanas Sánchez V. Life-style behaviors, social and economic disadvantages, and all-cause

and cardiovascular mortality: results from the US National Health Interview Survey. *Front Public Health*. 2024;12:1297060. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1369738>

4. Шальнова С. А., Капустина А. В., Туаева Е. М., Баланова Ю. А., Муромцева Г. А., Имаева А. Э. и др. Ассоциации между ишемической болезнью сердца и артериальной гипертонией и их значение для смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и всех причин среди населения 55 лет и старше. *Российский кардиологический журнал*. 2015;(12):86–90. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-12-86-90>

Shalnova SA, Kapustina AV, Tuaeva EM, Balanova YuA, Muromtseva GA, Imaeva AE, et al. Associations of ischemic heart disease and arterial hypertension, and their importance for mortality from cardiovascular causes and all causes, of people aged more than 55 years old. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;(12):86–90. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-12-86-90>

5. Ерина А. М., Ротарь О. П., Орлов А. В., Солнцев В. Н., Шальнова С. А., Деев А. Д. и др. Предгипертензия и кардиометаболические факторы риска (по материалам исследования ЭССЕ-РФ). *Артериальная гипертензия*. 2017;23(3):243–252. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2017-23-3-243-252>

Erina AM, Rotar OP, Orlov AV, Solntsev VN, Shalnova SA, Deev AD, et al. Prehypertension and cardiometabolic risk factors (data of the ESSE-RF study). *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2017;23(3):243–252. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2017-23-3-243-252>

6. Исмаилова М. А., Афанасьева А. Д., Гарбузова Е. В., Рагино Ю. И. Артериальная гипертензия: современное состояние проблемы в России и в мире. Обзор литературы. Часть I. *Артериальная гипертензия*. 2024;30(3):238–247. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2024-2389>

Ismailova MA, Afanasyeva AD, Garbuzova EV, Ragino YuI. Arterial hypertension: the current state in Russia and worldwide. Review. Part I. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2024;30(3):238–247. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2024-2389>

7. Имаева А. Э., Баланова Ю. А., Капустина А. В., Шальнова С. А., Школьников В. М. Влияние артериального давления на смертность мужчин и женщин среднего и пожилого возраста: когортное исследование. *Экология человека*. 2020;9:49–56. <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2020-9-49-56>

Imaeva AE, Balanova YA, Kapustina AV, Shalnova SA, Shkolnikov VM. Associations between blood pressure and mortality among middle-aged and elderly men and women: a cohort study. *Ekologiya Cheloveka = Human Ecology*. 2020;9:49–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2020-9-49-56>

8. Акимова Е. В., Драчева Л. В., Гакова Е. И., Пургина Г. Я., Гафаров В. В., Кузнецов В. А. Некоторые данные одномоментного скринингового исследования открытой популяции Тюмени. *Терапевтический архив*. 2000;4:44–46.

Akimova EV, Dracheva LV, Gakova EI, Purgina GYa, Gafarov VV, Kuznetsov VA. Data of a one-screening trial of an open Tumen population. *Terapevticheskii arkhiv*. 2000;4:44–46. (In Russ.)

9. Акимова Е. В., Гакова Е. И., Каюмов Р. Х., Смазнов В. Ю., Каюмова М. М., Загородных Е. Ю. и др. Некоторые компоненты метаболического синдрома у молодых мужчин открытой популяции Тюмени. *Сибирский медицинский журнал*. 2011;26(2):140–143.

Akimova EV, Gakova EI, Kayumov RCh, Smaznov VYu, Kayumova MM, Zagorodnykh EYu, et al. Some components of metabolic syndrome in young men of Tyumen open population. *Siberian Medical Journal*. 2011;26(2):140–143. (In Russ.)

10. Magnussen C, Ojeda FM, Leong DP, Alegre-Diaz J, Amouyel P, Aviles-Santa L, et al. Global effect of modifiable risk factors on cardiovascular disease and mortality. *N Engl J Med*.

2023;389(14):1273–1285. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206916>

11. Гафаров В.В., Акимов Е.В., Трубачева И.А., Гагулин И.В., Кавешников В.С., Каюмова М.М. и др. Вклад психосоциальных факторов в выживаемость, риск развития сердечно-сосудистых заболеваний среди лиц 25–64 лет в Сибири (Новосибирск, Тюмень, Томск): результаты кросс-секционных и когортных исследований 1981–2020 гг. *Атеросклероз*. 2024;20(4):397–412. <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2024-20-4-397-412>

Gafarov VV, Akimova EV, Trubacheva IA, Gagulin IV, Kaveshnikov VS, Kayumova MM, et al. The contribution of psychosocial factors to survival, the risk of developing cardiovascular diseases among people 25–64 years old in Siberia (Novosibirsk, Tyumen, Tomsk): results of cross-sectional and cohort studies 1981–2020. *Atherosclerosis*. 2024;20(4):397–412. (In Russ.) <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2024-20-4-397-412>

12. Акимов Е.В., Гафаров В.В., Гакова Е.И., Акимов А.М., Каюмова М.М. Изучение связи депрессии и ишемической болезни сердца у мужчин и женщин открытой популяции среднеурбанизированного города Западной Сибири. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(2):19–25. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2557>

Akimova EV, Gafarov VV, Gakova EI, Akimov AM, Kayumova MM. Relationship between depression and coronary artery disease in an open female and male population of a middle-urbanized city of Western Siberia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(2):19–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2557>

13. Brugnera A, Zarbo C, Tarvainen MP. Higher levels of depressive symptoms are associated with increased resting-state heart rate variability and blunted reactivity to a laboratory stress task among healthy adults. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2019;44(3):221–234. <https://doi.org/10.1007/s10484-019-09437-z>

14. Vaccarino V, Badimon L, Bremner JD, Cenko E, Cubedo J, Dorobantu M, et al. Depression and coronary heart disease: 2018 position paper of the ESC working group on coronary pathophysiology and microcirculation. *European Heart Journal*. 2020;41(17):1687–1696. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy913>

15. Гоманова Л.И., Баланова Ю.А., Евстифеева С.Е., Имаева А.Э., Капустина А.В., Котова М.Б. и др. Психоэмоциональный стресс как фактор риска развития хронических неинфекционных заболеваний. *Профилактическая медицина*. 2023;26(8):114–120. <https://doi.org/10.17116/profmed202326081114>

Gomanova LI, Balanova YuA, Evstifeeva SE, Imaeva AE, Kapustina AV, Kotova MB, et al. Psychoemotional stress as a risk factor for the development of noncommunicable diseases. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2023;26(8):114–120. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed202326081114>

16. Погосова Н.В., Бойцов С.А., Оганов Р.Г., Юферева Ю.М., Костюк Г.П., Курсаков А.А. и др. Клинико-эпидемиологическая программа изучения психосоциальных факторов риска в кардиологической практике у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КОМЕТА): первые результаты российского многоцентрового исследования. *Кардиология*. 2018;58(9):47–58. <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.9.10171>

Pogosova NV, Boytsov SA, Oganov RG, Yufereva YuM, Kostyuk GP, Kursakov AA, et al. Clinical-epidemiological program of studying psychosocial risk factors in cardiological practice in patients with arterial hypertension and ischemic heart disease: first results of a multicenter study in Russia. *Kardiologiya*. 2018;58(9):47–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.9.10171>

17. Cho Y, Lim TH, Kang H, Lee Y, Lee H, Kim H. Socio-economic status and depression as combined risk factors for acute

myocardial infarction and stroke: a population-based study of 2,7 million Korean adults. *J Psychosom Res*. 2019;121:14–23. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2019.01.016>

18. de Vroeghe L, de Heer EW, van der Thiel E, van den Broek KC, van Eck van der Sluijs J, van der Feltz-Cornelis CM. Type D Personality, concomitant depressive and anxiety disorders, and treatment outcomes in somatic symptom and related disorders: an observational longitudinal cohort study. *Front Psychiatry*. 2019;10:417. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00417>

19. Каюмова М.М., Бессонова М.И., Гафаров В.В., Гакова Е.И., Акимов А.М., Лебедев Е.В. и др. Ассоциации депрессии с параметрами отношения к медицинской помощи в открытой городской популяции, гендерный аспект. *Врач*. 2023;34(8):48–53. <https://doi.org/10.29296/25877305-2023-08-09>

Kayumova MM, Bessonova MI, Gafarov VV, Gakova EI, Akimov AM, Lebedev EV, et al. Associations of depression with parameters of attitude to medical care in open urban population, gender aspect. *Vrach*. 2023;34(8):48–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.29296/25877305-2023-08-09>

20. Округин С.А., Репин А.Н. Частота возникновения острых коронарных катастроф в сезонном аспекте в условиях климата Западной Сибири. Популяционное исследование. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2019;8(1):52–58. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2019-8-1-52-58>

Okrugin SA, Repin AN. Frequency of occurrence of acute coronary accidents in a seasonal aspect in the climate of Western Siberia. Population study. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019;8(1):52–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2019-8-1-52-58>

21. Шарапова О.В., Кича Д.И., Герасимова Л.И., Рукодайный О.В., Фомина Р.В., Евзерихина А.В. и др. Картографический анализ показателей заболеваемости и смертности от болезней системы кровообращения населения Российской Федерации (2010–2019 гг.). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2022;11(1):56–68. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2022-11-1-56-68>

Sharapova OV, Kicha DI, Gerasimova LI, Rukodainy OV, Fomina RV, Evzerikhina AV, et al. Cartographic analysis of morbidity and mortality rates from diseases of the circulatory system of the population of the Russian Federation (2010–2019). *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2022;11(1):56–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2022-11-1-56-68>

22. Москвичева М.Г., Белова С.А., Кремлев С.Л., Карпова М.И., Самсонова Н.А. Региональные особенности заболеваемости и смертности от болезней системы кровообращения. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2016;15(4):66–69. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-4-66-69>

Moskvicheva MG, Belova SA, Kremlev SL, Karpova MI, Samsonova NA. Regional features of morbidity and mortality from diseases of the circulatory system. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2016;15(4):66–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-4-66-69>

23. Акимов А.М., Гафаров В.В., Бессонова М.И., Каюмова М.М., Гакова Е.И., Лебедев Е.В. и др. Ассоциации распространенности враждебности и стресса на работе в открытой городской популяции. *Профилактическая медицина*. 2022;25(6):61–67. <https://doi.org/10.17116/profmed20222506161>

Akimov AM, Gafarov VV, Bessonova MI, Kayumova MM, Gakova EI, Lebedev EV, et al. Associations of the prevalence of hostility and stress at work in an open urban population. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2022;25(6):61–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed20222506161>

24. Роуз Г.А., Блэкберн Х., Гиллум Р.Ф., Принеас Р. Дж. Эпидемиологические методы изучения сердечно-сосудистых

заболеваний. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 1984.

Rose GA, Blackburn H, Gillum RF, Prineas RJ. Epidemiological methods for studying cardiovascular diseases. Geneva: World Health Organization; 1984. (In Russ.)

25. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Индивидуальная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. Позиция европейских кардиологических обществ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(1):4–7. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-1-4-7>

Oganov RG, Maslennikova GYa. Individual prevention of cardiovascular diseases. Position of European Cardiological Societies. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(1):4–7. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-1-4-7>

Вклад авторов

Е. В. Акимова — написание первой версии рукописи, критический пересмотр ее интеллектуального содержания, окончательная доработка исходного материала; М. М. Каюмова и М. И. Бессонова — критический пересмотр интеллектуального содержания рукописи, окончательная доработка исходного материала; А. М. Акимов и Е. И. Гакова — анализ полученного материала и интерпретация данных исследования; В. В. Гафаров — разработка концепции и дизайна работы. Все авторы прочли, одобрили финальную версию и выразили согласие с подачей ее на рассмотрение в журнал, а также утвердили исправленную версию.

Author contributions

E. V. Akimova — the first draft of the manuscript; critical revision and editing; M. M. Kayumova and M. I. Bessonova — critical revision, editing; A. M. Akimov and E. I. Gakova — data analysis and interpretation; V. V. Gafarov — general concept and design of the study. All authors have approved the final version of the manuscript and its submission to the journal, as well as the revised version.

Информация об авторах

Акимова Екатерина Викторовна — доктор медицинских наук, заведующая лабораторией эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний ТКНЦ Томского НИМЦ РАН, Тюмень, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9961-5616>, e-mail: akimovaev@infarkta.net;

Гакова Екатерина Ивановна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний ТКНЦ Томского НИМЦ РАН, Тюмень, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8662-8760>, e-mail: gakova@infarkta.net;

Акимов Александр Михайлович — кандидат социологических наук, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний ТКНЦ Томского НИМЦ РАН, Тюмень, Россия, доцент кафедры

ТТС ФГБОУ ВО «Тюменский индустриальный университет», Тюмень, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5152-8460>, e-mail: akimovam@infarkta.net;

Каюмова Марина Михайловна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний ТКНЦ Томского НИМЦ РАН, Тюмень, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5326-119X>, e-mail: kayumova@infarkta.net;

Бессонова Марина Игоревна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых ТКНЦ Томского НИМЦ РАН, Тюмень, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2686-3715>, e-mail: bessonova@infarkta.net;

Гафаров Валерий Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний НИИ терапии и профилактической медицины — филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Российской академии наук», Новосибирск, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5701-7856>, e-mail: valery.gafarov@gmail.com.

Author information

Ekaterina V. Akimova, MD, PhD, DSc, Head, Laboratory of Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Diseases, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Medical Research Center, Tyumen, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9961-5616>, e-mail: akimovaev@infarkta.net;

Ekaterina I. Gakova, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Diseases, Tyumen Cardiology Research Center, Tyumen, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8662-8760>, e-mail: gakova@infarkta.net;

Aleksandr M. Akimov, Candidate of Sociological Sciences, Senior Researcher, Laboratory of Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Diseases, Tyumen Cardiology Research Center, Tyumen, Russia; Associate Professor, Department of TTS, Industrial University of Tyumen, Tyumen, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5152-8460>, e-mail: akimovam@infarkta.net;

Marina M. Kayumova, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Diseases, Tyumen Cardiology Research Center, Tyumen, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5326-119X>, e-mail: kayumova@infarkta.net;

Marina I. Bessonova, MD, PhD, Researcher, Laboratory of Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Diseases, Tyumen Cardiology Research Center, Tyumen, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2686-3715>, e-mail: bessonova@infarkta.net;

Valery V. Gafarov, MD, PhD, DSc, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head, Laboratory of Psychological and Sociological Problems of Therapeutic Diseases, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5701-7856>, e-mail: valery.gafarov@gmail.com.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК: 616.12-008.334:616.24-
036.12:616-054-071.3



Индексы CAVI и START в оценке артериальной ригидности у больных хронической обструктивной болезнью легких: сравнительная характеристика и взаимосвязь показателей с функциональными и антропометрическими данными

В. М. Царёва, Д. А. Пунин, А. А. Пунин, Л. Л. Лямец
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия

Контактная информация:
Пунин Денис Александрович,
ФГБОУ ВО «Смоленский
государственный медицинский
университет» Минздрава России,
ул. Крупской д. 28, Смоленск,
Россия, 214019.
E-mail: pun.92.work@gmail.com

*Статья поступила в редакцию
02.10.25 и принята к печати 23.10.25.*

Резюме

Актуальность. Длительное время в качестве показателя артериальной ригидности, не зависящего от уровня артериального давления (АД) на момент исследования, выступал сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (cardio-ankle vascular index, CAVI). Российскими разработчиками был предложен индекс артериальной ригидности START (STiffness of ARTeries), рассчитываемый с использованием онлайн-калькулятора на основе измеренной скорости распространения пульсовой волны и АД. **Цель исследования** — провести анализ взаимосвязи индексов START и CAVI с антропометрическими данными, уровнем АД и параметрами легочной функции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). **Материалы и методы.** В исследование были включены 72 пациента с диагнозом ХОБЛ. Всем пациентам для определения CAVI, сердечно-лодыжечной скорости распространения пульсовой волны (heart-ankle pulse wave velocity, haPWV) и АД была выполнена объемная сфигмография и рассчитан сердечно-лодыжечный индекс START (heart-ankle START, haSTART). Оценка вентиляционных нарушений проведена методом спирометрии и бодиплетизмографии. Для статистической обработки был проведен частный корреляционный анализ, определена внутриклассовая корреляция между индексами CAVI и haSTART, были построены регрессионные модели для обоих индексов артериальной ригидности. **Результаты.** Определялась сильная корреляция индекса CAVI с индексом haSTART ($r = 0,97$, $p < 0,001$). Внутриклассовая корреляция индекса haSTART с индексом CAVI составила 0,848 (95-процентный доверительный интервал (95 % ДИ) 0,756–0,905). Наблюдалась значимая положительная частная корреляция индексов CAVI и haSTART с возрастом ($r_c = 0,34$, $p = 0,005$ и $r_c = 0,32$, $p = 0,007$ соответственно) и со средним АД (АД_{ср}) ($r_c = 0,46$, $p < 0,001$ и $r_c = 0,48$, $p < 0,001$ соответственно). Частная корреляция CAVI и haSTART с индексом массы тела (ИМТ) была отрицательной ($r_c = -0,38$, $p = 0,001$ и $r_c = -0,31$, $p = 0,010$). Оба параметра артериальной ригидности значимо коррелировали с параметрами легочной

функции, наиболее высокой частная корреляция индексов CAVI и haSTART была с остаточным объемом легких (ООЛ) ($r_q = 0,48$, $p < 0,001$ и $r_q = 0,49$, $p < 0,001$ соответственно). По результатам регрессионного анализа были получены следующие модели регрессии: $CAVI = 1,530 + 0,062 \times \text{возраст} - 0,084 \times \text{ИМТ} + 0,041 \times \text{АДср} + 0,009 \times \text{ООЛ}$, $F = 13,94$, $p < 0,001$, $R^2 = 0,45$ и $haSTART = -8,122 + 0,135 \times \text{возраст} - 0,149 \times \text{ИМТ} + 0,095 \times \text{АДср} + 0,021 \times \text{ООЛ}$, $F = 12,57$, $p < 0,001$, $R^2 = 0,43$. **Заключение.** Индексы haSTART и CAVI могут быть использованы для оценки артериальной ригидности у пациентов с ХОБЛ. Выявлены схожие паттерны связей обоих индексов артериальной ригидности с возрастом, ИМТ, уровнем АД и с параметрами легочной вентиляции. Сильная корреляция между индексами CAVI и haSTART и высокая согласованность между индексами свидетельствует о схожих результатах коррекции скорости распространения пульсовой волны по уровню АД.

Ключевые слова: артериальная ригидность, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, CAVI, START, хроническая обструктивная болезнь легких

Для цитирования: Царёва В. М., Пунин Д. А., Пунин А. А., Лямец Л. Л. Индексы CAVI и START в оценке артериальной ригидности у больных с хронической обструктивной болезнью легких: сравнительная характеристика и взаимосвязь показателей с функциональными и антропометрическими данными. Артериальная гипертензия. 2026;32(1):56–67. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2026-2577>. EDN: QQQOSG

CAVI and START indices in arterial stiffness assessment in chronic obstructive pulmonary disease: comparative characterization and correlation with functional and anthropometric data

V. M. Tsareva, D. A. Punin, A. A. Punin, L. L. Lyamets
Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

Corresponding author:
Denis A. Punin,
Smolensk State Medical University,
28 Krupskoy str., Smolensk, 214019
Russia.
E-mail: pun.92.work@gmail.com

Received 2 October 2025;
accepted 23 October 2025.

Abstract

Background. The cardio-ankle vascular index (CAVI) index is commonly used as an indicator of arterial stiffness independent of blood pressure (BP) at the time of the measurement. Russian developers proposed the START (STiffness of ARteries) arterial stiffness index that can be calculated online based on pulse wave velocity (PWV) and BP. **Objective.** To analyze the relationship of START and CAVI indices with anthropometric data, BP and pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Design and methods.** Seventy-two COPD patients underwent volume sphygmography to determine CAVI, cardio-ankle PWV (haPWV) and BP, then cardio-ankle START index (haSTART) was calculated. Spirometry and bodyplethysmography were performed to assess pulmonary function disorders. Statistical data processing was performed by the means of partial and intraclass correlation analysis, regression models were constructed for both indices of arterial stiffness. **Results.** Strong correlation was found between CAVI and haSTART indices ($r = 0,97$, $p < 0,001$). Intraclass correlation between haSTART and CAVI indices was 0,848 (95 % CI 0,756-0,905). Significant positive partial cor-

relation of CAVI and haSTART indices with age ($r_p = 0,34$, $p = 0,005$ and $r_p = 0,32$, $p = 0,007$, respectively) and with mean BP (BPmean) ($r_p = 0,46$, $p < 0,001$ and $r_p = 0,48$, $p < 0,001$, respectively) was observed. Both CAVI and haSTART were negatively correlated with body mass index (BMI) ($r_p = -0,38$, $p = 0,001$ and $r_p = -0,31$, $p = 0,010$, respectively). Statistically significant partial correlation was found between both arterial stiffness indices and pulmonary ventilation parameters. The strongest correlation was observed between both CAVI and haSTART indices and residual volume ($r_p = 0,48$, $p < 0,001$ and $r_p = 0,49$, $p < 0,001$, respectively). Based on the results of regression analysis, the following models were constructed: $CAVI = 1,530 + 0,062 \times AGE - 0,084 \times BMI + 0,041 \times BPmean + 0,009 \times RV$, $F = 13,94$, $p < 0,001$, $R^2 = 0,45$ and $haSTART = -8,122 + 0,135 \times AGE - 0,149 \times BMI + 0,095 \times BPmean + 0,021 \times RV$, $F = 12,57$, $p < 0,001$, $R^2 = 0,43$. **Conclusion.** Both haSTART and CAVI indices can be used to assess arterial stiffness in patients with COPD. Both indices have similar correlation patterns with age, mean BP, BMI and with the parameters of pulmonary ventilation. Strong correlation between CAVI and haSTART indices and high consistency between both indices indicates the similarity of the results of PWV corrected by BP level.

Keywords: arterial stiffness, CAVI, START, chronic obstructive pulmonary disease

For citation: Tsareva VM, Punin DA, Punin AA, Lyamets LL. CAVI and START indices in arterial stiffness assessment in chronic obstructive pulmonary disease: comparative characterization and correlation with functional and anthropometric data. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2026;32(1):56–67. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2026-2577>. EDN: QQQQSG

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания занимают одну из лидирующих позиций в структуре сопутствующей патологии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [1] и ассоциированы с повышенным риском смерти [2]. Одним из основных факторов неблагоприятного течения сердечно-сосудистых заболеваний является повышение артериальной ригидности [3]. Золотым стандартом оценки артериальной жесткости является измерение каротидно-фemorальной скорости распространения пульсовой волны, однако этот метод не лишен недостатков. Данный параметр зависит от уровня артериального давления (АД) на момент измерения [4], в связи с чем проводится поиск других показателей жесткости сосудистой стенки, не зависящих от уровня АД при исследовании. Японскими учеными был предложен сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (от англ. cardio-ankle vascular index, CAVI), не зависящий от уровня АД в момент измерения (изменение АД не приводит к значимому изменению CAVI) и, таким образом, отражающий морфологический компонент сосудистой ригидности [5]. В настоящее время определены референсные значения CAVI для некоторых категорий населения Российской Федерации [6]. Консенсус российских экспертов сходится во мнении о доказанной прогностической значимости CAVI в определении риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и о необходимости включения пороговых значений CAVI в клинические рекомендации в будущем [7].

Существенное ограничение в использовании индекса CAVI заключается в необходимости при-

менения специализированного импортного оборудования. На сегодняшний день определение индекса CAVI возможно только с использованием серии приборов VASERA. Российскими разработчиками был предложен национальный индекс артериальной ригидности STiffness of ARteries (START), в формуле которого также присутствует поправка на уровень АД на момент исследования [8]. Определение индекса START возможно с использованием любого имеющегося в наличии оборудования, позволяющего измерить скорость распространения пульсовой волны, так как расчет показателя проводится с использованием онлайн-калькулятора методом коррекции измеренной скорости по уровню систолического и диастолического АД [8]. Однако насколько сопоставимы результаты двух методик на практике и как они соотносятся с антропометрическими данными, уровнем АД и показателями легочной функции у пациентов с ХОБЛ, можно сказать только после проведения сравнительных исследований.

Цель исследования — анализ взаимосвязи индексов START и CAVI с антропометрическими данными, уровнем АД и параметрами легочной функции у пациентов с ХОБЛ.

Материалы и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие, одобренное этическим комитетом ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России.

Критерии включения: подтвержденный диагноз ХОБЛ и наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: нарушения сердечного ритма в момент проведения исследования, снижение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) менее 0,9.

В исследование были включены 72 пациента с диагнозом ХОБЛ. Характеристика обследуемой группы пациентов представлена в таблице 1.

Для оценки параметров легочной вентиляции пациентам были проведены спирометрия и бодиплетизмография на аппарате Shiller Ganshorn Powercube Body (Shiller Ganshorn, Германия) на фоне ингаляции бронхолитика (сальбутамол 400 мкг). Для стандартизации результатов исследования по шкале GLI2021 был использован онлайн-калькулятор (<https://gli-calculator.ersnet.org/>). По результатам спирометрии оценивались объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), отношение ОФВ1/ФЖЕЛ. Методом бодиплетизмографии были измерены максимальная жизненная емкость легких (ЖЕЛмакс), функциональная остаточная емкость

легких (ФОЕ), остаточный объем легких (ООЛ), общая емкость легких (ОЕЛ), отношение ООЛ/ОЕЛ. Результаты исследования вентиляционной способности легких представлены в таблице 2.

У 18 (25,0%) пациентов выявлялась обструкция крайне тяжелой степени (GOLD4), у 16 пациентов (22,2%) — тяжелой степени (GOLD3), у 37 пациентов (51,4%) — среднетяжелой степени (GOLD2), у 1 пациента (1,4%) была легкая степень обструкции (GOLD1). Статическая гиперинфляция легких и «воздушные ловушки» по результатам бодиплетизмографии выявлялись у 59 (81,9%) и 63 (87,5%) пациентов соответственно.

Всем пациентам была выполнена объемная сфигмография на аппарате VASERA VS-1500 (Fukuda Denshi, Япония) с определением индекса CAVI, частоты сердечных сокращений (ЧСС), АД на четырех конечностях и ЛПИ. Исследование проводилось утром до приема антигипертензивной терапии. При проведении объемной сфигмографии определялась сердечно-лодыжечная скорость распространения пульсовой волны (haPWV) по формуле L/tba , где L — расстояние, пройденное пуль-

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМОЙ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ

Показатель	Значение
Возраст, годы, M ± SD	62 ± 5,8
Пол, мужчины / женщины, n	69 / 3
Рост, см, M ± SD	172 ± 7,1
Масса тела, кг, M ± SD	73 ± 15,5
ИМТ, кг/м ² , M ± SD	24,8 ± 4,99
Стаж курения, пачка-лет, Me [Q1; Q3]	45 [35; 57]
SpO ₂ , %, Me [Q1; Q3]	95 [93; 96]
Выраженность симптомов: CAT, баллы, Me [Q1; Q3] пациенты с mMRC < 2, n (%) пациенты с mMRC ≥ 2, n (%)	18 [13; 25] 31 (43,1 %) 41 (56,9 %)
Сопутствующая патология, n (%): ишемическая болезнь сердца артериальная гипертензия ожирение хроническая сердечная недостаточность пароксизмальная форма фибрилляции предсердий сахарный диабет ОНМК в анамнезе ТЭЛА в анамнезе	15 (20,8 %) 56 (77,8 %) 11 (15,3 %) 20 (27,8 %) 2 (2,8 %) 7 (9,7 %) 4 (5,6 %) 1 (1,4 %)

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; CAT — COPD assessment test; M — среднее значение; Me — медиана; mMRC — Modified Medical Research Council scale; SD — среднеквадратичное отклонение; SpO₂ — сатурация кислорода крови; Q1 — первый квартиль; Q3 — третий квартиль.

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ВЕНТИЛЯЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ ЛЕГКИХ

Параметр	Значение	z-оценка
ОФВ1, л, М ± SD	1,56 ± 0,50	-3,108 [-3,753; -2,628]
ОФВ1, %Долж, М ± SD	49 ± 14,3	
ФЖЕЛ, л, Ме [Q1; Q3]	3,58 [2,79; 3,95]	-1,258 [-1,959; -0,505]
ФЖЕЛ, %Долж, М ± SD	83 ± 17,9	
ОФВ1/ФЖЕЛ, %, М ± SD	45 ± 9,9	-3,648 [-4,347; -3,112]
ЖЕЛмакс, л, М ± SD	3,94 ± 0,95	-1,111 [-2,019; -0,152]
ЖЕЛмакс, %Долж, М ± SD	87 ± 18,6	
ФОЕ, л, Ме [Q1; Q3]	5,42 [4,77; 5,95]	2,285 [1,958; 3,249]
ФОЕ, %Долж, Ме [Q1; Q3]	156 [147; 185]	
ООЛ, л, Ме [Q1; Q3]	4,32 [3,79; 4,87]	3,434 [2,705; 4,283]
ООЛ, %Долж, Ме [Q1; Q3]	205 [184; 238]	
ОЕЛ, л, М ± SD	8,56 ± 1,25	2,204 [1,559; 3,145]
ОЕЛ, %Долж, М ± SD	130 ± 17,0	
ООЛ/ОЕЛ, %, М ± SD	53 ± 9,4	3,11 [2,367; 3,884]

Примечание: М — среднее значение; SD — среднеквадратичное отклонение; Ме — медиана; Q1 — первый квартиль; Q3 — третий квартиль; ЖЕЛмакс — максимальная жизненная емкость легких; ОЕЛ — общая емкость легких; ООЛ — остаточный объем легких; ОФВ1 — объем форсированного выдоха за первую секунду; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; ФОЕ — функциональная остаточная емкость легких.

совой волной от сердца до лодыжки, tba — время, затраченное на прохождение данного расстояния. В дальнейшем рассчитывался индекс START для этого отрезка артерий (heart-ankle START, haSTART) на основе haPWV и уровня плечевого АД с использованием онлайн-калькулятора, представленного на сайте <https://stelari-start.com/>. Результаты объемной сфигмографии представлены в таблице 3.

Проверка данных на нормальность распределения проводилась с использованием критерия Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Описательная статистика проводилась с использованием среднего значения и стандартного отклонения (М ± SD) для параметров с нормальным распределением; медианы и межквартильного интервала (Ме [Q1; Q3]) для параметров с распределением, отличным от нормального. Статистический анализ был проведен с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена, коэффициента внутриклассовой корреляции (ICC) с определением 95-процентного доверительного интервала (95 % ДИ), частного корреляционного анализа и множественной регрессии. Сравнение медиан в двух выборках выполнено с использованием критерия Манна–Уитни. Проверка статистических гипотез проводилась при уровне значимости $p < 0,05$. Для статистической обработ-

Таблица 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ОБЪЕМНОЙ СФИГМОГРАФИИ

Параметр	Значение
Плечевое САД, мм рт. ст., М ± SD	132 ± 17,1
Плечевое ДАД, мм рт. ст., М ± SD	88 ± 11,4
Плечевое АДср, мм рт. ст., М ± SD	103 ± 12,6
Лодыжечное САД, мм рт. ст., М ± SD	141 ± 21,1
Лодыжечное ДАД, мм рт. ст., М ± SD	79 ± 9,7
ЛПИ, М ± SD	1,05 ± 0,08
CAVI, Ме [Q1; Q3]	9,4 [8,9; 10,0]
haPWV, м/с, Ме [Q1; Q3]	8,8 [8,2; 9,7]
haSTART, Ме [Q1; Q3]	10,5 [9,4; 12,1]

Примечание: АДср — среднее артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЛПИ — лодыечно-плечевой индекс; САД — систолическое артериальное давление; М — среднее значение; Ме — медиана; SD — среднеквадратичное отклонение; Q1 — первый квартиль; Q3 — третий квартиль; CAVI (cardio-ankle vascular index) — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс; haPWV (heart-ankle pulse wave velocity) — сердечно-лодыжечная скорость распространения пульсовой волны; haSTART (heart-ankle STiffness of ARTeries) — сердечно-лодыжечный индекс артериальной жесткости.

ки материалов был применен пакет статистических программ IBM SPSS 27.0.1.

Результаты

При проведении корреляционного анализа наблюдалась сильная связь между CAVI и haSTART ($r = 0,97$, $p < 0,001$), график разброса представлен на рисунке 1. Коэффициент внутриклассовой корреляции (ICC) составил 0,848 (95 % ДИ 0,756–0,905, $F = 6,56$, $p < 0,001$). Это свидетельствует о схожих результатах коррекции скорости распространения пульсовой волны по уровню АД при определении CAVI и haSTART.

Результаты корреляционного анализа CAVI и haSTART с параметрами легочной функции приведены в таблице 4, с антропометрическими данными и средним АД (АДср) — в таблице 5.

При проведении корреляционного анализа с использованием коэффициента корреляции Спирмена (то есть без учета влияния прочих факторов) наблюдалась статистически значимая связь индексов CAVI и haSTART с параметрами легочной вентиляции и с ИМТ. Связь была отрицательной с ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ и с ИМТ и положительной с ФОЕ, ООЛ, ОЕЛ, ООЛ/ОЕЛ. Ни возраст, ни уровень АДср

статистически значимо не коррелировали с CAVI и haSTART при использовании коэффициента корреляции Спирмена.

Индексы артериальной ригидности у пациентов с ХОБЛ с отсутствием АГ статистически значимо не отличались от параметров сосудистой жесткости больных АГ (для сравнения был использован критерий Манна–Уитни). В соответствующих группах индекс CAVI составил 9,3 [8,8; 9,5] и 9,4 [9,0; 10,1] ($p = 0,269$), индекс haSTART — 10,5 [8,9; 11,3] и 10,5 [9,6; 12,3] ($p = 0,397$).

Для более точного анализа взаимосвязей индексов артериальной ригидности с изучаемыми факторами был проведен частный корреляционный анализ.

При оценке частной корреляции индексов CAVI и haSTART с параметрами легочной вентиляции исключалось влияние возраста, ИМТ и АДср. В таком случае сохранялась статистически значимая отрицательная частная корреляция обоих индексов артериальной ригидности с ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ и положительная — с ФОЕ, ООЛ, ОЕЛ, ООЛ/ОЕЛ, появилась отрицательная частная корреляция обоих индексов артериальной ригидности с ЖЕЛмакс и индекса CAVI с ФЖЕЛ.

Таблица 4

РЕЗУЛЬТАТЫ КОРРЕЛЯЦИОННОГО АНАЛИЗА ПОКАЗАТЕЛЕЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ РИГИДНОСТИ И РЕЗУЛЬТАТОВ СПИРОМЕТРИИ И БОДИПЛЕТИЗМОГРАФИИ

Показатель	Коэффициент корреляции Спирмена		Частная корреляция	
	CAVI	haSTART	CAVI	haSTART
ОФВ1 (%Долж)	$r = -0,26$ $p = 0,028$	$r = -0,25$ $p = 0,034$	$r_q = -0,39$ $p = 0,001$	$r_q = -0,40$ $p = 0,001$
ФЖЕЛ (%Долж)	$r = -0,04$ $p = 0,719$	$r = -0,03$ $p = 0,779$	$r_q = -0,24$ $p = 0,044$	$r_q = -0,23$ $p = 0,054$
ОФВ1/ФЖЕЛ (%)	$r = -0,40$ $p = 0,001$	$r = -0,40$ $p = 0,001$	$r_q = -0,36$ $p = 0,002$	$r_q = -0,40$ $p = 0,001$
ЖЕЛмакс (%Долж)	$r = -0,21$ $p = 0,077$	$r = -0,20$ $p = 0,088$	$r_q = -0,38$ $p = 0,001$	$r_q = -0,40$ $p = 0,001$
ФОЕ (%Долж)	$r = 0,36$ $p = 0,002$	$r = 0,36$ $p = 0,003$	$r_q = 0,47$ $p < 0,001$	$r_q = 0,48$ $p < 0,001$
ООЛ (%Долж)	$r = 0,38$ $p = 0,001$	$r = 0,39$ $p = 0,001$	$r_q = 0,48$ $p < 0,001$	$r_q = 0,49$ $p < 0,001$
ОЕЛ (%Долж)	$r = 0,36$ $p = 0,002$	$r = 0,36$ $p = 0,003$	$r_q = 0,28$ $p = 0,019$	$r_q = 0,29$ $p = 0,017$
ООЛ/ОЕЛ (%)	$r = 0,38$ $p = 0,001$	$r = 0,36$ $p = 0,002$	$r_q = 0,44$ $p < 0,001$	$r_q = 0,45$ $p < 0,001$

Примечание: ЖЕЛмакс — максимальная жизненная емкость легких; ОЕЛ — общая емкость легких; ООЛ — остаточный объем легких; ОФВ1 — объем форсированного выдоха за первую секунду; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; ФОЕ — функциональная остаточная емкость легких; CAVI (cardio-ankle vascular index) — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс; haSTART (heart-ankle STiffness of ARteries) — сердечно-лодыжечный индекс артериальной жесткости; r — коэффициент корреляции Спирмена; r_q — частный коэффициент корреляции.

РЕЗУЛЬТАТЫ КОРРЕЛЯЦИОННОГО АНАЛИЗА ПОКАЗАТЕЛЕЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ РИГИДНОСТИ, АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ДАННЫХ И АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Показатель	Коэффициент корреляции Спирмена		Частная корреляция	
	CAVI	haSTART	CAVI	haSTART
Возраст	$r = 0,15$ $p = 0,211$	$r = 0,12$ $p = 0,330$	$r_{\text{ч}} = 0,34$ $p = 0,005$	$r_{\text{ч}} = 0,32$ $p = 0,007$
ИМТ	$r = -0,34$ $p = 0,005$	$r = -0,31$ $p = 0,010$	$r_{\text{ч}} = -0,38$ $p = 0,001$	$r_{\text{ч}} = -0,31$ $p = 0,010$
АДср	$r = 0,19$ $p = 0,112$	$r = 0,18$ $p = 0,137$	$r_{\text{ч}} = 0,46$ $p < 0,001$	$r_{\text{ч}} = 0,48$ $p < 0,001$

Примечание: АДср — среднее артериальное давление; ИМТ — индекс массы тела; CAVI (cardio-ankle vascular index) — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс; haSTART (heart-ankle STiffness of ARTeries) — сердечно-лодыжечный индекс артериальной жесткости; r — коэффициент корреляции Спирмена; $r_{\text{ч}}$ — частный коэффициент корреляции.

Оценка частной корреляции индексов CAVI и haSTART с возрастом проводилась при исключении влияния ИМТ, АДср, ООЛ. Нивелирование влияния вышеперечисленных факторов позволило выявить статистически значимую положительную частную корреляцию обоих индексов артериальной ригидности с возрастом.

Исключение влияния возраста, АДср, ООЛ не оказало влияния на корреляцию индексов CAVI и haSTART с ИМТ. Частная корреляция с ИМТ была отрицательной и статистически значимой.

Исключение влияния возраста, ИМТ, ООЛ позволило определить статистически значимую положительную частную корреляцию обоих параметров артериальной ригидности с АДср.

На следующем этапе исследования были построены регрессионные модели для CAVI и haSTART. В качестве независимых факторов выступали возраст, ИМТ, АДср и ООЛ:

$$\text{CAVI} = 1,530 + 0,062 \times \text{возраст} - 0,084 \times \text{ИМТ} + 0,041 \times \text{АДср} + 0,009 \times \text{ООЛ}, F = 13,94, p < 0,001, R^2 = 0,45, R^2_{\text{adj}} = 0,42.$$

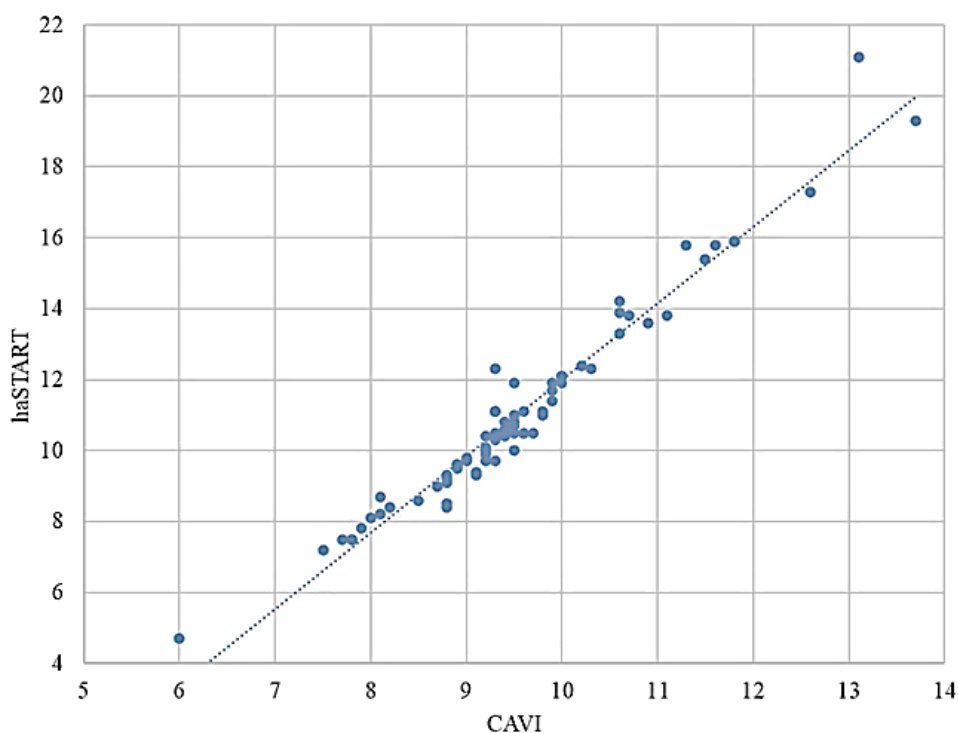


Рисунок 1. График разброса значений haSTART относительно CAVI

Примечание: CAVI (cardio-ankle vascular index) — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс; haSTART (heart-ankle STiffness of ARTeries) — сердечно-лодыжечный индекс артериальной жесткости.

$haSTART = -8,122 + 0,135 \times \text{возраст} - 0,149 \times \text{ИМТ} + 0,095 \times \text{АДср} + 0,021 \times \text{ООЛ}$, $F = 12,57$, $p < 0,001$, $R^2 = 0,43$, $R^2_{adj} = 0,40$.

Условные обозначения: R^2 — коэффициент детерминации, R^2_{adj} — скорректированный коэффициент детерминации, F — критерий Фишера, p — p -значение.

Оценка коэффициентов регрессии для итоговых моделей представлена в таблицах 6 и 7. На рисунке 2 представлены графики разброса CAVI и haSTART относительно изучаемых факторов.

Обсуждение

Определялась высокая корреляция индекса haSTART с индексом CAVI и высокая степень согласованности обоих индексов ($ICC = 0,848$ с 95 % ДИ 0,756–0,905), что свидетельствует о схожести результатов коррекции скорости распространения пульсовой волны по уровню АД при расчете данных показателей. В ранее проведенном исследовании наблюдалось усиление отклонения значений индекса haSTART от линии тренда на аналогичном графике разброса значений haSTART относительно CAVI при $CAVI < 7$ и $CAVI > 10$ [9]. В нашем исследовании наблюдалась девиация значений haSTART от линии тренда при минимальных (менее 7 единиц) и максимальных (более 13 единиц) значениях CAVI. Стоит отметить, что в наше исследование были включены всего 3 пациента с настолько низкими и высокими значениями CAVI. В связи с этим затруднительно достоверно оценить выраженность отклонения значений haSTART от линии тренда при крайне низких и высоких значениях артериальной ригидности. Следовательно, требуются дополнительные исследования индекса haSTART в данных группах пациентов.

Взаимосвязь АГ и повышенного АД с артериальной ригидностью известна и хорошо изучена, однако в исследуемой нами когорте пациентов не были выявлены отличия в уровнях артериальной ригидности у пациентов с ХОБЛ с отсутствием и с наличием АГ. Вероятно, это связано с влиянием на артериальную ригидность прочих факторов (возраста, параметров легочной функции, антропометрических данных и т. д.), что подтверждается результатами частного корреляционного анализа и моделями регрессии. Наблюдалась положительная частная корреляция индексов CAVI и haSTART с уровнем АДср при

Таблица 6

ОЦЕНКА КОЭФФИЦИЕНТОВ МОДЕЛИ МНОЖЕСТВЕННОЙ РЕГРЕССИИ ДЛЯ CAVI

Параметр	b	Стандартная ошибка b	95% ДИ для b	β	t	p-значение
Константа	1,530	2,1475	–2,757–5,816		0,71	0,479
Возраст	0,062	0,0213	0,02–0,105	0,283	2,93	0,005
ИМТ	–0,084	0,0250	–0,134...–0,035	–0,328	–3,38	0,001
АДср	0,041	0,0095	0,022–0,06	0,402	4,29	< 0,001
ООЛ	0,009	0,0021	0,005–0,013	0,461	4,47	< 0,001

Примечание: АДср — среднее артериальное давление; ДИ — доверительный интервал; ИМТ — индекс массы тела; ООЛ — остаточный объем легких; b — нестандартизированный коэффициент регрессии; β — стандартизированный коэффициент регрессии; CAVI (cardio-ankle vascular index) — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс; p — уровень значимости; t — t-критерий.

Таблица 7

ОЦЕНКА КОЭФФИЦИЕНТОВ МОДЕЛИ МНОЖЕСТВЕННОЙ РЕГРЕССИИ ДЛЯ haSTART

Параметр	b	Стандартная ошибка b	95 % ДИ для b	β	t	p-значение
Константа	–8,122	4,8444	–17,791–1,548		–1,68	0,098
Возраст	0,135	0,0479	0,039–0,230	0,277	2,81	0,007
ИМТ	–0,149	0,0564	–0,261...–0,036	–0,262	–2,64	0,010
АДср	0,095	0,0215	0,052–0,138	0,425	4,43	< 0,001
ООЛ	0,021	0,0047	0,012–0,031	0,483	4,57	< 0,001

Примечание: АДср — среднее артериальное давление; ДИ — доверительный интервал; ИМТ — индекс массы тела; ООЛ — остаточный объем легких; b — нестандартизированный коэффициент регрессии; β — стандартизированный коэффициент регрессии; haSTART (heart-ankle STiffness of ARTeries) — сердечно-лодыжечный индекс артериальной жесткости; p — уровень значимости; t — t-критерий.

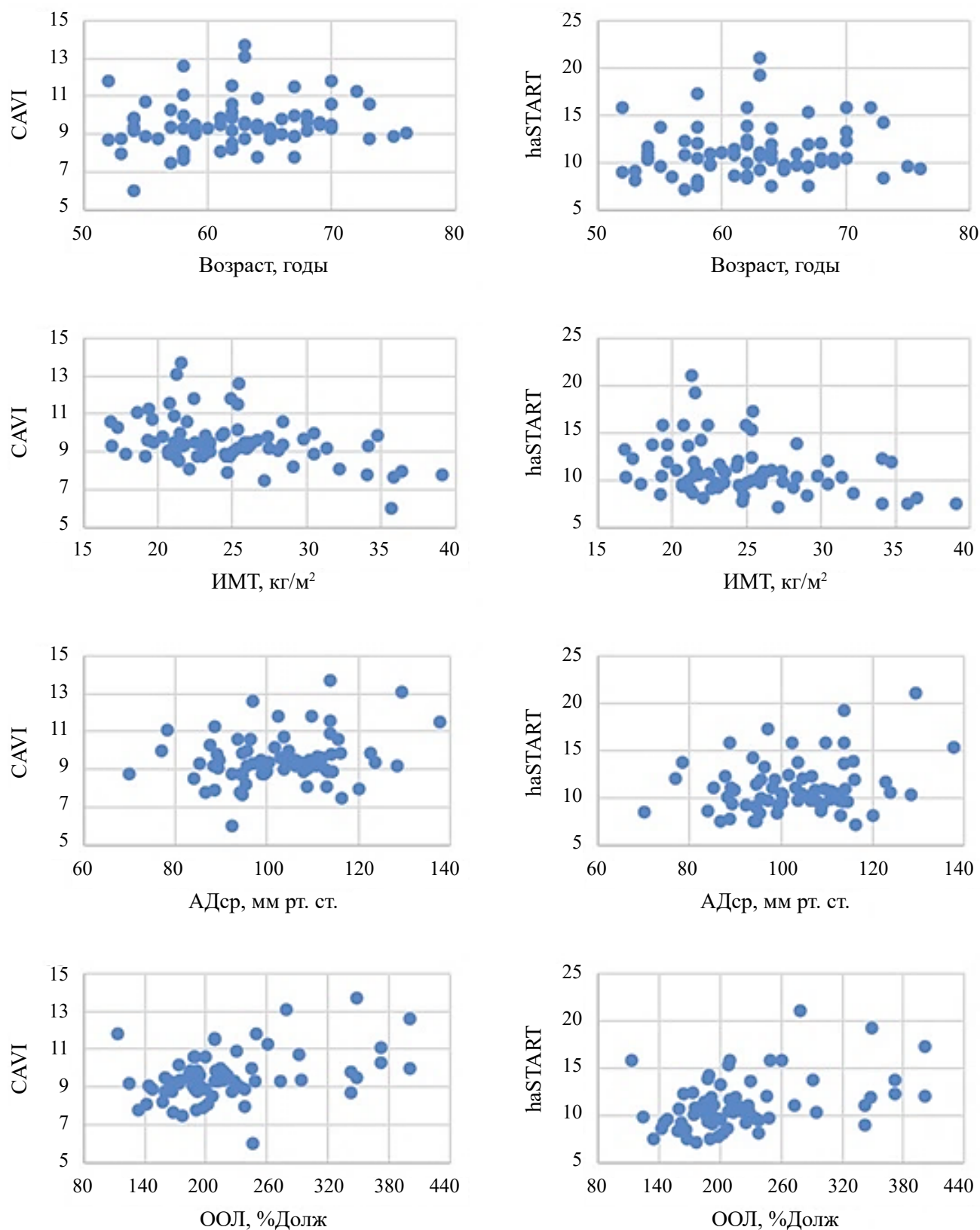


Рисунок 2. Графическое представление результатов регрессионного анализа

Примечание: АДср — среднее артериальное давление; ИМТ — индекс массы тела; ООЛ — остаточный объем легких; CAVI (cardio-ankle vascular index) — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс; haSTART (heart-ankle STiffness of ARteries) — сердечно-лодыжечный индекс артериальной жесткости.

исключении влияния возраста, ООЛ и ИМТ. Согласно построенной регрессионной модели, увеличение АД_{ср} на 10 мм рт. ст. приводило к увеличению CAVI на 0,41 и haSTART на 0,95 единиц.

Стоит отметить, что дизайн нашей работы не позволяет оценить независимость индекса haSTART от уровня АД на момент исследования, для этого требуется дальнейшее исследование динамики haSTART при изменении АД у пациентов.

В нашем исследовании наблюдалась положительная частная корреляция индексов CAVI и haSTART с возрастом, а согласно регрессионной модели, увеличение возраста на 10 лет приводило к увеличению индекса CAVI на 0,62 и haSTART на 1,35 единиц. Полученные результаты хорошо согласуются с результатами других исследований [9, 10], в которых был показан рост артериальной ригидности с повышением возраста, что позволяет использовать индекс haSTART в качестве маркера сосудистого старения наряду с индексом CAVI. Одним из ограничений для широкого использования индекса haSTART в клинической практике на сегодняшний день является отсутствие нормативных значений для разных возрастных групп пациентов, в связи с чем требуются дополнительные исследования данного параметра артериальной ригидности.

Нами была выявлена статистически значимая отрицательная частная корреляция CAVI и haSTART с ИМТ. По результатам регрессионной модели более высокому ИМТ соответствовали более низкие значения индексов артериальной ригидности. Полученные результаты не противоречат ранее опубликованным исследованиям в данной области. В частности, показано снижение CAVI у лиц с метаболическим синдромом при увеличении окружности талии [11]. Отрицательная корреляция CAVI с ИМТ была получена японскими исследователями при обследовании здоровой популяции. Такие взаимосвязи авторы объясняют снижением жесткости артерий при накоплении жировой ткани у лиц без ожирения и с ожирением без метаболических нарушений за счет более высоких метаболических резервов, меньшей кахексии, ослабления реакции на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, увеличения мышечной силы, результатов кардиореспираторной тренировки [12]. Описан так называемый «парадокс ожирения», заключающийся в повышении выживаемости пациентов с уже развившимися сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности, с сердечной недостаточностью [13]. Одним из объяснений данного феномена является влияние защитных цитокинов и особенностей нейроэндокринного профиля у пациентов с ожирением [14].

Повышение индекса CAVI у пациентов с ХОБЛ при прогрессировании вентиляционных наруше-

ний выявлялось ранее и другими исследователями [15]. Аналогичные результаты были получены в настоящей работе, показана связь индекса CAVI, отражающего атеросклероз [16], с нарушениями легочной функции. Наличие такой взаимосвязи можно объяснить комплексом причин. Во-первых, немаловажную роль играет общность факторов риска развития ХОБЛ и повышения артериальной ригидности, основной из которых является курение. Кроме того, гипоксемия и персистирующее воспаление могут приводить к повышению жесткости сосудистой стенки [17, 18].

Стоит отметить, что оценивались результаты спирометрии и бодиплетизмографии на фоне максимальной бронходилатации, то есть при нивелировании функционального компонента вентиляционных нарушений. В таком случае можно говорить о том, что измерения параметров спирометрии и бодиплетизмографии обусловлены морфологическими изменениями легких при ХОБЛ. Индексы артериальной ригидности haSTART и CAVI значимо коррелировали с одинаковыми параметрами легочной функции, наблюдалась схожая направленность связей. Выявленные закономерности предполагают возможность использования haSTART в качестве одного из маркеров морфологических изменений, происходящих в организме пациента с бронхообструктивной патологией, наравне с индексом CAVI.

Выводы

1. Статистически значимая положительная частная корреляция индексов haSTART и CAVI с возрастом позволяет их использовать в качестве маркера сосудистого старения у пациентов с ХОБЛ.
2. Выявлены схожие паттерны корреляции обоих индексов артериальной ригидности с возрастом, ИМТ, уровнем АД и с параметрами легочной вентиляции.
3. Сильная корреляция и высокая согласованность между CAVI и haSTART свидетельствуют о схожих результатах коррекции скорости распространения пульсовой волны по уровню АД при расчете данных индексов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы

1. Авдеев С. Н., Лещенко И. В., Игнатова Г. Л., Антонов В. Н., Костина Н. Э., Кочегарова Е. Ю. и др. Бремя тяжелых обострений, их связь с клиническими исходами и использованием ресурсов здравоохранения в российской популяции пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: субанализ российской популяции международного исследования EXACOS International. *Пульмонология*. 2024;34(3):427–440. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2024-34-3-427-440>

- Avdeev SN, Leshchenko IV, Ignatova GV, Antonov VN, Kostina NE, Kochegarova EU, et al. The burden of severe exacerbations, their relationship to clinical outcomes and the use of health resources in the Russian population of patients with chronic obstructive pulmonary disease: a subanalysis of the Russian population of EXACOS International Study. *Pulmonologiya*. 2024;34(3):427–440 (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2024-34-3-427-440>
2. Alter P, Lucke T, Watz H, Andreas S, Kahnert K, Trudzin-ski FC, et al. Cardiovascular predictors of mortality and exacerbations in patients with COPD. *Sci Rep*. 2022;12(1):21882. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-25938-0>
 3. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasal RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010;121(4):505–511. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.886655>
 4. Laurent S, Cockcroft J, van Bortel L, Boutouyrie P, Giannatasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27(21):2588–2605. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl254>
 5. Hayashi K, Yamamoto T, Takahara A, Shirai K. Clinical assessment of arterial stiffness with cardio-ankle vascular index: theory and applications. *J Hypertens*. 2015;33(9):1742–1757. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000651>
 6. Safronova T, Kravtsova A, Vavilov S, Leon C, Bragina A, Milyagin V, et al. Model-based assessment of the reference values of CAVI in healthy Russian population and benchmarking with CAVIO. *American Journal of Hypertension*. 2024;37(1):77–84. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpad082>
 7. Подзолков В. И., Сафронова Т. А., Васюк Ю. А., Котовская Ю. В., Кисляк О. А., Стародубова А. В. и др. Диагностика артериальной жесткости с помощью сердечно-лодыжечного сосудистого индекса. Согласованное мнение экспертов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(8):4481. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2025-4481>
 - Podzolkov VI, Safronova TA, Vasyuk YuA, Kotovskaya YuV, Kislyak OA, Starodubova AV, et al. Diagnosis of arterial stiffness using the cardio-ankle vascular index. Expert consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(8):4481. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2025-4481>
 8. Бахолдин И. Б., Милягин В. А., Талов А. В., Тентюков Д. Е. Индекс Stelari START — новый перспективный показатель сосудистой жесткости. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2022;21(3):96–103. <https://doi.org/10.37903/vsgma.2022.3.11>
 - Bakholdin IB, Milyagin VA, Talov AV, Tentyukov DE. The Stelari Start index is a new promising indicator of vascular stiffness. *Vestnik Smolenskoy Gosudarstvennoy Meditsinskoj Akademii*. 2022;21(3):96–103. (In Russ.) <https://doi.org/10.37903/vsgma.2022.3.11>
 9. Васютин И. А., Леон К., Сафронова Т. А., Бахолдин И. Б., Баркан В. С., Милягин В. А. и др. Сравнение нового индекса жесткости сосудистой стенки START с индексом CAVI, оценка их значений и корреляций с клиническими показателями. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(1):5272. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5272>
 - Vasyutin IA, Leon K, Safronova TA, Bakholdin IB, Barkan VS, Milyagin VA, et al. Comparison of the novel START vascular stiffness index with the CAVI index, assessment of their values and correlations with clinical parameters. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(1):5272. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5272>
 10. Недогода С. В., Саласюк А. С., Барыкина И. Н. Ледяева А. А., Цома В. В., Лутова В. О. и др. Использование нового национального индекса жесткости сосудистой стенки Start в диагностике синдрома раннего сосудистого старения у пациентов с метаболическим синдромом. *Профилактиче- ская медицина*. 2023;26(3):115–122. <https://doi.org/10.17116/profmed202326031115>
 - Nedogoda SV, Salasyuk AS, Barykina IN, Ledyeva AA, Tsoma VV, Lutova VO, et al. The use of the novel Start national vascular wall stiffness index in the diagnosis of early vascular aging in patients with metabolic syndrome. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2023;26(3):115–122. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed202326031115>
 11. Topouchian J, Labat C, Gautier S, Bäck M, Achimastos A, Blacher J, et al. Effects of metabolic syndrome on arterial function in different age groups: the Advanced Approach to Arterial Stiffness study. *J Hypertens*. 2018;36(4):824–833. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001631>
 12. Nagayama D, Imamura H, Sato Y, Yamaguchi T, Ban N, Kawana H, et al. Inverse relationship of cardioankle vascular index with BMI in healthy Japanese subjects: a cross-sectional study. *Vasc Health Risk Manag*. 2016;13:1–9. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S119646>
 13. Curtis JP, Selter JG, Wang Y, Rathore SS, Jovin IS, Jadbabaie F, et al. The obesity paradox: body mass index and outcomes in patients with heart failure [published correction appears in Arch Intern Med. 2008 Mar 24;168(6):567]. *Arch Intern Med*. 2005;165(1):55–61. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.1.55>
 14. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(21):1925–1932. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.12.068>
 15. Oishi K, Yasui H, Inoue Y, Hozumi H, Suzuki Y, Karayama M, et al. The role of arterial stiffness as assessed by the cardio-ankle vascular index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2025;241:108078. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2025.108078>
 16. Mitchell GF, Powell JT. Arteriosclerosis: a primer for “In Focus” reviews on arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(5):1025–1027. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314208>
 17. Hua Q, Meng X, Chen W, Xu Y, Xu R, Shi Y, et al. Associations of short-term ozone exposure with hypoxia and arterial stiffness. *J Am Coll Cardiol*. 2025;85(6):606–621. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.11.044>
 18. Nilsson Wadström B, Persson M, Engström G, Nilsson PM. Aortic stiffness, inflammation, and incidence of cardiovascular events in elderly participants from the general population. *Angiology*. 2022;73(1):51–59. <https://doi.org/10.1177/00033197211017406>

Вклад авторов

В. М. Царёва — разработка концепции и дизайна исследования, анализ данных, научное редактирование и утверждение текста рукописи; Д. А. Пунин — разработка концепции и дизайна исследования, сбор, анализ и статистическая обработка данных, написание текста рукописи, утверждение текста рукописи; А. А. Пунин — разработка концепции и дизайна исследования, анализ данных, научное редактирование и утверждение текста рукописи; Л. Л. Лямец — анализ и статистическая обработка данных, научное редактирование и утверждение текста рукописи. Все авторы прочли, одобрили финальную версию и выразили согласие с подачей ее на рассмотрение в журнал, а также утвердили исправленную версию.

Author contributions

V. M. Tsareva — development of study concept and design, data analysis, scientific editing and approval of the manuscript; D. A. Punin — development of study concept and design, data collection, analysis, and statistical processing, writing of the manuscript, approval of the manuscript; A. A. Punin — development of study concept and design, data analysis, scientific editing and

approval of the manuscript; L. L. Lyamets — data analysis and statistical processing, scientific editing and approval of the manuscript. All authors have approved the final version of the manuscript and its submission to the journal, as well as the revised version.

Информация об авторах

Царёва Валентина Михайловна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики факультета ДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-0835-3073>, e-mail: tsarev.al@mail.ru;

Пунин Денис Александрович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики факультета ДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-3424-4540>, e-mail: pun.92.work@gmail.com;

Пунин Александр Алексеевич — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-9883-8378>, e-mail: pun.92.work@gmail.com;

Лямец Леонид Леонидович — кандидат технических наук, доцент, заведующий кафедрой физики, математики и медицинской информатики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-9173-3044>, e-mail: lll190965@yandex.ru.

Author information

Valentina M. Tsareva, MD, PhD, Dsc, Associate Professor, Head, Department of Therapy, Ultrasound and Functional Diagnostics, Faculty of Continuing Professional Education, Smolensk State Medical University, <https://orcid.org/0000-0003-0835-3073>, e-mail: tsarev.al@mail.ru;

Denis A. Punin, MD, PhD, Assistant, Department of Therapy, Ultrasound and Functional Diagnostics, Faculty of Continuing Professional Education, Smolensk State Medical University, <https://orcid.org/0000-0003-3424-4540>, e-mail: pun.92.work@gmail.com;

Aleksandr A. Punin, MD, PhD, Professor, Head, Department of Internal Diseases, Smolensk State Medical University, <https://orcid.org/0000-0001-9883-8378>, e-mail: 001e316@mail.ru;

Leonid L. Lyamets, PhD, Associate Professor, Head, Department of Physics, Mathematics and Medical Informatics, Smolensk State Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-9173-3044>, e-mail: lll190965@yandex.ru.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК: 616-056-071:[612.1+616.36]:331.441



Особенности состава тела у пациентов с артериальной гипертензией и метаболически ассоциированной жировой болезнью печени и их взаимосвязь с уровнем физической активности: результаты одноцентрового поперечного исследования

К. Ю. Антюх¹, Е. А. Григоренко^{1,2}, Н. А. Васильева³,
Н. В. Семенова¹, И. И. Русских¹, Т. В. Курушко¹,
А. Ф. Шептулина⁴, О. М. Драпкина⁴, Н. П. Митьковская²

¹ Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Кардиология» Министерства здравоохранения, Минск, Беларусь

² Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

³ Государственное учреждение «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения», Минск, Беларусь

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация:

Антюх Карина Юрьевна,
ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология»
ул. Розы Люксембург, д. 10Б, Минск,
Белоруссия, 220036.
E-mail: gladun-karina@mail.ru

Статья поступила в редакцию
26.05.25 и принята к печати 20.10.25

Резюме

Цель исследования — описать особенности состава тела и их взаимосвязь с уровнем физической активности у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и метаболически ассоциированной жировой болезнью печени (МАЗБП). **Материалы и методы.** Обследовано 133 пациента обоего пола с АГ 1–2-й степени и МАЗБП. Средний возраст участников исследования составил $48,0 \pm 7,99$ года, среди них 58 женщин (43,6 %). Всем пациентам были выполнены антропометрические измерения, оценка силы и функции скелетных мышц, инструментальные исследования. Количественное определение состава тела (жировой, безжировой и костной массы) осуществлялось методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Для оценки физической активности использовалась краткая форма Международного опросника по физической активности (IPAQ). Статистический анализ полученных данных осуществлялся с помощью пакета статистической программы SPSS 27.0 (IBM, США). Различия между показателями считали значимыми при $p < 0,05$. **Результаты.** У пациентов с АГ и МАЗБП выявлены изменения состава тела, характеризующиеся увеличением доли жировой и уменьшением доли мышечной ткани, установлены значимые корреляции между повышенной жировой массой, сниженной мышечной массой и низкой силой и функцией мышц, что свидетельствует о высокой вероятности выявления развития саркопенического ожирения у данной категории пациентов. **Выводы.** Оценка состава тела, а также ранние вмешательства, направленные на увеличение мышечной массы, улучшение ее структуры и функции, являются ключевыми аспектами при планировании комплекса мер медицинской профилактики у пациентов с АГ и МАЗБП.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, ожирение, состав тела, мышечная сила, мышечная масса

Для цитирования: Антюх К. Ю., Григоренко Е. А., Васильева Н. А., Семенова Н. В., Русских И. И., Курушко Т. В., Шептулина А. Ф., Драпкина О. М., Митьковская Н. П. Особенности состава тела у пациентов с артериальной гипертензией и метаболически ассоциированной жировой болезнью печени и их взаимосвязь с уровнем физической активности: результаты одноцентрового поперечного исследования. Артериальная гипертензия. 2026;32(1):68–84. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2026-2532>. EDN: SRALCK

The features of body composition in patients with arterial hypertension and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and their association with physical activity: results of a single-center cross-sectional study

K. Yu. Antyukh¹, E. A. Grigorenko^{1,2}, N. A. Vasilyeva³,
N. V. Semenova¹, I. I. Russkikh¹, T. V. Kurushko¹,
A. F. Sheptulina⁴, O. M. Drapkina⁴, N. P. Mitkovskaya²

¹ Republican Scientific and Practical Center “Cardiology”, Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

³ Republican Medical Rehabilitation and Balneotherapy, Minsk, Belarus

⁴ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

Corresponding author:

Karina Yu. Antyukh,
Republican Scientific and Practical
Center “Cardiology”,
110B, R. Luxemburg str., Minsk,
220036 Belarus.
E-mail: gladun-karina@mail.ru

Received 26 May 2025;
accepted 20 October 2025.

Abstract

Objective. The purpose of this study was to establish the features of body composition and their association with functional activity in patients with arterial hypertension (HTN) and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). **Design and methods.** The study included 133 patients of both sexes with HTN grade I-II and MAFLD. The average age of the study participants was $48,0 \pm 7,99$ years, including 58 women (46,6 %). All patients underwent anthropometric measurements, evaluation of muscle strength and function, as well as instrumental examinations. Quantitative determination of body composition (fat, fat-free, and bone mass) was performed using dual-energy X-ray absorptiometry. The short form of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) was used to assess physical activity. Statistical analysis of the data was performed using the SPSS 27.0 statistical software package (IBM, USA). The differences between the indicators were considered significant at $p < 0,05$. **Results.** Patients with HTN and MASLD had modified body composition with excessive fat tissue accumulation together with decreased muscle mass. Significant correlations were established between the increased fat mass, decreased muscle mass, muscle strength and disturbed muscle function, indicating a higher probability of the sarcopenic obesity in this category of patients. **Conclusion.** Assessment of body composition, as well as early interventions aimed at increasing muscle mass and improving its structure and function, are key aspects in planning a set of medical prevention measures for patients with HTN and MASLD.

Key words: arterial hypertension, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, obesity, body composition, muscle strength, muscle mass

For citation: Antyukh KY, Grigorenko EA, Vasilyeva NA, Semenova NV, Russkikh II, Kurushko TV, Sheptulina AF, Drapkina OM, Mitkovskaya NP. The features of body composition in patients with arterial hypertension and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and their association with physical activity: results of a single-center cross-sectional study. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2026;32(1):68–84. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2026-2532>. EDN: SRALCK

Введение

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП) и артериальная гипертензия (АГ) являются одними из самых распространенных хронических неинфекционных заболеваний во всем мире. Каждое из этих состояний само по себе ассоциировано с повышенным риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, их сочетание может усиливать кардиоваскулярные риски, что требует изучения механизмов развития коморбидности и взаимодействия между ними.

В настоящее время распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) носит характер пандемии, коррелируя с частотой ожирения [1]. По данным метаанализа Z. Younossi и соавторов (2023) [2], частота НАЖБП преодолела 30-процентный рубеж и составляет, согласно последним данным, 30,05% (95-процентный доверительный интервал (95% ДИ): 27,88–32,32). При этом в 2016 году, согласно результатам метаанализа Z. Younossi и соавторов (2016) [3], распространенность НАЖБП в мире составляла 25,24% (95% ДИ 22,10–28,65). Такой высокий уровень заболеваемости подчеркивает неоспоримую актуальность проблемы выявления и управления рисками, связанными со стеатозом печени и избыточной массой тела. По данным G. Donati и соавторов (2004) [4], установлено, что стеатоз печени гораздо чаще встречается у лиц с АГ (30,9%) по сравнению с лицами с нормальным артериальным давлением (АД) (12,7%). По данным STEPS-2020, в Беларуси доля лиц с повышенным АД (систолическое АД (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолическое АД (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст.) или принимающих антигипертензивное лечение составляет 30,8%, при этом заболеваемость АГ продолжает неуклонно расти [5].

В 2023 году было опубликовано консенсусное заявление по изменению номенклатуры НАЖБП. Для обозначения этого заболевания был предложен новый термин — метаболически ассоциированная жировая болезнь печени [6]. По мнению экспертов, новый термин лучше отражает этиологию и патогенез стеатоза печени, а также его связь с заболеваниями других органов, метаболическими нарушениями и эктопическим накоплением жира, в частности, жировой инфильтрацией мышц (миостеатоз) [7]. В литературе можно встретить данные доклинических исследований, указывающие на то, что жировая ткань нарушает мышечный гомеостаз, что приводит к атрофии мышц и снижению их способности к регенерации, запуская механизм развития саркопенического ожирения (СО). Данное состояние связано с низким функциональным статусом и более высокой смертностью [8–10], а также с метаболическими нарушениями, механизмом

которых является оксидативный стресс, воспаление и инсулинорезистентность [11].

Результаты исследования National Health and Nutrition Examination Survey показали, что распространенность СО составляет 12,6% у мужчин и 33,5% у женщин [10]. При этом к 2051 году, вследствие глобального роста численности пожилого населения во всем мире, распространенность СО может достичь 100–200 миллионов человек [12], что свидетельствует о необходимости разработки комплексных стратегий, направленных на снижение жировой массы и сохранение мышечной силы, их внедрения в протоколы раннего скрининга снижения мышечной массы и силы, которые позволят начать лечебно-профилактические мероприятия в молодом и среднем возрасте, приведут к уменьшению прогрессирования СО в пожилом возрасте, улучшат их качество жизни.

В настоящее время по измеряемым параметрам методы оценки состава тела можно разделить на антропометрические и инструментальные (биоимпедансный анализ тела (БИА), двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ)). В рутинной клинической практике чаще используются антропометрические методы исследования: индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), отношение ОТ к ОБ. По сравнению с антропометрическими показателями, инструментальные методы обеспечивают более высокую точность и надежность оценки состава тела. Проблемы с выявлением СО обусловлены необходимостью применения высокотехнологичных, дорогостоящих и зачастую труднодоступных в рутинной клинической практике методов диагностики [11]. В настоящее время ДРА является «золотым стандартом» диагностики саркопении, определения состава тела.

Цель исследования — описать особенности состава тела и их взаимосвязь с уровнем физической активности у пациентов с АГ и МАЗБП.

Материалы и методы

Проведено поперечное (сравнительное) одноцентровое исследование, в котором приняли участие 133 пациента трудоспособного возраста с АГ 1–2-й степени и МАЗБП, среди них 58 женщин (43,6%).

Исследование проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 2000) на базе государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Кардиология» Министерства здравоохранения

Республики Беларусь. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом центра (заключение № 24 от 22.12.2022), каждым пациентом подписана форма добровольного информированного согласия на участие в исследовании, обработку персональных данных и публикацию полученных результатов.

Критерии включения: подписанное информированное согласие на участие в исследовании, мужчины и женщины трудоспособного возраста (от 18 до 65 лет), наличие АГ 1–2-й степени (САД 140–159 мм рт. ст., ДАД 90–99 мм рт. ст. и САД 160–179 мм рт. ст., ДАД 100–109 мм рт. ст. соответственно), наличие признаков стеатоза печени при ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости — повышение эхогенности печени (при сравнении с корковым веществом почки), и/или обеднение сосудистого рисунка, и/или затухание эхо-сигнала по периферии органа.

Критерии невключения: хронические заболевания печени другой этиологии в анамнезе (хронические вирусные гепатиты, первичные холестатические заболевания печени, болезнь Вильсона), злоупотребление алкоголем (по опроснику RUS-AUDIT (русскоязычная версия теста для выявления расстройств, обусловленных употреблением алкоголя (The Russian Alcohol Use Disorders Identification Test, RUS-AUDIT)) ≥ 8 баллов), психические заболевания, ограничивающие адекватное сотрудничество, острые инфекционные заболевания, обострение хронических неинфекционных заболеваний в течение 4 недель до включения, диффузные болезни соединительной ткани, онкологическое заболевание без радикального излечения, морбидное или вторичное ожирение, АГ 3-й степени (САД ≥ 80 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 110 мм рт. ст.), симптоматическая артериальная гипертензия, неконтролируемая артериальная гипертензия или ее кризовое течение, тяжелые нарушения ритма сердца, наличие ишемической болезни сердца, стенозирующего атеросклеротического поражения других сосудистых бассейнов, перенесенные ранее инсульт, транзиторная ишемическая атака, первичный и вторичный гиперпаратиреоз, гипотиреоз, сахарный диабет 1-го типа, сахарный диабет 2-го типа в случае инсулинотерапии, хронические заболевания сердечно-сосудистой системы, почек, печени в стадии декомпенсации, отказ пациента подписать форму информированного согласия на участие в исследовании.

У всех пациентов, включенных в исследование, собирали жалобы и анамнез, оценивали риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при АГ, анализировали данные доступной медицинской документации, определяли распространенность традиционных факторов кардиоваскулярного риска (возраст, курение, ожирение, злоупотребление

алкоголем, гиподинамия, нерациональное питание, нарушения углеводного обмена, наследственный анамнез). Во время осмотра пациентам проводили офисное измерение АД на обеих руках, подсчет частоты сердечных сокращений.

Диагноз АГ устанавливался на основании истории болезни пациента и предоставленной медицинской документации (включая данные об исключении вторичной АГ). АГ классифицировалась следующим образом: АГ 1-й степени — со значениями САД 140–159 мм рт. ст. и/или ДАД 90–99 мм рт. ст.; 2-й степени — САД 160–179 мм рт. ст. и/или ДАД 100–109 мм рт. ст. Суточное мониторирование АД проводилось с помощью системы мониторинга «Кардиан-МД» производства УП «Кардиан» (Республика Беларусь) по стандартной методике в условиях свободного двигательного режима на фоне принимаемой пациентом антигипертензивной терапии [13].

Диагностика МАЖБП основывалась на критериях, предложенных в 2023 г. на основании консенсуса экспертов [6], которые включали наличие признаков стеатоза печени, выявленных при УЗИ органов брюшной полости (аппарат ультразвуковой диагностики экспертного класса EPIQ производства Philips Ultrasound Inc, США), и по крайней мере одного кардиометаболического фактора риска (подробно описаны в [6]). В данном исследовании диагноз МАЖБП устанавливали на основании обнаружения признаков стеатоза печени и наличия АГ как кардиометаболического фактора риска.

В работе рассчитывали индекс FLI (Fatty Liver Index — индекс стеатоза печени) для оценки степени стеатоза печени. Расчет проводился по формуле:

$$FLI = (e^{0,953 \times \ln(TTG) + 0,139 \times (ИМТ) + 0,718 \times \ln(ГГТ) + 0,053 \times (ОТ) - 15,745}) / (1 + e^{0,953 \times \ln(TTG) + 0,139 \times (ИМТ) + 0,718 \times \ln(ГГТ) + 0,053 \times (ОТ) - 15,745}) \times 100,$$

где ТТГ — уровень триглицеридов в мг/дл, ИМТ — индекс массы тела, ГГТ — уровень гамма-глутамилтранспептидазы в ед/л, ОТ — окружность талии в см.

Результат менее 30 свидетельствовал об отсутствии стеатоза печени; от 30 до 59 — «серая зона», сомнительное наличие стеатоза; 60 и более — предиктор стеатоза печени (высокий индекс) [14].

Рост, масса тела, окружность талии (ОТ) и бедер (ОБ) определяли с помощью медицинских весов, ростомера и сантиметровой ленты. ИМТ рассчитывали путем деления массы тела (кг) на рост в квадратных метрах (м²). ОТ и ОБ измеряли в положении пациента стоя при упоре на обе стопы, руки свободно располагались вдоль тела, пятки вместе, живот расслаблен. Измерение ОТ производилось на выдохе на уровне естественной талии (при невозможности ее определения у пациента с ожи-

рением — на уровне середины расстояния между реберной дугой и передней верхней подвздошной остью) с прижиманием сантиметровой ленты к поверхности тела, при этом не вдавливая ее в кожу. Лента располагалась параллельно полу и перпендикулярно длинной оси тела. За нормальный показатель ОТ считались значения до 80 см у женщин и 94 см у мужчин. ОБ измеряли путем размещения ленты вокруг максимального выступа ягодиц. Нормальным соотношением ОТ к ОБ считался показатель меньше 0,85 для женщин и меньше 1,0 для мужчин.

Для исследования состава тела всем участникам проводилась ДРА на аппарате Lunar Prodigy GE (core Version 18.0, США) с оценкой общей массы тела, жировой массы, процентного содержания жира в теле, индекса жировой массы, жировой массы по сегментам (правая и левая рука, туловище, правая и левая нога), тощей (безжировой) массы, мышечной массы по сегментам (правая и левая рука, туловище, правая и левая нога), индекса тощей (безжировой) массы, массы скелетной мускулатуры, индекса аппендикулярной скелетной массы (ИАСМ; АСМИ), отношение аппендикулярной скелетной массы к массе тела пациентов (АСММ/МТ), распределения жировых отложений (андроинный, гиноидный, отношение андроинный/гиноидный). Для выявления сниженной скелетной мышечной массы (СММ) проводился расчет 2 индексов:

1) ИАСМ (отношение суммы тощей мышечной массы верхних и нижних конечностей к росту в квадратных метрах); для диагностики сниженной скелетной мышечной массы использовались пороговые значения $\leq 7,26 \text{ кг/м}^2$ для мужчин и $\leq 5,50 \text{ кг/м}^2$ для женщин (European Working Group on Sarcopenia in Older People 2, 2019 год) [15];

2) АСММ/МТ (отношение аппендикулярной скелетной массы к массе тела), пороговые значения $< 28,27\%$ для мужчин и $< 23,47\%$ для женщин (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism and European Association for the Study of Obesity, 2022 год) [16].

Диагностика остеопороза (остеопении) проводилась с использованием диагностических критериев Всемирной организации здравоохранения, основанных на количественной оценке минеральной плотности костной ткани (МПК) как фактора, определяющего прочность кости. Оценку МПК (г/см^2) и Т-критерия (количество стандартных отклонений (SD) выше или ниже среднего показателя пика костной массы у молодых) проводили на уровне поясничного отдела позвоночника в зоне L1-L4 и/или проксимального отдела бедра (общий показатель бедра и шейки бедра). Значения Т-критерия от +2,5 до -1 у женщин в пери- и постменопаузе

и у мужчин старше 50 лет соответствовали норме; значения Т-критерия от -1 до -2,5 — низкой костной массы (остеопения); а значения Т-критерия от -2,5 и ниже — остеопорозу. Значения Т-критерия $\leq -2,5$ в сочетании с наличием в анамнезе одного и более переломов свидетельствовали о наличии у пациента тяжелого остеопороза. У лиц младше 50 лет клинический диагноз «идиопатический» или «вторичный остеопороз» устанавливали на основании сочетания низкотравматических переломов и данных денситометрии (Z-критерий менее -2,0 SD и (или) Т-критерий менее -2,5 SD). В иных случаях при значении Z-критерия -2,0 SD по данным денситометрии результаты интерпретировались как «минеральная плотность костной массы ниже возрастной нормы» [17].

Для оценки силы скелетной мускулатуры использовали тесты с подъемом со стула и силой сжатия кисти, которую определяли с помощью медицинского электронного ручного динамометра (ДМ-120, АО «Телиновский приборостроительный завод «ТВЕС», Россия). Пациентам предлагалось сжимать динамометр с максимальной силой в течение 3–5 секунд; регистрировали среднее значение 3 попыток, выполненных правой и левой рукой по отдельности. При выполнении динамометрии руку отводили в сторону до получения прямого угла с туловищем, вторую руку размещали вдоль туловища. Время отдыха между попытками составляло 60 секунд. Пороговые значения диагностики снижения мышечной силы у мужчин и женщин в зависимости от значений ИМТ представлены в таблице 1 [18].

Функцию скелетных мышц оценивали с помощью набора функциональных тестов Краткая батарея тестов физического функционирования (Short Physical Performance Battery, SPPB) [15, 19] (рис. 1), который включает:

Таблица 1

**КРИТЕРИИ НИЗКОЙ СИЛЫ СЖАТИЯ КИСТИ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА И ИНДЕКСА
МАССЫ ТЕЛА [18]**

Пол	Индекс массы тела, кг/м^2	Сила сжатия кисти, кг
Мужчины	≤ 24	≤ 29
	24,1–26	≤ 30
	26,1–28	≤ 30
	> 28	≤ 32
Женщины	≤ 23	≤ 17
	23,1–26	$\leq 17,3$
	26,1–29	≤ 18
	> 29	≤ 21

Краткая батарея тестов физического функционирования

1.

Определение равновесия



«Стопы вместе»

< 10 сек (0 баллов)

10 сек (1 балл)



«Полутандемное положение»

< 10 сек (0 баллов)

10 сек (+1 балл)



«Тандемное положение»

10 сек (+2 балла)
3-9,99 сек (+1 балл)
< 3 сек (+0 баллов)

Переход к тесту
определения
скорости ходьбы
на 4 метра

2.

Определение скорости ходьбы

Измерение времени, необходимого
для прохождения 4 метров нормальным
темпом (2 попытки)

< 4,82 сек 4 балла
4,82–6,2 сек 3 балла
6,32–8,7 сек 2 балла
> 8,7 сек 1 балл
Не может 0 баллов



3.

Тест с подъемом со стула

Скрестить руки на груди
и попытаться встать со стула

Не может

Стоп (0 баллов)

Может

Измерить время, необходимое
для 5 подъемов со стула без
помощи рук



< 11,19 сек 4 балла
11,2–13,69 сек 3 балла
13,7–16,69 сек 2 балла
> 16,7 сек 1 балл
> 60 сек или
не может 0 баллов

Рисунок 1. Краткая батарея тестов физического функционирования [19]

1) измерение времени, затраченного на прохождение 4 метров (средний результат 2 попыток, измеренный с использованием ручного секундомера);

2) тест с 5-кратным подъемом со стула (регистрировали время, необходимое пациенту, чтобы встать со стула 5 раз без помощи рук) и

3) тест на удержание равновесия в течение 10 секунд в трех различных позициях стоп [20].

При количестве баллов по SPPB от 10 до 12 говорили об отсутствии астении, при количестве баллов от 8 до 9 — о наличии преастении, а при количестве баллов 7 и менее — об астении.

Для оценки физической активности использовалась краткая форма Международного опросника по физической активности (International Physical Activity Questionnaire, IPAQ) [21], который помогает проанализировать количество времени, которое субъект провел в физической активности за последние 7 дней, и зафиксировать активность пациента на четырех уровнях интенсивности: интенсивная (например, аэробика), умеренная (например, езда на велосипеде), ходьба и сидение. Критерием гиподинамии по опроснику IPAQ являлось количество баллов менее 21 для пациентов в возрасте 18–39 лет, менее 14 для пациентов в возрасте 40–65 лет и менее 7 баллов для возрастной группы старше 65 лет [7].

Статистическая обработка проводилась с использованием параметрических и непараметрических методов в зависимости от характера распределения вариационных рядов с помощью программ Microsoft Excel, SPSS (версия 27.0, IBM, США), Statistica (версия 10.0, StatSoft, Inc., США). Все группы переменных проверялись на соответствие закону нормального распределения при помощи критерия Шапиро–Уилка. Данные, характеризовавшиеся нормальным распределением, были представлены как $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение; при отклонении распределения признака от нормального он был представлен как медиана (Me) и интерквартильный размах (25-й процентиль — 75-й процентиль; interquartile range, IQR). При сравнении количественных данных использовался t -критерий Стьюдента для несвязанных групп и U -критерий Манна–Уитни (Mann–Whitney U test) при распределении, отличном от нормального. Для определения обоюдного влияния двух признаков в зависимости от вида представленных данных был выполнен корреляционный анализ с использованием методов Пирсона (при нормальном типе распределения) и Спирмена (при отличном от нормального типе распределения). С целью сравнения групп по качественным признакам использовали анализ частоты признака согласно критерию соответствия (χ^2) либо точному критерию Фишера (F). Оценивались значимость, направление

связи и сила корреляционных взаимодействий: при коэффициенте корреляции $r < 0,3$ взаимосвязь считалась слабой, 0,3–0,69 — умеренной, 0,7 и более — сильной. Полученные данные интерпретировались как достоверные, а различия между показателями считались значимыми при величине безошибочного прогноза, равной или больше 95 % ($p < 0,05$).

Результаты

Клинико-демографические, антропометрические и анамнестические характеристики 133 пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 2. Средний возраст обследуемых составил $48,0 \pm 7,99$ года, медиана длительности АГ — 8,0 (3,0–14,5) лет. У 71 (53,4%) пациента была диагностирована АГ 1-й степени, у 62 (46,6%) пациентов — АГ 2-й степени. Статистически значимых различий по полу ($\chi^2 = 0,187$; $p = 0,665$) и возрасту ($t = -1,721$; $p = 0,088$) между пациентами с АГ 1-й и 2-й степени выявлено не было. Среди участников исследования 112 пациентов (84,4%) отметили, что ежедневно принимали антигипертензивные препараты в составе комбинированной ($n = 83$) или монотерапии ($n = 29$). Комбинированная антигипертензивная терапия включала комбинацию блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и 1) диуретика, и/или 2) блокатора кальциевых каналов, и/или 3) бета-блокатора.

У обследованных пациентов с АГ и МАЖБП такой фактор риска, как курение, встречался у 42 пациентов (31,6% от общего числа обследуемых), из них 11 женщин (18,9% от общего числа женщин, включенных в исследование) и 31 мужчина (41,3% от общего числа мужчин, включенных в исследование). По частоте выявления курения лица мужского и женского пола статистически значимо не различались ($\chi^2 = 2,915$; $p = 0,088$). Пациенты обоих полов были сопоставимы по возрасту, длительности и выраженности АГ, распространенности табачного курения, гиподинамии, приверженности к нерациональному питанию.

Установлено, что среднее значение ИМТ у обследуемых лиц составило $33,1 \pm 3,68$ кг/м² ($34,2 \pm 3,90$ кг/м² у женщин, $32,4 \pm 3,40$ кг/м² у мужчин). Ожирение было выявлено у 113 пациентов (85%): у 74 (55,6%) — ожирение 1-й степени, у 39 (29,3%) — ожирение 2-й степени. 19 (14,3%) участников исследования имели избыточную массу тела, 1 участник — нормальный ИМТ (0,75%). Средние значения ОТ, ОБ, ОТ/ОБ превышали целевые значения во всей выборке независимо от пола.

Показатели состава тела и мышечной силы 133 пациентов с АГ и МАЖБП представлены в таблице 3. По результатам двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии у 131 пациента наблю-

Таблица 2

**КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ, АНТРОПОМЕТРИЧЕСКАЯ
И АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ,
ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ**

Показатель, ед. изм.	Пациенты с АГ и МАЖБП (n = 133)
Возраст, годы	48,0 ± 7,99
Пол, Ж/М, n (%)	58/75 (43,6/56,4)
Длительность анамнеза артериальной гипертензии, годы	8,0 (3,0–14,5)
Курение, n (%)	42 (31,6)
ИМТ, кг/м ²	33,1 ± 3,68
ИМТ (женщины), кг/м ²	34,2 ± 3,90
ИМТ (мужчины), кг/м ²	32,4 ± 3,40
ОТ, см	113,0 ± 9,01
ОТ (женщины), см	111,7 ± 9,64
ОТ (мужчины), см	113,6 ± 8,69
ОБ, см	112,4 ± 7,18
ОБ (женщины), см	116,5 ± 7,24
ОБ (мужчины), см	110,3 ± 6,23
Отношение ОТ к ОБ	1,01 ± 0,57
Отношение ОТ к ОБ (женщины)	0,96 ± 0,47
Отношение ОТ к ОБ (мужчины)	1,02 ± 0,46
Избыточная масса тела (ИМТ = 25,0–29,9 кг/м ²), n (%)	19 (14,2)
Ожирение I степени (ИМТ = 30,0–34,9 кг/м ²), n (%)	74 (55,6)
Ожирение II степени (ИМТ = 35,0–39,9 кг/м ²), n (%)	39 (29,4)
Ожирение III степени (ИМТ > 40,0 кг/м ²), n (%)	—
Офисное САД, мм рт. ст.	143,7 ± 12,1
Офисное ДАД, мм рт. ст.	87,0 ± 7,64
ЧСС, уд/мин	72,1 ± 7,25
FLI	89,0 (78,0–95,0)
Артериальная гипертензия	
1-я степень, n (%)	71 (53,4)
2-я степень, n (%)	62 (46,6)

Примечание: данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей — Me (Q25; Q75); среднего и стандартного отклонения, абсолютных и относительных частот — n (%); АГ — артериальная гипертензия; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИМТ — индекс массы тела; ОБ — окружность бедер; ОТ — окружность талии; САД — систолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; FLI (fatty liver index) — индекс стеатоза печени.

дался избыток абсолютной (кг) и относительной (%) жировой массы (жировая масса превышала 25 % массы тела у мужчин и 31 % массы тела у женщин), а также увеличение индекса жировой массы (> 8,2 у женщин и > 6,7 у мужчин). У 2 мужчин данные показатели были в пределах референтных диапазонов (2,67 % от общего числа мужчин).

Сниженные значения индекса АСММ/МТ были обнаружены у 42 пациентов (31,6 % от общего числа

пациентов, включенных в исследование): 19 мужчин (25,3 % от общего числа пациентов мужского пола, включенных в исследование) и 23 женщин (39,6 % от общего числа женщин, включенных в исследование). Значения индекса ИАСМ находились в пределах референтных диапазонов у всех пациентов с АГ и МАЖБП, включенных в исследование.

Остеопения была обнаружена у 40 пациентов: у 19 женщин (32,6 % от общего числа женщин,

Таблица 3

ПОКАЗАТЕЛИ СОСТАВА ТЕЛА И МЫШЕЧНОЙ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Показатель, ед. изм.	Пациенты с АГ и МАЖБП (n = 133)
Состав тела	
Жировая масса, кг	38,3 ± 8,67
Жировая масса (женщины), кг	42,0 ± 7,65
Жировая масса (мужчины), кг	35,9 ± 8,46
Индекс жировой массы, кг/м ²	12,9 ± 3,42
Индекс жировой массы (женщины), кг/м ²	15,6 ± 2,78
Индекс жировой массы (мужчины), кг/м ²	11,1 ± 2,55
Процентное содержание жира, %	39,2 (34,2–45,6)
Процентное содержание жира (женщины), %	46,1 (44,3–48,5)
Процентное содержание жира (мужчины), %	35,0 (31,5–38,3)
Жировая масса верхних конечностей, кг	3,71 ± 1,11
Жировая масса верхних конечностей (женщины), кг	4,33 ± 1,06
Жировая масса верхних конечностей (мужчины), кг	3,28 ± 0,93
Жировая масса нижних конечностей, кг	11,1 ± 3,70
Жировая масса нижних конечностей (женщины), кг	13,6 ± 3,44
Жировая масса нижних конечностей (мужчины), кг	9,38 ± 2,80
Жировая масса туловища, кг	22,5 ± 5,06
Жировая масса туловища (женщины), кг	23,1 ± 4,68
Жировая масса туловища (мужчины), кг	22,1 ± 5,30
Тощая масса, кг	60,8 (49,9–68,2)
Тощая масса (женщины), кг	48,5 (44,3–51,1)
Тощая масса (мужчины), кг	67,1 (62,9–71,8)
Индекс тощей массы, кг/м ²	19,6 ± 2,31
Индекс тощей массы (женщины), кг/м ²	18,0 ± 1,92
Индекс тощей массы (мужчины), кг/м ²	20,7 ± 1,87
Отношение тощей массы к ИМТ	1,89 (1,48–2,07)
Отношение тощей массы к ИМТ (женщины)	1,41 (1,35–1,52)
Отношение тощей массы к ИМТ (мужчины)	2,05 (1,95–2,17)
Тощая масса верхних конечностей, кг	7,69 (5,51–8,96)
Тощая масса верхних конечностей (женщины), кг	5,24 (4,57–6,08)
Тощая масса верхних конечностей (мужчины), кг	8,73 (7,97–9,65)
Тощая масса нижних конечностей, кг	21,2 (17,1–23,2)
Тощая масса нижних конечностей (женщины), кг	16,5 (14,7–18,3)
Тощая масса нижних конечностей (мужчины), кг	22,5 (21,3–24,8)
Тощая масса тела, кг	28,8 ± 5,16
Тощая масса тела (женщины), кг	23,3 ± 3,00
Тощая масса тела (мужчины), кг	31,3 ± 3,54
Аппендикулярная мышечная масса, кг	27,6 ± 5,97
Аппендикулярная мышечная масса (женщины), кг	22,0 ± 3,63
Аппендикулярная мышечная масса (мужчины), кг	31,4 ± 3,93
Индекс аппендикулярной скелетной мускулатуры, кг/м ²	9,11 ± 1,34
Индекс аппендикулярной скелетной мускулатуры (женщины), кг/м ²	8,18 ± 1,18
Индекс аппендикулярной скелетной мускулатуры (мужчины), кг/м ²	9,75 ± 1,04
Отношение аппендикулярной мышечной массы к массе тела, %	27,6 ± 4,21
Отношение аппендикулярной мышечной массы к массе тела (женщины), %	24,1 ± 2,69
Отношение аппендикулярной мышечной массы к массе тела (мужчины), %	30,3 ± 3,06

Окончание таблицы 3

Показатель, ед. изм.	Пациенты с АГ и МАЖБП (n = 133)
Андрогинный тип распределения жировых отложений, %	49,1 (44,0–52,5)
Андрогинный тип распределения жировых отложений (женщины), %	52,8 (50,7–55,4)
Андрогинный тип распределения жировых отложений (мужчины), %	45,8 (42,1–49,5)
Гиноидный тип распределения жировых отложений, %	39,2 (31,5–47,5)
Гиноидный тип распределения жировых отложений (женщины), %	48,3 (44,2–51,0)
Гиноидный тип распределения жировых отложений (мужчины), %	32,7 (29,1–36,6)
Отношение андрогинный/гиноидный тип распределения жировых отложений	1,28 ± 0,22
Отношение андрогинный/гиноидный тип распределения жировых отложений (женщины)	1,10 ± 0,11
Отношение андрогинный/гиноидный тип распределения жировых отложений (мужчины)	1,39 ± 0,19
Остеопения, n (%)	40 (30,1)
Остеопороз, n (%)	2 (1,50)
Минеральная плотность костной ткани L1–L4, г/см ²	1,27 ± 0,18
Минеральная плотность костной ткани L1–L4 (женщины), г/см ²	1,24 ± 0,17
Минеральная плотность костной ткани L1–L4 (мужчины), г/см ²	1,29 ± 0,18
Минеральная плотность костной ткани шейки бедра, г/см ²	1,02 ± 0,13
Минеральная плотность костной ткани шейки бедра (женщины), г/см ²	0,99 ± 0,13
Минеральная плотность костной ткани шейки бедра (мужчины), г/см ²	1,03 ± 0,13
Минеральная плотность костной ткани бедра (суммарная, total), г/см ²	1,12 ± 0,14
Минеральная плотность костной ткани бедра (суммарная, total) (женщины), г/см ²	1,07 ± 0,14
Минеральная плотность костной ткани бедра (суммарная, total) (мужчины), г/см ²	1,15 ± 0,13
Функция мышц	
Сила сжатия кисти ведущей руки, кг	45,3 (23,0–40,0)
Сила сжатия кисти ведущей руки (женщины), кг	23,0 (21,0–29,0)
Сила сжатия кисти ведущей руки (мужчины), кг	50,0 (45,0–56,0)
Сила сжатия кисти неведущей руки, кг	42,9 (20,0–41,0)
Сила сжатия кисти неведущей руки (женщины), кг	21,0 (20,0–28,0)
Сила сжатия кисти неведущей руки (мужчины), кг	47,0 (42,9–52,5)
Пятикратное вставание со стула, сек	9,87 ± 1,86
Пятикратное вставание со стула (женщины), сек	11,2 ± 1,66
Пятикратное вставание со стула (мужчины), сек	9,22 ± 1,59
Скорость ходьбы на 4 м, сек	3,59 (3,13–4,00)
Скорость ходьбы на 4 м (женщины), сек	3,96 (3,48–4,83)
Скорость ходьбы на 4 м (мужчины), сек	3,47 (2,97–3,76)
Гиподинамия по шкале IPAQ, n (%)	34 (25,6)

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; МАЖБП — метаболически ассоциированная жировая болезнь печени; IPAQ (International Physical Activity Questionnaire) — международный опросник по физической активности; данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей — Me (Q25; Q75), среднего и стандартного отклонения, абсолютных и относительных частот — n (%).

включенных в исследование) и 21 мужчины (28,0 % от общего числа мужчин, включенных в исследование). По наличию остеопении пациенты мужского и женского пола статистически значимо не различались ($\chi^2 = 0,726$; $p = 0,394$). У двух пациентов был обнаружен остеопороз (1 мужчина в возрасте 53 лет, 1 женщина в возрасте 56 лет).

Для выявления взаимосвязи между МПК в различных участках скелета и составом тела был про-

веден корреляционный анализ. У пациентов с АГ и МАЖБП были выявлены прямые, разной степени силы корреляции между значениями МПК области шейки бедренной кости (total) и СММ ($r = 0,317$; $p = 0,005$), ИАСМ ($r = 0,369$; $p < 0,001$), индексом АСММ/МТ ($r = 0,251$; $p = 0,027$), между МПК поясничных позвонков и СММ ($r = 0,230$; $p = 0,008$), ИАСМ ($r = 0,192$; $p = 0,027$), а также индексом АСММ/МТ ($r = 0,181$; $p = 0,037$).

Снижение мышечной силы по данным кистевой динамометрии было выявлено у 19 пациентов (средний возраст $53,9 \pm 5,71$ года), из них 17 женщин (29,3% от общего числа пациентов женского пола, включенных в исследование) и 2 мужчин (2,67% от общего числа пациентов мужского пола, включенных в исследование). Среднее значение времени, затраченного для 5-кратного вставания со стула, было больше у женщин — $11,2 \pm 1,66$ сек, чем у мужчин — $9,22 \pm 1,59$ сек ($t = 5,589$; $p < 0,001$). При этом результат 2 балла (13,7–16,69 сек) был получен лишь у 5 женщин (8,62% от общего числа женщин, включенных в исследование), у мужчин результата теста вставания со стула ниже 3 баллов установлено не было. Среднее количество времени, затраченного для прохождения дистанции в 4 метра, было также больше у женщин — 3,96 (3,48–4,83) сек, в сравнении с мужчинами — 3,47 (2,97–3,76) сек ($U = 545,0$; $p = 0,001$).

У 34 (25,6%) пациентов наблюдалась гиподинамия по результатам IPAQ, из них у 19 женщин (32,7% от общего числа пациентов женского пола, включенных в исследование) и 15 мужчин (20,0% от общего числа мужчин, включенных в исследование). Средний возраст пациентов с гиподинамией составил $48,7 \pm 9,16$ года. Установлены статистически значимые корреляции между баллами IPAQ, показателями состава тела, полученными при вы-

полнении ДРА: индексом АСММ/МТ ($r = 0,526$; $p < 0,001$), аппендикулярной мышечной массой ($r = 0,328$; $p = 0,001$), тощей массой ($r = 0,317$; $p = 0,002$), ИАСМ ($r = 0,215$, $p = 0,040$), процентным содержанием жира ($r = -0,552$; $p < 0,001$), индексом жировой массы ($r = -0,557$; $p < 0,001$) и жировой массой ($r = -0,425$; $p < 0,001$), и антропометрическими параметрами: ОТ ($r = -0,227$; $p = 0,005$), ОБ ($r = -0,443$; $p < 0,001$), ИМТ ($r = -0,384$; $p < 0,001$).

У пациентов с АГ и МАЖБП наблюдались множественные корреляции между параметрами мышечной и жировой массы (табл. 4), в частности выявлены обратные сильные и умеренные связи между индексом АСММ/МТ и жировой массой ($r = -0,598$; $p < 0,001$), индексом жировой массы ($r = -0,781$; $p < 0,001$), процентным содержанием жира ($r = -0,910$; $p < 0,001$), жировой массой верхних конечностей ($r = -0,583$; $p < 0,001$), жировой массой нижних конечностей ($r = -0,643$; $p < 0,001$), а также жировой массой тела ($r = -0,408$; $p < 0,001$).

У пациентов с АГ и МАЖБП установлены прямые связи между значениями индекса FLI, оценивающего степень стеатоза печени, и показателями состава тела: жировой массой ($r = 0,591$; $p < 0,001$), индексом жировой массы ($r = 0,484$; $p < 0,001$), процентным содержанием жира ($r = 0,240$; $p = 0,003$), и обратная связь с индексом АСММ/МТ ($r = -0,170$; $p = 0,041$).

Таблица 4

**ВЗАИМОСВЯЗЬ КОМПОНЕНТОВ СОСТАВА ТЕЛА (МЫШЕЧНОЙ И ЖИРОВОЙ МАССЫ)
У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННОЙ
ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ**

Показатель, ед. изм.	Тощая масса, кг	Индекс тощей массы, кг/м ²	Аппендикулярная мышечная масса, кг	Индекс аппендикулярной скелетной мускулатуры, кг/м ²	АСММ/МТ, %
Жировая масса, кг	-0,055 $p = 0,529$	-0,034 $p = 0,695$	-0,104 $p = 0,234$	-0,052 $p = 0,550$	-0,598** $p < 0,001$
Индекс жировой массы, кг/м ²	-0,405** $p < 0,001$	-0,166 $p = 0,057$	-0,432** $p < 0,001$	-0,241* $p = 0,005$	-0,781*** $p < 0,001$
Процентное содержание жира, %	-0,674*** $p < 0,001$	-0,524* $p = 0,012$	-0,692*** $p < 0,001$	-0,572** $p < 0,001$	-0,910*** $p < ,001$
Жировая масса верхних конечностей, кг	-0,296** $p < 0,001$	-0,156 $p = 0,073$	-0,295** $p < 0,001$	-0,158 $p = 0,069$	-0,583** $p < 0,001$
Жировая масса нижних конечностей, кг	-0,278** $p = 0,001$	-0,207* $p = 0,017$	-0,287** $p < 0,001$	-0,213* $p = 0,014$	-0,643** $p < 0,001$
Жировая масса туловища, кг	-0,189* $p = 0,030$	-0,251** $p = 0,004$	0,120 $p = 0,169$	0,013 $p = 0,908$	-0,408** $p < 0,001$

Примечание: АСММ/МТ — отношение аппендикулярной скелетной мышечной массы к массе тела пациентов; * — статистически значимое различие показателей между группами, $p < 0,05$; ** — статистически значимое различие показателей между группами, $p < 0,01$; *** — статистически значимое различие показателей между группами, $p < 0,001$.

Анализ связи между показателями состава тела и мышечной силы и функции у обследованных пациентов представлен в таблице 5.

Обсуждение

В ходе исследования установлено, что сниженные значения индекса АСММ/МТ, оцениваемого

по критериям Европейской ассоциации клинического питания и метаболизма (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN) и Европейской ассоциации по изучению ожирения (European Association for the Study of Obesity, EASO) [16], были обнаружены у 42 пациентов с АГ и МАЖБП (31,6 % от общего числа пациентов,

Таблица 5

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ СОСТАВА ТЕЛА И РЕЗУЛЬТАТАМИ КРАТКОЙ БАТАРЕИ ТЕСТОВ ФИЗИЧЕСКОГО ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

Показатель, ед. изм.	Пятикратное вставание со стула, сек	Скорость ходьбы на 4 м, сек	Сила сжатия кисти ведущей руки, кг	Сила сжатия кисти неведущей руки, кг
Жировая масса, кг	0,481** p < 0,001	0,279** p = 0,007	-0,234* p = 0,023	-0,346** p < 0,001
Индекс жировой массы, кг/м ²	0,604** p < 0,001	0,336* p < 0,001	-0,506** p < 0,001	-0,608** p < 0,001
Процентное содержание жира, %	0,628** p < 0,001	0,384* p < 0,001	-0,677** p < 0,001	-0,751*** p < 0,001
Жировая масса верхних конечностей, кг	0,490** p < 0,001	0,284* p = 0,006	-0,295** p = 0,004	-0,412** p < 0,001
Жировая масса нижних конечностей, кг	0,576** p < 0,001	0,320** p < 0,001	-0,392** p < 0,001	-0,487** p < 0,001
Жировая масса туловища, кг	0,290** p = 0,005	0,210* p = 0,043	-0,029 p = 0,783	-0,131 p = 0,207
Тощая масса кг	-0,379** p < 0,001	-0,229* p = 0,028	0,764*** p < 0,001	0,739*** p < 0,001
Индекс тощей массы, кг/м ²	-0,312** p = 0,002	-0,163 p = 0,119	0,656*** p < 0,001	0,616** p < 0,001
Отношение тощей массы к ИМТ	-0,557** p < 0,001	-0,362** p < 0,001	0,714*** p < 0,001	0,770*** p < 0,001
Тощая масса верхних конечностей, кг	-0,461** p < 0,001	-0,284** p = 0,006	0,768*** p < 0,001	0,765*** p < 0,001
Тощая масса нижних конечностей, кг	-0,329** p = 0,001	-0,158 p = 0,132	0,704*** p < 0,001	0,687*** p < 0,001
Тощая масса тела, кг	-0,348** p < 0,001	-0,233* p = 0,024	0,725*** p < 0,001	0,696*** p < 0,001
Аппендикулярная мышечная масса, кг	-0,406** p < 0,001	-0,210* p = 0,043	0,765*** p < 0,001	0,752*** p < 0,001
Индекс аппендикулярной скелетной мускулатуры, кг/м ²	-0,336** p < 0,001	-0,110 p = 0,296	0,674** p < 0,001	0,646** p < 0,001
АСММ/МТ, %	-0,581** p < 0,001	-0,308** p = 0,003	0,698** p < 0,001	0,746*** p < 0,001

Примечание: АСММ/МТ — отношение аппендикулярной скелетной мышечной массы к массе тела пациентов; ИМТ — индекс массы тела; * — статистически значимое различие показателей между группами, p < 0,05; ** — статистически значимое различие показателей между группами, p < 0,01; *** — статистически значимое различие показателей между группами; p < 0,001.

включенных в исследование). При этом значения индекса ИАСМ, оцениваемого по критериям Европейской рабочей группы по саркопении у пожилых людей второго созыва (European Working Group on Sarcopenia in Older People 2, EWGSOP2) [15], находились в пределах референтных диапазонов, что демонстрирует приоритетность использования индекса отношения аппендикулярной скелетной массы к массе тела для диагностики саркопенического ожирения у пациентов с АГ и МАЖБП. Важность использования индекса АСММ/МТ для диагностики СО показано в исследовании D. Scott и соавторов (2023), включавшем 1416 мужчин в возрасте старше 70 лет. Согласно критериям ESPEN-EASO, встречаемость СО в изучаемой когорте составила 9,6%, в то время как по критериям EWGSOP2—0,3% [22]. Более того, использование индекса АСММ/МТ, а не абсолютной мышечной массы, может помочь выявить пациентов с МАЖБП и АГ, имеющих ненормальное соотношение мышечной и жировой ткани в организме, даже если их скелетная мышечная масса, измеренная с помощью ДРА, находится в пределах нормы [23].

Избыточная масса тела и ожирение часто встречаются у пациентов с МАЖБП и АГ. Согласно результатам исследования, установлено, что у пациентов с АГ и МАЖБП имело место выраженное висцеральное ожирение, как на основании антропометрических данных, так и на основании результатов ДРА (табл. 2, 3). Однако ИМТ и ОТ имеют ряд ограничений в связи с неполной информацией о распределении жировой и мышечной массы в организме [24]. В то же время именно количество и качество скелетных мышц определяют выраженность стеатоза печени, риск развития стеатогепатита и вероятность разрешения МАЖБП [25, 26]. В исследовании A. G. Mainous и соавторов (2022), в котором участники исследования были с нормальным ИМТ (18,5–24,9 кг/м²), было установлено, что распространенность недиагностированной НАЖБП была значительно выше среди участников, которые имели повышенный процент жира в организме (46,2%) по сравнению с лицами с нормальным ИМТ и более низким процентом жира в организме (25,1%) ($p = 0,002$) [27]. Авторы пришли к выводу, что при скрининге МАЖБП целесообразно использовать более информативные показатели состава тела, тем самым подчеркивая ограничения ИМТ [23]. В исследовании M. Ariya и соавторов (2021), в котором приняли участие 2160 человек, было установлено, что количество безжировой ткани обратно пропорционально коррелировало с риском НАЖБП, а количество жировой ткани — прямо [28]. Необходимость применения в клинической практике наряду с простыми антропометрическими тестами также

анализа состава тела была наглядно продемонстрирована в исследовании Ch. Liu и соавторов (2023), проведенном в Китае, с участием 1637 человек старше 60 лет. Исследователями было показано, что риск саркопении снижался с увеличением ИМТ (отношение шансов (ОШ) = 0,69, 95% ДИ [0,56, 0,86]; $p = 0,001$), но повышался при увеличении процента содержания жировой массы (ОШ = 1,38, 95% ДИ [1,13, 1,69]; $p = 0,002$) [29].

Более того, утомляемость, которая довольно часто встречается у пациентов с МАЖБП, ограничивает способность заниматься физической активностью, что может быть результатом низкого содержания скелетных мышц из-за жировой инфильтрации [23]. Ожирение может независимо привести к потере мышечной массы и функции из-за негативного воздействия метаболических нарушений, зависящих от жировой ткани, таких как оксидативный стресс, воспаление и резистентность к инсулину, все из которых негативно влияют на мышечную массу [12]. Физическая активность также повышает периферическую чувствительность к инсулину и снижает уровень циркулирующих свободных жирных кислот и глюкозы, что снижает их поступление в печень. В настоящее время основой терапии лиц с МАЖБП, которая может улучшить результаты лечения и прогноз, является модификация образа жизни путем увеличения физической активности [23] и коррекции рациона питания [30]. Эти подходы влияют на состав тела пациентов с МАЖБП, в частности на количество жировой массы и скелетных мышц в организме, а также на их соотношение. В крупном продольном популяционном 7-летнем когортном исследовании G. Kim и соавторов (2018), которое включало более 12 тыс. человек, установлено, что при увеличении скелетной мышечной массы прогрессирование МАЖБП может замедлиться, либо изменения в печени могут полностью регрессировать, что подчеркивает критическую роль баланса между жировой и мышечной тканью для поддержания функциональной способности пациентов [25].

В исследовании также были установлены многочисленные связи между МПК и мышечной массой. Подобную тенденцию подтверждают и другие исследования. Например, в поперечном исследовании H. Qin и соавторов (2022), проведенном среди населения США, была выявлена связь между ИАСМ и МПК поясничного отдела позвоночника, при этом корреляция присутствовала как у мужчин, так и у женщин [31]. В исследовании Y. Pan и соавторов (2022) [32] корреляционный анализ показал, что ИАСМ положительно коррелировал с сывороточным кальцием и МПК. При проведении множественного регрессионного анализа были обнаружены значимые корреляции между ИАСМ

и общей МПК поясничного отдела позвоночника, бедра и шейки бедренной кости. S. Verschueren и соавторы (2013) оценивали взаимосвязь МПК шейки бедра, поясничного отдела позвоночника и характеристик мышечного аппарата у мужчин в возрасте от 40 до 79 лет. У мужчин с ИАСМ $< 7,26 \text{ кг/м}^2$ МПК была значительно ниже по сравнению с пациентами с ИАСМ $\geq 7,26 \text{ кг/м}^2$ [33]. При этом мужчины с саркопенией были более склонны к остеопорозу по сравнению с пациентами с нормальным ИАСМ (ОШ = 3,0; 95 % ДИ = 1,6–5,8).

Кроме того, в изучаемой когорте были установлены множественные связи между параметрами состава тела, мышечной силой и функцией (табл. 5). Полученные показатели отражают неблагоприятные изменения состава тела и функциональных характеристик при СО. Увеличение жировой массы в сочетании с потерей мышечной массы отрицательно сказывается на общей физической активности и может оказывать негативное влияние на качество жизни данной категории пациентов. Установлено, что уровень физической активности, оцененный с помощью опросника IPAQ, был напрямую взаимосвязан с показателями мышечной массы и обратно взаимосвязан с жировой массой, антропометрическими показателями, используемыми для оценки ожирения, что подтверждает наличие ассоциации между гиподинамией и увеличением содержания жира в теле. Схожая тенденция отмечена в исследовании W. Arguan и соавторов (2024) [34]. На основе теста Спирмена были установлены отрицательные корреляции между показателями ИМТ, ОТ, жировой массой, висцеральным жиром и физической активностью, определенной с помощью опросника IPAQ. При этом мышечная масса положительно коррелировала с физической активностью. Связь между физической активностью и ожирением была определена в исследовании В. Tehard и соавторов (2005) [35]. Баллы физической активности по опросникам IPAQ и Баеске были отрицательно связаны с общим и абдоминальным индексами ожирения, за исключением связи между индексом абдоминального ожирения с IPAQ у мужчин. Авторы консенсуса ESPEN-EASO также подчеркивают важность физических нагрузок в профилактике и лечении СО [16].

Учитывая важность состава тела, особенно жировой и скелетной мышечной массы, для развития и прогрессирования как МАЖБП, так и АГ, а также для выбора стратегий коррекции образа жизни и их эффективности, критически важным компонентом лечения и наблюдения данной когорты пациентов должна быть оценка состава тела, а не только измерение антропометрических параметров (ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ).

Заключение

У пациентов с АГ и МАЖБП выявлены признаки изменения состава тела с накоплением жировой массы и соответствующим снижением мышечной массы, установлены значимые связи между увеличением жировой массы, уменьшением мышечной массы и снижением мышечной силы и функции, что свидетельствует о высокой вероятности выявления СО у данной категории пациентов. Своевременная оценка состояния скелетных мышц, понимание связей между коморбидной патологией и компонентами состава тела, ранние вмешательства, связанные с увеличением мышечной массы, улучшением ее структуры и функции, позволят разработать комплекс мер, направленных на улучшение качества жизни и предотвращение инвалидизации пациентов с МАЖБП и АГ.

Финансирование/Funding

Настоящее исследование выполнено при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта М23РНФ-231 «Распространенность и факторы, ассоциированные с нарушениями костно-мышечного статуса, у пациентов молодого и среднего возраста с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени в российской и белорусской популяциях» совместно с ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, № гос. регистрации 20221914 от 27.12.2022. / This study was carried out with the financial support of the Belarusian Republican Foundation for Basic Research within the framework of the scientific project M23RNF-231 “Prevalence and factors, associated with the musculoskeletal disorders in young and middle-aged patients with arterial hypertension and non-alcoholic fatty liver disease in Russian and Belarusian populations” in cooperation with the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, registration no. 20221914 dated 12.27.2022.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Антюх К.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени и кардиоваскулярные риски. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*. 2023;7(2):1991–1999. <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2023.7.2.1991>
- Antyukh KYu. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risks. *Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks Journal*. 2023;7(2):1991–1999. (In Russ.) <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2023.7.2.1991>

2. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023;77(4):1335–1347. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000004>
3. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease — meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73–84. <https://doi.org/10.1002/hep.28431>
4. Donati G, Stagni B, Piscaglia F, Venturoli N, Morselli-Labate AM, Rasciti L, et al. Increased prevalence of fatty liver in arterial hypertensive patients with normal liver enzymes: role of insulin resistance. *Gut*. 2004;53(7):1020–1023. <https://doi.org/10.1136/gut.2003.027086>
5. STEPS: Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в Республике Беларусь, 2020 г. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2022. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
6. STEPS: Prevalence of noncommunicable disease risk factors in the Republic of Belarus, 2020. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
6. Rinella ME, Lazarus JV, Ratzliff V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023;78(6):1966–1986. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000520>
7. Sheptulina AF, Yafarova AA, Mamutova EM, Drapkina OM. Sonographic features of rectus femoris muscle in patients with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and their correlation with body composition parameters and muscle strength: results of a single-center cross-sectional study. *Biomedicines*. 2024;12(8):1684. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12081684>
8. Самойлова Ю.Г., Матвеева М.В., Хорошуннова Е.А., Кудлай Д.А., Толмачев И.В., Спирина Л.В. и др. Композиционный состав тела при саркопении у лиц среднего возраста. *Терапевтический архив*. 2022;94(10):1149–1154. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.10.201878>
9. Samoilova IuG, Matveeva MV, Khoroshunova EA, Kudlay DA, Tolmachev IV, Spirina LV, et al. Body composition in sarcopenia in middle-aged individuals. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2022;94(10):1149–1154. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.10.201878>
10. da Costa Teixeira LA, Soares LA, da Fonseca SF, dos Santos JM, Viegas AA, et al. Analysis of body composition, functionality and muscle-specific strength of older women with obesity, sarcopenia and sarcopenic obesity: a cross-sectional study. *Sci Rep*. 2024;14:24802. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-76417-7>
11. Batsis JA, Mackenzie TA, Emeny RT, Lopez-Jimenez F, Bartels SJ. Low lean mass with and without obesity, and mortality: results from the 1999–2004 national health and nutrition examination survey. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017;72(10):1445–1451. <https://doi.org/10.1093/gerona/glx002>
12. Микаелян А.А., Вараева Ю.Р., Лискова Ю.В., Кисляк О.А., Косюра С.Д., Золкина И.В. и др. Саркопеническое ожирение и индекс саркопении у женщин пожилого возраста с артериальной гипертензией и висцеральным ожирением. *Эффективная фармакотерапия*. 2024;20(51):34–41. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2024-20-51-34-41>
13. Микаелян АА, Вараева YR, Liskova YV, Kislyak OA, Kosyura SD, Zolkina IV, et al. Sarcopenic obesity and the sarcopenia index in elderly women with arterial hypertension and visceral obesity. *Effektivnaya Farmakoterapiya*. 2024;20(51):34–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2024-20-51-34-41>
14. Курмаев Д.П., Булгакова С.В., Тренева Е.В. Саркопеническое ожирение — актуальная проблема современной гериатрии. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2022;(4):228–235. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-4-2022-228-235>
15. Kurmaev DP, Bulgakova SV, Treneva EV. Sarcopenic obesity — a current problem of modern geriatrics. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2022;(4):228–235. (In Russ.) <https://doi.org/10.37586/2686-8636-4-2022-228-235>
16. Антюх К.Ю., Григоренко Е.А., Васильева Н.А., Семенова Н.В., Колядко М.Г., Геворкян Т.Т. и др. Саркопеническое ожирение у пациентов с артериальной гипертензией и метаболически ассоциированной жировой болезнью печени: фокус на воспаление. Часть 1. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*. 2025;9(1):2390–2403. <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2025.9.1.2390>
17. Antyukh KYu, Grigorenko EA, Vasilyeva NA, Semenova NV, Kolyadko MG, Gevorkyan TT, et al. Sarcopenic obesity in patients with arterial hypertension and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: focus on inflammation. Part 1. *Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks Journal*. 2025;9(1):2390–2403. <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2025.9.1.2390>
18. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, et al. The fatty liver index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol*. 2006;6:33. <https://doi.org/10.1186/1471-25230X-6-33>
19. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16–31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>
20. Donini LM, Busetto L, Bischoff SC, Cederholm T, Ballesteros-Pomar MD, Batsis JA, et al. Definition and diagnostic criteria for sarcopenic obesity: ESPEN and EASO consensus statement. *Obes Facts*. 2022;15(3):321–335. <https://doi.org/10.1159/000521241>
21. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. Клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с остеопорозом (взрослое население)»: утв. постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 21.06.2021 № 85 [Интернет]. Минск: Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь; 2021 [цитировано 2024 Sep 28]. С. 127–128. Доступно по: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W22238190p>
22. Ministry of Health of the Republic of Belarus. Clinical protocol "Diagnosis and treatment of patients with osteoporosis (adult population)": approved by the resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus on 21.06.2021 No. 85 [Internet]. Minsk: National Legal Internet Portal of the Republic of Belarus; 2021 [cited 2024 Sep 28]. p. 127–128. Available from: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W22238190p>
23. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39:412–423. <https://doi.org/10.1093/ageing/afq034>
24. de Fátima Ribeiro Silva C, Ohara DG, Matos AP, Pinto ACPN, Pegorari MS. Short physical performance battery as a measure of physical performance and mortality predictor in older adults: a comprehensive literature review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(20):10612. <https://doi.org/10.3390/ijerph182010612>
25. Антюх К.Ю., Григоренко Е.А., Шептулина А.Ф., Драпкина О.М., Митьковская Н.П. Остеосаркопения и артериальная гипертензия: современный взгляд на проблему. *Неотложная*

кардиология и кардиоваскулярные риски. 2023;7(1):1868–1875. <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2023.7.1.1868>

Antyukh KYu, Grigorenko EA, Sheptulina AF, Drapkina OM, Mitkovskaya NP. Osteosarcopenia and arterial hypertension: current approaches to the problem. *Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks Journal*. 2023;7(1):1868–1875. (In Russ.) <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2023.7.1.1868>

21. van Poppel, MNM, Chinapaw MJM, Mookink LB, van Mechelen W, Terwee CB. Physical activity questionnaires for adults: a systematic review of measurement properties. *Sports Med*. 2010;40(7):565–600. <https://doi.org/10.2165/11531930-000000000-00000>

22. Scott D, Blyth F, Naganathan V, Le Couteur DJ, Handelsman DJ, Waite LM, et al. Sarcopenia prevalence and functional outcomes in older men with obesity: comparing the use of the EWGSOP2 sarcopenia versus ESPEN-EASO sarcopenic obesity consensus definitions. *Clin. Nutr*. 2023;42(9):1610–1618. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2023.07.014>

23. Sheptulina AF, Lyusina EO, Mamutova EM, Yafarova AA, Kiselev AR, Drapkina OM. Bioelectrical impedance analysis demonstrates reliable agreement with dual-energy x-ray absorptiometry in identifying reduced skeletal muscle mass in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and hypertension. *Diagnostics*. 2024;14:2301. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14202301>

24. Дадаева В. А., Еганян Р. А., Купрейшвили Л. В., Орлова А. С., Драпкина О. М. Композиционный состав тела у пациентов с метаболическим синдромом. *Профилактическая медицина*. 2020;23(3):69–75. <https://doi.org/10.17116/profmed20202303169>

Dadaeva VA, Eganian RA, Kupreishvili LV, Orlova AS, Drapkina OM. Body composition in patients with metabolic syndrome. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2020;23(3):69–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed20202303169>

25. Kim G, Lee SE, Lee YB, Jun JE, Ahn J, Bae JC, et al. Relationship between relative skeletal muscle mass and nonalcoholic fatty liver disease: a 7-year longitudinal study. *Hepatology*. 2018;68(5):1755–1768. <https://doi.org/10.1002/hep.30049>

26. Nijholt W, Scafoglieri A, Jager-Wittenaar H, Hobbelen JSM, van der Schans CP. The reliability and validity of ultrasound to quantify muscles in older adults: a systematic review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8(5):702–712. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12210>

27. Mainous AG 3rd, Rooks BJ, Medley JF, Dickmann SB. Body composition among adults at a healthy body mass index and association with undetected non-alcoholic fatty liver. *Int J Obes (Lond)*. 2022;46(7):1403–1405. <https://doi.org/10.1038/s41366-022-01124-0>

28. Ariya M, Koohpayeh F, Ghaemi A, Osati S, Davoodi SH, Razzaz JM, et al. Assessment of the association between body composition and risk of non-alcoholic fatty liver. *PLoS One*. 2021;16(4):e0249223. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249223>

29. Liu C, Cheng KY, Tong X, Cheung WH, Chow SK, Law SW, et al. The role of obesity in sarcopenia and the optimal body composition to prevent against sarcopenia and obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1077255. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1077255>

30. Schneider CV, Zandvakili I, Thaïs CA, Schneider KM. Physical activity is associated with reduced risk of liver disease in the prospective UK Biobank cohort. *JHEP Rep*. 2021;3(3):100263. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100263>

31. Qin H, Jiao W. Correlation of muscle mass and bone mineral density in the NHANES US general population, 2017–

2018. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(39):e30735. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000030735>

32. Pan Y, Xu J. Association between muscle mass, bone mineral density and osteoporosis in type 2 diabetes. *J Diabetes Investig*. 2022;13(2):351–358. <https://doi.org/10.1111/jdi.13642>

33. Verschueren S, Gielen E, O'Neill TW, Pye SR, Adams JE, Ward KA, et al. Sarcopenia and its relationship with bone mineral density in middle-aged and elderly European men. *Osteoporos Int*. 2013;24(1):87–98. <https://doi.org/10.1007/s00198-012-2057-z>

34. Arruan W, Bukhari A, Handayani ND, Taslim NA, Faradilah A, Aminuddin. The relationship of physical activity with nutritional status and body composition in traditional and modern populations in South Sulawesi, Indonesia. *Nutricion Clinica y Dietetica Hospitalaria*. 2024;44(3):204–211. <https://doi.org/10.12873/443arruan>

35. Tehard B, Saris WH, Astrup A, Martinez JA, Taylor MA, Barbe P, et al. Comparison of two physical activity questionnaires in obese subjects: the NUGENOB study. *Med Sci Sports Exerc*. 2005;37(9):1535–1541. <https://doi.org/10.1249/01.mss>

Вклад авторов

К. Ю. Антюх — сбор и обработка материала, написание текста; Е. А. Григоренко — сбор и обработка материала; Н. А. Васильева — сбор и обработка материала; Н. В. Семенова — сбор и обработка материала; И. И. Русских — сбор и обработка материала; Т. В. Курушко — сбор и обработка материала; А. Ф. Шептулина — сбор и обработка материала, редактирование; О. М. Драпкина — концепция и дизайн статьи, редактирование; Н. П. Митковская — концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, редактирование. Все авторы прочли, одобрили финальную версию и выразили согласие с подачей ее на рассмотрение в журнал, а также утвердили исправленную версию.

Author contribution

K. Yu. Antyukh — collection and processing of material, text writing; E. A. Grigorenko — collection and processing of material, editing; N. A. Vasilyeva — collection and processing of material; N. V. Semenova — collection and processing of material; I. I. Russkikh — collection and processing of material; T. V. Kurushko — collection and processing of material; A. F. Sheptulina — collection and processing of material, editing; O. M. Drapkina — concept and design of the article, editing; N. P. Mitkovskaya — concept and design of the study, data analysis, editing. All authors have approved the final version of the manuscript and its submission to the journal, as well as the revised version.

Информация об авторах

Антюх Карина Юрьевна — врач-кардиолог, аспирант, младший научный сотрудник лаборатории коморбидной кардиологии государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Кардиология» Министерства здравоохранения Республики Беларусь, Минск, Беларусь, <https://orcid.org/0009-0002-5529-0503>, e-mail: gladun-karina@mail.ru;

Григоренко Елена Александровна — доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора по международному сотрудничеству и аналитической работе государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Кардиология» Министерства здравоохранения Республики Беларусь, профессор кафедры кардиологии и внутренних болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь, <https://orcid.org/0000-0002-8120-6267>, e-mail: alegri@tut.by;

Васильева Наталья Алексеевна — врач-рентгенолог рентгеновского кабинета государственного учреждения «Республи-

канский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения» Министерства здравоохранения Республики Беларусь, Минск, Беларусь, e-mail: vna@inbox.ru;

Семенова Наталья Владимировна — врач ультразвуковой диагностики государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Кардиология» Министерства здравоохранения Республики Беларусь, Минск, Беларусь, e-mail: 30.04.72.natalia@gmail.com;

Русских Ирина Ивановна — врач клинической лабораторной диагностики клинко-диагностической лаборатории государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Кардиология» Министерства здравоохранения Республики Беларусь, Минск, Беларусь, <https://orcid.org/0000-0002-0791-8338>, e-mail: Ira_russ@tut.by;

Курушко Татьяна Валентиновна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением функциональной диагностики государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Кардиология» Министерства здравоохранения Республики Беларусь, Минск, Беларусь, <https://orcid.org/0000-0001-5727-8525>, e-mail: tutkuko@mail.ru;

Шептулина Анна Фароковна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории экспериментальной и профилактической гастроэнтерологии отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-7230-0780>, e-mail: ASheptulina@gnicpm.ru;

Драпкина Оксана Михайловна — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава России, директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-4453-8430>, e-mail: drapkina@bk.ru;

Митковская Наталья Павловна — доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный кардиолог Министерства здравоохранения Республики Беларусь, заведующая кафедрой кардиологии и внутренних болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь, <https://orcid.org/0000-0002-9088-721X>, e-mail: mitkovskaya1@mail.ru.

Author information

Karina Yu. Antyukh, MD, Cardiologist, PhD Student, Junior Researcher at the Laboratory of Comorbid Cardiology, Republican Scientific and Practical Center “Cardiology”, Minsk, Belarus, <https://orcid.org/0009-0002-5529-0503>, e-mail: gladunkarina@mail.ru;

Elena A. Grigorenko, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Deputy Director for International Partnership and Analytical Work, Republican Scientific and Practical Center “Cardiology”, Professor, Department of Cardiology and Internal Diseases, Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus, <https://orcid.org/0000-0002-8120-6267>, e-mail: alegrit@tut.by;

Natalia A. Vasilyeva, MD, Radiologist, X-ray Department, Republican Scientific and Practical Center “Cardiology”, Minsk, Belarus, e-mail: vna@inbox.ru;

Natalia V. Semenova, MD, Ultrasound Diagnostics Physician, Republican Scientific and Practical Center “Cardiology”, Minsk, Belarus, e-mail: 30.04.72.natalia@gmail.com;

Irina I. Russkikh, MD, Clinical Laboratory Diagnostics Physician, Clinical Diagnostic Laboratory, Republican Scientific and Practical Center “Cardiology”, Minsk, Belarus, <https://orcid.org/0000-0002-0791-8338>, e-mail: Ira_russ@tut.by;

Tatiana V. Kurushko, MD, PhD, Head, Functional Diagnostics Department, Republican Scientific and Practical Center “Cardiology”, Minsk, Belarus, <https://orcid.org/0000-0001-5727-8525>, e-mail: tutkuko@mail.ru;

Anna F. Sheptulina, MD, PhD, Leading Researcher, Head, Laboratory of Experimental and Preventive Gastroenterology, Department of Fundamental and Applied Aspects of Obesity, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, <https://orcid.org/0000-0001-7230-0780>, e-mail: ASheptulina@gnicpm.ru;

Oksana M. Drapkina, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, DSc, Professor, Chief External Specialist in Therapy and General Medical Practice, Ministry of Health of the Russian Federation, Director, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, <https://orcid.org/0000-0002-4453-8430>, e-mail: drapkina@bk.ru;

Natalia P. Mitkovskaya, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Cardiology and Internal Diseases, Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus, <https://orcid.org/0000-0002-9088-721X>, e-mail: mitkovskaya1@mail.ru.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК: 616.12-008.331.1-073.178



Изменения уровня и внутривизитная вариабельность офисного артериального давления в нестандартных условиях измерения у пациентов с артериальной гипертензией

К. В. Протасов, О. В. Федоришина, С. Н. Галсанова,
Т. А. Карпова, С. Ж. Сампилова

Иркутская государственная медицинская академия
последипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО
«Российская медицинская академия непрерывного
профессионального образования» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Иркутск, Россия

Контактная информация:

Федоришина Ольга Васильевна,
ИГМАПО — филиал ФГБОУ ДПО
РМАНПО Минздрава России,
микрорайон Юбилейный, д. 100,
Иркутск, Россия, 664049.
Тел.: +7 3952 46-03-18
E-mail: olff@mail.ru

Статья поступила в редакцию
01.08.25 и принята к печати 29.09.25.

Резюме

Цель исследования — оценить у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) динамику уровня офисного артериального давления (АД) и провести анализ факторов индивидуальной вариабельности колебаний АД в различных условиях его измерения. **Материалы и методы.** В исследование включены 200 амбулаторных пациентов с АГ, из них 80 мужчин. Медиана возраста 68,0 (58–73) лет. Пациентам измеряли АД осциллометрическим методом по стандартному протоколу (референсное АД), после чего проводили серию измерений в условиях, моделирующих наиболее частые нарушения протокола: отсутствие опоры спины, скрещивание ног, несоответствие манжеты окружности плеча, разговор пациента и предшествующая физическая нагрузка. Оценивали частоту неконтролируемой АГ (систолическое АД (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолическое АД (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст.). Для каждого пациента рассчитывались абсолютные и процентные (PV) сдвиги АД относительно референсного уровня, а также показатель индивидуальной вариабельности колебаний АД SD_{PV} как среднее квадратическое отклонение PV в различных условиях измерения. Группу высокой внутривизитной вариабельности АД составили пациенты верхнего квартиля SD_{PV} . Выявляли предикторы высокой вариабельности АД посредством логистической регрессии и ROC-анализа. **Результаты.** Во всех нестандартных условиях измерения, за исключением использования манжеты большего размера, АД увеличивалось в сравнении с референсным уровнем. Наибольший прирост зарегистрирован в положении сидя со скрещенными ногами (в среднем на 13,5/3,0 мм рт. ст.). Частота неконтролируемой АГ возрастала с 19 % по референсному АД до 58,5 % при измерении АД со скрещенными ногами. После коррекции регрессионной модели на пол, возраст и массу тела высокая вариабельность колебаний САД ($SD_{PV} \geq 9,0$ %) была независимо ассоциирована с более низким референсным САД < 122 мм рт. ст. (отношение шансов (ОШ) 4,01; 95-процентный доверительный интервал (95 % ДИ) 2,02–7,93) и острым нарушением мозгового кровообращения в анамнезе (ОШ 2,55; 95 % ДИ 1,14–5,72). Высокая вариабельность колебаний ДАД ($SD_{PV} \geq 7,1$ %) — с референсным ДАД < 73 мм рт. ст.

(ОШ 2,86; 95 % ДИ 1,49–5,50). **Заключение.** Нарушение стандартного протокола измерения АД приводит преимущественно к увеличению его уровня и вызывает гипердиагностику неконтролируемой АГ. У пациентов с АГ высокая внутривизитная вариабельность АД в ответ на изменение условий измерения ассоциирована с перенесенным острым нарушением мозгового кровообращения и уровнем референсного АД. Полученные данные подчеркивают необходимость строгого соблюдения установленного протокола измерения АД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, офисное артериальное давление, стандарт измерения артериального давления, вариабельность артериального давления, положение тела, скрещенные ноги, тонометрическая манжета

Для цитирования: Протасов К. В., Федоришина О. В., Галсанова С. Н., Карпова Т. А., Сампилова С. Ж. Изменения уровня и внутривизитная вариабельность офисного артериального давления в нестандартных условиях измерения у пациентов с артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2026;32(1):85–96. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2560>. EDN: LCUDRD

Changes in the level and intra-visit variability of office blood pressure under non-standard measurement conditions in patients with hypertension

K. V. Protasov, O. V. Fedorishina, S. N. Galsanova,
T. A. Karpova, S. Zh. Sampilova

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education —
Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational
Institution of Further Professional Education “Russian Medical
Academy of Continuing Professional Education” of the Ministry of
Healthcare of the Russian Federation, Irkutsk, Russia

Corresponding author:

Olga V. Fedorishina,
Irkutsk State Medical Academy
of Postgraduate,
100 Mikrorajon Jubilejnyj, Irkutsk,
664049 Russia.
Phone: +7 3952 46-03-18
E-mail: olff@mail.ru

Received 1 August 2025;
accepted 29 September 2025.

Abstract

Objective. The aim of the study was to assess the dynamics of office blood pressure (BP) levels and to analyse factors associated with the individual variability in BP changes under different measurement conditions in patients with hypertension (HTN). **Design and methods.** The study enrolled 200 outpatients with confirmed HTN, including 80 men. The median age was 68,0 (58–73) years. BP was measured using an automated oscillometric device according to the standard protocol (the reference BP), followed by a series of single measurements conducted under conditions simulating common protocol violations: the absence of back support, crossed legs, a mismatch between BP cuff size and arm circumference, the patient talking during the procedure, and preceding physical activity. The frequency of uncontrolled HTN (defined as systolic BP (SBP) ≥ 140 mmHg and/or diastolic BP (DBP) ≥ 90 mmHg) was assessed. For each participant, the absolute and percentage (PV) deviations from the reference BP were calculated, along with the individual BP variability (SD_{PV}), defined as the standard deviation of PV across the different measurement conditions. Patients in the upper quartile of SD_{PV} were classified as having high intra-visit BP variability. Predictors of high BP variability were identified using logistic regression and receiver operating characteristic (ROC) analysis. **Results.** All non-standard measurement conditions, except for the use of an oversized BP cuff, resulted in a significant increase in BP compared with the reference values.

The greatest increase was observed in the seated position with crossed legs, with an average rise of 13,5 mmHg in SBP and 3,0 mmHg in DBP. The proportion of patients classified as having uncontrolled HTN rose from 19 % (based on the reference BP) to 58,5 % under the crossed-legs condition. After adjustment of the regression model for sex, age, and body weight, high SBP changes variability ($SD_{PV} \geq 9,0 \%$) was independently associated with a reference SBP < 122 mmHg (odds ratio [OR] 4,01; 95 % confidence interval [CI] 2,02–7,93) and a history of an acute cerebrovascular event (OR 2,55; 95 % CI 1,14–5,72). High DBP changes variability ($SD_{PV} \geq 7,1 \%$) was independently associated with a reference DBP < 73 mmHg (OR 2,86; 95 % CI 1,49–5,50). **Conclusions.** Non-adherence to the recommended BP measurement protocol predominantly leads to increased BP readings and contributes to the overdiagnosis of uncontrolled HTN. High intra-visit BP variability in response to altered measurement conditions is associated with a history of acute cerebrovascular events and lower reference BP levels. These findings underscore the critical importance of strict adherence to the established BP measurement protocol.

Key words: hypertension, office blood pressure, blood pressure measurement protocol, blood pressure variability, body position, crossed legs, blood pressure cuff

For citation: Protasov KV, Fedorishina OV, Galsanova SN, Karpova TA, Sampilova SZh. Changes in the level and intra-visit variability of office blood pressure under non-standard measurement conditions in patients with hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2026;32(1):85–96. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2026-2560>. EDN: LCUDRD

Введение

Артериальное давление (АД) является одним из ключевых показателей здоровья человека и важнейшим критерием оценки риска сердечно-сосудистых событий [1, 2]. Корректность его измерения определяет точность постановки диагноза артериальной гипертензии (АГ) и оценки контроля АГ, стратификацию сердечно-сосудистого риска и выбор терапевтической тактики. Именно поэтому в современных клинических рекомендациях по АГ уделяется особое внимание соблюдению протокола измерения офисного АД. Рекомендуется измерять АД сидя после 5 минут отдыха дважды с интервалом 1–2 минуты, при разнице > 10 мм рт. ст. проводят третье измерение. Учитывают среднее из двух последних. Манжета должна соответствовать окружности плеча и располагаться на уровне сердца. Исключают разговоры, курение, физическую нагрузку перед измерением, обеспечивают опору спине, руке и стопам без перекрещивания ног [3–6].

В реальной клинической практике эти условия соблюдаются не всегда. При этом известно, что даже минимальные нарушения протокола измерения АД способны вызвать существенные, на десятки миллиметров ртутного столба, отклонения АД [7–12]. Это приводит к гипердиагностике АГ, недооценке эффективности контроля заболевания, искажению показателей распространенности АГ [5, 6, 13, 14].

Несмотря на имеющиеся данные о влиянии отдельных факторов на точность измерения АД, в современной литературе опубликовано мало исследований, где бы в пределах одной выборки комплексно изучались колебания АД при имитации различных нарушений протокола [15]. Недостаточно раскрыты механизмы и последствия высокой реактивности

АД в ответ на изменения условий его измерения [16, 17]. При этом известно, что высокая вариабельность АД, прежде всего межвизитная, ассоциирована с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами и повреждением органов-мишеней [18–20]. Несмотря на активное изучение проблемы АГ в России, в отечественной литературе не представлены специально спланированные исследования по оценке реактивности АД в нестандартных условиях его измерения (за исключением отдельных аспектов феномена «белого халата» [21] и гемодинамических изменений в ортостазе [22]).

Все это и определило **цель данной работы:** у пациентов с АГ оценить динамику уровня офисного АД и провести анализ факторов индивидуальной вариабельности колебаний АД в различных условиях его измерения.

Материалы и методы

По дизайну это было когортное нерандомизированное одномоментное исследование. Критерии включения: верифицированная эссенциальная (первичная) гипертензия (I10) и гипертоническая болезнь (I11-I13), возраст от 35 до 80 лет, информированное согласие на исследование. В исследование не включали больных с вторичной гипертензией (I15), острым инфарктом миокарда (ИМ) и острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) в предшествующие 6 месяцев, острой сердечной недостаточностью, гемодинамически значимыми нарушениями сердечного ритма. Все пациенты подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен комитетом по этике ИГМАПО — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Всего в исследование включено 200 амбулаторных пациентов (80 мужчин и 120 женщин). Средний возраст составил 68,0 (58–73) лет. Перед началом обследования осуществляли сбор анамнеза, определяли антропометрические данные. Учитывали статус табакокурения, прием антигипертензивной терапии (АГТ). На момент включения в исследование 5 (2,5 %) пациентов не получали АГТ, монотерапию принимали 46 (23 %) обследуемых, двойную комбинацию — 84 (42 %), три и более препаратов — 65 (32,5 %).

Протокол исследования включал определение АД осциллометрическим способом (автоматический тонометр HBP-1300, Omron, Япония) по стандартной методике (референсное АД), после которого следовала серия измерений АД в различных нестандартных условиях, имитирующих нарушения протокола измерения. Для оценки референсного АД пациентам в положении сидя за столом с поддержкой спины и полной опорой стоп на пол без переkreщивания и поджимания ног, после правильного наложения подобранной манжеты и 5-минутного отдыха измерялось АД на левой руке. Измерение повторяли дважды с интервалом 1–2 минуты. Рассчитывали разницу между первым и вторым измерением, если разница была > 10 мм рт. ст., измеряли АД в третий раз и рассчитывали разницу между вторым и третьим измерением [4]. Референсным АД считалось среднее из двух последних измерений.

В дальнейшем пациентам последовательно с интервалом в 2 минуты проводили серию измерений АД сидя в следующих условиях: 1) без опоры спины и с ротацией туловища, 2) со скрещенными ногами, 3) манжетой несоответствующего размера, 4) во время разговора пациента (устный счет от 1 до 100) и 5) сразу после физической нагрузки (ходьба в течение одной минуты в приемлемом для пациента темпе). Данные измерения проводились однократно.

Для измерения манжетой несоответствующего размера при окружности плеча ≤ 32 см использовали манжету большего размера (32–42 см) и, наоборот, при окружности плеча > 32 см — манжету стандартного размера (22–32 см). АД измерялось ординаторами по специальности «кардиология».

Для каждого пациента отдельно для систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД рассчитывали абсолютную разницу между референсным значением и полученным в различных условиях ($\Delta_{\text{реф АД}}$) и процентное изменение (PV, percentage variation) АД как отношение $\Delta_{\text{реф АД}}$ к референсному АД [12]. Для каждого из условий измерения определяли частоту неконтролируемой АГ (САД ≥ 140 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 90 мм рт. ст.).

В качестве интегрального показателя, отражающего индивидуальный размах колебаний АД в различных условиях измерения, рассчитывали вариабельность показателя PV (SD_{PV}) путем вычисления у каждого пациента среднеквадратического отклонения от семи полученных значений PV АД в стандартных и нестандартных условиях, за исключением измерения АД манжетой несоответствующего размера, так как сдвиг АД в данном случае не является характеристикой реактивности организма, а относится к группе неточностей, связанных с процедурой [7]. Выделяли группу пациентов с высокой индивидуальной вариабельностью колебаний АД, относящуюся к 4-му (верхнему, Q4) квартилю показателя SD_{PV} .

На первом этапе для оценки взаимосвязей высокой индивидуальной вариабельности АД и клинико-демографических показателей проводили сравнительный, корреляционный и однофакторный логистический регрессионный анализ. На втором этапе ковариаты, ассоциированные с Q4 показателя SD_{PV} в однофакторной регрессионной модели со значимостью $p < 0,10$, включали в нескорректированную многофакторную регрессионную модель (модель 1). Вводили поправку на пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ) (скорректированная многофакторная регрессионная модель 2). Для определения пороговых значений выявленных предикторов проводили ROC-анализ с вычислением площади под ROC-кривой (от англ. area under curve, AUC).

Оценка нормальности распределения числовых переменных проводилась с помощью критериев Шапиро–Уилка и Лиллиефорса. Так как распределение данных отличалось от нормального, использовали непараметрические методы статистики. Средние показатели отображали в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (ИР). Статистическую значимость различий оценивали по критериям Манна–Уитни, Хи-квадрат, Вилкоксона, Фридмана. Применяли пакеты прикладных программ Statistica 12.0 и IBM SPSS Statistics 29. Уровень статистической значимости был установлен при значении $p < 0,05$.

Результаты

Среди 200 пациентов с АГ активно курили 17,5 % ($n = 35$), перенесли ОНМК 22,5 % ($n = 45$), перенесли ИМ 26,5 % ($n = 53$), имели сахарный диабет 21,0 % ($n = 42$), избыточную массу тела — 40,5 % ($n = 81$) и ожирение — 33 % ($n = 66$).

Медианы референсного АД и АД, измеренного в различных условиях, представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы, уровни САД и ДАД, измеренные во всех изучаемых условиях и позициях тела, за исключением ДАД при измерении манжетой несоответствующего размера, существенно

Таблица 1

УРОВНИ ОФИСНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В РАЗЛИЧНЫХ УСЛОВИЯХ ИЗМЕРЕНИЯ

Условие измерения АД	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.	$\Delta_{\text{реф АД}}$, мм рт. ст.
	Me (ИР)	Me (ИР)	Me
Референсное АД	125,5 (118–136)	74,5 (67,5–80,5)	—
Стандартная позиция, 1-е измерение	128,0 (118–138)*	75,5 (68–81)*	+1,0/+0,5
Стандартная позиция, 2-е измерение	126,0 (118–136)**	74,0 (67–80)*	–0,5/–0,5
Стандартная позиция, 3-е измерение	125,0 (118–134,5)*	73,0 (67–80)*	–0,5/–0,5
Без опоры спины и с ротацией туловища	135,0 (124–143,5)*	76,0 (70–83)*	+5,5/+2,0
Со скрещенными ногами	141,0 (132–149)*	79,0 (72–85)*	+13,5/+3,0
Манжета несоответствующего размера	129,5 (119–139)**	74,0 (67–82)	+0,5/–0,5
Во время разговора	139,0 (130–148)*	78,0 (70,5–85)*	+12,0/+3,0
После физической нагрузки	137,5 (128–148)*	76,0 (71–85)*	+11,0/+2,5
p (по Фридману)	p < 0,0001	p < 0,0001	—

Примечание: АД — артериальное давление; ДАД — диастолическое АД; ИР — интерквартильный размах; Me — медиана; САД — систолическое АД; $\Delta_{\text{реф АД}}$ — медианы различий с референсным САД/ДАД; * p < 0,001 по Вилкоксоу для различий с референсным значением; ** p < 0,05 по Вилкоксоу для различий с референсным значением.

отличались от референсного АД. Самый высокий уровень АД и наибольшая средняя разница с референсным АД зарегистрированы в положении сидя со скрещенными ногами.

При измерении АД несоответствующей манжетой у 69 пациентов (34,5 %) использовалась манжета меньшего, чем нужно, размера. Среднее САД у этих пациентов было выше референсного САД (136 (123–145) против 126 (118–135) мм рт. ст.; p < 0,001), тогда как ДАД статистически значимо не различалось (79 (71–83) против 77 (71,5–81) мм рт. ст.; p = 0,058). Средняя разница с референсным АД составила +8,5/+1,5 мм рт. ст. У 131 (65,5 %) обследуемого манжета была большего размера, чем требовалось. Это не приводило к изменению АД в сравнении с референсным АД (127 (118–136) / 71 (67–80) против 125,5 (118–136,5) / 73,5 (66,5–79,5) мм рт. ст.; p = 0,052 и p = 0,081 соответственно) при средней разнице АД –1,5/–0,5 мм рт. ст.

Максимальные индивидуальные отклонения от референсного АД с учетом всех условий измерения составили от –28,5 до +68 мм рт. ст. для САД и от –28,5 до +45,5 мм рт. ст. для ДАД.

Мы рассчитали частоту обнаружения неконтролируемой АГ на момент измерения АД в различных условиях (рис. 1).

Неконтролируемую АГ статистически значимо чаще, чем по референсному АД, диагностировали по АД, измеренному без опоры спины и с ротацией туловища, со скрещенными ногами, манжетой меньшего размера и после физической нагрузки.

При измерениях АД в стандартной позиции, а также большей по размеру манжетой частота неконтролируемой АГ не различалась.

На рисунке 2 изображены процентные изменения (PV) САД и ДАД в различных условиях измерения относительно референсного АД.

Показатель PV, характеризующий относительное изменение АД, подобно абсолютному сдвигу, был наибольшим при скрещивании ног.

Мы рассчитали индивидуальную вариабельность колебаний АД (PV) для каждого пациента путем вычисления среднеквадратического отклонения значений PV в семи различных условиях измерения (SD_{PV}). Медиана SD_{PV} в общей выборке составила 6,7 (4,8–9,0) % для САД и 5,0 (3,7–7,1) % — для ДАД; минимальные и максимальные значения — 1,3 % и 15,8 % для САД и 1,1 % и 25,7 % для ДАД. Уровни SD_{PV} не различались у мужчин и женщин (7,4 (5,0–9,2) % против 6,0 (4,6–8,6) %, p = 0,148 для САД и 4,9 (3,8–7,3) % против 5,0 (3,6–7,0) %, p = 0,843 для ДАД). Отсутствовала статистически значимая корреляция SD_{PV} с возрастом (r = –0,08, p = 0,242 для САД; r = 0,09, p = 0,201 для ДАД) и ИМТ (r = 0,02, p = 0,731 для САД; r = –0,004, p = 0,951 для ДАД).

Пациенты были распределены в соответствии с квартилями по уровню SD_{PV} в группу с высокой индивидуальной вариабельностью PV (верхний квартиль, Q4) и в группу сравнения, включавшую пациентов 1-го, 2-го и 3-го квартилей (Q1–Q3). Таким образом, к высокой индивидуальной вари-

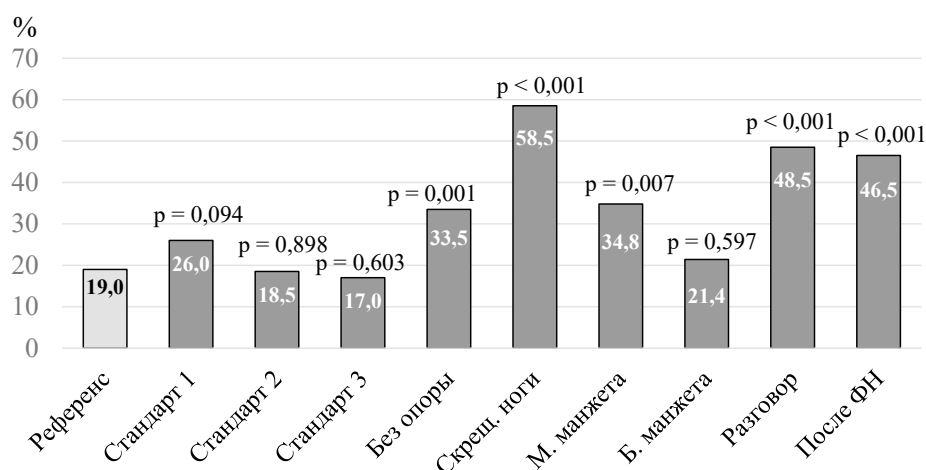


Рисунок 1. Частота обнаружения неконтролируемой артериальной гипертензии (%) в различных условиях измерения артериального давления

Примечание: Референс — частота неконтролируемой артериальной гипертензии при референсном артериальном давлении; Стандарт 1 — 1-е измерение в стандартной позиции; Стандарт 2 — 2-е измерение в стандартной позиции; Стандарт 3 — 3-е измерение в стандартной позиции; Без опоры — без опоры спины и с ротацией туловища; Скрещ. ноги — со скрещенными ногами; М. манжета — манжета меньшего размера; Б. манжета — манжета большего размера; Разговор — во время разговора; После ФН — после физической нагрузки; p — значимость различий с референсом по Хи-квадрат.

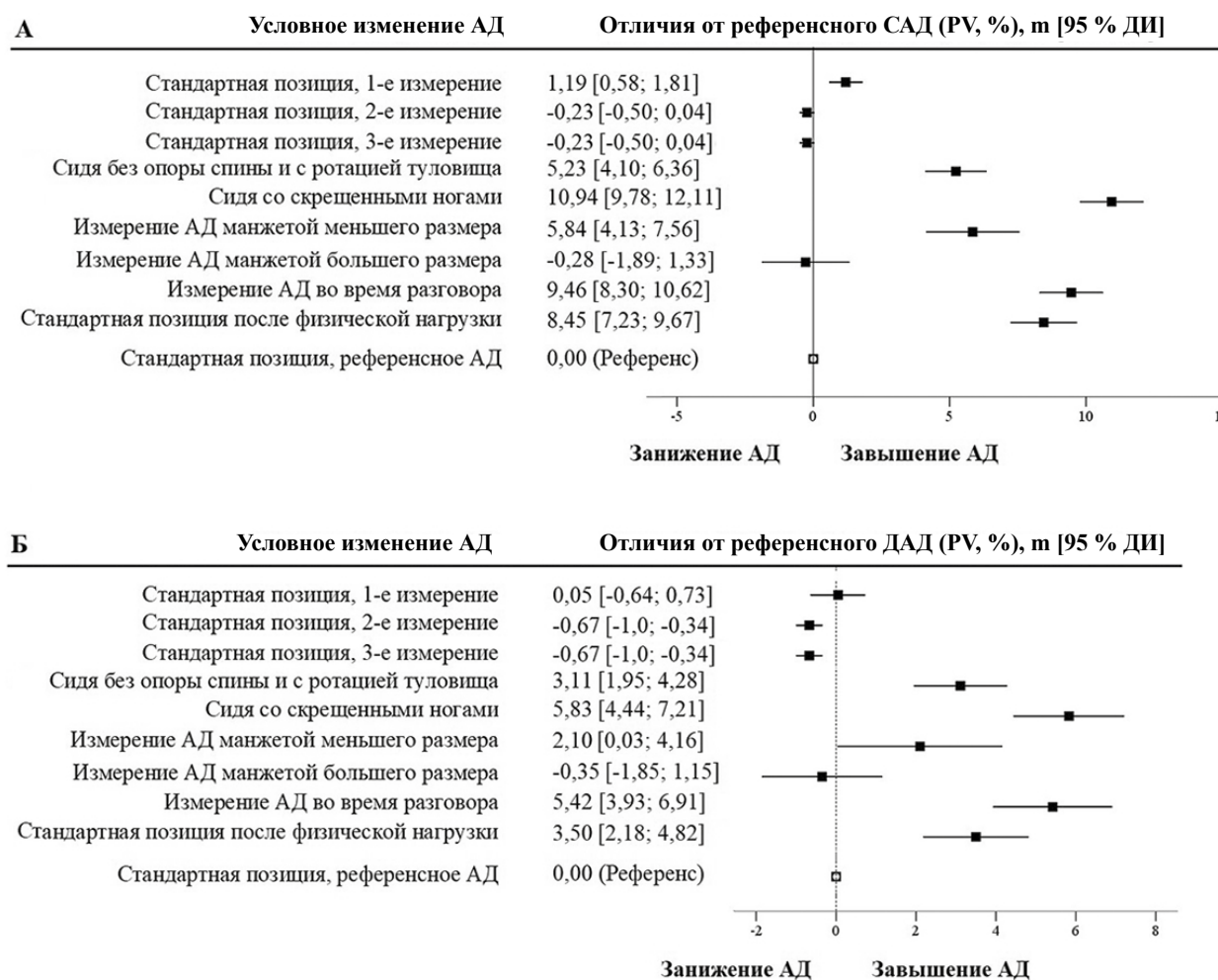


Рисунок 2. Отличия от референсного артериального давления в зависимости от условий измерения

Примечание: А — отличия САД; Б — отличия ДАД; отличия представлены в виде среднего арифметического (m) и 95-процентного доверительного интервала [95 % ДИ]. АД — артериальное давление; ДАД — диастолическое АД; САД — систолическое АД; PV — процентное изменение АД.

большинства колебаний АД были отнесены значения $SD_{PV} \geq 9,0\%$ для САД и $\geq 7,1\%$ для ДАД. С помощью сравнительного и однофакторного логистического регрессионного анализа оценили взаимосвязи высокой индивидуальной вариабельности колебаний АД с клинико-демографическими показателями (табл. 2, 3).

Из таблицы следует, что высокая индивидуальная вариабельность колебаний САД ассоциирована с меньшим уровнем референсного САД и ДАД,

ОНМК в анамнезе, а также с более интенсивной АГТ (с пограничной значимостью $p = 0,056$ в однофакторной регрессии).

Высокая индивидуальная вариабельность колебаний ДАД ассоциирована только с меньшим уровнем референсного ДАД.

Выявленные показатели, ассоциированные с Q4 SD_{PV} , в качестве ковариат были включены в многофакторные логистические регрессионные модели. Зависимой переменной явилась принадлежность

Таблица 2

ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ, СООТВЕТСТВУЮЩИЕ РАЗЛИЧНОЙ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ КОЛЕБАНИЙ СИСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Показатель	SD_{PV} САД		p	ОШ [95 % ДИ]	p
	Q4; n = 50	Q1–Q3; n = 150			
Возраст, годы	68,5 (57–74)	67 (58–73)	0,713	1,01 [0,98; 1,04]	0,731
Мужчины/женщины, n	21/29	59/91	0,739	1,12 [0,58; 2,14]	0,739
ИМТ, кг/м ²	28,4 (24,1–32,1)	28,3 (25,3–31,1)	0,891	1,01 [0,95; 1,07]	0,775
Активное курение, n	7 (14,0 %)	28 (18,7 %)	0,452	0,71 [0,29; 1,74]	0,454
СД в анамнезе, n	11 (22,5 %)*	31 (21,0 %)**	0,824	1,09 [0,50; 2,38]	0,824
ИМ в анамнезе, n	11 (22,5 %)*	42 (28,4 %)**	0,417	0,73 [0,34; 1,56]	0,418
ОНМК в анамнезе, n	18 (36,7 %)*	27 (18,1 %)**	0,007	2,62 [1,28; 5,36]	0,008
Прием АГТ, n	0	5 (3,3 %)	0,142	2,14 [0,98; 4,68]	0,056
Не принимает	8 (16,0 %)	38 (25,3 %)			
Монотерапия	42 (84,0 %)	107 (71,3 %)			
Комбинированная терапия					
САД, мм рт. ст.	118,3 (112–125)	129,0 (121–138)	< 0,001	0,93 [0,90; 0,96]	< 0,001
ДАД, мм рт. ст.	72,8 (66–78)	75,3 (69–81)	0,027	0,96 [0,92; 0,99]	0,028

Примечание: * — из 49 пациентов; ** — из 149 пациентов; *** — из 148 пациентов. АГТ — антигипертензивная терапия; ДАД — диастолическое артериальное давление; ДИ — доверительный интервал; ИМ — инфаркт миокарда; ИМТ — индекс массы тела; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ОШ — отношение шансов; САД — систолическое артериальное давление; СД — сахарный диабет; PV — процентное изменение артериального давления; Q1–Q4 квантили SD_{PV} ; SD_{PV} — стандартное отклонение процентных изменений артериального давления в различных условиях измерения.

Таблица 3

ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ, СООТВЕТСТВУЮЩИЕ РАЗЛИЧНОЙ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ КОЛЕБАНИЙ ДИАСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Показатель	SD_{PV} ДАД		p	ОШ [95 % ДИ]	p
	Q4; n = 50	Q1–Q3; n = 150			
Возраст, годы	68,5 (60–75)	67,5 (57–73)	0,302	1,02 [0,99; 1,05]	0,271
Мужчин/женщин, n	21/29	59/91	0,739	1,07 [0,56; 2,04]	0,843
ИМТ, кг/м ²	27,5 (24,5–31,3)	28,4 (24,9–31,2)	0,612	0,99 [0,93; 1,05]	0,722
Активное курение, n	8 (16,0 %)	27 (18,0 %)	0,747	0,84 [0,36; 1,99]	0,693
СД в анамнезе, n	11 (22,0 %)*	31 (21,1 %)**	0,892	1,02 [0,47; 2,22]	0,960

Показатель	SD_{PV} ДАД		p	ОШ [95 % ДИ]	p
	Q4; n = 50	Q1–Q3; n = 150			
ИМ в анамнезе, n	15 (30,0 %)	38 (25,9 %)**	0,568	1,18 [0,58; 2,40]	0,639
ОНМК в анамнезе, n	15 (30,0 %)	30 (20,3 %)**	0,156	1,63 [0,79; 3,35]	0,189
Прием АГТ, n					
Не принимает	2 (4,0 %)	3 (2,0 %)	0,427	0,69 [0,38; 1,27]	0,232
Монотерапия	14 (28,0 %)	32 (21,3 %)			
Комбинированная терапия	34 (68,0 %)	115 (76,7 %)			
САД, мм рт. ст.	121,8 (117–133)	127,0 (119–137)	0,204	0,99 [0,97; 1,01]	0,234
ДАД, мм рт. ст.	68,3 (63,5–75)	76,5 (70,5–81)	< 0,001	0,94 [0,90; 0,97]	< 0,001

Примечание: * — из 49 пациентов; ** — из 149 пациентов; *** — из 148 пациентов. АГТ — антигипертензивная терапия; ДАД — диастолическое артериальное давление; ДИ — доверительный интервал; ИМ — инфаркт миокарда; ИМТ — индекс массы тела; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ОШ — отношение шансов; САД — систолическое артериальное давление; СД — сахарный диабет; PV — процентное изменение артериального давления; Q1–Q4 квартили SD_{PV} ; SD_{PV} — стандартное отклонение процентных изменений артериального давления в различных условиях измерения.

пациента к Q4 SD_{PV} . Описание полученных моделей представлено в таблице 4.

Таким образом, в скорректированных регрессионных моделях высокая индивидуальная вариабельность САД независимо от пола, возраста и ИМТ была ассоциирована с референсным САД и ОНМК в анамнезе, высокая индивидуальная ва-

риабельность ДАД — только с референсным ДАД. Для определения пороговых значений референсного АД был проведен ROC-анализ. Оптимальное пороговое значение АД было определено на уровне 122 мм рт. ст. для САД (AUC 0,736 [0,657; 0,814], $p < 0,001$) и 73 мм рт. ст. для ДАД (AUC 0,661 [0,574; 0,749], $p < 0,001$). При значении САД < 122 мм рт. ст.

Таблица 4

ХАРАКТЕРИСТИКИ ЛОГИСТИЧЕСКИХ РЕГРЕССИОННЫХ МОДЕЛЕЙ ВЫСОКОЙ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ КОЛЕБАНИЙ СИСТОЛИЧЕСКОГО И ДИАСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Зависимая переменная	Ковариата	Модель 1		Модель 2	
		ОШ [95 % ДИ]	p	ОШ [95 % ДИ]	p
Верхний квартиль вариабельности PV для САД*	ОНМК в анамнезе	2,53 [1,16; 5,51]	0,020	2,55 [1,14; 5,72]	0,023
	Количество классов АГТ	2,08 [0,86; 5,05]	0,106	1,96 [0,80; 4,83]	0,144
	Референсное САД	0,93 [0,89; 0,96]	< 0,001	0,92 [0,88; 0,96]	0,001
	Референсное ДАД	1,02 [0,97; 1,06]	0,542	1,03 [0,97; 1,09]	0,376
	Возраст	—	—	1,01 [0,97; 1,06]	0,528
	Мужской пол	—	—	0,81 [0,36; 1,75]	0,594
	ИМТ	—	—	1,02 [0,96; 1,10]	0,496
Верхний квартиль вариабельности PV для ДАД**	Референсное ДАД	0,94 [0,90; 0,97]	< 0,001	0,93 [0,89; 0,97]	0,001
	Возраст	—	—	1,00 [0,96; 1,03]	0,824
	Мужской пол	—	—	1,23 [0,62; 2,46]	0,554
	ИМТ	—	—	1,01 [0,94; 1,08]	0,858

Примечание: * для модели 1 — 2 Log правдоподобия = 185,413, R^2 Нэйджелкера 0,248; для модели 2 — 2 Log правдоподобия = 184,206, $R^2 = 0,255$; ** для модели 1 — 2 Log правдоподобия = 204,537, $R^2 = 0,09$; для модели 2 — 2 Log правдоподобия = 214,049, $R^2 = 0,09$; АГТ — антигипертензивная терапия; ДАД — диастолическое артериальное давление; ДИ — доверительный интервал; ИМТ — индекс массы тела; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ОШ — отношение шансов; САД — систолическое артериальное давление; PV — процентное изменение артериального давления.

ОШ высокой индивидуальной вариабельности АД составило 4,01 [2,02; 7,93] ($p < 0,001$), при ДАД < 73 мм рт. ст. — 2,86 [1,49; 5,50] ($p = 0,002$).

Обсуждение

В нашем исследовании установлено, что при нарушении стандартного протокола измерения АД его уровень существенно изменялся, преимущественно в сторону увеличения. При этом кратно увеличивалась частота выявления неконтролируемой АГ (с 19% до 58,5%). Индивидуальные колебания АД в сравнении с референсным достигали колоссальных значений от $-28,5$ до $+68$ мм рт. ст. для САД и от $-28,5$ до $+45,5$ мм рт. ст. для ДАД. Эти наблюдения были впервые получены в российской популяции пациентов с АГ при измерении АД осциллометрическим методом в условиях реальной клинической практики. Они во многом согласуются с данными зарубежных авторов. В систематическом обзоре N. Kallioinen и соавторов (2017) на основе анализа 328 оригинальных исследований было установлено 29 потенциальных причин неточностей измерения АД, связанных с пациентом, устройством, процедурой или медицинским работником [7]. Это приводит к тому, что до 30% пациентов сталкиваются с гипер- или гиподиагностикой АГ [14].

Среди 9 смоделированных нами вариантов нестандартных условий измерения АД наибольшее его повышение наблюдалось в положении сидя со скрещенными ногами (в среднем на $13,5/3$ мм рт. ст.), во время разговора (на $12/3$ мм рт. ст.) и сразу после физической нагрузки (на $11/2,5$ мм рт. ст.). G. Kaar и соавторы (2017) измерили АД при скрещивании нижних конечностей осциллометрическим методом с помощью полностью автоматического сфигмоманометра. Отмечен прирост АД в среднем на $10,4/6,2$ мм рт. ст., что согласуется с нашими результатами [23]. Данный феномен можно объяснить механическим сдавлением вен нижних конечностей, что увеличивает венозный возврат и сердечный выброс, а также повышением периферического сосудистого сопротивления вследствие изометрического сокращения мышц [16, 23].

Активация симпатической нервной системы, вызывающая рост периферического сосудистого сопротивления, частоты сердечных сокращений и сердечного выброса, может явиться основным механизмом повышения АД при разговоре и после физической нагрузки. Полученные нами данные подтверждают работы W. Qi с соавторами (2017), где в группе из 122 больных АГ и 78 нормотензивных пациентов АД повышалось на $9,1/4,5$ мм рт. ст. после пятиминутной беседы с медицинским персоналом [11], и F. Pan с соавторами (2019), в которой у 40 здоровых лиц на фоне произнесения чисел

вслух АД увеличивалось на $4,0/6,2$ мм рт. ст. [24]. Отдых сидя перед процедурой измерения АД в течение 5–16 минут приводил к снижению АД на $11,6/4,6$ мм рт. ст., которое сопровождалось системной вазодилатацией [25].

Менее выраженное, но высокодостоверное и систематическое завышение АД отмечалось при использовании манжеты меньшего размера (на $8,5/1,5$ мм рт. ст.) и в положении сидя без опоры спины с ротацией туловища (на $5,5/2,0$ мм рт. ст.). Наши данные о влиянии манжеты на точность измерений полностью согласуются с ранее опубликованными работами [9, 26]. С практической точки зрения важно отметить, что более чем трети пациентов нашей выборки (34,5%) потребовалась манжета большего размера. Следовательно, ее неиспользование может явиться самой частой ошибкой измерения АД. В то же время применение широкой манжеты вместо стандартной, напротив, не влияло на точность измерения АД и частоту обнаружения АГ, что не противоречит ранее опубликованным данным [7, 9].

Отсутствие упора спины, по сведениям J. S. Ringrose и соавторов (2017), не изменяло уровень САД и лишь незначительно повышало ДАД [10], что расходится с нашими результатами. Данный факт можно объяснить тем, что в нашем исследовании дополнительным условием измерения АД, помимо отсутствия опоры, была ротация туловища. Это могло увеличивать изометрическое напряжение мышц спины, что служит основной причиной повышения АД [10].

Серия измерений АД сидя в стандартной позе показала, что первое измерение АД, даже при правильном положении тела и конечностей, было выше референсного, хотя и не влияло на частоту неконтролируемой АГ. Это подтверждает многочисленные данные о широкой распространенности эффекта «белого халата» и подчеркивает невозможность достоверной оценки уровня АД по единственному измерению [7, 14, 21, 25].

Особенностью нашей работы явился анализ индивидуальной вариабельности АД в нестандартных условиях измерения посредством показателя SD_{PV} . Иными словами, моделировалась очень краткосрочная (very short-term) внутривизитная вариабельность АД, прогностическое и клиническое значение которой окончательно не установлено [20]. Изучаемый показатель варьировался в широких пределах от 1 до 25%, не зависел от пола, возраста и массы тела. В полностью скорректированной регрессионной модели вероятность резких колебаний АД ($SD_{PV} \geq 9,0\%$ для САД и $\geq 7,1\%$ для ДАД) увеличивалась при наличии ОНМК в анамнезе (для вариабельности САД) и более низком АД (возможно, на фоне более интен-

сивной терапии АГ). Наши результаты не позволяют судить о направленности причинно-следственных отношений инсульта и вариабельности АД. С одной стороны, хорошо известно, что высокая вариабельность АД, прежде всего, долгосрочная, увеличивает риск ОНМК [27, 28]. С другой стороны, как показано J. V. F. Grilletti и соавторами (2018), перенесенный инсульт может быть причиной избыточной реактивности АД из-за нарушения барорефлекторной чувствительности и автономного сосудистого контроля. Поскольку в цитируемой работе изучалась очень краткосрочная “beat-to-beat” вариабельность АД, именно этим механизмом уместно объяснить найденную нами взаимосвязь [28].

Интерес представляет выявление обратной зависимости SD_{PV} от уровня офисного АД. В подавляющем большинстве исследований на эту тему вариабельность АД прямо коррелировала с уровнем АД, как офисным, так и среднесуточным, что противоречит нашим результатам [18, 20]. Снижение краткосрочной внутривизитной вариабельности при высоком исходном АД может отражать сниженную сосудистую реактивность в ответ на внешние раздражители вследствие повышения симпатической активности в покое и повышенной жесткости сосудов.

Вклад результатов работы в клиническую практику заключается в получении дополнительных аргументов в пользу строгого соблюдения стандарта измерения АД, поскольку регистрация АД со скрещенными ногами, без предварительного отдыха, во время разговора, при отсутствии опоры спины и манжетой меньшего размера может привести к гипердиагностике впервые выявленной, неконтролируемой или резистентной АГ в 1,5–3 раза. В то же время использование манжеты большего размера, чем окружность плеча, допустимо при необходимости, так как не приводит к значимой ошибке измерения АД. Риск высокой внутривизитной вариабельности, а значит, ошибочного измерения АД при нарушении протокола, увеличивается при наличии в анамнезе ОНМК и САД < 122 мм рт. ст. (или ДАД < 73 мм рт. ст.).

Преимуществом данного исследования может явиться комплексный анализ влияния девяти различных факторов на уровень АД в пределах одной достаточно объемной ($n = 200$) выборки, что позволило ранжировать их по степени влияния на точность измерения АД. В работе использовался наиболее распространенный в реальной клинической практике осциллометрический метод измерения АД. Впервые выявлены клиничко-демографические предикторы высокой индивидуальной вариабельности АД.

Наше исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, оно было одноцентровым и включало амбулаторных пациентов, что не позволяет экстрапо-

лировать результаты на всю популяцию людей с АГ. Во-вторых, у всех участников применялась единая фиксированная последовательность условий регистрации АД, включая измерение АД только на левой руке, без рандомизации, обеспечивающей случайный порядок измерений. В-третьих, при анализе взаимосвязей полученных данных с лечением АГ учитывались не конкретные классы антигипертензивных препаратов, а их количество. В-четвертых, использовались тонометрические манжеты только двух из четырех доступных размеров — стандартного и большого.

Заключение

Нарушение рекомендуемого протокола измерения офисного АД у пациентов с АГ в амбулаторных условиях приводит к выраженным отклонениям АД, преимущественно в сторону увеличения. Наибольший прирост АД в сравнении с референсным отмечен при измерении АД со скрещенными ногами (в среднем на 13,5/3,0 мм рт. ст.), во время разговора с пациентом (на 12,0/3,0 мм рт. ст.) и сразу после физической нагрузки (на 11,0/2,5 мм рт. ст.). При этом частота выявления неконтролируемой АГ увеличилась с 19% (по референсному АД) до 58,5% (при тонометрии со скрещенными ногами). Однократное измерение АД в стандартной позе и использование манжеты большего размера не влияли на данный показатель. У пациентов с АГ высокая внутривизитная вариабельность АД в ответ на изменение условий измерения ассоциирована с перенесенным ОНМК и уровнем референсного АД. Все это подчеркивает необходимость строгого соблюдения установленного протокола измерения АД.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Шальнова С. А., Яровая Е. Б., Метельская В. А., Филичкина Е. М., Капустина А. В., Куценко В. А. и др. Связь артериальной гипертензии, повышенного уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и их сочетания с возникновением новых случаев сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин и женщин трудоспособного возраста. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(2):183–193. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2024-3013>
2. Shalnova SA, Yarovaia EB, Metelskaya VA, Filichkina EM, Kapustina AV, Kutsenko VA, et al. The relationship of arterial hypertension, elevated low-density lipoprotein cholesterol and their combination with the occurrence of new cases of cardiovascular diseases in men and women of working age. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(2):183–193. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2024-3013>
2. Lloyd-Jones DM, Allen NB, Anderson CAM, Black T, Brewer LC, Foraker RE, et al. American Heart Association. Life's essential 8: updating and enhancing the American Heart Association's

construct of cardiovascular health: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2022;146(5):e18–e43. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001078>

3. Muntner P, Shimbo D, Carey RM, Charleston JB, Gailard T, Misra S, et al. Measurement of blood pressure in humans: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2019;73(5):e35–e66. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000087>

4. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(9):6117. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6117>

Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI, et al. 2024 Clinical practice guidelines for hypertension in adults. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(9):6117. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6117>

5. 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: endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023;41(12):1874–2071. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480>

6. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, O'Brien E, Januszewicz A, Lurbe E, et al. European Society of Hypertension Council and the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure monitoring and cardiovascular variability. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens*. 2021;39(7):1293–1302. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002843>

7. Kallioinen N, Hill A, Horswill MS, Ward HE, Watson MO. Sources of inaccuracy in the measurement of adult patients' resting blood pressure in clinical settings: a systematic review. *J Hypertens*. 2017;35(3):421–441. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001197>

8. Liu H, Zhao D, Sabit A, Pathiravasan CH, Ishigami J, Charleston J, et al. Arm position and blood pressure readings: the arms crossover randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2024;184(12):1436–1442. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2024.5213>

9. Ishigami J, Charleston J, Miller ER 3rd, Matsushita K, Appel LJ, Brady TM. Effects of cuff size on the accuracy of blood pressure readings: the Cuff(SZ) randomized crossover trial. *JAMA Intern Med*. 2023;183(10):1061–1068. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2023.3264>

10. Ringrose JS, Wong J, Yousefi F, Padwal R. The effect of back and feet support on oscillometric blood pressure measurements. *Blood Press Monit*. 2017;22(4):213–216. <https://doi.org/10.1097/MBP.0000000000000265>

11. Qi W, Wu Q, Wu Y, Peng Q, Li P, Cheng X, et al. Talking with a doctor during a visit elicits increases in systolic and diastolic blood pressure. *Blood Press Monit*. 2017;22(5):265–267. <https://doi.org/10.1097/MBP.0000000000000270>

12. Wan TX, Wu YH, Wu YQ, Hu W, Su H. Differences in oscillometric blood pressure readings between unsupported and supported back conditions. *Hypertens Res*. 2021;44(5):528–532. <https://doi.org/10.1038/s41440-020-00595-w>

13. Mancusi C, Bisogni V, Maloberti A, Manzi MV, Visco V, Biolcati M, et al. Accuracy of home blood pressure measurement: the ACCURAPRESS study — a proposal of Young Investigator Group of the Italian Hypertension Society (Società Italiana dell'Iper-tensione Arteriosa). *Blood Press*. 2022;31(1):297–304. <https://doi.org/10.1080/08037051.2022.2137461>

14. Stergiou GS, Kyriakoulis KG, Kollias A. Office blood pressure measurement types: different methodology — different clinical conclusions. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018;20(12):1683–1685. <https://doi.org/10.1111/jch.13420>

15. Zheng D, Giovannini R, Murray A. Effect of respiration, talking and small body movements on blood pressure measurement. *J Hum Hypertens*. 2012;26(7):458–462. <https://doi.org/10.1038/jhh.2011.53>

16. van Velthoven MH, Holewijn S, van der Wilt GJ, Thien T, Deinum J. Does wave reflection explain the increase in blood pressure during leg crossing? *Blood Press Monit*. 2014;19(3):129–133. <https://doi.org/10.1097/MBP.0000000000000040>

17. Lacruz ME, Kluttig A, Kuss O, Tiller D, Medenwald D, Nuding S, et al. Short-term blood pressure variability — variation between arm side, body position and successive measurements: a population-based cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):31. <https://doi.org/10.1186/s12872-017-0468-7>

18. Parati G, Torlasco C, Pengo M, Bilo G, Ochoa JE. Blood pressure variability: its relevance for cardiovascular homeostasis and cardiovascular diseases. *Hypertens Res*. 2020;43(7):609–620. <https://doi.org/10.1038/s41440-020-0421-5>

19. Горбунов В.М., Платонова Е.В. Вариабельность артериального давления — 15 лет спустя. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(6):645–651. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2024-3136>

Gorbunov VM, Platonova EV. Blood pressure variability — 15 years later. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(6):645–651. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2024-3136>

20. Parati G, Bilo G, Kollias A, Pengo M, Ochoa JE, Castiglioni P, et al. Blood pressure variability: methodological aspects, clinical relevance and practical indications for management — a European Society of Hypertension position paper. *J Hypertens*. 2023;41(4):527–544. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003363>

21. Андреева Г.Ф., Горбунов В.М., Антипушина Д.Н., Платонова Е.В. Эффект «белого халата» у пациентов с артериальной гипертензией. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(5):508–519. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2023-2926>

Andreeva GF, Gorbunov VM, Antipushina DN, Platonova EV. White coat effect in patients with hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(5):508–519. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2023-2926>

22. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Ашрафул А., Ежова Н.Е. Различия между руками и ортостатические изменения артериального давления в плечевой артерии у очень пожилых пациентов с артериальной гипертензией на фоне медикаментозной терапии. *Артериальная гипертензия*. 2016;22(1):52–60. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2016-22-1-52-60>

Kobalava ZhD, Kotovskaya YuV, Ashraful A, Ezhova NE. Inter-arm difference and orthostatic changes of brachial blood pressure in the very elderly patients under antihypertensive treatment. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2016;22(1):52–60. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2016-22-1-52-60>

23. Kaur G, Arora AS, Jain VK. Comparative analysis of hybrid models for prediction of BP reactivity to crossed legs. *J Health Eng*. 2017;2017:2187904. <https://doi.org/10.1155/2017/2187904>

24. Pan F, He P, Chen F, Pu X, Zhao Q, Zheng D. Deep learning-based automatic blood pressure measurement: evaluation of the effect of deep breathing, talking and arm movement. *Ann Med*. 2019;51(7–8):397–403. <https://doi.org/10.1080/07853890.2019.1694170>

25. Mousavi SS, Reyna MA, Clifford GD, Sameni R. A survey on blood pressure measurement technologies: addressing poten-

tial sources of bias. *Sensors (Basel)*. 2024;24(6):1730. <https://doi.org/10.3390/s24061730>

26. Palatini P, Asmar R. Cuff challenges in blood pressure measurement. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018;20(7):1100–1103. <https://doi.org/10.1111/jch.13301>

27. Liu Q, Wu S, Shao J, Liu Y, Lu Y, Wu H, et al. Metabolic syndrome parameters' variability and stroke incidence in hypertensive patients: evidence from a functional community cohort. *Cardiovasc Diabetol*. 2024;23(1):203. <https://doi.org/10.1186/s12933-024-02282-3>

28. Grilletti JVF, Scapini KB, Bernardes N, Spadari J, Bigongiari A, Mazuchi FAES, et al. Impaired baroreflex sensitivity and increased systolic blood pressure variability in chronic post-ischemic stroke. *Clinics (Sao Paulo)*. 2018;73:e253. <https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e253>

Вклад авторов

К. В. Протасов — разработка общей концепции и дизайна исследования, обоснование и написание рукописи, составление проекта и первичного варианта рукописи, принятие окончательного решения о готовности рукописи к публикации, критическая оценка интеллектуального содержания рукописи; О. В. Федоришина — разработка общей концепции и дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, обоснование и написание рукописи; С. Н. Галсанова — сбор данных, анализ данных, статистическая обработка данных; Т. А. Карпова — сбор данных, анализ данных, статистическая обработка данных; С. Ж. Сампилова — сбор данных, анализ данных, статистическая обработка данных. Все авторы прочли, одобрили финальную версию и выразили согласие с подачей ее на рассмотрение в журнал, а также утвердили исправленную версию.

Author contributions

K. V. Protasov — development of the general concept and design of the study, rationale and writing of the manuscript, drafting and initial version of the manuscript, making the final decision on the readiness of the manuscript for publication, critical assessment of the intellectual content of the manuscript; O. V. Fedorishina — development of the general concept and design of the study, collection, analysis and interpretation of data, rationale and writing of the manuscript; S. N. Galsanova — data collection, data analysis, statistical data processing; T. A. Karpova — data collection, data analysis, statistical data processing; S. Zh. Sampilova — data collection, data analysis, statistical data processing. All authors have approved the final version of the manuscript and its submission to the journal, as well as the revised version.

Информация об авторах

Протасов Константин Викторович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии

и функциональной диагностики Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-6516-3180>, e-mail: k.v.protasov@gmail.com;

Федоришина Ольга Васильевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры кардиологии и функциональной диагностики Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-0155-676X>, e-mail: olff@mail.ru;

Галсанова Сэлмэг Нимаевна — ординатор кафедры кардиологии и функциональной диагностики Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, <https://orcid.org/0009-0003-3192-0205>, e-mail: selmeggalsanowa@yandex.ru;

Карпова Татьяна Андреевна — ординатор кафедры кардиологии и функциональной диагностики Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, <https://orcid.org/0009-0000-6303-963X>, e-mail: mem.tat2015@yandex.ru;

Сампилова Светлана Жамсарановна — ординатор кафедры кардиологии и функциональной диагностики Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, <https://orcid.org/0009-0008-3171-9452>, e-mail: sampilova.svetlana@yandex.ru.

Author information

Konstantin V. Protasov, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Cardiology and Functional Diagnostic Department, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, <https://orcid.org/0000-0002-6516-3180>, e-mail: k.v.protasov@gmail.com;

Olga V. Fedorishina, MD, PhD, Associate Professor, Cardiology and Functional Diagnostic, Department of Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, <https://orcid.org/0000-0002-0155-676X>, e-mail: olff@mail.ru;

Selmeg N. Galsanova, MD, Resident, Cardiology and Functional Diagnostic Department, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, <https://orcid.org/0009-0003-3192-0205>; e-mail: selmeggalsanowa@yandex.ru;

Tatiana A. Karpova, MD, Resident, Cardiology and Functional Diagnostic Department, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, <https://orcid.org/0009-0000-6303-963X>; e-mail: mem.tat2015@yandex.ru;

Svetlana Zh. Sampilova, MD, Resident, Cardiology and Functional Diagnostic Department, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, <https://orcid.org/0009-0008-3171-9452>; e-mail: sampilova.svetlana@yandex.ru.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК: 616.12-008.331.1-053.8



Факторы, ассоциированные с развитием артериальной гипертензии в 10-летнем отдаленном периоде у людей в возрасте до 45 лет

С. Р. Ледовских, Л. В. Щербакова, Д. В. Денисова,
В. С. Шрамко, О. В. Пушкина, 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:

Ледовских София Радиковна,
НИИТГПМ — филиал ИЦиГ СО РАН,
ул. Б. Богаткова, д. 175/1, Новосибирск,
Россия, 630089.
E-mail: ledovskikh.sofiya@mail.ru

Статья поступила в редакцию

29.05.25 и принята к печати 07.07.25.

Резюме

Цель исследования — выявление факторов, ассоциированных с развитием артериальной гипертензии (АГ) за десятилетний период, у людей в возрасте до 45 лет. **Материалы и методы.** В исследование были включены жители Новосибирска 25–44 лет, обследованные в 2013–2016 гг. и в 2023–2024 гг. в НИИТГПМ — филиале ИЦиГ СО РАН — 174 человека (40,2 % мужчин, 59,8 % женщин), у которых на момент осмотра в 2013–2016 гг. не было зарегистрировано повышения артериального давления (АД). Спустя 10 лет, на осмотре в 2023–2024 гг., у 51 человека была зафиксирована АГ. В статье представлено сравнение двух групп лиц на базе результатов обследования 2013–2016 гг. — 123 человека с нормальным АД и 51 человек с развившейся впоследствии (через 10 лет) АГ. **Результаты.** Согласно результатам многофакторного логистического регрессионного анализа, развитие АГ у лиц до 45 лет в течение отдаленного 10-летнего периода было прямо ассоциировано с уровнем САД (ОШ = 1,054, 95 % ДИ (1,009–1,101), $p = 0,019$) и возрастом (ОШ = 1,124, 95 % ДИ (1,029–1,228), $p = 0,009$, независимо от пола, употребления алкоголя, окружности талии и уровня липидов. **Заключение.** Таким образом, у молодых людей до 45 лет шанс развития АГ в отдаленном 10-летнем периоде увеличивается при повышении САД на 1 мм рт. ст. на 5,4 %, а при увеличении возраста на 1 год — на 2,4 %.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые факторы риска, систолическое артериальное давление

Для цитирования: Ледовских С. Р., Щербакова Л. В., Денисова Д. В., Шрамко В. С., Пушкина О. В., Рагино Ю. И. Факторы, ассоциированные с развитием артериальной гипертензии в 10-летнем отдаленном периоде у людей в возрасте до 45 лет. Артериальная гипертензия. 2026;32(1):97–106. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2026-2535>. EDN: RJFAYT

Factors associated with the development of arterial hypertension in the 10-year follow-up period in people under 45 years of age

S. R. Ledovskikh, L. V. Shcherbakova, D. V. Denisova,
V. S. Shramko, O. V. Pushkina, Y. I. Ragino

Research Institute of Therapy and Preventive Medicine,
Novosibirsk, Russia

Corresponding author:

Sofia R. Ledovskikh,
NIITPM — Branch of ICiG SB RAS,
175/1 B. Bogatkova str., Novosibirsk,
630089 Russia.
E-mail: ledovskikh.sofiya@mail.ru

Submitted 29 May 2025;
accepted 7 July 2025.

Abstract

The aim of the study was to identify factors associated with the development of arterial hypertension (HTN) over a ten-year period, in people under 45 years of age. **Design and methods.** The study included residents of Novosibirsk, 25–44 years old, examined in 2013–2016 and in 2023–2024 at the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine — 174 people (40,2 % men, 59,8 % women). At the time of examination in 2013–2016, they did not have an increase in blood pressure. Ten years later, at the examination in 2023–2024, in 51 individuals HTN was diagnosed. This article presents a comparison of two groups of individuals based on the 2013–2016 examination — 123 individuals with normal BP and 51 individuals with HTN developed subsequently (after 10 years). **Results.** According to the results of multivariate logistic regression analysis, the development of HTN in individuals under 45 years of age during the remote 10-year period was directly associated with systolic blood pressure level (odds ratio (OR) = 1,054, 95 % confidence interval (CI) (1,009–1,101), $p = 0,019$) and age (OR = 1,124, 95 % CI (1,029–1,228), $p = 0,009$), independent of sex, alcohol consumption, waist circumference and lipid levels. **Conclusion.** In summary, in young adults under 45 years of age, the chance of developing HTN in the distant 10-year period increases by 5,4 % with each 1-mmHg increase in systolic blood pressure and by 2,4 % with each 1-year increase in age.

Key words: arterial hypertension, cardiovascular risk factors, systolic blood pressure

For citation: Ledovskikh SR, Shcherbakova LV, Denisova DV, Shramko VS, Pushkina OV, Ragino YI. Factors associated with the development of arterial hypertension in the 10-year follow-up period in people under 45 years of age. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2026;32(1):97–106. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2026-2535>. EDN: RJFAYT

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) повсеместно рассматривается как синдром, характерный преимущественно для лиц пожилого возраста. Однако в последние десятилетия отмечается тревожная тенденция к увеличению распространенности АГ среди молодых людей. Распространенность АГ возрастает с 24,1 % в группе 18–29 лет до 29,7 % среди

людей в возрасте 30–44 лет, что ухудшает прогноз развития сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Этот феномен вызывает тревогу, поскольку раннее развитие АГ ассоциировано с более высоким риском осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (инсульта, ишемической болезни сердца, хронической болезни почек), что значительно ухудшает прогноз для данной возрастной группы [2, 3].

Современные исследования подчеркивают важность выявления факторов риска (ФР) развития АГ у молодых людей, поскольку их своевременная коррекция может предотвратить прогрессирование заболевания и развитие его осложнений. К числу ключевых ФР относятся: генетическая предрасположенность к гипертонической болезни, ожирение и избыточная масса тела, нездоровый образ жизни (в частности, нерациональное питание, малая физическая активность и злоупотребление алкоголем) и фактор, приобретающий колоссальные масштабы в последние десятилетия, — хронический стресс [4]. Больше внимание отводится кардиометаболическим ФР, в частности, дислипидемии и инсулинорезистентности, которые могут способствовать развитию АГ уже в молодом возрасте [5], и поведенческим факторам (курение, недостаточная физическая активность), которые поддаются модификации.

Несмотря на значительный прогресс в понимании механизмов развития АГ, данные о взаимосвязи различных ФР с вероятностью развития АГ у молодых людей остаются ограниченными. Это обуславливает необходимость проведения дальнейших исследований для выявления предикторов АГ в данной популяции, что позволит разработать эффективные стратегии первичной профилактики.

Целью настоящей работы стало изучение ассоциации между потенциальными ФР и развитием АГ у молодых людей в отдаленном, десятилетнем периоде наблюдения.

Материалы и методы

В исследование были включены жители Новосибирска 25–44 лет, обследованные в 2013–2016 гг. и в 2023–2024 гг. в НИИТПМ — филиале ИЦиГ СО РАН — 174 человека (40,2% мужчин, 59,8% женщин), у которых на момент осмотра в 2013–2016 гг. не было зарегистрировано повышения артериального давления (АД). Спустя 10 лет на осмотре в 2023–2024 гг. у 51 человека была зафиксирована АГ. В статье представлено сравнение двух групп лиц на базе результатов обследования 2013–2016 гг. — 123 человека с нормальным АД и 51 человек с развившейся впоследствии (через 10 лет) АГ. Все участники исследования дали письменное информированное согласие на проведение обследования и обработку персональных данных. Программа обследования включала сбор следующих данных: демографическая и социальная информация, опрос о курении и употреблении алкоголя, социально-экономический статус, анамнез хронических заболеваний, кардиологический опросник по Роуз, антропометрические измерения, а также трехкратное определение уровня АД.

Измерение окружности талии (ОТ) выполняли с помощью сантиметровой ленты, которую располагали горизонтально посередине между нижним краем реберной дуги и верхним краем подвздошной кости. Абдоминальное ожирение (АО) диагностировали при значении ОТ у мужчин ≥ 94 см и у женщин ≥ 80 см [6].

АД измеряли три раза с интервалом в 2 минуты на правой руке в положении сидя, после 5-минутного отдыха, с использованием автоматического тонометра Omron M5-I (Япония). В качестве конечного значения использовали среднее из трех измерений. АГ диагностировали при систолическом АД (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолическом АД (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст. [6], а также у пациентов, принимающих антигипертензивные препараты.

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле: масса тела в килограммах, деленная на рост в метрах, возведенный в квадрат ($\text{кг}/\text{м}^2$). Повышенным ИМТ считали значение $\geq 25 \text{ кг}/\text{м}^2$ [6].

Уровень образования оценивался с помощью переменных: наличие начального и неполного среднего образования; наличие среднего и среднего специального образования и наличие высшего образования. Семейное положение оценивалось по переменным: холост; женат/замужем; с партнером; разведен; вдовец/вдова. Для проведения статистической обработки данных было сформировано две группы: «одинок» и «с партнером». Экономическое положение оценивалось с помощью переменных: работающий (-ая); домохозяйка/домохозяин; безработный (-ая). Обследуемые лица проходили опрос, как они оценивают свое здоровье, в виде критериев: очень хорошо; хорошо; средне и плохо. Характер труда оценивался с помощью переменных: сидячая работа; стоячая работа; физический труд и тяжелый физический труд.

Поведенческие факторы риска оценивались в виде: анамнеза курения (никогда не курил (-а); курил (-а), но бросил (-а); курит в настоящий момент), физической активности (регулярно занимается спортом, иногда или вообще не занимается; сколько часов в неделю уделяет физической активности; как часто занимается интенсивной физической нагрузкой, сопровождаемой потоотделением и учащенным дыханием: 1 раз в месяц и реже; 1 раз в неделю; 2–3 раза в неделю; 4–6 раз в неделю; каждый день).

Употребление алкоголя оценивалось согласно критериям ВОЗ, где стандартная доза алкоголя — это такое количество алкогольного напитка, в котором содержится этиловый спирт в количестве, равном 10 граммам чистого спирта (12,7 мл). Одна доза соответствует: пиво (крепость 5%) — 250 мл, вино/шампанское (крепость 13%) — 100 мл, крепкие спиртные напитки (крепость 40%) — 30 мл.

У обследованных при анкетировании анализировалось количество употребления алкоголя (в день, в неделю, в месяц, в год), количество алкоголя за один прием. Для анализа данных по алкоголю все анкетные сведения были пересчитаны в дозах (для пива, вина и крепких спиртных напитков) у каждого участника исследования. Дозы были суммированы, и участники исследования были разделены на 2 группы по употреблению доз алкоголя в неделю: 1-я группа (малое потребление алкоголя) — < 8 доз для мужчин, < 4 доз для женщин; 2-я группа (умеренное потребление алкоголя) — ≥ 8 доз для мужчин, ≥ 4 доз для женщин. Высокое потребление алкоголя (≥ 16 доз для мужчин, ≥ 8 доз для женщин) не было зарегистрировано ни у одного лица [8].

Забор крови из локтевой вены осуществляли однократно, натощак, через 12 часов после последнего приема пищи. Показатели липидного профиля и уровня глюкозы определяли энзиматическим методом с использованием стандартных реагентов TermoFisher на автоматическом биохимическом анализаторе KoneLab 30i (Финляндия). Перевод значений глюкозы сыворотки в показатель глюкозы плазмы проводился по формуле: глюкоза плазмы (ммоль/л) = $-0,137 + 1,047 \times$ глюкоза сыворотки (ммоль/л). Повышенным уровнем общего холестерина (гиперхолестеринемией) считали значения ≥ 5,0 ммоль/л, повышенным уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (гиперХС-ЛНП) — ≥ 3,0 ммоль/л [6].

Статистическая обработка данных была выполнена с использованием программного пакета SPSS, версия 13.0. Результаты представлены следующим

образом: категориальные переменные отражены в виде абсолютных и относительных частот — n (%), а непрерывные показатели — в виде медианы (Me) и 25-го; 75-го перцентилей, поскольку большинство переменных имели ненормальное распределение, подтвержденное с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Для сравнения количественных показателей между двумя независимыми группами применялся непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Различия в долевых показателях оценивали с помощью критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона. Для анализа взаимосвязей между признаками использовался множественный логистический регрессионный анализ, проведенный в соответствии со следующими критериями: зависимая переменная являлась дихотомической; соблюдалась независимость наблюдений; отсутствовала мультиколлинеарность (коэффициент корреляции между независимыми переменными был менее 0,9); предполагалась линейная связь между каждой независимой переменной и логарифмом отношения шансов; обеспечивалась независимость остатков модели.

Результаты логистической регрессии представлены в виде значений отношения шансов (ОШ) и их 95-процентным доверительным интервалом (95% ДИ для ОШ). Уровень статистической значимости для проверки нулевой гипотезы принимали равным $p < 0,05$.

Анализ данных из таблицы 1 показывает, что среди людей с развившейся АГ за 10-летний период доля женщин составила 51 %, что немного превышает долю мужчин (49 %). Медиана возраста участников с развившейся АГ оказалась выше на 10 % по сравнению с лицами без этого состоя-

Таблица 1

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ИСХОДНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ, У КОТОРЫХ В ТЕЧЕНИЕ 10 ЛЕТ РАЗВИЛАСЬ / НЕ РАЗВИЛАСЬ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Параметр	АГ не развилась, $n = 123$	АГ развилась, $n = 51$	p -значение
Мужской пол, n (%)	45 (36,6 %)	25 (49,0 %)	0,128
Женский пол, n (%)	78 (63,4 %)	26 (51,0 %)	
Возраст, годы	36,6 [30,4; 40,8]	39,8 [34,3; 42,7]	0,003
САД, мм рт. ст.	115,5 [107,0; 121,0]	123,0 [115,0; 129,0]	< 0,001
ДАД, мм рт. ст.	74,5 [68,5; 80,5]	80,5 [75,0; 84,5]	< 0,001
ИМТ ≥ 25 кг/м ² , n (%)	51 (41,5 %)	31 (60,8 %)	0,020
ОТ, см	81,0 [73,0; 91,0]	87,0 [79,0; 99,0]	0,002
ОТ ≥ 94 см для мужчин и ≥ 80 см для женщин, n (%)	47 (38,2 %)	29 (56,9 %)	0,024
ЧСС, уд./мин	73,0 [66,0; 80,0]	70,0 [65,0; 80,0]	0,470

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; САД — систолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений.

ния. За 10-летний период медианы исходных САД и ДАД у лиц с АГ превысили аналогичные показатели группы с нормальным давлением на 6,1 % и 7,5 % соответственно. ИМТ ≥ 25 кг/м² наблюдался у 60,8 % участников с развившейся АГ, при этом ОТ в этой группе была на 6,9 % больше, чем у людей с нормальным АД. Кроме того, у значительной части (56,9 %) людей с АГ выявлено АО.

Результаты

Согласно данным, представленным в таблице 2, у лиц с развившейся за десятилетний период АГ отмечено снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП) в 1,2 раза по сравнению с показателями людей с нормальным АД. Также установлено, что содержание ТГ у обследуемых с развившейся АГ было выше в 1,4 раза.

Однофакторный логистический регрессионный анализ, представленный в таблице 3, показал ста-

стистически значимые ассоциации между развитием АГ в течение 10 лет и рядом факторов риска. Установлено, что более высокие исходные значения САД связаны с увеличением шанса развития АГ в отдаленном периоде, что подтверждает ключевую роль повышенного САД как предиктора АГ. Аналогично САД, повышенные значения ДАД также продемонстрировали значимую связь с шансом развития АГ. Кроме того, увеличение уровня ТГ в крови оказалось значимым ФР: повышение концентрации ТГ на 1 ммоль/л было ассоциировано с увеличением шанса развития АГ за 10-летний период в 2 раза. В свою очередь, при снижении уровня ХС-ЛВП на 1 ммоль/л повышался шанс развития АГ в отдаленном периоде на 4,9 %.

Увеличение ОТ на 1 см увеличивало шанс развития АГ за 10-летний период на 3,4 %, также наличие АО было прямо ассоциировано с развитием АГ в будущем.

Таблица 2

КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА БАЗОВОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ЛЮДЕЙ, У КОТОРЫХ В ТЕЧЕНИЕ 10 ЛЕТ РАЗВИЛАСЬ / НЕ РАЗВИЛАСЬ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Параметр	АГ не развилась, n = 123	АГ развилась, n = 51	p-значение
ОХС, ммоль/л	4,9 [4,5; 5,5]	4,9 [4,5; 5,8]	0,551
ОХС ≥ 5 ммоль/л, n (%)	61 (49,6 %)	24 (41,1 %)	0,761
ХС-ЛНП, ммоль/л	3,2 [2,7; 3,7]	3,1 [2,8; 3,8]	0,720
ХС-ЛНП ≥ 3 ммоль/л, n (%)	71 (58,2 %)	30 (61,2 %)	0,716
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,4 [1,1; 1,5]	1,2 [1,1; 1,5]	0,030
ХС-ЛВП ≤ 1 для мужчин и $\leq 1,2$ ммоль/л для женщин, n (%)	22 (18,0 %)	11 (22,4 %)	0,508
ТГ, ммоль/л	0,8 [0,6; 1,2]	1,1 [0,8; 1,6]	0,002
ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л, n (%)	14 (11,5 %)	8 (16,3 %)	0,392
Глюкоза, ммоль/л	5,7 [5,2; 5,9]	5,7 [5,3; 6,1]	0,329
Глюкоза плазмы натощак $\geq 6,1$ ммоль/л, n (%)	23 (18,7 %)	13 (25,5 %)	0,314

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ОХС — общий холестерин; ТГ — триглицериды; ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности.

Таблица 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ОДНОФАКТОРНОГО РЕГРЕССИОННОГО АНАЛИЗА АССОЦИАЦИЙ ФАКТОРОВ РИСКА С ШАНСОМ РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ОТДАЛЕННОМ 10-ЛЕТНЕМ ПЕРИОДЕ ДЛЯ МУЖЧИН И ЖЕНЩИН*, 25–44 ЛЕТ, НОВОСИБИРСК

Параметр	ОШ	95 % ДИ	p	Чувствительность (Se)
САД, на 1 мм рт. ст.	1,065	(1,025–1,107)	0,001	33,3 %
ДАД, на 1 мм рт. ст.	1,073	(1,022–1,127)	0,005	29,4 %
ТГ, на 1 ммоль/л	2,164	(1,155–4,053)	0,016	18,4 %

Параметр	ОШ	95 % ДИ	p	Чувствительность (Se)
ХС-ЛВП, на 1 ммоль/л	0,249	(0,067–0,927)	0,038	20,4 %
ОТ, на 1 см	1,034	(1,003–1,065)	0,029	19,6 %
ОТ ≥ 94 см для мужчин и ≥ 80 см для женщин				
нет	1,0	1,0	1,0	
да	2,045	(1,027–4,071)	0,042	21,6 %
ИМТ, на 1 кг/м ²	1,072	(0,977–1,152)	0,059	21,6 %
ИМТ ≥ 25 кг/м ²				
нет	1,0	1,0	1,0	
да	1,955	(0,977–3,914)	0,058	19,6 %
Семейное положение: не одинокий против одинокого	3,329	(1,081–10,253)	0,036	17,6 %
Употребление алкоголя: умеренное против малого	2,100	(0,635–6,945)	0,224	27,9 %

Примечание: *модель стандартизована по полу и возрасту. ДАД — диастолическое артериальное давление; ДИ — доверительный интервал; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ОШ — отношение шансов; САД — систолическое артериальное давление; ТГ — триглицериды; ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности.

Примечательно, что семейный статус также оказался статистически значимым фактором, ассоциированным с риском развития АГ. Установлено, что наличие партнера было ассоциировано с повышением шанса развития АГ по сравнению с одиночеством.

В таблице 4 представлены результаты многофакторного логистического регрессионного анализа, включающего две модели с оценкой факторов,

ассоциированных с развитием АГ в течение 10-летнего периода.

Модель 1, в которую были включены пол, возраст, употребление алкоголя, САД, ОТ, ТГ, ХС-ЛВП и семейное положение, демонстрирует прямую ассоциацию развития АГ с возрастом и САД. Шанс развития АГ увеличивался при повышении САД на 1 мм рт. ст. на 5,4 %, а при увеличении возраста на 1 год — на 2,4 %.

Таблица 4

**РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОФАКТОРНОГО ЛОГИСТИЧЕСКОГО РЕГРЕССИОННОГО АНАЛИЗА
АССОЦИАЦИЙ ФАКТОРОВ РИСКА С ШАНСОМ РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
ДЛЯ МУЖЧИН И ЖЕНЩИН, 25–44 ЛЕТ, НОВОСИБИРСК**

Фактор риска	Модель 1 HR (95 % ДИ)	Модель 2 HR (95 % ДИ)
Пол:		
Женский	1,0	1,0
Мужской	1,232 (0,457–3,322)	1,379 (0,584–3,255)
	p = 0,680	p = 0,464
Возраст, на 1 год	1,124 (1,029–1,228)	1,128 (1,048–1,214)
	p = 0,009	p = 0,001
Употребление алкоголя: умеренное против малого	2,354 (0,620–8,937)	—
	p = 0,208	
САД, на 1 мм рт. ст.	1,054 (1,009–1,101)	1,057 (1,016–1,099)
	p = 0,019	p = 0,006

Фактор риска	Модель 1 HR (95 % ДИ)	Модель 2 HR (95 % ДИ)
ОТ, на 1 см	1,017 (0,977–1,059)	1,006 (0,971–1,042)
	p = 0,411	p = 0,752
ТГ, на 1 ммоль/л	1,423 (0,645–3,141)	1,800 (0,904–3,583)
	p = 0,382	p = 0,094
ХС-ЛВП, на 1 ммоль/л	0,272 (0,055–1,339)	—
	p = 0,109	
Семейное положение: не одинокий против одинокого	2,669 (0,718–9,925)	3,205 (0,968–10,638)
	p = 0,143	p = 0,056

Примечание: ДИ — доверительный интервал; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ОХС — общий холестерин; ТГ — триглицериды; ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; HR (hazard ratio) — отношение рисков.

Модель 2 включала такие переменные, как пол, возраст, САД, ОТ, ТГ, семейное положение. В данной модели также установлено наличие прямой ассоциации развития АГ с возрастом и САД. При этом шанс развития АГ увеличивался при повышении САД на 1 мм рт. ст. на 5,7%, а при увеличении возраста на 1 год — на 2,8%. При этом отмечалась тенденция (не достигающая статистической значимости) к прямой ассоциации развития АГ с семейным положением.

Таким образом, развитие АГ у лиц до 45 лет в течение отдаленного 10-летнего периода было прямо ассоциировано с уровнем САД (ОШ = 1,054, 95% ДИ (1,009–1,101), p = 0,019) и возрастом (ОШ = 1,124, 95% ДИ (1,029–1,228), p = 0,009), независимо от пола, употребления алкоголя, ОТ и уровня липидов.

Обсуждение

По результатам нашего исследования среди людей с развившейся АГ за 10-летний период доля женщин была больше (51%), что согласуется с данными Д. Э. Абидовой и соавторов (2025), которые представили результаты, демонстрирующие широкое распространение АГ и факторов риска среди женщин в возрасте 18–35 лет в различных регионах [7].

В ходе нашего исследования были получены данные, демонстрирующие прямую связь между развитием АГ в течение 10-летнего периода, возрастом и уровнем САД. Эти результаты не противоречат выводам, полученным другими исследователями. Согласно данным ученых, гиперактивность симпатической нервной системы наблюдается у мо-

лодых и людей среднего возраста, но отсутствует у пожилых. Длительно текущее повышение АД, даже незначительное, вызывает снижение показателей вариабельности ритма сердца [9], что впоследствии может привести к развитию и прогрессированию АГ.

Возраст является немодифицируемым фактором риска развития всех хронических неинфекционных заболеваний, в частности, ССЗ. Доля больных с повышенным АД, как известно, растет с увеличением возраста обследованных [11, 12]. Данный процесс наблюдается преимущественно за счет изменения стенок сосудов, а именно: увеличения их жесткости вследствие повышенного содержания коллагена и снижения уровня эластина; развития эндотелиальной дисфункции; диффузного утолщения интимы из-за накопления липидов, увеличения числа гладкомышечных клеток и макрофагов; нарушения регуляции работы ферментов в виде повышения уровня молекул клеточной адгезии, трансформирующего ростового фактора-β и НАДФН оксидазы, а также снижения биодоступности оксида азота и фактора роста эндотелия сосудов [10]. В связи с этим влияние возраста на развитие АГ исследовалось преимущественно среди людей с уже имеющимися ФР и повышенным АД. Например, в исследовании А. В. Пастухова и соавторов (2014) были обнаружены различия в структуре связей между больными АГ и здоровыми людьми. У мужчин молодого и среднего возраста с АГ, в отличие от здоровых, появляется статистически значимая связь между возрастом и уровнем АД. Наличие взаимосвязи между данными показателями указывает на комплексный характер изменений в организме при развитии АГ,

так как возраст и состояние липидного обмена являются одними из основных факторов ремоделирования ткани сердца и сосудов [13].

Нами были получены несколько противоречивые данные в виде тенденции к прямой ассоциации развития АГ при наличии партнера. Известно, что брак связан с более низкой распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний и улучшением состояния здоровья, даже при наличии ряда ФР. Так, молодые одинокие женщины демонстрировали более высокий риск смерти от ССЗ по сравнению с пожилыми одинокими женщинами. У молодых мужчин, переживших развод или потерю супруги, риск смерти от всех причин был выше, чем у пожилых мужчин в аналогичном семейном положении [14].

Однако в частоте развития АГ и других ССЗ, помимо самого семейного положения, особую роль играет также характер взаимоотношений между партнерами. Например, у женщин, находящихся в браках с высоким уровнем стресса, риск развития контролируемой АГ возрастал в 1,68 раза, а неконтролируемой АГ — в 1,57 раза [15]. Учитывая разницу в отношениях разных возрастных групп, данная проблема требует дальнейшего исследования, в которое будут включены данные не только о наличии/отсутствии партнера, но и информация о характере взаимоотношений, их длительности.

Заключение

Проведенный анализ выявил ряд значимых факторов, ассоциированных с развитием АГ в течение 10-летнего периода. Однофакторный регрессионный анализ подтвердил ключевую роль таких параметров, как повышенные исходные значения САД и ДАД, уровни ТГ, ХС-ЛВП, ОТ и наличие АО.

Интересным наблюдением стало то, что наличие партнера ассоциировано с несколько более высоким риском развития АГ по сравнению с теми, кто не состоит в близких отношениях. Вместе с тем при учете других влияющих факторов эта связь оказалась недостаточно выраженной, чтобы считаться статистически значимой, и скорее указывает на определенную тенденцию, чем на четкую зависимость, и требует более детального изучения.

Многофакторный логистический регрессионный анализ (модели 1 и 2) подтвердил прямую ассоциацию развития АГ с возрастом и САД.

Таким образом, результаты исследования подтверждают комплексный характер формирования рисков развития АГ. Возраст, уровень АД, метаболические нарушения (липидный профиль, абдоминальное ожирение) играют ключевую роль в прогнозировании АГ. Полученные данные могут быть использованы для разработки персонализированных стратегий профилактики и раннего вы-

явления лиц с высоким риском развития гипертензии. Особое внимание следует уделять коррекции модифицируемых ФР, в частности, избыточной массы тела, дислипидемии и контролю АД среди молодых людей.

Финансирование/Funding

Работа выполнена в рамках Государственного задания по бюджетной теме НИР № FWNR-2024-0002. / The work was performed within the framework of the State assignment under the budgetary topic of the research work No. FWNR-2024-0002.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Заяц А. Н., Шишко В. И. Прогнозирование развития артериальной гипертензии у молодых мужчин с высоким нормальным артериальным давлением. *Журнал ГрГМУ*. 2023;(6):569–574. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2023-21-6-569-574>
2. Zayats AN, Shishko VI. Prediction of the development of arterial hypertension in young men with high normal blood pressure. *Journal of GrSMU*. 2023;(6):569–574. (In Russ.) <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2023-21-6-569-574>
3. Liu J, Bu X, Wei L, Wang X, Lai L, Dong C, Ma A, et al. Global burden of cardiovascular diseases attributable to hypertension in young adults from 1990 to 2019. *J Hypertens*. 2021;39(12):2488–2496. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002958>
4. Ярмухамедова Д. З., Нуритдинова Н. Б., Шоалимова З. М., Махмудова М. С., Ибрагимов З. С. Распространенность артериальной гипертензии и факторов риска у лиц молодого возраста. *Наука, техника и образование*. 2021;3(78):60–63.
5. Yarmukhamedova DZ, Nuritdinova NB, Shoalimova ZM, Makhmudova MS, Ibragimov ZS. Prevalence of arterial hypertension and risk factors in young adults. *Science, Technology and Education*. 2021;3(78):60–63. (In Russ.)
6. Meher M, Pradhan S, Pradhan SR. Risk factors associated with hypertension in young adults: a systematic review. *Cureus*. 2023;15(4):e37467. <https://doi.org/10.7759/cureus.37467>
7. Chiang PP, Lamoureux EL, Shankar A, Tai ES, Wong TY, Sabanayagam C. Cardio-metabolic risk factors and prehypertension in persons without diabetes, hypertension, and cardiovascular disease. *BMC Public Health*. 2013;13:730. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-13-730>
8. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
9. Абидова Д. Э., Мухамедова М. Г. Значение скрининга артериальной гипертензии у молодых женщин. *Кардиология в Беларуси*. 2025;17(1):36–53. <https://doi.org/10.34883/PI.2025.17.1.003>
10. Abidova DE, Mukhamedova MG. The importance of screening for arterial hypertension in young women. *Cardiology in Belarus*. 2025;17(1):36–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.34883/PI.2025.17.1.003>
11. Карамнова Н. С., Рытова А. И., Швабская О. Б., Макарова Ю. К., Максимов С. А., Баланова Ю. А. и др. Ассоциации привычек питания и употребления алкоголя с сердечно-со-

судистыми заболеваниями и сахарным диабетом во взрослой популяции. Результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):2982. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2982>

Karamnova NS, Rytova AI, Shvabskaya OB, Makarova YK, Maksimov SA, Balanova YuA, et al. Association of dietary habits and alcohol consumption with heart disease dietary habits and alcohol consumption with cardiovascular diseases and diabetes mellitus in the adult population. Diabetes mellitus in the adult population. Results of the epidemiologic study ESSE-RF. *Cardiovascular Therapeutics and Prevention*. 2021;20(5):2982. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2982>

9. Сабиров И. С., Муркамиллов И. Т., Фомин В. В., Сабирова А. И., Исмарова Г. С., Юсупов Ф. А. Артериальная гипертензия в молодом возрасте: Современное состояние проблемы. *The Scientific Heritage*. 2021;72(2):15–23.

Sabirov IS, Murkamilov IT, Fomin VV, Sabirova AI, Ismarova GS, Yusupov FA. Arterial hypertension in young age: the modern state of the problem. *The Scientific Heritage*. 2021;72(2):15–23. (In Russ.)

10. Najjar SS, Scuteri A, Lakatta EG. Arterial aging: is it an immutable cardiovascular risk factor? *Hypertension*. 2005;46(3):454–462.

11. Мангилева Т. А. Сравнительная характеристика стиля жизни, офисного и амбулаторного артериального давления у студентов из Тропической Африки, Индии и России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(10):3700. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3700>

Mangileva TA. Comparative characteristics of lifestyle, office and ambulatory blood pressure among students from Tropical Africa, India and Russia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(10):3700. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3700>

12. Hong K, Yu ES, Chun BC. Risk factors of the progression to hypertension and characteristics of natural history during progression: a national cohort study. *PLoS One*. 2020;15(3):e0230538. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230538>

13. Пастухов А. В., Черкашин Д. В., Солнцев В. Н., Аланичев А. Е., Макиев Р. Г., Шахнович П. Г. и др. Особенности артериальной гипертензии у мужчин в разных возрастных диапазонах. *Артериальная гипертензия*. 2014;20(4):296–306. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2014-20-4-296-306>

Pastukhov AV, Cherkashin DV, Solntsev VN, Alanichev AE, Makiev RG, Shakhnovich PG, et al. Peculiarities of arterial hypertension in males in different age ranges. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2014;20(4):296–306. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2014-20-4-296-306>

14. Manfredini R, De Giorgi A, Tiseo R, Boari B, Cappadona R, Salmi R, et al. Marital status, cardiovascular diseases, and cardiovascular risk factors: a review of the evidence. *J Womens Health (Larchmt)*. 2017;26(6):624–632. <https://doi.org/10.1089/jwh.2016.6103>

15. Цыганкова Д. П., Федорова Н. В. Отдельные социально-экономические аспекты риска артериальной гипертензии. *Артериальная гипертензия*. 2020;26(2):155–162. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-2-155-162>

Tsygankova DP, Fedorova NV. Separate socioeconomic aspects of arterial hypertension risk. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2020;26(2):155–162. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-2-155-162>

Вклад авторов

С. Р. Ледовских — написание рукописи, анализ и интерпретация данных, составление проекта первичного варианта рукописи; Л. В. Щербаклова — сбор, анализ и интерпретация

статистических данных, написание рукописи; Д. В. Денисова — сбор данных, разработка общей концепции и дизайна исследования; В. С. Шрамко — сбор, анализ, интерпретация данных, обоснование рукописи; О. В. Пушкина — сбор и анализ данных, проведение лабораторных обследований пациентов; Ю. И. Рагино — обоснование, написание рукописи, критическая оценка интеллектуального содержания рукописи, а также принятие окончательного решения о готовности рукописи к публикации. Все авторы прочли, одобрили версию и выразили согласие с подачей ее на рассмотрение в журнал, а также утвердили исправленную версию.

Author contributions

S. R. Ledovskikh — writing of the manuscript, analysis and interpretation of the data, and primary draft of the manuscript; L. V. Shcherbakova — data collection, analysis and interpretation of data, and writing of the manuscript; D. V. Denisova — overall concept and design of the study, data collection; V. S. Shramko — data collection, analysis and interpretation of data, and contribution to the justification of the manuscript; O. V. Pushkina — data collection and analysis, laboratory examination of patients; Y. I. Ragino — contribution to the justification, writing of the manuscript, critical evaluation of the intellectual content of the manuscript, final decision on the readiness of the manuscript for publication. All authors have approved the final version of the manuscript and its submission to the journal, as well as the revised version.

Информация об авторах

Ледовских София Радиковна — аспирант, научный сотрудник лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7345-0473>, e-mail: ledovskikh.sofiya@mail.ru;

Щербаклова Лилия Валерьевна — старший научный сотрудник лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9270-9188>, e-mail: 9584792@mail.ru;

Денисова Диана Вахтанговна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории профилактической медицины НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2470-2133>, e-mail: denisovadiana@gmail.com;

Шрамко Виктория Сергеевна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории клинических, биохимических, гормональных исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН Новосибирск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0436-2549>, e-mail: nosova@211.ru;

Пушкина Ольга Викторовна — врач клинической лабораторной диагностики, сотрудник лаборатории клинических, биохимических, гормональных исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия, e-mail: oliapush@inbox.ru;

Рагино Юлия Игоревна — доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор, руководитель учреждения НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4936-8362>, e-mail: ragino@mail.ru.

Author information

Sofia R. Ledovskikh, MD, Postgraduate Student, Research Associate, Laboratory of Genetic and Environmental Determinants of the Human Life Cycle, NIITPM — Branch of ICiG SB RAS, Novosibirsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7345-0473>, e-mail: ledovskikh.sofiya@mail.ru;

Lilia V. Shcherbakova, MD, Senior Researcher, Laboratory of Clinical and Population and Preventive Studies of Therapeutic and Endocrine Diseases, NIITPM — Branch of ICiG SB RAS, Novosibirsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9270-9188>, e-mail: 9584792@mail.ru;

Diana V. Denisova, MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Laboratory of Preventive Medicine, NIITPM — Branch of ICiG SB RAS, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2470-2133>, e-mail: denisovadiana@gmail.com;

Victoria S. Shramko, MD, PhD, Research Associate, Laboratory of Clinical, Biochemical, Hormonal Studies of Therapeu-

tic Diseases, NIITPM — Branch of ICiG SB RAS, Novosibirsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0436-2549>, e-mail: nosova@211.ru;

Olga V. Pushkina, MD, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Laboratory of Clinical, Biochemical, Hormonal Studies of Therapeutic Diseases, NIITPM — Branch of ICiG SB RAS, Novosibirsk, Russia, e-mail: oliapush@inbox.ru;

Yulia I. Ragino, MD, PhD, DSc, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head, NIITPM — Branch of ICiG SB RAS, Novosibirsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4936-8362>, e-mail: ragino@mail.ru.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК: 615.225.2:616.12-008.331.1



Роль фармакокинетики антигипертензивных препаратов в контроле артериального давления у коморбидных пациентов с артериальной гипертензией

С. В. Селезнев, А. П. Шулькин,
П. Ю. Мыльников, С. С. Якушин

Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова», Рязань, Россия

Контактная информация:

Селезнев Сергей Владимирович,
ФГБУ ВО «Рязанский государственный
медицинский университет
имени академика И. П. Павлова»,
ул. Высоковольная, д. 9, Рязань,
Россия, 390026.
E-mail: sv.seleznev@gmail.com

*Статья поступила в редакцию
17.05.25 и принята к печати 20.10.25.*

Резюме

Актуальность. Повышение эффективности терапии артериальной гипертензии (АГ) у коморбидных пациентов является важной медико-социальной задачей, осуществление которой возможно при помощи контроля концентрации антигипертензивных препаратов (АГП). **Цель исследования** — оценить влияние концентрации лизиноприла, амлодипина, индапамида на артериальное давление (АД) у коморбидных пациентов с АГ для оптимизации антигипертензивной терапии. **Материалы и методы.** Проведено проспективное клиническое контролируемое исследование. У коморбидных пациентов с установленным диагнозом эссенциальной АГ и регулярным приемом лизиноприла, амлодипина и индапамида утром натощак проводился забор крови для определения концентрации АГП методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией. Коморбидность оценивалась на основании индекса Чарлсон. **Результаты.** В исследование включено 183 пациента, средний возраст составил $63,4 \pm 11,1$ года, 42,6 % — мужчины. При проведении ковариационного анализа (ANCOVA) было установлено, что снижение концентрации каждого из изучаемых АГП ниже терапевтического диапазона (ТД) не влияло на величину дневного и ночного систолического и диастолического АД (САД и ДАД). В то же время АД у пациентов, у которых концентрации двух препаратов (амлодипина и индапамида) зарегистрированы ниже ТД, уровни дневного и ночного ДАД статистически значимо ($p < 0,05$) превышали таковые у пациентов с концентрациями всех АГП в границах ТД. В изучаемой популяции выявлен один пациент с концентрациями всех трех препаратов ниже ТД, у которого уровень дневного САД составил 164 мм рт. ст., дневного ДАД — 102 мм рт. ст., ночного САД — 157 мм рт. ст., ночного ДАД — 97 мм рт. ст. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о том, что снижение концентрации ниже ТД не менее двух АГП (в нашем исследовании — амлодипина и индапамида) влияет на уровень АД. Анализ концентрации АГП у пациентов с АГ может быть полезным и повысить эффективность проводимой терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, лизиноприл, амлодипин, индапамид, терапевтический лекарственный мониторинг, артериальное давление

Для цитирования: Селезнев С. В., Шулькин А. П., Мыльников П. Ю., Якушин С. С. Роль фармакокинетики антигипертензивных препаратов в контроле артериального давления у коморбидных пациентов с артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2026;32(1):107–116. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2026-2526>. EDN: XWMHFS

Antihypertensive drugs pharmacokinetics evaluation for predicting blood pressure control in comorbid hypertensive patients

S. V. Seleznev, A. V. Shchulkin,
P. Yu. Mylnikov, S. S. Yakushin
Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

Corresponding author:
Sergey V. Seleznev,
Ryazan State Medical University,
9 Vysokovoltynaya str., Ryazan,
390026 Russia.
E-mail: sv.seleznev@gmail.com

Received 17 May 2025;
accepted 20 October 2025.

Abstract

Background. Evaluation of the effect of antihypertensive drug (AHD) concentrations on blood pressure (BP) in comorbid patients may help optimize the treatment of arterial hypertension (HTN). **The aim** of the study was the effect of the AHD (lisinopril, amlodipine, indapamide) concentration assessment on BP in comorbid HTN patients to optimize antihypertensive therapy. **Design and methods.** A prospective clinical controlled study was performed. In comorbid patients with essential HTN and regular use of lisinopril, amlodipine and indapamide, fasting blood samples were taken to determine the concentration of AHD using high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry. Comorbidity was assessed by Charlson index. **Results.** In this study 183 patients were enrolled, the mean age was $63,4 \pm 11,1$ years, 42,6 % were men. The analysis of covariance (ANCOVA) showed that a decrease in the concentration of each of the studied AHD below the therapeutic range (TR) did not affect the magnitude of daytime and nighttime systolic and diastolic blood pressure (SBP and DBP). At the same time, blood pressure in patients whose concentrations of the two drugs amlodipine and indapamide were recorded below TR, the levels of daytime DBP, nighttime SBP and DBP were statistically significantly ($p < 0,05$) higher than those in patients with concentrations of all AHD within TR. In one patient concentrations of all three drugs were below TR, and SBP day level was 164 mmHg, DBP day — 102 mmHg, SBP night — 157 mmHg, DBP night — 97 mmHg. **Conclusion.** Our results indicate that the decrease in the concentration below TR of at least two antihypertensive drugs (amlodipine and indapamide in our study) affects the level of BP. Analysis of the concentration of AHD in HTN patients may be useful and can increase the treatment effectiveness.

Key words: arterial hypertension, lisinopril, amlodipine, indapamide, therapeutic drug monitoring, blood pressure

For citation: Seleznev SV, Shchulkin AV, Mylnikov PYu, Yakushin SS. Antihypertensive drugs pharmacokinetics evaluation for predicting blood pressure control in comorbid patients with arterial hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2026;32(1):107–116. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2026-2526>. EDN:XWMHFS

Введение

Эффективность контроля артериального давления (АД) на популяционном уровне по международным данным составляет около 50% [1], по российским — 24,9% [2]. Неудовлетворительный контроль АД увеличивает частоту таких неблагоприятных событий, как инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, инсульт, хроническая болезнь почек, по сравнению с пациентами, имеющими целевые показатели АД [3–5]. В большинстве случаев целевые показатели АД достигаются на фоне приема трех антигипертензивных препаратов (АГП) [6]. В то же время активно изучаются потенциальные причины неудовлетворительного контроля АД [6–9].

При этом нельзя исключить тот факт, что недостаточная эффективность лечения артериальной гипертензии (АГ) может быть обусловлена низкой концентрацией АГП в месте действия [10] вследствие особенностей всасывания, распределения, метаболизма и выведения, т.е. индивидуальной вариабельностью фармакокинетики. Известно, что фармакокинетика зависит от половой принадлежности, возраста, сопутствующей патологии, генных полиморфизмов, лекарственных взаимодействий, особенностей диеты, курения [11].

К сожалению, в подавляющем большинстве случаев определить концентрацию препарата в месте действия не представляется возможным, в связи с чем она чаще всего оценивается в биологических жидкостях организма, в частности, в крови. Доказано, что концентрация препарата в месте действия напрямую зависит от концентрации в крови [12].

В настоящее время определение концентрации лекарственных препаратов в крови применяется для контроля эффективности и безопасности терапии, подбора их эффективной дозы, мониторинга лекарственных взаимодействий, контроля приверженности к лечению [13–15]. Для достижения оптимального терапевтического эффекта концентрация препарата должна находиться в границах терапевтического диапазона (ТД). Уровень в крови меньше нижней границы ТД может стать причиной недостаточного терапевтического эффекта, а выше верхней границы ТД — привести к росту риска осложнений лекарственной терапии [16].

Можно предположить, что одной из причин неэффективности лечения АГ является недостаточная концентрация АГП, т.е. меньше нижней границы ТД, вследствие индивидуальных особенностей фармакокинетики.

Цель исследования — оценить влияние концентрации лизиноприла, амлодипина и индапамида на уровень АД у коморбидных пациентов с АГ для оптимизации антигипертензивной терапии.

Материалы и методы

Проведено одномоментное клиническое исследование на базе кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы Рязанского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова в Рязанском областном клиническом кардиологическом диспансере (Рязань, Россия), период исследования — февраль 2022 г. — февраль 2024 г.

Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом при Рязанском государственном медицинском университете имени академика И. П. Павлова (Протокол заседания № 11 от 04.03.2022).

Критерии включения:

- возраст старше 18 лет;
- подписанная форма информированного согласия;
- установленный диагноз эссенциальной АГ на основании Клинических рекомендаций «Артериальная гипертензия у взрослых», утвержденных Научно-практическим советом Минздрава РФ, 2020 г. (актуальными на момент выполнения исследования) [17];
- обязательное соблюдение пациентами рекомендаций по модификации образа жизни в соответствии с актуальными Клиническими рекомендациями «Артериальная гипертензия у взрослых», утвержденными Научно-практическим советом Минздрава РФ, 2020 г. [17];
- регулярный прием, со слов пациента, любых трех АГП: лизиноприла, амлодипина, индапамида в стабильных дозировках как минимум в течение месяца, возможно, в фиксированных комбинациях. Выбор данных антигипертензивных препаратов был обусловлен высокой частотой их применения в клиническом центре;
- фертильные пациентки женского пола должны были использовать надлежащие методы контрацепции на протяжении всего периода исследования.

Критерии невключения:

- пациент является сотрудником организации, проводящей исследование, или исполнителем исследования;
- беременность.

С учетом имеющихся данных о частоте недостижения целевых показателей АД (10%) и уровня значимости 0,05 рассчитанный необходимый объем выборки составил 138 пациентов [17]. Поскольку ряд пациентов могли отказаться от участия в исследовании или не полностью заполнить опросники, объем планируемой выборки был увеличен на 25%, т.е. минимальное количество планируемых к включению пациентов составило 182–184 исследуемых.

Всем пациентам проводилось плановое обследование, которое включало: сбор жалоб и анамнеза,

определение отдельных клинических показателей (рост, масса тела, АД, частота сердечных сокращений (ЧСС)), общий и биохимический анализы крови (общий белок, общий и прямой билирубин, общий холестерин, креатинин, глюкоза, мочева кислота, аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, калий, натрий, креатинфосфокиназа), анализ мочи. Всем пациентам проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД) согласно общепринятой методике [17]. Выполнялся анализ средних значений дневного и ночного систолического (САД) и диастолического АД (ДАД), на основании которых определялось наличие контроля АД. Коморбидность пациентов оценивалась по индексу Чарлсон [18]. Анализ приверженности к лечению проводился при помощи опросника КОП-25 [19].

Во время проведения СМАД утром перед очередным приемом АГП проводился забор образцов венозной крови для оценки концентрации в сыворотке крови ($C_{0ч}$) лизиноприла, амлодипина, индапамида методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией с помощью хроматографа Ultimate 3000 и масс-спектрометра TSQ Fortis (ThermoFisher) [20, 21]. После забора крови происходил прием назначенных лекарственных препаратов. О предстоящем заборе биообразцов для анализа концентрации пациенты предупреждались накануне.

Нами проводился анализ на соответствие ТД $C_{0ч}$ лизиноприла, амлодипина, индапамида. В настоящее время известны границы ТД лизиноприла и амлодипина [22]. Данные о ТД индапамида в доступной литературе отсутствуют, при этом установлена его равновесная концентрация в цельной крови [23].

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программ Statsoft Statistica 13.0 (США, номер лицензии JPZ811I521319AR25ACD-W),

Microsoft Excel for MAC ver. 16.24 (ID 02984–001–000001) и GraphPadPrism 8 (США). Анализ распределения полученных данных осуществлялся с использованием критерия Шапиро–Уилка. Полученные результаты представлены в таблицах в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$) для признаков, имеющих нормальное распределение, или медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me (Q1; Q3)) для показателей с распределением, отличным от нормального.

Для анализа влияния снижения $C_{0ч}$ АГП и сопутствующих показателей (возраст, пол, масса тела, индекс Чарлсон, прием антиаритмических препаратов IC и III классов, приверженность к лекарственной терапии) на величину АД применялся ковариационный анализ (ANCOVA). Однородность дисперсий оценивали с помощью критерия Левена, нормальность остатков, однородность наклонов регрессии, линейность связи ковариат с зависимой переменной — графически. Статистически значимыми считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

В исследование было включено 183 пациента, среди которых неконтролируемая АГ регистрировалась в 98 (58%) случаях. Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Средний возраст пациентов составил $63,4 \pm 11,1$ года, 42,6% были мужского пола, медиана индекса массы тела составила 30,1 (27,4; 35,0) кг/м². У всех пациентов была диагностирована III стадия гипертонической болезни.

Медиана индекса коморбидности Чарлсон составила 3 (2; 4) со значительным преобладанием избыточной массы тела и ожирения, хронической сердечной недостаточности, заболеваний желудочно-кишечного тракта, почек (табл. 1). В исследуемой выборке пациенты с нарушением функции печени выявлены не были.

Таблица 1

КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ

Показатель	Все пациенты (n = 183)
Средний возраст, годы, $M \pm SD$	$63,0 \pm 11,0$
Мужчины, n (%)	78 (42,6 %)
Медиана массы тела, кг, Me (Q1; Q3)	85 (75; 100)
Медиана индекса массы тела, кг/м ² , Me (Q1; Q3)	30,1 (27,4; 35)
Медиана стадии АГ, Me (Q1; Q3)	3 (3; 3)
Сопутствующая патология	
Индекс коморбидности Чарлсон, Me (Q1; Q3)	3 (2; 4)
Медиана количества применяемых АГП	4 (3; 4)

Окончание таблицы 1

Показатель	Все пациенты (n = 183)
Стенокардия напряжения, n (%)	66 (36,1 %)
Медиана функционального класса стенокардии напряжения (Ме (Q1; Q3))	2 (2; 3)
Коронарное стентирование, n (%)	10 (32,3 %)
Коронарное шунтирование, n (%)	4 (12,9 %)
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	26 (14,2 %)
Перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения, n (%)	14 (7,7 %)
Фибрилляция предсердий, n (%)	48 (26,2 %)
Полная блокада левой ножки пучка Гиса, n (%)	9 (4,9 %)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	100 (54,6 %)
Медиана функционального класса хронической сердечной недостаточности, Ме (Q1; Q3)	1 (0; 2)
Избыточная масса тела + ожирение, n (%)	157 (85,8 %)
Нарушение толерантности к углеводам, n (%)	7 (3,8 %)
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	30 (16,4 %)
Эутиреоидный зоб, n (%)	27 (14,8 %)
Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, n (%)	4 (2,2 %)
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, n (%)	2 (1,1 %)
Хронический гастрит, ремиссия, n (%)	37 (20,2 %)
Язвенная болезнь, ремиссия, n (%)	13 (7,1 %)
Желчнокаменная болезнь, ремиссия, n (%)	18 (9,8 %)
Холецистэктомия в анамнезе, n (%)	13 (7,1 %)
Хронический панкреатит в анамнезе, n (%)	9 (4,9 %)
Мочекаменная болезнь, n (%)	13 (7,1 %)
Хронический пиелонефрит, ремиссия, n (%)	35 (19,1 %)
Доброкачественная гиперплазия предстательной железы, n (%)	6 (3,3 %)
Хроническая болезнь почек С2 стадии, n (%)	14 (7,7 %)
Хроническая болезнь почек С3а стадии, n (%)	18 (9,8 %)
Хроническая болезнь почек С3б стадии, n (%)	8 (4,4 %)
Хроническая болезнь почек С4 стадии, n (%)	2 (1,1 %)
Атеросклероз сонных артерий, n (%)	31 (16,9 %)
Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, n (%)	5 (2,7 %)
Варикозная болезнь вен нижних конечностей, n (%)	8 (4,4 %)
Катаракта, n (%)	7 (3,8 %)
Ревматоидный артрит, n (%)	3 (1,6 %)
Подагрический артрит, n (%)	3 (1,6 %)
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	8 (4,4 %)
Бронхиальная астма, n (%)	5 (2,7 %)
Рак желудка в анамнезе, n (%)	2 (1,1 %)

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; АГП — антигипертензивные препараты.

Из 183 пациентов, включенных в исследование, у 85 человек (46,4 %) были достигнуты целевые показатели АД по данным СМАД.

Назначенная медикаментозная терапия представлена в таблице 2. В данный анализ включены 154 пациента (84,2 %), принимающие одновременно три АГП (лизиноприл, амлодипин и индапамид).

Медиана приверженности к лекарственной терапии составила 0,61 (0,49; 0,74).

Для оценки вклада фармакокинетики АГП в достижение целевых показателей АД все пациенты были разделены на две группы: имеющие $C_{0ч}$ индапамида, лизиноприла и амлодипина в ТД и с $C_{0ч}$ данных АГП ниже ТД.

Учитывая, что на показатели АД могли влиять и иные факторы, был выполнен ковариационный анализ, в который включались следующие переменные (ковариаты): возраст, пол, масса тела, индекс Чарлсон, прием антиаритмических препаратов IC и III классов, приверженность к лекарственной терапии, $C_{0ч}$ лизиноприла ниже ТД, $C_{0ч}$ амлодипина ниже ТД, $C_{0ч}$ индапамида ниже ТД. Проведенный анализ не продемонстрировал статистически зна-

чимого влияния снижения концентрации $C_{0ч}$ одного из АГП (индапамида, лизиноприла и амлодипина) ниже ТД на величину дневного и ночного САД и ДАД: АД в группе пациентов с $C_{0ч}$ АГП ниже ТД статистически значимо не отличалось от АД в группе пациентов с $C_{0ч}$ АГП в ТД.

На следующем этапе исследования мы проанализировали влияние одновременного снижения $C_{0ч}$ двух АГП на АД. В анализируемой популяции было 64 пациента с $C_{0ч}$ лизиноприла, амлодипина и индапамида в ТД и 11 пациентов с $C_{0ч}$ амлодипина и индапамида ниже ТД ($C_{0ч}$ лизиноприла у этих пациентов была в ТД). Результаты ковариационного анализа (ANCOVA) представлены в таблице 3.

Было показано, что возраст оказывает влияние на величину дневного САД, дневного и ночного ДАД, а снижение $C_{0ч}$ амлодипина и индапамида ниже ТД влияют на дневное и ночное ДАД.

Снижение $C_{0ч}$ амлодипина и индапамида ниже ТД приводило к статистически значимому, с учетом влияния ковариат, повышению дневного ДАД на 9,08 мм рт. ст. (95 % ДИ 2,39–15,77, $p = 0,009$) и ночного ДАД на 9,44 мм рт. ст. (95 %

Таблица 2

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Сопутствующее лечение	Все пациенты (n = 183)
Лизиноприл, n (%)	154 (84,2 %)
Медиана суточной дозы лизиноприла, мг, Ме (Q1; Q3)	20 (11,25; 40)
Амлодипин, n (%)	181 (98,9 %)
Медиана суточной дозы амлодипина, мг, Ме (Q1; Q3)	5 (5; 10)
Индапамид, n (%)	174 (95,1 %)
Индапамид 2,5 мг, n (%)	105 (60,3 %)
Индапамид 1,5 мг, n (%)	69 (39,7 %)
Метопролол, n (%)	45 (24,6 %)
Медиана суточной дозы метопролола, мг, Ме (Q1; Q3)	50 (25; 75)
Другие бета-блокаторы, n (%)	69 (37,7 %)
Блокаторы минералокортикоидных рецепторов, n (%)	16 (8,7 %)
Петлевые диуретики, n (%)	5 (2,7 %)
Моксонидин, n (%)	11 (6 %)
Антиагреганты, n (%)	60 (32,8 %)
Гиполипидемическая терапия, n (%)	122 (66,7 %)
Оральные антикоагулянты, n (%)	44 (24 %)
Антиаритмические препараты IC класса, n (%)	19 (10,4 %)
Антиаритмические препараты III класса, n (%)	31 (16,9 %)
Пероральные противодиабетические препараты, n (%)	18 (9,8 %)
Блокаторы протонной помпы, n (%)	27 (14,8 %)

Таблица 3

РЕЗУЛЬТАТЫ КОВАРИАЦИОННОГО АНАЛИЗА (ANCOVA) ВЛИЯНИЯ ИЗУЧАЕМЫХ ФАКТОРОВ НА ПОКАЗАТЕЛИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Эффект	Среднее дневное САД		Среднее дневное ДАД		Среднее ночное САД		Среднее ночное ДАД	
	F	p	F	p	F	p	F	p
C _{0ч} лизиноприла в ТД, C _{0ч} амлодипина, индапамида ниже ТД	1,415	0,238	7,34	0,009	2,031	0,159	6,305	0,014
Возраст	9,016	0,004	17,45	< 0,001	0,349	0,557	6,116	0,016
Пол	0,001	0,979	0,03	0,859	0,098	0,755	0,111	0,740
Масса тела	0,008	0,930	2,40	0,126	2,344	0,131	0,070	0,792
Индекс Чарлсон	3,304	0,074	0,48	0,490	0,422	0,518	0,330	0,567
Прием антиаритмических препаратов IC класса	0,728	0,397	1,67	0,201	0,525	0,471	0,999	0,321
Прием антиаритмических препаратов III класса	0,232	0,631	0,50	0,481	1,538	0,219	1,334	0,252
Приверженность к лекарственной терапии	3,486	0,066	1,79	0,186	1,411	0,239	1,363	0,247

Примечание: АД — артериальное давление; ДАД — диастолическое АД; САД — систолическое АД; ТД — терапевтический диапазон; C_{0ч} — концентрация препарата перед его очередным приемом.

ДИ 1,93–16,94, $p = 0,014$) по сравнению с пациентами, у которых концентрации АГП находились в ТД (табл. 4).

В изучаемой выборке выявлен лишь один пациент, у которого концентрации всех трех препаратов находились ниже ТД, а показатели АД были значительно выше целевого порога/диапазона: САД день — 164 мм рт. ст., ДАД день — 102 мм рт. ст., САД ночь — 157 мм рт. ст., ДАД ночь — 97 мм рт. ст.

Обсуждение

Анализ фармакокинетики лекарственных веществ широко используется в клинической фармакологии при проведении терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) для повышения эффективности и безопасности лечения за счет поддержания их концентрации в границах ТД [24].

В кардиологии ТЛМ был разработан, в частности, для дигоксина (его высокая концентрация

Таблица 4

РЕЗУЛЬТАТЫ КОВАРИАЦИОННОГО АНАЛИЗА ANCOVA ПО ОЦЕНКЕ ВЛИЯНИЯ СНИЖЕНИЯ C_{0ч} АМЛОДИПИНА И ИНДАПАМИДА НИЖЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ДИАПАЗОНА НА ПОКАЗАТЕЛИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Группа пациентов	Среднее дневное САД*, М ± SD, мм рт. ст.	Среднее дневное ДАД*, М ± SD, мм рт. ст.	Среднее ночное САД*, М ± SD, мм рт. ст.	Среднее ночное ДАД*, М ± SD, мм рт. ст.
C _{0ч} лизиноприла, амлодипина, индапамида в ТД (n = 64)	132,05 ± 28,8	74,22 ± 18,02	118,53 ± 33,75	63,10 ± 20,2
C _{0ч} лизиноприла в ТД, C _{0ч} амлодипина, индапамида ниже ТД (n = 11)	138,43 ± 19,68	83,30 ± 12,30	127,49 ± 23,04	72,54 ± 13,79
p-значение	0,238	0,009	0,159	0,014
95 % ДИ разности средних	–4,33–17,09	2,39–15,77	–3,58–21,49	1,93–16,94
*Средние значения указаны с учетом поправки на ковариаты				

Примечание: АД — артериальное давление; ДАД — диастолическое АД; ДИ — доверительный интервал; САД — систолическое АД; ТД — терапевтический диапазон; C_{0ч} — концентрация препарата перед его очередным приемом.

у пациентов с сердечной недостаточностью связана с повышением смертности от всех причин [25]), варфарина (показано, что в особых клинических ситуациях, когда затруднительно достичь целевых показателей международного нормализованного отношения, мониторинг концентрации варфарина может быть полезен [26]). Разрабатываются подходы к мониторингованию сывороточной концентрации новых оральных антикоагулянтов. Установлено, что снижение их уровня в плазме меньше нижней границы ТД повышает риск развития инсульта, а превышение ТД — риск больших кровотечений [27].

ТЛМ может использоваться для профилактики развития кардиотоксичности противоопухолевых препаратов на фоне их относительной передозировки [28].

У пациентов с АГ ТЛМ может применяться для оценки приверженности пациентов к лечению [29–31]. Показано, что повышение приверженности к лечению за счет регулярного проведения ТЛМ повышает эффективность проводимого лечения без увеличения количества принимаемых АГП [32].

Также есть данные, что более низкая концентрация амлодипина может явиться причиной недостижения целевых показателей АД [33].

В настоящем исследовании была оценена роль снижения концентрации АГП ниже ТД в эффективности терапии АГ. Наиболее вероятная причина данного снижения — нарушение фармакокинетики АГП (замедление всасывания, ускорение биотрансформации и выведения), а не снижение приверженности, так как прием назначенных препаратов происходил в стационаре под контролем медперсонала, и фактор приверженности, оцененный по опроснику КОП-25, не оказал статистически значимого влияния на уровень АД.

Нами было показано, что снижение концентрации одного АГП ниже ТД не влияет на уровень АД, что обусловлено действием других препаратов, концентрации которых находились в границах ТД. При этом снижение концентрации двух препаратов ниже ТД (в нашем исследовании индапамида и амлодипина, $n = 11$ (6,0%)) может явиться причиной неэффективности терапии АГ. Эффект одновременного снижения концентрации индапамида и амлодипина ограничивался только ДАД, влияя только на уровень ДАД. При этом статистически значимого воздействия на показатели САД одновременное снижение $C_{0ч}$ индапамида и амлодипина не оказало.

Помимо концентрации АГП, в качестве ковариат, влияющих на показатели АД, нами анализировались следующие показатели: возраст, пол, масса тела, индекс Чарлсон, прием антиаритмических препаратов IC и III классов, приверженность к лекарственной терапии по данным опросника КОП-25.

Следует отметить, что из перечисленных выше факторов на АД статистически значимое влияние оказал только возраст (на дневное САД, дневное ДАД, ночное ДАД). При этом пол, масса тела, индекс Чарлсон, прием антиаритмических препаратов IC и III классов статистически значимо на показатели АД не влияли.

Следует также отметить, что количество пациентов, имеющих одновременное снижение $C_{0ч}$ индапамида и амлодипина ниже ТД, было относительно небольшим ($n = 11$), в связи с чем полученные нами данные требуют подтверждения на более крупной выборке.

В изучаемой популяции выявлен один пациент с концентрацией всех трех препаратов меньше нижней границы ТД, у которого показатели АД были существенно выше целевых значений.

Ограничения исследования

Ограничения данного исследования обусловлены малой выборкой в подгруппах пациентов с $C_{0ч}$ лизиноприла, с $C_{0ч}$ одновременно двух препаратов (индапамида и амлодипина) и с $C_{0ч}$ одновременно трех препаратов (индапамида, амлодипина и лизиноприла) ниже ТД. Также полученные результаты могут быть применены только к конкретным протестированным препаратам (индапамид, амлодипин и лизиноприл), а не к группам, которые они представляют. Проведение исследования на стационарном этапе обусловило контроль приема препаратов и высокую приверженность пациентов к лечению.

Заключение

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что снижение концентрации ниже ТД не менее двух АГП (в нашем исследовании амлодипина и индапамида) влияет на уровень АД. Мониторирование сывороточной концентрации АГП при проведении ТЛМ у пациентов с неконтролируемой АГ может быть полезным для повышения эффективности проводимой терапии. При этом необходима оценка концентрации всех принимаемых АГП.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). 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 [published correction appears in *Lancet*. 2022;399(10324):520. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00061-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00061-7)]. *Lancet*. 2021;398(10304):957–980. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01330-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01330-1)

2. Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Имаева А. Э., Капустина А. В., Муромцева Г. А., Евстифеева С. Е. и др. Распространенность артериальной гипертонии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019;15(4):450–466. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466>
- Balanova YuA, Shalnova SA, Imaeva AE, Kapustina AV, Muromtseva GA, Evstifeeva SV, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Russian Federation (data of observational ESSERF-2 study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(4):450–466. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466>
3. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*. 2012;125(13):1635–1642. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.068064>
4. Sim JJ, Bhandari SK, Shi J, Reynolds K, Calhoun DA, Kallantar-Zadeh K, et al. Comparative risk of renal, cardiovascular, and mortality outcomes in controlled, uncontrolled resistant, and nonresistant hypertension. *Kidney Int*. 2015;88(3):622–632. <https://doi.org/10.1038/ki.2015.142>
5. Bangalore S, Bhatt DL, Steg PG, Weber MA, Boden WE, Hamm CW, et al. β -blockers and cardiovascular events in patients with and without myocardial infarction: post hoc analysis from the CHARISMA trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014;7(6):872–881. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.114.001073>
6. Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В., Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Баранова Е. И. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(9):6117. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6117>
- Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI, 2024 Clinical practice guidelines for hypertension in adults. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(9):6117. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6117>
7. De Geest S, Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2003;2(4):323. [https://doi.org/10.1016/S1474-5151\(03\)00091-4](https://doi.org/10.1016/S1474-5151(03)00091-4)
8. Egan BM, Zhao Y, Li J, Brzezinski WA, Todoran TM, Brook RD, et al. Prevalence of optimal treatment regimens in patients with apparent treatment-resistant hypertension based on office blood pressure in a community-based practice network. *Hypertension*. 2013;62:691–697. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01448>
9. Levy D, DeStefano AL, Larson MG, O'Donnell CJ, Lifton RP, Gavvas H, et al. Evidence for a gene influencing blood pressure on chromosome 17. Genome scan linkage results for longitudinal blood pressure phenotypes in subjects from the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2000;36(4):477–483. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.36.4.477>
10. Соколов А. В. Терапевтический лекарственный мониторинг. *Качественная клиническая практика*. 2002;(1):78–88
- Sokolov AV. Therapeutic drug monitoring. *Kachestvennaja Klinicheskaja Praktika*. 2002;(1):78–88. (In Russ.)
11. Rognstad S, Sørås CL, Bergland OU, Høieggren A, Strømmen M, Helland A, et al. Establishing serum reference ranges for antihypertensive drugs. *Ther Drug Monit*. 2021;43(1):116–125. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000806>
12. Ensom MH, Davis GA, Cropp CD, Ensom RJ. Clinical pharmacokinetics in the 21st century. Does the evidence support definitive outcomes? *Clin Pharmacokinet*. 1998;34(4):265–279. <https://doi.org/10.2165/00003088-199834040-00001>
13. Bochner F, Tonkin A. The clinician and therapeutic drug monitoring in the 1990s. *Med J Aust*. 1993;158(6):422–426. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.1993.tb121842.x>
14. Reynolds DJ, Aronson JK. ABC of monitoring drug therapy: making the most of plasma drug concentration measurements. *Br Med J*. 1993;306:48–51. <https://doi.org/10.1136/bmj.306.6869.48>
15. Versmissen J, van Steenkiste J, Koch BCP, Peeters LEJ. “Under pressure”: The role of therapeutic drug monitoring in the treatment of hypertension. *Br J Clin Pharmacol*. 2024;90(8):1884–1891. <https://doi.org/10.1111/bcp.16125>
16. Белоусов Ю. Б., Гуревич К. Г. Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств: Спец. выпуск серии «Рациональная фармакотерапия». М.: Литтерра, 2005. 288 с.
- Belousov IuB, Gurevich KG. Clinical pharmacokinetics: the practice of drug dosing: a special issue of the series “Rational pharmacotherapy”. М.: Litterra, 2005. 288 p. (In Russ.)
17. Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В., Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Баранова Е. И. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>
- Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>
18. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373–383. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8)
19. Драпкина О. М., Ливзан М. А., Мартынов А. И., Моисеев С. В., Николаев Н. А., Скирденко Ю. П. Первый российский консенсус по количественной оценке приверженности к лечению: основные положения, алгоритмы и рекомендации. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018;13(1.2):259–271. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13039>
- Drapkina OM, Livzan MA, Martynov AI, Moiseev SV, Nikolaev NA, Skirdenko YuP. The first Russian expert consensus on the quantitative evaluation of the treatment adherence: pivotal issues, algorithms and recommendations. *Medical News of North Caucasus*. 2018;13(1.2):259–271. (In Russ.) <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13039>
20. Мыльников П. Ю., Шулькин А. В., Селезнев С. В., Попова Н. М., Якушин С. С., Якушева Е. Н. Способ количественного определения антигипертензивных лекарственных веществ в плазме крови: патент 2803887 Российская Федерация. № 2022124978; заявл. 23.09.2022; опублик. 21.09.2023, Бюл. № 7. 7 с.
- Mylnikov PY, Shchulkin AV, Seleznev SV, Popova NM, Yakushin SS, Yakusheva EN. Method for quantitative determination of antihypertensive medicinal substances in blood plasma: patent 2803887 Russian Federation. No. 2022124978; filed 23.09.2022; published 21.09.2023, Bull. No. 27.-7 p. (In Russ.)
21. Мыльников П. Ю., Транова Ю., Шулькин А. В., Селезнев С. В., Якушин С. С., Якушева Е. Н. Разработка и валидация методики количественного определения метопролола в плазме крови пациентов методом ВЭЖХ-МС/МС. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2022;10(4):361–372. <https://doi.org/10.23888/HMJ2022104361-372>
- Mylnikov PY, Tranova Y, Shul'kin AV, Seleznev SV, Yakushin SS, Yakusheva EN. Development and validation of a method for quantitative determination of metoprolol in blood plasma of patients by HPLC-MS/MS. *Eruditio Juvenium*. 2022;10(4):361–372. (In Russ.) <https://doi.org/10.23888/HMJ2022104361-372>
22. Regenthal R, Krueger M, Koeppel C, Preiss R. Drug levels: therapeutic and toxic serum/plasma concentrations of common drugs. *J Clin Monit Comput*. 1999;15(7–8):529–544. <https://doi.org/10.1023/a:1009935116877>
23. Schiavi P, Jochemsen R, Guez D. Pharmacokinetics of sustained and immediate release formulations of indapamide

after single and repeated oral administration in healthy volunteers. *Fundam Clin Pharmacol.* 2000;14(2):139–146. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2000.tb00402.x>

24. Ates HC, Roberts JA, Lipman J, Cass AEG, Urban GA, Dincer C. On-site therapeutic drug monitoring. *Trends Biotechnol.* 2020;38:1262–1277. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2020.03.001>

25. Rathore SS. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *J Am Med Assoc.* 2003;289(7):871. <https://doi.org/10.1001/jama.289.7.871>

26. Sun S, Wang M, Su L, Li J, Li H, Gu D. Study on warfarin plasma concentration and its correlation with international normalized ratio. *J Pharm Biomed Anal.* 2006;42(2):218–222. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2006.03.019>

27. Wieland E, Shipkova M. Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug monitoring of direct-acting oral anticoagulants: where do we stand? *Ther Drug Monit.* 2019;41(2):180–191. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000594>

28. Pruis MA, Veerman GDM, Hassing HC, Lanser DAC, Paats MS, van Schaik RHN, et al. Cardiac toxicity of alectinib in patients with ALK + lung cancer: outcomes of cardio-oncology follow-up. *JACC CardioOncol.* 2023;5(1):102–113. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.09.006>

29. Hamdidouche I, Jullien V, Boutouyrie P, et al. Routine urinary detection of antihypertensive drugs for systematic evaluation of adherence to treatment in hypertensive patients. *J Hypertens.* 2017;35(9):1891–1918. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001402>

30. Селезнев С. В., Мыльников П. Ю., Шулькин А. В., Якушин С. С. Оценка приверженности к лечению пациентов с артериальной гипертензией на основании данных терапевтического лекарственного мониторинга. *Терапия.* 2024;10(9):32–38. <https://doi.org/10.18565/therapy.2024.9.32-38>

Seleznev SV, Mylnikov PYu, Shchulkin AV, Yakushin SS. Evaluation of treatment adherence in patients with arterial hypertension based on therapeutic drug monitoring data. *Therapy.* 2024;10(9):32–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2024.9.32-38>

31. Ионов М. В., Емельянов И. В., Конради А. О. Прямые методы оценки приверженности к антигипертензивной терапии: контролируемый прием препаратов и терапевтический лекарственный мониторинг. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2025;21(3):234–243. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2025-3192>

Ionov MV, Emelyanov IV, Konradi AO. Direct methods for assessing adherence to antihypertensive therapy: witnessed intake and therapeutic drug monitoring. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2025;21(3):234–243. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2025-3192>

32. Raheja P, Arbique D, Das SR, Halm EA, Kaplan NM, Vongpatanasin W. Therapeutic drug monitoring facilitates blood pressure control in resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(8):834–835. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.067>

33. Rognstad S, Søråas CL, Brunborg C, Halvorsen LV, Brobak KM, Olsen E, et al. Pharmacokinetic variability of amlodipine serum concentration and effect on blood pressure in patients treated for hypertension. *Pharmacol Res Perspect.* 2025;13(4): e70140. <https://doi.org/10.1002/prp2.70140>

Вклад авторов

С. В. Селезнев — сбор данных, анализ данных, статистическая обработка данных, редактирование текста рукописи; А. В. Шулькин — концепция исследования, разработка дизайна исследования, написание текста рукописи, редактирование

текста, утверждение текста рукописи; П. Ю. Мыльников — проведение лабораторных анализов; С. С. Якушин — критический обзор, научное редактирование, научное руководство. Все авторы прочли, одобрили финальную версию и выразили согласие с подачей ее на рассмотрение в журнал, а также утвердили исправленную версию.

Author contributions

S. V. Seleznev — data acquisition, data analysis, statistical data processing, manuscript correction; A. V. Shchulkin — study concept, study design development, data analysis, drafting the manuscript; P. Yu. Mylnikov — laboratory processing; S. S. Yakushin — critical review, scientific editing, supervision. All authors have approved the final version of the manuscript and its submission to the journal, as well as the revised version.

Информация об авторах

Селезнев Сергей Владимирович — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова», Рязань, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4069-8082>, e-mail: sv.seleznev@gmail.com;

Шулькин Алексей Владимирович — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры фармакологии Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова», Рязань, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1688-0017>, e-mail: alekseyshulkin@rambler.ru;

Мыльников Павел Юрьевич — кандидат биологических наук, доцент кафедры фармакологии Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова», Рязань, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7829-2494>, e-mail: dukeviperr@gmail.com;

Якушин Сергей Степанович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова», Рязань, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1394-3791>, e-mail: prof.yakushin@gmail.com.

Author information

Sergey V. Seleznev, MD, PhD, Associate Professor, Department of Therapy with the Course of Medico-Social Expertise, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4069-8082>, e-mail: sv.seleznev@gmail.com;

Alexey V. Shchulkin, MD, PhD, Associate Professor, Pharmacology Department, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1688-0017>, e-mail: alekseyshulkin@rambler.ru;

Pavel Yu. Mylnikov, PhD, Associate Professor, Pharmacology Department, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7829-2494>, e-mail: dukeviperr@gmail.com;

Sergey S. Yakushin, MD, PhD, Professor, Head, Department of Therapy with the Course of Medico-Social Expertise, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1394-3791>, e-mail: prof.yakushin@gmail.com.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК: 616.12-008.331.1-053.9-08-035



Мнение врачей общей практики о депрескрайбинге антигипертензивных препаратов

О. Н. Антропова, И. В. Осипова, А. А. Молчанова,
К. А. Медведева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Россия

Контактная информация:

Антропова Оксана Николаевна,
ФГБОУ ВО «Алтайский
государственный медицинский
университет» Минздрава России,
ул. Ленина, д. 40, Барнаул, Россия,
656038.

Тел.: +7 3852 20-12-79,

E-mail: antropovaon@mail.ru

Статья поступила в редакцию
03.09.25 и принята к печати 25.09.25.

Резюме

Цель исследования — охарактеризовать отношение врачей общей практики к отмене назначения антигипертензивных лекарств пожилым пациентам, выявить их мнение по поводу основных причин и препятствий к депрескрайбину (ДС). **Материалы и методы.** В поперечное исследование были включены 104 врача общей практики, прошедших анонимное очное анкетирование. **Результаты и обсуждение.** 73,1 % опрошенных были терапевтами, 3,8 % имели специализацию по гериатрии, 23,1 % были представлены врачами других специальностей. Большинство респондентов (73,1 %) имели врачебный стаж более 10 лет. Клинические эпизоды гипотонии считают часто встречающимися на фоне антигипертензивного лечения у лиц пожилого и старческого возраста 34,6 % врачей, но проводят опрос всех больных с целью их выявления 15,4 %, и только 7,7 % проводят ортостатическую пробу; большинство врачей (65,4 %) либо не проводят, либо редко проводят оценку ортостатической гипотонии, а 34,6 % редко проводят опрос с целью выявления симптомов гипотонии. В качестве причины для ДС были указаны: снижение систолического артериального давления менее 90 мм рт. ст. (34,6 %), падения (11,8 %), гораздо реже (по 3,8 %) — старческая астения, головокружение, невозможность самообслуживания, когнитивный дефицит. Более 40 % респондентов затруднились указать причины для пересмотра антигипертензивной терапии. В целом препятствиями для ДС у пациентов пожилого возраста можно считать недостаточную информированность врачей о выявлении нежелательных реакций и причинах ДС.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антигипертензивные препараты, депрескрайбинг

Для цитирования: Антропова О. Н., Осипова И. В., Молчанова А. А., Медведева К. А. Мнение врачей общей практики о депрескрайбинге антигипертензивных препаратов. Артериальная гипертензия. 2026;32(1):117–123. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2026-2570>. EDN: LFPJGW

General practitioners' opinion on antihypertensive drugs deprescribing

O. N. Antropova, I. V. Osipova, A. A. Molchanova,
K. A. Medvedeva
Altai State Medical University, Barnaul, Russia

Corresponding author:
Oxana N. Antropova,
Altai State Medical University,
40 Lenin str., Barnaul, 656038 Russia
Phone: +7 3852 20-12-79,
E-mail: antropovaon@mail.ru

Received 3 September 2025;
accepted 29 September 2025.

Abstract

The aim of the study was to characterize the attitude of general practitioners towards the cancellation of antihypertensive drug prescription in elderly patients and to identify the subjective main reasons for and barriers to deprescribing. **Design and methods.** The cross-sectional study included 104 general practitioners who completed an anonymous face-to-face survey. **Results and discussion.** 73,1 % of respondents were internists, 3,8 % specialized in geriatrics, and 23,1 % were doctors of other specialties. Most respondents (73,1 %) had more than 10 years of medical experience. 34,6 % of doctors consider clinical episodes of hypotension to be common during antihypertensive treatment in elderly and senile patients, but only 15,4 % perform survey to identify hypotension, and only 7,7 % conduct an orthostatic test. Most physicians (65,4 %) either do not conduct or rarely conduct a test for the assessment for orthostatic hypotension, and 34,6 % rarely conduct a survey to identify hypotension symptoms. The following were cited as reasons for deprescribing: a decrease in systolic blood pressure to less than 90 mmHg (34,6 %), falls (11,8 %), and less frequently (3,8 % each) — frailty, dizziness, inability to self-care, and cognitive impairment. More than 40 % of respondents found it difficult to identify reasons for revising antihypertensive therapy. Overall, physicians' lack of awareness about the need for identification of adverse reactions and the causes of deprescribing can be considered barriers to drug deprescribing in elderly patients.

Key words: arterial hypertension, antihypertensive drugs, deprescribing

For citation: Antropova ON, Osipova IV, Molchanova AA, Medvedeva KA. General practitioners' opinion on antihypertensive drugs deprescribing. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2026;32(1):117–123. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2026-2570>. EDN: LFPJGW

Введение

Антигипертензивные препараты снижают риск развития инсульта и сердечно-сосудистых заболеваний во всех возрастных группах [1]. Преимущества антигипертензивной терапии у пожилых, включая интенсивную антигипертензивную терапию, подтверждены в крупных рандомизированных исследованиях (HYVET, SPRINT, STEP), однако важно отметить, что участники с тяжелой степенью старческой астении в исследования не включались [2–5].

В результате антигипертензивные препараты назначают пожилым пациентам, среди которых более половины людей старше 80 лет [6]. Рандомизированные контролируемые исследования показывают, что антигипертензивное лечение связано с повышенным риском гипотонии, обморока, острого повреждения почек и гиперкалиемии, в целом этот риск очень низок и затрагивает от 5 до 16 пациентов на 10 000 пациентов, проходящих лечение в год [6]. Однако у пожилых и ослабленных пациентов этот

риск значительно увеличивается на фоне антигипертензивной терапии до 131 пациента на 10 000 пациентов в год [2]. Причиной являются измененные фармакокинетические и фармакодинамические реакции в пожилом возрасте; полипрагмазия, которая увеличивает риск межлекарственных взаимодействий, включая серьезные нежелательные явления (НЯ). У таких пациентов риск НЯ может превышать пользу от антигипертензивного лечения, и для снижения этого риска предлагается отмена назначения препарата [3].

Как инструмент для выявления потенциально не рекомендованных или нерациональных лекарственных назначений лекарственных препаратов, а также для выявления так называемых «упущенных» назначений (то есть тех, по которым имеются убедительные данные об эффективности при конкретном заболевании) разработаны STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) / START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment)-критерии [7]. STOPP-критерии — лекарственные препараты, потенциально не рекомендованные для использования у пациентов в возрасте 65 лет и старше, риск применения которых превышает ожидаемую пользу. START критерии — препараты, назначение которых следует рассмотреть, если ранее они не были назначены не в связи с наличием противопоказаний и если клинический статус пожилого пациента не соответствует «концу жизни» и, следовательно, не предполагает фокуса на паллиативную фармакотерапию.

Актуальность проблемы депрескрайбинга (ДС) — системного процесса контролируемого прекращения или сокращения приема лекарств под наблюдением врача с целью управления полипрагмазией, уменьшения проблем, связанных с приемом лекарств, и улучшения результатов лечения пациентов, подчеркивают результаты вторичного поперечного анализа данных 4 когортных исследований среди жителей домов престарелых в Австралии, Китае, Японии и Испании. В общей сложности 84,7% неослабленных, 95,6% ослабленных и 90,6% пациентов с тяжелой старческой астенией получали хотя бы 1 препарат, соответствующий STOPP-критерию, и наиболее распространенными такими препаратами были антигипертензивные средства (от 53,0% в Китае до 73,3% в Австралии). Использование антигипертензивных препаратов было больше распространено среди крепких пациентов, но только с отношением шансов (odds ratio) OR 1,15 (95-процентный доверительный интервал (95% ДИ) 1,06–1,25) [8]. Новые рекомендации Европейского общества по артериальной гипертензии (АГ) впервые признают возможность сокращения антигипертензивного лечения у пожилых ослабленных пациентов с АД < 120 мм рт. ст. или при наличии тяжелой

ортостатической гипотонии, но они не предлагают конкретных стратегий отмены из-за отсутствия данных об оптимальном процессе и вероятных результатах [9]. Обеспечение надлежащего использования антигипертензивных препаратов у очень пожилых или ослабленных пациентов может быть сложной задачей для врача, поскольку требует комплексной оценки преимуществ и НЯ [10].

Цель исследования — охарактеризовать отношение врачей общей практики к отмене назначения антигипертензивных лекарств пожилым пациентам; выявить их мнение по основным причинам и препятствиям к ДС.

Материалы и методы

В исследование были включены 104 врача общей практики, которые принимали участие в региональной терапевтической конференции. Проводилось очное анкетирование участников, при этом анонимность ответов гарантировалась. Опрос проводился с помощью авторской анкеты, состоящей из 3 разделов (**Дополнительные материалы**). Первый раздел включал вопросы о профессиональной деятельности врача (специальности, стаже, количестве консультаций пожилых пациентов); во втором разделе были вопросы о выявлении побочных эффектов антигипертензивной терапии (частоты, ортостатической пробы, симптомной гипотонии и т. д.), в третьем уточнялись барьеры и факторы, способствующие отмене/снижению доз препаратов. На вопросы об опыте снижения/отмены препаратов и регистрируемых побочных эффектах терапии предлагались варианты ответов: никогда, редко (1–2 из 10 пациентов), часто (3–5 из 10 пациентов), очень часто (> 50% пациентов). В анкете врач имел возможность дать открытые ответы на вопросы о причинах ДС. В соответствии с целью исследования при анализе данных опроса (анкетирования) проводилась оценка частотного распределения в относительных значениях. При расчете результатов ответов респондентов на вопросы анкеты за 100% принималось общее число респондентов.

Результаты

Профессиональная характеристика выборки

В исследовании приняли участие 104 врача, среди них 73,1% были терапевтами, 3,8% имели специализацию по гериатрии, 23,1% были представлены врачами других терапевтических специальностей (кардиология, пульмонология, нефрология). Большинство респондентов (73,1%) имели врачебный стаж более 10 лет, остальные (26,9%) — менее 10 лет. Среди врачей, участвующих в опросе, две трети (73,1%) вели амбулаторный прием, осталь-

ные являлись врачами стационара. Следует подчеркнуть, что большая часть врачей консультирует пожилых пациентов с АГ (30,8% — «очень часто», 42,3% — «часто»), лишь 23,1% и 3,8% опрошенных встречаются с данной клинической ситуацией изредка и редко соответственно.

Клинические эпизоды гипотонии

При анализе анкет оказалось, что 34,6% врачей считает, что гипотония на фоне антигипертензивного лечения встречается у лиц пожилого и старческого возраста часто, при этом большинство считают данное нежелательное явление редким или очень редким (34,6% и 30,8% соответственно). Однако задают специальные вопросы для выявления симптомов гипотонии всем гериатрическим больным лишь 15,4% врачей и 7,7% проводят ортостатическую пробу; 50% респондентов отметили, что проводят оценку симптомов гипотонии часто и 26,9% часто используют ортостатическую пробу у лиц пожилого и старческого возраста. Обращает на себя внимание, что большинство врачей (65,4%) либо не проводят, либо редко проводят оценку ортостатической гипотонии, а 34,6% редко проводят опрос с целью выявления симптомов гипотонии на фоне антигипертензивной терапии (рис. 1).

Оценивая частоту отмены/снижения дозы антигипертензивных средств у обсуждаемой категории пациентов, абсолютное большинство (73,1%) врачей указало, что принимают это решение редко, 3,8% — никогда, 23,1% — часто. При этом 57,7% опрошенных посчитали необходимым изменение режима терапии при появлении нежелательных реакций у пожилых. При оценке клинической ситуации, в которой врач принял бы решение о полном или частичном ДС, в открытых вопросах бы-

ли указаны следующие варианты: снижение систолического артериального давления (АД) менее 90 мм рт. ст. (34,6%), падения (11,8%), гораздо реже (по 3,8%) — старческая астения, головокружение, невозможность самообслуживания, когнитивный дефицит. Обращает на себя внимание, что 41,4% врачей затруднились ответить на этот вопрос (рис. 2).

Обсуждение

Обоснование ДС при терапии АГ у пожилых базируется на ряде исследований. Долгосрочное 4-летнее рандомизированное исследование OPTiMISE (The Optimising Treatment for Mild Systolic Hypertension in the Elderly, n = 6194) показало, что снижение приема лекарств возможно более чем у половины пациентов в возрасте старше 80 лет и САД менее 150 мм рт. ст., без каких-либо доказательств вреда с точки зрения госпитализации или смертности по любой причине. Эти результаты показывают, что отмена назначения антигипертензивных препаратов может быть безопасной попыткой снижения полипрагмазии у пожилых пациентов с контролируемым АД [11]. Когортное исследование, включившее жителей домов престарелых в возрасте старше 65 лет, показало, что ДС (сокращение общего количества антигипертензивных препаратов или снижение дозировки лекарств на 30%, поддерживаемое в течение как минимум 2 недель) связан с меньшим когнитивным снижением, особенно у тех, кто страдает деменцией [12]. В клиническом исследовании MINOR (Optimizing Hypertension Treatment in Older Patients Through Home Blood Pressure Monitoring by Pharmacists in Primary Care), включившем пожилых пациентов с симптомами гипотонии, были проанализированы возможности контролируемой отмены

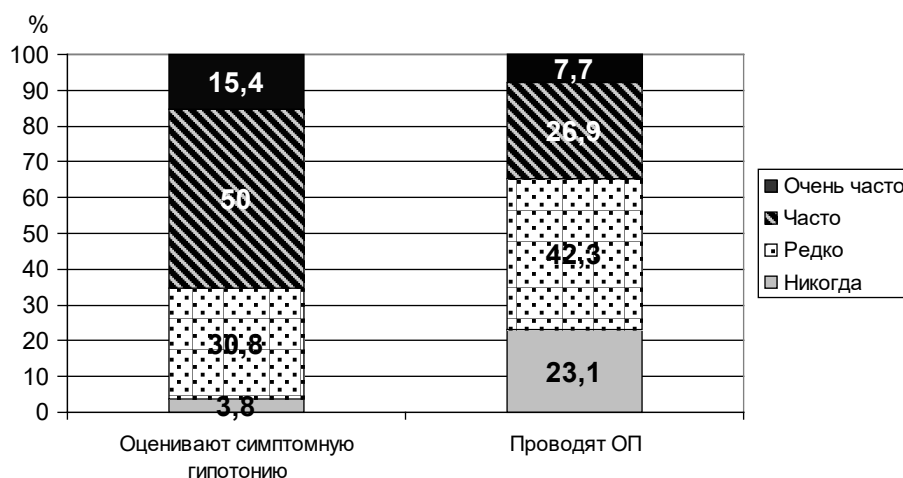


Рисунок 1. Частота выявления врачами симптомной и ортостатической гипотонии у пациентов пожилого и старческого возраста (%)

Примечание: ОП — ортостатическая проба.

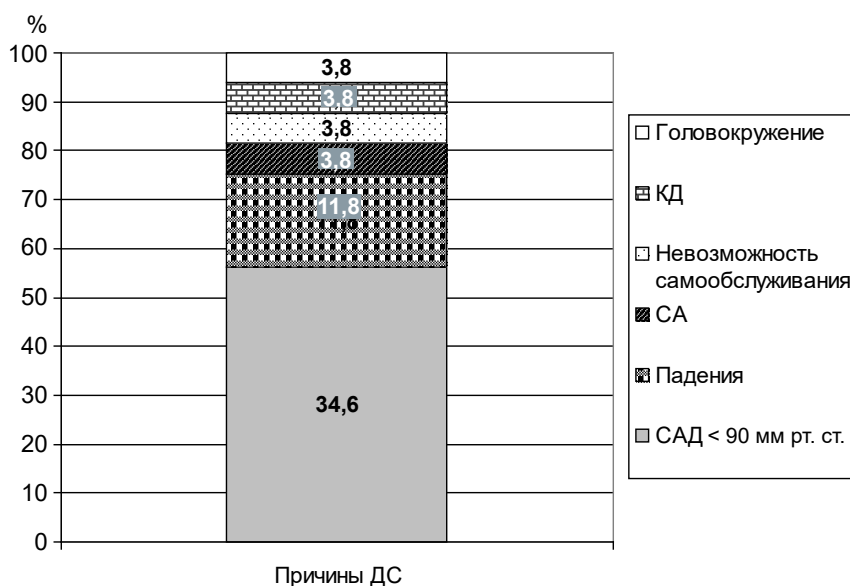


Рисунок 2. Причины для депрескрайбинга (%)

Примечание: ДС — депрескрайбинг; КД — когнитивный дефицит; СА — старческая астения; САД — систолическое артериальное давление.

антигипертензивных препаратов с оценкой по суточному мониторингованию артериального давления (СМАД). Показано значительное снижение назначений лекарств (–28,6%; $p < 0,001$) и снижение симптомов гипотензии в группе ДС по сравнению с контрольной группой (64,9% против 20%; $p < 0,001$) [13]. В обсервационном исследовании, включившем 13 096 резидентов долгосрочного ухода, принимающих антигипертензивные препараты, у 17,8% были отменены антигипертензивные препараты в течение 12 недель. Кумулятивная частота госпитализаций с инсультом или инфарктом миокарда за 2 года была схожей среди резидентов, которые продолжали лечение, и теми, которым был проведен ДС [14]. Однако нельзя утверждать, что полученные данные однозначны. Например, в исследовании DANTON (Effects of the discontinuation of antihypertensive treatment on neuropsychiatric symptoms and quality of life in nursing home residents with dementia), включившем 205 участников, рандомизированных в группы прекращения антигипертензивного лечения ($n = 101$) или продолжения обычной антигипертензивной терапии ($n = 104$), при 16-недельном наблюдении серьезные НЯ наблюдались у 36% (прекращение лечения) и 24% (обычная терапия), скорректированное отношение рисков составило 1,65 [95% ДИ 0,98–2,79]. Авторы сделали вывод, что прекращение антигипертензивного лечения не представляется безопасным и полезным, чтобы рекомендовать его пожилым людям с деменцией [15].

Наблюдательные исследования показывают, что отмена назначения сердечно-сосудистых или диабетических препаратов не происходит у 3 из 4 па-

циентов, которым показано менее строгое медикаментозное лечение [16], что может привести к риску предотвратимых НЯ. Наше исследование показало, что большинство врачей общей практики (около 80%) редко принимают решение о ДС антигипертензивной терапии, но при этом почти 60% опрошенных посчитали обоснованным рассмотреть данное решение у пожилых больных при появлении нежелательных явлений.

В предыдущих исследованиях было выявлено несколько препятствий для ДС кардиометаболических препаратов [17]. Врачи затрудняются с принятием решения вследствие отсутствия доказательств относительно потенциальных преимуществ и рисков отмены кардиометаболических препаратов. Кроме того, нет достаточных коммуникативных навыков и инструментов для вовлечения пожилых и слабых пациентов в обсуждение потенциальных преимуществ и рисков. Пациенты, вероятно, по-разному оценивают пользу и вред антигипертензивного лечения в зависимости от своих ценностей, предпочтений и конкретных обстоятельств [18].

Среди факторов, ограничивающих ДС, следует отметить недостаточную доступность средств объективного контроля (СМАД) в клинической практике амбулаторного врача. Однако данный вопрос в рамках проведенного анкетирования не изучался, что может рассматриваться в качестве ограничения исследования.

Современный алгоритм контролируемой отмены антигипертензивных препаратов на основе модели CEASE предполагает несколько ключевых шагов и фокусируется на характеристиках пациен-

та и тщательном мониторинге АД и побочных эффектов [19]. Он включает в себя следующие этапы: С (current drugs) — оценка текущей лекарственной терапии пациента и показаний к применению препаратов; Е (elevated risk) — оценка риска побочных эффектов принимаемых препаратов; А (assess) — оценка соотношения пользы и вреда для каждого препарата; S (sort and prioritise) — расставление приоритетов отмены лекарств в зависимости от пользы, вреда, простоты отмены и предпочтений пациента; Е (eliminate) — ДС и мониторинг состояния пациента после отмены препарата. Факторы риска НЯ включают в себя возраст старше 80 лет, деменцию, хроническую болезнь почек, анамнез НЯ, симптомную гипотонию и старческую астению. Учитывая сложность лечения АГ у пожилых пациентов и множественность факторов риска НЯ, целесообразно оценивать индивидуальные риски с помощью специальных инструментов, позволяющих помочь в принятии решения врачу. Инструмент STRATIFY-Falls для оценки риска госпитализации или смерти человека в результате серьезного падения в течение следующих 1, 5, 10 лет использует модель, которая включает в себя возраст, пол, этническую принадлежность, историю падений, инсульта и рассеянного склероза, старческую астению и использование лекарств [20]. Этот инструмент предоставляет персонализированную оценку риска НЯ, которая может напрямую сопоставляться с сердечно-сосудистым риском. Однако у данного инструмента есть ограничения в использовании у пациентов с очень высоким риском неблагоприятных событий, а также не определен порог риска, который следует считать достаточно высоким, чтобы оправдать ДС.

Результаты нашего исследования демонстрируют, что более половины врачей не проводят ортостатическую пробу, а более 30 % даже не выявляют симптоматическую гипотонию у пожилых больных. Кроме того, они не вполне информированы о факторах, повышающих риск нежелательных реакций и требующих обсуждения вопроса о ДС у пожилых пациентов, получающих антигипертензивные препараты.

Выводы

1. Только треть врачей общей практики считают НЯ антигипертензивной терапии редкими, тем не менее более половины не проводят оценку ортостатических реакций и каждый третий не проводит опроса для выявления симптомов гипотонии у пожилых пациентов.

2. Часто принимают решение о ДС 23 % врачей, редко — 73 %, и лишь около 4 % никогда не отменяют / не снижают дозы антигипертензивных средств.

Однако врачи недостаточно информированы о причинах ДС, что, по-видимому, является основным препятствием для оптимизации терапии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Rahimi K, Bidel Z, Nazarzadeh M, et al. Age-stratified and blood-pressure-stratified effects of blood-pressure-lowering pharmacotherapy for the prevention of cardiovascular disease and death: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet*. 2021;398(10305):1053–1064. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01921-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01921-8)
2. Beckett NS, Peter R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age and older. *N Engl J Med*. 2008;358:1887–1898. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801369>
3. Pajewski NM, Berlowitz DR, Bress AP, Callahan KE, Cheung AK, Fine LJ, et al. Intensive vs standard blood pressure control in adults 80 years or older: a secondary analysis of the systolic blood pressure intervention trial. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68:496–504. <https://doi.org/10.1111/jgs.16272>
4. Zhang W, Zhang S, Deng Y, Wu S, Ren J, Sun G, et al. Trial of intensive blood-pressure control in older adults with hypertension. *N Engl J Med*. 2021;385:1268–1279. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2111437>
5. Гиляревский С.Р., Щедрина А.Ю., Ерусланова К.А., Кожевникова М.В., Лузина А.В., Готина А.Д. и др. Оценка безопасности достижения рекомендуемых целевых уровней артериального давления у пациентов пожилого и старческого возраста: протокол рандомизированного открытого проспективного прагматического исследования ПОРОГ (Безопасность достижения Рекомендуемых целевых уровней артериального давления в Гериатрической практике). *Артериальная гипертензия*. 2025;31(1):47–53. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2401>
6. Gilyarevsky SR, Shchedrina AY, Eruslanova KA, Kozhevnikova MV, Luzina AV, Gotina AD, et al. Evaluation of the safety of achieving recommended blood pressure targets in elderly patients: protocol of a randomized, open-label, prospective, pragmatic study THReshOld (Treatment of Hypertension to Recommended blood pressure in Old patients with hypertension). *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2025;31(1):47–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2401>
7. United Nations. Department of Economic and Social Affairs. Population Division. World population prospects: the 2015 revision, key findings and advance tables. Working paper no. ESA/P/WP.241. New York (NY): United Nations; 2015.
8. O'Mahony D, Cherubini A, Guiteras AR, Denkiner M, Beuscart JB, Onde G, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 3. *Eur Geriatr Med*. 2023;14(4):625–632. <https://doi.org/10.1007/s41999-023-00777-y>
9. Liao SJ, Zhao M, Hamada S, Gutiérrez-Valencia M, Jadczyk AD, Li Li, et al. Deprescribing opportunities for frail residents of nursing homes: a multicenter study in Australia, China, Japan, and Spain. *J Am Med Dir Assoc*. 2024;25(5):876–883. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2024.01.015>
10. 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 endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International

Society of Hypertension (ISH). *J Hypertension*. 2023;41(12):1874–2071. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000003480>

10. Gnjjidic D, Johansson M, Meng DM, Farrell B, Langford A, Reeve E. Achieving sustainable healthcare through deprescribing. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;10(10):Ed000159. <https://doi.org/10.1002/14651858>

11. Sheppard JP, Burt J, Mark L, et al. Effect of antihypertensive medication reduction vs usual care on short-term blood pressure control in patients with hypertension aged 80 years and older: the OPTIMISE randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;323(20):2039–2051. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4871>

12. Jing B, Liu X, Graham LA, Dave CV, Li Y, Fung K, et al. Deprescribing of antihypertensive medications and cognitive function in nursing home residents. *JAMA Intern Med*. 2024;184(11):1347–1355. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2024.4851>

13. Silva IM, Moreira PM, Santos AM, Castro PR, Aguiar EC, Oliveira MG, et al. Deprescribing antihypertensives in older people in primary care: subgroup analysis of the MINOR randomised clinical trial. *Int J Clin Pharm*. 2025;47(1):53–59. <https://doi.org/10.1007/s11096-024-01805-y>

14. Odden MC, Graham LA, Liu X, Dave CV, Lee SJ, Li Yo, et al. Antihypertensive deprescribing and cardiovascular events among long-term care residents. *JAMA Netw Open*. 2024;7(11):e2446851. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.46851>

15. Bogaerts J, Gussekloo J, Bianca EM, Le Cessie S, Mooijaart SP, van der Mast RC, et al. Effects of the discontinuation of antihypertensive treatment on neuropsychiatric symptoms and quality of life in nursing home residents with dementia (DANTON): a multicentre, open-label, blinded-outcome, randomised controlled trial. *Age Ageing*. 2024;53(7):afae133. <https://doi.org/10.1093/ageing/afae133>

16. Brunner L, Rodondi N, Aubert CE. Barriers and facilitators to deprescribing of cardiovascular medications: a systematic review. *BMJ Open*. 2022;12(12):e061686. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-061686>

17. Crutzen S, Baas G, Abou J, van den Born-Bondt T, Hughtenburg JG, Bouvy ML, et al. Barriers and enablers of older patients to deprescribing of cardiometabolic medication: a focus group study. *Front Pharmacol*. 2020;11:1268. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01268>

18. Abou J, Crutzen S, Tromp V, Tromp V, Heringa M, Marum RV, Elders P, et al. Barriers and enablers of healthcare providers to deprescribe cardiometabolic medication in older patients: a focus group study. *Drugs Aging*. 2022;39(3):209–221. <https://doi.org/10.1007/s40266-021-00918-7>

19. Scott IA, Le Couteur DG. Physicians need to take the lead in deprescribing. *Intern Med J*. 2015;45:352–356. <https://doi.org/10.1111/imj.12693>

20. Archer L, Koshariar C, Lay-Flurrie S, Snell KIE, Riley RD, Stevens R, et al. Development and external validation of a risk prediction model for falls in patients with an indication for antihypertensive treatment: retrospective cohort study. *Br Med J (Clinical research)*. 2022;379: e070918. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-070918>

Вклад авторов

О. А. Антропова — разработка общей концепции, сбор, анализ и интерпретация данных, обоснование и написание рукописи; И. В. Осипова — редактирование текста, критическая оценка интеллектуального содержания рукописи, утверждение

текста рукописи; А. А. Молчанова — разработка общей концепции и дизайна исследования, критическая оценка интеллектуального содержания рукописи, принятие окончательного решения о готовности рукописи к публикации; К. А. Медведева — разработка общей концепции и дизайна исследования, критическая оценка интеллектуального содержания рукописи, принятие окончательного решения о готовности рукописи к публикации. Все авторы прочли, одобрили финальную версию и выразили согласие с подачей ее на рассмотрение в журнал, а также утвердили исправленную версию.

Author contributions

O. N. Antropova — concept, data collection, analysis and interpretation, writing — original draft, revision and editing; I. V. Osipova — critical assessment of the intellectual content, scientific guidance; A. A. Molchanova — concept, design and methodology, revision and editing, final decision of submission; K. A. Medvedeva — concept, design and methodology, revision and editing, final decision of submission. All authors have approved the final version of the manuscript and its submission to the journal, as well as the revised version.

Информация об авторах

Антропова Оксана Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры факультетской терапии и гериатрии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6233-7202>, e-mail: antropovaon@mail.ru;

Осипова Ирина Владимировна — доктор медицинских наук, заведующая кафедрой факультетской терапии и гериатрии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6845-6173>, e-mail: i.v.osipova@gmail.com;

Молчанова Анна Александровна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры факультетской терапии и гериатрии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5074-8373>, e-mail: anna2009-84@mail.ru;

Медведева Кристина Александровна — студентка ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия, <https://orcid.org/0009-0000-0704-651X>, e-mail: km707287@mail.ru.

Author information

Oxana N. Antropova, MD, PhD, DSc, Professor, Professor of the Department of Therapy and Geriatrics, Altai State Medical University, Barnaul, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6233-7202>, e-mail: antropovaon@mail.ru;

Irina V. Osipova, MD, PhD, DSc, Head, Department of Therapy and Geriatrics, Altai State Medical University, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6845-6173>, e-mail: i.v.osipova@gmail.com;

Anna A. Molchanova, MD, PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Therapy and Geriatrics, Altai State Medical University, Barnaul, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5074-8373>, e-mail: anna2009-84@mail.ru;

Kristina A. Medvedeva, Student, Altai State Medical University, Barnaul, Russia, <https://orcid.org/0009-0000-0704-651X>, e-mail: km707287@mail.ru.

КРАТКИЕ ПРАВИЛА ПОДГОТОВКИ И ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ ДЛЯ АВТОРОВ*

(составлены с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов)

«Артериальная гипертензия» — научно-практический журнал, выпускаемый с 1995 года и посвященный широкому спектру современных проблем артериальной гипертензии — от фундаментальных исследований патологических процессов до результатов клинических испытаний новых лекарственных средств и рекомендаций для кардиологов. Журнал «Артериальная гипертензия» входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

Общими критериями для публикации статей в журнале «Артериальная гипертензия» являются актуальность, новизна материала и его ценность в теоретическом и/или прикладном аспектах. Редакция обеспечивает экспертную оценку (рецензирование) рукописей. На основании двух письменных рецензий и заключения редколлегии рукопись принимается к печати, отклоняется или возвращается автору (авторам) на доработку.

Редакция оставляет за собой право публиковать принятые к печати статьи в том виде и последовательности, которые представляются оптимальными для журнала. Опубликованные статьи являются собственностью редакции, и полное или частичное воспроизведение материалов без письменного разрешения редакции не допускается.

К рассмотрению принимаются материалы в формате .doc или .docx (незащищенный формат файлов).

К рукописи необходимо приложить «сопроводительное письмо» (официальное направление от учреждения, в котором выполнена работа) на имя главного редактора журнала А. О. Конради.

В единый файл «Сопроводительное письмо» объединяется информация о статье, в которую входят следующие разделы:

1) рукопись не находится на рассмотрении в другом издании; 2) не была ранее опубликована; 3) содержит полное раскрытие конфликта интересов; 4) все авторы отвечают критериям авторства, ее читали и одобрили; 5) автор(ы) несут ответственность за достоверность представленных в рукописи материалов; 6) вся контактная информация автора, ответственного за переписку; 7) информация о предшествующих публикациях авторов по той же теме или препубликации (препринт).

Если рукопись является частью диссертационной работы, то **необходимо указать** предположительные сроки защиты.

Внизу должны располагаться **подписи всех авторов статьи.**

Отдельно готовится информационный файл в Word, который потом отправляется как дополнительный файл. Он должен содержать: титульный лист рукописи, информацию об авторах, информацию о конфликте интересов/финансировании, информацию о грантах, информацию и соблюдение этических норм при проведении исследования, информацию о перекрывающихся публикациях (при наличии). Использование в статье любого материала, обозначенного значком копирайта, должно быть подтверждено специальным разрешением от автора или издателя, для всех клинических исследований информацию о регистрации и размещении данных о проводимом исследовании в любом

публичном регистре клинических исследований, количество слов в статье, подготовленной для «слепого» рецензирования без учета резюме, количество таблиц и рисунков.

Отсутствие информационного файла или неполный текст являются основаниями для **отказа в приеме** рукописи к рассмотрению.

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

Редакция журнала «Артериальная гипертензия» предъявляет следующие требования к объему рукописи (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы).

1. Оригинальные статьи — до 3000 слов, до 15 источников литературы. Резюме — до 300 слов.

2. Обзоры литературы — до 4500 слов, до 50 источников литературы, неструктурированное резюме — до 150 слов.

3. Клинический случай — до 3000 слов, до 15 источников литературы, неструктурированное резюме — 100–250 слов.

4. Мнение по проблеме — до 2500 слов, до 15 источников литературы.

Для статей типа «обзор литературы» или «клинический случай» при количестве соавторов 5 и более журнал имеет право отказывать в публикации. Это требование не относится к крупным исследованиям, оригинальным статьям, клиническим рекомендациям, меморандумам, советам экспертов, согласованным мнениям группы ученых.

Текст должен быть набран черно-белым шрифтом Times New Roman (шрифт 14), с межстрочным интервалом 1,5, с полями не менее 20 мм.

1. Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять статьи, изменять дизайн графиков, рисунков и таблиц для приведения в соответствие со стандартом журнала, не меняя смысла представленной информации.

2. В случае несвоевременного ответа автора (авторов) на запрос редакции редакция может по своему усмотрению вносить правки в статью, отложить сроки печати статьи или отказать в публикации.

3. Рукописи, не оформленные в соответствии с правилами, не рассматриваются.

4. Редакция не несет ответственности за достоверность информации, приводимой авторами. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Загрузка статьи на **сайт журнала**

<https://htn.almazovcentre.ru/jour>

осуществляется через опцию «Отправить статью».

* Полная версия правил подачи рукописей размещена на сайте <https://htn.almazovcentre.ru>