

С.А. Максимов¹, С.А. Шальнова¹, Г.А. Муромцева¹,
А.В. Капустина¹, А.Э. Имаева¹, С.Е. Евстифеева¹,
Ю.А. Баланова¹, Н.С. Карамнова¹,
А.О. Конради², С.А. Бойцов^{3,4}, О.М. Драпкина¹



¹ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины,
Москва, Российская Федерация

² Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии,
Москва, Российская Федерация

⁴ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова,
Москва, Российская Федерация

Менопауза и гиперурикемия у женщин в российской популяции (результаты исследования ЭССЕ-РФ)

Цель исследования. Оценка вероятности гиперурикемии у российских женщин от наступления климактерического периода и его особенностей. **Методы.** Работа выполнена по материалам поперечного этапа исследования ЭССЕ-РФ, проведенного в 2013–2014 гг. в 13 регионах России. Конечный объем случайной выборки составил 12 781 женщина. Наличие менопаузы и особенности течения климактерического периода оценивались при интервьюировании. Гиперурикемия классифицировалась при уровне мочевой кислоты в крови более 360 мкмоль/л. В качестве ковариат оценивались возраст, ряд поведенческих факторов риска и показателей состояния здоровья. Для многофакторной оценки ассоциаций применялась логистическая регрессия. Помимо оценки в общей выборке, выполнен анализ в группах, стратифицированных по ожирению, сахарному диабету и характеристикам климактерического периода. **Результаты логистического регрессионного анализа** представлены в виде отношения шансов (ОШ) и 95%-х доверительных интервалов (ДИ). **Результаты.** В общей выборке после корректировки на ковариаты менопауза прямо ассоциируется с гиперурикемией (ОШ = 1,17; 95%-й ДИ 1,06–1,28), ассоциация гиперурикемии с возрастом статистически не значима. Факт менопаузы более стабильно ассоциируется с вероятностью гиперурикемии у женщин с ожирением по сравнению с женщинами без ожирения. Менопауза у женщин с сахарным диабетом не изменяет вероятность гиперурикемии, в то время как у женщин без сахарного диабета прямо ассоциируется с гиперурикемией. По особенностям течения климактерического периода менопауза прямо ассоциируется с гиперурикемией только в период развития в предыдущие 4–10 лет (ОШ = 1,13; 95%-й ДИ 1,02–1,26), у женщин с естественной менопаузой (ОШ = 1,18; 95%-й ДИ 1,07–1,30), принимавших менопаузальную гормональную терапию (ОШ = 1,23; 95%-й ДИ 1,06–1,43). **Заключение.** Результаты исследования свидетельствуют о прямой ассоциации гиперурикемии с наличием менопаузы, но не с возрастом женщин. Стратифицированный анализ позволил выявить некоторые особенности ассоциаций гиперурикемии с менопаузой у женщин с метаболическими нарушениями, а также оценить влияние особенностей протекания климактерического периода.

Ключевые слова: менопауза, мочевая кислота, фактор возраста, эпидемиологические исследования

Для цитирования: Максимов С.А., Шальнова С.А., Муромцева Г.А., Капустина А.В., Имаева А.Э., Евстифеева С.Е., Баланова Ю.А., Карамнова Н.С., Конради А.О., Бойцов С.А., Драпкина О.М. Менопауза и гиперурикемия у женщин в российской популяции (результаты исследования ЭССЕ-РФ). Вестник РАМН. 2021;76(5):449–457. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1455>

449

Обоснование

Гиперурикемия, характеризующая нарушение пуринового обмена, рассматривается в качестве фактора риска не только подагры, но и целого ряда хронических заболеваний (сахарного диабета, метаболического синдрома, сердечно-сосудистых заболеваний) [1–3]. Американские данные Национального обследования здоровья и питания (NHANES) свидетельствуют о стабилизации в популяции среднего уровня мочевой кислоты и распространенности гиперурикемии в период с 2007 по 2016 г. [4]. Однако в других странах отмечают увеличение распространенности гиперурикемии [5–7], что связывают преимущественно с поведенческими факторами риска и в первую очередь с несбалансированным питанием, недостаточной физической активностью и вредными привычками.

Российское исследование ЭССЕ-РФ в 2013–2014 гг. продемонстрировало, что распространенность гиперурикемии в России достигает 16,8% (25,3% — среди мужчин,

11,3% — среди женщин) [8]. Дальнейший анализ этих же данных показал гендерно зависимые ассоциации гиперурикемии с поведенческими факторами риска, а, кроме того, J-образную связь гиперурикемии с возрастом у женщин, при отсутствии возрастных ассоциаций у мужчин [9].

Гендерные различия не только в среднем уровне мочевой кислоты, но и в возрастной динамике этих уровней отмечались неоднократно на примере различных популяций [7, 10]. Еще в конце 1970-х годов японское исследование показало различающуюся у мужчин и женщин возрастную динамику изменения уровня мочевой кислоты: если у мужчин отмечалось снижение со 2-го по 6-е десятилетие с увеличением после 7-го десятилетия, то у женщин снижение уровня мочевой кислоты наблюдалось до 4–5-го десятилетия с последующим нарастанием [11]. Одно из последних исследований в австрийской когорте также показало половые различия возрастной динамики: у мужчин наблюдалось умеренное линейное повышение уровня мочевой кислоты в возрасте от 20 до 80 лет,

а у женщин — стабильный уровень до 50 лет, с резким возрастанием в более старшем возрасте [12].

Возможной причиной ассоциаций возраста с гиперурикемией у женщин могут являться изменения гормонального фона в перименопаузе, примерно совпадающие с увеличением вероятности гиперурикемии у женщин после 45–50 лет. Данное предположение выдвигалось во многих вышеуказанных исследованиях, хотя непосредственный анализ ассоциаций гиперурикемии с менопаузой проводился не всегда [9, 11, 12]. У здоровых женщин до наступления менопаузы концентрация мочевой кислоты достигает максимальных значений во время фолликулярной фазы и обратно ассоциируется с концентрацией эндогенного эстрадиола и прогестерона, а также прямо коррелирует с уровнем фолликулстимулирующего гормона [13]. При этом наиболее вероятным биологическим механизмом такой связи является скорее всего влияние половых гормонов на почечную канальцевую реабсорбцию мочевой кислоты [14, 15]. Тем не менее в настоящее время вопрос, что в первую очередь влияет на рост распространенности гиперурикемии у женщин: менопауза или возрастные изменения [10, 16, 17], до конца не решен и, несомненно, требует дальнейшего изучения.

С этих позиций в рамках исследования российской популяции основными вопросами являются следующие: 1) влияет ли на увеличение гиперурикемии после 45–50 лет собственно наступление менопаузы или это возрастное явление; 2) какие особенности протекания климактерического периода в наибольшей степени ассоциируются с гиперурикемией.

Цель исследования — оценка распространенности гиперурикемии у российских женщин в зависимости от на-

ступления менопаузы и особенностей клинических проявлений климакса.

Методы

Дизайн исследования

В рамках многоцентрового наблюдательного, одномерного, выборочного эпидемиологического исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ) в 2013–2014 гг. обследовано и опрошено 13 550 женщин 25–64 лет из 13 регионов Российской Федерации. Для формирования выборки в исследовании использовался метод Киша, предусматривающий систематический, многоступенчатый случайный отбор по территориальному принципу на базе лечебно-профилактических учреждений. Более подробная информация о формировании выборки и протоколе исследования ЭССЕ-РФ представлена ранее [18]. В настоящей работе использовались данные поперечного этапа исследования ЭССЕ-РФ. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Отклик на обследование составил около 80%.

Из общего числа участников исследования у 3030 человек (22,4%) пропущены некоторые данные. Наибольшее количество пропусков — по употреблению алкоголя ($n = 1494$; 11,0% от выборки) и питанию ($n = 1325$; 9,8%). По остальным показателям (гиперурикемия, гипертония, ожирение, сахарный диабет, курение, наличие менопаузы и ее особенности) количество пропущенных данных колеблется от 17 до 400 наблюдений (от 0,1 до 3,0%

450

S.A. Maksimov¹, S.A. Shalnova¹, G.A. Muromceva¹, A.V. Kapustina¹, A.E. Imaeva¹, S.E. Evstifeeva¹,
Y.A. Balanova¹, N.S. Karamnova¹, A.O. Konradi², S.A. Bojcov^{3,4}, O.M. Drapkina¹

¹ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation

² Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation

³ National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation

⁴ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

Menopause and Hyperuricemia in Women in the Russian Population (Results of the ESSE-RF Study)

Aims. To evaluate the relationship of menopause and its features with hyperuricemia in Russian women. **Methods.** In this study, we used data from the cross-sectional phase of the epidemiological study “Epidemiology of Cardiovascular Diseases in the Regions of the Russian Federation” (ESSE-RF) conducted in 2013–2014, in 13 regions of Russia. The final random sample size was 12 781 women. According to the interviews, the fact of menopause and the features of climacteric were identified. Hyperuricemia was defined as a serum uric acid concentration greater than 360 $\mu\text{mol/L}$. Age, behavioral risk factors and indicators of health status were assessed as covariates. Logistic regression analysis was used for multivariate assessment of associations. Apart from the assessment of the general sample, the analysis of the groups stratified by obesity, diabetes mellitus and the characteristics of climacteric was carried out. The results of logistic regression analysis are presented as odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI). **Results.** In the general sample, after adjusting for covariates, menopause was directly associated with hyperuricemia (OR = 1.17; 95% CI 1.06–1.28), the association of hyperuricemia with age was not statistically significant. Menopause was more consistently associated with hyperuricemia in obese compared to non-obese women. In diabetic women, menopause is directly and significantly associated with hyperuricemia, whereas in non-diabetic women there was not the association between menopause and hyperuricemia. Taking into account the features of climacteric, menopause was directly associated with hyperuricemia only in the 4–10 years after the onset of menopause (OR = 1.13; 95% CI 1.02–1.26), in natural menopausal women (OR = 1.18; 95% CI 1.07–1.30) and who were taking hormone replacement therapy (OR = 1.23; 95% CI 1.06–1.43). **Conclusions.** The results of the study indicate the direct association of hyperuricemia with menopause, but not with the age of women. The stratified analysis has made it possible to identify some features of the association between hyperuricemia and menopause in women with metabolic disorders, as well as to assess the influence of the features of climacteric.

Keywords: menopause, uric acid, age factor, epidemiologic studies

For citation: Maksimov SA, Shalnova SA, Muromceva GA, Kapustina AV, Imaeva AE, Evstifeeva SE, Balanova YA, Karamnova NS, Konradi AO, Bojcov SA, Drapkina OM. Menopause and Hyperuricemia in Women in the Russian Population (Results of the ESSE-RF Study). *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(5):449–457. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1455>

от выборки). Проведено восстановление пропущенных ковариат (гипертензия, ожирение, сахарный диабет, питание, употребление алкоголя, курение) с помощью алгоритма k -ближайшего соседа по входным параметрам региона и места проживания, пола, возраста. Исследуемые пропущенные предикторы (наличие менопаузы и ее особенности) и отклик (гиперурикемия) не восстанавливали. В результате пропущенных случаев осталось 769 (5,7% от выборки), а конечный объем выборки с полными данными (исходными и восстановленными) составил 12 781 человек.

Предикторы и исходы исследования

Основной исход исследования — наличие или отсутствие гиперурикемии.

Основные предикторы исследования — наличие или отсутствие менопаузы, возраст.

Дополнительные предикторы исследования: время наступления менопаузы (лет назад), причина наступления менопаузы, прием менопаузальной гормональной терапии, наличие гипертензии, ожирения, сахарного диабета, особенности питания, употребление алкоголя и статус курения.

Анализ в подгруппах

Проводился анализ в подгруппах по возрасту (25–34 лет, 35–44, 45–54 и 55–64 года), по времени, прошедшему с наступления менопаузы (до 3 лет, 4–10, 11 лет и более), по причине менопаузы (естественная или искусственная), по приему менопаузальной гормональной терапии, наличию ожирения, сахарного диабета (езде да/нет).

Методы регистрации исходов и предикторов

Наличие менопаузы определялось при интервьюировании вопросом: «Сохраняются ли у Вас менструации?». Если респондент отвечал, что нет, ему дополнительно задавались вопросы, сколько лет назад прекратились менструальные циклы, причина прекращения (естественная (возраст) или искусственная (удаление яичников или матки, химиотерапия и др.)) и был/есть прием менопаузальной гормональной терапии после наступления менопаузы.

Для определения уровня мочевой кислоты использовалась кровь натощак из локтевой вены, после центрифугирования сыворотка замораживалась и доставлялась в федеральный центр, где проводился биохимический анализ. Мочевая кислота определялась уриказным методом на биохимическом анализаторе Architect 8000 (Architect, Abbot Laboratories, USA, 2007) с использованием реактивов фирмы Abbott. Гиперурикемия классифицировалась при уровне мочевой кислоты более 360 мкмоль/л.

Ожирение классифицировалось при индексе массы тела, равном и более 30,0 кг/м². Наличие артериальной гипертензии подразумевалось при систолическом артериальном давлении не менее 140 мм рт. ст. и/или диастолическом артериальном давлении не менее 90 мм рт. ст., а также при нормальных значениях артериального давления на фоне приема гипотензивных препаратов. Сахарный диабет классифицировался при наличии хотя бы одного из трех критериев: сахарный диабет 1-го или 2-го типа в анамнезе, гипергликемия натощак (уровень глюкозы 6,1 ммоль/л и более), прием лекарственных препаратов для снижения глюкозы.

По статусу курения выделяли группу курящих (выкуривание одной и более сигарет в сутки), бросивших курить и никогда не куривших.

Оценка питания проводилась по эмпирическим моделям, позволяющим интегрально анализировать рацион питания респондентов по фактической частоте потребления групп продуктов питания. Подробное описание выделения и анализ российских моделей питания представлено ранее [19, 20]. Кратко: частота потребления продуктов питания оценивалась по анкетным данным по 10 группам продуктов питания. С помощью метода главных компонент выделены четыре модели питания: 1) «Разумная» (молочные продукты, сладости и кондитерские изделия, фрукты и овощи, крупы и макароны); 2) «Солевая» (колбасы, сосиски, субпродукты, соленья и маринованные продукты); 3) «Мясная» (красное мясо, рыба и морепродукты, мясо птицы); 4) «Смешанная» (бобовые, соленья и маринованные продукты, рыба и морепродукты). Индивидуальная приверженность к каждой из четырех моделей питания выражена количественно.

Потребление алкоголя оценивалось во время интервью с использованием анкет по частоте, объему и типу потребляемых алкогольных напитков, что представлено ранее [21]. Кратко: рассчитывался объем употребляемого алкоголя за год с последующим переводом в среднесуточные значения в граммах этанола. При переводе объемов потребления разных спиртных напитков исходили из содержания в них грамм этанола. Выделялась группа не употребляющих алкоголь. Среди употребляющих алкоголь рассчитывались значения 25-го и 75-го перцентилей, в соответствии с которыми проводилась группировка на употребляющих алкоголь мало (до 0,62 г этанола в день), средне (от 0,62 до 5,75 г) и много (от 5,75 г и выше).

Этическая экспертиза

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протоколы исследования одобрены этическим комитетом ФГБУ НМИЦ профилактической медицины Минздрава России (№ 07-03/12 от 03.07.2012), ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России (№ 180 от 26.11.2012), ФГБУ «ФМИЦ им. В.А. Алмазова» (№ 193 от 08.10.2012).

Статистический анализ

Все статистические анализы были проведены с использованием программного обеспечения Statistica версии 10.0 (Statsoft Inc., США). Предварительно проведен расчет необходимого объема выборки.

Категориальные данные представлены процентами, количественные — средним значением (Mean, M) и стандартным отклонением (Standard Deviation, SD). Двусторонние ассоциации категориальных переменных оценивались с помощью критерия χ -квадрат Пирсона. Для оценки различий количественных показателей применялся критерий Манна–Уитни.

Многофакторная оценка ассоциаций гиперурикемии с наличием менопаузы проводилась с помощью логистического регрессионного анализа. Так как одной из задач исследования являлось определение того, что в большей степени влияет на рост распространенности гиперурикемии в среднем возрасте — менопауза или возраст, то проводилась также оценка ассоциаций гиперурикемии с возрастом. Сначала строилась модель, включавшая в себя только предиктор «Менопауза нет/есть» или «Возраст» (модель 1), далее проводилась корректировка на ковариаты (модель 2). В модель 2 предикторы «Менопауза нет/есть» и «Возраст» включались вместе.

Выявлено взаимодействие наличия/отсутствия менопаузы с ожирением и сахарным диабетом, поэтому логистический регрессионный анализ выполнен в группах, стратифицированных по данным ковариатам. Кроме того, логистический регрессионный анализ проводился в стратах по времени, прошедшему после прекращения менструации, причине менопаузы и наличию менопаузальной гормональной терапии после наступления менопаузы. Результаты логистического регрессионного анализа представлены в виде отношения шансов (ОШ) и 95%-х доверительных интервалов (ДИ). Критическим уровнем статистической значимости принимали 0,05.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Общая характеристика выборки по включенным в исследование ковариатам представлена в табл. 1. Женщины с гиперурикемией старше по возрасту, больше привержены к «Разумной» и «Солевой» моделям питания, меньше — к «Мясной» и «Смешанной», чаще страдают гипертензией, ожирением и сахарным диабетом, а также реже употребляют алкоголь в «средних» объемах. Структура женщин по статусу курения в зависимости от наличия гиперурикемии не различается.

Основные результаты исследования

В общей выборке частота гиперурикемии статистически значимо выше среди женщин с менопаузой по сравнению с отсутствием таковой — 17,9 и 9,0% соответственно; $p < 0,0001$ (табл. 2). У 45–54- и 55–64-летних женщин частота гиперурикемии выше, чем в 25–34 и 35–44 года (13,8; 18,7; 7,8; 8,8 соответственно; $p < 0,0001$). Однофакторные модели (модели 1) свидетельствуют о статистически значимых прямых ассоциациях гиперурикемии с наличием менопаузы и старшим возрастом (45–54 и 55–64 года по сравнению с 25–34-летними). Для группы 35–44 лет характерна обратная ассоциация с гиперурикемией по сравнению с 25–34-летними. Корректировка

на ковариаты (модель 2) несколько снизила силу ассоциации менопаузы с гиперурикемией (ОШ = 1,17; 95%-й ДИ 1,06–1,28), а ассоциации гиперурикемии с возрастом стали статистически незначимыми.

Дополнительные результаты исследования

Ассоциации гиперурикемии с менопаузой практически одинаковые вне зависимости от наличия/отсутствия ожирения (см. табл. 2). Так, частота гиперурикемии выше среди женщин с менопаузой как при наличии, так и в отсутствие ожирения. Аналогичные прямые ассоциации демонстрируют однофакторные модели 1. Однако при корректировке на ковариаты (модель 2) ассоциация у женщин без ожирения существенно уменьшилась (ОШ = 1,15; 95%-й ДИ 1,00–1,34), а у женщин с ожирением практически не изменилась (ОШ = 1,18; 95%-й ДИ 1,05–1,32).

Частота и однофакторные ассоциации гиперурикемии в возрастных группах (модели 1) различаются в зависимости от наличия ожирения. Однако при корректировке на ковариаты статистически значимой остается только обратная ассоциация в 55–64 года по сравнению с 25–34-летними среди женщин с ожирением — ОШ = 0,78; 95%-й ДИ 0,64–0,94. При этом в модели 1 данная связь статистически значимая прямая.

У женщин без сахарного диабета ассоциации гиперурикемии с менопаузой и возрастом соответствуют аналогичным ассоциациям в общей выборке. Так, при наличии менопаузы наблюдается более высокая частота гиперурикемии. Кроме того, в моделях 1 и 2 (ОШ = 1,21; 95%-й ДИ 1,10–1,34) отмечается прямая ассоциация с гиперурикемией. Возрастные ассоциации, как и в общей выборке, отмечаются по частоте гиперурикемии в модели 1, но отсутствуют в модели 2.

При наличии сахарного диабета никаких статистически значимых различий частоты гиперурикемии и ее ассоциаций с менопаузой и возрастом не наблюдается.

Влияние характеристик менопаузы на гиперурикемию показано в табл. 3. Частота гиперурикемии статистически значимо выше во всех группах по времени,

Таблица 1. Основные характеристики участников исследования

Характеристика		Нет гиперурикемии, (n = 11068)	Есть гиперурикемия, (n = 1713)	p-уровень
Возраст, M ± SD		46,9 ± 11,4	51,2 ± 10,3	< 0,0001
Гипертония, % (n)		45,1 (4992)	71,9 (1232)	< 0,0001
Ожирение, % (n)		31,5 (3491)	61,2 (1049)	< 0,0001
Сахарный диабет, % (n)		6,7 (744)	19,1 (328)	< 0,0001
Модель питания, M ± SD:				
• «Разумная»		0,089 ± 0,961	−0,080 ± 1,014	< 0,0001
• «Солевая»		−0,117 ± 0,961	−0,186 ± 0,982	0,034
• «Мясная»		−0,044 ± 0,988	0,073 ± 0,960	< 0,0001
• «Смешанная»		−0,014 ± 0,986	0,058 ± 0,965	0,0017
Употребление алкоголя, % (n)	Не употребляет	18,5 (2048)	19,3 (330)	0,0020
	Мало	29,0 (3214)	30,9 (530)	
	Средне	36,5 (4041)	31,9 (546)	
	Много	16,0 (1765)	17,9 (307)	
Курение, % (n)	Не курил / не курит	77,2 (8549)	77,1 (1320)	0,972
	Ранее курил	10,8 (1190)	10,7 (184)	
	Курит	12,0 (1329)	12,2 (209)	

Примечание. При оценке различий количественных показателей использовался критерий Манна–Уитни, при оценке различий качественных признаков — критерий χ-квадрат Пирсона.

Таблица 2. Ассоциации вероятности гиперурикемии с менопаузой и возрастом в общей выборке и стратификационных группах

Выборка	Менопауза		Возрастные группы, лет			
	Нет	Есть	25–34	35–44	45–54	55–64
Общая выборка	ГУЕ, % (n)	17,9 (1136)	7,8 (180)	8,8 (220)	13,8 (513)	18,7 (800)
	p-уровень	< 0,0001				
	Модель 1	Референсная	Референсная	0,74 (0,66–0,82)	1,21 (1,11–1,32)	1,75 (1,61–1,89)
	Модель 2	Референсная	Референсная	0,94 (0,82–1,08)	0,95 (0,86–1,05)	0,95 (0,83–1,09)
	ГУЕ, % (n)	11,0 (351)	6,5 (124)	5,5 (103)	7,7 (168)	12,2 (248)
Нет ожирения	p-уровень	< 0,0001				
	Модель 1	Референсная	Референсная	1,03 (0,89–1,18)	0,72 (0,61–0,85)	0,79 (0,68–0,92)
	Модель 2	Референсная	Референсная	0,86 (0,71–1,05)	0,92 (0,79–1,08)	1,17 (0,94–1,45)
	ГУЕ, % (n)	25,1 (773)	22,3 (53)	18,8 (114)	22,5 (338)	24,8 (543)
	p-уровень	0,018				
Есть ожирение	Модель 1	Референсная	Референсная	0,82 (0,69–0,98)	1,03 (0,90–1,17)	1,17 (1,03–1,32)
	Модель 2	Референсная	Референсная	0,98 (0,81–1,19)	0,88 (0,76–1,02)	0,78 (0,64–0,94)
	ГУЕ, % (n)	15,9 (860)	7,7 (174)	8,2 (197)	12,3 (423)	16,5 (583)
	p-уровень	< 0,0001				
	Модель 1	Референсная	Референсная	0,75 (0,66–0,84)	1,17 (1,07–1,29)	1,65 (1,50–1,80)
Нет сахарного диабета	Модель 2	Референсная	Референсная	0,95 (0,82–1,09)	0,93 (0,83–1,03)	0,94 (0,81–1,09)
	ГУЕ, % (n)	30,8 (272)	15,4 (4)	28,0 (21)	33,3 (89)	30,4 (214)
	p-уровень	0,260				
	Модель 1	Референсная	Референсная	1,10 (0,69–1,76)	1,42 (1,00–2,02)	1,24 (0,90–1,71)
	Модель 2	Референсная	Референсная	0,92 (0,55–1,56)	1,10 (0,73–1,63)	1,02 (0,65–1,59)
Есть сахарный диабет	p-уровень	0,753				
	Модель 1	Референсная	Референсная	0,86 (0,67–1,11)	1,10 (0,73–1,63)	1,02 (0,65–1,59)
	Модель 2	Референсная	Референсная	0,86 (0,67–1,11)	1,10 (0,73–1,63)	1,02 (0,65–1,59)
	ГУЕ, % (n)	30,8 (272)	15,4 (4)	28,0 (21)	33,3 (89)	30,4 (214)
	p-уровень	0,260				

Примечание. ГУЕ — гиперурикемия. Модели 1 и 2 рассчитаны с использованием логистического регрессионного анализа. Модель 2 включает корректировку на возраст, наличие гипертензии, ожирения, сахарного диабета, моделей питания, потребления алкоголя и статус курения. При оценке различий качественных признаков использовался критерий χ^2 -квadrat Пирсона.

Таблица 3. Ассоциации вероятности гиперурикемии со временем после наступления менопаузы, причиной и гормональной терапией

Характеристика		ГУЕ, % (n)	p-уровень	Модель 1	Модель 2
Нет менопаузы		9,0 (577)	–	Референсная	Референсная
Время после менопаузы, лет	Менее 4	16,2 (242)	< 0,0001	1,10 (0,98–1,23)	1,11 (0,98–1,26)
	4–10 лет	18,6 (527)		1,30 (1,19–1,41)	1,13 (1,02–1,26)
	Более 10	18,2 (367)		1,25 (1,14–1,39)	0,98 (0,86–1,11)
Причина менопаузы	Естественная	18,1 (942)	< 0,0001	1,35 (1,25–1,46)	1,18 (1,07–1,30)
	Искусственная	16,8 (194)		1,23 (1,11–1,38)	1,01 (0,90–1,14)
Гормональная терапия	Нет	17,8 (1018)	< 0,0001	1,26 (1,16–1,38)	1,04 (0,93–1,15)
	Есть	19,1 (118)		1,38 (1,20–1,58)	1,23 (1,06–1,43)

Примечание. ГУЕ — гиперурикемия. Модели 1 и 2 рассчитаны с использованием логистического регрессионного анализа. Модель 2 включает корректировку на возраст, наличие гипертонии, ожирение, сахарный диабет, модели питания, потребление алкоголя и статус курения. При оценке различий качественных признаков использовался критерий χ^2 -квадрат Пирсона.

прошедшему с наступления менопаузы, по сравнению с женщинами без менопаузы. Однако отсутствие менструации в срок до 4 лет не ассоциируется с увеличением вероятности гиперурикемии ни в модели 1, ни в модели 2. Наступление менопаузы в течение предыдущих 4–10 лет прямо ассоциируется с гиперурикемией в модели 1, корректировка на ковариаты в модели 2 несколько снизила силу связи (ОШ = 1,13; 95%-й ДИ 1,02–1,26). Менопауза за последние 11 лет и более прямо ассоциируется с гиперурикемией в однофакторной модели, но при корректировке в модели 2 связь становится статистически не значимой.

В обеих группах по причине развития менопаузы частота гиперурикемии статистически значимо выше, чем у женщин без менопаузы. Однофакторные модели также свидетельствуют о прямых ассоциациях. Корректировка на ковариаты снизила силу связи в обеих группах, причем в группе искусственной менопаузы связь стала статистически незначимой. При естественной менопаузе ОШ = 1,18; 95%-й ДИ 1,07–1,30.

Вне зависимости от приема/неприема гормональных препаратов частота гиперурикемии выше у женщин с менопаузой по сравнению с женщинами без таковой. Модели 1 также свидетельствуют о прямых ассоциациях. Корректировка на ковариаты в моделях 2 снизила силу связи в обеих группах, причем у женщин, не принимавших менопаузальную гормональную терапию, связь стала статистически незначимой. У женщин, принимавших гормональные препараты, ОШ = 1,23; 95%-й ДИ 1,06–1,43.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Результаты исследования свидетельствуют о прямой ассоциации гиперурикемии с наличием менопаузы, но не с возрастом женщин. Стратифицированный анализ позволил выявить некоторые особенности ассоциаций гиперурикемии с менопаузой у лиц с метаболическими нарушениями. В частности, наличие ожирения или сахарного диабета существенно увеличивает вероятность гиперурикемии до максимума. И наступление менопаузы в еще большей степени увеличивает вероятность гиперурикемии для женщин с ожирением. В то же время сахарный диабет является, по-видимому, настолько сильным предиктором, что при его наличии факт менопаузы

не изменяет вероятность гиперурикемии. Помимо наличия метаболических нарушений у женщин, существенное значение имеют особенности протекания климактерического периода, в частности время с момента наступления менопаузы, ее причина (естественная или искусственная), наличие менопаузальной гормональной терапии.

Обсуждение основного результата исследования

Результаты проведенного исследования подтверждают ассоциацию увеличения распространенности гиперурикемии после 45–50 лет с менопаузой, а не непосредственно с возрастом. Это соответствует большинству ранее проведенных исследований. Так, А.Е. Нак и Н.К. Choi по данным американского третьего National Health and Nutrition Examination Survey показали, что возрастное повышение уровня сывороточной мочевой кислоты у женщин может быть объяснено менопаузой и другими возрастными факторами, но не самим возрастом [10]. Используя те же данные, Е. Krishnan et al., помимо стандартной оценки, скорректированной на ковариаты, провели условную регрессионную оценку с сопоставлением и отбором по возрасту женщин с гиперурикемией и без таковой [17]. Стандартная логистическая регрессия продемонстрировала прямую ассоциацию менопаузы с гиперурикемией, в то время как условная (по возрасту) регрессия не показала значимой ассоциации. На основании этого авторы сделали вывод, что старение, но не менопауза является предиктором развития гиперурикемии.

Наконец, в 2019 г. S.K. Cho et al. опубликовали результаты исследования влияния менопаузального перехода на вероятность гиперурикемии на примере большой выборки корейских женщин [16]. Помимо скорректированной оценки, авторы так же, как и Е. Krishnan et al., провели условную регрессионную оценку для сопоставления выборок по возрасту. Как стандартный анализ, так и условная регрессия показали ассоциацию гиперурикемии с менопаузой и ее стадией, но не с возрастом. Можно также отметить немецкое исследование KORA F4 Study, на небольшой выборке показавшее более высокие уровни мочевой кислоты у женщин в постменопаузе по сравнению с женщинами в пременопаузе, после корректировки на возраст [22]. Тем не менее А.Е. Нак и Н.К. Choi [10] высказали предположение, что: «...менопауза объясняет значительную часть, но не всю возрастное увеличение (мочевой кислоты. — *Примеч. наше*) среди женщин. Оставшееся возрастное увеличение объясняется другими

возрастными факторами, такими как почечная функция, использование диуретиков и гипертония...».

Стратифицированный анализ по ожирению и сахарному диабету свидетельствует о том, что вероятность гиперурикемии определяют в первую очередь именно метаболические нарушения (особенно сахарный диабет), а гормональные изменения менопаузы — все же менее сильные предикторы. Так, наличие ожирения и сахарного диабета существенно увеличивает вероятность наличия гиперурикемии вне зависимости от гормонального фона. В то же время при ожирении ассоциации менопаузы с гиперурикемией более стабильные, чем при отсутствии ожирения. Это согласуется с результатами корейского исследования, показавшего, что метаболический синдром в постменопаузе увеличивает вероятность гиперурикемии по сравнению с женщинами в постменопаузе, но без метаболического синдрома [23]. В то же время сахарный диабет является, по-видимому, настолько сильным предиктором, что при его наличии факт менопаузы не изменяет вероятность гиперурикемии.

Влияние особенностей протекания климактерического периода на гиперурикемию оценивалось в ряде зарубежных исследований. К сожалению, исследований ассоциаций времени, прошедшего с момента развития климактерического периода, с гиперурикемией не обнаружено. Однако американское проспективное 16-летнее исследование более чем 92 тыс. женщин показало, что ранняя менопауза (в возрасте до 45 лет) в большей степени увеличивает риск подагры по сравнению с менопаузой в 50–54 лет [24]. Из свободных источников это единственное исследование, которое хотя и косвенно, но подтверждает наши результаты, свидетельствующие о более выраженной ассоциации гиперурикемии с менопаузой в более ранние сроки развития климактерического периода.

Наши результаты свидетельствуют об ассоциации с вероятностью гиперурикемии только при естественной (возрастной) менопаузе, тогда как с искусственной ассоциации не выявлено. Исследования, затрагивающие данный вопрос, немногочисленны и довольно противоречивы. Так, в немецком исследовании KORA F4 Study хирургическая менопауза не ассоциировалась с уровнями мочевой кислоты [22], тогда как в американском проспективном исследовании при хирургической менопаузе риск подагры был несколько выше, чем при естественной менопаузе [24].

Наиболее широко оценено влияние менопаузальной гормональной терапии в климактерический период на гиперурикемию. Литературные данные свидетельствуют о снижении уровней мочевой кислоты, гиперурикемии или подагры при менопаузальной гормональной терапии [10, 24, 25] либо об отсутствии каких-либо ассоциаций [17, 22]. Однако наши результаты свидетельствуют об увеличении вероятности гиперурикемии у женщин, принимавших/принимающих гормональные препараты. По-видимому, данное несоответствие можно объяснить особенностями российских условий медикаментозного сопровождения климактерического периода у женщин. Как правило, менопаузальная гормональная терапия назначается индивидуализированно и преимущественно в случаях выраженных вазомоторных симптомов и мочевого синдрома менопаузы, т.е. в случаях более тяжелого течения постклимактерического периода [26]. Возможно, в российских условиях менопаузальная гормональная терапия назначается в крайних, наиболее тяжелых случаях. Такие пациенты, по-видимому, являются

наиболее потенциальными «жертвами» тяжелого постклимактерического периода и развития гиперурикемии. Однако это предположение требует дальнейшего, более углубленного анализа.

Ограничения и достоинства исследования

В качестве ограничений следует отметить поперечный дизайн проведенного исследования, что не позволяет оценить ассоциации с точки зрения причинно-следственных закономерностей. Кроме того, один из важнейших поведенческих факторов риска гиперурикемии — физическая активность — не оценивалась в качестве ковариата.

Необходимо отметить, что использованный в исследовании метод определения менопаузы (на основании индивидуальных вопросов о наличии/отсутствии менструации) является неточным диагностическим инструментом постановки клинического диагноза. Например, отсутствие менструальной реакции без нарушения овариальной функции может быть у женщин с маточной формой аменореи. То же касается определения искусственной менопаузы в исследовании, базирующегося только лишь на факте удаления яичников или матки либо химиотерапии. Например, в случае выполнения экстирпации матки или надрывающей ампутации без придатков менструальная реакция отсутствует, но функция яичников сохраняется, что не позволяет относить таких женщин к менопаузальному периоду.

В то же время использованные в настоящем исследовании методические подходы определения менопаузы и ее искусственного характера довольно часто применяются в крупных эпидемиологических исследованиях. «Оборотной стороной» простоты этих методических подходов является, конечно же, снижение точности диагностики, что, несомненно, необходимо учитывать при интерпретации полученных результатов.

Бесспорное достоинство проведенного исследования — значительный объем выборки, отобранной по всем канонам эпидемиологии в 13 регионах России. За исключением физической активности, проведена коррективная изучаемых ассоциаций на все основные факторы риска гиперурикемии, а также оценено взаимодействие ряда из них (стратификация по ожирению и сахарному диабету).

Заключение

Результаты настоящего исследования подтверждают большинство аналогичных данных, полученных на других популяциях, свидетельствующих о прямой ассоциации гиперурикемии с наличием менопаузы, но не с возрастом женщин. Анализ в подгруппах по ожирению, сахарному диабету и особенностям климактерического периода дополняет существующие немногочисленные зарубежные данные, хотя по ряду аспектов противоречит им. Это может быть связано с национальными особенностями медицинского сопровождения женщин с выраженным климактерическим синдромом, что требует дополнительного анализа.

В целом результаты исследования предоставляют новые знания о рисках здоровья популяции российских женщин, условий и особенностей ее формирования, которые должны учитываться в профилактических программах, назначениях лекарственных средств, а также при разработке прогностических моделей риска. Исходя из немногочисленности аналогичных работ не толь-

ко в России, но и за рубежом полученные результаты представляют дополнительные данные по национальным особенностям формирования уровней мочевой кислоты и распространенности гиперурикемии.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследования выполнены и их результаты опубликованы за счет финансирования по месту работы авторов.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. С.А. Максимов — основная идея и определение этапов исследования, статистический анализ, написание отдельных разделов статьи, поиск литературных источников, корректив; С.А. Шальнова — написание отдельных разделов статьи, поиск литературных

источников, обсуждение статьи, внесение необходимых корректив; Г.А. Муромцева — написание отдельных разделов статьи, поиск литературных источников, корректив; А.В. Капустина — написание отдельных разделов статьи, поиск литературных источников, корректив; А.Э. Имаева — написание отдельных разделов статьи, поиск литературных источников, корректив; С.Е. Евстифеева — написание отдельных разделов статьи, поиск литературных источников, корректив; Ю.А. Баланова — написание отдельных разделов статьи, поиск литературных источников, корректив; Н.С. Карамнова — написание отдельных разделов статьи, поиск литературных источников, корректив; А.О. Конради — обсуждение статьи, внесение необходимых корректив; С.А. Бойцов — обсуждение статьи, внесение необходимых корректив; О.М. Драпкина — обсуждение статьи, внесение необходимых корректив. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку рукописи, одобрили окончательную редакцию статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Li M, Hou W, Zhang X, et al. Hyperuricemia and risk of stroke: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis*. 2014;232(2):265–270. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.11.051>
- Cheserek MJ, Shi Y, Le G. Association of hyperuricemia with metabolic syndrome among university workers: sex and occupational differences. *Afr Health Sci*. 2018;18(4):842–851. doi: <https://doi.org/10.4314/ahs.v18i4.2>
- Katsiki N, Papanas N, Fonseca VA, et al. Uric acid and diabetes: Is there a link? *Curr Pharm Des*. 2013;19(27):4930–4937. doi: <https://doi.org/10.2174/1381612811319270016>
- Chen-Xu M, Yokose C, Rai SK, et al. Contemporary prevalence of gout and hyperuricemia in the United States and decadal trends: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2007–2016. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(6):991–999. doi: <https://doi.org/10.1002/art.40807>
- Robinson PC, Taylor WJ, Merriman TR. Systematic review of the prevalence of gout and hyperuricaemia in Australia. *Intern Med J*. 2012;42(9):997–1007. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2012.02794.x>
- Liu R, Han C, Wu D, et al. Prevalence of hyperuricemia and gout in Mainland China from 2000 to 2014: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2015;2015:762820. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/762820>
- Kumar AUA, Browne LD, Li X, et al. Temporal trends in hyperuricaemia in the Irish health system from 2006–2014: A cohort study. *PLoS One*. 2018;13(5):e0198197. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198197>
- Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., и др. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ) // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2014. — Т. 10. — № 2. — С. 153–159. [Shalnova SA, Deev AD, Artamonov GV, et al. Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of ESSE-RF epidemiological study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(2):153–159. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2014-10-2-153-159>
- Maksimov SA, Shalnova SA, Balanova YA, et al. Hyperuricemia versus lifestyle in men and women of the Russian Federation population. *Russian Open Medical Journal*. 2020;9(2):e0214. doi: <https://doi.org/10.15275/rusomj.2020.0214>
- Hak AE, Choi HK. Menopause, postmenopausal hormone use and serum uric acid levels in US women — the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(5):R116. doi: <https://doi.org/10.1186/ar2519>
- Akizuki S. Serum uric acid levels among thirty-four thousand people in Japan. *Ann Rheum Dis*. 1982;41(3):272–274. doi: <https://doi.org/10.1136/ard.41.3.272>
- Zitt E, Fischer A, Lhotta K, et al. Sex- and age-specific variations, temporal trends and metabolic determinants of serum uric acid concentrations in a large population-based Austrian cohort. *Sci Rep*. 2020;10(1):7578. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64587-z>
- Mumford SL, Dasharathy SS, Pollack AZ, et al. Serum uric acid in relation to endogenous reproductive hormones during the menstrual cycle: Findings from the BioCycle study. *Hum Reprod*. 2013;28(7):1853–1862. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/det085>
- Hak AE, Curhan GC, Grodstein F, Choi HK. Menopause, postmenopausal hormone use and risk of incident gout. *Ann. Rheum. Dis*. 2010;69:1305–1309. doi: <https://doi.org/10.1136/ard.2009.109884>
- Ljubojevic M, Herak-Kramberger CM, Hagos Y, et al. Rat renal cortical OAT1 and OAT3 exhibit gender differences determined by both androgen stimulation and estrogen inhibition. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol*. 2004;287:F124–F138. doi: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00029.2004>
- Cho SK, Winkler CA, Lee SJ, et al. The prevalence of hyperuricemia sharply increases from the late menopausal transition stage in middle-aged women. *J Clin Med*. 2019;8(3):E296. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm8030296>
- Krishnan E, Bennett M, Chen L. Aging, not menopause, is associated with higher prevalence of hyperuricemia among older women. *Menopause*. 2014;21(11):1211–1216. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000230>
- Бойцов С.А., Чазов Е.И., Шляхто Е.В., и др. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования // *Профилактическая медицина*. — 2013. — № 6. — С. 25–34. [Boitsov SA, Chazov EI, Shlyakhto EV, et al. Scientific Organizing Committee of the ESSE-RF. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. *Profilakticheskaya medicina [The Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health]*. 2013;(6):25–34. (In Russ.)]
- Maksimov S, Karamnova N, Shalnova S, Drapkina O. Sociodemographic and regional determinants of dietary patterns in Russia. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(1):328. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph17010328>

20. Максимов С.А., Карамнова Н.С., Шальнова С.А., и др. Эмпирические модели питания в российской популяции и факторы риска хронических неинфекционных заболеваний (исследование ЭССЕ-РФ) // *Вопросы питания*. — 2019. — Т. 88. — № 6. — С. 22–33. [Maksimov SA, Karamnova NS, Shalnova SA, et al. Empirical dietary patterns in the Russian population and the risk factors of chronic non-infectious diseases (Research ESSE-RF). *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2019;88(6):22–33. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10061>
21. Шальнова С.А., Максимов С.А., Баланова Ю.А., и др. Потребление алкоголя и зависимость от социально-демографических факторов у лиц трудоспособного возраста (по данным исследования ЭССЕ-РФ) // *Профилактическая медицина*. — 2019. — Т. 22. — № 5. — С. 45–53. [Shalnova SA, Maksimov SA, Balanova YA, et al. Alcohol consumption and dependence on sociodemographic factors in able-bodied people (according to the ESSE-RF study). *Profilakticheskaya meditsina [The Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health]*. 2019;22(5):45–53. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/profmed20192205145>
22. Stöckl D, Döring A, Thorand B, et al. Reproductive factors and serum uric acid levels in females from the general population: The KORA F4 Study. *PLoS One*. 2012;7(3):e32668. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032668>
23. Wan H, Zhang K, Wang Y, et al. The associations between gonadal hormones and serum uric acid levels in men and postmenopausal women with diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:55. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00055>
24. Hak AE, Curhan GC, Grodstein F, Choi HK. Menopause, postmenopausal hormone use and risk of incident gout. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(7):1305–1309. doi: <https://doi.org/10.1136/ard.2009.109884>
25. Simon JA, Lin F, Vittinghoff E, Bittner V. The relation of postmenopausal hormone therapy to serum uric acid and the risk of coronary heart disease events: The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *Ann Epidemiol*. 2006;16(2):138–1345. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2005.04.003>
26. Pinkerton JAV, Aguirre FS, Blake J, et al. The 2017 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*. 2017;24(7):728–753. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000921>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Максимов Сергей Алексеевич, д.м.н., доцент [*Sergey A. Maksimov*, MD, PhD, Assistant Professor]; адрес: 101990, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3 [address: 10 bld., Petroverigskiy lane, 101990, Moscow, Russia]; e-mail: m1979sa@yandex.ru, SPIN-код: 4362-1967, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0545-2586>

Шальнова Светлана Анатольевна, д.м.н., профессор [*Svetlana A. Shalnova*, MD, PhD, Professor]; e-mail: sshalnova@gnicpm.ru, SPIN-код: 9189-8637, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2087-6483>

Муромцева Галина Аркадьевна, к.б.н. [*Galina A. Muromtseva*, PhD in Biology]; e-mail: GMuromtseva@gnicpm.ru, SPIN-код: 9872-8010, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0240-3941>

Капустина Анна Владимировна [*Anna V. Kapustina*]; e-mail: AKapustina@gnicpm.ru, SPIN-код: 1280-2172, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9624-9374>

Имаева Асия Эмверовна, к.м.н. [*Asiya E. Imaeva*, MD, PhD]; e-mail: AImaeva@gnicpm.ru, SPIN-код: 7568-9285, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9332-0622>

Евстифеева Светлана Евгеньевна, к.м.н. [*Svetlana E. Evstifeeva*, MD, PhD]; e-mail: SEvstifeeva@gnicpm.ru, SPIN-код: 3706-2581, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7486-4667>

Баланова Юлия Андреевна, к.м.н. [*Yulia A. Balanova*, MD, PhD]; e-mail: JBalanova@gnicpm.ru, SPIN-код: 7417-2194, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8011-2798>

Карамнова Наталья Станиславовна, к.м.н. [*Natalia S. Karamnova*, MD, PhD]; e-mail: NKaramnova@gnicpm.ru, SPIN-код: 2878-3016, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8604-712X>

Конради Александра Олеговна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [*Aleksandra O. Konradi*, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; e-mail: konradi@almazovcentre.ru, SPIN-код: 2298-8269, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8169-7812>

Бойцов Сергей Анатольевич, д.м.н., профессор, академик РАН [*Sergey A. Bojcov*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: info@cardioweb.ru, SPIN-код: 7961-5520, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6998-8406>

Драпкина Оксана Михайловна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [*Oksana M. Drapkina*, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; e-mail: ODrapkina@gnicpm.ru, SPIN-код: 4456-1297, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4453-8430>