

АТЕРОСКЛЕРОЗ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



В НОМЕРЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Анализ ассоциации вариантов генов аполипопротеинов *APOA2*, *APOA5* и *APOH* с гиперлипидемией
- Ассоциации артериальной гипертензии и тяжести течения новой коронавирусной инфекции

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- Взаимосвязь фибрилляции предсердий с ожирением и хронической сердечной недостаточностью
- Изменения клеток красной крови, связанные с развитием сердечно-сосудистых осложнений, у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19
- Полиморфизм гена аполипопротеина E, желчнокаменная болезнь, сахарный диабет 2 типа и нарушения липидного обмена

ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ

- Рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) 2022 года по ведению пациентов с желудочковыми аритмиями и профилактике внезапной сердечной смерти

ATHEROSCLEROSIS

Том 19 № 1 2023 г. / Volume 19 No. 1 2023

ISSN 2078-256X (Print)
ISSN 2949-3633 (Online)
DOI 10.52727/2078-256X

АТЕРОСКЛЕРОЗ

Научно - практический журнал

2023

Основан в 2004 г.

Том 19

ATHEROSCLEROS

№ 1

«АТЕРОСКЛЕРОЗ»

научно-практический журнал

Основан в 2004 г.

Периодичность: 4 раза в год

УЧРЕДИТЕЛЬ

Федеральное государственное бюджетное
научное учреждение «Федеральный
исследовательский центр Институт
цитологии и генетики Сибирского отделения
Российской академии наук» (ИЦиГ СО РАН)
Адрес: 630090, Россия, Новосибирск,
просп. Академика Лаврентьева, 10

ИЗДАТЕЛЬ

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»
(НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН)

АДРЕС ИЗДАТЕЛЯ И РЕДАКЦИИ:

630089, Россия, г. Новосибирск,
ул. Б. Богаткова, 175/1
НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН
Тел.: (383) 373-09-81
Тел.-факс: (383) 264-25-16
E-mail: atherosclerosis@gmail.com

Основной целью журнала «Атеросклероз»
является обобщение научных и практических
достижений в области изучения атеросклероза
и связанных с ним заболеваний. Научная
концепция издания предполагает публикацию
современных достижений в области диагностики,
лечения и профилактики атеросклероза,
результатов научных исследований, результатов
национальных и международных клинических
исследований. Журнал предназначен
для практических врачей, а также
для ученых-исследователей, работающих
в научно-исследовательских институтах
в России и за рубежом.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой
по надзору в сфере связи, информационных
технологий массовых коммуникаций за серий
ПИ № ФС77-75466 от 5 апреля 2019 г.

Журнал включен в перечень ведущих
рецензируемых научных изданий и журналов,
рекомендуемых ВАК для публикации основных
научных результатов диссертаций на соискание
ученой степени кандидата и доктора наук

Полнотекстовые версии всех номеров размещены
на веб-сайте журнала в разделе архив
(<https://aterosclerosis.elpub.ru/jour/issue/archive>)

Подписаться на журнал можно
по Объединенному каталогу «Пресса России» и
Подписному каталогу «Урал-Пресс» – 11223

Выход в свет 31.03.2023. Формат 60×84/8.

Уч.-изд. л. 6,8. Усл. печ. л. 7,9.

Тираж 50 экз. Заказ № 52. Цена свободная.

Отпечатано в Сибирском отделении РАН.

Адрес типографии: 630090, Новосибирск,

Морской просп., 2

Тел.: (383) 330-84-66. E-mail: e.lyannaya@sb-ras.ru

Главный редактор:

Ю.И. Рагино – чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

Заместитель главного редактора:

В.В. Кухарчук – чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва, РФ)

Ответственный секретарь:

Д.В. Денисова – д.м.н. (Новосибирск, РФ)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

М.И. Воевода – академик РАН, д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

А.Д. Денисенко – д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, РФ)

М.В. Ежов – д.м.н. (Москва, РФ)

В.В. Капиталов – д.м.н., доцент (Кемерово, РФ)

Е.В. Кашишова – д.б.н., доцент (Новосибирск, РФ)

В.Н. Максимов – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

С.К. Малютин – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

Е.Б. Меньшикова – д.м.н. (Новосибирск, РФ)

К.Ю. Николаев – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

С.Н. Покровский – д.б.н., проф. (Москва, РФ)

А.Н. Романова – д.м.н. (Якутск, РФ)

А.Н. Рябиков – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

И.В. Сергиенко – д.м.н., проф. (Москва, РФ)

А.М. Чернявский – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

О.В. Цыганкова – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

Д.А. Яхонтов – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

О.Л. Барбараш – академик РАН, д.м.н., проф. (Кемерово, РФ)

Ю.В. Белов – академик РАН, д.м.н., проф. (Москва, РФ)

С.А. Бойцов – академик РАН, д.м.н., проф. (Москва, РФ)

В.В. Власов – академик РАН, д.х.н., проф. (Новосибирск, РФ)

В.С. Гуревич – д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, РФ)

Р.С. Карпов – академик РАН, д.м.н., проф. (Томск, РФ)

А.В. Кочетов – академик РАН, д.б.н., проф. (Новосибирск, РФ)

С.В. Попов – академик РАН, д.м.н., проф. (Томск, РФ)

В.П. Пузырев – академик РАН, д.м.н., проф. (Томск, РФ)

Г.И. Симонова – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

А.В. Сусеков – д.м.н., проф. (Москва, РФ)

В.А. Ткачук – академик РАН, д.б.н., проф. (Москва, РФ)

С.В. Шалаев – д.м.н., проф. (Тюмень, РФ)

Е.В. Шляхто – академик РАН, д.м.н., проф.

(Санкт-Петербург, РФ)

К.Б. Абзалиев – д.м.н., проф. (Алматы, Казахстан)

Ж.И. Ашимов – д.м.н. (Бишкек, Киргизия)

М. Бобак – проф. (Лондон, Великобритания)

Э.Д. Джишамбаев – д.м.н. (Бишкек, Киргизия)

А. Катапано – проф. (Милан, Италия)

К. Кууласмаа – проф. (Хельсинки, Финляндия)

М. Мармот – проф. (Лондон, Великобритания)

Э.М. Миррахимов – д.м.н., проф. (Бишкек, Киргизия)

П. Пушка – проф. (Хельсинки, Финляндия)

Я. Стассен – проф. (Лювен, Бельгия)

В.Л. Фейгин – д.м.н., проф. (Окленд, Новая Зеландия)

М.Дж. Чепмен – проф. (Париж, Франция)

“ATEROSCLEROZ”

Peer-reviewed journal

Established in 2004

Published: quarterly

FOUNDER

The Federal State Budgetary Institution of Science
Federal Research Center Institute of Cytology
and Genetics, Siberian Branch of the Russian
Academy of Sciences (ICG SB RAS)

Address: 10, Academician Lavrentiev av.,
Novosibirsk, 630090, Russia

PUBLISHER

The Research Institute of Internal and Preventive
Medicine – Branch of the Federal State
Budgetary Institution of Science Federal Research
Center Institute of Cytology and Genetics,
Siberian Branch of the Russian Academy
of Sciences (IIPM – Branch of ICG SB RAS)

ADDRESS:

175/1, Boris Bogatkov str.,
Novosibirsk, 630089, Russia

Tel.: +7 (383) 373-09-81

Fax: +7 (383) 264-25-16

E-mail: ateroscleroz@gmail.com

The main goal of the journal “Atheroscleroz”
is to summarize scientific and practical
achievements in the study of atherosclerosis
and related diseases. The scientific concept
of the journal involves the publication
of modern achievements in the diagnosis,
treatment and prevention of atherosclerosis,
the results of national and international clinical
and epidemiological studies. Journal “Atheroscleroz”
is intended for practicing physicians – internists,
cardiologists, lipidologists and others, as well
as for scientists working at research institutes
in Russia and abroad.

This periodical has been registered with Federal
Service for Supervision in the Sphere of Telecom,
Information Technologies and Mass
Communications (PI No. FC77-75466 issued
of April 5, 2019)

The journal is recommended by the Russian
Highest Certifying Commission for publication
of the results of degree theses

Complete versions of all issues are published
in the archive on the journal's official web-site
(<https://ateroscleroz.elpub.ru/jour/issue/archive>)

For subscription: «Press of Russia»,
«Ural-Press» – 11223

Publication: 31.03.2023. Size 60×84 1/8. Conditionally
Printed Sheet 6.8. Registration Sheet 7.9.
Circulation of 50. Order No. 52. Free Price.

Printed in the Siberian Branch
of the Russian Academy of Sciences.

Address: 2, Morskoy prosp., Novosibirsk, 630090,
Russia

Tel.: +7 (383) 330-84-66. E-mail: e.lyannaya@sb-ras.ru

Editor-in-chief:

Yu.I. Ragino – RAS cor. member, Dr. of Med. Sci., Prof.
(Novosibirsk, Russia)

Deputy editor-in-chief:

V.V. Kukharchuk – RAS cor. member, Dr. of Med. Sci., Prof.
(Moscow, Russia)

Executive secretary:

D.V. Denisova – Dr. of Med. Sci. (Novosibirsk, Russia)

EDITORIAL BOARD

M.I. Voevoda – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof.
(Novosibirsk, Russia)

A.D. Denisenko – Dr. of Med. Sci., Prof. (St. Petersburg, Russia)

M.V. Ezhov – Dr. of Med. Sci. (Moscow, Russia)

V.V. Kashtalov – Dr. of Med. Sci., assistant prof. (Kemerovo, Russia)

E.V. Kashtanova – Dr. of Biol. Sci., assistant prof. (Novosibirsk, Russia)

V.N. Maximov – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, Russia)

S.K. Malyutina – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, Russia)

E.B. Menshchikova – Dr. of Med. Sci. (Novosibirsk, Russia)

K.Yu. Nikolaev – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, Russia)

S.N. Pokrovskiy – Dr. of Biol. Sci., Prof. (Moscow, Russia)

A.N. Romanova – Dr. of Med. Sci. (Yakutsk, Russia)

A.N. Ryabikov – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, Russia)

I.V. Sergienko – Dr. of Med. Sci., Prof. (Moscow, Russia)

A.M. Chernyavskiy – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, Russia)

O.V. Tsygankova – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, Russia)

D.A. Yakhontov – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

O.L. Barbarash – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof.
(Kemerovo, Russia)

Yu.V. Belov – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof.
(Moscow, Russia)

S.A. Boytsov – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof.
(Moscow, Russia)

V.V. Vlasov – RAS academician, Dr. of Chem. Sci., Prof.
(Novosibirsk, Russia)

V.S. Gurevich – Dr. of Med. Sci., Prof. (St. Petersburg, Russia)

R.S. Karpov – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof.
(Tomsk, Russia)

A.V. Kochetov – RAS academician, Dr. of Biol. Sci., Prof.
(Novosibirsk, Russia)

S.V. Popov – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof.
(Tomsk, Russia)

V.P. Puzyrev – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof.
(Tomsk, Russia)

G.I. Simonova – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, Russia)

A.V. Susekov – Dr. of Med. Sci., Prof. (Moscow, Russia)

V.A. Tkachuk – RAS academician, Dr. of Biol. Sci., Prof.
(Moscow, Russia)

S.V. Shalaev – Dr. of Med. Sci., Prof. (Tyumen, Russia)

E.V. Shlyakhto – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof.
(St. Petersburg, Russia)

K.B. Abzaliev – Dr. of Med. Sci., Prof. (Almaty, Kazakhstan)

Zh.I. Ashimov – Dr. of Med. Sci. (Bishkek, Kyrgyzstan)

M. Bobak – Prof. (London, United Kingdom)

E.Dzh. Dzhashimbaev – Dr. of Med. Sci. (Bishkek, Kyrgyzstan)

A. Catapano – Prof. (Milan, Italy)

K. Kuulasmaa – Prof. (Helsinki, Finland)

M. Marmot – Prof. (London, United Kingdom)

E.M. Mirzakhimov – Dr. of Med. Sci., Prof. (Bishkek, Kyrgyzstan)

P. Puska – Prof. (Helsinki, Finland)

J. Staessen – Prof. (Leuven, Belgium)

V.L. Feigin – MD, Prof. (Auckland, New Zealand)

M.J. Chapman – Prof. (Paris, France)

АТЕРОСКЛЕРОЗ

Основан в 2004 г.

Выходит 4 раза в год

2023

Научно-практический журнал

Том 19, № 1

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Михайлова С.В., Иванощук Д.Е., Широкова Н.С., Орлов П.С., Бейрктар А., Шахтштейнер Е.В.
Анализ ассоциации вариантов генов аполипопротеинов *APOA2*, *APOA5* и *APOH*
с гиперлипидемией 6
- Тузовская О.В., Евдокимова Н.Е., Гарбузова Е.В., Худякова А.Д., Логвиненко И.И.
Ассоциации артериальной гипертензии и тяжести течения новой коронавирусной инфекции 19

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- Шаронин А.Д., Ложкина Н.Г.
Взаимосвязь фибрилляции предсердий с ожирением и хронической сердечной
недостаточностью 28
- Кручинина М.В., Громов А.А., Логвиненко И.И., Кручинина Э.В.
Изменения клеток красной крови, связанные с развитием сердечно-сосудистых осложнений,
у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 35
- Григорьева И.Н., Нотова Т.Е.
Полиморфизм гена аполипопротеина Е, желчнокаменная болезнь,
сахарный диабет 2 типа и нарушения липидного обмена 47

ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ

- Рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) 2022 года по ведению пациентов
с желудочковыми аритмиями и профилактике внезапной сердечной смерти 57

ATEROSCLEROZ

Since 2004

Quarterly

2023

Research and Practical Journal

Volume 19, No. 1

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

- Mikhailova S.V., Ivanoshchuk D.E., Shirokova N.S., Orlov P.S., Bairqdar A., Shachtshneider E.V.**
Analysis of association of apolipoprotein genes *APOA2*, *APOA5* and *APOH* variants
with hyperlipidemia 6
- Tuzovskaia O.V., Evdokimova N.E., Garbuzova E.V., Khudiakova A.D., Logvinenko I.I.**
Associations of arterial hypertension and the severity of the course of a new coronavirus infection 19

REVIEWS

- Sharonin A.D., Lozhkina N.G.**
Relationship of atrial fibrillation with obesity and chronic heart failure 28
- Kruchinina M.V., Gromov A.A., Logvinenko I.I., Kruchinina E.V.**
Changes in red blood cells associated with the development of cardiovascular complications
in patients with COVID-19 coronavirus infection 35
- Grigor'eva I.N., Notova T.E.**
Apolipoprotein E gene polymorphism, gallstone disease, diabetes 2 type
and lipid metabolism disorders 47

INFORMATION MATERIALS

- 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias
and the prevention of sudden cardiac death 57

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ / ORIGINAL ARTICLES

DOI 10.52727/2078-256X-2023-19-1-6-18

**Анализ ассоциации вариантов генов аполипопротеинов
APOA2, APOA5 и APOH с гиперлипидемией****С.В. Михайлова¹, Д.Е. Иванощук^{1, 2}, Н.С. Широкова³, П.С. Орлов^{1, 2},
А. Бейркдар^{1, 3}, Е.В. Шахтшнейдер^{1, 2}**

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения Российской академии наук»
630090, Россия, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 10

² 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»
630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»
630090, Россия, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 1

Аннотация

Гиперлипидемия – одно из самых распространенных нарушений метаболизма у человека, в случае несвоевременной диагностики и отсутствия терапии приводящее к развитию атеросклероза. Известно, что нарушения обмена липидов могут быть связаны не только с образом жизни, но и с генетической предрасположенностью. Однако даже у пациентов с клинически подтвержденной семейной гиперхолестеринемией ее генетическая причина остается неизвестной в 30 % случаев. Поиск генетических вариантов, ассоциированных с гиперлипидемиями, является перспективным направлением развития диагностики и методов персонализированной медицины. Цель исследования – оценка ассоциации полиморфных сайтов rs3813627, rs3135506 и rs3785617 генов аполипопротеинов APOA2, APOA5 и APOH соответственно с показателями липидного обмена и индексом атерогенности в популяции г. Новосибирска. **Материал и методы.** Проведено генотипирование методом ПЦР с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов ДНК по полиморфным сайтам rs3813627, rs3135506 и rs3785617 у 522 человек из случайной выборки 9360 человек населения г. Новосибирска и у 266 человек из этой же основной выборки с уровнем общего холестерина более 300 мг/дл. Выполнен однофакторный дисперсионный анализ ассоциации генетических вариантов с уровнем липидов крови и индексом атерогенности. **Результаты.** Частоты аллелей всех изученных полиморфных сайтов в популяционной выборке г. Новосибирска отличались от выявленных ранее в Европейских популяциях. Обнаружено увеличение концентрации общего холестерина в ряду генотипов AA – AG – GG по rs3785617 гена APOH ($p = 0,02$). Частота генотипа CC rs3135506 гена APOA5 в выборке населения с содержанием общего холестерина, превышающим 300 мг/дл, была меньше ($p = 0,038$, отношение шансов 0,66, 95%-й доверительный интервал 0,46–0,97), чем в контрольной группе. Для rs3813627 различий в частотах генотипов между выборками, а также в показателях липидного обмена у носителей разных генотипов не выявлено. **Заключение.** Варианты rs3135506 и rs3785617 могут модифицировать фенотип гиперлипидемии у европеоидного населения Западной Сибири.

Ключевые слова: гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, атеросклероз, триглицериды, холестерин, ген APOA2, ген APOA5, ген APOH.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Михайлова С.В. — вклад в дизайн исследования, анализ данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание; Иваношук Д.Е. — вклад в дизайн исследования, анализ данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание; Широкова Н.С. — вклад в дизайн исследования, анализ данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание; Орлов П.С. — анализ данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание; Бейрқдар А. — анализ данных, полная ответственность за содержание; Шахтшнейдер Е.В. — вклад в дизайн исследования, анализ данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке государственного бюджетного проекта FWNR-2022-0021.

Автор для переписки: Иваношук Д.Е., e-mail: dinara2084@mail.ru

Для цитирования: Михайлова С.В., Иваношук Д.Е., Широкова Н.С., Орлов П.С., Бейрқдар А., Шахтшнейдер Е.В. Анализ ассоциации вариантов генов аполипопротеинов *APOA2*, *APOA5* и *APOH* с гиперлипидемией. *Атеросклероз*, 2023; 19 (1): 6–18. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-1-6-18

Analysis of association of apolipoprotein genes *APOA2*, *APOA5* and *APOH* variants with hyperlipidemia

S.V. Mikhailova¹, D.E. Ivanoshchuk^{1, 2}, N.S. Shirokova³, P.S. Orlov^{1, 2},
A. Bairqdar^{1, 3}, E.V. Shachtshneider^{1, 2}

¹ Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch
of the Russian Academy of Sciences

10, Academician Lavrentiev av., Novosibirsk, 630090, Russia

² Research Institute of Internal and Preventive Medicine —
Branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch
of the Russian Academy of Sciences

175/1, Boris Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russia

³ Novosibirsk State University
1, Pirogov str., Novosibirsk, 630090, Russia

Abstract

Hyperlipidemia is one of the most common metabolic disorders in humans, leading to the atherosclerosis. It is known that lipid metabolism disorders can be associated with genetic predisposition. However, even in patients with clinically confirmed familial hypercholesterolemia, its genetic cause remains unknown in 30 % of cases. The search for genetic variants associated with primary hyperlipidemias is a promising direction in the development of diagnostics and personalized medicine. Aim of the study was to assess the association of polymorphic sites rs3813627, rs135506 and rs3785617 of the apolipoprotein genes *APOA2*, *APOA5* and *APOH*, respectively, with lipid metabolism and atherogenic index in the population of Novosibirsk. **Material and methods.** Genotyping by polymerase chain reaction followed by analysis of restriction fragment length polymorphism at the rs3813627, rs135506 and rs3785617 of the *APOA2*, *APOA5* and *APOH* genes, respectively, was carried out in 522 people from 9360 a random population sample of Novosibirsk and in 266 people from the same sample with a total cholesterol content more than 300 mg/dl. A one-way ANOVA of the association of genetic variants with serum lipid levels and atherogenicity index was performed. **Results.** The allele frequencies of all studied polymorphic sites in the Novosibirsk population differed from those previously identified among Europeans. A significant increase ($p = 0.02$) in average total cholesterol content in AA – AG – GG genotype series for rs3785617 of the *APOH* was revealed. The frequency of the CC genotype for the rs135506 of the *APOA5* in the group with total cholesterol concentration exceeding 300 mg/dl was lower compared to the control group ($p = 0.038$, odds ratio 0.66, 95 % confidence interval 0.46–0.97). For rs3813627, there were no differences in genotype frequencies and in lipid metabolism. **Conclusions.** The rs135506 and rs3785617 can modify the hyperlipidemia phenotype among the Caucasoid population of Western Siberia.

Keywords: hyperlipidemia, hypercholesterolemia, atherosclerosis, triglycerides, cholesterol, *APOA2* gene, *APOA5* gene, *APOH* gene.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Contribution of the authors. Svetlana V. Mikhailova – contribution to the design of the study, data analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content; Dinara E. Ivanoshchuk – contribution to the design of the study, data analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content; Nina S. Shirokova – contribution to the design of the study, data analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content; Pavel S. Orlov – data analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content; Ahmad Bairqdar – data analysis, fully responsible for the content; Elena V. Shakhshneider – contribution to the design of the study, data analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content.

Funding. This study was supported by Russian State Budget program FWNR-2022-0021.

Correspondence: Ivanoshchuk D.E., e-mail: dinara2084@mail.ru

Citation: Mikhailova S.V., Ivanoshchuk D.E., Shirokova N.S., Orlov P.S., Bairqdar A., Shakhshneider E.V. Analysis of association of apolipoprotein genes *APOA2*, *APOA5* and *APOH* variants with hyperlipidemia. *Atherosclerosis*, 2023; 19 (1): 6–18. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-1-6-18

Введение

Гиперлипидемия – одно из наиболее часто встречающихся нарушений метаболизма у человека, которое выражается в повышении уровня липидов и/или липопротеинов в плазме крови. Семейная гиперхолестеринемия (СГХС), одна из форм первичной гиперлипидемии, является распространенным моногенным заболеванием с преимущественно аутосомно-доминантным наследованием. По некоторым данным в мире более 15 млн человек имеют клиническую картину СГХС, но выявлено только 10 % из них, адекватное лечение проводится лишь у 5 % [1, 2]. Известно, что мутации в генах *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* служат наиболее частой причиной развития аутосомно-доминантной формы СГХС, мутации гена *LDLRAP1* обуславливают аутосомно-рецессивную форму СГХС. Еще несколько генов (*CYP7A1*, *LIPA*, *ABCG5*, *ABCG8*, *PNPLA5*) включены в анализ предрасположенности к СГХС недавно [3]. Генетический скрининг рекомендован для выявления пациентов с СГХС, в том числе и до развития клинических проявлений заболевания [4]. Однако даже у лиц с клинически подтвержденной СГХС генетическая причина заболевания остается неизвестной в 30 % случаев [5, 6]. Генетика полигенных форм гиперлипидемии изучена в еще меньшей степени, многие выявленные ассоциации имеют этнотерриториальную специфичность в связи с различиями как условий жизни и пищевых привычек населения, так и генетического и эпигенетического «фона» [7, 8]. Для 32 % пациентов европейского происхождения с тяжелой гипертриглицеридемией показано повышенное количество распространенных генетических вариантов, ассоциированных с дислипидемией, и

только 1,1 % являются гомозиготами или компаунд-гетерозиготами по редким вариантам, для 46,3 % пациентов характерна полигенная форма этого заболевания [9]. Это свидетельствует о необходимости анализа аллелей риска, определяющих даже относительно небольшое изменение отношения шансов (ОШ) в развитии дислипидемий, но дающих кумулятивный эффект совместно с факторами внешней среды [10].

Аполипопротеины – гетерогенная группа белков, связанных с липидами в плазме крови. Их основная функция – регуляция транспорта холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ), поэтому именно их генам уделяется основное внимание при поиске генетических вариантов, предрасполагающих к нарушению метаболизма липидов. Показаны ассоциации генов аполипопротеинов *APOA1*, *APOA2*, *APOA3*, *APOA4*, *APOA5*, *APOB*, *APOC3*, *APOC4*, *APOE* и *APOI1* с гиперлипидемиями [11–13]. Аполипопротеины апо А2, апо А5 и апо Н (также известный как β-2 гликопротеин I, β2ГПИ) входят в состав хиломикрон, липопротеинов низкой (ЛПНП), очень низкой (ЛПОНП) и высокой (ЛПВП) плотности [14].

Белок апо А2 является одним из основных структурных белков частиц ЛПВП, занимая по распространенности второе место после апо А1. Он регулирует стабильность и размер ЛПВП и способствует переносу ХС через мембраны клеток [15]. Считается, что апо А2 служит конкурентным антагонистом апо А1 и, таким образом, модулирует функции лецитин-холестерол-ацилтрансферазы и липазы [16]. Показано, что белок апо А2 претерпевает посттрансляционные модификации, выявлено 9 различных его протеоформ, 6 из них – димеры, различающиеся длиной С-концов, и 3 – мономеры. Некоторые из

этих вариантов в смешанной выборке молодых американцев африканского и европейского происхождения ассоциированы с уровнем холестерина ЛПВП и показателями ожирения. Димеры однократно укороченных цепей апо А2 показали наибольшую ассоциацию с содержанием ХС ЛПВП и эфлюксом ЛПВП [17]. Показано, что окисление ЛПВП при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) приводит к образованию в них гетеродимера апо А1/апо А2. Такие частицы снижают миграцию эндотелиальных клеток, необходимую для заживления сосудов, и, как предполагают, играют ключевую роль в развитии ССЗ [18].

Кодирующий апо А2 ген *APOA2* находится в кластере *APOE-APOC1-APOC4-APOC2*. Однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) rs3813627 (с.-1730G>T) лежит в промоторе *APOA2* и перекрывает мотивы нескольких связанных транскрипционных факторов [17], он ассоциирован с уменьшением концентрации ЛПВП и апо А1 в плазме только у пациентов с избыточным весом, гомозиготный генотип ТТ rs3813627 гена *APOA2* связан с более низким уровнем ЛПВП [17]. Предполагается, что этот ОНП связан с повышенным риском ИБС, метаболического синдрома и дислипидемии [19, 20].

Циркулирующий в крови апо А5 способствует связыванию рецепторов ХС ЛПНП и гепарансульфатпротеогликанов на поверхности гепатоцитов, что приводит к выведению липопротеиновых частиц из кровотока [21]. Также апо А5 влияет на гомеостаз ТГ в крови и на их запасы в гепатоцитах и адипоцитах [22–24]. Известно, что кодирующий его ген находится в кластере *APOA1/C3/A4/A5-ZPR1-BUD13*, для которого в зависимости от пола исследуемых показана ассоциация с разными формами первичной дислипидемии [25]. Гомозиготная делеция гена *APOA5* приводит к тяжелой гипертриглицеридемии [26]. В ходе полногеномного поиска ассоциаций в корейской популяционной когорте показано, что ген *APOA5* связан с метаболически нездоровыми фенотипами среди людей как с нормальным весом, так и с ожирением [27]. С использованием данных 309 780 участников европейского происхождения из Британского биобанка показано, что более низкий уровень ТГ, обусловленный генетической изменчивостью в *APOA5*, ассоциирован со снижением риска ишемической болезни сердца (ИБС) и благоприятным липопротеиновым профилем. Это позволяет предположить, что апо А5 может быть новой терапевтической мишенью для предотвращения ИБС [28]. Описано более 40 полиморфных вариантов гена *APOA5*, влияющих на концентрацию ТГ в крови [29]. ОНП rs3135506 гена *APOA5*

с частотой минорного аллеля, варьирующей от 0,00084 до 0,29 в зависимости от популяции, находится в 3-м экзоне этого гена (с.56C>G) и приводит к замене серина на триптофан в положении 19 (p.Ser19Trp) в сигнальном пептиде белка. Показана ассоциация минорного аллеля rs3135506 с повышенным уровнем ТГ, увеличением риска развития ИБС, инфаркта миокарда и инсульта в связи с окклюзией сосудов атеросклеротическими бляшками [30, 31]. Сочетание rs3135506 с редкими патогенными вариантами в других генах обмена липидов является наиболее частым генотипом у пациентов с синдромом многофакторной хиломикронемии [32].

β2ГПІ участвует в регуляции системы комплемента, в частности, посредством усиления деградации фактора свертывания крови С3 [33]. Повышенный уровень β2ГПІ в плазме коррелирует с факторами риска развития метаболического синдрома, сахарного диабета 2 типа, неалкогольной жировой болезни печени и ССЗ [34, 35]. Показано, что ген *APOH* ассоциирован с быстрым развитием атеросклероза и окислительным стрессом, при этом восстановленная форма β2ГПІ защищает эндотелиальные клетки от вызванного им повреждения [36]. β2ГПІ активно связывается с окисленными формами ХС ЛПНП, которые играют существенную роль в развитии атеросклероза, способствуя превращению макрофагов в пенистые клетки. Циркулирующие комплексы окисленных ХС ЛПНП и β2ГПІ запускают воспалительные и иммунные события, сопровождающиеся эндотелиальной дисфункцией и секрецией провоспалительных цитокинов, и способствуют раннему атерогенезу [37–39].

Для большого числа однонуклеотидных полиморфизмов гена *APOH* показана ассоциация с уровнем ОХС, ХС ЛПНП, тромбозом и концентрацией других аполипопротеинов в крови, но большинство выявленных ассоциаций расо-, этно- и гендерноспецифичны. Малоизученный ОНП rs3785617 расположен в области 4-го интрона этого гена (с.6482A>G) [40]. В результате таргетного секвенирования гена *APOH* показана ассоциация данного полиморфизма с повышением содержания ОХС и ХС ЛПНП [36].

Таким образом, показано, что некоторые варианты генов *APOA2*, *APOA5* и *APOH* ассоциированы с изменениями липидного профиля, однако имеющиеся данные противоречивы и зависят от расовой принадлежности обследуемых, кроме этого не известна распространенность вариантов этих генов среди пациентов с гиперлипидемией в российской популяции. Целью данного исследования являлось изучение ассоциации распространенных полиморфных вариантов

rs3813627 гена *APOA2*, rs3135506 гена *APOA5* и rs3785617 гена *APOH* с гиперлипидемией у европеоидного населения Западной Сибири.

Материал и методы

Исследование одобрено этическим комитетом НИИ терапии и профилактической медицины – филиала Института цитологии и генетики СО РАН (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия), протокол № 7 от 22.06.2008. Письменное информированное согласие на участие в нем и обследование получено от каждого пациента.

Набор материала проводился в НИИТПМ – филиале ИЦиГ СО РАН. Выборка из популяции взрослого населения г. Новосибирска (Западная Сибирь, Россия) сформирована на базе одномоментного эпидемиологического обследования взрослого населения в двух административных районах г. Новосибирска, которое выполнено в рамках Международного многоцентрового проекта HAPIEE – «Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе» (головной центр в Лондоне, Великобритания; принципиальные исследователи в Новосибирске, Россия – академик РАН, профессор, д-р мед. наук Ю.П. Никитин и профессор, д-р мед. наук С.К. Малютина) [41]. Состав жителей обследованных районов типичен для г. Новосибирска и на 95 % представлен европеоидами. В каждом из выбранных районов города с помощью таблицы случайных чисел сформирована репрезентативная выборка населения 45–69 лет – 9600 человек. Во время скрининга проводился анализ антропометрических данных

и забор крови для биохимических анализов и выделения ДНК.

Для молекулярно-генетического исследования из основной выборки методом случайных чисел отобрано 266 человек (3 % обследованных) с уровнем ОХС более 300 мг/дл (средний возраст 58 лет, 44,6 % мужчин). Популяционная группа сравнения составила 552 человека (6 % обследованных, средний возраст 57 лет, 39,9 % мужчин), отобранного методом случайных чисел из основной выборки, средний уровень ОХС в данной группе 240 мг/дл. Геномная ДНК для исследования выделена из венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции [42]. Генотипирование по полиморфизмам rs3813627 гена *APOA2*, rs3135506 гена *APOA5* и rs3785617 гена *APOH* выполнено методом ПЦР с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов ДНК. Условия проведения ПЦР и рестрикционного анализа rs3813627, rs3135506 и rs3785617 приведены в табл. 1.

Тест на соответствие частот генотипов равновесию Харди – Вайнберга проводили с помощью метода χ^2 . В качестве фиксированного фактора для дисперсионного анализа выбран генотип, в качестве ковариат – пол, индекс массы тела и возраст, зависимые переменные – содержание ОХС, ХС ЛПВП, ТГ, ХС ЛПНП и индекс атерогенности (ИА). ИА рассчитывался как отношение разности содержания ОХС и ХС ЛПВП к уровню ХС ЛПВП (ИА = (ОХС – ХС ЛПВП) / ХС ЛПВП). Все зависимые переменные были проверены на нормальность распределения с помощью теста Колмогорова – Смирнова. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 1

Условия проведения ПЦР и рестрикционного анализа

Table 1

PCR and restriction analysis conditions

Ген, ОНП / Gene, rs	Праймер / Primers	Т отжига праймеров, °C / Annealing temperature, °C	Длина ПЦР-продукта / PCR product length	Эндонуклеаза рестрикции / Restriction endonuclease	Длина рестрикционного фрагмента, пн / Restriction fragments length
<i>APOA2</i> , rs3813627	5'-GGTGGCAGAAAGAACGATTATG-3' 5'-TGTTTCAGCGAATAGTTCTGCTC-3'	55	287	TaqI	CC: 193, 70, 24 CA: 193, 94, 70, 24 AA: 193, 94
<i>APOA5</i> , rs3135506	5'-AGCATGGCTGCCGTGC-3' 5'-TTCCGTGCCTGGGTGGTC-3'	63	183	TaqI	CC: 164, 19 CG: 183, 164, 19 GG: 183
<i>APOH</i> , rs3785617	5'-CTTTGCCTTCAGAGAGTAAGCC-3' 5'-TTGCTTTTGCTAAAGACAGGC-3'	60	316	Hae III	AA: 249, 67 AG: 249, 67, 47, 20 GG: 249, 47, 20

Результаты

Равновесие Харди – Вайнберга соблюдалось в случайной популяционной выборке для всех исследованных аллелей ($\chi^2 = 0,005$ для rs3813627, $\chi^2 = 3,53$ для rs3135506, $\chi^2 = 0,53$ для rs3785617). Результаты сравнения частот генотипов и аллелей по вариантам rs3813627, rs3135506 и rs3785617 представлены в табл. 2. Частоты аллелей в случайной выборке населения г. Новосибирска отличались от представленных в базе данных gnomAD (<https://gnomad.broadinstitute.org/>) для европейцев не финно-угорского происхождения: для минорных аллелей rs3813627 и rs3785617 они были статистически значимо меньше ($p = 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно), а для rs3135506 – больше ($p = 0,007$) в российской выборке.

В группе с повышенным содержанием ОХС по сравнению с контрольной группой жителей г. Новосибирска частота генотипа CC rs3135506 гена *APOA5* была ниже, $p = 0,038$, ОШ = 0,66, 95 % ДИ 0,46–0,97, а частота аллеля G – выше, $p = 0,002$, ОШ = 1,86, 95 % ДИ 1,33–2,61 (см. табл. 2). Частота минорного аллеля G по ОНП rs3785617 гена *APOH* в выборках была одинаковой, однако частоты генотипов AG и GG в группе с повышенным ОХС по этому ОНП отличались от популяционной выборки разнонаправленно – AG и AA + GG: $p = 0,028$, ОШ = 1,41, 95 % ДИ 1,04–1,89; GG и AA + GA: $p = 0,007$, ОШ = 0,44, 95 % ДИ 0,24–0,8 (см. табл. 2). Статистически значимых различий в частоте полиморфизма rs3813627 гена *APOA2* между контрольной группой и группой с повышенным содержанием ОХС не обнаружено.

Таблица 2

Частоты генотипов и аллелей изученных полиморфизмов генов *APOA2*, *APOA5* и *APOH*

Table 2

Genotype frequencies for the polymorphisms of the *APOA2*, *APOA5* and *APOH* genes

Генотип, минорный аллель / Genotype, minor allele	ОХС > 300 мг/дл / TC > 300 mg/dl		Популяция / Population		p	ОШ (95 % ДИ) / OR (95 % CI)
	n	q	n	q		
rs3813627, APOA2						
CC	122	0,52	227	0,49	0,423	1,14 (0,83–1,57)
CA	95	0,41	195	0,42	0,745	0,94 (0,69–1,30)
AA	16	0,07	41	0,09	0,464	0,76 (0,42–1,38)
A	0,273		0,299		0,317	0,88 (0,69–1,12)
Европейцы, gnomAD / Non-finnish Europeans, gnomAD			0,337			
rs3135506, APOA5						
CC	206	0,77	393	0,84	0,038*	0,66 (0,46–0,97)
CG	45	0,17	76	0,16	0,836	1,05 (0,70–1,58)
GG	15	0,06	0	0	–	–
G	0,141		0,081		0,002*	1,86 (1,33–2,61)
Европейцы, gnomAD / Non-finnish Europeans, gnomAD			0,064			
rs3785617, APOH						
AA	113	0,43	253	0,46	0,546	0,91 (0,68–1,22)
AG	133	0,51	236	0,43	0,028*	1,40 (1,04–1,89)
GG	14	0,05	63	0,11	0,007*	0,44 (0,24–0,8)
G	0,302		0,328		0,495	0,92 (0,73–1,15)
Европейцы, gnomAD / Non-finnish Europeans, gnomAD			0,372			

Примечание. *n* – число носителей; *q* – частота генотипа; *p* – уровень значимости различий между группами (* – $p < 0,05$); ОШ – отношение шансов; 95 % ДИ – 95%-й доверительный интервал.

Note. *n* – number of carriers; *q* – genotype frequency; TC – total serum cholesterol; *p* – significance level of differences between groups (* – $p < 0.05$); OR – odds ratio; 95 % CI – 95 % confidence interval.

Далее в исследовавшихся нами выборках был выполнен анализ ассоциации генотипов rs3813627 гена *APOA2*, rs3135506 гена *APOA5* и rs3785617 гена *APOH* с содержанием липидов крови (ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ТГ) и ИА. Для rs3135506 гена *APOA5* и rs3813627

гена *APOA2* статистически значимых ассоциаций не выявлено (табл. 3, 4). Обнаружено увеличение ($p = 0,02$) содержания ОХС в ряду генотипов AA – AG – GG rs3785617 в выборке с повышенным уровнем холестерина (табл. 5).

Таблица 3

Уровень ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ТГ крови (мг/дл) и ИА для генотипов rs3135506 гена *APOA5*

Table 3

Total cholesterol, HDL-C, LDL-C, TG content (mg/dl) and the atherogenic coefficient for the genotypes of the rs3135506 polymorphism of the *APOA5* gene

Генотип / Genotype	Содержание ОХС / TC content	Содержание ХС ЛПВП / HDL-C content	Содержание ТГ / TG content	Содержание ХС ЛПНП / LDL-C content	Индекс атерогенности / Atherogenic coefficient
Популяционная выборка / Population sampling					
CC	239,5 ± 45,3	59,7 ± 12,9	129,9 ± 69,7	121,4 ± 41,2	3,2 ± 1,1
CG	237,9 ± 47,1	58,1 ± 11,8	120,6 ± 48,8	125,6 ± 38,7	3,2 ± 1,0
<i>p</i>	0,665	0,139	0,888	0,306	0,224
Выборка с повышенным уровнем холестерина / A sample with elevated cholesterol levels					
CC	342,7 ± 59,8	63,7 ± 18,5	203,3 ± 118,8	187,6 ± 57,4	4,8 ± 2,0
CG	356,7 ± 51,1	59,1 ± 13,5	231,3 ± 170,0	193,5 ± 73,2	5,4 ± 2,1
GG	376,4 ± 71,0	69,6 ± 13,1	222,6 ± 131,5	198,6 ± 39,1	4,7 ± 2,1
<i>p</i>	0,095	0,066	0,318	0,790	0,082

Примечание. *p* – уровень статистической значимости фактора в общей одномерной линейной модели.

Note. *p* – level of statistical significance of a factor in the general one-dimensional linear model.

Таблица 4

Уровень ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ТГ крови (мг/дл) и ИА для генотипов rs3813627 гена *APOA2*

Table 4

Total cholesterol, HDL-C, LDL-C, TG content (mg/dl) and the atherogenic coefficient for the genotypes of the rs3813627 of the *APOA2* gene

Генотип / Genotype	ОХС, мг/дл / TC mg/dl	ХС ЛПВП, мг/дл / HDL-C, mg/dl	ТГ, мг/дл / TG, mg/dl	ХС ЛПНП, мг/дл / LDL-C, mg/dl	Индекс атерогенности / Atherogenic coefficient
Популяционная выборка / Population sampling					
CC	236,1 ± 39,0	58,4 ± 14,0	137 ± 37,9	116 ± 37,9	3,2 ± 1,1
CA	241,8 ± 44,2	59,6 ± 14,2	132,1 ± 60,6	122,8 ± 38,5	3,2 ± 1,1
AA	246,2 ± 40,6	62,4 ± 17,4	128 ± 51,6	126,1 ± 38,0	3,1 ± 1,0
<i>p</i>	0,117	0,222	0,668	0,077	0,698
Выборка с повышенным уровнем холестерина / A sample with elevated cholesterol levels					
CC	352,6 ± 70,7	62,1 ± 17,9	229,7 ± 161,4	187,1 ± 71,1	5,1 ± 2,4
CA	347,3 ± 46,9	63,3 ± 17,1	195,7 ± 90,2	194,5 ± 49,8	4,8 ± 1,6
AA	343,2 ± 40,1	68,6 ± 24,5	204,0 ± 97,7	182,6 ± 45,9	4,6 ± 2,1
<i>p</i>	0,581	0,560	0,201	0,503	0,512

Примечание. *p* – уровень статистической значимости фактора в общей одномерной линейной модели.

Note. *p* – level of statistical significance of a factor in the general one-dimensional linear model.

Таблица 5

Уровень ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ТГ крови (мг/дл) и ИА для генотипов rs3785617 гена *APOH*

Table 5

Total cholesterol, HDL-C, LDL-C, TG content (mg/dl) and the atherogenic coefficient for the genotypes of the rs3785617 of the the *APOH* gene

Генотип / Genotype	ОХС, мг/дл / TC mg/dl	ХС ЛПВП, мг/дл / HDL-C, mg/dl	ТГ, мг/дл / TG, mg/dl	ХС ЛПНП, мг/дл / LDL-C, mg/dl	Индекс атерогенности / Atherogenic coefficient
Популяционная выборка / Population sampling					
AA	242,4 ± 40,6	59 ± 15,0	135,9 ± 67,6	122,2 ± 38,1	3,3 ± 1,2
AG	240,1 ± 44,0	59,9 ± 14,1	137,2 ± 67,9	118,5 ± 40,5	3,2 ± 1,1
GG	235,1 ± 39,7	60,2 ± 12,5	125,9 ± 58,3	118,3 ± 39,0	3,1 ± 1,0
<i>p</i>	0,370	0,695	0,225	0,511	0,119
Выборка с повышенным уровнем холестерина/ A sample with elevated cholesterol levels					
AA	339,6 ± 48	63 ± 16,9	204,2 ± 123,2	183,4 ± 52,9	4,5 ± 1,8
AG	351,4 ± 68	63,3 ± 18,9	211,2 ± 131,6	193,1 ± 64	5 ± 2,3
GG	365 ± 66,1	60,7 ± 12	214,9 ± 133,7	207,6 ± 33,5	5,1 ± 1,1
<i>p</i>	0,020*	0,843	0,516	0,177	0,203

Примечание. *p* – уровень статистической значимости фактора в общей одномерной линейной модели.Note. *p* – level of statistical significance of a factor in the general one-dimensional linear model.

Обсуждение

При оценке общего риска ССЗ учитывается уровень ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ и ИА. При различных патологических состояниях повышается содержание ОХС и/или холестерина липопротеинов одного или нескольких типов: ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, липопротеинов промежуточной плотности [43–45]. Уровень ТГ является независимым критерием риска ССЗ, часто увеличение их концентрации сочетается с низким уровнем ХС ЛПВП и высоким уровнем ХС ЛПНП [46, 47]. Гипертриглицеридемии с умеренным возрастанием содержания ТГ, как правило, имеют полигенное наследование и распространены существенно шире моногенных тяжелых форм данного состояния [21, 48]. Гиперхолестеринемии, в том числе СГХС, могут сопровождаться гипертриглицеридемиями, при этом патогенные мутации в некоторых генах метаболизма холестерина всегда вызывают подъем уровня ТГ (*LIPA*, *ABCG5* и *ABCG8*), что не характерно для других генов. Мутации в некоторых генах, не способные сами по себе приводить к СГХС, могут модифицировать ее фенотип, усугубив тяжесть клинических проявлений [3], в результате среди пациентов встречаются лица, чей фенотип обусловлен мутациями в более чем одном гене. В связи с этим ведется поиск распространенных вариантов генов, для

которых ранее показана ассоциация с уровнем липопротеинов и ТГ, а также поиск новых генов, определяющих метаболизм липидов. Роль некоторых описанных генетических вариантов до сих пор остается непонятной из-за противоречивых результатов, полученных разными группами исследователей. В данной работе мы оценили частоты распространенных вариантов генов *APOA2*, *APOA5* и *APOH*, для которых ранее показана ассоциация с содержанием ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ТГ, но опубликованные результаты исследований имели различные ограничения (небольшая выборка, только азиатская популяция или группы, отобранные по определенному фенотипическому признаку, например с ожирением).

В результате исследования полиморфизма rs3813627 гена *APOA2* в выборке европеоидного населения Западной Сибири не подтвердились показанные ранее для других европеоидных выборок ассоциации этого генетического варианта с повышенным уровнем ОХС, ХС ЛПНП и уменьшением содержания ХС ЛПВП [49, 50]. Вероятно, фенотипическое проявление вариантов гена *APOA2* зависит от других генетических или ненаследственных факторов. Частота минорного аллеля rs3135506 гена *APOA5* оказалась выше, чем в большинстве ранее исследованных европейских популяций ($p = 0,007$), и подтвердилась показанная ранее ассоциация этого по-

лиморфизма с увеличением концентрации ОХС [51]. Полиморфизм rs3135506 находится в кодирующей области гена и приводит к замене p.Ser19Trp, при этом изменяя последовательность сигнального пептида и снижая скорость выхода белка апо А5 из клетки [52, 53]. Таким образом, вероятно, происходит увеличение количества ЛПОНП в плазме крови, замедляется опосредованный липопротеинлипазой гидролиз ТГ и эндоцитоз липопротеинов гепатоцитами [54–57]. Большое количество полиморфизмов гена *APOA5*, ассоциированных с повышенным уровнем ТГ и имеющих частоты 5–10 % в европеоидных популяциях, подразумевает существенную роль генетического фона, создаваемого этим геном, в проявлении патологического фенотипа семейной гиперхолестеринемии. Помимо этого показано, что в определении уровня ТГ плазмы крови существенны взаимодействия гена *APOA5* с ненаследственными факторами: наличием ожирения, пищевыми привычками и потреблением алкоголя [57].

Самый малоизученный из вышеперечисленных ОНП rs3785617 гена *APOH*, как и было показано ранее, связан с уровнем ОХС, но ассоциация с содержанием ХС ЛПНП в исследованной нами выборке не подтвердилась [36, 58]. Данный полиморфизм находится в интронной области гена *APOH*, противоположные эффекты гомозиготного и гетерозиготного носительства минорного аллеля по этому ОНП на предрасположенность к повышению ОХС свидетельствуют о том, что данный ген влияет на метаболизм холестерина опосредованно. Наблюдаемое для rs3785617 гена *APOH* увеличение концентрации ОХС в ряду генотипов AA – AG – GG по rs3785617 в выборке с повышенным уровнем холестерина при отсутствии разницы в частоте аллеля между случайной популяционной выборкой и выборкой с повышенным ОХС говорит о том, что данный полиморфизм не может сам по себе вызывать гиперхолестеринемия, но в случае ее развития ассоциирован с повышением ОХС. Согласно литературным данным, влияние многих полиморфизмов гена *APOH* на развитие атеросклеротических поражений сосудов связано в большей степени с интенсивностью воспалительных процессов и тромбозом, чем с составом и количеством липопротеинов в плазме крови [59].

Таким образом, показанная в данной работе ассоциация полиморфизма rs3135506 гена *APOA5* с повышенным уровнем ОХС может быть использована для оценки риска развития атеросклероза и ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний.

Заключение

Популяция Западной Сибири отличается от ранее описанных европейских выборок по частотам всех трех изученных вариантов rs3813627, rs3135506 и rs3785617 генов аполипопротеинов *APOA2*, *APOA5* и *APOH* соответственно. ОНП rs3785617 может модифицировать фенотип гиперлипидемии, носительство минорного аллеля G в доминантной модели однофакторного дисперсионного анализа ассоциировано с более высоким содержанием ОХС в популяционной выборке лиц с ОХС > 300 мг/дл. Частота генотипа CC rs3135506 гена *APOA5* в выборке населения г. Новосибирска с концентрацией ОХС, превышающей 300 мг/дл, статистически значимо ниже по сравнению с контрольной группой, что может говорить о протективном эффекте данного варианта против увеличения уровня ОХС. Полиморфизм rs3813627 гена *APOA2* не ассоциирован с исследованными липидными показателями плазмы крови и ИА, а также статистически значимо не различался в популяционной выборке и выборке лиц с повышенным содержанием ОХС.

Список литературы / References

1. Neil H.A., Hammond T., Huxley R., Matthews D.R., Humphries S.E. Extent of underdiagnosis of familial hypercholesterolaemia in routine practice: prospective registry study. *BMJ*, 2000; 321 (7254): 148. doi: 10.1136/bmj.321.7254.148
2. Marks D., Thorogood M., Neil H.A., Humphries S.E. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*, 2003; 168 (1): 1–14. doi: 10.1016/s0021-9150(02)00330-1
3. Mikhailova S., Ivanoshchuk D., Timoshchenko O., Shakhtshneider E. Genes potentially associated with familial hypercholesterolemia. *Biomolecules*, 2019; 9 (12): 807. doi: 10.3390/biom9120807
4. Shakhtshneider E.V., Ivanoshchuk D.E., Makarenkova K.V., Orlov P.S., Timoshchenko O.V., Bazhan S.S., Nikitin Yu.P., Voevoda M.I. Cascade genetic screening in diagnostics of heterozygous familial hypercholesterolemia: clinical case. *Russian Journal of Cardiology*. 2017; (6): 178–179. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2017-6-178-179. [Шахтшнейдер Е.В., Иванощук Д.Е., Макаренко К.В., Орлов П.С., Тимошенко О.В., Бажан С.С. Никитин Ю.П., Воевода М.И. Каскадный генетический скрининг в диагностике гетерозиготной формы семейной гиперхолестеринемии: клинический случай. *Рос. кардиол. журн.*, 2017; (6): 178–179. doi: 10.15829/1560-4071-2017-6-178-179]
5. Watts G.F., Gidding S., Wierzbicki A.S., Toth P.P., Alonso R., Brown W.V., Bruckert E., Defesche J., Lin K.K., Livingston M., Mata P., Parhofer K.G., Raal F.J., Santos R.D., Sijbrands E.J., Simpson W.G., Sullivan D.R., Susekov A.V., Tomlinson B., Wieg-

- man A., Yamashita S., Kastelein J.J. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Int. J. Cardiol.*, 2014; 171 (3): 309–325. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.11.025
6. Humphries S.E., Norbury G., Leigh S., Hadfield S.G., Nair D. What is the clinical utility of DNA testing in patients with familial hypercholesterolaemia? *Curr. Opin. Lipidol.*, 2008; 19 (4): 362–368. doi:10.1097/MOL.0b013e32830636e5
7. Alphonse P.A., Jones P.J. Revisiting Human Cholesterol Synthesis and Absorption: The Reciprocity Paradigm and its Key Regulators. *Lipids*, 2016; 51 (5): 519–536. doi: 10.1007/s11745-015-4096-7
8. Mittelstraß K., Waldenberger M. DNA methylation in human lipid metabolism and related diseases. *Curr. Opin. Lipidol.*, 2018; 29 (2): 116–124. doi: 10.1097/MOL.0000000000000491
9. Dron J.S., Wang J., Cao H., McIntyre A.D., Iacocca M.A., Menard J.R., Movsesyan I., Malloy M.J., Pullinger C.R., Kane J.P., Hegele R.A. Severe hypertriglyceridemia is primarily polygenic. *J. Clin. Lipidol.*, 2019; 13 (1): 80–88. doi: 10.1016/j.jacl.2018.10.006
10. Carrasquilla G.D., Christiansen M.R., Kilpeläinen T.O. The Genetic Basis of Hypertriglyceridemia. *Curr. Atheroscler. Rep.*, 2021; 23 (8): 39. doi: 10.1007/s11883-021-00939-y
11. Fullerton S.M., Buchanan A.V., Sonpar V.A., Taylor S.L., Smith J.D., Carlson C.S., Salomaa V., Stengård J.H., Boerwinkle E., Clark A.G., Nickerson D.A., Weiss K.M. The effects of scale: variation in the APOA1/C3/A4/A5 gene cluster. *Hum. Genet.*, 2004; 115 (1): 36–56. doi: 10.1007/s00439-004-1106-x
12. Dron J.S., Hegele R.A. Genetics of Lipid and Lipoprotein Disorders and Traits. *Curr. Genet. Med. Rep.*, 2016; 4 (3): 130–141. doi: 10.1007/s40142-016-0097-y
13. Li Q., Fan P., Bai H., Liu R., Huang Y., Wang X., Wu H., Liu Y., Liu B. Distribution and effect of apoL-I genotype on plasma lipid and apolipoprotein levels in Chinese normal lipidemic and endogenous hypertriglyceridemic subjects. *Clin. Chim. Acta.*, 2009; 403 (1–2): 152–155. doi: 10.1016/j.cca.2009.02.007
14. Koshechkin V.A., Malyshev P.P., Rozhkova T.A. Practical lipidology with medical genetics methods. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. P. 112. (In Russ.) [Кошечкин В.А., Малышев П.П., Рожкова Т.А. Практическая липидология с методами медицинской генетики. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. С. 112].
15. Boucher J., Ramsamy T.A., Braschi S., Sahoo D., Neville T.A., Sparks D.L. Apolipoprotein A-II regulates HDL stability and affects hepatic lipase association and activity. *J. Lipid. Res.*, 2004; 45 (5): 849–858. doi: 10.1194/jlr.M300431-JLR200
16. Melchior J.T., Street S.E., Andraski A.B., Furtaido J.D., Sacks F.M., Shute R.L., Greve E.L., Swertfeger D.K., Li H., Shah A.S., Lu L.J., Davidson W.S. Apolipoprotein A-II alters the proteome of human lipoproteins and enhances cholesterol efflux from ABCA1. *J. Lipid. Res.*, 2017; 58 (7): 1374–1385. doi: 10.1194/jlr.M075382
17. Boughanem H., Bander-Merchán B., Hernández-Alonso P., Moreno-Morales N., Tinahones F.J., Lozano J., Morcillo S., Macias-Gonzalez M. Association between the APOA2 rs3813627 Single Nucleotide Polymorphism and HDL and APOA1 Levels Through BMI. *Biomedicine*, 2020; 8 (3): 44. doi: 10.3390/biomedicine8030044
18. Kameda T., Horiuchi Y., Shimano S., Yano K., Lai S.J., Ichimura N., Tohda S., Kurihara Y., Tozuka M., Ohkawa R. Effect of myeloperoxidase oxidation and N-homocysteinylolation of high-density lipoprotein on endothelial repair function. *Biol. Chem.*, 2021; 403 (3): 265–277. doi: 10.1515/hsz-2021-0247
19. Karadag M.K., Akbulut M. Low HDL levels as the most common metabolic syndrome risk factor in heart failure. *Int. Heart J.*, 2009; 50 (5): 571–580. doi: 10.1536/ihj.50.571
20. Gordon T., Castelli W.P., Hjortland M.C., Kannel W.B., Dawber T.R. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am. J. Med.*, 1977; 62 (5): 707–714. doi: 10.1016/0002-9343(77)90874-9
21. Guardiola M., Ribalta J. Update on APOA5 Genetics: Toward a Better Understanding of Its Physiological Impact. *Curr. Atheroscler. Rep.*, 2017; 19 (7): 30. doi: 10.1007/s11883-017-0665-y
22. Su X., Kong Y., Peng D.Q. New insights into apolipoprotein A5 in controlling lipoprotein metabolism in obesity and the metabolic syndrome patients. *Lipids Health Dis.*, 2018; 17 (1): 174. Published 2018 Jul 27. doi: 10.1186/s12944-018-0833-2
23. Shu X., Nelbach L., Ryan R.O., Forte T.M. Apolipoprotein A-V associates with intrahepatic lipid droplets and influences triglyceride accumulation. *Biochim. Biophys. Acta*, 2010; 1801 (5): 605–608. doi: 10.1016/j.bbailip.2010.02.004
24. Zheng X.Y., Yu B.L., Xie Y.F., Zhao S.P., Wu C.L. Apolipoprotein A5 regulates intracellular triglyceride metabolism in adipocytes. *Mol. Med. Rep.*, 2017; 16 (5): 6771–6779. doi: 10.3892/mmr.2017.7461
25. Bai W., Kou C., Zhang L., You Y., Yu W., Hua W., Li Y., Yu Y., Zhao T., Wu Y. Functional polymorphisms of the APOA1/C3/A4/A5-ZPR1-BUD13 gene cluster are associated with dyslipidemia in a sex-specific pattern. *PeerJ*, 2019; 6: e6175. doi: 10.7717/peerj.6175
26. Vasiliev P.A., Ivanova O.N., Semenova N.A., Strokova T.V., Taran N.N., Chubykina U.V., Ezhov M.V., Zakharova E.Y., Dadli E.L., Kutsev S.I. A Clinical Case of a Homozygous Deletion in the APOA5 Gene with Severe Hypertriglyceridemia. *Genes (Basel)*, 2022; 13 (6): 1062. doi: 10.3390/genes13061062
27. Park J.M., Park D.H., Song Y., Kim J.O., Choi J.E., Kwon Y.J., Kim S.J., Lee J.W., Hong K.W. Understanding the genetic architecture of the metabolically unhealthy normal weight and metabolically healthy obese phenotypes in a Korean population. *Sci. Rep.*, 2021; 11 (1): 2279. doi: 10.1038/s41598-021-81940-y
28. Ibi D., Boot M., Dollé M.E.T., Jukema J.W., Rosendaal F.R., Christodoulides C., Neville M.J., Koivula R., Rensen P.C.N., Karpe F., Noordam R., Willems van Dijk K. Apolipoprotein A-V is a potential target for treating coronary artery disease: evidence from genetic and metabolomic analyses. *J. Lipid. Res.*, 2022; 63 (5): 100193. doi: 10.1016/j.jlr.2022.100193
29. The Human Gene Mutation Database. The Human Gene Mutation Database at the Institute of Medi-

- cal Genetics in Cardiff. <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php> (02.11.2022)
30. Rs3135506. National Library of Medicine. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs3135506> (06.11.2022)
31. Maász A., Kisfali P., Szolnoki Z., Hadarits F., Melégh B. Apolipoprotein A5 gene C56G variant confers risk for the development of large-vessel associated ischemic stroke. *J. Neurol.*, 2008; 255 (5): 649–654. doi: 10.1007/s00415-008-0768-z
32. D'Erasmo L., di Costanzo A., Cassandra F., Minicucci I., Polito L., Montali A., Ceci F., Arca M. Spectrum of Mutations and Long-Term Clinical Outcomes in Genetic Chylomicronemia Syndromes. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2019; 39 (12): 2531–2541. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.313401
33. Gropp K., Weber N., Reuter M., Micklisch S., Kopka I., Hallström T., Skerka C. β_2 -glycoprotein I, the major target in antiphospholipid syndrome, is a special human complement regulator. *Blood*, 2011; 118 (10): 2774–2783. doi: 10.1182/blood-2011-02-339564
34. Castro A., Lázaro I., Selva D.M., Céspedes E., Girona J., Núria Plana, Guardiola M., Cabré A., Simó R., Masana L. APOH is increased in the plasma and liver of type 2 diabetic patients with metabolic syndrome. *Atherosclerosis*, 2010; 209 (1): 201–205. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.09.072
35. Vujkovic M., Ramdas S., Lorenz K.M., Guo X., Darlay R., Cordell H.J., He J., Gindin Y., Chung C., Myers R.P., Schneider C.V., Park J., Lee K.M., Serper M., Carr R.M., Kaplan D.E., Haas M.E., MacLean M.T., Witschey W.R., Zhu X., Tchekandjieu C., Kember R.L., Kranzler H.R., Verma A., Giri A., Klarin D.M., Sun Y.V., Huang J., Huffman J.E., Creasy K.T., Hand N.J., Liu C.T., Long M.T., Yao J., Budoff M., Tan J., Li X., Lin H.J., Chen Y.I., Taylor K.D., Chang R.K., Krauss R.M., Vilarinho S., Brancale J., Nielsen J.B., Locke A.E., Jones M.B., Verweij N., Baras A., Reddy K.R., Neuschwander-Tetri B.A., Schumacher J.B., Sanyal A.J., Chalasani N., Ryan K.A., Mitchell B.D., Gill D., Wells A.D., Manduchi E., Saiman Y., Mahmud N., Miller D.R., Reaven P.D., Phillips L.S., Muralidhar S., DuVall S.L., Lee J.S., Assimes T.L., Pyarajan S., Cho K., Edwards T.L., Damrauer S.M., Wilson P.W., Gaziano J.M., O'Donnell C.J., Khera A.V., Grant S.F.A., Brown C.D., Tsao P.S., Saleheen D., Lotta L.A., Bastarache L., Anstee Q.M., Daly A.K., Meigs J.B., Rotter J.I., Lynch J.A., Regeneron Genetics Center; Geisinger-Regeneron DiscovEHR Collaboration, EPoS Consortium, VA Million Veteran Program, Rader D.J., Voight B.F., Chang K.M. A multi-ancestry genome-wide association study of unexplained chronic ALT elevation as a proxy for non-alcoholic fatty liver disease with histological and radiological validation. *Nat. Genet.*, 2022; 54 (6): 761–771. doi: 10.1038/s41588-022-01078-z
36. Ioannou Y., Zhang J.Y., Passam F.H., Rahgozar S., Qi J.C., Giannakopoulos B., Qi M., Yu P., Yu D.M., Hogg P.J., Kriliš S.A. Naturally occurring free thiols within beta 2-glycoprotein I in vivo: nitrosylation, redox modification by endothelial cells, and regulation of oxidative stress-induced cell injury. *Blood*, 2010; 116 (11): 1961–1970. doi: 10.1182/blood-2009-04-215335
37. Zhang Y.G., Song Y., Guo X.L., Miao R.Y., Fu Y.Q., Miao C.F., Fu Y.Q., Miao C.F., Zhang C. Exosomes derived from oxLDL-stimulated macrophages induce neutrophil extracellular traps to drive atherosclerosis. *Cell Cycle*, 2019; 18 (20): 2674–2684. doi: 10.1080/15384101.2019.1654797
38. Matsuura E., Atzeni F., Sarzi-Puttini P., Turiel M., Lopez L.R., Nurmohamed M.T. Is atherosclerosis an autoimmune disease? *BMC Med.*, 2014; 12: 47. doi: 10.1186/1741-7015-12-47
39. Zhang X., Xie Y., Zhou H., Xu Y., Liu J., Xie H., Yan J. Involvement of TLR4 in oxidized LDL/ β 2GPI/anti- β 2GPI-induced transformation of macrophages to foam cells. *J. Atheroscler. Thromb.*, 2014; 21 (11): 1140–1151. doi: 10.5551/jat.24372
40. Rs3785617. National Library of Medicine. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs3785617> (06.11.2022)
41. Pajak A., Szafraniec K., Kubinova R., Malyutina S., Peasey A., Pikhart H., Nikitin Y., Marmot M., Bobak M. Binge drinking and blood pressure: cross-sectional results of the HAPIEE study. *PLoS One*, 2013; 8 (6): e65856. Published 2013 Jun 7. doi: 10.1371/journal.pone.0065856
42. Sambrook J., Russell D.W. Purification of nucleic acids by extraction with phenol:chloroform. *CSH Protoc.*, 2006; 2006 (1): pdb.prot4455. doi: 10.1101/pdb.prot4455
43. Ference B.A., Ginsberg H.N., Graham I., Ray K.K., Packard C.J., Bruckert E., Hegele R.A., Krauss R.M., Raal F.J., Schunkert H., Watts G.F., Borén J., Fazio S., Horton J.D., Masana L., Nicholls S.J., Nordestgaard B.G., van de Sluis B., Taskiran M.R., Tokgözoğlu L., Landmesser U., Laufs U., Wiklund O., Stock J.K., Chapman M.J., Catapano A.L. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur. Heart J.*, 2017; 38 (32): 2459–2472. doi: 10.1093/eurheartj/ehx144
44. Voight B.F., Peloso G.M., Orho-Melander M., Frikke-Schmidt R., Barbalic M., Jensen M.K., Hindy G., Hölm H., Ding E.L., Johnson T., Schunkert H., Samani N.J., Clarke R., Hopewell J.C., Thompson J.F., Li M., Thorleifsson G., Newton-Cheh C., Musunuru K., Pirruccello J.P., Saleheen D., Chen L., Stewart A., Schillert A., Thorsteinsdottir U., Thorgeirsson G., Anand S., Engert J.C., Morgan T., Spertus J., Stoll M., Berger K., Martinelli N., Girelli D., McKeown P.P., Patterson C.C., Epstein S.E., Devaney J., Burnett M.S., Mooser V., Ripatti S., Surakka I., Nieminen M.S., Sinisalo J., Lokki M.L., Perola M., Havulinna A., de Faire U., Gigante B., Ingelsson E., Zeller T., Wild P., de Bakker P.I., Klungel O.H., Maitland-van der Zee A.H., Peters B.J., de Boer A., Grobbee D.E., Kamphuisen P.W., Deaneer V.H., Elbers C.C., Onland-Moret N.C., Hofker M.H., Wijmenga C., Verschuren W.M., Boer J.M., van der Schouw Y.T., Rasheed A., Frossard P., Demissie S., Willer C., Do R., Ordovas J.M., Abecasis G.R., Boehnke M., Mohlke K.L., Daly M.J., Guiducci C., Burt N.P., Surti A., Gonzalez E., Purcell S., Gabriel S., Marrugat J., Peden J., Erdmann J., Diemert P., Willenborg C., König I.R., Fischer M., Hengstenberg C., Ziegler A., Buyss-

- chaert I., Lambrechts D., van de Werf F., Fox K.A., el Mokhtari N.E., Rubin D., Schrezenmeir J., Schreiber S., Schäfer A., Danesh J., Blankenberg S., Roberts R., McPherson R., Watkins H., Hall A.S., Overvad K., Rimm E., Boerwinkle E., Tybjaerg-Hansen A., Cupples L.A., Reilly M.P., Melander O., Mannucci P.M., Ardissino D., Siscovick D., Elosua R., Stefansson K., O'Donnell C.J., Salomaa V., Rader D.J., Peltonen L., Schwartz S.M., Altshuler D., Kathiresan S. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet*, 2012; 380 (9841): 572–580. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60312-2
45. Baigent C., Keech A., Kearney P.M., Blackwell L., Buck G., Pollicino C., Kirby A., Sourjina T., Peto R., Collins R., Simes R., Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*, 2005; 366 (9493): 1267–1278. doi:10.1016/S0140-6736(05)67394-1
46. Emerging Risk Factors Collaboration, di Angelantonio E., Gao P., Pennells L., Kaptoge S., Caslake M., Thompson A., Butterworth A.S., Sarwar N., Wormser D., Saleheen D., Ballantyne C.M., Psaty B.M., Sundström J., Ridker P.M., Nagel D., Gillum R.F., Ford I., Ducimetiere P., Kiechl S., Koenig W., Dullaart R.P., Assmann G., D'Agostino R.B. Sr, Dagenais G.R., Cooper J.A., Kromhout D., Onat A., Tipping R.W., Gómez-de-la-Cámara A., Rosengren A., Sutherland S.E., Gallacher J., Fowkes F.G., Casiglia E., Hofman A., Salomaa V., Barrett-Connor E., Clarke R., Brunner E., Jukema J.W., Simons L.A., Sandhu M., Wareham N.J., Khaw K.T., Kauhane J., Salonen J.T., Howard W.J., Nordestgaard B.G., Wood A.M., Thompson S.G., Boekholdt S.M., Sattar N., Packard C., Gudnason V., Danesh J. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA*, 2012; 307 (23): 2499–2506. doi: 10.1001/jama.2012.6571
47. Silverman M.G., Ference B.A., Im K., Wiviott S.D., Giugliano R.P., Grundy S.M., Braunwald E., Sabatine M.S. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*, 2016; 316 (12): 1289–1297. doi: 10.1001/jama.2016.13985
48. Melegh B.I., Duga B., Sümegi K., Kisfali P., Maász A., Komlósi K., Komlósi K., Hadzsiev K., Komoly S., Kosztolányi G., Melegh B. Mutations of the apolipoprotein A5 gene with inherited hypertriglyceridaemia: review of the current literature. *Curr. Med. Chem.*, 2012; 19 (36): 6163–6170. doi: 10.2174/092986712804485719
49. Peloso G.M., Demissie S., Collins D., Mirel D.B., Gabriel S.B., Cupples L.A., Robins S.J., Schaefer E.J., Brousseau M.E. Common genetic variation in multiple metabolic pathways influences susceptibility to low HDL-cholesterol and coronary heart disease. *J. Lipid. Res.*, 2010; 51 (12): 3524–3532. doi: 10.1194/jlr.P008268
50. Teslovich T.M., Musunuru K., Smith A.V., Edmondson A.C., Stylianou I.M., Koseki M., Pirruccello J.P., Ripatti S., Chasman D.I., Willer C.J., Johansen C.T., Fouchier S.W., Isaacs A., Peloso G.M., Barbalic M., Ricketts S.L., Bis J.C., Aulchenko Y.S., Thorleifsson G., Feitosa M.F., Chambers J., Orho-Melander M., Melander O., Johnson T., Li X., Guo X., Li M., Shin Cho Y., Jin Go M., Jin Kim Y., Lee J.Y., Park T., Kim K., Sim X., Twee-Hee Ong R., Croteau-Chonka D.C., Lange L.A., Smith J.D., Song K., Hua Zhao J., Yuan X., Luan J., Lamina C., Ziegler A., Zhang W., Zee R.Y., Wright A.F., Witteman J.C., Wilson J.F., Willemsen G., Wichmann H.E., Whitfield J.B., Waterworth D.M., Wareham N.J., Waebler G., Vollenweider P., Voight B.F., Vitart V., Uitterlinden A.G., Uda M., Tuomilehto J., Thompson J.R., Tanaka T., Surakka I., Stringham H.M., Spector T.D., Soranzo N., Smit J.H., Sinisalo J., Silander K., Sijbrands E.J., Scuteri A., Scott J., Schlessinger D., Sanna S., Salomaa V., Saharinen J., Sabatti C., Ruokonen A., Rudan I., Rose L.M., Roberts R., Rieder M., Psaty B.M., Pramstaller P.P., Pichler I., Perola M., Penninx B.W., Pedersen N.L., Pattaro C., Parker A.N., Pare G., Oostra B.A., O'Donnell C.J., Nieminen M.S., Nickerson D.A., Montgomery G.W., Meitinger T., McPherson R., McCarthy M.I., McArdle W., Masson D., Martin N.G., Marroni F., Mangino M., Magnusson P.K., Lucas G., Luben R., Loos R.J., Lokki M.L., Lettre G., Langenberg C., Launer L.J., Lakatta E.G., Laaksonen R., Kyvik K.O., Kronenberg F., König I.R., Khaw K.T., Kaprio J., Kaplan L.M., Johansson A., Jarvelin M.R., Janssens A.C., Ingelsson E., Igl W., Kees Hovingh G., Hottenga J.J., Hofman A., Hicks A.A., Hengstenberg C., Heid I.M., Hayward C., Havulinna A.S., Hastie N.D., Harris T.B., Haritunians T., Hall A.S., Gyllenstein U., Guiducci C., Groop L.C., Gonzalez E., Gieger C., Freimer N.B., Ferrucci L., Erdmann J., Elliott P., Ejebe K.G., Döring A., Dominiczak A.F., Demissie S., Deloukas P., de Geus E.J., de Faire U., Crawford G., Collins F.S., Chen Y.D., Caulfield M.J., Campbell H., Burt N.P., Bonycastle L.L., Boomsma D.I., Boekholdt S.M., Bergman R.N., Barroso I., Bandinelli S., Ballantyne C.M., Assimes T.L., Quertermous T., Altshuler D., Seielstad M., Wong T.Y., Tai E.S., Ferial A.B., Kuzawa C.W., Adair L.S., Taylor H.A. Jr., Borecki I.B., Gabriel S.B., Wilson J.G., Holm H., Thorsteinsdottir U., Gudnason V., Krauss R.M., Mohlke K.L., Ordovas J.M., Munroe P.B., Kooner J.S., Tall A.R., Hegele R.A., Kastelein J.J., Schadt E.E., Rotter J.I., Boerwinkle E., Strachan D.P., Mooser V., Stefansson K., Reilly M.P., Samani N.J., Schunkert H., Cupples L.A., Sandhu M.S., Ridker P.M., Rader D.J., van Duijn C.M., Peltonen L., Abecasis G.R., Boehnke M., Kathiresan S. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature*, 2010; 466 (7307): 707–713. doi: 10.1038/nature09270
51. Hubacek J.A., Skodová Z., Adámková V., Lánská V., Poledne R. The influence of APOAV polymorphisms (T-1131>C and S19>W) on plasma triglyceride levels and risk of myocardial infarction. *Clin. Genet.*, 2004; 65 (2): 126–130. doi: 10.1111/j.0009-9163.2004.00199.x
52. Hubacek J.A. Apolipoprotein A5 fifteen years anniversary: Lessons from genetic epidemiology. *Gene*, 2016; 592 (1): 193–199. doi: 10.1016/j.gene.2016.07.070

53. Pennacchio L.A., Olivier M., Hubacek J.A., Krauss R.M., Rubin E.M., Cohen J.C. Two independent apolipoprotein A5 haplotypes influence human plasma triglyceride levels. *Hum. Mol. Genet.*, 2002; 11 (24): 3031–3038. doi: 10.1093/hmg/11.24.3031
54. Weinberg R.B., Cook V.R., Beckstead J.A., Martin D.D., Gallagher J.W., Shelness G.S., Ryan R.O. Structure and interfacial properties of human apolipoprotein A-V. *J. Biol. Chem.*, 2003; 278 (36): 34438–34444. doi: 10.1074/jbc.M303784200
55. van Dijk K.W., Rensen P.C., Voshol P.J., Havekes L.M. The role and mode of action of apolipoproteins CIII and AV: synergistic actors in triglyceride metabolism? *Curr. Opin. Lipidol.*, 2004; 15 (3): 239–246. doi: 10.1097/00041433-200406000-00002
56. Nilsson S.K., Lookene A., Beckstead J.A., Gliemann J., Ryan R.O., Olivecrona G. Apolipoprotein A-V interaction with members of the low density lipoprotein receptor gene family. *Biochemistry*, 2007; 46 (12): 3896–3904. doi: 10.1021/bi7000533
57. Williams P.T. Gene-environment interactions due to quantile-specific heritability of triglyceride and VLDL concentrations. *Sci. Rep.*, 2020; 10 (1): 4486. doi: 10.1038/s41598-020-60965-9
58. Leduc M.S., Shimmin L.C., Klos K.L., Hanis C., Boerwinkle E., Hixson J.E. Comprehensive evaluation of apolipoprotein H gene (APOH) variation identifies novel associations with measures of lipid metabolism in GENOA. *J. Lipid. Res.*, 2008; 49 (12): 2648–2656. doi: 10.1194/jlr.M800155-JLR200
59. Reiss A.B., Jacob B., Ahmed S., Carsons S.E., DeLeon J. Understanding Accelerated Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus: Toward Better Treatment and Prevention. *Inflammation*, 2021; 44 (5): 1663–1682. doi: 10.1007/s10753-021-01455-6

Сведения об авторах:

Светлана Владимировна Михайлова, канд. биол. наук, научный сотрудник, исполняющая обязанности зав. лабораторией молекулярной генетики человека, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-0897-5473

Динара Евгеньевна Иваношук, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека, ФИЦ ИЦиГ СО РАН; научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТГПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-0403-545X, e-mail: dinara2084@mail.ru

Нина Сергеевна Широкова, студент, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-8828-0259

Павел Сергеевич Орлов, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека, ФИЦ ИЦиГ СО РАН; научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, НИИТГПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-9371-2178, e-mail: orlovpavel186@gmail.com

Ахмад Бейрқдар, младший научный сотрудник сектора изучения моногенных форм распространенных заболеваний человека, ФИЦ ИЦиГ СО РАН; аспирант НГУ, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-7127-7793

Елена Владимировна Шахтшнейдер, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, зав. сектором изучения моногенных форм распространенных заболеваний человека, ФИЦ ИЦиГ СО РАН; зам. руководителя по научной работе, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, НИИТГПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-6108-1025

Information about the authors:

Svetlana V. Mikhailova, candidate of biological sciences, head of the laboratory of human molecular genetics, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-0897-5473

Dinara E. Ivanoshchuk, junior researcher at the laboratory of human molecular genetics, Institute of Cytology and Genetics, SB RAS; researcher in the laboratory of the molecular genetic investigations of the therapeutic diseases, RIIPM – Branch ICG SB RAS, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-0403-545X, e-mail: dinara2084@mail.ru

Nina S. Shirokova, student, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-8828-0259

Pavel S. Orlov, junior researcher at the laboratory of human molecular genetics, Institute of Cytology and Genetics, SB RAS; researcher in the laboratory of the molecular genetic investigations of the therapeutic diseases, RIIPM – Branch ICG SB RAS, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-9371-2178, e-mail: orlovpavel186@gmail.com

Ahmad Bairqdar, junior researcher at the division of monogenic forms of human common disease, Institute of Cytology and Genetics, SB RAS; Phd student at the Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-7127-7793

Elena V. Shakhshneider, candidate of medical sciences, MD, leading researcher, head of the division of monogenic forms of human common Disease, Institute of Cytology and Genetics, SB RAS; leader researcher in the laboratory of the molecular genetic investigations of therapeutic diseases, RIIPM – Branch ICG RAS, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-6108-1025.

Статья поступила 12.12.2022

После доработки 16.01.2023

Принята к печати 25.01.2023

Received

12.12.2022

Revision received

16.01.2023

Accepted

25.01.2023



Ассоциации артериальной гипертензии и тяжести течения новой коронавирусной инфекции

О.В. Тузовская, Н.Е. Евдокимова, Е.В. Гарбузова, А.Д. Худякова, И.И. Логвиненко

*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»
630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

Аннотация

Продолжаются дискуссии о влиянии артериальной гипертензии (АГ) на течение и прогноз инфекции COVID-19, одновременно с этим не ослабевает интерес к влиянию антигипертензивной терапии (АГТ), в первую очередь ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА), на течение заболевания. **Цель** исследования – изучить ассоциации АГ, АГТ и тяжести течения перенесенной коронавирусной инфекции у пациентов г. Новосибирска. **Материал и методы.** В одномоментное наблюдательное исследование включено 268 человек в возрасте 26–84 лет (47,5 % мужчин), перенесших COVID-19. Всем пациентам проводилась антропометрия, эхокардиография, оценивались данные анамнеза. Лабораторные исследования выполнялись с помощью иммуноферментного анализа. **Результаты.** Пациенты с АГ и среднетяжелым/тяжелым течением COVID-19 имели более высокие значения содержания глюкозы, индекса массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ), индекса массы миокарда левого желудочка в пересчете на рост (ИММЛЖ/рост), чем лица с легким течением. Диастолическое артериальное давление было статистически значимо меньше при среднетяжелом и тяжелом, чем при легком течении. Риск наличия тяжелого течения COVID-19 у пациентов с АГ на 11 % выше при увеличении ИМТ на 1 кг/м² (отношение шансов (ОШ) 1,110, 95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 1,042–1,182, $p = 0,001$), на 3,9 % – при увеличении ОТ на 1 см (ОШ 1,039, 95 % ДИ, 1,013–1,066, $p = 0,003$). Регулярный прием АГТ уменьшал риск тяжелого течения COVID-19 в 2,3 раза ($p = 0,043$). **Заключение.** У пациентов с АГ уровень глюкозы, ОТ, ИМТ, ИММЛЖ/рост ассоциированы с более тяжелым течением перенесенного COVID-19. Риск наличия среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19 у пациентов с АГ на 11 % больше при увеличении ИМТ на 1 кг/м², на 3,9 % – при увеличении ОТ на 1 см, а при регулярном приеме АГТ – в 2,3 раза меньше ($p = 0,043$).

Ключевые слова: COVID-19, артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, кардиометаболические факторы риска.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках бюджетной темы № 122031700115-7, при поддержке стипендии Президента РФ № СП-2974.2022.4.

Автор для переписки: Тузовская О.В., e-mail: o-nazarenko@list.ru

Для цитирования: Тузовская О.В., Евдокимова Н.Е., Гарбузова Е.В., Худякова А.Д., Логвиненко И.И. Ассоциации артериальной гипертензии и тяжести течения новой коронавирусной инфекции. *Атеросклероз*, 2023; 19 (1): 19–27. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-1-19-27

Associations of arterial hypertension and the severity of the course of a new coronavirus infection

O.V. Tuzovskaia, N.E. Evdokimova, E.V. Garbuzova, A.D. Khudiakova, I.I. Logvinenko

*Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of Federal Research Center
Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of Russian Academy of Sciences
175/1, Boris Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russia*

Abstract

Discussions continue about the effect of arterial hypertension (AH) on the course and prognosis of COVID-19 infection, while interest in the effect of antihypertensive therapy (AHT), primarily angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) and angiotensin receptor blockers (ARB), on the

course of the disease does not weaken. Aim of the study was to investigate the associations of AH, AHT and the severity of the course of coronavirus infection in Novosibirsk patients. **Material and methods.** Study design: a single-stage observational study. The study included 268 patients aged 26–84 years (47.5 % men) who underwent COVID-19. All patients underwent anthropometry, echocardiography, and anamnesis data were evaluated. Laboratory studies were carried out using enzyme immunoassay. **Results.** Patients with AH and moderate/severe COVID-19 had higher values of glucose, body mass index (BMI), waist circumference (WC), and left ventricular mass in terms of height (LVM/height) than patients with mild course. Diastolic blood pressure was significantly less in moderate and severe course than in mild course. The chance of severe COVID-19 in patients with AH is 11 % higher with an increase in BMI by 1 kg/m² (1.110, 95 % CI 1.042–1.182, $p = 0.001$), by 3.9 % with an increase of 1 cm (1.039, 95 % CI, 1.013–1.066, $p = 0.003$). Regular use of AHT reduced the chance of severe COVID-19 by 2.3 times. **Conclusions.** In patients with AH, glucose levels, WC, BMI, and LVL/height are associated with a more severe course of COVID-19. The chance of having a moderate and severe course of COVID-19 in patients with AH is 11% higher with an increase in BMI by 1 kg/m², by 3.9 % with an increase of 1 cm. With regular AHT, the chance of moderate and severe COVID-19 decreased 2.3 times.

Keywords: COVID-19, arterial hypertension, antihypertensive therapy, cardiometabolic risk factors.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was carried out within the framework of the Budget topic No. 122031700115-7, with the support of the scholarship of the President of the Russian Federation No. СП-2974.2022.4.

Correspondence: Tuzovskaia O.V., e-mail: o-nazarenko@list.ru

Citation: Tuzovskaia O.V., Evdokimova N.E., Garbuzova E.V., Khudiakova A.D., Logvinenko I.I. Associations of arterial hypertension and the severity of the course of a new coronavirus infection. *Atherosclerosis*, 2023; 19 (1): 19–27. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-1-19-27

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее значимым и распространенным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. В настоящее время продолжаются дискуссии о влиянии АГ на течение и прогноз инфекции COVID-19, одновременно с этим не ослабевают интерес к влиянию антигипертензивной терапии (АГТ), в первую очередь ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА), на течение заболевания [2]. По данным литературы, основной вклад в тяжесть течения инфекции COVID-19 вносят метаболические нарушения и ССЗ [3]. АГ при этом занимает лидирующие позиции, и по разным данным встречается у 15–56,6 % пациентов с новой коронавирусной инфекцией [4–7].

Несмотря на наличие данных, подтверждающих независимую роль АГ в тяжелом течении COVID-19 [8], рассматривать данный синдром целесообразно в комплексе с другими метаболическими нарушениями [9]. Исходя из вышесказанного, целью настоящего исследования стало изучение ассоциации АГ, АГТ и тяжести течения новой коронавирусной инфекции у пациентов г. Новосибирска.

Материал и методы

В одномоментное наблюдательное исследование включено 268 человек (47,5 % мужчин)

в возрасте 26–84 лет ($53,09 \pm 13,22$ года). Критерии включения в исследование: наличие инфекции COVID-19, подтвержденное обнаружением РНК-коронавируса SARS-CoV-2 методом ПЦР во время заболевания и/или наличием антител IgG к коронавирусу SARS-CoV-2; течение двух месяцев после реконвалесценции. В исследование не включали лиц с сопутствующими острыми или хроническими заболеваниями в фазе обострения или неполной ремиссии. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании, проведение которого одобрено этическим комитетом НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ФГБНУ «ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН», г. Новосибирск (протокол № 71 от 10.11.2020). Работа выполнена при финансовой поддержке Государственного задания по бюджетной теме исследования № 122031700115-7 и стипендии Президента РФ № СП-2974.2022.4.

Пациенты были разделены на две группы по анамнезу в соответствии с тяжестью течения COVID-19 согласно Российским методическим рекомендациям «Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (Версия 16) от 18.08.2022. В группу 1 вошли 128 человек с легким течением инфекции COVID-19, в группу 2 – 140 больных со среднетяжелым и тяжелым течением.

Пациентам проводилась антропометрия, включающая измерение роста, массы тела, окру-

ности талии (ОТ). Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле: $\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{масса тела (кг)}/\text{Рост (м}^2\text{)}$. Наличие АГ и ее степень определялись по анамнезу в соответствии с клиническими рекомендациями «Артериальная гипертензия у взрослых» [10]. Артериальное давление (АД) измеряли трижды с интервалом в две минуты на правой руке в положении сидя после 5-минутного отдыха с помощью автоматического тонометра Omron (Япония) с регистрацией среднего значения трех измерений. Выделяли следующие категории АД: оптимальное – при систолическом АД (САД) <120 мм рт. ст. и диастолическом АД (ДАД) <80 мм рт. ст.; нормальное – САД 120–129 мм рт. ст. и/или ДАД 80–84 мм рт. ст.; высокое нормальное – САД 130–139 мм рт. ст. и/или ДАД 85–89 мм рт. ст.; АГ 1-й степени – САД 140–159 мм рт. ст. и/или ДАД 90–99 мм рт. ст.; АГ 2-й степени – САД 160–179 мм рт. ст. и/или ДАД 100–109 мм рт. ст.; АГ 3-й степени – САД ≥180 и ДАД ≥110 мм рт. ст. [11]. Регулярным считался прием антигипертензивных препаратов не менее четырех недель до перенесенной коронавирусной инфекции.

Эхокардиография проводилась всем пациентам с использованием цветного УЗ-сканера Toshiba Aplio 500 (Toshiba, Япония). Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) определяли согласно критериям The Penn Convention [12]: $\text{ММЛЖ} = 1,04 \times (\text{КДР} + \text{ТЗСЛЖ} + \text{ТМЖП})^3 - [\text{КДР}]^3 - 13,6$, где КДР – конечно-диастолический размер ЛЖ, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки. Площадь поверхности тела (ППТ) рассчитывали по стандартной формуле Мостеллера [13]: $\text{ППТ} = \sqrt{\frac{\text{рост} \times \text{масса тела}}{3600}}$. ММЛЖ индексировали по

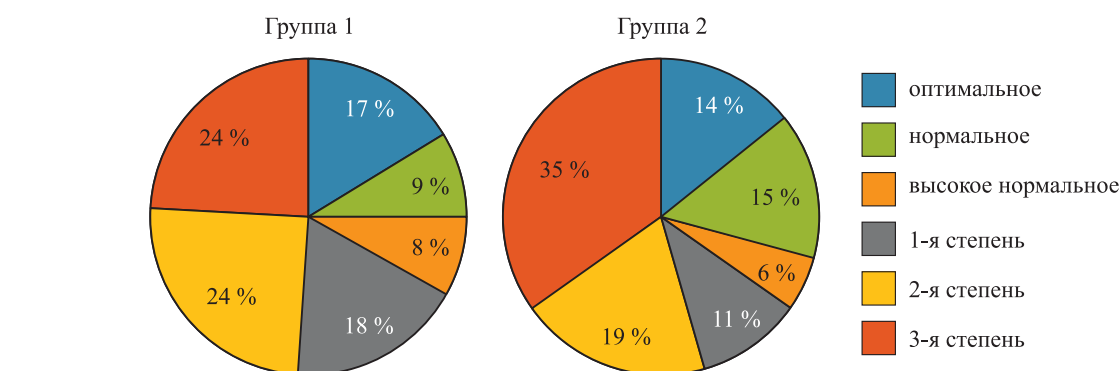
отношению к ППТ (ИММЛЖ/ППТ) и к росту в степени 2,7 (ИММЛЖ/рост^{2,7}). За нормальные значения ИММЛЖ/ППТ принимали показатель менее ≤115 г/м² у мужчин и ≤95 г/м² у женщин, величину ИММЛЖ/рост >50 г/м^{2,7} у мужчин и >47 г/м^{2,7} у женщин рассматривали как признаки гипертрофии ЛЖ [14].

У пациентов были взяты образцы сыворотки крови натощак после 8–14-часового ночного периода голодания. С использованием наборов Thermo Fisher Scientific (Финляндия) на биохимическом анализаторе Konelab Prime 30i (Thermo Fisher Scientific, Финляндия) определяли содержание глюкозы глюкозооксидазным методом Триндера, мочевой кислоты уриказным методом Триндера (с аскорбатоксидазой), общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) и ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) прямыми энзиматическими методами. Уровень ХС липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывали с использованием формулы Фридвальда.

Результаты представлены как медиана (Ме) и квартили [Q₁; Q₃]. Использовали критерий Манна – Уитни для сравнения групп, унивариантный и мультивариантный логистический регрессионный анализ для оценки отношения шансов (ОШ). За критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали $p < 0,05$.

Результаты

Частота оптимального, нормального, высокого нормального уровня АД, степени повышения АД у больных в зависимости от тяжести течения перенесенного COVID-19 представлена на рисунке.



Частота оптимального, нормального, высокого уровня АД, степени повышения АД у больных в зависимости от тяжести течения перенесенного COVID-19

The frequency of optimal, normal, high normal blood pressure level, degree of blood pressure increase in patients, depending on the severity of COVID-19 course

Таблица 1

Антропометрические, биохимические и эхокардиографические параметры у пациентов групп 1 и 2
в зависимости от наличия АГ

Table 1

Anthropometric, biochemical and echocardiographic parameters in patients of groups 1 and 2,
depending on the presence of AH

Параметр / Parameter	Группа 1 / Group 1, n = 128		p	Группа 2 / Group 2, n = 140		p
	АГ/ АН n = 85	Нет АГ / No AH n = 43		АГ / АН n = 91	Нет АГ / No AH n = 49	
Возраст, лет / Age, years	55,00 [42,50; 65,5]	42,00 [35,00; 52,25]	<0,001	61,00 [52,00; 68,00]	46,00 [37,50; 53,00]	<0,001
Содержание ТГ, мг/дл / Triglyceride concentration, mg/dL	124,30 [92,25; 187,75]	76,45 [58,80; 138,20]	0,002	144,00 [99,40; 219,20]	107,30 [82,15; 140,95]	0,001
Содержание ХС ЛПВП, мг/дл / HDL cholesterol concentration, mg/dL	45,50 [38,55; 54,55]	54,70 [44,75; 63,83]	0,033	44,80 [36,20; 58,20]	54,70 [45,25; 65,35]	0,001
Содержание глюкозы, ммоль/л / Glucose concentration, mmol/l	6,10 [5,60; 7,10]	5,70 [5,27; 6,03]	0,004	6,60 [5,90; 7,20]	5,90 [5,60; 6,25]	<0,001
Содержание мочевой кислоты, мкмоль/л / Uric acid concentration, mcmmol/l	355,00 [295,00; 438,00]	317,00 [264,50; 363,50]	0,044	374,00 [319,00; 440,00]	325,00 [274,50; 397,50]	0,076
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ²	28,33 [25,67; 32,50]	24,22 [22,05; 27,07]	<0,001	31,32 [28,21; 35,24]	25,81 [23,12; 29,64]	<0,001
ОТ, см / WC, cm	101,00 [89,75; 108,25]	87,00 [78,50; 91,50]	<0,001	106,00 [96,00; 115,00]	89,00 [81,00; 97,00]	<0,001
САД, мм рт. ст. / SBP, mm Hg	132,50 [123,75; 140,00]	116,50 [107,88; 124,50]	<0,001	130,00 [119,00; 140,00]	117,00 [110,00; 122,00]	<0,001
ДАД, мм рт. ст. / DBP, mm Hg	85,00 [80,00; 90,00]	75,75 [70,00; 80,00]	<0,001	80,50 [75,00; 90,00]	75,00 [70,00; 80,00]	<0,001
ИММЛЖ/ППТ, г/м ² / LVM/BSA, g/m ²	93,95 [83,83; 108,67]	83,39 [74,62; 93,88]	0,008	97,75 [83,59; 113,97]	84,31 [74,42; 90,57]	<0,001
ИММЛЖ/рост, г/м ^{2,7} / LVM/height, g/m ^{2,7}	44,60 [38,86; 53,25]	34,48 [31,35; 41,60]	<0,001	49,10 [41,73; 56,16]	37,34 [33,73; 42,63]	<0,001
ДЛА, мм рт. ст. / RAP, mm Hg	20,00 [15,00; 25,00]	19,50 [16,00; 22,25]	0,659	21,50 [17,00; 25,00]	16,00 [11,00; 22,00]	0,005

У пациентов, перенесших COVID-19 в легкой степени тяжести и с наличием АГ, уровень ТГ был больше в 1,6 раза, глюкозы и мочевой кислоты — в 1,1 раза, ИМТ и ОТ — в 1,2 раза, а содержание ХС ЛПВП — в 1,2 раза меньше по сравнению с лицами без АГ (табл. 1). Ожидаемо ИММЛЖ в пересчете на рост был в 1,3 раза больше у больных АГ, чем без нее. Различий по величине давления в легочной артерии (ДЛА) в группе легкого течения COVID-19 у лиц с наличием и отсутствием АГ не обнаружено. Для пациентов из группы среднетяжелого и тяжелого течения данная тенденция сохранялась — уровень ТГ был выше в 1,3 раза, глюкозы — в 1,1 раза, ИМТ и ОТ — в 1,2 раза,

ИММЛЖ в пересчете на рост — в 1,3 раза, а содержание ХС ЛПВП — в 1,2 раза меньше у пациентов с АГ по сравнению с лицами без АГ. ДЛА у больных АГ в группе среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19 было в 1,3 раза больше, чем у пациентов без АГ. Не получено различий по уровню мочевой кислоты в группе среднетяжелого и тяжелого течения между пациентами с наличием и отсутствием АГ (см. табл. 1).

По данным анамнеза, в группе со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 доля больных, получавших БРА, была достоверно больше по сравнению с пациентами с легким течением коронавирусной инфекции (табл. 2).

Таблица 2

Частота АГТ и приема различных антигипертензивных препаратов в зависимости от степени тяжести COVID-19

Table 2

The frequency of AHT and administration of various antihypertensive drugs, depending on the severity of COVID-19

Препарат/ Medicament	Группа 1 / Group 1, n (%)	Группа 2 / Group 2, n (%)	p
иАПФ / ACEI	28 (22,0)	27 (19,4)	0,559
БРА / ARB	19 (15,0)	40 (28,8)	0,007
Бета-блокаторы / Beta-blockers	30 (23,6)	43 (30,9)	0,182
Блокаторы кальциевых каналов / Calcium channel blockers	16 (12,6)	21 (15,1)	0,555
Диуретики / Diuretics	28 (22,0)	33 (23,7)	0,743
Антигипертензивные препараты центрального действия / Centrally acting antihypertensive agents	7 (5,5)	3 (2,2)	0,151
АГТ в целом / АНТ in all	64 (66,7)	76 (67,9)	0,855

У пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 были больше, чем у больных с легким течением инфекции, содержание глюкозы (соответственно 6,60 [5,90; 7,20] и 6,10 [5,60; 7,10] ммоль/л, $p = 0,023$), величина ИМТ (соответственно 31,32 [28,21; 35,24] и 28,33 [25,67; 32,50] кг/м², $p = 0,001$), ОТ (соответственно 106,00 [96,00; 115,00] и 101,00 [89,75; 108,25] см, $p = 0,011$) и ИММЛЖ в пересчете на рост (соответственно 49,10 [41,73; 56,16] и 44,60 [38,86; 53,25] г/м^{2,7}, $p = 0,034$). Расчет ИММЛЖ в пересчете по ППТ не продемонстрировал достоверных различий между изучаемыми группами (соответственно 93,95 [83,83; 108,67] и 97,75 [83,58; 113,97] г/м², $p = 0,518$), что, возможно, обусловлено высокой долей пациентов с избыточной массой тела и ожирением (69,6 %). ДАД было достоверно меньше при среднетяжелом и тяжелом, чем при легком течении (соответственно 80,50 [75,00; 90,00] и 85,00 [80,00; 90,00] мм рт. ст., $p = 0,035$).

В последующем кардиометаболические параметры (содержание глюкозы, ДАД, ИМТ, ОТ, ИММЛЖ/рост) были включены в унивариантный логистический регрессионный анализ, показавший, что риск наличия тяжелого течения COVID-19 у пациентов с АГ повышается на 11 % при увеличении ИМТ на 1 кг/м² (ОШ 1,110, 95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 1,042–1,182, $p = 0,001$) и на 3,9 % – при увеличении ОТ на 1 см (ОШ 1,039, 95 % ДИ, 1,013–1,066, $p = 0,003$).

Следующим этапом изучаемые параметры были включены в модели логистического регрессионного анализа риска наличия тяжелого течения COVID-19 (табл. 3). При включении в модели возраста, пола, ИМТ и ОТ прием БРА не оказывал значимого влияния на риск более тяжелого течения коронавирусной инфекции

(модели 3, 4), при исключении из модели ОТ (модель 1) регулярный прием АГТ уменьшал его в 2,3 раза ($p = 0,043$).

Обсуждение

Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) лежит в основе патогенеза АГ. В свою очередь, для проникновения в клетку вирус SARS-CoV-2 использует внутриклеточный белок АПФ 2 типа, который является частью РААС и отвечает за ряд физиологических функций. В частности, данный фермент катализирует превращение ангиотензина II в ангиотензин-1,7 [15]. Учитывая схожесть патогенетических механизмов развития АГ и COVID-19, не вызывает сомнения их влияние друг на друга. По данным метаанализа G. Lipri et al., обнаружено, что АГ, независимо от других факторов, связана с 2,5-кратным увеличением риска тяжелого течения и смерти от COVID-19 [8]. В изучаемой нами выборке распространенность АГ составила 65,8 %. При этом ДАД было меньше в группе среднетяжелого и тяжелого течения, что, вероятнее всего, связано с более интенсивной АГТ на фоне тяжелого течения COVID-19.

Известно, что длительное повышение продукции ренина, ангиотензина II и активация симпатической нервной системы способствуют развитию гипертрофии МЛЖ [16]. В свою очередь ремоделирование миокарда на фоне АГ является серьезным предиктором смертности от ССЗ [17]. Существуют данные, что у реконвалесцентов инфекции COVID-19 наблюдается увеличение внешней и внутренней площади МЛЖ и ММЛЖ, что ведет к увеличению частоты ССЗ [18]. Согласно полученным нами данным, ИММЛЖ в пересчете на рост у пациентов

Таблица 3

**Модели логистического регрессионного анализа риска наличия тяжелого течения COVID-19
в зависимости от АГТ**

Table 3

**Logistic regression models for the risk of having a severe course of COVID-19 depending
on the intake of antihypertensive therapy**

Показатели / Parameters		Модель 1/ Model 1	Модель 2 / Model 2	Модель 3 / Model 3	Модель 4 / Model 4
Exp (B), 95 % ДИ для Exp (B)	Возраст, лет / Age, years	1,033 [1,004–1,063] <i>p</i> = 0,023	1,023 [0,995–1,052] <i>p</i> = 0,103	1,012 [0,991–1,033] <i>p</i> = 0,260	1,006 [0,985–1,028] <i>p</i> = 0,558
	Пол/ Sex	1,590 [0,886–2,850] <i>p</i> = 0,120	2,084 [1,108–3,919] <i>p</i> = 0,023	1,382 [0,825–2,313] <i>p</i> = 0,219	1,725 [0,984–3,024] <i>p</i> = 0,057
	ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ²	1,092 [1,029–1,159] <i>p</i> = 0,004	–	1,065 [1,015–1,117] <i>p</i> = 0,011	–
	ОТ, см / WC, cm	–	1,032 [1,008–1,056] <i>p</i> = 0,008	–	1,022 [1,003–1,042] <i>p</i> = 0,021
	АГТ, да или нет / АНТ, yes or not	2,278 [1,026–5,054] <i>p</i> = 0,043	1,816 [0,840–3,927] <i>p</i> = 0,130	–	–
	БРА, да или нет / ARB, yes or not	–	–	0,646 [0,330–1,267] <i>p</i> = 0,204	0,572 [0,288–1,135] <i>p</i> = 0,110

Примечание. Exp (B) – экспонента, *p* – значимость для экспоненты.

Note. Exp (B) – exponent, *p* – statistical significance of exponent.

с АГ имел значимо большие значения при более тяжелом течении коронавирусной инфекции по сравнению с легким. Это свидетельствует о необходимости тщательного контроля за показателями АД и более активного использования препаратов, способных повлиять на патологическое ремоделирование ЛЖ.

Метаболические нарушения, такие как ожирение, нарушение углеводного обмена или сахарный диабет и дислипидемия, оказывают негативное влияние на течение COVID-19 и прогноз пациента [7]. Нарушения углеводного обмена занимают одно из лидирующих мест среди патологических состояний при новой коронавирусной инфекции. Частота гипергликемии у лиц с COVID-19 достигает 50 % [19]. По данным Т.Н. Марковой и соавт., нарушения углеводного обмена обнаружены у 41,7 % больных COVID-19 без сахарного диабета в анамнезе, выявленная гипергликемия носила транзиторный характер [20]. В проведенном нами исследовании среди пациентов с АГ уровень глюкозы был выше у перенесших COVID-19 в среднетяжелой и тяжелой форме.

Ожирение является основной причиной хронического воспаления за счет гиперпродукции

провоспалительных цитокинов в жировой ткани. В комплексе с активацией РААС на фоне АГ эти состояния способствуют ослаблению иммунного ответа против вирусных инфекций [21–23]. В международном регистре «АКТИВ SARS-CoV-2», включавшем 5808 больных COVID-19, наличие ожирения и АГ у пациентов старше 60 лет обладало наиболее значимым негативным влиянием на прогноз [24]. В нашем исследовании у лиц, имеющих в анамнезе АГ, были увеличены ИМТ и ОТ в группе среднетяжелого и тяжелого течения, что соответствует представленным данным.

В качестве первой линии терапии АГ широко применяются иАПФ и БРА. В основе их фармакологического действия лежит ингибирование АПФ 1 типа и блокирование рецептора ангиотензина II типа 1, в то же время данные классы препаратов способствуют усилению экспрессии АПФ 2 типа, «входного» рецептора для вируса SARS-CoV-2, что может повышать восприимчивость организма к данному инфекционному агенту [5]. Это инициировало ряд исследований, в результате которых получены противоречивые результаты. Часть исследователей полагали, что прием иАПФ и БРА не-

гитивно влияет на тяжесть течения COVID-19 посредством повышения восприимчивости организма к вирусу [5, 25]. Однако, по последним данным, антагонисты РААС демонстрируют высокий профиль безопасности и, вопреки вышесказанному, могут оказывать положительный эффект на течение инфекции COVID-19 именно за счет увеличения продукции АПФ 2 типа. Ангиотензин 1-7, образующийся при участии АПФ 2 типа, связывается с высокоаффинным к нему MAS-рецептором, через который реализуются вазодилатирующий, противовоспалительный и антипролиферативный эффекты [26–28]. В подтверждение этому в проведенном нами исследовании прием АГТ был ассоциирован с более легким течением коронавирусной инфекции.

Заключение

У пациентов с АГ уровень глюкозы, ОТ, ИМТ, ИММЛЖ в пересчете на рост ассоциированы с более тяжелым течением перенесенного COVID-19. Риск среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19 у пациентов с АГ на 11 % выше при увеличении ИМТ на 1 кг/м², на 3,9 % – при увеличении ОТ на 1 см. При регулярном приеме АГТ в 2,3 раза ($p = 0,043$) уменьшается шанс среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19.

Список литературы / References

- Collaborators G.B.D.R.F., Forouzanfar M.H., Alexander L., Anderson H.R., Bachman V.F., Biryukov S., Brauer M., Burnett R., Casey D., Coates M.M. ... Murray C.J. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013. *Lancet*, 2015; 386 (10010): 2287–2323. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00128-2
- Gallo G., Calvez V., Savoia C. Hypertension and COVID-19: Current evidence and perspectives. *High Blood Press. Cardiovasc. Prev.*, 2022; 29 (2): 115–123. doi: 10.1007/s40292-022-00506-9
- Guan W.J., Liang W.H., Zhao Y., Liang H.R., Chen Z.S., Li Y.M., Liu X.Q., Chen R.C., Tang C.L., Wang T., Ou C.Q., Li L., Chen P.Y., Sang L., Wang W., Li J.F., Li C.C., Ou L.M., Cheng B., Xiong S., ... China medical treatment expert group for COVID-19. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur. Respir. J.*, 2020; 55 (5): 2000547. doi: 10.1183/13993003.00547-2020
- Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020; 395 (10223): 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- Guo J., Huang Z., Lin L., Lv J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease: a viewpoint on the potential influence of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers on onset and severity of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *J. Am. Heart Assoc.*, 2020; 9 (7): e016219. doi: 10.1161/JAHA.120.016219
- Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., Xiang J., Wang Y., Song B., Gu X., Guan L., Wei Y., Li H., Wu X., Xu J., Tu S., Zhang Y., Chen H., Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2020; 395 (10229): 1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
- Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., Crawford J.M., McGinn T., Davidson K.W., the Northwell COVID-19 Research Consortium, Barnaby D.P., Becker L.B., Chelico J.D., Cohen S.L., Cookingham J., Coppa K., Diefenbach M.A., Dominello A.J., Duer-Hefele J., Falzon L., Gitlin J., Hajizadeh N., Harvin T.G., Hirschwerk D.A., Kim E.J., Kozel Z.M., Marrast L.M., Mogavero J.N., Osorio G.A., Qiu M., Zanos T.P. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York city area. *JAMA*, 2020; 323 (20): 2052–2059. doi: 10.1001/jama.2020.6775
- Lippi G., Wong J., Henry B.M. Hypertension in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Pol. Arch. Int. Med.*, 2020; 130 (4): 304–309. doi: 10.20452/pamw.15272
- Gilyarevskii S.R., Golshmid M.V., Bendeliani N.G., Kuz'mina I.M. Efficacy of standard treatment for cardiovascular disease in COVID-19: hypotheses, evidence and verification. *Lechebnoe delo*, 2022; (1): 12–19. (In Russ.). doi: 10.24412/2071-5315-2022-12491. [Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Бенделиани Н.Г., Кузьмина И.М. Эффективность стандартной терапии сердечно-сосудистых заболеваний при COVID-19: гипотезы, свидетельства и доказательства. *Лечебное дело*, 2022; (1): 12–19. doi: 10.24412/2071-5315-2022-12491]
- Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I., Barbarash O.L., Boitsov S.A., Vavilova T.V., Villevalde S.V., Galyavich A.S., Glezer M.G., Grineva E.N., Grinstein Yu.I., Drapkina O.M., Zhernakova Yu.V., Zvartau N.E., Kislyak O.A., Koziolova N.A., Kosmacheva E.D., Kotovskaya Yu.V., Libis R.A., Lopatin Yu.M., Nebiridze D.V., Nedoshivin A.O., Ostroumova O.D., Oschepkova E.V., Ratova L.G., Skibitsky V.V., Tkacheva O.N., Chazova I.E., Chesnikova A.I., Chumakova G.A., Shalnova S.A., Shestakova M.V., Yakushin S.S., Yanishevsky S.N. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*, 2020; 25 (3): 3786. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786 [Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Вавилова Т.В., Виллевальде С.В., Галевич А.С., Глезер М.Г., Гринева Е.Н., Гринштейн Ю.И., Драпкина О.М.,

- Жернакова Ю.В., Звартау Н.Э., Кисляк О.А., Козиолова Н.А., Космачева Е.Д., Котовская Ю.В., Либис Р.А., Лопатин Ю.М., Небиеридзе Д.В., Недошивин А.О., Остроумова О.Д., Ощепкова Е.В., Ратова Л.Г., Скибицкий В.В., Ткачева О.Н., Чазова И.Е., Чесникова А.И., Чумакова Г.А., Шальнова С.А., Шестакова М.В., Якушин С.С., Янишевский С.Н. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Рос. кардиол. журн.*, 2020; 25 (3): 3786. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786]
11. Mach F., Baigent C., Catapano A., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L., Chapman M.J., de Backer G.G., Delgado V., Ference B.A., Graham I.M., Halliday A., Landmesser U., Mihaylova B., Pedersen T.R., Riccardi G., Richter D.J., Sabatine M.S., Taskinen M.R., Tokgozoglu L., Wiklund O.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur. Heart J.*, 2019; 41 (1): 111–188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455
12. Devereux R.B., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation*, 1977; 55: 613–618. doi: 10.1161/01.cir.55.4.613
13. Mosteller R.D. Simplified calculation of body-surface area. *N. Engl. J. Med.*, 1987; 317 (17): 1098. doi: 10.1056/NEJM19871023171717
14. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., Clement D.L., Coca A., de Simone G., Dominiczak A., Kahan T., Mahfoud F., Redon J., Ruilope L., Zanchetti A., Kerins M., Kjeldsen S.E., Kreutz R., Laurent S., Lip G.Y.H., McManus R., Narkiewicz K., Ruschitzka F., Schmieder R.E., Shlyakhto E., Tsoufas C., Aboyans V., Desormais I.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.*, 2018; 39 (33): 3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339
15. Bansal R., Gubbi S., Muniyappa R. Metabolic syndrome and COVID 19: endocrine-immune-vascular interactions shapes clinical course. *Endocrinology*, 2020; 161 (10): bqaa112. doi: 10.1210/endo/bqaa112
16. Larina V.N., Golovko M.G., Larin V.G. Impact of coronavirus infection (COVID-19) on the cardiovascular system. *Bull. RSMU*, 2020; (2): 5–13. doi: 10.24075/vrgmu.2020.020 (In Russ.) [Ларина В.Н., Головкин М.Г., Ларин В.Г. Влияние коронавирусной инфекции (COVID-19) на сердечно-сосудистую систему. *Вестн. РГМУ*, 2020; (2): 5–13. doi: 10.24075/vrgmu.2020.020]
17. Barsukov A.V., Zobnina M.P., Talantseva M.S. Left ventricular hypertrophy and outcomes: A five-year retrospective analysis of patients with essential hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya*, 2012; 18 (5): 385–397. (In Russ.). doi: 10.18705/1607-419X-2012-18-5-385-397 [Барсуков А.В., Зобнина М.П., Таланцева М.С. Гипертрофия левого желудочка и прогноз: данные пятилетнего ретроспективного наблюдения за пациентами с эссенциальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*, 2012; 18 (5): 385–397. doi: 10.18705/1607-419X-2012-18-5-385-397]
18. Yaroslavskaya E.I., Krinichkin D.V., Shirokov N.E., Gorbatenko E.A., Krinichkina I.R., Gulyaeva E.P., Korovina I.O., Osokina N.A., Garanina V.D., Melnikov N.N., Pomogaybo Yu.I., Petelina T.I. Comparison of clinical and echocardiographic parameters of patients with COVID-19 pneumonia three months and one year after discharge. *Kardiologiya*, 2022; 62 (1): 13–23. (In Russ.). doi: 10.18087/cardio.2022.1.n1859 [Ярославская Е.И., Криночкин Д.В., Широков Н.Е., Горбатенко Е.А., Криночкина И.Р., Гуляева Е.П., Коровина И.О., Осокина Н.А., Гаранина В.Д., Мельников Н.Н., Помогайбо Ю.И., Петелина Т.И. Сравнение клинических и эхокардиографических показателей пациентов, перенесших пневмонию COVID-19, через три месяца и через год после выписки. *Кардиология*, 2022; 62 (1): 13–23. doi: 10.18087/cardio.2022.1.n1859]
19. Ceriello A. Hyperglycemia and COVID-19: What was known and what is really new? *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2020; 167: 108383. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108383
20. Markova T.N., Lysenko M.A., Ivanova A.A., Pavlova E.S., Ponomareva A.A., Chibisova V.V., Isaev T.K., Sinyavkin D.O., Mkrtumyan A.M. Prevalence of carbohydrate metabolism disorders in patients with new coronavirus infection. *Diabetes Mellitus*, 2021; 24 (3): 222–230. (In Russ.). doi: 10.14341/DM12712 [Маркова Т.Н., Лысенко М.А., Пономарева А.А., Иванова А.А., Павлова Е.С., Чибисова В.В., Исаев Т.К., Синявкин Д.О., Мкртумян А.М. Распространенность нарушений углеводного обмена у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. *Сахарный диабет*, 2021; 24 (3): 222–230. doi: 10.14341/DM12712]
21. Steenblock C., Schwarz P., Ludwig B., Linkermann A., Zimmet P., Kulebyaki K., Tkachuk V.A., Markov A.G., Lehnert H., de Angelis M.H., Rietzsch H., Rodionov R.N., Khunti K., Hopkins D., Birkenfeld A.L., Boehm B., Holt R., Skyler J.S., DeVries J.H., Renard E., Eckel R.H., Alberti K.G.M.M., Geloneze B., Chan J.C., Mbanya J.C., Onyegbutulem H.C., Ramachandran A., Basit A., Hassanein M., Bewick G., Spinass G.A., Beuschlein F., Landgraf R., Rubino F., Mingrone G., Bornstein S.R. COVID-19 and metabolic disease: mechanisms and clinical management. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 2021; 9 (11): 786–798. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00244-8
22. Seidu S., Gillies C., Zaccardi F., Kunutsor S.K., Hartmann-Boyce J., Yates T., Singh A.K., Davies M.J., Khunti K. The impact of obesity on severe disease and mortality in people with SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. *Endocrinol. Diabetes Metab.*, 2020; 4 (1): e00176. doi: 10.1002/edm2.176
23. Demidova T.Yu., Volkova E.I., Gritskevich E.Yu. Peculiarities of the COVID-19 course and consequences in overweight and obese patients. Lessons from the current pandemic. *Obesity and Metabolism*, 2020; 17 (4): 375–384. (In Russ.). doi: 10.14341/omet12663 [Демидова Т.Ю., Волкова Е.И., Грицкевич Е.Ю. Особенности течения и последствия COVID-19 у пациентов с избыточным весом и ожирением. Уроки текущей пандемии. *Ожирение и метаболизм*, 2020; 17 (4): 375–384. doi: 10.14341/omet12663]

24. Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G. et al. International register "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors" (AKTIV SARS-CoV-2): analysis of predictors of short-term adverse outcomes in COVID-19. *Russian Journal of Cardiology*, 2021; 26 (4): 4470. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4470 (In Russ.) [Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Международный регистр "Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2" (АКТИВ SARS-CoV-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции. *Рос. кардиол. журн.*, 2021; 26 (4): 4470. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4470]
25. Ciulla M.M. Switching to another antihypertensive effective drug when using ACEIs/ARBs to treat arterial hypertension during COVID-19. *Eur. Heart J.*, 2020; 41: 1856. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa331
26. Gallo G., Volpe M., Rubattu S. Angiotensin receptor blockers in the management of hypertension: a real-world perspective and current recommendations. *Vasc. Health Risk Manag.*, 2022; 18: 507–515. doi: 10.2147/VHRM.S337640
27. Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I. The importance of antihypertensive and lipid-lowering therapy in the treatment of patients with a new coronavirus infection COVID-19. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*, 2021; 17 (2): 310–314. (In Russ.). doi: 10.20996/1819-6446-2021-03-01 [Подзолков В.И., Тарзимова А.И. Значение антигипертензивной и гиполлипидемической терапии в лечении пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2021; 17 (2): 310–314. doi: 10.20996/1819-6446-2021-03-01]
28. Konradi A.O., Drapkina O.M., Nedogoda S.V., Arutyunov G.P., Karpov Yu.A., Kobalava Z.D., Orlova Y.A., Sychev D.A., Zyryanov S.K. Management of patients with hypertension, coronary heart disease and chronic heart failure during the COVID-19 pandemic in the primary care setting. *Arterial'naya Gipertenziya*, 2022; 28 (4): 464–476. (In Russ.). doi: 10.18705/1607-419X-2022-28-4-464-476 [Конради А.О., Драпкина О.М., Недогода С.В., Арутюнов Г.П., Карпов Ю.А., Кобалава Ж.Д., Орлова Я.А., Сычев Д.А., Зырянов С.К. Ведение пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью в период пандемии COVID-19 в условиях первичной врачебной медико-санитарной помощи. *Артериальная гипертензия*, 2022; 28 (4): 464–476. doi: 10.18705/1607-419X-2022-28-4-464-476]

Сведения об авторах:

Ольга Викторовна Тузовская, младший научный сотрудник лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, аспирантка, Новосибирск, Россия, ORCHID ID: 0000-0002-4312-7621, e-mail: o-nazarenko@list.ru

Наталья Евгеньевна Евдокимова, младший научный сотрудник лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, аспирантка, Новосибирск, Россия, ORCHID ID: 0000-0003-3772-1058, e-mail: tusya_evdokimova@mail.ru

Евгения Витальевна Гарбузова, канд. мед. наук, младший научный сотрудник лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, Новосибирск, Россия, ORCHID ID: 0000-0001-5316-4664, e-mail: strukova.j@mail.ru

Алёна Дмитриевна Худякова, канд. мед. наук, зав. лабораторией генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, Новосибирск, Россия, ORCHID ID: 0000-0001-7875-1566, e-mail: alene.elene@gmail.com

Ирина Ивановна Логвиненко, д-р мед. наук, главный научный сотрудник лаборатории профилактической медицины, заместитель руководителя по лечебной работе, Новосибирск, Россия, ORCHID ID: 0000-0003-1348-0253, e-mail: 111157@mail.ru

Information about the authors:

Olga V. Tuzovskaia, junior researcher, laboratory of genetic and environmental determinants of the human life cycle, Novosibirsk, Russia, ORCHID ID: 0000-0002-4312-7621, e-mail: o-nazarenko@list.ru,

Natalia E. Evdokimova, junior researcher, laboratory of genetic and environmental determinants of the human life cycle, Novosibirsk, Russia, ORCHID ID: 0000-0003-3772-1058, e-mail: tusya_evdokimova@mail.ru

Evgeniia V. Garbuzova, candidate of medical sciences, junior researcher, laboratory of genetic and environmental determinants of the human life cycle, Novosibirsk, Russia, ORCHID ID: 0000-0001-5316-4664, e-mail: strukova.j@mail.ru

Alena D. Khudiakova, candidate of medical sciences, head of the laboratory of genetic and environmental determinants of the human life cycle, Novosibirsk, Russia, ORCHID ID: 0000-0001-7875-1566, e-mail: alene.elene@gmail.com

Irina I. Logvinenko, doctor of medical sciences, professor, chief researcher, laboratory of preventive medicine, Novosibirsk, Russia, ORCHID ID: 0000-0003-1348-0253, e-mail: 111157@mail.ru

Статья поступила 17.11.2022
После доработки 28.12.2022
Принята к печати 25.01.2023

Received 17.11.2022
Revision received 28.12.2022
Accepted 25.01.2023



ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ / REVIEWS

DOI 10.52727/2078-256X-2023-19-1-28-34

Взаимосвязь фибрилляции предсердий с ожирением и хронической сердечной недостаточностьюА.Д. Шаронин¹, Н.Г. Ложкина²

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»
630090, Россия, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 1

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

Аннотация

В статье представлено современное состояние проблемы фибрилляции предсердий как самого распространенного нарушения сердечного ритма, появление которого значительно ухудшает качество жизни пациентов и уменьшает ее продолжительность. Несомненно, значительное количество больных фибрилляцией предсердий страдают ожирением и сердечной недостаточностью. В обзорной статье рассмотрено понимание фундаментальных патогенетических механизмов фибрилляции предсердий и связанных с ней изменений в клеточной, молекулярной, электрофизиологической и структурной архитектуре предсердий. Используются сведения по теме из публикаций на основе баз данных PubMed, Google Scholar и eLIBRARY, глубина охвата 5 лет.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, сердечно-сосудистые заболевания, биомаркеры, ожирение, сердечная недостаточность.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Ложкина Н.Г., e-mail: lozhkina.n@mail.ru

Для цитирования: Шаронин А.Д., Ложкина Н.Г. Взаимосвязь фибрилляции предсердий с ожирением и хронической сердечной недостаточностью. *Атеросклероз*, 2023; 19 (1): 28–34. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-1-28-34

Relationship of atrial fibrillation with obesity and chronic heart failureA.D. Sharonin¹, N.G. Lozhkina²

¹ Novosibirsk State University
1, Pirogov str., Novosibirsk, 630090, Russia

² Federal State Budgetary Scientific Institution
“Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine”
2, Timakov str., Novosibirsk, 630117, Russia

Abstract

The article presents the current state of the problem of atrial fibrillation as the most widespread cardiac rhythm disorder, the occurrence of which significantly worsens the quality of life of patients and reduces their life expectancy. Undoubtedly, a significant number of patients with atrial fibrillation suffer from obesity and heart failure. The review article reviews the understanding of the fundamental pathogenetic mechanisms of atrial fibrillation and the associated changes in the cellular, molecular,

electrophysiological, and structural architecture of the atria. Information on the topic from publications based on PubMed, Google Scholar, and eLIBRARY databases was used, with a depth of coverage of 5 years.

Keywords: atrial fibrillation, cardiovascular disease, biomarkers, obesity, heart failure.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence: Lozhkina N.G., e-mail: lozhkina.n@mail.ru

Citation: Sharonin A.D., Lozhkina N.G. Relationship of atrial fibrillation with obesity and chronic heart failure. *Atherosclerosis*, 2023; 19 (1): 28–34. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-1-28-34

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной устойчивой аритмией, на данный момент поражающей более 33 млн человек во всем мире, и ожидается, что ее распространенность увеличится более чем вдвое в течение следующих 40 лет [1]. ФП связана с серьезными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями и заболеваниями, такими как сердечная недостаточность (СН), инсульт и инфаркт миокарда [2, 3]. Ожирение представляет собой неоспоримый фактор сердечно-сосудистого риска, но наряду с этим показана связь более высокого индекса массы тела (ИМТ) с лучшим прогнозом во многих группах пациентов, включая не только сердечно-сосудистые заболевания, но и рак, хроническую болезнь почек и хроническую обструктивную болезнь легких [4]. Но, несмотря на наличие феномена парадокса ожирения, все-таки имеет преимущество тактика снижения веса и физическая активность в отношении прогноза у тучных пациентов с ФП.

За последние несколько десятилетий появилось понимание фундаментальных патогенетических механизмов ФП и связанных с ней изменений в клеточной, молекулярной, электрофизиологической и структурной архитектуре предсердий. И теперь признается, что ФП представляет собой мультифакториальное заболевание предсердий с документально подтвержденной связью с системным воспалением, эндотелиальной дисфункцией, кардиометаболическими нарушениями и более широкими нарушениями структуры и функции миокарда [5].

Целью данного обзора является обсуждение патогенеза, роли известных и новых биомаркеров в диагностике и прогнозе формирующегося фенотипа, сочетающего ФП, ожирение и СН. Обсуждаются фармакологические подходы к контролю частоты и ритма, антикоагулянтной терапии, влиянию на модифицируемые факторы риска и коморбидную патологию, а также новые перспективные молекулярные мишени

для лечения ФП и будущие исследования в этой области. Для достижения этой цели проведен анализ из публикаций на основе баз данных PubMed, Google Scholar и E-library, глубиной охвата 5 лет.

Патогенез ФП

Концептуально механизм ФП может быть представлен взаимодействием триггера и субстрата. «Триггер» — это быстро возбуждающийся очаг, который может действовать как инициатор аритмии, поддержание которой обычно требует «субстрата», т.е. электрофизиологических, механических и анатомических характеристик предсердий, поддерживающих ФП [5]. Формирование этого субстрата обычно включает как электрические, так и структурные элементы ремоделирования предсердий. Электрическое ремоделирование представляет собой изменения свойств ионных каналов, влияющих на возбудимость и проводимость предсердного миокарда, в то время как структурное ремоделирование относится к изменениям в архитектуре ткани, как микроскопическим (например, фиброз), так и макроскопическим (например, расширение предсердий) [6].

Воспаление является важным биологическим процессом, используемым млекопитающими для защиты от травм и поддержания гомеостаза [7]. Однако неконтролируемое воспаление может способствовать развитию различных заболеваний. Острое воспаление служит первичной физиологической реакцией организма на вредные раздражители, поэтому оно немедленно пытается подавить последствия выявленной угрозы. При реализации этого механизма сосудистая сеть организма используется для транспортировки биоактивных сигналов и факторов, таких как цитокины и хемокины, которые стимулируют рекрутирование врожденных иммунных клеток. Они в свою очередь «координируют свои действия, чтобы перехватить, ограничить и нейтрализовать целевые угрозы» [7]. В случае, если острое воспаление сохраняется

после устранения раздражителя, воспалительная реакция может перейти в менее стабильное состояние, известное как хроническое системное воспаление. Поскольку последнее является системным процессом, оно в конечном итоге приводит к нарушению регуляции гомеостатических механизмов, вызывая патологическое ремоделирование тканей, что способствует сохранению повреждения органов во всем организме [7, 8].

Факторы риска

Существуют доказанные факторы риска развития ФП, такие как генетическая предрасположенность, курение, употребление алкоголя, старение, ожирение, воспаление и ряд других [9, 10]. Рассмотрим наиболее важные из них.

Генетическая предрасположенность. На сегодняшний день известно, что лица, у которых есть член семьи, страдающий ФП, имеют на 40 % больший риск возникновения ФП, чем те, у кого нет больных родственников, с учетом поправки на факторы риска [11]. Полногеномные ассоциативные исследования позволили идентифицировать большое количество вариантов генов, связанных с различными механизмами появления и развития данного заболевания [12]. Так, недавнее исследование с участием более 1 млн человек выявило 142 независимых риска-маркера в 111 локусах, соответствующих 151 гену-кандидату, которые высоковероятно участвуют в патогенезе ФП [13]. Установлена различная значимость в возникновении ФП 11 однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП), расположенных на 10-й хромосоме человека [14], условно рисковая роль трех ОНП и условно протективный характер одного ОНП [15].

Ожирение. Многочисленные исследования подтверждают связь эпикардального жира с наличием ФП [16]. В субанализе Фремингемского исследования (анализ методом компьютерной томографии (КТ) сердца, включавший сведения о 3217 субъектах) показано, что именно общий объем эпикардального, но не паракардиального или внутрибрюшного жира независимо ассоциирован с наличием ФП [17]. Аналогичные сведения получены в другом КТ-подисследовании по 300 случаям [18]. В ряде других работ изучался эпикардальный жир, окружающий предсердия, с фактом обнаружения ФП. Так, при исследовании 169 последовательно госпитализированных пациентов с помощью КТ обнаружено, что толщина периатриального и эпикардального жира в средней части левого предсердия больше у пациентов с ФП [19]. Что касается ожирения в целом, определяемого по индексу массы тела, то сведения о нем противоречивы. С одной сто-

роны, признается, что оно является фактором сердечно-сосудистого риска, в том числе и ФП, с другой стороны, известные работы, подтверждающие протективную роль ожирения в отношении больших сердечно-сосудистых событий, таких как смерть, нефатальный инфаркт миокарда, инсульт [20].

Воспаление. С момента первого сообщения Р. Bruins et al. [21] растущее количество данных подтверждает тесную связь между воспалением и развитием ФП [22, 23]. Поиск новых биомаркеров и взаимосвязи давно известных цитокинов, таких как С-реактивный белок (СРБ), фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкины-6, 8, 10 (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10) с ФП стало важной областью исследований в надежде найти самый информативный маркер, предсказывающий риск возникновения и прогрессирования ФП, а также исход после процедуры абляции [22, 23].

Биомаркеры

Биомаркеры являются объективным отражением уровня здоровья человека и характеризуют протекание и исход заболевания, естественных биологических процессов и связанных с ними функциональных и физиологических реакций, а также ответа на фармакологическое вмешательство [24].

С-реактивный белок (СРБ). СРБ представляет собой высоковоспроизводимый, но неспецифический биомаркер воспаления, синтезируемый преимущественно в печени в ответ на воспалительные цитокины. Уровень циркулирующего СРБ повышен у пациентов с ФП по сравнению с лицами без ФП. В то же время у больных с различными формами ФП также выявлены отличия: при персистирующей ФП содержание СРБ больше, чем при пароксизмальной [25]. Менделевское рандомизированное исследование показало, что, хотя повышенный уровень СРБ связан с увеличением риска ФП, генетически обусловленное возрастание концентрации СРБ не повышает риск, что является аргументом против причинного эффекта СРБ плазмы [26]. Более высокий уровень циркулирующего СРБ также связан с рецидивом ФП после электрической кардиоверсии и катетерной абляции [27, 28].

Интерлейкин-6. ИЛ-6 продуцируется лимфоцитами и стимулирует воспалительные реакции. ИЛ-6 также оказывает противовоспалительное действие посредством ингибирования передачи сигналов ФНО- α и активации ИЛ-10, противовоспалительного цитокина [29]. Показана корреляция увеличения уровня ИЛ-6 в крови с по-

вышенным риском ФП в общей популяции, а также рецидива ФП после электрической кардиоверсии и катетерной абляции [20].

В исследовании «случай – контроль» Marcus et al. продемонстрировано, что содержание СРБ и ИЛ-6 в сыворотке крови одинаково у пациентов с эпизодами ФП и без них, но значительно повышено в образцах крови, взятых во время ФП [30]. Таким образом, ФП может увеличить выработку этих острофазовых реагентов, а не самих веществ, увеличивающих риск ФП. Уровень СРБ в левом предсердии было больше, чем в коронарном синусе, что свидетельствует о том, что ФП может вызывать секвестрацию воспалительных реагентов в сердце.

Интерлейкин-8. ИЛ-8 продуцируется различными типами клеток, включая макрофаги, моноциты, фибробласты и эндотелиальные клетки. Он способствует миграции лейкоцитов и вызывает фагоцитоз, а также усиливает активацию эндотелиальных клеток и модулирует связанные с тромбообразованием взаимодействия тромбоцитов с тромбоцитами и тромбоцитов с лейкоцитами. Liuba et al. продемонстрировали, что уровень сывороточного ИЛ-8 в правом предсердии и коронарном синусе больше у пациентов с постоянной ФП, чем у больных с пароксизмальной ФП или синусовым ритмом [31]. Содержание СРБ и ИЛ-6 в трех группах лиц в этом исследовании было одинаковым.

Интерлейкин-10. ИЛ-10 представляет собой противовоспалительный цитокин, в основном продуцируемый моноцитами. Он подавляет цитокины Т-клеток, повышает выживаемость, пролиферацию и выработку антител В-клеток и блокирует передачу сигналов воспаления через сигнальный путь NF-κB. J. Li et al. сообщили, что уровень ИЛ-10 в сыворотке выше у пациентов с персистирующей и постоянной формой ФП по сравнению с пациентами с пароксизмальной формой ФП, как и содержание ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α, моноцитарного хемоаттрактантного белка-1, фактора роста эндотелия сосудов и N-концевого мозгового натрийуретического пептида [32].

Фактор некроза опухоли α. ФНО-α стимулирует острую реакцию иммунных клеток и вызывает воспаление, синтезируется различными иммунными клетками, включая макрофаги и лимфоциты. J. Li et al. продемонстрировали, что концентрация ФНО-α в сыворотке крови больше у пациентов с персистирующей и постоянной ФП, чем у больных пароксизмальной ФП [32]. Недавний метаанализ показал, что повышение содержания ФНО-α связано с увеличением риска ФП [10]. Более высокий уровень ФНО-α у пациентов с хронической ФП при

поступлении в стационар также был прогностическим фактором риска инсульта во время последующего наблюдения.

Натрийуретические пептиды (НУП). НУП вырабатываются в сердце и выделяются в кровоток в ответ на перегрузку давлением и объемом. Их уровень предоставляет информацию о систолической и диастолической функции, а также о функции правого желудочка и клапанов [33]. В последние годы в качестве возможных биомаркеров ФП появились различные НУП, такие как мозговой натрийуретический пептид (BNP), его N-концевой прогормон (NT-proBNP) и предсердный натрийуретический пептид (ANP). Связь между BNP и/или NT-proBNP изучалась в ходе многочисленных исследований [34, 35].

В лонгитудинальном исследовании Cardiovascular Health Study Patton обнаружили связь между ФП и содержанием NT-proBNP [35]. В рамках многоэтнического исследования атеросклероза (MESA) 5518 пациентов были включены в исследование возможной связи между уровнем NT-proBNP в сыворотке крови и ФП [36]. Содержание NT-proBNP измеряли в замороженных образцах сыворотки, взятых при зачислении. Также были исследованы ассоциации между NT-proBNP и полом, возрастом и этнической/расовой принадлежностью. Patton et al. наблюдали за пациентами в среднем 7,6 года. За это время у 267 из них развилась ФП. Концентрация NT-proBNP была больше у лиц с ФП, NT-proBNP был статистически значимо связан с возникновением ФП [36].

Сердечная недостаточность и фибрилляция предсердий

Итак, рассмотрены биомаркеры и механизмы развития ФП в сочетании и без ожирения. Следующая проблема – СН, которая вызывает сложные изменения в структуре и функции предсердий, способствуя электрофизиологическому ремоделированию и предрасполагая к ФП. Фармакологическое лечение для профилактики ФП у пациентов с СН ограничено. В моделях ФП на животных выявлены многочисленные изменения предсердных ионных токов, внутриклеточной транспортировки кальция, формы волны и проводимости потенциала действия, а также экспрессии и передачи сигналов ассоциированных белков. Эти исследования показали, что характер электрофизиологического ремоделирования зависит от продолжительности СН и ее этиологии [37].

При уже развившейся ФП прогноз дальнейшего ремоделирования миокарда и прогрессирования СН зависит от соблюдения трех

принципов, обозначенных европейскими рекомендациями по диагностике и лечения ФП: А, В, С (антикоагуляция, контроль ритма/частоты, контроль сопутствующей патологии и факторов риска). Стратегии контроля ритма для поддержания синусового ритма включают либо катетерную абляцию, либо использование антиаритмических препаратов. Основные антиаритмические препараты, используемые у пациентов с СН, включают амиодарон и дофетилид. Амиодарон является наиболее эффективным доступным антиаритмическим средством, он может быть связан со значительными неблагоприятными последствиями со стороны сердца (брадикардия, удлинение интервала QT) и некардиальной токсичностью, включая токсичность для легких, щитовидной железы и печени. Рецидив ФП после катетерной абляции связан с ухудшением исходов и качества жизни. Структурное ремоделирование левого предсердия создает необходимые условия для сохранения ФП. Исходная протяженность и прогрессирование фиброза ЛП после абляции являются сильными предикторами постпроцедурного рецидива ФП. Дронедарон — новый антиаритмический препарат, но эффективность в поддержании синусового ритма у него оказалась ниже, чем у амиодарона [38]. Пероральная антикоагуляция должна продолжаться длительно в соответствии с оценкой CHA2DS2-VASc. Несомненно, лечение ФП невозможно без коррекции сопутствующей патологии и факторов риска.

Несмотря на обилие исследований, понимание патофизиологии возникновения ФП, ее взаимосвязи с ожирением, ремоделированием предсердий и формировании СН все еще требует дальнейшего изучения. Идентификация новых зависимых от времени сигнальных путей, лежащих в основе электроструктурного ремоделирования, с помощью протеомного и метаболомного анализа поможет определить новые терапевтические мишени. Недавние исследования указывают на важную регуляторную роль микроРНК и некодирующих длинных РНК в патогенезе СН. Еще предстоит определить, как воздействовать на эти новые мишени с целью снижения риска аритмогенного ремоделирования предсердий и предотвращения возникновения и прогрессирования ФП.

Заключение и перспективы

Таким образом, имеются значительные успехи в понимании, патофизиологии, оценке риска развития, прогрессирования и лечения ФП в сочетании с ожирением и СН. Несмотря на это остается много нерешенных вопросов:

какова истинная роль сосудистого воспаления в прогрессировании ФП и улучшатся ли исходы у пациентов при воздействии на это воспаление; какой должна быть терапия первой линии для контроля ритма у пациентов с СН и симптомной ФП, если известно, что эффективность бета-блокаторов снижается или отменяется у пациентов с устойчивой ФП; можно ли выявить и лечить остаточный риск инсульта у пациентов с СН и ФП, которые уже получают антикоагулянты. Итак, помимо профилактики инсульта следует учесть, что СН является частым событием у пациентов с ФП, и для предотвращения СН также необходимы эффективные стратегии. Всестороннее понимание взаимосвязанных процессов метаболического и электрического ремоделирования предсердий позволяет надеяться на выявление новых молекулярных мишеней для лечения ФП.

Список литературы / References

1. Friberg J., Buch P., Scharling H., Gadsbøll N., Jensen G.B. Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation. *Epidemiology*, 2003; 14 (6): 666–672. doi: 10.1097/01.ede.0000091649.26364.c0
2. Carlisle M.A., Fudim M., DeVore A.D., Piccini J.P. Heart failure and atrial fibrillation. Like fire and fury. *JACC Heart Fail.*, 2019; 7 (6): 447–456. doi: 10.1016/j.jchf.2019.03.005
3. Migdady I., Russman A., Buletko A.B. Atrial Fibrillation and Ischemic Stroke: A Clinical Review. *Semin Neurol.*, 2021; 41 (4): 348–364. doi: 10.1055/s-0041-1726332
4. Elagizi A., Kachur S., Lavie C.J., Carbone S., Pandey A., Ortega F.B., Milani R.V. An Overview and Update on Obesity and the Obesity Paradox in Cardiovascular Diseases. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 2018; 61 (2): 142–150. doi: 10.1016/j.pcad.2018.07.003. Epub 2018 Jul 5. PMID: 29981771.
5. Wijesurendra R.S., Casadei B. Atrial fibrillation: effects beyond the atrium? *Cardiovasc. Res.*, 2015; 105 (3): 238–247. doi: 10.1093/cvr/cvv001. Epub 2015 Jan 12.
6. Wijesurendra R.S., Casadei B. Mechanisms of atrial fibrillation. *Heart*, 2019; 105 (24): 1860–1867. doi: 10.1136/heartjnl-2018-314267
7. Chung H.Y., Kim D.H., Lee E.K., Chung K.W., Chung S., Lee B., Seo A.Y., Chung J.H., Jung Y.S., Im E., Lee J., Kim N.D., Choi Y.J., Im D.S., Yu B.P. Redefining Chronic Inflammation in Aging and Age-Related Diseases: Proposal of the Senoinflammation Concept. *Aging. Dis.*, 2019; 10 (2): 367–382. doi: 10.14336/AD.2018.0324. PMID: 31011483; PMCID: PMC6457053.
8. Linthout S.V., Tschöpe C. Inflammation – Cause or Consequence of Heart Failure or Both? *Curr. Heart Fail. Rep.*, 2017; 14 (4): 251–265. Published online 2017 Jun 30. doi: 10.1007/s11897-017-0337-9
9. Bosch N.A., Cimini J., Walkey A.J. Atrial Fibrillation in the ICU. *Chest*, 2018; 154 (6): 1424–1434. doi:

- 10.1016/j.chest.2018.03.040. Epub 2018 Apr 6. PMID: 29627355; PMCID: PMC6335260.
10. Baykaner T., Rogers A.J., Meckler G.L., Zaman J., Navara R., Rodrigo M., Alhusseini M., Kowalewski C.A.B., Viswanathan M.N., Narayan S.M., Clifton P., Wang P.J., Heidenreich P.A. Clinical Implications of Ablation of Drivers for Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.*, 2018; 11 (5): e006119. doi: 10.1161/CIRCEP.117.006119. PMID: 29743170; PMCID: PMC6474343.
11. Lubitz S.A., Yin X., Fontes J.D., Magnani J.W., Rienstra M., Pai M., Villalon M.L., Vasan R.S., Pencina M.J., Levy D., Larson M.G., Ellinor P.T., Benjamin E.J. Association between familial atrial fibrillation and risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA*, 2010; 304 (20): 2263–2269. doi: 10.1001/jama.2010.1690. Epub 2010 Nov 13.
12. Roselli C., Chaffin M.D., Weng L.-C., Aeschbacher S., Ahlberg G., Albert C.M., Almgren P., Alonso A., Anderson C.D., Aragam K.G. Multi-ethnic genome-wide association study for atrial fibrillation. *Nat. Genet.*, 2018; 50 (9): 1225–1233. doi: 10.1038/s41588-018-0133-9
13. Nielsen J.B., Thorolfsdottir R.B., Fritsche L.G., Zhou W., Skov M.W., Graham S.E., Herron T.J., McCarthy S., Schmidt E.M., Sveinbjornsson G., Surakka I., Mathis M.R. *Biobank-driven genomic discovery yields new insight into atrial fibrillation biology*, 2018; 50 (9): 1234–1239. doi: 10.1038/s41588-018-0171-3. Epub 2018 Jul 30.
14. Никулина С.Ю., Шишкова К.Ю., Шульман В.А., Чернова А.А., Максимов В.Н. Роль SNP-маркеров хромосомы 10 в патогенезе фибрилляции предсердий. *Рос. кардиол. журн.*, 2021; 26 (7): 4148. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4148>
15. Аксютин Н.В., Шульман В.А., Никулина С.Ю., Назаров Б.В., Максимов В.Н., Плита Е.В., Котловский М.Ю., Верещагина Т.Д. Клинико-генетический рискометр расчета развития ишемического инсульта у больных с фибрилляцией предсердий. *Рос. кардиол. журн.*, 2015; 10: 42–45. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-10-42-45>
16. Wong C.X., Sun M.T., Odutayo A., Emdin C.A., Mahajan R., Lau D.H., Pathak R.K., Wong D.T., Selvanayagam J.B., Sanders P., Clarke R. Associations of Epicardial, Abdominal, and Overall Adiposity With Atrial Fibrillation. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.*, 2016; 9 (12): e004378. doi: 10.1161/CIRCEP.116.004378
17. Park S.S., Jung J., Mintz G.S., Jin U., Park J.S., Park B., Shin H.B., Seo K.W., Yang H.M., Lim H.S., Choi B.J., Yoon M.H., Shin J.H., Tahk S.J., Choi S.Y. Epicardial Adipose Tissue Thickness Is Related to Plaque Composition in Coronary Artery Disease. *Diagnostics (Basel)*, 2022; 12 (11): 2836. doi: 10.3390/diagnostics12112836. PMID: 36428896; PMCID: PMC9689801.
18. Chekakie M.O.A., Welles C.C., Metoyer R., Ibrahim A., Shapira A.R., Cytron J., Santucci P., Wilber D.J., Akar J.G. Pericardial fat is independently associated with human atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2010; 56 (10): 784–788. doi: 10.1016/j.jacc.2010.03.071
19. Iacobellis G. Epicardial adipose tissue in contemporary cardiology. *Nat. Rev. Cardiol.*, 2022; 19 (9): 593–606. doi: 10.1038/s41569-022-00679-9. Epub 2022 Mar 16. PMID: 35296869; PMCID: PMC8926097.
20. King R.J., Ajjan R.A. Vascular risk in obesity: Facts, misconceptions and the unknown. *Diab. Vasc. Dis. Res.*, 2017; 14 (1): 2–13. doi: 10.1177/1479164116675488. Epub 2016 Nov 14. PMID: 27941051.
21. Bruins P., Velthuis H., Yazdanbakhsh A.P., Jansen P.G., Hardevelt F.W., Beaumont E.M., Wildevuur C.R., Eijssman L., Trouwborst A., Hack C.E. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation*, 1997; 96 (10): 3542–3548. doi: 10.1161/01.cir.96.10.3542
22. Truong C.D., Nguyen B.T., van Cong Tran T. Prediction of risk factors for recurrence of atrial fibrillation in patients with arterial hypertension. *Int. J. Cardiovasc. Imaging*, 2021; 37 (12): 3413–3421. doi: 10.1007/s10554-021-02331-y. Epub 2021 Jul 3. PMID: 34216329.
23. Tai M., Shi H., Wang H., Ma X., Gao M., Chang Q., Li F., Zeng Q., Shi Y., Guo Y. Pilot study of peripheral blood chemokines as biomarkers for atrial fibrillation-related thromboembolism and bleeding in elderly patients. *Front Public. Health*, 2022; 10: 844087. doi: 10.3389/fpubh.2022.844087. PMID: 36211709; PMCID: PMC9538109.
24. Scott L., Jr., Li N. Role of Inflammatory Signaling in Atrial Fibrillation. *Int. J. Cardiol.*, 2019; 287: 195–200. Published online 2018 Oct 4. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.10.020
25. Aronson J.K., Ferner R.E. Biomarkers-A General Review Curr Protoc. *Pharmacol.*, 2017; 76: 9.23.1–9.23.17. doi: 10.1002/cpph.19
26. Calkins H., Hindricks G., Cappato R., Kim Y.H., Saad E.B., Aguinaga L., Akar J.G., Badhwar V., Brugada J., Camm J., Chen P.S., Chen S.A., Chung M.K., Nielsen J.C., Curtis A.B., Davies D.W., Day J.D., d'Avila A., de Groot NMSN, di Biase L., Duytschaever M., Edgerton J.R., Ellenbogen K.A., Ellinor P.T., Ernst S., Fenelon G., Gerstenfeld E.P., Haines D.E., Haissaguerre M., Helm R.H., Hylek E., Jackman W.M., Jalife J., Kalman J.M., Kautzner J., Kottkamp H., Kuck K.H., Kumagai K., Lee R., Lewalter T., Lindsay B.D., Macle L., Mansour M., Marchlinski F.E., Michaud G.F., Nakagawa H., Natale A., Nattel S., Okumura K., Packer D., Pokushalov E., Reynolds M.R., Sanders P., Scanavacca M., Schilling R., Tondo C., Tsao H.M., Verma A., Wilber D.J., Yamane T. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, 2017; 14 (10): e275–e444. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.05.012. Epub 2017 May 12. PMID: 28506916; PMCID: PMC6019327.
27. Ono K., Iwasaki Y.K., Akao M., Ikeda T., Ishii K., Inden Y., Kusano K., Kobayashi Y., Koretsune Y., Sasano T., Sumitomo N., Takahashi N., Niwano S., Hagiwara N., Hisatome I., Furukawa T., Honjo H., Maruyama T., Murakawa Y., Yasaka M., Watanabe E., Aiba T., Amino M., Itoh H., Ogawa H., Okumura Y., Aoki-Kamiya C., Kishihara J., Koda-

- ni E., Komatsu T., Sakamoto Y., Satomi K., Shiga T., Shinohara T., Suzuki A., Suzuki S., Sekiguchi Y., Nagase S., Hayami N., Harada M., Fujino T., Makiyama T., Maruyama M., Miake J., Muraji S., Murata H., Morita N., Yokoshiki H., Yoshioka K., Yodogawa K., Inoue H., Okumura K., Kimura T., Tsutsui H., Shimizu W. Japanese Circulation Society and; Japanese Heart Rhythm Society Joint Working Group. JCS/JHRS 2020 Guideline on Pharmacotherapy of Cardiac Arrhythmias. *J. Arrhythm.*, 2022; 38 (6): 833–973. doi: 10.1002/joa3.12714. PMID: 36524037; PMCID: PMC9745564.
28. Pauklin P., Zilmer M., Eha J., Tootsi K., Kals M., Kampus P. Markers of Inflammation, Oxidative Stress, and Fibrosis in Patients with Atrial Fibrillation. *Oxid. Med. Cell Longev.*, 2022; 2022: 4556671. doi: 10.1155/2022/4556671. PMID: 35651726; PMCID: PMC9150993.
29. Korantzopoulos P., Letsas K.P., Tse G., Fragakis N., Goudis C.A., Liu T. Inflammation and atrial fibrillation: A comprehensive review. *J. Arrhythm.*, 2018; 34 (4): 394–401. doi: 10.1002/joa3.12077. PMID: 30167010; PMCID: PMC6111477.
30. Ihara K., Sasano T. Role of Inflammation in the Pathogenesis of Atrial Fibrillation. *Front. Physiol.*, 2022; 13: 862164. doi: 10.3389/fphys.2022.862164. PMID: 35492601; PMCID: PMC9047861.
31. Abe I., Teshima Y., Kondo H., Kaku H., Kira S., Ikebe Y., Saito S., Fukui A., Shinohara T., Yufu K., Nakagawa M., Hijiya N., Moriyama M., Shimada T., Miyamoto S., Takahashi N. Association of fibrotic remodeling and cytokines/chemokines content in epicardial adipose tissue with atrial myocardial fibrosis in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm.*, 2018; 15 (11): 1717–1727. doi: 10.1016/j.hrthm.2018.06.025. Epub 2018 Jun 13. PMID: 29908372.
32. Li J., Solus J., Chen Q., Rho Y.H., Milne G., Stein M., Darbar D. The Role of Inflammation and Oxidative Stress in Atrial Fibrillation. *Heart Rhythm.*, 2010; 7 (4): 438–444. Published online 2009 Dec 24. doi: 10.1016/j.hrthm.2009.12.009
33. Nakagawa Y., Nishikimi T., Kuwahara K. Atrial and brain natriuretic peptides: Hormones secreted from the heart. *Peptides*, 2019; 111: 18–25. doi: 10.1016/j.peptides.2018.05.012. Epub 2018 May 31. PMID: 29859763.
34. Turkoglu E.I., Kircicegi Cicekdog E.C. Heart failure with preserved ejection fraction, atrial fibrillation, and increased NT-proBNP levels: An emergent clinical dilemma. *Herz*, 2021; 46 (Suppl 2): 191–197. English. doi: 10.1007/s00059-020-04981-5. Epub 2020 Sep 30. PMID: 32997152.
35. Patton K.K., Ellinor P.T., Heckbert S.R., Christenson R.H., DeFilippi C., Gottdiener J.S., Kronmal R.A. N-terminal pro-B-type Natriuretic Peptide is a Major Predictor of the Development of Atrial Fibrillation: The Cardiovascular Health Study. *Circulation*, 2009; 120 (18): 1768–1774. Published online 2009 Oct 19. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.873265
36. Blaha M.J., DeFilippis A.P. Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA): JACC Focus Seminar 5/8. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2021; 77 (25): 3195–3216. doi: 10.1016/j.jacc.2021.05.006. PMID: 34167645; PMCID: PMC8091185.
37. Jumeau C., Rupin A., Chieng-Yane P., Mougenot N., Zahr N., David-Dufilho M., Hatem S.N. Direct Thrombin Inhibitors Prevent Left Atrial Remodeling Associated With Heart Failure in Rats. *JACC Basic. Transl. Sci.*, 2016; 1 (5): 328–339. doi: 10.1016/j.jacbs.2016.05.002. PMID: 27642643; PMCID: PMC5012373.
38. EDORA Investigators. Effect of DrOnedarone on atrial fibrosis progression and atrial fibrillation recurrence postablation: Design of the EDORA randomized clinical trial. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2021; 32 (12): 3203–3210. doi: 10.1111/jce.15274. Epub 2021 Nov 2. PMID: 34664772; PMCID: PMC9298087.

Сведения об авторах:

Александр Дмитриевич Шаронин, магистр 2-го года, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-0713-0337.

Наталья Геннадьевна Ложкина, д-р мед. наук, проф., руководитель группы «Клиническая и экспериментальная кардиология», ФИЦ ФТМ; профессор кафедры иммунологии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», кардиолог, куратор отделения для лечения больных с острым коронарным синдромом РСЦ № 1 ГКБ № 1, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-4832-3197.

Information about the authors:

Alexandr D. Sharonin, master of the 2nd year, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-0713-0337.

Nataliya G. Lozhkina, doctor of medical sciences, professor, head of clinical and experimental cardiology group, FRC FTM; professor of the immunology, Novosibirsk National Research State University; cardiologist, supervisor of department for treatment of patients with acute coronary syndrome of RCVC № 1 of Municipal Clinical Hospital № 1, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-4832-3197.

Статья поступила 16.01.2023

После доработки 22.01.2023

Принята к печати 25.01.2023

Received

16.01.2023

Revision received

22.01.2023

Accepted

25.01.2023



DOI 10.52727/2078-256X-2023-19-1-35-46

**Изменения клеток красной крови, связанные с развитием
сердечно-сосудистых осложнений,
у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19**

М.В. Кручинина^{1, 2}, А.А. Громов¹, И.И. Логвиненко^{1, 2}, Э.В. Кручинина²

¹ 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»
630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
630091, Россия, г. Новосибирск, Красный просп., 52

Аннотация

Цель обзора – осветить наиболее значимые изменения параметров клеток красной крови, связанные с развитием тромбозов, у пациентов с коронавирусной инфекцией. Проведен поиск с использованием ключевых слов в базах данных Scopus, Web of Science, PubMed по литературным источникам последних трех лет об изменениях показателей эритроцитов, ассоциированных с тромбозом на фоне инфекции COVID-19. Представлена информация об основных сдвигах показателей красной крови при инфицировании SARS-CoV-2, связанных с развитием тромбозов: прикрепление вируса и амплификация вирусных белков в клетках-предшественниках эритропоэза; активация стрессового эритропоэза с увеличением доли ядерных эритроцитарных клеток до 45 %; активация процессов окисления белка полосы 3 с его избыточным расщеплением, окисление и расщепление альфа-цепи спектрина, анкирина; изменения липидной архитектуры мембраны и снижение антиоксидантной активности эритроцита, что опосредуют нарушения деформируемости клеток и нарушение высвобождения АТФ; уменьшение способности эритроцитов секретировать оксид азота; снижение уровня сфинголипидов эритроцитарной мембраны; избыточная продукция микровезикул с тканевым фактором; нарастание ригидности эритроцитов с нарушением высвобождения внутриэритроцитарного оксида азота вследствие атаки вирусом SARS-CoV-2 1-бета-цепи гемоглобина с захватом порфирина с потенциальным ингибированием гема; увеличение экспрессии на поверхности эритроцитов активированных компонентов комплемента C3b и C4d, иммуноглобулина IgG, что ухудшает деформируемость клеток; прикрепление эритроцитов через Толл-подобный рецептор 9 к нейтрофильным внеклеточным ловушкам, что способствует тромбообразованию; повышенная презентация фосфатидилхолина на мембранах эритроцитов, облегчающая сборку теназного и протромбиназного комплексов и способствующая выработке тромбина, увеличение уровня внутриклеточного кальция со стимуляцией образования микровезикул с протромботическим потенциалом; активация окислительного стресса в эритроцитах в условиях гипоксии с генерацией активных форм кислорода, аутоокислением гемоглобина. **Заключение.** Полученные данные свидетельствуют об активной роли эритроцитов в развитии внутрисосудистых нарушений и нарушений микроциркуляции с риском развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с COVID-19. Вероятно, участие эритроцитов обуславливает формирование системной гипоксии у данных больных. Детальное изучение выявленных сдвигов дает возможность определить новые мишени для терапии и улучшения прогноза пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: эритроциты, внутрисосудистые нарушения, тромбозы, COVID-19.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках темы государственного задания «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических забо-

леваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению», рег. № 122031700094-5.

Автор для переписки: Кручинина М.В., e-mail: kruchmargo@yandex.ru

Для цитирования: Кручинина М.В., Громов А.А., Логвиненко И.И., Кручинина Э.В. Изменения клеток красной крови, связанные с развитием сердечно-сосудистых осложнений, у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19. *Атеросклероз*, 2023; 19 (1): 35–46. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-1-35-46

Changes in red blood cells associated with the development of cardiovascular complications in patients with COVID-19 coronavirus infection

M.V. Kruchinina^{1,2}, A.A. Gromov¹, I.I. Logvinenko^{1,2}, E.V. Kruchinina²

¹Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of Federal Research Center
Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences
175/1, Boris Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russia

²Novosibirsk State Medical University
52, Krasny av., Novosibirsk, 630091, Russia

Abstract

The purpose of the review is to highlight the most significant changes in the parameters of red blood cells associated with the development of thrombosis in patients with coronavirus infection. A search was carried out using keywords in the databases Scopus, Web of Science, PubMed according to literary sources of the last 3 years on changes in erythrocyte indices associated with thrombosis against the background of COVID-19 infection. Information is presented on the main shifts in red blood indicators during SARS-CoV-2 infection associated with the development of thrombosis: virus attachment and amplification of viral proteins in erythropoiesis progenitor cells; activation of stress erythropoiesis with an increase in nuclear erythrocyte cell content up to 45 %; activation of band 3 protein oxidation with its excessive cleavage, oxidation and cleavage of alpha-chains of spectrin, ankyrin; changes in the lipid architecture of the membrane and a decrease in the activity of erythrocyte antioxidant activity, which mediate violations of cell deformability and impaired release of ATP; a decrease in the ability of erythrocytes to secrete nitric oxide; a decrease in the level of sphingolipids of the erythrocyte membrane; excessive production of microvesicles with tissue factor; an increase in the rigidity of erythrocytes with impaired release of intra-erythrocyte nitric oxide due to an attack by the SARS-CoV-2 virus 1-hemoglobin beta chain and porphyrin capture with potential heme inhibition; an increase in activated complement components C3b and C4d, immunoglobulin IgG expression on erythrocyte surface, which worsens cell deformability; attachment of erythrocytes through Toll-like receptor 9 to neutrophil extracellular traps, which promotes thrombosis; increased presentation of phosphatidylcholine on erythrocyte membranes, which facilitates the assembly of the tenase complex and prothrombinase complex, contributing to the production of thrombin, an increase in intracellular calcium levels with stimulation of the formation of microvesicles with prothrombotic potential; activation of oxidative stress in erythrocytes under conditions of hypoxia with generation of reactive oxygen species, hemoglobin autooxidation. **Conclusions.** The data obtained indicate the active role of erythrocytes in the development of intravascular disorders and microcirculation disorders with the risk of cardiovascular complications in patients with COVID-19. Probably, the involvement of red blood cells causes the development of systemic hypoxia in those patients. A detailed study of the identified shifts makes it possible to identify new targets for therapy and improve the prognosis of patients with COVID-19.

Keywords: erythrocytes, intravascular disorders, thrombosis, COVID-19.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The work was carried out within the framework of the topic of the state task “Epidemiological monitoring of the health status of the population and the study of molecular genetic and molecular biological mechanisms of the development of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their diagnosis, prevention and treatment”, Reg. No. 122031700094-5.

Correspondence: Kruchinina M.V., e-mail: kruchmargo@yandex.ru

Citation: Kruchinina M.V., Gromov A.A., Logvinenko I.I., Kruchinina E.V. Changes in red blood cells associated with the development of cardiovascular complications in patients with COVID-19 coronavirus infection. *Atherosclerosis*, 2023; 19 (1): 35–46. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-1-35-46

Введение

Коронавирусная инфекция COVID-19 связана с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний и смерти в кратко- и долгосрочной перспективе согласно исследованию, в котором приняли участие около 160 000 человек. Вероятность смерти пациентов с COVID-19 была в 81 раз выше в первые три недели заражения и оставалась в 5 раз больше в течение 18 месяцев после перенесенной инфекции по сравнению с неинфицированными людьми [1]. Патогенез внутрисосудистых нарушений окончательно не уточнен.

Одним из наиболее частых осложнений острой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома является развитие тромбоза, тромбоэмболии. Инфаркт миокарда и острый коронарный синдром отмечались у 3,9 % пациентов, инсульт — у 1,6 % [2], острая ишемия конечностей и брыжейки — у 1 % [3, 4]. При метаанализе данных 64 503 человек с коронавирусной инфекцией, госпитализированных в стационары, тромбоз глубоких вен отмечался у 11,2 %, тромбоэмболия легочной артерии — у 7,8 % [5]. Ретроспективный метаанализ данных 18 093 пациентов показал, что венозные тромбозы наблюдались в среднем в 17,0 % случаев, однако при использовании скрининга проявлений тромбоза частота их выявления достигала 33,0 % [3]. Изменения свертывающей системы крови отражают внутрисосудистые нарушения лишь у части больных коронавирусной инфекцией. По итогам первой волны эпидемии в Китае проанализированы данные 1099 пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19 из 552 больных, повышенное содержание D-димеров в плазме крови (более 0,5 мг/л) обнаружено лишь в 46,4 % случаев [6]. При проведении анализа данных 2377 пациентов, госпитализированных в крупные клиники Нью-Йорка, в качестве отрезной точки использовался уровень D-димеров менее 0,23 мг/л, свидетельствующий об отсутствии тромбообразования и локального свертывания в очагах воспаления. Концентрация D-димеров более 0,23 мг/л отмечена у 76 % больных, у 24 % не наблюдалось даже минимального усиления свертывания крови [7]. Необходимы поиск и оценка других возможных внутрисосудистых нарушений.

Клетки красной крови являются непосредственными участниками процесса тромбообразования. Способность эритроцитов влиять на гемостаз и тромбоз многофакторна и имеет множество механизмов: модулирование вязкости крови через гематокрит, деформируемость

и агрегация эритроцитов; адгезия к стенке сосуда, зависящая от функционального состояния эритроцитов и эндотелия; модулирование реактивности тромбоцитов; маргинация тромбоцитов; высвобождение микровезикул с активным тканевым фактором; выделение сфингозин-1-фосфата; экспрессия адгезивных белков, фосфатидилсерина, активированного тканевого фактора на внешней мембране; изменение доступности оксида азота (NO); экспрессия антигенов группы крови, связанных с тромботическим и геморрагическим риском [8, 9].

Исследования последних лет продемонстрировали выраженные сдвиги показателей красной крови при инфицировании SARS-CoV-2, связанные с развитием внутрисосудистых нарушений и тромбозов.

Анализ показателей красной крови обнаружил связь эритроцитарных характеристик с прогнозом COVID-19. Увеличение ширины распределения эритроцитов при госпитализации предложено в качестве независимого предиктора смертности от новой коронавирусной инфекции. Отрезная точка повышения ширины распределения эритроцитов по объему (RDW, >14,5 %) на момент госпитализации пациентов с COVID-19 связана с увеличением риска развития смерти в течение 48 ч и с повышением риска смертности в целом (соответственно в 6,12 и 2,81 раза по сравнению с лицами с нормальным уровнем RDW на момент госпитализации). Сильная ассоциация RDW с исходом указывает на высокую вероятность участия эритроцитов в патогенезе заболевания. Причем отмечено, что продолжающееся увеличение ширины распределения эритроцитов после госпитализации было характерно для умерших больных (в среднем на 1,5 %). Также отмечалось наличие зависимости между повышением RDW и относительным уменьшением среднего объема эритроцитов (MCV) [10]. Развитие анемии у больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 является независимым прогностическим фактором тяжести заболевания [11].

Для коронавирусной инфекции характерно наличие тканевой гипоксии, являющейся важнейшим критерием госпитализации пациентов [12, 13]. Нарушения в обмене кислорода могут быть обусловлены изменениями вентиляции в легких и перфузии, доставки кислорода в системе микроциркуляции [14]. В физиологических условиях содержание кислорода равномерно снижается по пути его транспортировки: в альвеолах легких, в легочных капиллярах, в камерах сердца и, наконец, в периферических тканях. Наличие «немой» гипоксемии косвенно указывает на наличие доминирующих наруше-

ний именно в системе микроциркуляции, в нарушениях доставки кислорода клетками крови [15], не контролируемой каротидными синусами. Система детекции парциального давления O_2 в крови расположена прежде всего в каротидных синусах, в сонных артериях, выходящих из сердца. Каротидные синусы не связаны с системой микроциркуляции и перфузионными нарушениями [14].

Для входа в эпителиальные клетки шиповидный спайковый белок S вируса SARS-CoV2 соединяется с молекулой ангиотензин-превращающего фермента-2 (АПФ-2) на поверхности клетки и расщепляется трансмембранной сериновой протеазой TMPRSS2. Зрелые эритроциты не несут на своей поверхности АПФ-2, однако он и TMPRSS2 представлены в большом количестве на созревающих предшественниках эритроцитов с 6-го по 16-й день дифференцировки [16]. Н. Nuerga Encabo et al. обнаружили не только прикрепление вируса к предшественникам эритропоэза и проникновение внутрь, но и амплификацию в них вирусных белков. Вирусы обнаруживались в эритроцитарных клетках — предшественниках костного мозга ($CD34^+CD117^+CD71^+CD235a^-$), уже через 24 часа после заражения и продолжали выявляться через 14 дней после заражения [16, 17]. Инфекция SARS-CoV-2 индуцировала стрессовый эритропоэз.

Эритроидные клетки-предшественники пациентов с COVID-19 демонстрировали значительную экспрессию аргиназы I/II и активных форм кислорода (АФК) [17]. Кроме этого они имели изменения в структуре мембраны по сравнению с клетками здоровых людей и большую устойчивость к лизису. У лиц с COVID-19 отмечался низкий уровень гемоглобина, особенно у тяжелых больных. На фоне стрессового эритропоэза количество поступивших в кровообращение эритроцитарных ядерных клеток-предшественников достигало 45 % от числа мононуклеарных клеток периферической крови. Более низкий уровень гемоглобина, по мнению S. Shahbaz et al., связан с увеличением доли клеток-предшественников в кровообращении [17].

Молекулярный анализ белкового спектра выявил ангиотензин и АПФ-2-взаимодействующие белки на поверхности циркулирующих эритроцитов [18]. Вирусы SARS-CoV-2 могут проникать в эритроциты при взаимодействии шиповидного спайкового белка S1 с клеточным рецептором CD147 (басигин) [19], с трансмембранным белком полосы 3 [20]. У пациентов с COVID-19 выявлено избыточное окисление и расщепление белка полосы 3 эритроцитов, альфа-цепи спектрина, анкирина. Отмечались также изменения

липидной архитектуры мембраны эритроцитов и снижение её антиоксидантной активности. T. Thomas et al. предполагают, что эти изменения опосредуют уменьшение деформируемости эритроцитов и нарушение высвобождения АТФ [18]. Вероятны затруднения прохождения эритроцитов в капиллярах и нарушения вазодилатации, а также доставки кислорода к тканям.

В эритроцитах пациентов с новой коронавирусной инфекцией повышена активность аргиназы и снижена активность NO-синтазы, вследствие чего уменьшается их способность секретировать NO. В связи с избыточным потреблением снижается уровень сфинголипидов эритроцитарной мембраны и активируется тканевой фактор. Эритроциты демонстрировали избыточную продукцию везикул с тканевым фактором, являющихся основой для свертывания крови [18]. Изменения белка полосы 3 приводят к нарушению освобождения АТФ из эритроцитов при деоксигенации клеток красной крови в тканях. В связи с этим, по данным F. Misiti et al., при коронавирусной инфекции возможно нарушение доставки в ткани кислорода из-за отсутствия высвобождения АТФ эритроцитами и вызываемой ими вазодилатации [21].

На поверхности эритроцитов у пациентов с COVID-19 обнаружен спайковый белок (гликопротеин) S вируса SARS-CoV-2 и активированные компоненты комплемента C3b и C4d. L.M. Lam et al. предположили, что они ухудшают деформируемость эритроцитов [22]. При исследовании крови 113 пациентов с новой коронавирусной инфекцией у 52 (46 %) на поверхности эритроцитов выявлено наличие иммуноглобулина IgG, в 12 % случаев отмечалось также отложение компонентов комплемента C3d. По данным A. Berzuini et al., появление мембранно-связанных иммуноглобулинов связано с тяжестью анемии, более низкой концентрацией гемоглобина [23]. При исследовании ряда компонентов комплемента A. Kisserli et al. у 52 пациентов с тяжелым течением COVID-19, госпитализированных в отделение интенсивной терапии, в более чем в 80 % случаев отмечено наличие отложений компонента комплемента C4d на поверхности эритроцитов [24]. Ранее подобные отложения фиксировались на капиллярах при отторжении трансплантата и у больных системной красной волчанкой [24]; С.М. Magro et al. наблюдали их в капиллярах легких у пациентов с COVID-19 [25]. В то же время значительные отложения компонента комплемента C3 отмечались только у трети больных COVID-19. Возможно, у большинства пациентов с новой коронавирусной инфекцией преобладает активация C4, происходящая через

лектиновый путь, без существенного задействования петли C3. Ранее было показано, что при осаждении компонента комплемента C4d у пациентов с системной красной волчанкой и лиц, перенесших травму, наблюдалась однотипная реакция снижения деформируемости эритроцитов, связанная с избыточным поступлением ионов кальция в клетку [26, 27], уменьшением фосфорилирования β -спектрина и повышением фосфорилирования белка полосы 3, двух ключевых протеинов цитоскелета эритроцитов. Наряду со снижением деформируемости эритроцитов увеличивался синтез NO в эритроцитах, но он не компенсировал изменений деформируемости клеток. Цитоскелет эритроцитов состоит из удлинённых α - и β -спектриновых тетрамеров, связанных с короткими актиновыми нитями и вспомогательными белками, которые образуют плотную эластичную сеть на цитоплазматической стороне плазматической мембраны. Белок полосы 3 осуществляет связь с фосфолипидной мембраной. Уменьшение фосфорилирования серина в молекуле β -спектрина коррелирует со снижением деформируемости мембраны эритроцитов [28, 29].

У пациентов с новой коронавирусной инфекцией также отмечено снижение экспрессии рецептора комплемента 1-го типа (CR1, CD35), представляющего собой трансмембранный гликопротеин эритроцита, который подавляет активность комплемента, связывая C3b и C4b с последующим транспортом в печень и селезенку и удалением из кровотока [24]. Уменьшение плотности CR1 у больных COVID-19, по данным А. Kisserli et al., коррелировало с тяжестью заболевания и, вероятно, было обусловлено его потреблением, в связи с чем авторы предложили рассматривать данный параметр как маркер активации комплемента у данных пациентов [24]. В то же время потребление CR1 в реакции сдерживания активации комплемента и уменьшение его экспрессии приводит к снижению возможности организма контролировать избыточную реакцию комплемента.

L.M. Grobbelaar et al. показали, что инкубация цельной крови здоровых лиц с крайне малым количеством спайкового белка S1 приводила к агглютинации и агрегации эритроцитов, активации, секреции и агрегации тромбоцитов, образованию клеточных везикул [30]. При исследовании L.K.M. Lam et al. эритроцитов у 100 больных COVID-19 и 50 пациентов с сепсисом обнаружена повышенная экспрессия Toll-подобного рецептора 9 (TLR9), связывающего внеклеточную митохондриальную ДНК. В данном случае эритроцит становился элементом поиска поврежденных бактериальных агентов, а

также поврежденных травмой или вирусом собственных клеток. При избыточной экспрессии TLR9 и захвате митохондриальной ДНК эритроциты приобретали звездчатую форму, маскируя CD47, TLR9 взаимодействовал с белком полосы 3, в результате происходили захват нагруженных ДНК эритроцитов макрофагами селезенки и стимуляция синтеза интерферона, цитокинов макрофагами, т.е. эритроциты выступали в роли антиген-презентирующих клеток иммунной системы. Авторы обнаружили связь избыточной экспрессии TLR9 эритроцитов у больных COVID-19 с возникновением острой анемии и тяжелых форм COVID-19 [31]. TLR9 эритроцитов также опосредует их взаимодействие с нейтрофильными внеклеточными ловушками (NETs), благодаря чему эритроциты участвуют в создании объемного тромба. Н.М. Al-Kuraishy et al. установили, что при контакте TLR9 иммунных клеток с комплексом гистон-ДНК NETs стимулируется продукция IL-6, IL-1 β , TNF- α [32]. Ранее Т.А. Fuchs et al. показали, что эритроциты и тромбоциты прикрепляются к гистонам и ДНК NETs, участвуя в развитии тромба [33].

Недавно L.K.M. Lam et al. обнаружено, что эритроциты человека несут на себе TLR7, связывающие РНК и являющиеся их сенсором. TLR7 находится на внешней мембране эритроцитов и ассоциирован с белком полосы 3. Эритроциты связывают РНК из патогенных одноцепочечных РНК-вирусов [34]. J.D. McFadyen et al. обнаружили, что SARS-CoV-2 содержит несколько фрагментов РНК, которые могут быть распознаны TLR7 и TLR8 [35]. TLR7 взаимодействует с мембранным белком полосы 3 эритроцитов, и это взаимодействие усиливается при острой инфекции SARS-CoV-2. Также отмечено связывание спайкового белка вируса с эритроцитами [34]. Белок полосы 3 соединяет липидный бислой с нижележащим мембранным белковым скелетом, анкирином. Также он поддерживает анионный обмен (HCO_3^- и Cl^-) между клеткой и плазмой крови. Его дефекты проявляются развитием овалоцитоза и части случаев наследственного сфероцитоза [36].

При исследовании структуры мембраны эритроцитов у больных COVID-19 А. Bouchla et al. выявлено повышение экспрессии фосфатидилсерина на мембране эритроцитов [37]. Увеличение внутриклеточного содержания ионов кальция приводит к перемещению фосфатидилсерина на внешнюю мембрану эритроцита [29]. Его экспрессия является мембранной основой для развития свертывания крови: экспонированный на поверхности клеток крови белок облегчает сборку теназного комплекса и протромбиназно-

го комплекса, способствуя выработке тромбина [38]. Экспрессия фосфатидилсерина на мембране эритроцитов у больных коронавирусной инфекцией коррелировала с уровнем маркера тромбообразования D-димеров [37]. Повышение содержания внутриклеточного кальция также стимулирует образование микровезикул [38]. В плазме крови пациентов с COVID-19 отмечалось увеличение содержания лактатдегидрогеназы и свободного гемоглобина, маркеров гемолиза. По данным A. Bouchla et al., повышение уровня свободного гемоглобина коррелирует с площадью патологических изменений легких при компьютерной томографии [37]. Вирус SARS-CoV-2 индуцирует окислительный стресс эритроцитов, увеличивает содержание внутриклеточного Ca^{2+} и хрупкость эритроцитов в ответ на механическое воздействие [37]. Показано, что увеличение генерации АФК в эритроцитах [39] и гипоксия [28] приводят к снижению деформируемости эритроцитов. По данным M. Piagnerelli et al., у пациентов с новой коронавирусной инфекцией деформируемость эритроцитов резко нарушается при продукции АФК с одновременной деградацией мембранных белков, индукцией перекисного окисления фосфолипидов эритроцитарной мембраны, набуханием эритроцитов, образованием метгемоглобина и окислительным гемолизом [40].

A. Bouchla et al. выявлена корреляция между содержанием иммуноглобулинов IgG, связанных с белками и фосфатидилсерином поверхности эритроцитов, и насыщением крови кислородом (индекс оксигенации PO_2/FiO_2) у больных COVID-19 [37]. Эта корреляция отражает значение отложения иммуноглобулинов и, возможно, иммунных комплексов с компонентом в развитии нарушений кислородного транспорта у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. В пользу этого также свидетельствует увеличение доли эритроцитов, связавших IgG, у пациентов с большей площадью поражения легких по данным компьютерной томографии легких [37].

E. Nader et al. при исследовании цельной крови 172 госпитализированных больных COVID-19 выявили повышение вязкости крови, несмотря на более низкий гематокрит, чем у здоровых людей, и также усиление агрегации эритроцитов [41]. Отмечалось сильное влияние уровня фибриногена плазмы на развитие гипер-агрегации эритроцитов. Пациенты, получавшие кислородную поддержку, имели более высокую агрегацию эритроцитов и вязкость крови, чем пациенты без нее. Авторы не нашли достоверных изменений деформируемости эритроцитов, но это может быть связано с особенностями используемых ими технологий [41]. При анализе

периферической микроциркуляции у 73 пациентов с новой коронавирусной инфекцией из отделений интенсивной терапии методом инфракрасной спектроскопии в проспективном международном исследовании J. Mesquida et al. обнаружены нарушения микроциркуляции в периферических тканях. Они коррелировались с тяжестью острого респираторного дистресс-синдрома, с соотношением между насыщением периферических артерий кислородом и содержанием кислорода во фракции вдыхаемого воздуха [42].

Характерное для коронавирусной инфекции состояние гипоксии в значительной степени может быть обусловлено изменением деформируемости эритроцитов [15]. Результаты молекулярного докинга, выполненного W. Liu и H. Li, показали, что белки вируса SARS-CoV-2 orf1ab, ORF10 и ORF3a скоординированно атакуют β_1 -цепь гемоглобина с последующей диссоциацией железа и образованием порфирина, тем самым уменьшая способность гемоглобина связывать кислород [43]. Данный механизм ассоциирован с нарастанием ригидности эритроцитов, а также с нарушением высвобождения внутриэритроцитарного NO, что существенно влияет на гемореологию [28, 29].

По данным E. Nader et al., у больных COVID-19 отмечался легкий гемолиз [41]. F. Vallelian et al. показали, что молекулы гема, образующиеся при гемолизе эритроцитов, под действием пероксида водорода могут вызвать образование ковалентно стабилизированных мультимеров глобина с внутримолекулярным сшиванием между альфа-глобиновыми цепями [44]. Обнаруженное в клетках, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, снижение синтеза гемоксигеназы свидетельствует о высокой вероятности такого пути [45]. Гемоксигеназа отвечает за утилизацию гема, катализируя его деградацию с образованием биливердина и иона железа.

При гипоксии эритроциты высвобождают АФК, активируют эндотелий и индуцируют приток лейкоцитов [15]. Гипоксия сопряжена с аутоокислением гемоглобина и образованием перекиси водорода из супероксидного анион-радикала. Аутоокислению подвергается связанный с мембраной гемоглобин — 90 % гема, деградирующего при аутоокислении в эритроцитах, образуется на мембране клеток. Перекись водорода, супероксид-анион и другие АФК при контакте эритроцитов с эндотелиальными клетками в капиллярах поступают в эндотелий. Активированные эндотелиоциты открывают ионные каналы для внеклеточного кальция, вызывая поступление Ca^{2+} и инициацию избыточной экспрессии эндотелиоцитами молекулы адгезии

Р-селектина, усиление адгезии лейкоцитов в капиллярах и венах легких. В результате гипоксия вызывает воспаление тканей легких [15]. Инфицированные SARS-CoV-2 моноциты и гипоксия способствуют дисфункции Т-клеток и гибели эпителиальных клеток легких. Патологическая прогрессия заболевания зависит от наличия индуцируемого гипоксией фактора 1α (HIF- 1α). Так, его ингибирование угнетает апоптоз клеток легких [46]. Предотвращение гипоксии и продукции факторов, индуцируемых гипоксией, ограничивает развитие пневмонии.

В эритроцитах непрерывно происходят генерация супероксидного анион-радикала и медленное аутоокисление им гемоглобина; супероксид-анион взаимодействует с NO с образованием высокотоксичного пероксинитрита. В условиях гипоксии эти процессы резко усиливаются [47, 48]. Диффузия перекиси водорода из эритроцитов в капиллярные вены продемонстрирована при перфузии легких эритроцитов в условиях гипоксии [15]. Эритроциты также содержат НАДФН-оксидазы, продуцирующие супероксид-анион [47]. Повышение активности НАДФН-оксидаз у пациентов с серповидно-клеточной анемией сопровождается резким снижением деформируемости и повышением адгезии эритроцитов к эндотелию [49]. Полагают, что прерывистая гипоксия активирует эритроцитарную НАДФН-оксидазу, тем самым индуцируя окислительный стресс, что приводит к усилению нарушения деформируемости эритроцитов и их адгезии к эндотелию, вызывая развитие тромбоза у больных серповидно-клеточной анемией [49]. Окислительный стресс, особенно в условиях гипоксии, и взаимодействие гемоглобина с белком полосы 3 имеют решающее значение для изменений мембраны клеток красной крови и нарушения их деформируемости. Отмечается окисление белков эритроцитов, увеличение потока кальция в клетки и возрастающая утечка калия из эритроцитов по каналу Горда, вызывающие усадку клеток и нарушение деформируемости [47, 50]. При окислительном стрессе реакция между перекисью водорода и гемоглобином приводит к деградации гема и высвобождению свободного железа [50].

В дополнение к обратимому взаимодействию с белком полосы 3, связанным с оксигенацией гемоглобина, окисленный гемоглобин и продукты его распада образуют необратимые поперечные сшивки с участием белка полосы 3 и спектрина, способствуя нарушению деформируемости эритроцитов. Аналогичные сшивки гемоглобина и спектрина инициирует перекись водорода [50]. Адгезия эритроцитов к эндотелию возрастает при усилении продукции АФК у па-

циентов с серповидно-клеточной анемией. АФК непосредственно являются хемоаттрактантами для нейтрофилов [50]. Избыточная продукция АФК отмечена не только у тяжелых больных COVID-19, но и у амбулаторных пациентов с легкой формой заболевания [51]. Окислительный стресс и связанное с ним воспаление в настоящее время признаны важными факторами патогенеза и тяжести COVID-19 [52].

Используя цитометрию для определения деформируемости эритроцитов в реальном времени, M. Kubánková et al. при исследовании крови 17 пациентов отметили, что новая коронавирусная инфекция существенно влияет на размер и жесткость эритроцитов и лейкоцитов, причем изменения иногда сохраняются в течение нескольких месяцев [53]. Ранее в работе M. Kruchinina et al. выявлено повышение обобщенного показателя жесткости эритроцитов пациентов, перенесших инсульт, ассоциированный с коронавирусной инфекцией [54]. Проведенное нами исследование выявило выраженные изменения электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов у реконвалесцентов COVID-19 в сроки от 2 до 14 месяцев после перенесенного заболевания: значительное снижение поверхностного заряда клеток с повышенной склонностью к образованию агрегатов, достоверное уменьшение способности к деформации на фоне высоких обобщенных показателей вязкости и жесткости, преобладание незрелых клеток со сниженными показателями поляризуемости, с высокой готовностью к гемолизу, со значительно измененной структурой мембран эритроцитов, ассоциированной с их утолщением и повышенной способностью проводить электрический ток [55].

M. Grau et al. при исследовании характеристик эритроцитов у 50 пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию в легкой форме, отмечено существенное снижение деформируемости эритроцитов и наличие морфологических изменений, связанных с нарушениями цитоскелета клеток красной крови [56]. Но по данным T. Maquyama et al., обследовавших 49 пациентов с коронавирусной инфекцией, госпитализированных в отделение интенсивной терапии, при поступлении больных с тяжелой гипоксемией их эритроциты имели нормальную деформируемость (в отличие от значительно измененной формы и сниженной деформируемости у пациентов с бактериальным сепсисом), и эта картина не изменилась в течение первой недели, несмотря на более сферическую форму клеток у выживших [57].

A. Mahdi et al., исследовавшие взаимодействие эритроцитов и эндотелия сосудистой стен-

ки у больных COVID-19 средней степени тяжести, выявили выраженную дисфункцию эндотелия, избыточное образование АФК и снижение секреции NO эритроцитами. При инкубировании со здоровой сосудистой стенкой *in vitro* эритроциты больных новой коронавирусной инфекцией обеспечивали развитие эндотелиальной дисфункции; плазма крови таким эффектом не обладала. Показано, что после воздействия эритроцитов у пациентов увеличивается содержание аргиназы-1 в эндотелии и гладкомышечных клетках, что приводит к уменьшению содержания NO и разобщению эндотелиальной NO-синтазы с последующим усилением продукции АФК [58].

В другом исследовании A. Mahdi et al. показали, что в эритроцитах больных COVID-19 повышено содержание IL-9, воспалительного белка макрофагов I β , интерферона- γ и TNF- α . При проведении проб *in vitro* выявлен второй механизм индукции эндотелиальной дисфункции эритроцитами: взаимодействие с эндотелием эритроцитов с повышенным содержанием интерферона- γ [59]. Эритроциты больных COVID-19 способны вызвать системную эндотелиальную дисфункцию вне очагов поражения коронавирусом. Эндотелиальная дисфункция сохранялась и через 4 месяца после заболевания, после обновления пула эритроцитов, при этом эритроциты выздоровевших пациентов теряли способность вызывать ее [58].

При движении в сосудах микроциркуляции в физиологических условиях эритроциты выделяют АТФ и NO, обеспечивая прохождение клеток через узкие капилляры [28, 29]. Эритроциты пациентов с новой коронавирусной инфекцией вызывают эндотелиальную дисфункцию, ограничивают синтез NO в эндотелии. Это способствует развитию тканевой гипоксии [58, 59]. В то же время дисфункция эндотелия также обуславливает уменьшение продукции NO и простагличина эндотелием [60, 61]. Снижение генерации NO ослабляет контроль за агрегацией тромбоцитов и миграцией лейкоцитов [62, 63]. Повышение жесткости клеток крови, возрастание уровня крупномолекулярных белков (фибриноген, фактор Виллебранда) приводят к увеличению вязкости крови и возникновению избыточного напряжения сдвига [64]. S. Sastry et al. продемонстрировали, что избыточная вязкость крови замедляет время прохождения крови через микроциркуляцию с возможной адгезией эритроцитов и сверхбольших мультимеров фактора Виллебранда к эндотелию, что может инициировать стаз крови [65].

При комплексном исследовании гемостаза и вязкоупругих свойств эритроцитов у 58 па-

циентов с острой коронавирусной инфекцией COVID-19 у всех больных выявлено усиление лейкоцитарно-тромбоцитарной агрегации, что частично компенсировалось развитием вторичной дисфункции дезагрегировавших тромбоцитов [55]. У 75 % пациентов обнаружено выраженное усиление жесткости и вязкости эритроцитов, вызывающие существенные нарушения микроциркуляторного кровообращения. Уровень фактора Виллебранда, свидетельствующий об активации эндотелия, был повышен в 76,2 % случаев. Значимые нарушения свертывающей системы отмечены лишь у половины пациентов: содержание растворимых фибрин-мономерных комплексов 0,100 г/л и более – у 54 %, D-димеров – у 42 % (более 500 нг/мл). Изменения фибринолиза и концентрации антитромбинов не носили определяющего характера – в целом доминировали признаки активации лейкоцитов и эндотелия, нарушений деформируемости эритроцитов. В связи с этим авторы выдвинули концепцию микроциркуляторного гипоксического ангиита, являющегося основой внутрисосудистых нарушений при коронавирусной инфекции, и нарушений деформируемости эритроцитов в качестве его основного звена [55].

Заключение

Исследования, проведенные у пациентов с COVID-19, продемонстрировали выраженные сдвиги показателей красной крови при инфицировании SARS-CoV-2, связанные с развитием тромбозов: прикрепление вируса и амплификация вирусных белков в клетках-предшественниках эритропоэза; активация стрессового эритропоэза с увеличением доли ядерных эритроцитарных клеток до 45 %; активация процессов окисления белка полосы 3 с его избыточным расщеплением, окисление и расщепление альфа-цепи спектрина, анкирина; изменения липидной архитектуры мембраны и снижение антиоксидантной активности эритроцитов, что опосредуют нарушения деформируемости клеток и высвобождения АТФ; снижение возможности эритроцитов к секреции NO; уменьшение уровня сфинголипидов эритроцитарной мембраны; избыточная продукция микровезикул с тканевым фактором; нарастание ригидности эритроцитов с нарушением высвобождения внутриэритроцитарного NO вследствие атаки вирусом SARS-CoV-2 β_1 -цепи гемоглобина с образованием порфирина, что приводит к уменьшению способности гемоглобина связывать кислород, и захватом порфирина с потенциальным ингибированием гема; увеличение на поверхности

эритроцитов активированных компонентов комплекса C3b и C4d, иммуноглобулина IgG, что ухудшает деформируемость клеток; прикрепление эритроцитов через toll-подобный рецептор-9 к нейтрофильным внеклеточным ловушкам, что способствует тромбообразованию; повышенная презентация фосфатидилхолина на мембранах эритроцитов, что облегчает сборку теназного и протромбиназного комплексов, способствуя выработке тромбина; увеличение уровня внутриклеточного кальция со стимуляцией образования микровезикул с протромботическим потенциалом; активация окислительного стресса в эритроцитах в условиях гипоксии с генерацией АФК, аутоокислением гемоглобина.

Полученные данные свидетельствуют об активной роли эритроцитов в развитии внутрисосудистых нарушений и нарушений микроциркуляции у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, вероятно, участие эритроцитов обуславливает развитие у них системной гипоксии.

Список литературы / References

1. Wan E.Y.F., Mathur S., Zhang R., Yan V.K.C., Lai F.T.T., Chui C.S.L., Li X., Wong C.K.H., Chan E.W.Y., Yiu K.H., Wong I.C.K. Association of COVID-19 with short- and long-term risk of cardiovascular disease and mortality: a prospective cohort in UK. Biobank. *Cardiovasc. Res.*, 2023; cvac195. doi: 10.1093/cvr/cvac195
2. Thilagar B., Beidoun M., Rhoades R., Kaatz S. COVID-19 and thrombosis: searching for evidence. *Hematology Am. Soc. Hematol Educ. Program.*, 2021; 2021 (1): 621–627. doi: 10.1182/hematology.2021000298
3. Gorog D.A., Storey R.F., Gurbel P.A., Tantry U.S., Berger J.S., Chan M.Y., Duerschmied D., Smyth S.S., Parker W.A.E., Aijan R.A., Vilahur G., Badimon L., Berg J.M.T., Cate H.T., Peyvandi F., Wang T.T., Becker R.C. Current and novel biomarkers of thrombotic risk in COVID-19: a Consensus Statement from the International COVID-19 Thrombosis Biomarkers Colloquium. *Nat. Rev. Cardiol.*, 2022; 19 (7): 475–495. doi: 10.1038/s41569-021-00665-7
4. Tan B.K., Mainbourg S., Friggeri A., Bertolotti L., Douplat M., Dargaud Y., Grange C., Lobbes H., Provencher S., Lega J.C. Arterial and venous thromboembolism in COVID-19: a study-level meta-analysis. *Thorax.*, 2021; 76 (10): 970–979. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215383
5. Jiménez D., García-Sánchez A., Rali P., Muriel A., Bickdeli B., Ruiz-Artacho P., le Mao R., Rodríguez C., Hunt B.J., Monreal M. Incidence of VTE and Bleeding Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest.*, 2021; 159 (3): 1182–1196. doi: 10.1016/j.chest.2020.11.005
6. Guan W., Ni Z., Hu Yu., Liang W., Ou C., He J., Liu L., Shan H., Lei C., Hui D.S.C., Du B., Li L., Zeng G., Yuen K.-Y., Chen R., Tang C., Wang T., Chen P., Xiang J., Li S., Wang J.-L., Liang Z., Peng Y., Wei L., Liu Y., Hu Y.-H., Peng P., Wang J.-M., Liu J., Chen Z., Li G., Zheng Z., Qiu S., Luo J., Ye C., Zhu S., Zhong N. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.*, 2020; 382 (18): 1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
7. Berger J.S., Kunichoff D., Adhikari S., Ahuja T., Amoroso N., Aphinyanaphongs Y., Cao M., Goldenberg R., Hindenburg A., Horowitz J., Parnia S., Petrilli C., Reynolds H., Simon E., Slater J., Yaghi S., Yuriditsky E., Hochman J., Horwitz L.I. Prevalence and Outcomes of D-Dimer Elevation in Hospitalized Patients With COVID-19. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2020; 40 (10): 2539–2547. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314872
8. Weisel J.W., Litvinov R.I. Red blood cells: the forgotten player in hemostasis and thrombosis. *J. Thromb. Haemost.*, 2019; 17 (2): 271–282. doi: 10.1111/jth.14360
9. Alamin A.A. The Role of Red Blood Cells in Hemostasis. *Semin. Thromb. Hemost.*, 2021; 47 (1): 26–31. doi: 10.1055/s-0040-1718889
10. Foy B.H., Carlson J.C.T., Reinertsen E., Padros I., Valls R., Pallares L.R., Palanques-Tost E., Mow C., Westover M.B., Aguirre A.D., Higgins J.M. Association of Red Blood Cell Distribution Width With Mortality Risk in Hospitalized Adults With SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Netw Open.*, 2020; 3 (9): e2022058. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.22058
11. Bellmann-Weiler R., Lanser L., Barkert R., Rangger L., Schapfl A., Schaber M., Fritzsche G., Wöll E., Weiss G. Prevalence and Predictive Value of Anemia and Dysregulated Iron Homeostasis in Patients with COVID-19 Infection. *J. Clin. Med.*, 2020; 9 (8): 2429. doi: 10.3390/jcm9082429
12. Goodall J.W., Reed T.A.N., Ardisino M., Bassett P., Whittington A.M., Cohen D.L., Vaid N. Risk factors for severe disease in patients admitted with COVID-19 to a hospital in London, England: a retrospective cohort study. *Epidemiol. Infect.*, 2020; 148: e251. doi: 10.1017/S0950268820002472
13. Chen Y., Gaber T. Hypoxia/HIF Modulates Immune Responses. *Biomedicines*, 2021; 9 (3): 260. doi: 10.3390/biomedicines9030260
14. Miller C. Human Biology: Human Anatomy and Physiology. Thompson Rivers University, 2020. 1711 p.
15. Kieffmann R., Rifkind J.M., Nagababu E., Bhattacharya J. Red blood cells induce hypoxic lung inflammation. *Blood*, 2008; 111 (10): 5205–5214. doi: 10.1182/blood-2007-09-113902
16. Huerfaga Encabo H., Grey W., Garcia-Albornoz M., Wood H., Ulferts R., Aramburu I.V., Kulasekara A.G., Mufti G., Papayannopoulos V., Beale R., Bonnet D. Human Erythroid Progenitors Are Directly Infected by SARS-CoV-2: Implications for Emerging Erythropoiesis in Severe COVID-19 Patients. *Stem. Cell Reports.*, 2021; 16 (3): 428–436. doi: 10.1016/j.stemcr.2021.02.001
17. Shahbaz S., Xu L., Osman M., Sligl W., Shields J., Joyce M., Tyrrell D.L., Oyegbami O., Elahi S. Erythroid precursors and progenitors suppress adaptive immunity and get invaded by SARS-CoV-2. *Stem. Cell*

- Reports., 2021; 16 (5): 1165–1181. doi: 10.1016/j.stemcr.2021.04.001
18. Thomas T., Stefanoni D., Dzieciatkowska M., Issaian A., Nemkov T., Hill R.C., Francis R.O., Hudson K.E., Buehler P.W., Zimring J.C., Hod E.A., Hansen K.C., Spitalnik S.L., D'Alessandro A. Evidence of Structural Protein Damage and Membrane Lipid Remodeling in Red Blood Cells from COVID-19 Patients. *J. Proteome Res.*, 2020; 19 (11): 4455–4469. doi: 10.1021/acs.jproteome.0c00606
19. Wang K., Chen W., Zhang Z., Deng Y., Lian J.Q., Du P., Wei D., Zhang Y., Sun X.X., Gong L., Yang X., He L., Zhang L., Yang Z., Geng J.J., Chen R., Zhang H., Wang B., Zhu Y.M., Nan G., Jiang J.L., Li L., Wu J., Lin P., Huang W., Xie L., Zheng Z.H., Zhang K., Miao J.L., Cui H.Y., Huang M., Zhang J., Fu L., Yang X.M., Zhao Z., Sun S., Gu H., Wang Z., Wang C.F., Lu Y., Liu Y.Y., Wang Q.Y., Bian H., Zhu P., Chen Z.N. CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells. *Signal Transduct Target Ther.*, 2020; 5 (1): 283. doi: 10.1038/s41392-020-00426-x
20. Cosic I., Cosic D., Loncarevic I. RRM prediction of erythrocyte band 3 protein as alternative receptor for SARS-CoV-2 virus. *Appl. Sci.*, 2020; 11 (10): 4053. doi.org/10.3390/app10114053
21. Misiti F. SARS-CoV-2 infection and red blood cells: Implications for long term symptoms during exercise. *Sports Med. Health Sci.*, 2021; 3 (3): 181–182. doi: 10.1016/j.smhs.2021.07.002
22. Lam L.M., Murphy S.J., Kuri-Cervantes L., Weisman A.R., Ittner C.A.G., Reilly J.P., Pampena M.B., Betts M.R., Wherry E.J., Song W.C., Lambris J.D., Cines D.B., Meyer N.J., Mangalmurti N.S. Erythrocytes Reveal Complement Activation in Patients with COVID-19. medRxiv [Preprint]., 2020: 2020.05.20.20104398. Update in: *Am. J. Physiol. Lung. Cell Mol. Physiol.*, 2021; 321 (2): L485–L489. doi: 10.1101/2020.05.20.20104398
23. Berzuini A., Bianco C., Paccapelo C., Bertolini F., Gregato G., Cattaneo A., Erba E., Bandera A., Gori A., Lamorte G., Manunta M., Porretti L., Revelli N., Truglio F., Grasselli G., Zanella A., Villa S., Valenti L., Prati D. Red cell-bound antibodies and transfusion requirements in hospitalized patients with COVID-19. *Blood*, 2020; 136 (6): 766–768. doi: 10.1182/blood.2020006695
24. Kisserli A., Schneider N., Audonnet S., Tabary T., Goury A., Cousson J., Mahmoudi R., Bani-Sadr F., Kanagaratnam L., Jolly D., Cohen J.H. Acquired decrease of the C3b/C4b receptor (CR1, CD35) and increased C4d deposits on erythrocytes from ICU COVID-19 patients. *Immunobiology*, 2021; 226 (3): 152093. doi: 10.1016/j.imbio.2021.152093
25. Magro C.M., Mulvey J., Kubiak J., Mikhail S., Susster D., Crowson A.N., Laurence J., Nuovo G. Severe COVID-19: A multifaceted viral vasculopathy syndrome. *Ann. Diagn. Pathol.*, 2021; 50: 151645. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2020.151645
26. Ghiran I.C., Zeidel M.L., Shevkoplyas S.S., Burns J.M., Tsokos G.C., Kyttaris V.C. Systemic lupus erythematosus serum deposits C4d on red blood cells, decreases red blood cell membrane deformability, and promotes nitric oxide production. *Arthritis Rheum.*, 2011; 63 (2): 503–512. doi: 10.1002/art.30143
27. Muroya T., Kannan L., Ghiran I.C., Shevkoplyas S.S., Paz Z., Tsokos M., Dalle Lucca J.J., Shapiro N.I., Tsokos G.C. C4d deposits on the surface of RBCs in trauma patients and interferes with their function. *Crit. Care Med.*, 2014; 42 (5): e364–e372. doi: 10.1097/CCM.0000000000000231
28. Зинчук В.В. Деформируемость эритроцитов: физиологические аспекты. *Успехи физиол. наук*, 2001; 32 (3): 66–78. [Zinchuk V.V. Deformability of erythrocytes: physiological aspects. *Successes of Physiological Sciences*, 2001; 32 (3): 66–78. (In Russ.)]
29. Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Степовая Е.А. Физиология и патофизиология эритроцита. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2004. 202 с. [Novitsky V.V., Ryazantseva N.V., Stepovaya E.A. Physiology and pathophysiology of erythrocyte. Tomsk: Tomsk Publishing House. un-ta, 2004. 202 p. (In Russ.)]
30. Grobbelaar L.M., Venter C., Vlok M., Ngoepe M., Laubscher G.J., Lourens P.J., Steenkamp J., Kell D.B., Pretorius E. SARS-CoV-2 spike protein S1 induces fibrin(ogen) resistant to fibrinolysis: implications for microclot formation in COVID-19. *Biosci. Rep.*, 2021; 41 (8): BSR20210611. doi: 10.1042/BSR20210611
31. Lam L.K.M., Murphy S., Kokkinaki D., Venosa A., Sherrill-Mix S., Casu C., Rivella S., Weiner A., Park J., Shin S., Vaughan A.E., Hahn B.H., Odom J.A.R., Meyer N.J., Hunter C.A., Worthen G.S., Mangalmurti N.S. DNA binding to TLR9 expressed by red blood cells promotes innate immune activation and anemia. *Sci. Transl. Med.*, 2021; 13 (616): eabj1008. doi: 10.1126/scitranslmed.abj1008
32. Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I., Al-Hussaniy H.A., Al-Harcan N.A.H., Alexiou A., Batiha G.E. Neutrophil Extracellular Traps (NETs) and Covid-19: A new frontiers for therapeutic modality. *Int. Immunopharmacol.*, 2022; 104: 108516. doi: 10.1016/j.intimp.2021.108516
33. Fuchs T.A., Brill A., Duerschmied D., Schatzberg D., Monestier M., Myers D.D.Jr., Wroblewski S.K., Wakefield T.W., Hartwig J.H., Wagner D.D. Extracellular DNA traps promote thrombosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010; 107 (36): 15880–15885. doi: 10.1073/pnas.1005743107
34. Lam L.K.M., Clements R.L., Eckart K.A., Weisman A.R., Vaughan N.Y., Meyer N.J., Jurado K.A., Mangalmurti N.S. Human red blood cells express the RNA sensor TLR7 and bind viral RNA., bioRxiv 2022.01.01.474694. doi: 10.1101/2022.01.01.474694
35. McFadyen J.D., Stevens H., Peter K. The Emerging Threat of (Micro)Thrombosis in COVID-19 and Its Therapeutic Implications. *Circ. Res.*, 2020; 127 (4): 571–587. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317447
36. Functional organization of vertebrate plasma membrane. Vol. 72. Editor: Vann Bennett Amsterdam, Boston, MA: Academic Press Inc, 2013. 357 p. doi: 10.1016/c2012-0-07243-2
37. Bouchla A., Kriebardis A.G., Georgatzakou H.T., Fortis S.P., Thomopoulos T.P., Lekakou L., Markakis K., Gkatzias D., Panagiotou A., Papageorgiou E.G., Pouliakis A., Stamoulis K.E., Papageorgiou S.G., Pappa V., Valsami S. Red Blood Cell

- Abnormalities as the Mirror of SARS-CoV-2 Disease Severity: A Pilot Study. *Front. Physiol.*, 2022; 12: 825055. doi: 10.3389/fphys.2021.825055
38. Зубаиров Д.М., Зубаирова Л.Д. Микровезикулы в крови: функции и их роль в тромбообразовании. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 167 с. [Zubairov D.M., Zubairov L.D. Microvesicles in the blood: functions and their role in thrombosis. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. 167 p. (In Russ.)]
39. Pretorius E. Erythrocyte deformability and eryptosis during inflammation, and impaired blood rheology. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 2018; 69 (4): 545–550. doi: 10.3233/CH-189205
40. Piagnerelli M., Vanderelst J., Rousseau A., Monteyne D., Perez-Morga D., Biston P., Zouaoui Boudjeltia K. Red Blood Cell Shape and Deformability in Patients With COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome. *Front. Physiol.*, 2022; 13: 849910. doi: 10.3389/fphys.2022.849910
41. Nader E., Nougier C., Boisson C., Poutrel S., Catella J., Martin F., Charvet J., Girard S., Havard-Guibert S., Martin M., Rezigue H., Desmurs-Clavel H., Renoux C., Joly P., Guillot N., Bertrand Y., Hot A., Dargaud Y., Connes P. Increased blood viscosity and red blood cell aggregation in patients with COVID-19. *Am. J. Hematol.*, 2022; 97 (3): 283–292. doi: 10.1002/ajh.26440
42. Mesquida J., Caballer A., Cortese L., Vila C., Karadeniz U., Pagliuzzi M., Zanoletti M., Pacheco A.P., Castro P., García-de-Acila M., Mesquita R.C., Busch D.R., Durduran T. HEMOCOV-19 Consortium. Peripheral microcirculatory alterations are associated with the severity of acute respiratory distress syndrome in COVID-19 patients admitted to intermediate respiratory and intensive care units. *Crit. Care.*, 2021; 25 (1): 381. doi: 10.1186/s13054-021-03803-2
43. Liu W., Li H. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. *ChemRxiv*. Cambridge: Cambridge Open Engage, 2021. doi: 10.26434/chemrxiv.11938173.v7
44. Vallelia F., Pimenova T., Pereira C.P., Abraham B., Mikolajczyk M.G., Schoedon G., Zenobi R., Alayash A.I., Buehler P.W., Schaer D.J. The reaction of hydrogen peroxide with hemoglobin induces extensive alpha-globin crosslinking and impairs the interaction of hemoglobin with endogenous scavenger pathways. *Free Radic. Biol. Med.*, 2008; 45 (8): 1150–1158. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.07.013
45. Olgner D., Farahani E., Thyrted J., Blay-Candant J., Herengt A., Idorn M., Hait A., Hernaez B., Knudsen A., Iversen M.B., Schilling M., Jørgensen S.E., Thomsen M., Reinert L.S., Lappe M., Hoang H.D., Gilchrist V.H., Hansen A.L., Ottosen R., Nielsen C.G., Møller C., van der Horst D., Peri S., Balachandran S., Huang J., Jakobsen M., Svenningsen E.B., Poulsen T.B., Bartsch L., Thielke A.L., Luo Y., Alain T., Rehwinkel J., Alcamí A., Hiscott J., Mogensen T.H., Paludan S.R., Holm C.K. Author Correction: SARS-CoV2-mediated suppression of NRF2-signaling reveals potent antiviral and anti-inflammatory activity of 4-octyl-itaconate and dimethyl fumarate. *Nat. Commun.*, 2020; 11 (1): 5419. doi: 10.1038/s41467-020-19363-y
46. Codo A.C., Davanzo G.G., Monteiro L.B., de Souza G.F., Muraro S.P., Virgilio-da-Silva J.V., Prodonoff J.S., Carregari V.C., de Biagi Junior C.A.O., Crunfli F., Jimenez Restrepo J.L., Vendramini P.H., Reis-de-Oliveira G., Bispo Dos Santos K., Toledo-Teixeira D.A., Parise P.L., Martini M.C., Marques R.E., Carmo H.R., Borin A., Coimbra L.D., Boldrini V.O., Brunetti N.S., Vieira A.S., Mansour E., Ulf R.G., Bernardes A.F., Nunes T.A., Ribeiro L.C., Palma A.C., Agrela M.V., Moretti M.L., Spósito A.C., Pereira F.B., Velloso L.A., Vinolo M.A.R., Damasio A., Proença-Módena J.L., Carvalho R.F., Mori M.A., Martins-de-Souza D., Nakaya H.I., Farias A.S., Moraes-Vieira P.M. Elevated Glucose Levels Favor SARS-CoV-2 Infection and Monocyte Response through a HIF-1 α /Glycolysis-Dependent Axis. *Cell Metab.*, 2020; 32 (3): 437–446.e5. doi: 10.1016/j.cmet.2020.07.007
47. Rifkind J.M., Nagababu E. Hemoglobin redox reactions and red blood cell aging. *Antioxid Redox Signal.*, 2013; 18 (17): 2274–2283. doi: 10.1089/ars.2012.4867
48. Pretini V., Koenen M.H., Kaestner L., Fens M.H.A.M., Schiffelers R.M., Bartels M., van Wijk R. Red Blood Cells: Chasing Interactions. *Front. Physiol.*, 2019; 10: 945. doi: 10.3389/fphys.2019.00945
49. MacKinney A., Woska E., Spasojevic I., Batinic-Haberle I., Zennadi R. Disrupting the vicious cycle created by NOX activation in sickle erythrocytes exposed to hypoxia/reoxygenation prevents adhesion and vasoocclusion. *Redox. Biol.* 2019; 25: 101097. doi: 10.1016/j.redox.2019.101097
50. Wang Q., Zennadi R. Oxidative Stress and Thrombosis during Aging: The Roles of Oxidative Stress in RBCs in Venous Thrombosis. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020; 21 (12): 4259. doi: 10.3390/ijms21124259
51. van Eijk L.E., Tami A., Hillebrands J.L., den Dunnen W.F.A., de Borst M.H., van der Voort P.H.J., Bulthuis M.L.C., Veloo A.C.M., Wold K.I., Vincenti González M.F., van der Gun B.T.F., van Goor H., Bourgonje A.R. Mild Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Is Marked by Systemic Oxidative Stress: A Pilot Study. *Antioxidants (Basel)*, 2021; 10 (12): 2022. doi: 10.3390/antiox10122022
52. Alam M.S., Czajkowsky D.M. SARS-CoV-2 infection and oxidative stress: Pathophysiological insight into thrombosis and therapeutic opportunities. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2022; 63: 44–57. doi: 10.1016/j.cytogfr.2021.11.001
53. Kubánková M., Hohberger B., Hoffmanns J., Fürst J., Herrmann M., Guck J., Kräter M. Physical phenotype of blood cells is altered in COVID-19. *Biophys. J.*, 2021; 120 (14): 2838–2847. doi: 10.1016/j.bpj.2021.05.025
54. Kruchinina M., Gromov A.A., Generalov V.M., Rabko A.V., Kruchinin V.N. Stroke mechanisms associated with coronavirus disease (COVID-19). *European Heart. J.*, 2021; 42 (1): ehab724.1977, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab724.1977>
55. Кручинина М.В., Громов А.А., Генералов В.М., Кручинина Э.В. Эритроциты: роль в развитии нарушений микроциркуляции и гемостаза. Новосибирск: ООО «Офсет-ТМ», 2022. 308 с. ISBN 978-5-85957-200-7. [Kruchinina M.V., Gromov A.A., Generalov V.M., Kruchinina E.V. Erythrocytes: the

- role in the development of microcirculation and hemostasis disorders. Novosibirsk: Offset-TM LLC, 2022. 308 p. ISBN 978-5-85957-200-7. (In Russ.)]
56. Grau M., Ibershoff L., Zacher J., Bros J., Tomschi F., Diebold K.F., Predel H.G., Bloch W. Even patients with mild COVID-19 symptoms after SARS-CoV-2 infection show prolonged altered red blood cell morphology and rheological parameters. *J. Cell Mol. Med.*, 2022; 26 (10): 3022–3030. doi: 10.1111/jcmm.17320
 57. Maruyama T., Hieda M., Mawatari S., Fujino T. Rheological Abnormalities in Human Erythrocytes Subjected to Oxidative Inflammation. *Front. Physiol.*, 2022; 13: 837926. doi: 10.3389/fphys.2022.837926
 58. Mahdi A., Collado A., Tengbom J., Jiao T., Wodaje T., Johansson N., Farnebo F., Färnert A., Yang J., Lundberg J.O., Zhou Z., Pernow J. Erythrocytes Induce Vascular Dysfunction in COVID-19. *JACC Basic. Transl. Sci.*, 2022; 7 (3): 193–204. doi: 10.1016/j.jacbs.2021.12.003
 59. Mahdi A., Tengbom J., Alvarsson M., Wernly B., Zhou Z., Pernow J. Red Blood Cell Peroxynitrite Causes Endothelial Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus via Arginase. *Cells*, 2020; 9 (7): 1712. <https://doi.org/10.3390/cells9071712>
 60. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S., Mehra M.R., Schuepbach R.A., Ruschitzka F., Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*, 2020; 395 (10234): 1417–1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
 61. Rauti R., Shahoha M., Leichtmann-Bardoogo Y., Nasser R., Paz E., Tamir R., Miller V., Babich T., Shaked K., Ehrlich A., Ioannidis K., Nahmias Y., Sharan R., Ashery U., Maoz B.M. Effect of SARS-CoV-2 proteins on vascular permeability. *Elife*, 2021; 10: e69314. doi: 10.7554/eLife.69314
 62. Nikolaidis A., Kramer R., Ostojic S. Nitric Oxide: The Missing Factor in COVID-19 Severity? *Med. Sci. (Basel)*, 2021; 10 (1): 3. doi: 10.3390/medsci10010003
 63. Hottz E.D., Bozza P.T. Platelet-leukocyte interactions in COVID-19: Contributions to hypercoagulability, inflammation, and disease severity. *Res. Pract. Thromb. Haemost.*, 2022; 6 (3): e12709. doi: 10.1002/rth2.12709
 64. Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. Казань: ФЭН, 2000. 364 с. [Zubairov D.M. Molecular bases of blood clotting and thrombosis. Kazan: Feng, 2000. 364 p. (In Russ.)]
 65. Sastry S., Cuomo F., Muthusamy J. COVID-19 and thrombosis: The role of hemodynamics. *Thromb. Res.*, 2022; 212: 51–57. doi: 10.1016/j.thromres.2022.02.016

Сведения об авторах:

Маргарита Витальевна Кручинина, д-р мед. наук, доцент, ведущий научный сотрудник, зав. лабораторией гастроэнтерологии, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН; профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, НГМУ, Новосибирск, Россия, SC: 5881-3315, AID: 155918, ORCID: 0000-0003-0077-3823, e-mail: kruchmargo@yandex.ru

Андрей Александрович Громов, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, руководитель Центра профилактики тромбозов, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-9254-4192, e-mail: gromov.center@rambler.ru

Ирина Ивановна Логвиненко, д-р мед. наук, проф., зам. руководителя, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН; ведущий научный сотрудник лаборатории профилактической медицины, профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией, НГМУ, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-1348-0253, e-mail: 111157@mail.ru

Элина Владимировна Кручинина, ординатор, Новосибирск, Россия, e-mail: elinakruch@yandex.ru

Information about the authors:

Margarita V. Kruchinina, doctor of medical sciences, associate professor, leading scientific researcher, head of laboratory of gastroenterology, NIITPM – Branch of ICG SB RAS, professor of the department of propaedeutics of internal diseases, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-0077-3823, e-mail: kruchmargo@yandex.ru

Andrey A. Gromov, candidate of medical sciences, senior researcher, laboratory of clinical biochemical and hormonal studies of therapeutic diseases, head of the center, clinical laboratory diagnostics doctor, Center for the prevention and treatment of thrombosis, Center for Medical Prevention, NIITPM – Branch of ICG SB RAS, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-9254-4192, e-mail: gromov.center@rambler.ru

Irina I. Logvinenko, doctor of medical sciences, deputy head of the, leading researcher of the laboratory of preventive medicine, NIITPM – Branch of ICG SB RAS, professor of the department of emergency therapy with endocrinology and occupational pathology, Budgetary Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-1348-0253, e-mail: 111157@mail.ru

Elina V. Kruchinina, resident, Novosibirsk, Russia, e-mail: elinakruch@yandex.ru

Статья поступила 25.01.2023

После доработки 01.02.2023

Принята к печати 05.02.2023

Received

25.01.2023

Revision received

01.02.2023

Accepted

05.02.2023



DOI 10.52727/2078-256X-2023-19-1-47-56

Полиморфизм гена аполипопротеина Е, желчнокаменная болезнь, сахарный диабет 2 типа и нарушения липидного обмена**И.Н. Григорьева¹, Т.Е. Нотова²**

¹ 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»
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

² Государственная Новосибирская областная клиническая больница
630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

Аннотация

Цель исследования – проанализировать ассоциацию полиморфизма гена аполипопротеина Е (*APOE*) с желчнокаменной болезнью (ЖКБ) и сахарным диабетом 2 типа (СД2) и его роль в липидном обмене. Носители аллеля *APOE4* имеют самый высокий уровень холестерина в плазме и желчи и наименьшее содержание желчных кислот в желчи, чем носители других аллелей. При ЖКБ обнаружена более высокая частота носителей аллеля *APOE4* (в 2,6 раза по сравнению с контролем). Риск ЖКБ снижался на 12 % у носителей аллеля *APOE2* по сравнению с носителями *APOE3/3*. Наши 20-летние исследования подтверждают связь полиморфизма гена *APOE* и ЖКБ. Частота генотипа $\epsilon 4/\epsilon 4$ больше у лиц 18–35 лет с семейным анамнезом ЖКБ (5,8 %) по сравнению с популяцией Новосибирска (1,8 %, $p < 0,05$). Желчь более литогенна у носителей аллеля *APOE4* с ЖКБ: уровень холестерина в их желчи $8,0 \pm 0,5$ г/л, при генотипе $\epsilon 2/\epsilon 3$ – $6,9 \pm 0,6$ г/л. Холестохолестериновый коэффициент у носителей аллеля *APOE4* с семейным анамнезом ЖКБ составляет $6,4 \pm 0,7$, в его отсутствие – $12,9 \pm 0,2$ ($p < 0,05$). У женщин с артериальной гипертензией наличие ЖКБ ассоциировано с содержанием холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) $> 3,5$ ммоль/л и носительством аллеля *APOE3*. СД2 является признанным фактором риска ЖКБ. Наиболее распространено мнение, что аллель $\epsilon 4$ представляет собой независимый фактор риска СД2, некоторые авторы считают таковым аллель *APOE3*. Кроме того, у больных СД2 с генотипом $\epsilon 3/\epsilon 4$ отмечалось повышение уровня общего холестерина, холестерина ЛПНП и холестерина, не ассоциированного с липопротеинами высокой плотности, по сравнению с лицами с генотипом $\epsilon 3/\epsilon 3$. Другие исследования не обнаружили связи между полиморфизмом гена *APOE* и ЖКБ или СД2. Противоречивость данных можно объяснить неоднородностью включенных групп и методов генотипирования *APOE*, что требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: аполипопротеин Е, полиморфизм, метаболизм липопротеинов, желчнокаменная болезнь, сахарный диабет 2 типа, риск, ассоциации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках темы государственного задания «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению», рег. № 122031700094-5.

Автор для переписки: Нотова Т.Е., e-mail: notovivan007@mail.ru

Для цитирования: Григорьева И.Н., Нотова Т.Е. Полиморфизм гена аполипопротеина Е, желчнокаменная болезнь, сахарный диабет 2 типа и нарушения липидного обмена. *Атеросклероз*, 2023; 19 (1): 47–56. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-1-47-56

Apolipoprotein E gene polymorphism, gallstone disease, diabetes 2 type and lipid metabolism disorders

I.N. Grigor'eva¹, T.E. Notova²

¹ Research Institute of Internal and Preventive Medicine –
Branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics
of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences
175/1, Boris Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russia

² Novosibirsk State Regional Clinical Hospital
130, Nemirovich-Danchenko str., Novosibirsk, 630087, Russia

Abstract

Aim of the study was to explore the impact of apolipoprotein E (*APOE*) gene polymorphisms (GP) on gallstone disease (GSD) and type 2 diabetes mellitus (DM2) and its role in lipid metabolism. *APOE4* allele carriers had the highest levels of plasma and bile cholesterol and the lowest levels of bile acids in bile than other alleles. In GSD a higher frequency of *APOE4* carriers (2.6 times compared to control) was found. GSD risk was reduced by 12 % in *APOE2* carriers compared to *APOE3/3*. Our 20-year research confirms the association of *APOE* GP and GSD. The frequency of $\epsilon 4/\epsilon 4$ genotype is higher in people aged 18–35 years with a family history of GSD (5.8 %) compared to population of Novosibirsk (1.8 %, $p < 0.05$). The bile was more lithogenic in *APOE4* carriers with GSD: the bile cholesterol level is 8.0 ± 0.5 versus 6.9 ± 0.6 g/l in $\epsilon 3/\epsilon 3$ genotype. *APOE4* carriers with a family history of GSD had cholate-cholesterol ratio of 6.4 ± 0.7 versus 12.9 ± 0.2 ($p < 0.05$) in the absence of *APOE4*. In women with hypertension, the presence of GSD was associated with a combination of low density cholesterol (LDL-C) > 3.5 mmol/l and the *APOE4* carriage. DM2 is a recognized risk factor for GSD. The most common opinion is that the $\epsilon 4$ allele is an independent risk of DM2, some authors consider the allele *APOE2*. Moreover, DM2 patients with the $\epsilon 3/\epsilon 4$ genotype have an increase in total cholesterol, LDL-C and non-high-density lipoprotein cholesterol compared to $\epsilon 3/\epsilon 3$. Other studies have not found any associations between *APOE* GP and GSD or DM2. The inconsistency of the data can be explained by the heterogeneity of the included groups and methods of *APOE* genotyping, which requires further research.

Keywords: apolipoprotein E, polymorphism, lipoprotein metabolism, gallstone disease, type 2 diabetes, risk, association.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The work was carried out within the framework of the topic of the state task “Epidemiological monitoring of the health status of the population and the study of molecular genetic and molecular biological mechanisms of the development of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their diagnosis, prevention and treatment”, reg. No. 122031700094-5.

Correspondence: Notova T.E., e-mail: notovivan007@mail.ru

Citation: Grigor'eva I.N., Notova T.E. Apolipoprotein E gene polymorphism, gallstone disease, diabetes 2 type and lipid metabolism disorders. *Atherosclerosis*, 2023; 19 (1): 47–56. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-1-47-56

Введение

Ген аполипопротеина E (*APOE*) [1], расположенный в 19-й человеческой хромосоме (локус 19q13.2) [2], играет важную роль в регуляции гомеостаза холестерина. Белок апо E, впервые описанный Shore et al. 50 лет назад [3], происходит в основном из гепатоцитов, на долю которых приходится около 75 % его продукции в организме [3], но синтезируется также во многих внепеченочных тканях (гладкомышечные клетки сосудов, почки, надпочечники, жировая ткань, иммунные клетки адипоциты и головной мозг) и выполняет множество функций в орга-

низме [4]. И все же наиболее важной является функция апо E, связанная с транспортом липопротеинов плазмы крови, в том числе с переносом холестерина из периферических тканей в печень. Белок апо E необходим для образования различных липопротеинов плазмы, включая хиломикроны, липопротеины низкой (ЛПНП), очень низкой (ЛПОНП) и высокой (ЛПВП) плотности [5], и опосредует их клиренс, будучи лигандом для рецептора ЛПНП. Этот процесс инициируется взаимодействием основных аминокислотных остатков в рецептор-связывающем домене апо E с отрицательно заряженными остатками в лиганд-связывающих доменах этих

рецепторов с последующим эндоцитозом и внутриклеточной деградацией липопротеинов в лизосомах [5]. Таким образом, апо Е способствует поддержанию нормального уровня липидов в крови путем утилизации их избытка [6].

Ген *APOE* имеет три полиморфных аллеля: $\epsilon 2$ (cys112, cys158), $\epsilon 3$ (cys112, arg158) и $\epsilon 4$ (arg112, arg158), в свою очередь их комбинация дает шесть генотипов ($\epsilon 2/\epsilon 2$, $\epsilon 3/\epsilon 3$, $\epsilon 4/\epsilon 4$, $\epsilon 2/\epsilon 3$, $\epsilon 2/\epsilon 4$, $\epsilon 3/\epsilon 4$) [3]. Аллель $\epsilon 3$ является наиболее распространенным — 70–80 % во всем мире, в то время как 8 % населения являются носителями аллеля $\epsilon 2$ и 14 % — аллеля $\epsilon 4$ [5]. В Европе (Копенгагенское общее популяционное исследование) частоты генотипов *APOE* составляют 0,7, 12,4, 2,9, 55,8, 25,4 и 2,9 % для $\epsilon 2/\epsilon 2$, $\epsilon 2/\epsilon 3$, $\epsilon 2/\epsilon 4$, $\epsilon 3/\epsilon 3$, $\epsilon 3/\epsilon 4$, $\epsilon 4/\epsilon 4$ соответственно [7].

Аллели $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$ различаются аминокислотной последовательностью кодируемых белков, что обуславливает особенности апо Е: продукт аллеля $\epsilon 4$ апо Е4 имеет более высокое сродство к рецептору ЛПНП, сильнее с ним связывается, чем апо Е2 и апо Е3 [3]. Это приводит к ранней «оккупации рецепторов», и полученное в результате большое количество липопротеинов может подавлять рецептор ЛПНП, что приводит к снижению клиренса липопротеинов, увеличению уровня ЛПНП в плазме и риска атеросклероза [8, 9]. Таким образом, вполне вероятно, что эффекты изоформы апо Е4 обусловлены перепроизводством ЛПНП или меньшим количеством рецепторов ЛПНП [3]. Отток холестерина из клеток, экспрессирующих апо Е4, таких как макрофаги и нейроны, менее эффективен, чем из клеток, содержащих другие изоформы апо Е [10]. Конформационные различия апо Е4 обуславливают их преимущественное размещение в богатых триглицеридами ЛПОНП и остатках хиломикронов, тогда как апо Е2 и апо Е3 локализуются главным образом в ЛПВП. Обогащение ЛПОНП белком апо Е4 ускоряет их клиренс из плазмы за счет рецептор-опосредованного эндоцитоза в печени; в результате рецепторы ЛПНП подавляются, а уровень ЛПНП в плазме увеличивается, что способствует гиперлипидемии [3].

У нормолипидемических субъектов концентрация апо Е в плазме крови составляет 4–8 мг/дл [3]. Аллель $\epsilon 2$ связан с увеличением содержания апо Е в плазме, снижением уровня холестерина ЛПНП и риска ишемической болезни сердца (ИБС) [11], в то время как $\epsilon 4$ ассоциирован с более низким уровнем апо Е в плазме, повышенным уровнем общего холестерина, ЛПНП, ЛПОНП и риском ИБС по сравнению с гомозиготами $\epsilon 3$ [8]. Например, у носителей аллеля $\epsilon 4$ в 1,7 раза больше риск развития ИБС [11]. Кроме того, эти особенности обеспечивают

участие апо Е4 в формировании инсулинорезистентности и ожирения [12]. Экспрессия молекул, участвующих в передаче сигналов инсулина, изменена в мозге мышей-носителей $\epsilon 4$ [13] и у человека-носителя $\epsilon 4$ [14, 15].

Обычно носительство аллеля $\epsilon 2$ благоприятно для сердечно-сосудистого здоровья, но при метаболическом стрессе гомозиготность по $\epsilon 2$ может сопровождаться дисбеталипопротеинемией у взрослых из-за нарушения связывания остаточных липопротеинов с рецептором ЛПНП и родственными белками, а также с протеогликанами гепарансульфата [3]. Это расстройство возникает только тогда, когда другое состояние — диабет, ожирение, гипотиреоз или дефицит эстрогена — приводит к избыточной продукции ЛПОНП или меньшему количеству рецепторов ЛПНП, подавляя участие апо Е2 в клиренсе богатых триглицеридами и холестерином ЛПОНП [3]. Поэтому, согласно метаанализу, сердечно-сосудистая роль апо Е2 не ясна из-за его способности повышать уровень триглицеридов [16].

Связанную с апо Е4 патологию можно предотвратить с помощью низкомолекулярных корректоров структуры (таких как РУ-101), которые блокируют взаимодействие доменов путем преобразования апо Е4 в молекулу, схожую с апо Е3 как структурно, так и функционально, что может уменьшить вклад апо Е в развитие метаболических расстройств (сердечно-сосудистые (ССЗ) и нейродегенеративные заболевания, желчнокаменная болезнь (ЖКБ), сахарный диабет 2 типа (СД2) [3]. Пока такие агенты, включая антисмысловые олигонуклеотиды к мРНК апо Е4, моноклональные антитела против апо Е4, корректоры структуры апо Е4 и ингибиторы взаимодействия апо Е и β -амилоида, с положительным эффектом применяются в экспериментальных моделях для лечения болезни Альцгеймера [17].

ЖКБ и СД2 являются весьма распространенными метаболическими заболеваниями в современном мире, кроме того, СД2 считается общепризнанным фактором риска ЖКБ [18–21]. Цель настоящей работы — проанализировать ассоциацию полиморфизма гена *APOE* с развитием ЖКБ и СД2 и его роль в липидном обмене. Мы извлекли, проанализировали и оценили исследования по разделам «структура апо-липопротеина Е», «функции апо-липопротеина Е», «полиморфизм гена апо-липопротеина Е при сахарном диабете 2 типа», «полиморфизм гена апо-липопротеина Е при желчнокаменной болезни», опубликованные в базах данных PubMed, PubMed Central (PMC), Google Scholar и РИНЦ с 1990 по 2023 г.

Полиморфизм гена *APOE* и ЖКБ

В настоящее время ЖКБ является неинфекционной эпидемией, занимающей одно из лидирующих мест в мире по распространенности (10–20 % [22–34]) и медико-социальной значимости наряду с ССЗ и СД2. В связи с этим проведено немало исследований, изучающих факторы риска ЖКБ, которые непосредственно приводят к заболеванию либо создают неблагоприятный фон для реализации механизмов, повышающих восприимчивость к заболеванию. Помимо наиболее изученных как модифицируемых (избыточная масса тела, дислипидемия, гиподинамия, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность и т.д.), так и не модифицируемых факторов риска ЖКБ (женский пол, возраст) [22], в настоящее время активно изучают вклад генетических факторов в формирование желчных камней [22–48].

Холелитогенез обычно связан с усилением секреции холестерина в желчь и изменением липидного состава желчи, а длительное взаимодействие перенасыщенной холестерином желчи с белками желчи, такими как муцины, модулирует кристаллизацию холестерина и образование желчных камней. Учитывая тот факт, что большинство желчных камней по составу является холестериновым, а апо Е играет важную роль в липидном обмене и метаболизм холестерина различается у людей с разными изоформами апо Е, наличие зависимости между ними весьма вероятно. Кроме того, апо Е связан не только с метаболизмом холестерина, но и с синтезом желчных кислот: выделение фекальных желчных кислот было самым низким у лиц с аллелем $\epsilon 4$, самым высоким — у лиц с $\epsilon 2$ и промежуточным — у лиц с гомозиготами $\epsilon 3$ [28].

Основные исследования, посвященные роли апо Е при ЖКБ, выполнены на рубеже XX–XXI вв.: обнаружена положительная ассоциация между носительством аллеля $\epsilon 4$ и количеством кристаллов холестерина в желчи, временем нуклеации холестерина в пузырной желчи и более высоким содержанием холестерина в желчных камнях [27, 30]. Тем не менее другие исследования не подтвердили эти сведения [23, 25]. Более того, было обнаружено, что наличие аллеля $\epsilon 4$ является независимым фактором, повышающим клиренс желчных камней у пациентов, перенесших экстракорпоральную ударно-волновую литотрипсию, но все же у носителей $\epsilon 4$ наблюдалась более высокая частота рецидивов после данной терапии [26].

В европейских исследованиях, проведенных в Германии [25], Испании [27], Финляндии [28], связь между наличием аллеля $\epsilon 4$ и ЖКБ

была положительной. Martinez-Lopez et al. также обнаружили большую частоту генотипа $\epsilon 3/\epsilon 4$ и аллеля $\epsilon 4$ среди мексиканских пациентов с ЖКБ в сравнении с контрольной группой (соответственно 32 и 12,0 %, 22 и 8,4 %, $p < 0,01$) [31]. У пациентов с аллелем $\epsilon 4$ наблюдалась тенденция к повышению уровня общего холестерина по сравнению с носителями аллелей $\epsilon 3$ и $\epsilon 2$ (соответственно 186 ± 30 , 143 ± 37 и 129 ± 34 мг/дл), что также свидетельствует о значении аллеля $\epsilon 4$ в предрасположенности к развитию ЖКБ [31]. Однако в другом мексиканском исследовании не выявлено ассоциации между ЖКБ и носительством $\epsilon 4$: его частота составляла 9,90 % у больных ЖКБ и 15,84 % у здоровых лиц [32]. Возможным объяснением отсутствия такой связи среди мексиканцев метисов и коренных жителей Синалоа служит потребление региональных мексиканских блюд с высоким содержанием жиров, что может вызывать вторичные дислипидемии [31]. В некоторых популяциях, в том числе в мексиканской, факторы окружающей среды, вероятно, вносят более заметный вклад в развитие ЖКБ, чем генетический компонент. Ранее показано, что генетические факторы ответственны по крайней мере за 30 % симптоматической ЖКБ [33].

Согласно результатам метаанализа, включавшего 1773 больных ЖКБ и 2751 лицо без ЖКБ, по сравнению с носительством $\epsilon 3$ риск ЖКБ снижается на 12 % при наличии аллеля $\epsilon 2$, но возрастает на 25 % у носителей $\epsilon 4$ [34]. Авторы пришли к выводу, что аллель $\epsilon 4$ является фактором риска развития ЖКБ, особенно у лиц старше 50 лет [34]. Изоформа апо Е2 также реже обнаруживалась у финских женщин с камнями в желчном пузыре, чем в контрольной группе [35]. Считается, что аллель *APOE2* может обеспечивать защиту от ЖКБ, поскольку его носители демонстрируют низкую абсорбцию холестерина и высокую скорость синтеза желчных солей как солюбилизаторов холестерина [35].

Другие исследования не выявили положительных ассоциаций полиморфизма гена *APOE* и ЖКБ [25, 36–41], хотя отмечали, что связь между камнями в желчном пузыре и апо Е может быть обусловлена более интенсивной абсорбцией холестерина в кишечнике [25]. Hasegawa et al. при обследовании японских больных после холецистэктомии по поводу ЖКБ пришли к выводу, что аллель $\epsilon 4$ не является фактором, способствующим образованию холестериновых желчных камней, по крайней мере, у японцев, не получив различий в частоте аллеля $\epsilon 4$, липидном составе желчи и индексе насыщения желчи холестерином по сравнению со здоровыми лицами [41]. В исследовании чилийской и

немецкой популяций с высокой частотой ЖКБ (17–31 %) Mella et al. [24] также не выявили связи между ЖКБ и апо Е: наличие изоформы апо Е4 не было связано с увеличением частоты ЖКБ ни в одной из популяций, не было корреляции между апо Е4 и временем образования кристаллов холестерина или его содержанием в желчи [24]. В метаанализе, проведенном Li et al., включавшем 1632 пациента с ЖКБ и 5001 контрольное лицо, не обнаружено значимой связи между носительством $\epsilon 4$ и риском ЖКБ (отношение шансов (ОШ) 1,23, 95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 0,89–1,68, $p = 0,2$) [29]. При анализе подгрупп по полу и возрасту также не наблюдалось значительных ассоциаций, однако недостатком метаанализа была высокая гетерогенность включенных исследований ($I^2 = 75,1$ %, $p < 0,0001$).

Более 20 лет мы исследовали ассоциации полиморфизма гена *APOE* и ЖКБ. В эпидемиологическом исследовании женской неорганизованной взрослой выборки г. Новосибирска в возрасте 25–64 лет установлена частота аллелей $\epsilon 2$ (6,8 %), $\epsilon 3$ (81,3 %) и $\epsilon 4$ (11,9 %), при этом у женщин с ЖКБ соответствующие величины составляли 12,7, 77,1 и 10,2 % (различия не были значимыми по сравнению как с женщинами без ЖКБ, так и с женской популяцией в целом) [42]. Ассоциации полиморфизма гена *APOE* с липидным профилем у женщин с ЖКБ не обнаружено.

В наших дальнейших клинических исследованиях обнаружено повышение частоты носительства аллеля $\epsilon 4$ у пациенток с ЖКБ в возрасте 30–60 лет с артериальной гипертензией (21,1 %) по сравнению с женщинами с ЖКБ без артериальной гипертензии (8,0 %), с артериальной гипертензией без ЖКБ (10,6 %) и с женщинами неорганизованной взрослой популяции г. Новосибирска (11,9 %, $p < 0,05$ во всех случаях) [43]. Среди лиц 18–35 лет с семейным анамнезом ЖКБ чаще встречались гомозиготы $\epsilon 4$ (5,8 %), чем в неорганизованной популяции (1,8 %, $p < 0,05$) [44]. У женщин с ЖКБ показана ассоциация носительства аллеля $\epsilon 4$ с увеличением литогенности желчи (уровень холестерина желчи $8,0 \pm 0,5$ г/л, при генотипе $\epsilon 2/\epsilon 3 - 6,9 \pm 0,6$ г/л) [45]. У лиц с семейным анамнезом ЖКБ желчь также была более литогенной: у носителей аллеля $\epsilon 4$ холато-холестериновый коэффициент составлял $6,4 \pm 0,7$, у лиц с отсутствием аллеля $\epsilon 4 - 12,9 \pm 0,2$ ($p < 0,05$) [44].

При ЖКБ в сочетании с метаболическим синдромом носительницам аллеля $\epsilon 4$ холецистэктомии проводили чаще, а аллеля $\epsilon 2$ — реже, чем носительницам аллеля $\epsilon 3$ (ОШ 2,3,

95 % ДИ 1,03–5,14, $p < 0,05$ и ОШ 0,27, 95 % ДИ 0,1–0,73, $p < 0,01$ соответственно) [46, 47]. У пациенток с артериальной гипертензией наличие ЖКБ ассоциировано с комбинацией двух признаков: уровнем холестерина ЛПНП $> 3,5$ ммоль/л и наличием аллеля $\epsilon 4$ [48].

Полученные результаты свидетельствуют о значимом и многообразном вкладе полиморфизма гена *APOE* в развитие ЖКБ, несмотря на то что различия в частоте аллеля $\epsilon 4$ между лицами с ЖКБ и без нее зачастую отсутствовали.

Полиморфизм гена *APOE* и СД2

Результаты исследования связи полиморфизма гена *APOE* и СД2 неоднородны. Большинство исследователей подтверждают ее наличие [49–54], в других работах такой ассоциации не находят [55]. Аллель $\epsilon 4$ был независимым фактором риска для СД2 (ОШ 2,2, $p = 0,04$) с 5,9-кратным увеличением риска развития ССЗ у больных СД2 ($p = 0,019$), причем у пациентов с СД2 с генотипом $\epsilon 3/\epsilon 4$ отмечено повышение содержания общего холестерина, холестерина ЛПНП и холестерина, не ассоциированного с липопротеинами высокой плотности, по сравнению с гомозиготами $\epsilon 3$ [56]. У больных СД2 по сравнению со здоровыми лицами были выше частоты генотипа $\epsilon 3/\epsilon 4$ (соответственно 20,8 и 11,7 %, $p = 0,04$) и аллеля $\epsilon 4$ (соответственно 14,3 и 8,3 %, $p = 0,03$) [53]. В исследовании «случай — контроль» установлено, что генотипы, содержащие аллель $\epsilon 4$, являются предикторами СД2 (скорректированное ОШ 2,04, 95 % ДИ 1,07–3,86, $p = 0,029$), причем носители $\epsilon 4$ имели более высокий уровень холестерина ЛПВП и более высокое содержание холестерина ЛПОНП и триглицеридов [51]. В развитии инсулинорезистентности и СД2 большое значение имеют окислительный стресс при гипергликемии и снижение клиренса липидов, связанные с полиморфизмом гена *APOE* [51]. Изоформа апо Е4 обладает меньшей способностью защищать клетки от окислительного стресса по сравнению с апо Е3 [12]. Кроме того, антиатерогенные свойства ЛПВП могут быть связаны с гипергликемией: гликирование уменьшает антиокислительные свойства ЛПВП, усиливает активность процессов перекисного окисления входящих в их состав липидов, инактивирует параоксоназу-1 (фермент, на который приходится большая часть антиоксидантного действия ЛПВП) [57].

Доказана ассоциация между полиморфизмом гена *APOE* и СД2 [54] — аллель $\epsilon 4$ и генотипы $\epsilon 2/\epsilon 2$, $\epsilon 3/\epsilon 4$ и $\epsilon 4/\epsilon 4$ ассоциированы с повышенным риском развития СД2 и могут быть факто-

рами риска этого заболевания [54]. В метаанализ включили 59 исследований (6872 больных СД2 и 8250 здоровых людей). При сравнении между аллелями $\epsilon 4$ и $\epsilon 3$ объединенное ОШ составило 1,18 (95 % ДИ 1,09–1,28, $p < 0,001$). Использование модели с фиксированными эффектами показало возможную ассоциацию с СД2 генотипов $\epsilon 2/\epsilon 2$ (ОШ 1,46, 95 % ДИ 1,11–1,93, $p = 0,007$), $\epsilon 3/\epsilon 4$ (ОШ 1,11, 95 % ДИ 1,01–1,22, $p = 0,039$) и $\epsilon 4/\epsilon 4$ (ОШ 1,71, 95 % ДИ 1,33–2,19, $p < 0,001$) по сравнению с генотипом $\epsilon 3/\epsilon 3$ [54]. Результаты метаанализа Yin et al., включавшего 4615 больных СД2 и 2867 здоровых лиц, показали, что для носителей аллелей $\epsilon 2$ и $\epsilon 4$ по сравнению с носителями аллеля $\epsilon 3$ повышен риск СД2 (ОШ 1,28, 95 % ДИ 1,08–1,52, $p = 0,01$ и ОШ 1,43, 95 % ДИ 1,22–1,68, $p < 0,01$ соответственно), при этом генотип $\epsilon 2/\epsilon 2$ не ассоциирован с увеличением риска СД2 [52]. Несовпадение с метаанализом Chen et al. [54] может быть вызвано тем, что Yin et al. включали в исследование только китайских ханьцев.

По сравнению с субъектами с генотипом $\epsilon 3/\epsilon 3$ у носителей аллеля $\epsilon 4$ содержание общего холестерина в плазме крови больше, а у лиц с генотипом $\epsilon 3/\epsilon 4$ уровень холестерина ЛПВП значительно ниже [16]; у людей с генотипом $\epsilon 2/\epsilon 2$ концентрация ЛПНП на 31 % меньше, чем у лиц с генотипом $\epsilon 4/\epsilon 4$ [58]. Известно, что резистентность к инсулину тесно связана с метаболической дислипидемией и что липидные профили коррелируют с диабетическими фенотипами [51, 53, 56, 59]. Таким образом, аллель $\epsilon 4$ и генотипы $\epsilon 3/\epsilon 4$ и $\epsilon 4/\epsilon 4$ связаны с повышенным риском развития СД2, в том числе и за счет влияния на липидный обмен.

Метаанализ Anthopoulos et al. показал, что носители аллеля $\epsilon 2$ имеют повышенный риск развития СД2 (ОШ 1,18, 95 % ДИ 1,02–1,35, $p = 0,023$) по сравнению с носителями $\epsilon 3/\epsilon 3$ [50]. По мнению авторов, риск, связанный с аллелем $\epsilon 2$, опосредован изменением уровня липидов в сыворотке — общего холестерина, липопротеинов промежуточной плотности и ЛПВП [50]. У американских пациентов генотипы, содержащие $\epsilon 4$, связаны со снижением риска СД2 (после корректировки всех ковариант ОШ 0,26, 95 % ДИ 0,09–0,73, $p = 0,011$) по сравнению с $\epsilon 3$, а генотипы, содержащие $\epsilon 2$, — с повышенным риском СД2 [60]. В другом исследовании также подтверждено, что у больных СД2 носители аллеля $\epsilon 2$ встречались чаще, чем в контроле [49]. В эксперименте показано, что апо Е2 способствует гиперинсулинемии: у мышей, содержащихся на высокожировой диете, носительство человеческого гена *APOE2* повышало выраженность воспаления и ускоряло раз-

витие гиперинсулинемии и, в конечном счете, СД2 [61].

У больных СД2 с аллелем $\epsilon 4$ выявлена гиперхолестеринемия, а у больных СД2 с $\epsilon 2$ — гипертриглицеридемия, что предполагает замедленный катаболизм ЛПОНП по сравнению с его продукцией [60]. В Балтиморском проспективном исследовании старения продемонстрирована ассоциация носительства $\epsilon 4$ как с более высоким уровнем, так и с ускоренной динамикой содержания глюкозы натощак [62]. Показано, что носители аллеля $\epsilon 4$ мужского пола имели значительно более высокую концентрацию инсулина и глюкозы в плазме натощак при наличии ожирения [63]. Повышенная чувствительность к инсулину и защита от вызванного диетой ожирения у мышей с дефицитом апо Е объясняются ухудшением доставки липидов в чувствительные к инсулину ткани, включая печень, мышцы и жировую ткань [64].

Множественный логистический регрессионный анализ показал, что полиморфизмы *APOE* и *SETP* TaqIB не связаны с СД2 [55]. Несовпадение результатов исследований связи полиморфизма *APOE* и заболеваний может быть следствием различия включенной популяции, размера выборки и методов генотипирования *APOE*: ПЦР с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов, ПЦР с использованием аллель-специфических олигонуклеотидов, амплификация рефракторной мутационной системы, мультиплексная амплификация рефракторной мутационной системы, иммуноблоттинг и ПЦР, изоэлектрическая фокусировка на полиакриламидном геле, TaqMap ПЦР. Поскольку многие исследования [50, 52, 54] проведены по дизайну «случай — контроль», их результаты не могут установить причинно-следственную связь между полиморфизмом гена *APOE* и СД2, например, с учетом состояния кишечной микрофлоры [65], а позволяют лишь показать наличие такой зависимости.

Результаты исследований, опровергающих ассоциацию апо Е с ЖКБ, СД2, ССЗ, нейродегенеративными заболеваниями, частично можно объяснить тем, что эффекты генотипов *APOE* значительно более выражены у женщин, чем у мужчин (в частности, более сильный эффект аллеля $\epsilon 4$) [66].

Заключение

Полувековая история исследования полиморфизма гена *APOE* доказала его значение в качестве фактора риска развития различных заболеваний, несмотря на неоднородность литературных данных. В первую очередь боль-

шой интерес представляет изучение липидных и нелипидных механизмов вклада носительства аллеля $\epsilon 4$ в развитие ЖКБ, СД2, ССЗ, нейродегенеративных заболеваний, а также хронической болезни почек, псориаза, ревматоидного артрита, вирусного гепатита С, ВИЧ и т.д. Вторых, желательно выявить факторы окружающей среды, модулирующие эффект апо Е при ЖКБ и при СД2, например, диета, состояние кишечной микробиоты, старение, роль ядерных рецепторов и др. В-третьих, назрела необходимость новой концепции генетических механизмов предрасположенности к холелитогенезу у людей. Полученные в итоге результаты обеспечивают новые стратегии лечения этого очень распространенного гепатобилиарного заболевания во всем мире. И, наконец, целесообразно интенсифицировать исследования препаратов против апо Е не только в неврологии, но и при ЖКБ, СД2 и ССЗ.

Мультицентровые проспективные популяционные исследования, проводимые по сопоставимым стандартным методикам с учетом важных сопутствующих факторов, позволят выяснить механизмы ассоциации полиморфизма гена *APOE* с риском развития ЖКБ, СД2 и целого ряда других заболеваний.

Список литературы / References

1. Dolgin E. The most popular genes in the human genome. *Nature*, 2017; 551 (7681): 427–431. doi: 10.1038/d41586-017-07291-9
2. Das H.K., McPherson J., Bruns G.A., Karathanasis S.K., Breslow J.L. Isolation, characterization, and mapping to chromosome 19 of the human apolipoprotein E gene. *J. Biol. Chem.*, 1985; 260 (10): 6240–6247.
3. Mahley R.W. Apolipoprotein E: From Cardiovascular Disease to Neurodegenerative Disorders. *J. Mol. Med.*, 2016; 94 (7): 739–746. doi: 10.1007/s00109-016-1427-y
4. Kockx M., Traini M., Kritharides L. Cell-specific production, secretion, and function of apolipoprotein E. *J. Mol. Med. (Berl.)*, 2018; 96 (5): 361–371. doi: 10.1007/s00109-018-1632-y
5. Alagarsamy J., Jaeschke A., Hui D.Y. Apolipoprotein E in Cardiometabolic and Neurological Health and Diseases. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022; 23 (17): 9892. doi:10.3390/ijms23179892
6. Li H., Dhanasekaran P., Alexander E.T., Rader D.J., Phillips M.C., Lund-Katz S. Molecular mechanisms responsible for the differential effects of apoE3 and apoE4 on plasma lipoprotein-cholesterol levels. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2013; 33 (4): 687–693. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.301193
7. Rasmussen K.L., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B.G., Frikke-Schmidt R. Plasma levels of apolipoprotein E and risk of dementia in the general population. *Ann. Neurol.*, 2015; 77 (2): 301–311. doi: 10.1002/ana.24326
8. Knouff C., Hinsdale M.E., Mezdoor H., Altenburg M.K., Watanabe M., Quarfordt S.H., Sullivan P.M., Maeda N. Apo E structure determines VLDL clearance and atherosclerosis risk in mice. *J. Clin. Invest.*, 1999; 103 (11): 1579–1586. doi:10.1172/JCI16172
9. Mahley R.W., Weisgraber K.H., Huang Y. Apolipoprotein E: Structure determines function, from atherosclerosis to Alzheimer's disease to AIDS. *J. Lipid Res.*, 2009; 50: S183–S188. doi: 10.1194/jlr.R800069-JLR200
10. Lucic D., Huang Z.H., Gu D.S., Altenburg M.K., Maeda N., Mazzone T. Regulation of macrophage apoE secretion and sterol efflux by the LDL receptor. *J. Lipid Res.*, 2007; 48 (2): 366–372. doi: 10.1194/jlr.M600259-JLR200
11. Song Y., Stampfer M.J., Liu S. Meta-analysis: Apolipoprotein E genotypes and risk for coronary heart disease. *Ann. Intern. Med.*, 2004; 141 (2): 137–147. doi: 10.7326/0003-4819-141-2-200407200-00013
12. Arbones-Mainar J.M., Johnson L.A., Altenburg M.K., Maeda N. Differential modulation of diet-induced obesity and adipocyte functionality by human apolipoprotein E3 and E4 in mice. *Int. J. Obes. (Lond)*, 2008; 32 (10): 1595–1605. doi: 10.1038/ijo.2008.143
13. Ong Q.R., Chan E.S., Lim M.L., Cole G.M., Wong B.S. Reduced phosphorylation of brain insulin receptor substrate and Akt proteins in apolipoprotein-E4 targeted replacement mice. *Sci. Rep.*, 2014; 4: 3754. doi: 10.1038/srep03754
14. Perkins M., Wolf A.B., Chavira B., Shonebarger D., Meckel J.P., Leung L., Ballina L., Ly S., Saini A., Jones T.B., Vallejo J., Jentarra G., Valla J. Altered Energy Metabolism Pathways in the Posterior Cingulate in Young Adult Apolipoprotein E $\epsilon 4$ Carriers. *J. Alzheimers Dis.*, 2016; 53 (1): 95–106. doi: 10.3233/JAD-151205
15. Johnson L.A., Torres E.R., Impey S., Stevens J.F., Raber J. Apolipoprotein E4 and Insulin Resistance Interact to Impair Cognition and Alter the Epigenome and Metabolome. *Sci. Rep.*, 2017; 7: 43701. doi: 10.1038/srep43701
16. Dallongeville J., Lussier-Cacan S., Davignon J. Modulation of plasma triglyceride levels by apoE phenotype: a meta-analysis. *J. Lipid Res.*, 1992; 33 (4): 447–454.
17. Lozupone M., Imbimbo B.P., Balducci C. et al. Does the imbalance in the apolipoprotein E isoforms underlie the pathophysiological process of sporadic Alzheimer's disease? *Alzheimers Dement.*, 2023; 19 (1): 353–368. doi: 10.1002/alz.12728
18. Григорьева И.Н., Ямлиханова А.Ю. Частота сочетания желчнокаменной болезни и сахарного диабета. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*, 2011; 4: 99–102. [Grigor'eva I.N., Yamlihanova A.Yu. The incidence of gallstone disease and diabetes mellitus. *Experimental and Clinical Gastroenterology*, 2011; 4: 99–102. (In Russ.)]
19. Aune D., Vatten L.J. Diabetes mellitus and the risk of gallbladder disease: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J. Diabetes Complicat.*, 2016; 30 (2): 368–373. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.11.012
20. Yuan S., Gill D., Giovannucci E.L., Larsson S.C. Obesity, Type 2 Diabetes, Lifestyle Factors, and

- Risk of Gallstone Disease: A Mendelian Randomization Investigation. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2022; 20 (3): e529–e537. doi: 10.1016/j.cgh.2020.12.034
21. Григорьева И.Н., Ефимова О.В., Гуражева А.А., Максимов В.Н. Частота гипергликемии и полиморфизм генов *TNF* и *TP53* у больных острым панкреатитом, хроническим панкреатитом, раком поджелудочной железы. *Сахарный диабет*, 2021; 24 (6): 511–520. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12439> [Grigor'eva I.N., Efimova O.V., Gurajeva A.A., Maximov V.N. Frequency of hyperglycemia and polymorphism of *TNF* and *TP53* genes in patients with acute pancreatitis, chronic pancreatitis, pancreatic cancer. *Diabetes Mellitus*, 2021; 24 (6): 511–520. (In Russ.)].
 22. di Ciaula A., Wang D.Q., Portincasa P. An update on the pathogenesis of cholesterol gallstone disease. *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 2018; 34 (2): 71–80. doi: 10.1097/MOG.0000000000000423
 23. van Erpecum K.J., van Berge-henegouwen G.P., Eckhardt E.R. et al. Cholesterol crystallization in human gallbladder bile: relation to gallstone number, bile composition, and apolipoprotein E4 isoform. *Hepatology*, 1998; 27: 1508–1516. doi: 10.1002/hep.510270607
 24. Mella J.G., Schirin-Sokhan R., Rigotti A., Pimentel F., Villarroel L., Wasmuth H.E., Sauerbruch T., Nervi F., Lammert F., Miquel J.F. Genetic evidence that apolipoprotein E4 is not a relevant susceptibility factor for cholelithiasis in two high-risk populations. *J. Lipid Res.*, 2007; 48 (6): 1378–1385. doi: 10.1194/jlr.M700059-JLR200
 25. Fischer S., Dolu M.H., Zündt B., Meyer G., Geisler S., Jüngst D. Apolipoprotein E polymorphism and lithogenic factors in gallbladder bile. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2001; 31 (9): 789–795. doi: 10.1046/j.1365-2362.2001.00874.x
 26. Portincasa P., van Erpecum K.J., van de Meerberg P.C., Dallinga-Thie G.M., de Bruin T.W., van Berge-Henegouwen G.P. Apolipoprotein E4 genotype and gallbladder motility influence speed of gallstone clearance and risk of recurrence after extracorporeal shock-wave lithotripsy. *Hepatology*, 1996; 24 (3): 580–587. doi: 10.1002/hep.510240320
 27. Bertomeu A., Ros E., Zambón D., Vela M., Pérez-Ayuso R.M., Targarona E., Trías M., Sanllehy C., Casals E., Ribó J.M. Apolipoprotein E polymorphism and gallstones. *Gastroenterology*, 1996; 111 (6): 1603–1610. doi: 10.1016/s0016-5085(96)70023-9
 28. Miettinen T.A. Impact of apo E phenotype on the regulation of cholesterol metabolism. *Ann. Med.*, 1991; 23 (2): 181–186. doi: 10.3109/07853899109148045
 29. Li L., Qiao X., Wang X., Liu D., Xue Q., Han L., Dai F., Ma G., Yang Z., Zhang T., Yang S., Cai S., Gao M., Yang J. The association between apolipoprotein E and gallstone disease: an updated meta-analysis. *BMC Med. Genet.*, 2019; 20 (1): 109. doi: 10.1186/s12881-019-0843-6
 30. Juvonen T., Kervinen K., Kairaluoma M.I., Lajunen L.H., Kesäniemi Y.A. Gallstone cholesterol content is related to apolipoprotein E polymorphism. *Gastroenterology*, 1993; 104 (6): 1806–1813. doi: 10.1016/0016-5085(93)90662-v
 31. Martinez-Lopez E., Curiel-Lopez F., Hernandez-Nazara A., Moreno-Luna L.E., Ramos-Marquez M.E., Roman S., Panduro A. Influence of ApoE and FABP2 polymorphisms and environmental factors in the susceptibility to gallstone disease. *Ann. Hepatol.*, 2015; 14 (4): 515–523.
 32. Sánchez-Cuén J., Aguilar-Medina M., Arámbula-Meraz E. et al. *ApoB-100*, *ApoE* and *CYP7A1* gene polymorphisms in Mexican patients with cholesterol gallstone disease. *World J. Gastroenterol.*, 2010; 16 (37): 4685–4690. doi: 10.3748/wjg.v16.i37.4685
 33. Nakeeb A., Comuzzie A.G., Martin L., Sonnenberg G.E., Swartz-Basile D., Kissebah A.H., Pitt H.A. Gallstones: genetics versus environment. *Ann. Surg.*, 2002; 235 (6): 842–849. doi: 10.1097/00000658-200206000-00012
 34. Xue P., Niu W.Q., Jiang Z.Y., Zheng M.H., Fei J. A meta-analysis of apolipoprotein E gene $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ polymorphism for gallbladder stone disease. *PLoS One*, 2012; 7 (9): e45849. doi: 10.1371/journal.pone.0045849
 35. Niemi M., Kervinen K., Rantala A., Kauma H., Paivansalo M. et al. The role of apolipoprotein E and glucose intolerance in gallstone disease in middle aged subjects. *Gut*, 1999; 44 (4): 557–562. doi: 10.1136/gut.44.4.557
 36. Lin Q.Y., Du J.P., Zhang M.Y., Yao Y.G., Li L. Effect of apolipoprotein E gene Hha I restricting fragment length polymorphism on serum lipids in cholelithiasis. *World J. Gastroenterol.*, 1999; 5 (3): 228–230. doi: 10.3748/wjg.v5.i3.228
 37. Ko C.W., Beresford S.A., Alderman B., Jarvik G.P., Schulte S.J. Apolipoprotein E genotype and the risk of gallbladder disease in pregnancy. *Hepatology*, 2000; 31 (1): 18–23. doi: 10.1002/hep.510310105
 38. Jiang Z.Y., Han T.Q., Suo G.J., Feng D.X., Chen S., Cai X.X., Jiang Z.H., Shang J., Zhang Y., Jiang Y., Zhang S.D. Polymorphisms at cholesterol 7 α -hydroxylase, apolipoproteins B and E and low density lipoprotein receptor genes in patients with gallbladder stone disease. *World J. Gastroenterol.*, 2004; 10 (10): 1508–1512. doi: 10.3748/wjg.v10.i10.1508
 39. Dixit M., Choudhuri G., Mittal B. Association of APOE-C1 gene cluster polymorphisms with gallstone disease. *Dig. Liver Dis.*, 2006; 38 (6): 397–403. doi: 10.1016/j.dld.2006.02.005
 40. Kato I., Land S., Barnholtz-Sloan J., Severson R.K. APOE and FABP2 Polymorphisms and History of Myocardial Infarction, Stroke, Diabetes, and Gallbladder Disease. *Cholesterol*, 2011; 2011: 896360. doi: 10.1155/2011/896360
 41. Hasegawa K., Terada S., Kubota K., Itakura H., Imamura H., Ohnishi S., Aoki T., Ijichi M., Saiura A., Makuuchi M. Effect of apolipoprotein E polymorphism on bile lipid composition and the formation of cholesterol gallstone. *Am. J. Gastroenterol.*, 2003; 98 (7): 1605–1609. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07527.x
 42. Григорьева И.Н., Никитенко Т.М., Тихонов А.В. и др. Генетические аспекты заболеваний органов пищеварения. Часть I. *Терапевт. арх.*, 2010; 82 (2): 62–66. [Grigor'eva I.N., Nikitenko T.M., Tihonov A.V. et al. Genetic aspects of diseases of the digestive system. Part I. *Terapevticheskii Arkhiv*, 2010; 82 (2): 62–66. (In Russ.)]
 43. Лебедева М.С., Григорьева И.Н., Максимов В.Н. Некоторые общие гены-кандидаты в патогенезе артериальной гипертензии и желчнокаменной

- болезни. *Атеросклероз*, 2014; 10 (2): 43–50. [Lebedeva M.S., Grigor'eva I.N., Maximov V.N. Some common candidate genes in arterial hypertension and gallstone disease pathogenesis. *Atherosclerosis*, 2014; 10 (2): 43–50. (In Russ.)]
44. Григорьева И.Н., Слободчикова М.А., Максимов В.Н. и др. Полиморфизм кодирующей части гена *APOE* и литогенность желчи у лиц с наследственной отягощенностью по желчнокаменной болезни. *Вестн. НГУ*, 2011; 9 (1): 93–98. [Grigor'eva I.N., Slobodchikova M.A., Maximov V.N. et al. Polymorphism of the coding part of the *APOE* gene and bile lithogenicity in individuals with a hereditary burden of cholelithiasis. *Vestnik NSU*, 2011; 9 (1): 93–98. (In Russ.)]
45. Григорьева И.Н., Никитенко Т.М., Шахтшнейдер Е.В. и др. Полиморфизм гена *APOE* и литогенность желчи у женщин с желчнокаменной болезнью. *Эксперим. клин. гастроэнтерология*, 2009; 8: 56–60. [Grigor'eva I.N., Nikitenko T.M., Shahtshneider E.V. et al. *APOE* gene polymorphism and bile lithogenicity in women with cholelithiasis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*, 2009; 8: 56–60. (In Russ.)]
46. Григорьева И.Н., Логвиненко Е.В., Ямлиханова А.Ю. и др. Полиморфизм генов *APOE*, *IL-1β* и *TNF-α* и клинические особенности течения желчнокаменной болезни у женщин в сочетании с метаболическим синдромом. *Вестн. НГУ*, 2013; 2: 69–65. [Grigor'eva I.N., Logvinenko E.V., Yamlihanova A.Yu. et al. Polymorphism of *APOE*, *IL-1β* and *TNF-α* genes and clinical features of cholelithiasis in women in combination with metabolic syndrome. *Vestnik NSU*, 2013; 2: 69–65. (In Russ.)]
47. Григорьева И.Н., Логвиненко Е.В., Веревкин Е.Г., Суворова Т.С., Тов Н.Л. Клинические характеристики, фактическое питание и профилактика желчнокаменной болезни в сочетании с метаболическим синдромом у женщин. *Эксперим. клин. гастроэнтерология*, 2019; 165 (5): 91–96. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-91-96 [Grigor'eva I.N., Logvinenko E.V., Verevkin E.G., Suvorova T.S., Tov N.L. Clinical features, nutrition and prevention of gallstone disease in combination with metabolic syndrome in women. *Experimental and Clinical Gastroenterology*, 2019; 165 (5): 91–96. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-91-96]
48. Лебедева М.С., Григорьева И.Н., Максимов В.Н. Липидный профиль, артериальное давление, качество жизни и клинические особенности течения желчнокаменной болезни в сочетании с артериальной гипертензией. *Атеросклероз*, 2015; 11 (3): 56–62. [Lebedeva M.S., Grigor'eva I.N., Maximov V.N. Lipid profile, blood pressure, quality of life and clinical features of cholelithiasis in combination with arterial hypertension. *Atherosclerosis*, 2015; 11 (3): 56–62. (In Russ.)]
49. Errera F.I., Silva M.E., Yeh E. et al. Effect of polymorphisms of the MTHFR and APOE genes on susceptibility to diabetes and severity of diabetic retinopathy in Brazilian patients. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 2006; 39 (7): 883–888. doi: 10.1590/S0100-879X2006000700005
50. Anthopoulos P.G., Hamodrakas S.J., Bagos P.G. Apolipoprotein E polymorphisms and type 2 diabetes: a meta-analysis of 30 studies including 5423 cases and 8197 controls. *Mol. Genet. Metab.*, 2010; 100 (3): 283–291. doi: 10.1016/j.ymgme.2010.03.008
51. Chaudhary R., Likidilid A., Peerapatdit T. et al. Apolipoprotein E gene polymorphism: effects on plasma lipids and risk of type 2 diabetes and coronary artery disease. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2012; 11: 36. doi: 10.1186/1475-2840-11-36
52. Yin Y.W., Qiao L., Sun Q.Q. et al. Influence of apolipoprotein E gene polymorphism on development of type 2 diabetes mellitus in Chinese Han population: a meta-analysis of 29 studies. *Metabolism*, 2014; 63 (4): 532–541. doi: 10.1016/j.metabol.2013.12.008
53. Gao C., Fu X., Chu Q., Li J., Shu G. Relationship Between the ApoE Gene Polymorphism and Type 2 Diabetes Mellitus Complications. *Genet. Test. Mol. Biomarkers*, 2021; 25 (2): 111–115. doi: 10.1089/gtmb.2020.0130
54. Chen D.W., Shi J.K., Li Y., Yang Y., Ren S.P. Association between ApoE Polymorphism and Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of 59 Studies. *Biomed. Environ. Sci.*, 2019; 32 (11): 823–838. doi: 10.3967/bes2019.104
55. Srirojnopkun C., Kietrungwilaikul K., Boonsong K., Thongpoonkaew J., Jeendum N. Association of APOE and CETP TaqIB Polymorphisms with Type 2 Diabetes Mellitus. *Arch. Med. Res.*, 2018; 49 (7): 479–485. doi: 10.1016/j.arcmed.2019.02.005
56. El-Lebedy D., Raslan H.M., Mohammed A.M. Apolipoprotein E gene polymorphism and risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2016; 15: 12. doi: 10.1186/s12933-016-0329-1
57. Hedrick C.C., Thorpe S.R., Fu M.X. Glycation impairs high-density lipoprotein function. *Diabetologia*, 2000; 43 (3): 312–320. doi: 10.1007/s001250050049
58. Bennet A.M., di Angelantonio E., Ye Z., et al. Association of apolipoprotein E genotypes with lipid levels and coronary risk. *JAMA*, 2007; 298 (11): 1300–1311. doi: 10.1001/jama.298.11.1300
59. Inamdar P.A., Kelkar S.M., Devasagayam T.P., Bapat M.M. Apolipoprotein E polymorphism in non-insulin-dependent diabetics of Mumbai, India and its effect on plasma lipids and lipoproteins. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2000; 47 (3): 217–223. doi: 10.1016/s0168-8227(99)00126-6
60. Profenno L.A., Faraone S.V. Diabetes and overweight associate with non-APOE4 genotype in an Alzheimer's disease population. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.*, 2008; 147B (6): 822–829. doi: 10.1002/ajmg.b.30694
61. Kuhel D.G., Konaniah E.S., Basford J.E. et al. Apolipoprotein E2 accentuates postprandial inflammation and diet-induced obesity to promote hyperinsulinemia in mice. *Diabetes*, 2013; 62 (2): 382–391. doi: 10.2337/db12-0390
62. Scuteri A., Najjar S.S., Muller D., Andres R., Morrell C.H., Zonderman A.B. et al. apoE4 allele and the natural history of cardiovascular risk factors. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2005; 289: E322–E327. doi: 10.1152/ajpendo.00408.2004
63. Elousa R., Demissie S., Cupples L.A., Meigs J.B., Wilson P.W.F., Schaefer E.J. et al. Obesity modulates

- the association among APOE genotype, insulin, and glucose in men. *Obesity Res.*, 2003; 11 (12): 1502–1508. doi: 10.1038/oby.2003.201
64. Hofmann S.M., Perez-Tilve D., Greer T.M., Coburn B.A., Grant E., Basford J.E. et al. Defective lipid delivery modulates glucose tolerance and metabolic response to diet in apolipoprotein E deficient mice. *Diabetes*, 2008; 57 (1): 5–12. doi: 10.2337/db07-0403
65. Grigor'eva I., Romanova T., Naumova N. et al. Gut Microbiome in a Russian Cohort of Pre- and Post-Cholecystectomy Female Patients. *J. Pers. Med.*, 2021; 11 (4): 294. doi: 10.3390/jpm11040294
66. Rocca W.A., Mielke M.M., Vemuri P., Miller V.M. Sex and gender differences in the causes of dementia: a narrative review. *Maturitas*, 2014; 79 (2): 196–201. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.05.008

Сведения об авторах:

Ирина Николаевна Григорьева, д-р мед. наук, проф., главный научный сотрудник, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-0069-7744. Scopus Author ID: 7004630757. Web of Science Researcher ID AAF-9998-2020. SPIN-код: 7198-3163, AuthorID: 96089, e-mail: igrigorieva@ngs.ru

Татьяна Евгеньевна Нотова, врач-терапевт, гастроэнтеролог, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-5786-6927, e-mail: notovivan007@mail.ru

Information about authors:

Irina N. Grigor'eva, doctor of medical sciences, professor, chief researcher, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-0069-7744. Scopus Author ID: 7004630757. Web of Science Researcher ID AAF-9998-2020. SPIN-код: 7198-3163, AuthorID: 96089, e-mail: igrigorieva@ngs.ru

Tatiana E. Notova, therapist, gastroenterologist, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-5786-6927, e-mail: notovivan007@mail.ru

Статья поступила 31.01.2023

После доработки 08.02.2023

Принята к печати 15.02.2023

Received

31.01.2023

Revision received

08.02.2023

Accepted

15.02.2023



ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) 2022 года по ведению пациентов с желудочковыми аритмиями и профилактике внезапной сердечной смерти

2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death

Разработано рабочей группой по ведению пациентов с желудочковыми аритмиями
и профилактике внезапной сердечной смерти Европейского общества кардиологов (ESC).
Одобрено Европейской ассоциацией педиатрии и врожденных болезней сердца (AEPC)

Сокращения и условные обозначения

LMNA	— ламин A/C
NYHA	— Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация
SGLT2	— натрий-глюкозный контранспортер-2
АВД	— автоматический внешний дефибриллятор
АКПЖ	— аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка
АМКР	— антагонисты минералокортикоидных рецепторов
АРНИ	— ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор
АТС	— антитахикардическая стимуляция
БРА	— блокатор рецепторов ангиотензина II
БрС	— синдром Бругада
ВОПЖ	— выводной отдел правого желудочка
ВОС	— внезапная остановка сердца
ВС	— внезапная смерть
ВСС	— внезапная сердечная смерть
ГКМП	— гипертрофическая кардиомиопатия
ГНДКМП	— гипокINETическая недилатационная кардиомиопатия
ДВЖТ по типу «пируэт»	— двунаправленная веретенообразная желудочковая тахикардия по типу «пируэт»
ДКМП	— дилатационная кардиомиопатия
ЖА	— желудочковая аритмия
ЖТ	— желудочковая тахикардия
ЖЭ	— желудочковая экстрасистола/желудочковая экстрасистолия
иАПФ	— ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ИКД	— имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор
ИМ	— инфаркт миокарда
ИМnST	— инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
ИФЖ	— идиопатическая фибрилляция желудочков
КПЖТ	— катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия
ЛЖ	— левый желудочек
ЛЖУВК	— устройство вспомогательного кровообращения левого желудочка
НЖТ	— наджелудочковая тахикардия
ОКС	— острый коронарный синдром
ОС	— остановка сердца
ПАП	— противоаритмический препарат
ПЖТ	— полиморфная желудочковая тахикардия
ПМК	— пролапс митрального клапана
ПЭС	— программированная электрическая стимуляция

РКИ	– рандомизированное контролируемое исследование
СВАС	– синдром внезапной аритмической смерти
СЛР	– сердечно-легочная реанимация
СПС	– структурная патология сердца
СРРЖ	– синдром ранней реполяризации желудочков
СРТ	– сердечная ресинхронизирующая терапия
СРТ-Д	– сердечная ресинхронизирующая терапия с функцией дефибриллятора
ФВ	– фракция выброса
ФВЛЖ	– фракция выброса левого желудочка
ФЖ	– фибрилляция желудочков
ФП	– фибрилляция предсердий
ФРРЖ	– феномен ранней реполяризации желудочков
ЧСС	– частота сердечных сокращений

9. Ключевые положения

9.1. Общие аспекты

• Ключевыми элементами для увеличения выживаемости пациентов с ВОС являются повышение доступности дефибрилляторов в публичных местах и обучение населения основам проведения реанимационных мероприятий.

• Калькуляторы риска ВСС и ЖА, внедряемые в клиническую практику, должны соответствовать согласованным высоким стандартам разработки, внешней валидации и отчетности моделей прогнозирования.

• Генетическое тестирование следует сделать рутинной процедурой для пациентов с наследственно обусловленными кардиомиопатией и нарушениями ритма сердца.

• Для генетического тестирования и консультирования требуется междисциплинарная команда врачей экспертного уровня.

• Систематическое обследование пациентов, перенесших остановку сердца, требует мультимедального подхода.

• Во всех случаях ВСС в возрасте до 50 лет и желательно в целом во всех случаях ВСС рекомендуется комплексная аутопсия.

• К постановке диагноза наследственно обусловленного заболевания сердца в значительной доле семей приводит клиническая и генетическая оценка умерших от СВАС и членов их семей.

• Электрический шторм, невосприимчивый к медикаментозному лечению, требует наличия передовых методов катетерной абляции, механической поддержки кровообращения и автономной модуляции.

• При рассмотрении вопроса о пользе ИКД-терапии необходимо учитывать факторы конкурирующего риска неаритмической смерти, а также пожелания пациента и качество его жизни.

9.2. Структурная патология сердца

• Пациентам с ИБС с рецидивирующей симптоматической СВТ рекомендуется катетерная абляция, несмотря на хроническую терапию амиодароном.

• Для лечения кардиомиопатии, вызванной желудочковой экстрасистоліей, терапией первой линии является катетерная абляция.

• У пациентов с ГНДКМП/ДКМП с показаниями к имплантации ИКД в качестве первичной профилактики важно учитывать не только величину ФВЛЖ $\leq 35\%$, но и дополнительные факторы риска (например, данные магнитно-резонансной томографии сердца и генетические факторы).

• Пациентам с мутацией гена *LMNA* требуется специфическая стратификация риска ВСС.

• Высокую частоту соответствующих ИКД-вмешательств у пациентов с АКПЖ необязательно классифицировать как спасение жизни.

• Валидированная шкала оценки риска ГКМП (HCM Risk-Kids score) полезна для оценки риска ВСС у пациентов с ГКМП младше 16 лет.

• Пациентов с миотонической дистрофией с учащенным сердцебиением и подозрением на аритмию, обморок или прерванную внезапную смерть необходимо обследовать с помощью инвазивного электрофизиологического исследования.

• У пациентов с скорректированной тетрадой Фалло и мономорфной ЖТ предпочтительным методом лечения является катетерная абляция.

9.3. Первичное электрическое заболевание сердца

- У пациентов с синдромом удлиненного интервала QT и КПЖТ предпочтительными бета-блокаторами являются надолол или пропранолол.
- Пациентам с бессимптомным синдромом удлиненного интервала QT полезно рассчитать аритмический риск (калькулятор риска 1-2-3).
- Бругада-паттерн 1 типа на ЭКГ, вызванный тестом блокатора натриевых каналов, при отсутствии других результатов не диагностирует БрС.
- Необходимость стратификации риска ВСС у бессимптомных пациентов с БрС со спонтанным Бругада-паттерном 1 типа остается под вопросом.
- Профилактическая катетерная абляция не рекомендуется пациентам с бессимптомным БрС.
- Для постановки диагноза идиопатической ФЖ необходимо исключить лежащую в основе структурную, каналопатическую или метаболическую этиологию.
- ФРРЖ отличается от СРРЖ и может быть доброкачественным явлением.
- Денервация левого желудочка играет важную роль в лечении пациентов с КПЖТ и синдромом удлиненного интервала QT.

10. Пробелы в доказательствах

10.1. Общие аспекты

- У бессимптомных пациентов в общей популяции требуются точные скрининговые тесты для выявления заболеваний сердца, связанных с ВСС.
- У пациентов со структурной патологией сердца неизвестен оптимальный временной интервал между повторными неинвазивными и инвазивными прогностическими тестами в случае отрицательного результата теста.
- Необходима улучшенная интерпретация генетических вариантов с неопределенной клинической значимостью и вероятных патогенных вариантов.
- Необходимо изучить полезность оценки полигенного риска у пациентов с риском ВСС.

10.2. Структурная патология сердца — общие аспекты

- Неизвестна долгосрочная безопасность и эффективность подкожных ИКД.
- Роль первичной профилактической терапии ИКД у пациентов с ИБС и умеренно сниженной или сохраненной фракцией выброса не изучена системно.
- Оптимальные методы для картирования субстрата желудочковой тахикардии и абляции при структурной патологии сердца еще предстоит определить.
- Неясна роль имплантации ИКД у пациентов с терминальной стадией сердечной недостаточности, которым помогают ЛЖУВК непрерывного действия текущего поколения.

10.3. Идиопатические ЖЭ/ЖТ

- Необходимо установить эффективность катетерной абляции или антиаритмического медикаментозного лечения у пациентов с бессимптомными, частыми ЖЭ и сохраненной сердечной функцией.

10.4. Ишемическая болезнь сердца

- Неизвестно, какие пациенты с хронической ИБС и сильно нарушенной ФВЛЖ находятся в группе низкого риска развития ВСС.
- Роль позднего гадолиниевого усиления на МРТ сердца для стратификации риска ВСС при хронической ИБС неясна.
- Для определения роли ИКД после успешной абляции ЖТ при хронической ИБС с умеренно сниженной или сохраненной ФВЛЖ необходимы РКИ.

10.5. Кардиомиопатии

- Неизвестно, является ли кардиомиопатия, вызванная ЖЭ, самостоятельным заболеванием или необходим predisposing фактор.
- Неясна прогностическая ценность результатов позднего гадолиниевого усиления на МРТ сердца (например, характер и количество позднего гадолиниевого усиления) для индивидуальной стратификации риска ВСС у пациентов с саркоидозом сердца, ГКМП и ДКМП/ГНДКМП.
- Необходимы исследования для определения роли ПЭС у пациентов с саркоидозом сердца и ДКМП/ГНДКМП, у которых слегка снижена или сохранена сердечная функция и имеется позднее гадолиниевоe усиление на МРТ сердца.

- Отсутствуют проспективные данные о связи между интенсивностью и продолжительностью физической нагрузки и проявлением и тяжестью фенотипа у здоровых носителей мутации АКПЖ.
- Необходимо установить эффективность применения ИКД после успешной абляции у пациентов с АКПЖ, у которых наблюдается гемодинамически переносимая ЖТ.
- Для пациентов с бивентрикулярной и леводоминантной аритмогенной кардиомиопатией требуются данные о клиническом исходе, предикторах аритмических событий и показаниях к лечению, включая терапию ИКД.

10.6. Клапанная болезнь сердца

- Недостаточно знаний для выявления пациентов с пролапсом митрального клапана, подверженных риску развития ЖА и ВСС.

10.7. Врожденный порок сердца

- Недостаточно знаний относительно абсолютного риска развития ЖА и ВСС у пациентов с ИБС, которые получали лечение с использованием современных хирургических подходов.

10.8. Первичное электрическое заболевание сердца

- Необходимы убедительные доказательства в поддержку профилактического применения ИКД в дополнение к медикаментозной терапии бета-блокаторами и геноспецифической терапией у пациентов с синдромом удлиненного интервала QT.
- Необходимы дополнительные данные для определения роли левосторонней симпатической денервации сердца и ИКД у пациентов с высоким риском развития синдрома удлиненного интервала QT, которые не переносят медикаментозную терапию.
- Необходимы улучшенные инструменты диагностики и стратификации риска для бессимптомных пациентов с синдромом Бругада и подозрением на СРРЖ.
- Необходимо дальнейшее изучение роли эндоэпикардального картирования для выявления локализованных структурных изменений, потенциально связанных с ИФЖ и целенаправленной катетерной абляцией.
- Требуются долгосрочные данные об эффективности ИКД в сравнении с пациентами с КПЖТ после остановки сердца без ИКД.
- Недостаточно изучена причина того, почему женщины находятся в группе низкого риска ВСС, связанного со спортом.

11. «Что делать» и «чего не делать» согласно Рекомендациям

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Рекомендации по проведению реанимационных мероприятий и доступности к автоматическим наружным дефибрилляторам		
Рекомендуется размещение дефибрилляторов для общественного использования в местах, где существует вероятность возникновения случаев остановки сердца ^c	I	B
При внебольничной остановке сердца рекомендуется немедленная СЛР посторонними лицами	I	B
Рекомендуется способствовать обучению населения основам проведения реанимационных мероприятий, чтобы увеличить скорость проведения СЛР и использования АВД случайными прохожими	I	B
Рекомендации по генетическому тестированию		
Генетическое тестирование рекомендуется, когда у живого или умершего пациента диагностируется заболевание с вероятной генетической предрасположенностью и риском развития ЖА и ВСС	I	B
При первом выявлении предполагаемой разновидности патогена рекомендуется провести оценку его патогенности с использованием международно признанной системы	I	C
Если у живого или умершего пациента с заболеванием, которое несет риск развития ЖА и ВСС, выявлена разновидность IV или V класса, рекомендуется генетическое тестирование родственников первой линии с симптомами, а также облигатных носителей	I	C
Рекомендуется, чтобы генетическое тестирование и консультирование по поводу его потенциальных последствий проводила междисциплинарная команда врачей экспертного уровня	I	C

Рекомендуется, чтобы разновидности III класса (неопределенной значимости) и разновидности IV класса оценивались на предмет разделения по семействам, где это возможно, и периодически пересматривались	I	C
Не рекомендуется проводить генетическое тестирование у нулевых пациентов с недостаточными признаками генетически обусловленного заболевания	III	C
Рекомендации по обследованию пациентов с впервые задокументированной ЖА		
У пациентов с недавно зарегистрированной ЖА (частые ЖЭ, непродолжительная ЖТ, устойчивая мономорфная ЖТ) в качестве оценки первой линии рекомендуется ЭКГ в 12 отведениях, по возможности – регистрация желудочковой аритмии на ЭКГ в 12 отведениях, эхоКГ	I	C
Рекомендации по оценке состояния пациентов, перенесших ВОС		
Обследование пациента, перенесшего ВОС без очевидной экстракардиальной причины, рекомендуется проводить под наблюдением междисциплинарной команды врачей	I	B
Коронарография показана электрически нестабильным пациентам после ВОС с подозрением на продолжающуюся ишемию миокарда	I	C
У пациентов, перенесших ВОС, на первичном обследовании рекомендуется собирать образцы крови для потенциального токсикологического и генетического тестирования	I	B
Всем пациентам, перенесшим ВОС, рекомендуется извлекать записи с имплантируемых в сердце электронных устройств и носимых мониторов	I	B
У пациентов, перенесших ВОС, рекомендуются повторные ЭКГ в 12 отведениях при стабильном ритме (включая ЭКГ с высоким прекардиальным отведением), а также непрерывный мониторинг сердца	I	B
Эхокардиография рекомендуется для оценки структуры и функции сердца у всех пациентов, перенесших ВОС	I	C
Коронарная визуализация и МРТ сердца с поздним усилением гадолинием рекомендуются для оценки структуры и функции сердца у всех пациентов, перенесших ВОС без очевидной первопричины	I	B
Пациентам, перенесшим ВОС без очевидной первопричины, рекомендуется сделать тест на блокаторы натриевых каналов и провести тестирование физической работоспособности	I	B
Рекомендации по оценке жертв ВСС		
Расследование случаев неожиданной ВС, особенно в случае подозрения на наследственное заболевание, должно стать приоритетом общественного здравоохранения	I	B
В случаях ВС рекомендуется собрать подробное описание обстоятельств смерти, предшествующих симптомов, семейного анамнеза и просмотреть предыдущие медицинские карты	I	B
Во всех случаях неожиданной ВС и всегда у лиц моложе 50 лет рекомендуется комплексная аутопсия	I	B
В случаях ВСС рекомендуется сохранить образцы, пригодные для выделения ДНК, и проконсультироваться с кардиологом при подозрении на наследственную причину или при необъяснимой причине смерти	I	B
Токсикологические обследования рекомендуются в случаях ВС с неопределенной причиной	I	B
При ВСС, когда причина известна или есть подозрение на наследственность, рекомендуется генетическое тестирование для выявления причины	I	B
После СВАС рекомендуется посмертное генетическое тестирование, направленное на первичное электрическое заболевание сердца, если умерший молод (< 50 лет) и/или обстоятельства и/или семейная история подтверждают первичное электрическое заболевание сердца	I	B
Рекомендуется направить родственников первой линии для обследования сердца в специализированную клинику, когда по аутопсии диагностируется возможное наследственное заболевание сердца	I	B
Рекомендуется направить родственников первой линии для обследования сердца в специализированную клинику, в случаях ВС без проведения аутопсии, когда подозревается наследственное заболевание сердца	I	B
Рекомендации по обследованию родственников умерших от СВАС пациентов		
После СВАС не рекомендуется посмертное генетическое тестирование без гипотез с использованием секвенирования экзона или генома.	III	B

Рекомендуется провести оценку анамнеза семьи умерших от СВАС пациентов: • для родственников первой линии • для родственников, которые должны быть носителями мутации, основанной на анализе семейного анамнеза • для родственников с подозрительными симптомами • когда возраст умершего составляет менее 50 лет или если имеются другие косвенные данные или семейный анамнез, указывающий на наследуемое заболевание	I	B
В оценку анамнеза семьи умерших от СВАС пациентов рекомендуется включать генетическое тестирование, когда при посмертном генетическом тестировании у умершего от СВАС пациента обнаруживается патогенная мутация	I	B
Рекомендуется исходная оценка анамнеза семьи умерших от СВАС пациентов, включающая сбор истории болезни и проведение физического обследования, ЭКГ со стандартным и высоким прекардиальным отведением, эхокардиографию и тестирование физической работоспособности	I	B
В семьях умерших от СВАС пациентов без постановки диагноза после клинической оценки детям умерших рекомендуется последующее наблюдение до достижения ими совершеннолетия	I	C
В семьях умерших от СВАС пациентов без постановки диагноза после клинической оценки не рекомендуется наблюдение за бессимптомными взрослыми, которых можно выписать с рекомендацией вернуться, если у них появятся симптомы или изменится семейный анамнез	III	C
Рекомендации по лечению обратимых состояний		
При подозрении на ЖА, вызванную лекарственными средствами, рекомендуется отменить вызывающие аллергическую реакцию вещества	I	B
Пациентам с ЖА рекомендуется обследование на наличие обратимых состояний (например, электролитный дисбаланс, ишемия, гипоксемия, лихорадка) ^d	I	C
Рекомендации по неотложному лечению устойчивой желудочковой тахикардии и электрического шторма		
Кардиоверсия постоянным током рекомендуется в качестве лечения первой линии пациентам с гемодинамически непереносимой устойчивой мономорфной ЖТ	I	B
Кардиоверсия постоянным током рекомендуется в качестве лечения первой линии пациентам с переносимой устойчивой мономорфной ЖТ при условии, что риск анестезии/седации невелик	I	C
У пациентов с гемодинамически переносимой идиопатической ЖТ рекомендуется лечение внутривенным бета-блокатором (ЖТ из ВОПЖ) или верапамилом (фасцикулярная ЖТ)	I	C
При тахикардии с широкими QRS-комплексами неизвестной этиологии не рекомендуется внутривенное введение верапамила	III	B
Пациентам с электрическим штормом рекомендуется легкая или умеренная седативная терапия для облегчения психологического стресса и снижения симпатического тонуса	I	C
Пациентам с СПС и электрическим штормом при отсутствии противопоказаний рекомендуется антиаритмическая терапия бета-блокаторами (предпочтительно неселективными) в комбинации с внутривенным введением амиодарона	I	B
Внутривенное введение магния с добавлением калия рекомендуется пациентам с ДВЖТ по типу «пируэт»	I	C
Пациентам с приобретенным синдромом удлиненного интервала QT и рецидивирующей ДВЖТ по типу «пируэт», несмотря на коррекцию провоцирующих состояний и магния, для увеличения ЧСС рекомендуются изопроterenол или трансвенозная электрокардиостимуляция	I	C
Катетерная абляция рекомендуется пациентам с непрекращающейся ЖТ или электрическим штормом из-за НЖТ, а также не отвечающим на терапию противоритмическими препаратами	I	B
Рекомендации по медикаментозному лечению сердечной недостаточности		
Всем пациентам с сердечной недостаточностью со сниженной ФВ показано оптимальное медикаментозное лечение, включающее иАПФ/БРА/АРНИ, АМКР, бета-блокаторы и ингибиторы SGLT2	I	A
Рекомендации по имплантации ИКД (общие аспекты)		
Имплантация кардиовертера-дефибриллятора показана только тем пациентам, у которых ожидается хорошая выживаемость >1 года	I	C
Не рекомендуется имплантировать ИКД пациентам с непрекращающимися ЖА до тех пор, пока ЖА не будут контролироваться	III	C

Рекомендации по вторичной профилактике ВСС		
Имплантация ИКД рекомендуется пациентам с документированной ФЖ или гемодинамически непереносимой ЖТ при отсутствии обратимых причин	I	A
Рекомендации по добавлению СРТ к ИКД		
При наличии показаний к имплантации ИКД рекомендуется оценить, может ли пациенту быть полезна СРТ-Д	I	C
Рекомендации по оптимизации программирования устройств		
Оптимизация программирования ИКД показана во избежание неподходящих и ненужных методов лечения и снижения смертности	I	A
У пациентов с одно- или двухкамерной ИКД без показаний к электрокардиостимуляции при брадикардии рекомендуется свести к минимуму электрокардиостимуляцию желудочков	I	A
Показано программирование настроек длительности обнаружения (критерии длительности не менее 6–12 с или 30 интервалов)	I	A
Пациентам с ИКД при первичной профилактике рекомендуется программировать ограничение зоны самой медленной тахикардии с ЧСС ≥ 188 ударов в минуту	I	A
У пациентов с СПС рекомендуется программирование по крайней мере одной АТС-терапии во всех зонах тахикардии	I	A
Рекомендуется программировать алгоритмы для различения НЖТ и ЖТ при тахикардиях с ЧСС до 230 ударов в минуту	I	B
Рекомендуется активировать оповещения о нарушениях в работе электродов	I	B
Рекомендуется осуществлять дистанционный мониторинг для снижения частоты возникновения необоснованных срабатываний	I	B
Прежде чем устанавливать АТС в режиме «Ramp», рекомендуется установить АТС в режиме «Burst»	I	B
Для подкожного ИКД рекомендуется конфигурация двух зон распознавания с активизацией алгоритма дискриминации ритмов в нижней условной шоковой зоне	I	B
Рекомендации по сопутствующему лечению во избежание несоответствующей терапии ИКД		
Катетерная абляция рекомендуется пациентам с ИКД с рецидивирующей НЖТ, приводящей к несоответствующей терапии ИКД	I	C
Фармакологическое лечение или катетерная абляция рекомендуется пациентам с несоответствующей терапией ИКД, связанной с ФП, несмотря на оптимальное программирование ИКД	I	C
Рекомендации по психосоциальному ведению после имплантации ИКД		
Пациентам с ИКД рекомендуется оценка психологического статуса и лечение дистресса	I	C
Рекомендуется общение между пациентом и врачом/медицинским работником для решения проблем, связанных с ИКД, и обсуждения вопросов качества жизни до имплантации ИКД и во время прогрессирования заболевания	I	C
Рекомендации по профилактике осложнений, связанных с имплантацией ИКД		
Пациентам без текущих или ожидаемых показаний к предсердной или атриовентрикулярной последовательной электрокардиостимуляции из-за меньшего риска осложнений, связанных с устройством, в качестве первичной профилактики рекомендуется однокамерный, а не двухкамерный ИКД	I	A
Рекомендации по устранению проблем, связанных с окончанием срока службы ИКД		
Обсуждение с пациентом и его семьей вариантов деактивации ИКД и совместное принятие решения показано до имплантации и в случае значительного ухудшения состояния здоровья	I	C
Рекомендации по лечению ЖА при ОКС и спазме сосудов		
Внутривенное введение бета-блокаторов показано пациентам с рецидивом ПЖТ/ФЖ во время ИМпСТ при отсутствии противопоказаний	I	B
Профилактическое лечение ПАП (кроме бета-блокаторов) не рекомендуется при ОКС	III	B
Рекомендации по стратификации риска и лечению ЖА на ранних стадиях после ИМ		
Всем пациентам с острым ИМ рекомендуется ранняя (до выписки) оценка ФВЛЖ	I	B
У пациентов с ФВЛЖ ≤ 40 % до выписки рекомендуется повторная оценка ФВЛЖ через 6–12 недель после ИМ для оценки необходимости имплантации ИКД в качестве первичной профилактики	I	C

Рекомендации по стратификации риска, профилактике ВСС и лечению ЖА при хронической ИБС		
Пациентам с обмороком и предшествующим ИМпСТ ПЭС показана, когда после неинвазивного обследования обморок остается необъяснимым	I	C
Терапия ИКД рекомендуется пациентам с ИБС, симптоматической сердечной недостаточностью (класс II–III по NYHA) и ФВЛЖ ≤ 35 % даже через 3 и более месяца оптимального медикаментозного лечения	I	A
Пациентам с ИБС не рекомендуется профилактическое лечение другими ПАП, кроме бета-блокаторов	III	A
Имплантация ИКД рекомендуется пациентам без продолжающейся ишемии с документированной ФЖ или гемодинамически непереносимой ЖТ, проявляющейся позже чем через 48 ч после ИМ	I	A
У пациентов с ИБС и рецидивирующей, симптоматической устойчивой мономорфной ЖТ или при срабатывании ИКД при устойчивой мономорфной ЖТ, несмотря на хроническую терапию амиодароном, рекомендуется катетерная абляция вместо усиления терапии ПАП	I	B
Рекомендации по профилактике ВСС у пациентов с коронарными аномалиями		
В дополнение к кардиопульмональному нагрузочному тестированию у пациентов с аномальным аортальным происхождением коронарной артерии с межартериальным течением для подтверждения или исключения ишемии миокарда рекомендуется кардиологическая визуализация с физической нагрузкой	I	C
В дополнение к кардиопульмональному нагрузочному тестированию после операции у пациентов с аномальным аортальным происхождением коронарной артерии с прерыванием сердечной деятельности в анамнезе рекомендуется кардиологическая визуализация с физической нагрузкой	I	C
Пациентам с аномальным аортальным происхождением коронарной артерии с остановкой сердца, обмороком, предположительно вызванным желудочковыми аритмиями или стенокардией, когда исключены другие причины, рекомендуется хирургическое вмешательство	I	C
Рекомендации по ведению пациентов с идиопатическими ЖЭ/ЖТ		
Показана регулярная оценка функции желудочков у пациентов с нагрузкой ЖЭ > 10 % и нормальной функцией желудочков	I	C
Катетерная абляция в качестве лечения первой линии рекомендуется при симптоматической идиопатической ЖТ/ЖЭ из ВОПЖ или левых пучков ^c	I	B
Бета-блокаторы или недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов показаны пациентам с симптомами идиопатической ЖТ/ЖЭ, не относящейся к ВОПЖ или левым пучкам	I	C
Катетерная абляция не рекомендуется детям в возрасте до 5 лет или весом менее 10 кг, за исключением случаев, когда предыдущая медикаментозная терапия не дала результатов или когда ЖТ не переносится гемодинамически	III	C
Амиодарон в качестве терапии первой линии не рекомендуется пациентам с идиопатическими ЖТ/ЖЭ	III	C
Верапамил не рекомендуется применять детям в возрасте до 1 года с ЖЭ/ЖТ, особенно если у них есть признаки сердечной недостаточности или одновременное применение других ПАП	III	C
Рекомендации по ведению пациентов с преждевременной кардиомиопатией, вызванной ЖЭ, или с обострением кардиомиопатии		
Пациентам с кардиомиопатией, предположительно вызванной частыми и преимущественно мономорфными ЖЭ, рекомендуется катетерная абляция	I	C
Рекомендации по стратификации риска, профилактике ВСС и лечению ЖА при дилатационной кардиомиопатии/гипокинетической недилатационной кардиомиопатии		
Генетическое тестирование (включающее, по крайней мере, гены <i>LMNA</i> , <i>PLN</i> , <i>RBM20</i> и <i>FLNC</i>) рекомендуется пациентам с ДКМП/ГНДКМП и задержкой атриовентрикулярной проводимости в возрасте < 50 лет или имеющим в семейном анамнезе ДКМП/ГНДКМП или ВСС у родственника первой линии (в возрасте < 50 лет)	I	B
Участие в упражнениях высокой интенсивности, включая соревновательные виды спорта, не рекомендуется лицам с ДКМП/ГНДКМП и мутацией гена <i>LMNA</i>	III	C
Имплантация ИКД рекомендуется пациентам с ДКМП/ГНДКМП, которые переживают ВОС из-за ЖТ/ФЖ или испытывают гемодинамически непереносимую устойчивую мономорфную ЖТ	I	B

Родственнику первой линии пациента с ДКМП/ГНДКМП рекомендуется сделать ЭКГ и эхокардиограмму, если: • пациент младше 50 лет или у него есть клинические признаки, указывающие на наследственную причину, или • имеется семейный анамнез ДКМП/ГНДКМП или преждевременной неожиданной ВС	I	C
Рекомендации по диагностике, стратификации риска, профилактике ВСС и лечению ЖА при аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка		
Пациентам с подозрением на АКПЖ рекомендуется проведение МРТ сердца	I	B
Пациентам с подозрением на АКПЖ или диагностированной АКПЖ рекомендуется генетическое консультирование и тестирование	I	B
Пациентам с диагностированной АКПЖ рекомендуется избегать высокоинтенсивных физических упражнений	I	B
Имплантация ИКД рекомендуется пациентам с АКПЖ с гемодинамически непереносимой ЖТ или ФЖ	I	C
Пациентам с АКПЖ и нестойкими или затяжными ЖА рекомендуется терапия бета-блокаторами	I	C
Родственникам первой линии пациента с АКПЖ рекомендуется проведение ЭКГ и эхокардиографии	I	C
Рекомендации по стратификации риска, профилактике ВСС и лечению ЖА при гипертрофической кардиомиопатии		
МРТ сердца с поздним гадолиниевым усилением рекомендуется пациентам с ГКМП для диагностического обследования	I	B
Пациентам с ГКМП рекомендуется генетическое консультирование и тестирование	I	B
Рекомендуется оценивать 5-летний риск ВСС при первом обследовании и с интервалом в 1–3 года или при изменении клинического статуса	I	C
Имплантация ИКД рекомендуется пациентам с ГКМП с гемодинамически непереносимой ЖТ или ФЖ	I	B
Родственникам первой линии пациента с ГКМП рекомендуется проведение ЭКГ и эхокардиограммы	I	C
Рекомендации по стратификации риска, профилактике ВСС и лечению ЖА при нервно-мышечных заболеваниях		
Пациентам с мышечными дистрофиями рекомендуется ежегодное наблюдение с ЭКГ по крайней мере в 12 отведений, даже в скрытой фазе заболевания	I	C
Рекомендуется, чтобы пациенты с нервно-мышечными заболеваниями, у которых есть желудочковые аритмии или желудочковая дисфункция, лечились от аритмии таким же образом, как и пациенты без нервно-мышечных заболеваний	I	C
Инвазивное электрофизиологическое обследование рекомендуется пациентам с миотонической дистрофией и учащенным сердцебиением или обмороком, указывающими на ЖА, ЖТ или переживание ОС	I	C
Имплантация ИКД рекомендуется пациентам с миотонической дистрофией и устойчивой мономорфной ЖТ или прерванной операцией, вызванной ЖТ с циркуляцией возбуждения по ножкам пучка Гиса	I	C
У пациентов с миотонической дистрофией не рекомендуется проводить последовательную электрофизиологическую оценку атриовентрикулярной проводимости и индукции аритмии без подозрения на аритмию или без прогрессирования нарушений проводимости ЭКГ	III	C
Пациентам с симптомами ЖТ с циркуляцией возбуждения по ножкам пучка Гиса рекомендуется катетерная абляция	I	C
Пациентам с миотонической дистрофией, подвергающимся абляции из-за ЖТ с циркуляцией возбуждения по ножкам пучка Гиса, рекомендуется имплантация кардиостимулятора/ИКД	I	C
Рекомендации по профилактике ВСС и лечению ЖА при миокардите		
При подтвержденном или клинически подозреваемом остром миокардите рекомендуется направлять пациентов с угрожающими жизни ЖА в специализированный центр	I	C
Пациентам с гемодинамически непереносимой устойчивой мономорфной ЖТ, возникающей в хронической фазе миокардита, рекомендуется имплантация ИКД	I	C
Рекомендации по стратификации риска, профилактике ВСС и лечению ЖА при саркоидозе сердца		
Имплантация ИКД рекомендуется пациентам с саркоидозом сердца, у которых ФВЛЖ $\leq 35\%$	I	B
Имплантация ИКД рекомендуется пациентам с саркоидозом сердца, у которых (1) подтверждена устойчивая ЖТ или (2) была прервана ОС	I	B

Рекомендации по профилактике ВСС и лечению ЖА при пороке клапанов сердца		
ПЭС с катетерной абляцией в режиме готовности рекомендуется пациентам с заболеванием аортального клапана и устойчивой мономорфной ЖТ для выявления и удаления ЖТ с циркуляцией возбуждения по ножкам пучка Гиса, особенно если это происходит после вмешательства на клапане	I	C
Пациентам с пороком клапанов сердца и стойкой дисфункцией ЛЖ после хирургической коррекции (если это возможно) в качестве первичной профилактики рекомендуется имплантация ИКД в соответствии с рекомендациями по ДКМП/ГНДКМП	I	C
Рекомендации по профилактике ВСС и лечению ЖА при врожденных пороках сердца		
У взрослых с врожденным пороком сердца с бивентрикулярной физиологией и системным левым желудочком, проявляющимся симптоматической сердечной недостаточностью (класс II–III по NYHA) и ФВ $\leq 35\%$ даже через 3 и более месяцев оптимальной медикаментозной терапии, показана имплантация ИКД	I	C
У пациентов с врожденным пороком сердца, характеризующимся устойчивыми ЖА, рекомендуется обследование на наличие остаточных или новых анатомических аномалий	I	B
У пациентов с врожденным пороком сердца с непереносимой ЖТ/прерванной ОС из-за ФЖ имплантация ИКД показана после исключения обратимых причин	I	C
Пациентам с восстановленной тетрадой Фалло, у которых наблюдается устойчивая мономорфная ЖТ или рецидивирующая симптоматическая соответствующая терапия ИКД при устойчивой мономорфной ЖТ, рекомендуется катетерная абляция, выполняемая в специализированных центрах	I	C
Рекомендации по ведению пациентов с идиопатической ФЖ		
Рекомендуется у пациентов, выживших после ВОС, диагностировать идиопатическую ФЖ, предпочтительно с документальным подтверждением ФЖ, после исключения основной структурной, канальцевопатической, метаболической или токсикологической этиологии	I	B
При идиопатической ФЖ рекомендуется имплантация ИКД	I	B
Рекомендации по ведению пациентов с синдромом удлиненного интервала QT		
Рекомендуется диагностировать синдром удлиненного интервала QT либо при показателе QTc ≥ 480 мс на повторных ЭКГ в 12 отведениях независимо от симптомов, либо при диагностическом балле синдрома удлиненного интервала QT > 3	I	C
Пациентам с клинически диагностированным синдромом удлиненного интервала QT рекомендуется генетическое тестирование и консультирование	I	C
Рекомендуется диагностировать синдром удлиненного интервала QT при наличии патогенной мутации, независимо от продолжительности интервала QT	I	C
Профилактическое диагностическое тестирование с введением адреналина не рекомендуется при синдроме удлиненного интервала QT	III	C
При синдроме удлиненного интервала QT рекомендуется следующее: • Избегайте препаратов, удлиняющих интервал QT • Избегайте нарушений электролитного баланса и исправляйте их • Исключите генотип-специфичные триггеры аритмии	I	C
Пациентам с синдромом удлиненного интервала QT с документально подтвержденным удлинением интервала QT для снижения риска аритмических событий рекомендуются бета-блокаторы, предпочтительно неселективные (надолол или пропранолол)	I	B
Мексилетин показан пациентам с синдромом удлиненного интервала QT 3 типа	I	C
Имплантация ИКД в дополнение к бета-блокаторам рекомендуется пациентам с синдромом удлиненного интервала QT с ОС	I	B
Имплантация ИКД рекомендуется пациентам с синдромом удлиненного интервала QT, у которых наблюдаются симптомы ⁸ во время приема бета-блокаторов и генотип-специфической терапии	I	C
Левосторонняя симпатическая денервация сердца показана пациентам с симптоматическим ⁸ синдромом удлиненного интервала QT, когда: (1) терапия ИКД противопоказана или отклонена; (2) пациент принимает бета-блокаторы и генотип-специфическую терапию с ИКД и испытывает множественные шоки или обмороки вследствие ЖА	I	C
При синдроме удлиненного интервала QT не рекомендуется инвазивное электрофизиологическое исследование.	III	C
Рекомендации по ведению пациентов с синдромом Андерсена–Тавила		
Пациентам с подозрением на синдром Андерсена – Тавила рекомендуется генетическое тестирование	I	C

Имплантация ИКД рекомендуется пациентам с синдромом Андерсена – Тавила после прерванной ОС, непереносимой устойчивой ЖТ	I	C
Рекомендации по ведению пациентов с синдромом Бругада		
Рекомендуется диагностировать БрС у пациентов без других заболеваний сердца и со спонтанным Бругада-паттерном 1 типа на ЭКГ	I	C
Рекомендуется диагностировать БрС у пациентов без других заболеваний сердца, которые пережили ОС из-за ФЖ или ПЖТ и имеют Бругада-паттерн 1 типа на ЭКГ, вызванный введением блокаторов натриевых каналов или во время лихорадки	I	C
Для пробандов с БрС рекомендуется генетическое тестирование на ген <i>SCN5A</i>	I	C
Пациентам с диагностированным ранее Бругада-паттерном 1 типа не рекомендуется тест на блокаторы натриевых каналов	III	C
Всем пациентам с БрС рекомендуется следующее: • Избегание препаратов, которые могут вызвать подъем сегмента ST в правых прекардиальных отведениях (http://www.brugadadrugs.org) • Отказ от употребления кокаина, марихуаны и злоупотребления алкоголем • Лечение лихорадки жаропонижающими препаратами	I	C
Имплантация ИКД рекомендуется пациентам с БрС, которые: • выжили после прерванной ОС и/или • имеют задокументированную спонтанную устойчивую ЖТ	I	C
Бессимптомным пациентам с БрС катетерная абляция не рекомендуется	III	C
Рекомендации по ведению пациентов с феноменом/синдромом ранней реполяризации желудочков		
Рекомендуется диагностировать ФРРЖ как повышение J-точки ≥ 1 мм в двух соседних нижних и/или боковых отведениях ЭКГ	I	C
Рекомендуется диагностировать СРРЖ у пациента, реанимированного с необъяснимыми ФЖ/ПЖТ при наличии ФРРЖ	I	C
Бессимптомным пациентам с ФРРЖ не рекомендуется проводить клинические обследования на регулярной основе	III	C
Пациентам с диагнозом СРРЖ, пережившим ОС, рекомендуется имплантация ИКД	I	B
Бессимптомным пациентам с изолированным ФРРЖ не рекомендуется имплантация ИКД	III	C
Рекомендации по ведению пациентов с КПЖТ		
Рекомендуется диагностировать КПЖТ при отсутствии структурной патологии сердца, без изменений на ЭКГ и при наличии двунаправленной или полиморфной ЖТ, вызванной физической нагрузкой или эмоциями	I	C
Рекомендуется диагностировать КПЖТ у пациентов, являющихся носителями мутации в генах, вызывающих заболевание	I	C
Пациентам с клиническим подозрением или клиническим диагнозом КПЖТ показано генетическое тестирование и консультирование	I	C
Всем пациентам с КПЖТ рекомендуется избегать спортивных соревнований, интенсивных физических упражнений и влияния стрессовых ситуаций	I	C
Всем пациентам с клиническим диагнозом КПЖТ рекомендуются бета-блокаторы, предпочтительно неселективные (надолол или пропранолол)	I	C
Пациентам с КПЖТ после прерванной ОС рекомендуется имплантация ИКД в сочетании с бета-блокаторами и флекаинидом	I	C
ПЭС не является рекомендованным методом стратификации риска ВСС	III	C
Рекомендации по ведению пациентов с синдромом короткого интервала QT		
Рекомендуется диагностировать синдром короткого интервала QT при величине QTc ≤ 360 мс и при наличии одного или нескольких из нижеуказанных параметров: • Патогенная мутация • Семейный анамнез синдрома короткого интервала QT • Выживаемость после эпизода ЖТ/ФЖ при отсутствии сердечных заболеваний	I	C
Пациентам с синдромом короткого интервала QT показано генетическое тестирование	I	C
Имплантация ИКД рекомендуется пациентам с синдромом короткого интервала QT, которые: (1) пережили прерванную ОС и/или (2) имеют документально подтвержденную спонтанную устойчивую ЖТ	I	C
ПЭС не является рекомендованным методом стратификации риска ВСС у пациентов с синдромом короткого интервала QT	III	C

Рекомендации по профилактике ВСС и лечению ЖА во время беременности		
Во время беременности при устойчивой ЖТ рекомендуется электрическая кардиоверсия	I	C
Если имплантация ИКД показана во время беременности, рекомендуется имплантация с оптимальной радиационной защитой	I	C
Продолжение приема бета-блокаторов рекомендуется во время беременности и после родов пациенткам с синдромом удлиненного интервала QT или КПЖТ	I	C
Рекомендации по стратификации риска и профилактике ВСС у спортсменов		
У спортсменов с положительным анамнезом, отклонениями при медосмотре или изменениями в ЭКГ рекомендуются дальнейшие исследования, включая эхокардиографию и/или МРТ сердца для подтверждения или исключения основного заболевания	I	C
Рекомендуется, чтобы спортсмены, у которых диагностировано сердечно-сосудистое заболевание, связанное с ВСС, проходили лечение в соответствии с действующими рекомендациями по допуску к занятиям спортом	I	C
Рекомендуется, чтобы персонал спортивных комплексов был обучен СЛР и использованию АВД	I	C

^a Класс рекомендаций.

^b Уровень доказательности.

^c Торговые центры, стадионы, станции общественного транспорта, казино.

^d Список не является исчерпывающим.

^e Уровень доказательности C для ЖТ/ЖЭ из левых пучков.

^f <http://www.crediblemeds.org>

^g Аритмический обморок или гемодинамически непереносимая ЖА.

Полный текст Рекомендаций Европейского общества кардиологов 2022 года по ведению пациентов с желудочковыми аритмиями и профилактике ВСС (2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death) опубликован: European Heart Journal (2022) 43, 3997–4126 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262>

Перевод Е.А. Решетовой, НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, 2023 г.