

ЛЕКЦИЯЕ.В.Заклязьминская^{1,2}, С.И.Козлова², А.В.Поляков¹**ГЕНЕТИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ВОЗМОЖНОСТИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИАГНОСТИКИ**¹ - Медико-генетический научный центр РАМН, ² - Российская медицинская академия последипломного образования МЗ РФ, Москва, Россия

Рассматриваются молекулярно-генетические основы моногенных кардиологических заболеваний, таких как дилатационная и гипертрофическая кардиомиопатии, первичных электрофизиологических нарушений, современные подходы к применению молекулярно-генетических данных в клинической практике.

Ключевые слова: молекулярно-генетическая диагностика, сердечно-сосудистая система, гипертрофическая кардиомиопатия, дилатационная кардиомиопатия, синдром удлиненного интервала QT, синдром Бругада, аритмогенная дисплазия правого желудочка.

Molecular genetic origins of monogenic cardiovascular diseases (dilated and hypertrophic cardiomyopathies), of primary electrophysiological alterations, and current approaches to clinical application of molecular genetic data are considered.

Key words: molecular genetic diagnostics, cardiovascular system, hypertrophic cardiomyopathy, dilated cardiomyopathy, long QT-interval syndrome, Brugada syndrome, right ventricle arrhythmogenic dysplasia.

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ
МОНОГЕННЫХ КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Заболевания сердечно-сосудистой системы являются наиболее частой причиной заболеваемости и смертности во всем мире. Постоянное накопление информации о патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы привело к пониманию того, насколько значительную роль в их развитии играют генетические факторы. Сегодня практически не осталось болезней, в формировании которых не было бы установлено наследственной компоненты. Наиболее частые заболевания ишемическая болезнь сердца (ИБС), атеросклероз и артериальная гипертензия (АГ) являются мультифакториальными. В формировании клинического фенотипа при этих заболеваниях приблизительно равный вклад вносят наследственность и среда [1]. Для каждого заболевания существует достаточно большое число генов, различные аллельные формы которых влияют на вероятность развития заболевания, скорость прогрессирования и выраженность клинических симптомов. Как правило, генами предрасположенности являются те гены, белковые продукты которых прямо или косвенно вовлечены в патогенез заболевания [1, 2]. Наряду с мультифакториальными, существует большое количество моногенных заболеваний, для развития которых достаточно наличия мутации в одном гене.

В настоящее время описано около 2,5 тысяч моногенных наследственных синдромов, при которых наблюдается вовлечение в патологический процесс сердца и/или сосудов [33]. Известно около сотни наследственных заболеваний, при которых поражение сердца и сосудов являются ведущими в клинической картине (табл. 1). Даже из общей структуры таких классических мультифакториальных заболеваний, как ИБС и АГ, вычлениются все большее число моногенных форм, которые наследуются по менделевскому типу [12, 9, 32, 46].

В последнее время представления об этиологии многих заболеваний сердечно-сосудистой системы претерпели значительную эволюцию. В особенно большой степени это касается состояний, для которых не было получено убедительных данных, однозначно свидетельствующих в пользу инфекционных и/или воспалительных процессов, лежащих в их основе [2]. Как правило, эти заболевания описывались как «идиопатические». Быстрое развитие современных генетических методов позволило во многих случаях решить вопрос о наследственной природе заболевания, установить первичный биохимический дефект, разработать ДНК-диагностику, искать подходы к этиологической терапии.

Кардиомиопатии

Кардиомиопатии - обширный класс заболеваний, характеризующихся структурными изменениями миокарда. Выделяют 3 фенотипических класса кардиомиопатий: гипертрофические, дилатационные и рестриктивные. Каждый из классов характеризуется своими морфологическими, физиологическими и клиническими конечными точками, отражающими различные патогенетические механизмы, приводящие к заболеванию [2, 7]. Эти заболевания являются наиболее частой причиной кардиогенной внезапной смерти (КВС) в молодом возрасте [37].

В ряде случаев причину дисфункции миокарда удается выявить, но чаще всего этиология заболевания остается неизвестной [2]. В последнее время получены новые данные, расширяющие наши представления о генных и белковых изменениях, лежащих в основе кардиомиопатий, существенная доля которых являются моногенными наследственными заболеваниями [2, 6, 7, 20]. Идентифицировано большое количество мутаций в генах, кодирующих белки сложной сети миофиламентов и ассоциированных с ними белков, в комплексе образующих цитоскелет кардиомиоцита. Белки цитоскелета могут быть разделены на 3 группы [7].

1. Сократительный цитоскелет, генерирующий мышечное сокращение, состоящий из высокоспециализированного комплекса тонких и толстых актиновых волокон и связанных с ними белков, таких, как тропониновый, тропомиозиновый комплексы. Упорядоченные повторяющиеся тропониновые единицы формируют поперечную исчерченность миофибрилл [7, 20, 2].
2. Внутрисаркомерный цитоскелет, содержащий титин, α -актинин, миозин-связывающий С-белок и другие белки удерживают миофиламенты и их саркомерные единицы и регулируют перемещения миофиламентов во время каждого сократительного цикла [7].
3. Внесаркомерный цитоскелет, состоящий из десмина и содержащих ламин промежуточных филаментов. Эти структуры обеспечивают связь между соседними миофибриллами и структурами ядерной оболочки. Эта сеть включает в себя также субсаркомерные белки, обеспечивающие связь между периферическими миофибриллами с сарколеммой и внеклеточным матриксом. К ним относят белок дистрофин и ассоциированные с ним гликопротеины, связывающие саркомер с внеклеточным матриксом посредством ламинина. Внесаркомерный цитоскелет также содержит связанный с внеклеточным матриксом комплекс, содержащий белки талин, винкулин, интегрины [7].

Мутации в генах, кодирующих собственно сократительные белки миокарда и белки внутрисаркомерного цитоскелета, являются причиной гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) [7, 20]. ГКМП - одно из наиболее часто встречающихся заболеваний сердца, характеризующееся утолщением стенок миокарда, и нарушением диастолического расслабления левого желудочка [2, 52, 53]. Частота заболевания приблизительно оценивается в 0,2% (1:500) [2, 52]. При ГКМП наблюдаются гипертро-

фия миокарда, дезорганизация миоцитов и фиброз. Эти нарушения приводят к широкому спектру функциональных нарушений, которые включают ишемию миокарда, диастолическую дисфункцию, обструкцию выносящего тракта левого желудочка, клинически значимые аритмии и, у ряда пациентов, КВС. Чаще всего КВС наступает в молодом возрасте (до 30 лет), зачастую у пациентов с минимальной выраженностью собственно гипертрофических процессов [55]. Источником жизнеугрожающих состояний, как правило, являются нарушения ритма разной локализации [36, 55].

В настоящее время известны не менее 9 генов, мутации в которых приводят к развитию заболевания (табл. 2) [32]. Идентифицированы около 150 мутаций в этих генах, при этом, как правило, в неродственных семьях молекулярно-генетические повреждения различны. Более четверти всех случаев ГКМП обусловлено мутациями в гене MYHCB, кодирующем тяжелую цепь β -миозина [27, 47]. На долю мутаций в генах TNNT2 и MYBPC3 приходится по 15% случаев ГКМП [30, 52]. Остальные типы кардиомиопатий встречаются более редко [13, 16]. Кроме того, описаны семьи с ГКМП, в которых исключено сцепление со всеми известными локусами заболевания [32].

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), характеризующаяся увеличением размеров полостей сердца и снижением систолической функции ЛЖ, встречается в популяции с частотой не менее 1:10000 - 1:3000 населения [2, 5]. Не смотря на имеющийся прогресс, достигнутый в лечении этого заболевания, смертность при ДКМП остается высокой. Наследственные формы этого заболевания составляют около 40% от всех случаев ДКМП [37]. Наиболее часто встречается аутосомно-доминантный тип наследования, на долю аутосомно-рецессивных форм

Таблица 1.

Примеры наследственных моногенных заболеваний сердечно-сосудистой системы [29, 12, 46, 9]

Заболевание	ТН	Ген/локус
Семейная гиперхолестеринемия	А/Д, А/Р*	LDLR (19p13.2), ARH (1p36-p35), USF1 (1q22-q23)
Псевдогипоальдостеронизм	А/Д, А/Р	WNK1 (17q21), WNK4 (12p13.3), PHA2A (1q31-q42)
Синдром удлиненного интервала QT	А/Д, А/Р	KCNQ1 (11p15.5), KCNH2 (7q3), SCN5A (3p21-24), ANKB (4q25-27), KCNE1 (21q22), KCNE2 (21q22), KCNJ2 (17q23)
Синдром укороченного интервала QT	А/Д	KCNQ1 (11p15.5), KCNH2 (7q3)
Синдром Бругада	А/Д	SCN5A (3p21-24), 3p22-25
Аритмогенная правожелудочковая дисплазия/кардиомиопатия	А/Д, А/Р	14q23-q24, hRyR2 (1q42-q43), 14q12-q22, 2q32.1-q32.3, 3p23, 10p12-p14, DSP (6p24)
Катехоламинергическая желудочковая тахикардия	А/Д, А/Р	hRyR2 (1q42-q43), CASQ2 (1p13-21)
Семейные формы ФП	А/Д	KCNQ1 (11p15.5)
Семейные формы CCCU	А/Д	SCN5A (3p21-24)
Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта	А/Д	PRAK G2 (7q3)
Гипертрофическая кардиомиопатия	А/Д	MYHCB (14q12), TNNT2 (1q32), TPM1 (15q22.1), MYBPC3 (11p11.2), PRKAG2 (7q36), TNNT3 (19q13.4), MYL3 (3p), TTN (2q24.3)
Дилатационная кардиомиопатия	А/Д, А/Р, Х/Р	Более 20 локусов

здесь и далее, ТН - тип наследования, А/Д - аутосомно-доминантный, А/Р - аутосомно-рецессивный, Х/Р - Х-сцепленный рецессивный, ФП - фибрилляция предсердий, CCCU - синдром слабости синусового узла

приходится около 16% всех случаев наследственной ДКМП, X-сцепленный рецессивный тип наследования встречается в 2-5% случаев [11, 37].

ДКМП является результатом мутаций в генах, кодирующих структурные внутри- и внесаркомерные белки миокарда (табл. 3) [5, 21, 31]. В последнее время накапливается все большее количество данных, говорящих об отсутствии жестких границ между различными группами кардиомиопатий [28, 29, 30]. Установлено, что

мутации в генах сердечного тропонина Т (TNNT2) и титина (TTN) могут приводить к развитию как ГКМП, так и ДКМП [22, 53]. Различные повреждения в гене тропонина I (TNNI3) также описаны при рестриктивных и гипертрофических кардиомиопатиях [28, 24]. Существование более 20 локусов, ответственных за ДКМП, существенно затрудняет проведение молекулярной диагностики и требует тщательного анализа клинической картины в каждом случае заболевания [46, 47].

Таблица 2.

Гены, ответственные за развитие гипертрофической кардиомиопатии [47, 27, 54]

ГКМП	Локус	Ген	Белок
ГКМП 1	14q12	MYH7	Тяжелая цепь β -миозина
ГКМП 2	1q32	TNNT2	Сердечный тропонин Т
ГКМП 3	15q22.1	TPM1	α -тропомиозин
ГКМП 4	11p11.2	MYBPC3	Миозин-связанный С-белок
ГКМП 5	15q11	ACTC	Сердечный α -актин
ГКМП 6 с WPW	7q36	PRKAG2	γ_2 -регуляторная субъединица АМФ-активир. протеинкиназы
ГКМП 7	19p13.2	TNNI3	Тропонин I
ГКМП 8	3p21.3	MYL3	Легкая цепь основного миозина
ГКМП 9	12q23-q24.3	MYL2	Легкая цепь регуляторного миозина
ГКМП 10	2q24.1	TTN	Титин
ГКМП 11	14q1	MYH6	Легкая цепь α -миозина
ГКМП 12	3p21.3-14.3	TNNC1	Сердечный тропонин С
ГКМП 13	Мутации митохондриальной ДНК		

Таблица 3.

Гены, ответственные за развитие дилатационной кардиомиопатии [7, 20, 2, 46, 31, 25]

Ген / локус	Белок	MIM	Тип наследования
1q21.2	Ламин А/С	115200	А/Д
1q32	Сердечный тропонин Т	601494	А/Д
2q11-22	Неизвестен	604145	А/Д
2q24.3	Титин	604288	А/Р
2q35	Десмин	604765	А/Д
3p22-25	Неизвестен	601154	А/Д
4q35	Актинин-ассоциированный LIM- белок	605889	А/Д
5q33	δ -саркогликан	606625	А/Д
6q12-16	Неизвестен	605582	А/Д
6q22.1	Фосфоламбан	602067	А/Д
6q23-24	Неизвестен	605362	А/Д
9q13-22	Неизвестен	600884	А/Д
10q22	Метавинкулин	601493	А/Д
11p11.2	Миозин-связанный С-белок	600824	А/Д
14q12	Тяжелая цепь β -миозина	160760	А/Д
12p12.1	АТФ-связывающий комплекс, семейство 3, белок 3	608569	А/Д
15q14	Актин	102540	А/Д
15q22.1	α -тропомиозин	115196	А/Д
17q12-21.33	Телетонин	607487	А/Д
Xp21	Дистрофин	300377	X/Р
Xq28	Эмерин	310300	X/Р
Xq28	Тафазин	300069	X/Р

Таблица 4.

Гены/локусы, ответственные за развитие аритмогенной дисплазии правого желудочка (ARVD) [27, 39, 44]

Форма	Локус	Белок/ген
ARVD1	14q23-q24	Истмин-подобный белок, тип 1 (TAIL1)
ARVD2	1q42-q43	Рианодиновый рецептор (RYR2)
ARVD3	14q12-q22	Неизвестен
ARVD4	2q32.1-q32.3	Неизвестен
ARVD5	3p23	Неизвестен
ARVD6	10p12-p14	Неизвестен
ARVD7	6p24	Десмоплакин (DSP)

Относительно недавно была описана наследственная аритмогенная правожелудочковая дисплазия/кардиомиопатия, характеризующаяся фиброзно-жировым замещением миокарда правого желудочка, выраженной его дилатацией и снижением фракции выброса при относительной сохранности левого желудочка, жизнеугрожающими желудочковыми тахикардиями, вызываемыми физическими и эмоциональными нагрузками [26, 27, 44]. Заболевание чаще всего встречается в популяции северо-восточной Италии с частотой 1:1000 населения, в остальных европейских регионах его частота составляет 1:10000 [36, 39, 43]. Описано 8 локусов аутосомно-доминантной формы заболевания (табл. 4) [26, 27, 39, 44].

Заболевания, характеризующиеся первичными электрофизиологическими нарушениями

В последнее время большое внимание уделяется наследственным заболеваниям, не сопровождающимся выраженными структурными изменениями миокарда, и проявляющимся преимущественно или исключительно электрофизиологическими нарушениями в кардиомиоците [10, 48]. Для этой группы состояний характерным является высокий риск внезапной смерти вследствие развития жизнеугрожающих нарушений ритма и/или проводимости [8, 10]. В основе этих заболеваний лежат мутации генов, кодирующих белки ионных каналов, экспрессирующихся в миокарде, а также их модуляторов [33]. Это стало основанием для объединения этих заболеваний в группу «каналопатий». К первичным каналопатиям относят синдромы удлиненного интервала QT (LQTS), укороченного интервала QT (SQTS), синдромы Бругада и Лева-Ленегра, семейные формы синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта, идиопатическая и катехоламинергическая желудочковые тахикардии, семейные формы фибрилляции предсердий и синдрома слабости синусового узла, синдром детской внезапной смерти [13, 8, 18, 48, 4].

Нормальная амплитуда и продолжительность сердечного потенциала действия обеспечиваются тонко сбалансированным взаимодействием многих ионных каналов и регуляторов их активности, каждый из которых кодируется отдельным геном. Поэтому количество белков и кодирующих их генов, способных привести к нарушениям электрогенеза, потенциально оценивается несколькими десятками. В настоящее время известны около 15, по-видимому, ключевых генов, мутации в которых приводят к развитию типичных клинических проявлений этих заболеваний. Разные мутации в пределах одного гена по-разному изменяют электрофизио-

логические свойства считываемого белка, что приводит к появлению нескольких аллельных форм заболевания. Аллельные серии заболеваний описаны для большинства генов, ответственных за первичные нарушения сердечного ритма (табл. 5) [4, 18].

С другой стороны, один и тот же электрофизиологический эффект может быть результатом мутаций в разных генах [18]. Например, ключевой признак синдрома удлиненного интервала QT - увеличение продолжительности QTc ≥ 460 мс - может явиться результатом мутации в любом из 7 генов, ответственных за это заболевание (табл. 6).

Большинство описанных заболеваний встречаются в популяции редко, но суммарная частота наследственных обусловленных сердечно-сосудистых заболеваний достаточно высока. Поэтому изучение молекулярно-генетических основ сердечно-сосудистых заболеваний является одной из приоритетных задач современной медицины. Из опыта крупнейших лабораторий мира, даже при полном скрининге всех известных генов, приводящих к развитию наследственных нарушений ритма и проводимости, приблизительно в 30-40% не удается установить первичный генетический дефект [51].

Это связано с тем, что картированы и идентифицированы еще не все гены, приводящие к нарушению электрогенеза кардиомиоцита. Процент выявляемости мутаций в группе пациентов с первичными кардиопатиями также не превышает 50% [7]. Идентификация новых генов на материале больших семей может позволить выявить новые молекулярно-генетические варианты заболеваний, значительно расширить наши представления о молекулярных основах и патогенезе кардиомиопатий, нарушений сердечного ритма и проводимости, а также лечь в основу этиологического подхода к лечению [15, 16, 18].

Таблица 5.

Примеры генов, ответственных за разные клинические формы

Ген	Заболевания, вызываемые мутациями в гене
KCNQ1	Синдром удлиненного интервала QT, тип 1 (LQT1), синдром укороченного интервала QT, тип 1 (SQ1), семейная фибрилляция предсердий.
KCNH2	Синдром удлиненного интервала QT, тип 2 (LQT2); синдром укороченного интервала QT, тип 2 (SQ2); синдром удлиненного интервала QT, вызванного приемом лекарственных препаратов.
SCN5A	Синдром удлиненного интервала QT, тип 3 (LQT3); синдром Бругада, синдром Лева-Ленегра, идиопатическая желудочковая тахикардия, синдром детской внезапной смерти, дилатационная кардиомиопатия с нарушением проводимости.
RYR2	Катехоламинергическая и идиопатическая желудочковые тахикардии, аритмогенная правожелудочковая дисплазия, тип 2.

Таблица 6.

Гены, ответственные за синдром удлиненного интервала QT [48, 4, 33]

	Локализация	Ген	Белковый продукт
LQT1	11p15.5	KCNQ1	α -субъединица калиевого канала
LQT2	7q35-36	KCNH2	α -субъединица калиевого канала
LQT3	3p21-24	SCN5A	Натриевый канал
LQT4	4q25-27	AnkВ	Анкирин В
LQT5	21q22.1-22	KCNE1	β -субъединица калиевого канала
LQT6	21q22.1-22	KCNE2	β -субъединица калиевого канала
LQT7	17q23.1-q24.2	KCNJ2	α -субъединица калиевого канала

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ДАННЫХ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В последние десятилетия молекулярно-генетические методы все шире входят в клиническую практику. Проводятся крупные многоцентровые исследования, создаются международные регистры больных с наследственными сердечно-сосудистыми заболеваниями, содержащие результаты клинических и генетических исследований, отдаленных результатов терапии. Комплексный анализ сопоставления генетических и клинических данных позволяет считать, что существует прямая связь между первичным генетическим дефектом, особенностями клинической картины и прогнозом практически для всех групп заболеваний [36, 38].

ДНК-диагностика направлена на регистрацию непосредственной причины заболевания в виде изменения нуклеотидной последовательности ДНК. Выявление мутации в конкретном гене напрямую свидетельствует о наличии заболевания, независимо от степени выраженности клинических симптомов, и даже при их отсутствии. По данным Priory et al. [37, 45], около 30% больных с синдромом удлиненного интервала QT имеют скрытое течение заболевания, при которых отсутствуют характерные изменения на ЭКГ, но больные имеют, тем не менее, высокий риск внезапной смерти во время первого в жизни синкопального эпизода [10, 36, 38]. Поэтому пресимптоматическая диагностика в этой группе больных позволяет сформировать оптимальную тактику наблюдения для каждого пациента, с учетом генетических, анамнестических и электрокардиографических данных.

В зависимости от пораженного гена, по-разному оценивается влияние пола и возраста на риск КВС [15]. Так, например, у пациентов с мутациями в гене SCN5A (LQT3) наблюдается наибольший процент летальных исходов во время острых кардиогенных эпизодов [19, 45]. В недавнем исследовании Priory [37] была проанализирована суммарная вероятность острых кардиогенных эпизодов (синкопе, остановка сердца, КВС) в зависимости от пораженного гена, пола и продолжительности QTc и предложена стратификация риска развития первого эпизода желудочковой тахикардии, основывающаяся на генетических данных [37]. Генетические факторы, которые влияют на риск, являются более сложными, чем простое разделение больных LQTS на подгруппы LQT1, LQT2, LQT3 и т. д. [36, 37, 38]. Хотя пораженный ген и оказывает

ключевое влияние на клинический фенотип, различные мутации в пределах одного и того же гена могут детерминировать различные по тяжести проявления заболевания.

Описаны мутации, ассоциированные как с относительно благоприятным течением заболевания, так и с очень тяжелым прогнозом. Данные об отдельных мутациях, являющихся причиной заболевания, могут иметь важное прогностическое значение. В отсутствии адекватной терапии 10-летняя выживаемость после первого синкопального эпизода при синдроме удлиненного интервала QT составляет менее 50% [35]. Современные подходы к оценке риска внезапной смерти у таких пациентов и выбору тактики лечения в значительной степени должны базироваться на информации о молекулярно-генетической природе заболевания [15].

Наиболее значимым практическим результатом всестороннего изучения клеточных, молекулярных и электрофизиологических основ синдрома удлиненного интервала QT явилась разработка терапевтических подходов, специфичных в отношении пораженного гена [15, 35]. То, что на уровне фенотипа реализуется как единый признак, в действительности может иметь различные генетические и электрофизиологические основания [36]. Генетическая гетерогенность заболеваний является как основой для разработки патогенетической геноспецифической терапии, так и фактором, затрудняющим эту терапию на уровне конкретного пациента [51]. Единственным абсолютно достоверным методом установления молекулярно-генетического варианта заболевания является проведение ДНК-диагностики.

Для больных с мутациями в генах, кодирующих большие и малые субъединицы калиевых каналов (KCNQ1, KCNH2, KCNE1, KCNE2) наиболее эффективной является терапия бета-блокаторами [23, 37, 16]. Однако если причиной синдрома являются мутации в гене SCN5A, приводящие к увеличению входящего натриевого тока (LQT3), то препараты этой группы могут являться пусковыми факторами для развития полиморфной желудочковой тахикардии. Нормализуют процессы реполяризации при этом типе заболевания антиаритмические препараты IV класса (мексилетин, лидокаин, флекаинид) [39, 37, 16]. Описан эффект снижения продолжительности интервала QT у пациентов с LQT2 при комбинированной терапии бета-блокаторами и длительным приемом препаратов, увеличивающих концентрацию K⁺ в плазме [15, 16, 23].

Большое значение имеет ДНК-диагностика для консультирования больных с первичными кардиопатиями. Описаны мутации, детерминирующие как относительно благоприятное, так и злокачественное течение кардиомиопатий [3, 5]. В работе McKenna (1993) было показано, что около половины больных с миссенс-мутацией R453C в гене MYHCB (ГКМП) погибли внезапно в возрасте до 40 лет [27]. Мутации R403Q, R719W/Q при ГКМП также связаны с высоким риском внезапной смерти [27, 3]. В то же время, анализ клинических данных показывает, что мутации V606M, F513C, E542Q и 791insG ассоциированы с благоприятным прогнозом и близким к нормальному

качеством жизни [27, 3, 47]. Кроме того, прогностическое значение имеет локализация мутаций в гене. Значимым независимым предиктором низкой выживаемости является локализация мутаций в консервативных участках актин-связывающего сайта и стержневой части β -миозина [3, 54].

Мутации в гене TNNT2 приводят к высокому риску внезапной смерти при минимальной выраженности собственно гипертрофических процессов [54], что делает ДНК-диагностику в этой группе пациентов и их кровных родственников особенно актуальной. Пресимптоматическая диагностика заболевания в семьях, отягощенных по дилатационной кардиомиопатии, позволяет начинать лечение в ранние сроки [24, 25, 55]. Если заболевание в конкретной семье ассоциировано с тяжелым течением и быстрым прогрессированием сердечной недостаточности, возможно рассмотрение вопроса о последующей трансплантации сердца и как можно более раннем поиске подходящего донора.

При ДКМП, вызванной мутациями в гене ламина (LMNA), наибольшую опасность для больных представляют нарушения ритма и проводимости [21, 49, 53, 54]. Поэтому в случае выявления мутаций в гене ламина целесообразно рассматривать больных как кандидатов для имплантации электрокардиостимулятора или кардиовертера-дефибриллятора. Однако прямая ДНК-диагностика кардиомиопатий достаточно сложна и не является рутинной процедурой. Это связано с большим числом заинтересованных локусов, значительным размером генов и отсутствием мажорных мутаций.

В семьях с большими родословными, включающими 6-10 пораженных и несколько здоровых кровных родственников, возможно установление хромосомного локуса, сцепленного с заболеванием, с последующим поиском мутаций в одном гене. Исследования, направленные на выявление и анализ корреляций генотип-фенотип проводятся для всех наследственных форм кардиомиопатий [7, 11, 16, 21, 50]. На сегодняшний день важной за-

дачей является дальнейшее накопление и сопоставление клинических и молекулярно-генетических данных.

Роль генетических факторов не ограничивается только спектром мутаций, приводящих к развитию моногенных сердечно-сосудистых заболеваний. При лечении сердечно-сосудистых заболеваний важно учитывать влияние не только мутаций в генах, напрямую ответственных за то или иное заболевание, но и генетически детерминированные особенности метаболизма лекарственных препаратов. [1, 17, 34]. Хорошо известно, что эффективность действия различных лекарственных средств на разных людей отличается [40, 42]. Например, в европейской популяции около 20% индивидов резистентны к терапии β -блокаторами, около 50% - β -агонистами; существует также определенный круг больных с повышенной чувствительностью к определенным лекарственным препаратам [1, 34, 40].

Причинами различной чувствительности могут быть особенности метаболизма лекарств, различная способность препаратов связываться с мишенями для их действия, различия в патогенезе заболевания у разных людей; и каждая из причин может быть в большей или меньшей степени детерминирована генетически [1, 40]. Для некоторых лекарственных препаратов показан моноклониальный контроль их метаболизма, для большей части лекарств их превращения в организме подвержены влиянию значительного числа генов [17, 34]. В настоящее время для многих лекарственных препаратов, используемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, известны популяционные варианты генов, определяющих резистентность или повышенную чувствительность, а также необычные, зачастую патологические клинические эффекты (табл. 7) [7, 34, 41].

Выявление у больных определенных аллельных вариантов генов, ответственных за метаболизм фармакологических препаратов позволяет прогнозировать эффективность проводимой терапии, предсказывать и избегать нежелательных эффектов приема лекарств, а следовательно

Таблица 7.

Примеры генов, полиморфизмы которых обуславливают переменный ответ на прием лекарственных препаратов [1, 34, 40, 17, 41]

Ген	Эффект
Псевдохолинэстераза	Апноэ после введения суксаметония (1:2000)
hP _u R1	Злокачественная гипертермия при использовании фторотана (1:10 000)
KCNH2, KCNE2, KCNQ1, KCNE1, SCN5A	Развитие синдрома удлиненного интервала QT, вызванного приемом ряда лекарственных препаратов
ACE	Снижение чувствительности к ингибиторам АПФ, повышенная чувствительность к β -блокаторам
β 1- и β 2-адренорецепторы	Различия в чувствительности к β -блокаторам
CYP3A4	Накопление/сверхбыстрая инактивация β -блокаторов, антидепрессантов, нейролептиков (около 30 препаратов)
CYP2D6	Накопление/сверхбыстрая инактивация β -блокаторов, дебрисоквина, антидепрессантов, нейролептиков (около 30 препаратов)
CYP2C9	Повышенная чувствительность к варфарину; значительное снижение АД при приеме лозартана, ирбезартана
NAT2	Накопление/сверхбыстрая инактивация многих групп лекарственных препаратов, высокий риск развития волчанки при приеме прокаинамида

но, максимально эффективно оказывать помощь пациентам [17, 41].

Таким образом, влияние генетических факторов на развитие и течение заболевания, выбор оптимальной тактики лечения, эффекты от проводимой терапии весьма многообразно. Дальнейшее развитие и совершенство-

вание диагностических подходов и медицинской помощи больным невозможно без комплексного учета этих факторов.

Работа в данной области частично поддержана грантом РФФИ №04-0589/04

ЛИТЕРАТУРА

1. Гинтер Е. К. «Медицинская генетика» // М., «Медицина», 340-348, 2003.
2. Патофизиология заболеваний сердечно-сосудистой системы. (под ред. Л. Лилли) // М., «БИНОМ. Лаборатория знаний» пер. с англ., стр. 305-327, 2003.
3. Anan, R.; Greve, G.; Thierfelder, L. et al.: Prognostic implications of novel beta-cardiac myosin heavy chain gene mutations that cause familial hypertrophic cardiomyopathy. // *J. Clin. Invest.* 93: 280-285, 1994.
4. Antzelevitch C., Francis J. Congenital Short QT syndrome. // *Ind. Pacing and Electroph. J.* 4(2), 46-49, 2004.
5. Antzelevitch C.: Molecular genetics of arrhythmias and cardiovascular conditions associated with arrhythmias. // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* V. 14: 1259-1272, 2003.
6. Charron P., Villard E., Sebillon P. et al.: Danon's disease as a cause of hypertrophic cardiomyopathy: a systematic survey // *Heart V.* 90, 842-846; 2004.
7. Chen J., Chien K. R.: Complexity in simplicity: monogenic disorders and complex cardiomyopathies. // *J Clin Invest* 103: 1483-1485, 1999.
8. Chen Y.-H., Xu S.-J., Bendahhou S. et al.: KCNQ1 gain-of-function mutation in Familial Atrial Fibrillation. // *Science* 299, 251-299, 2003.
9. Choate K. A.; Kahle K. T.; Wilson F. H. et al.: WNK1, a kinase mutated in inherited hypertension with hyperkalemia, localizes to diverse Cl(-)-transporting epithelia. // *Proc. Nat. Acad. Sci.* 100: 663-668, 2003.
10. Chugh S.S., Senashova O., Watts A. et al.: Postmortem Molecular Screening in Unexplained Sudden Death. *JACC N.*43, 1625-1629, 2004.
11. Cohen N., Muntoni F.: Multiple pathogenetic mechanisms in X linked dilated cardiomyopathy. *Heart V.* 90: 835-841, 2004.
12. Defesche J. C.; Kastelein J. J. P.: Molecular epidemiology of familial hypercholesterolaemia. // (Letter) *Lancet* 352: 1643-1644, 1998.
13. Doevendans P. A., Wellens H. J.: Wolff-Parkinson-White syndrome - a genetic disease? // *Circulation* 104: 3014-3019, 2001.
14. El-Sherif N., Turitt G: Torsade de pointes. *Current Opinion in Cardiology V.* 18: 6-13; 2003
15. Etheridge S. P., Compton S. J., Tristani-Firouzi M. et al. A new oral therapy for long QT syndrome. Long-term oral potassium improves repolarization in patients with HERG mutations. // *J. Am. Coll. Card.* V. 42 (10), 19 Nov.: 1777-1782, 2003.
16. Etheridge S. P., Compton S. J., Tristani-Firouzi M. et al.: A New Oral Therapy for Long QT Syndrome // *JACC V.* 42, N. 10, 1777-1782, 2003.
17. Evans W. E., McLeod H. L.: Pharmacogenomics — Drug Disposition, Drug Targets, and Side Effects. // *New Eng. J. Med.* V. 348 (6), 538-549 2003.
18. Gene Connection for the Heart. Web site: <http://pc4.fsm.it:81/cardmoc/PROJECTSUMMARY.htm>.
19. Herfst L. J., Rook M. B., Jongsma H. J.: Trafficking and functional expression of cardiac Na⁺ channels. *J. Mol. Cell. Card.* N. 36, 185-193; 2004.
20. Hunter J.J., Chien K. R.: Signaling Pathways for Cardiac Hypertrophy and Failure. // *NEJM* Oct 21, №17 V. 341: 1276-1283, 1999.
21. Kaarkkaainen S., Helio T., Miettinen R. et al.: A novel mutation, Ser143Pro, in the lamin A/C gene is common in finnish patients with familial dilated cardiomyopathy. *Eur. Heart J.* N. 25, 885-893; 2004.
22. Kamisago M.; Sharma S. D.; DePalma S. R. et al.: Mutations in sarcomere protein genes as a cause of dilated cardiomyopathy. // *New Eng. J. Med.* 343: 1688-1696, 2000.
23. Kass R. S.: The long QT syndrome: prospects for mutation-specific therapeutics. Lecture. First international Symposium on Long QT Syndrome, www.lqts-symposium.org, 2004
24. Lang R.; Gomes A. V.; Zhao J. et al.: Functional analysis of a troponin I (R145G) mutation associated with familial hypertrophic cardiomyopathy. // *J. Biol. Chem.* 277: 11670-11678, 2002
25. Li D.; Czernuszewicz G. Z.; Gonzalez O. et al.: Novel cardiac troponin T mutation as a cause of familial dilated cardiomyopathy. // *Circulation* 104: 2188-2193, 2001.
26. Marks A. R.: Clinical implications of cardiac ryanodine receptor/calcium release channel mutations linked to sudden cardiac death. // *Circulation* 106: 8-10, 2002
27. McKenna, W. J.: Personal Communication. London, England, 5/30/1993.
28. Mogensen J.; Kubo T.; Duque M. et al.: Idiopathic restrictive cardiomyopathy is part of the clinical expression of cardiac troponin I mutations. // *J. Clin. Invest.* 111: 209-216, 2003
29. Nabel E. G.: Cardiovascular Disease // *NEJM* July 3, №1, V. 349:60-72, 2003
30. Niimura H.; Bachinski L. L.; Sangwatanaroj S. et al.: Mutations in the gene for cardiac myosin-binding protein C and late-onset familial hypertrophic cardiomyopathy. // *New Eng. J. Med.* 338: 1248-1257, 1998.
31. Novelli G., D'Apice M. R.: The strange case of the "lumper" lamin A/C gene and human premature ageing. // *TRENDS in Molecular Medicine* Vol. 9, N. 9, 370-374 Sep 2003
32. OMIM - Online Mendelian Inheritance in Men, Web site: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
33. Pedersen O. D., Kober L., Torp-Pedersen C.: Atrial fibrillation and atrial cardiomyopathy - Two sides of the same coin? *Am. Heart J.* V. 147, 953-955; 2004
34. PharmGKB: The Pharmacogenetics and Pharmacogenomics Knowledge Base <http://www.pharmgkb.org>
35. Pourrier M., Nattel S.: Proteines d'ancrage et mort subite

- cardiaque: comment et pourquoi? MEDECINE/SCIENCES ; 20 : 437-41, 2004
36. Priori S. G., Aliot E., Blomstrom-Lundqvist C. et al.: Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. // *Eur. Heart J.* 22, 1374-1450, 2001
37. Priori S.G., Schwartz P.J., Napolitano C. et al.: Risk Stratification in the Long-QT Syndrome// *NEJM*, 348: 1866-1874; 2003
38. Priori S.: Inherited Arrhythmogenic Diseases. The Complexity Beyond Monogenic Disorders. // *Circ. Res.* 94(2), 140-145; 2004
39. Rampazzo A., Nava A., Erne P. et al. A new locus for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVD2) maps to chromosome 1q42-q43. // *Hum. Mol. Genet.* 4: 2151-2154, 1995
40. Roden D. M.. Cardiovascular Pharmacogenomics. *Circulation*. 108,3071-3074; 2003
41. Roden D. M.. Drug-Induced Prolongation of the QT Interval. // *NEJM* V. 350 (4), 1013-1022 2004
42. Roden D. M.: Human Genomics and Its Impact on Arrhythmias *Trends Cardiovasc. Med.*, V. 14, 112–116, 2004
43. Roguin A., Bomma C. S., Nasir K.: Implantable Cardioverter-Defibrillators in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy *JACC* Vol. 43, No. 10, 2004; 1843–52
44. Rossi V., Beffagna G., Rampazzo A. et al.: TAIL1: an isthmus-like gene, containing type 1 thrombospondin-repeat and AMOP domain, mapped to ARVD1 critical region. *Gene* N. 335, 101–108; 2004
45. Schulze-Bahr E., Mxnnig G.. Triggers and modifiers in clinical course of familial cardiac arrhythmia. // *Lecture. First international Symposium on Long QT Syndrome, www.lqts-symposium.org, 2004*
46. Sebillon P., Bouchier C., Bidot L. D. et al.: Expanding the phenotype of LMNA mutations in dilated cardiomyopathy and functional consequence of these mutations. // *J Med Genet* 40, 560-567, 2003
47. Seidman C.: Hypertrophic cardiomyopathy: from man to mouse. // *J. Clin. Invest.* 106: S9-S13, 2000
48. Towbin J. A., Vatta M.: Molecular Biology and the prolonged QT syndromes. // *Am. J. Med.* 110, 385-398, Apr 2001
49. van Berlo J. H., Dubocq D., Pinto Y. M.: Often seen but rarely recognised: cardiac complications of lamin A/C mutations. // *Eur. Heart J. N.* 25, 812–814; 2004
50. Van Driest S. L., Jaeger M. A., Ommen S. R. et al.: Comprehensive Analysis of the Beta-Myosin Heavy Chain Gene in 389 Unrelated Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. // *JACC N.* 44, 602–610; 2004
51. Vincent M.: How to make the diagnosis of Long QT syndrome in patients with reduced penetrance of the prolonged QT phenotype when DNA testing is not available or is negative. // *Lecture. First international Symposium on Long QT Syndrome, www.lqts-symposium.org, 2004*
52. Watkins H.; McKenna W. J.; Thierfelder L. et al.: Mutations in the genes for cardiac troponin T and alpha-tropomyosin in hypertrophic cardiomyopathy. // *New Eng. J. Med.* 332: 1058-1064, 1995.
53. Watkins, H.; MacRae, C.; Thierfelder, L. et al.: A disease locus for familial hypertrophic cardiomyopathy maps to chromosome 1q3. // *Nature Genet.* 3: 333-337, 1993
54. Woo A.; Rakowski H.; Liew J. C. et al.: Mutations of the beta myosin heavy chain gene in hypertrophic cardiomyopathy: critical functional sites determine prognosis. // *Heart* 89: 1179-1185, 2003.
55. Zipes D. P., Wellens H. J. J.: Sudden Cardiac death. // *Circulation* 98: 2334-2351, 1998

ЗАЯВКА НА УЧАСТИЕ ВО «ВСЕРОССИЙСКОМ КАРДИОЛОГИЧЕСКОМ КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОМ ФОРУМЕ»*

Россия, Тюмень, 24-26 мая 2005 г.

Сведения для регистрации

Фамилия _____ Имя _____ Отчество _____
 Страна _____ Город _____
 Название Организации _____
 Адрес Организации _____
 Тел. _____ Факс _____ E-mail: _____
 Должность _____ Научная степень _____
 Домашний адрес _____ тел _____

Формы участия (нужное подчеркнуть)

- участие в научной программе (тема доклада) _____
- слушатель

Размещение в гостинице

Прошу забронировать 1-местный номер, место в 2-местном номере
 Стоимость: до 700 руб./сут., до 1000 руб./сут., свыше 1000 руб./сут.
 (Адрес гостиницы будет сообщен Вам дополнительно)

Прием заявок по адресу: 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111. Тюменский кардиологический центр, факс - (3452) 20-53-49, E-mail: science@cardio.tmn.ru, vvt@cardio.tmn.ru

Справки по телефону: (3452) 20-22-24 - Мартынова Елена Александровна

* - бланк заявки ксерокопируется из журнала, возможно направление подобной заявки по E-mail
 ВЕСТНИК АРИТМОЛОГИИ, № 37, 2004