

Кардиология: время генетики

(по материалам конгресса «Генетика и сердце», 24–25 января 2020 года, Москва)

Н.А. Соничева^{✉1}, Д.А. Затеищиков^{2,3}

¹Международная генетическая лаборатория Health in Code, Ла Корунья, Испания;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница №51» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия

✉ natalia.sonicheva@healthincode.com

Аннотация

Наследственные кардиоваскулярные заболевания вносят весомый вклад в структуру сердечно-сосудистой патологии. Статья посвящена обзору материалов по генетически обусловленным кардиологическим заболеваниям, которые обсуждались на прошедшем в Москве Первом Международном конгрессе «Генетика и сердце». Приведены наиболее актуальные на сегодняшний день данные по гипертрофической и дилатационной кардиомиопатиям, наследственным проблемам аритмогенеза. Перечислены основные участники конгресса.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, дилатационная кардиомиопатия, каналопатии, аритмогенная кардиомиопатия, легочная гипертензия, генетические заболевания миокарда, конгресс «Генетика и сердце».

Для цитирования: Соничева Н.А., Затеищиков Д.А. Кардиология: время генетики (по материалам конгресса «Генетика и сердце», 24–25 января 2020 года, Москва). Consilium Medicum. 2020 (22); 5: 35–39. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200185

Conference Proceedings

Cardiology: genetics' time

(by the materials of the “Genetics and Heart” Congress, January 24–25, 2020, Moscow)

Natalia A. Sonicheva^{✉1}, Dmitry A. Zateyshchikov^{2,3}

¹Health in Code, La Coruña, Spain;

²City Clinical Hospital №51, Moscow, Russia;

³Central State Medical Academy, Moscow, Russia

✉ natalia.sonicheva@healthincode.com

Abstract

Hereditary cardiovascular diseases are of great importance in the structure of cardiovascular disease. The article provides a review of materials on genetically mediated heart diseases, which were discussed at the “Genetics and Heart” First International Congress (Moscow). The most relevant current data on hypertrophic and dilated cardiomyopathies as well as hereditary issues of arrhythmogenesis are presented. The main participants of the congress are listed.

Key words: hypertrophic cardiomyopathy, dilated cardiomyopathy, channelopathy, arrhythmogenic cardiomyopathy, pulmonary hypertension, myocardium genetic diseases, “Genetics and Heart” Congress.

For citation: Sonicheva N.A., Zateyshchikov D.A. Cardiology: genetics' time (by the materials of the “Genetics and Heart” Congress, January 24–25, 2020, Moscow). Consilium Medicum. 2020 (22); 5: 35–39. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200185

Наследственные кардиоваскулярные заболевания вносят весомый вклад в структуру сердечно-сосудистой патологии. Причиной внезапной сердечной смерти (ВСС) у молодых пациентов до 35 лет являются первичные кардиомиопатии или каналопатии в 10–15% случаев [1]. Необычайный прогресс, достигнутый в молекулярной генетике наследственных кардиоваскулярных заболеваний, позволяет выявить их в ранние сроки и определить тактику ведения этих больных, а также их родственников.

На сегодняшний день генетическая диагностика включена в большинство международных руководств с высоким классом доказательности (IV). В настоящее время показания к генетическим исследованиям внесены в клинические рекомендации по синдрому удлиненного интервала QT [2], гипертрофической (ГКМП) [3], аритмогенной (АКМП) [1], дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) [4], легочной гипертензии. Генетическое исследование аутопсийного материала показано во всех случаях ВСС при подозрении на наследственные кардиоваскулярные заболевания [5].

Генетическая диагностика в кардиологии представляет сложную задачу, поскольку наследственные кардиоваскулярные заболевания являются чрезвычайно гетерогенными и в их патогенезе участвует большое количество разных генов. Например, в панель диагностики ДКМП входят 98 генов, поскольку заболевание проявляется в виде нарушений в белках цитоскелета, ядерной оболочки, саркомеров, десмине и других структурных белках. Секвенирование, а особенно интерпретация результатов, представляет крайне сложную задачу. В настоящее время основным методом диагностики кардиомиопатий является метод NGS-секвениро-

вания (метод массивного параллельного секвенирования), позволяющий одновременно изучать большое количество генов. NGS-секвенирование осуществляется с помощью повторяющихся циклов удлинения цепи, индуцированного полимеразой, или многократного лигирования олигонуклеотидов. В ходе NGS-секвенирования могут генерироваться до сотен мегабайт и гигабайт нуклеотидных последовательностей за один рабочий цикл. Данная технология, начав свое развитие 8 лет назад и продолжая постоянно совершенствоваться, позволила снизить цену крупномасштабных исследований на несколько порядков. Однако в России на сегодняшний день данный вид исследования не зарегистрирован и генетические лаборатории не имеют возможность выдавать сертифицированные заключения, а также не обладают достаточным опытом в корректной интерпретации данных таких исследований с клинической точки зрения.

Данная проблема, а также нарастающее значение генетической диагностики в кардиологии послужили причиной для создания в декабре 2017 г. Национальной исследовательской лиги кардиологической генетики (НЛКГ). Президентом НЛКГ стал заведующий первичным сосудистым отделением Государственной клинической больницы №51, заведующий кафедрой терапии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ профессор Д.А. Затеищиков. Директор НЛКГ – начальник отдела научной информации ФГБУ ДПО ЦГМА И.К. Иосава, секретарь НЛКГ – руководитель по развитию международной генетической лаборатории Health in Code Н.А. Соничева.

Кроме того, в состав президиума НЛКГ вошли ведущие кардиологи и генетики крупнейших регионов России, а также международные коллеги. Инициатива НЛКГ была поддержана рабочей группой по заболеваниям миокарда и перикарда Европейского общества кардиологов (ЕОК).

Цель создания НЛКГ – развитие российской кардиологической генетики, привлечение специалистов, интересующихся данной проблемой. В задачи входит организация информационно-образовательной работы среди кардиологов и генетиков в виде создания информационного портала, проведения образовательных программ, сотрудничества с мировыми организациями, обеспечение научных публикаций, внедрение в клиническую практику методов генетического анализа для выявления наследственно-обусловленных заболеваний у пациентов и их родственников с целью оптимизации проводимого лечения и профилактики осложнений, что, безусловно, приведет к развитию персонализированной медицины и снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

Работа НЛКГ началась с организации региональных конференций в крупнейших городах РФ: Москва, Санкт-Петербург, Казань, Самара, – создания сайта www.nlcg.ru, где заинтересованные коллеги могут зарегистрироваться и получить информацию обо всех возможных методах генетического исследования в России и за рубежом, а также ознакомиться с самыми современными научными публикациями по генетике в кардиологии. Кроме того, на сайте опубликованы все актуальные проекты и регистры в области кардиогенетики.

Долгожданным событием явился Первый Международный конгресс «Генетика и сердце», прошедший 24–25 января 2020 г. в Москве.

Организаторами конгресса выступили ФГБУ ДПО ЦГМА и НЛКГ. Проведение конгресса получило поддержку рабочей группы по заболеваниям миокарда и перикарда ЕОК, и среди гостей и участников конгресса были президент рабочей группы профессор Yehuda Adler и вице-президент кардиолог, профессор Antonis Pantazis.

Главная идея конгресса заключалась в объединении детских и взрослых кардиологов, генетиков, специалистов общей практики. Именно мультидисциплинарный подход в работе вызвал большой интерес у всех участников мероприятия.

На конгрессе присутствовали 650 участников, и 900 человек подключились к онлайн-трансляции, что значительно обогнало все предыдущие мероприятия по данной теме, показав актуальность развития генетической диагностики в России и подчеркнув, что такие мероприятия нужно делать на ежегодной основе.

Профессор Y. Adler открыл конгресс совместно с профессором Д.А. Затеищиковым; профессором С.Н. Терещенко, руководителем отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБОУ ДПО РМАНПО; профессором М.А. Школьниковой, научным руководителем ОСП «НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»; членом-корреспондентом РАН Е.В. Парфеновой, заместителем генерального директора, директором Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии».

В конгрессе приняли участие ведущие кардиологи Азербайджана, Белоруссии, Болгарии, Великобритании, Германии, Израиля, Испании, Италии, США, Узбекистана.

С российской стороны в конгрессе приняли участие сотрудники ведущих лечебных учреждений страны: ФГБУ «НМИЦ кардиологии», ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», Томского НИИ кардиологии, ОСП «НИКИ педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева» и др., врачи из более чем 30 городов РФ.

Конгресс позволил вплотную подойти к созданию международного консорциума по исследованию кардиологических заболеваний преимущественно генетического происхождения.

На пленарных заседаниях и симпозиумах участники конгресса обсудили риски внезапной смерти у больных с генетически обусловленными заболеваниями; прогноз при кардиомиопатиях; проблемы реальной клинической практики в оценке риска ВСС у больных ГКМП; наследственные нарушения липидного обмена; проблемы наследственных кардиоваскулярных заболеваний у детей; интервенционные методы лечения у больных с наследственными заболеваниями; проблему амилоидоза, легочной гипертензии, перикардитов; некоторые аспекты кардиоонкологии; а также проблему наследственных сердечно-сосудистых заболеваний у спортсменов и многие другие темы.

Основными темами симпозиумов и докладов стали кардиомиопатии, каналопатии, легочная гипертензия, наследственные дислипидемии и заболевания перикарда и соединительной ткани.

Кардиомиопатиям было посвящено большинство тем конгресса, учитывая частоту встречаемости данных патологий и их связь с ВСС.

William John McKenna, почетный профессор медицины в Университете Абердина и адъюнкт-профессор сердечно-сосудистой медицины в Йельском университете, генеральный и медицинский директор кардиологической клиники Hamad Medical Corporation (Доха, Катар), подробно рассказал о классификации и генетическом разнообразии наследственных кардиомиопатий, сделав акцент на ГКМП. Профессор поделился своим опытом, стоявшим у истоков открытия этого сложного заболевания, его современной классификации, генетической диагностики и лечения.

ГКМП является самой частой причиной ВСС [6]. Определение: ГКМП характеризуется гипертрофией левого желудочка (ЛЖ) неясной этиологии, не связанной с нагрузкой давлением или клапанными поражениями. Диагностика этого типа заболеваний миокарда основана на регистрации эхокардиографических изменений в уже развернутой стадии заболевания – критерием считается наличие утолщения ≥ 15 мм одного или более сегментов ЛЖ. В некоторых случаях диагностика этого заболевания очень сложная, и не всегда на эхокардиограмме бывают видны первые проявления болезни. Профессор W. McKenna подчеркивал в своем докладе роль ЭКГ-диагностики при кардиомиопатиях, особенно роль зубца T и его инверсии как раннего проявления в I, aVL, V4–6 при ГКМП и в V1–3 – при АКМП. Особенную роль в таких и других случаях диагностики ГКМП он уделяет генетической диагностике. На сегодняшний день международное экспертное сообщество признает обязательным генетическое исследование больного ГКМП и всех связанных родственников (класс доказательности IV). Именно генетическое тестирование может выявить проблему ранней и своевременной диагностики ГКМП, поскольку только по клиническим критериям это сделать достаточно сложно. Чаще всего отмечается вовлечение межжелудочковой перегородки, а также феномен disarray (беспорядочное расположение) кардиомиоцитов и фиброз. Фибрилляция предсердий является частым осложнением при этой патологии, и такие пациенты, по-видимому, имеют более высокий риск тромбоэмболических осложнений [3].

Тип наследования – аутосомно-доминантный, мутации в генах, кодирующих саркомерные белки, чаще всего миозин-связывающий белок С сердечного типа – MYBPC3 (15–30%) или β -изоформу тяжелой цепи миозина – MYH7 (15–30%). Однако современные технологии генотипирования позволяют идентифицировать генетические причины заболевания у 50–70% пациентов с клиникой ГКМП [1, 3]. Вероятность получения положительного результата выше, если у пациента есть четкая клиническая картина болезни и семейный анамнез заболевания или случаи ВСС в семье.

Саркомерные генные мутации являются наиболее частыми причинами заболевания, поэтому часто ГКМП называют болезнью саркомера. Однако мутации во многих дру-

гих генах могут также быть ответственными за развитие ГКМП [3]. Всесторонний генетический скрининг ГКМП должен рассматривать гены RASопатии (Нунав, Костелло, другие сердечно-сосудистые синдромы), митохондриальные болезни (митохондриальный геном или ядерный геном), факторы транскрипции, структурные белки цитоскелета (DES, FLNC и др.), белки, регулирующие кальций (PLN), гликогенные заболевания (болезнь Данона, PRKAG2, болезнь Помпе, болезнь Фабри), амилоидоз (TTR) и многие другие [1–3, 6–17].

На сегодняшний день полная таргетная панель для диагностики ГКМП в специализированных лабораториях включает в себя 118 генов. Если результат генетического исследования положительный, то это подтверждает диагноз на 100% и позволяет начать скрининг родственников и динамическое наблюдение за носителями с учетом тяжести каждого выявленного варианта. Если же он отрицательный, нужно проанализировать еще раз клиническую картину заболевания, семейную историю болезни (в некоторых случаях встречаются впервые возникшие мутации *de novo*, чаще характерные для фенокопий ГКМП), выбранную панель для исследования и лабораторию, где подобное исследование проводилось. Отрицательный результат не снимает диагноз ГКМП, так как информация о новых генах и вариантах продолжает накапливаться, поэтому в любом случае генетическое исследование является дополнительным методом диагностики, не исключающим других методов исследования.

Диагностика всех редких наследственных заболеваний требует специфических знаний не только в области клинической медицины, но и в области молекулярной биологии и генетики, а также мультидисциплинарного подхода. Болезнь Фабри можно диагностировать, зная ранние симптомы заболевания, что позволит начать генотип-специфическую терапию до развития тяжелого поражения органов [17].

Диагностика и лечение амилоидоза, труднодиагностируемого заболевания с неблагоприятным прогнозом, также была широко освещена на конгрессе, с учетом его этиологии, диагностики и новых перспективных методов лечения [18].

Одним из инновационных докладов о новых генах, открытых недавно в генетической диагностике ГКМП, стал доклад ученого **Juan Pablo Ochoa**, PhD, кардиолога, научного сотрудника генетической лаборатории Health in Code, Ла-Корунья, Испания.

Ученый совместно с коллегами в 2018 г. выявил возможность участия мутаций гена *Formin homology 2 domain containing 3 (FHOD3)*, участвующего в организации саркомера (миофибриллогенезе) и поддерживающего сократительный аппарат кардиомиоцитов. Роль данного гена в развитии ГКМП доказана в результате NGS-секвенирования 3189 пробандов с ГКМП: 1915 пациентов были с другими кардиомиопатиями или ВСС и 2777 – присутствовали в группе контроля. По результатам исследования выявлено, что данный ген ответственен за 1–2% случаев с ГКМП, поэтому он обязательно должен быть включен в основную панель генов по ГКМП [19, 20].

Лечение ГКМП независимо от генетических нарушений на сегодняшний день симптоматическое, однако имеющиеся исследования уже показали перспективу генной терапии в ближайшем будущем. Лечение включает в себя устранение осложнений и профилактику развития жизнеугрожающих аритмий. В настоящее время разрабатываются патогенетические методы лечения, основанные на генной терапии [21].

Одним из важнейших пленарных докладов стал доклад **Antonis Pantazis**, вице-президента рабочей группы по заболеваниям миокарда и перикарда ЕОК, о наследственных сердечно-сосудистых заболеваниях и спорте.

Широко известно, что наследственные кардиомиопатии являются ведущей причиной ВСС/остановки сердца среди молодых спортсменов. Причина этого – достаточно редкая

частота выявляемости данных заболеваний, что приводит к отсутствию систем национальных регистров и систем стратификации рисков и прогноза в этой когорте больных. Смерть может наступить как первый симптом у таких пациентов, в связи с чем чрезвычайно важно проводить дифференциальную диагностику между физиологической гипертрофией сердца спортсмена и ГКМП (в этом случае генетика может оказать существенную помощь). Большинство спортсменов бессимптомные, и первым симптомом будут являться изменения на электрокардиограмме (ЭКГ). Отсутствие изменений на ЭКГ говорит в пользу здорового сердца. Однако и наличие изменений не всегда говорит о присутствии патогенной гипертрофии миокарда. Спектр аномального ЭКГ-паттерна присутствует у 40% спортсменов, в 2 раза чаще у мужчин, чем у женщин, и особенно это касается спортсменов, участвующих в видах спорта на выносливость (сайклинг, марафон на длинные дистанции, лыжи, плавание, бокс, гребля и т.д.) [22]. ЭКГ в 12 отведениях аномальная у 95% взрослых спортсменов с ГКМП. Высокий вольтаж QRS часто встречается у больных ГКМП независимо от вида спорта. Ему сопутствуют инверсия зубца T в нижних и боковых отведениях и депрессия сегмента ST. Часто присутствует наличие патологического зубца Q.

Отдельная секция была посвящена хирургическим методам лечения ГКМП и трансплантации сердца под председательством **Hubert Seggewiss**, доктора медицинских наук, профессора, руководителя отделения кардиомиопатий в клинике Julius-Spital (Вюрцбург, Германия). Профессор H. Seggewiss является ведущим мировым экспертом по септальной алкогольной аблации при обструктивной форме ГКМП. Он провел более 1 тыс. подобных операций с выживаемостью, подобной исследованию A. Batzner при 95% доверительном интервале ($n=952$; $6,0 \pm 5,0$ года) [23].

Российские кардиохирурги **А.В. Лысенко**, кандидат медицинских наук, заведующий отделением хирургического лечения дисфункций миокарда и сердечной недостаточности ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» (Москва), и **А.В. Афанасьев**, кандидат медицинских наук, сердечно-сосудистый хирург Центра новых хирургических технологий ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» (Новосибирск), также поделились своим хирургическим опытом в лечении ГКМП. **Е.Д. Космачева**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии №1 ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» (Краснодар), осветила терапевтические аспекты трансплантации сердца в основном при сердечной недостаточности при ДКМП.

Доклад по сердечной недостаточности был представлен в пленарной сессии **С.Н. Терещенко**, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. Последующий доклад по генетическим аспектам ДКМП представил **Michael Arad**, ведущий кардиолог и руководитель отделения заболеваний миокарда и наследственных заболеваний сердца в медицинском центре им. Хаима Шиба, профессор Sackler School of Medicine Университета Тель-Авива (Израиль).

ДКМП – группа заболеваний, которой на конгрессе было отведено значительное время, характеризующаяся дилатацией ЛЖ, систолической дисфункцией и фиброзом, а кроме того, ВСС, ассоциированной с сердечной недостаточностью и тромбозом [24]. Семейное заболевание наблюдается в 20–35% случаев, первоначально диагностированных как идиопатические ДКМП. Семейные ДКМП в основном наследуются по аутосомно-доминантному типу. ДКМП генетически гетерогенна, в настоящее время сообщается о 98 генах. Генетическая диагностика ДКМП чрезвычайно сложная вследствие большой гетерогенности заболевания. Большинство генотипических положительных и тяжелых случаев представлено следующими четырьмя генами: титин

(TTN) – 25% случаев, тяжелая цепь β -миозина (MYH7), сердечный тропонин T (TNNT2) и самые опасные ДКМП представлены вариантами в гене ламин A/C (LMNA).

Разнообразие генетической этиологии ДКМП вызывает разнообразные клинические фенотипы заболевания: изолированная ДКМП, ДКМП + миопатии, ДКМП с нарушениями проводимости, вызванные прежде всего мутациями в LMNA, DES или SCN5A. В этом случае эффективность генетического тестирования особенно высокая. Обнаружение мутации в LMNA позволяет выявлять носителей для их раннего наблюдения и своевременного вмешательства для установки имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора вследствие высокого риска злокачественных аритмий [25] при ДКМП и некомпактном миокарде ЛЖ (НМЛЖ), ДКМП и АКМП (изменения структуры десмосом, ламин A/C, десмина, мутации в генах SCN5A, PLN, FLNC) [26].

Симпозиум по **некомпактной кардиомиопатии**, председателем которого была Е.Н. Басаргина, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, заведующая отделением кардиологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» (Москва), посвящен генетическому и фенотипическому разнообразию этого заболевания.

В докладе по данным российского многоцентрового регистра пациентов с НМЛЖ Р.П. Мясников, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» (Москва), представил данные Российского многоцентрового регистра пациентов с некомпактным миокардом. В частности, проанализированы типы ремоделирования миокарда при семейных формах заболевания. Семейные формы НМЛЖ имеют разные типы ремоделирования миокарда и варианты клинического течения. Наиболее распространенным оказался дилатационный тип ремоделирования, реже встречались изолированный некомпактный миокард с сохранной фракцией выброса и гипертрофический тип. В семьях возможно сочетание разных типов ремоделирования. Дилатационный тип ассоциирован с наиболее тяжелой клинической картиной.

Проблемы генетики аритмогенеза также были затронуты во время конгресса. АКМП представляет собой наследственное заболевание, характеризующееся прогрессирующим жировым и фиброзным замещением кардиомиоцитов и ведущее к жизнеугрожающим аритмиям и сердечной недостаточности. До недавнего времени считалось, что при этом заболевании в процесс вовлекается правый желудочек – ПЖ (заболевание называлось аритмогенной дисплазией ПЖ). Однако в последнее время в связи с развитием генетической диагностики и открытием генов десмосомальных белков (якорных соединений между кардиомиоцитами) доказано, что ЛЖ также может вовлекаться в процесс и может быть доминирующим, вызывая высокий риск развития жизнеугрожающих аритмий, ведущих к внезапной смерти в молодом возрасте [16, 27, 28].

Частота встречаемости АКМП 1:5000 в общей популяции, при этом следует отметить неоднородность географического распределения и более высокую частоту выявления АДПЖ в некоторых регионах. Тип наследования – ауто-доминантный, и основными генами, вызывающими болезнь, являются плакофилин (PKP2) – приблизительно в 40% случаев, десмоплакин (DSP) [27], десмоглеин (DSG2), десмоколин (DSC2), плакоглобин (JUP). Всего панель включает в себя 26 генов, однако она постоянно пополняется вследствие непрерывного развития генетической диагностики этого заболевания [8].

Диагностика основана на больших и малых критериях Маклена, которые были пересмотрены в 2010 г. в связи с появлением и постоянным обновлением информации [16]. Диагностика часто довольно сложна вследствие гетерогенности клинической презентации, крайне высокой вариабельности внутри- и межсемейной экспрессии и неполной

пенетрантности. Идентификация мутаций, связанных с болезнью, рассматривается как основной диагностический критерий заболевания [29]. Таким образом, генетическое исследование является обязательным в диагностическом процессе. О.Е. Велеславова, научный сотрудник НКиОЦ «Кардиология» ФГБОУ ВО СПбГУ, от лица группы ученых Санкт-Петербурга представила свои данные ведения больных с этой жизнеугрожающей патологией [28, 29].

В генетике аритмогенеза ключевую роль занимают наследственные каналопатии, такие как синдром удлиненного интервала QT, синдром укороченного интервала QT, синдром Бругада и катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия (КПЖТ), которые часто характеризуются специфическими аномалиями ЭКГ либо на исходном уровне, либо во время физической нагрузки (например, КПЖТ и LQTS), лихорадки (например, синдром Бругада) или фармакологической провокационной пробы (например, синдром Бругада), при этом структурных патологий сердца не наблюдается, что осложняет постановку правильного диагноза.

Подробно о рисках развития злокачественных аритмий при синдроме удлиненного интервала QT рассказал **Andrea Mazzanti**, кардиолог, научный сотрудник лаборатории молекулярной кардиологии ICS Maugeri IRCCS (Павия, Италия).

В случае синдрома удлиненного интервала QT генетическая диагностика играет решающую роль в терапевтических рекомендациях, поскольку подходы к ведению больных зависят от пораженного гена [21]. Прогностически более неблагоприятно протекают варианты 2 и 3-го типа, а также рецессивные формы заболевания и случаи с компаундными (биаллельными) мутациями [30]. Эффективность генетического исследования составляет 75–80%. У 1/2 нелеченых и недиагностированных больных первый аритмический эпизод развивается до 40 лет [31]. Для лечения всех типов удлиненного интервала QT используются β -адреноблокаторы, среди которых надолол (отсутствует в РФ) показал наибольшую эффективность [32]. При синдроме удлиненного интервала QT 3-го типа при $QTc \geq 500$ мс рекомендовано использование блокаторов натриевых каналов, в частности мексилетина (класс доказательности IIb) [5].

При постановке диагноза КПЖТ, в основном вызываемой мутациями в генах RYR2 и CASQ2, регулирующими выход кальция из саркоплазматического ретикула и тем самым регулирующими сердечбиение, назначение β -адреноблокаторов сможет предотвратить возникновение жизнеугрожающих аритмий [8, 33]. Эффективность генетического исследования составляет 80%.

В структуре наследственных кардиоваскулярных заболеваний важную роль играет **наследственная легочная артериальная гипертензия**, о которой рассказал профессор Д.А. Зайчицкий. Он представил морфогенетическую классификацию заболевания и рассказал о возможности применения генотипирования в качестве своеобразной молекулярной биопсии при рецессивной форме заболевания.

Важнейшей темой стала тема **правильной интерпретации генетического исследования и практического применения генетической диагностики**, которую осветила Н.А. Соничева, секретарь НЛКГ.

Генетические исследования при правильной клинической интерпретации в лабораториях, имеющих достаточную базу данных пациентов с наследственными кардиоваскулярными заболеваниями, дают возможность определить прогноз течения болезни для пробанда и родственников, зная патогенный вариант, приведший к развитию заболевания. По клинической картине такое сделать сложно, учитывая значительную гетерогенность заболевания, отсутствие часто семейного анамнеза, а также невозможность определения 5-летнего прогноза из-за меняющейся клинической картины болезни. Кроме того, появилась возможность с использованием базы данных оценить время постановки диагноза, а также степень проявления тех или иных клинических симп-

томов (например, степень гипертрофии межжелудочковой перегородки ЛЖ, степень удлинения QT на ЭКГ, степень дилатации ЛЖ и т.д.) [34]. Проведение генетической диагностики в специализированных лабораториях вошло в руководство по ГКМП как класс доказательности ПС [3].

Основная проблема среди кардиологов заключается в ограниченной способности интегрировать генетическую информацию в схемы лечения пациентов с наследственными кардиоваскулярными заболеваниями и стратификации рисков и количественной оценки риска ВСС [6]. По этой причине генетические лаборатории должны иметь клинические кардиологов, которые могут дать правильную интерпретацию генетического исследования, чтобы применить его к клинической практике. Также необходимо проводить семейный скрининг заболевания у родственников при обнаружении патогенного варианта для раннего выявления носителей и предотвращения ВСС. Раннее выявление носителей оправдано экономически и психосоциально. Здоровые родственники-носители должны быть исключены из дальнейшего наблюдения.

Еще одним блестящим результатом конгресса стало объединение усилий детских и взрослых кардиологов, что произошло впервые на этом конгрессе. Важность объединения усилий была озвучена М.С. Харлап, кандидатом медицинских наук, ведущим научным сотрудником отдела нарушений сердечного ритма и проводимости ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» (Москва).

По определению Всемирной организации здравоохранения все хронические заболевания требуют непрерывного наблюдения [35]. Курация таких наследственных заболеваний, как каналопатии, требует преемственности работы между детскими и взрослыми кардиологами и формирования системы оказания помощи пациентам с орфанными заболеваниями [36].

Ведение пациентов с наследственными аритмиями во взрослом возрасте требует: коррекции терапии в зависимости от изменения клинической картины заболевания и антропометрических параметров пациентов; обсуждения с пациентами женского пола особенностей ведения беременности; семейного скрининга; генетического тестирования в случае отсутствия верифицированного генотипа, а также своевременного тестирования антиаритмических устройств и контроля сроков их замены; знания особенностей программирования имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора у пациентов с первичными электрическими заболеваниями.

В январе 2021 г. в Москве запланировано проведение второго конгресса «Генетика и сердце». Информация об этом конгрессе и регистрация на него скоро появятся на обновленном сайте www.nlccg.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Charron P, Arad M, Monserrat L et al. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2010; 31 (22): 2715–28.
- Ackerman M et al. HRS/EHRA Expert Consensus Statement on Genetic Testing. *Heart Rhythm* 2011; 8 (8).
- Elliott PM, Anastakis A, Borger MA et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014; 35 (39): 2733–79.
- Jan Haas et al. Atlas of the clinical genetics of human dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2015; 36: 1123–35.
- Priori SG et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2015; 8 (9): 746–837.
- Manonelles P et al. Estudio de la muerte súbita en deportistas españoles. *Investig Cardiovasc* 2006; 9 (1): 55–73.
- Hayashi M et al. The spectrum of epidemiology underlying sudden cardiac death. *Circ Res* 2015; 116: 1887–906.
- Monserrat L. Perspectives on current recommendations for genetic testing in HCM. *GCSP* 2018; 23.
- Cerrone M, Priori SG. Genetics of sudden death: focus on inherited channelopathies. *Eur Heart J* 2011; 32: 2109–18. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr082
- Bezzina CR, Lahrouchi N, Priori SG. Genetics of Sudden Cardiac Death. *Circulation* 2015; 116: 1919–36. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304030
- Charron P, Carrier L, Dubourg O et al. Penetrance of familial hypertrophic cardiomyopathy. *Genet Couns* 1997; 8: 107–14.
- Maron BJ, Maron MS, Semisarian C. Double or compound sarcomere mutations in hypertrophic cardiomyopathy: a potential link to sudden death in the absence of conventional risk factors. *Heart Rhythm* 2012; 9: 57–63. DOI: 10.1016/j.hrthm.2011.08.009
- Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008; 29: 270–6. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm342
- Maron BJ, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2013; 381: 242–55. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60397-3
- Garcia-Gustiniani D et al. Phenotype and prognostic correlations of the converter region mutations affecting the β myosin heavy chain. *Heart* 2015; 101: 1047–53.
- Rapezzi C et al. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: Bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013; 34 (19): 1448–58.
- Харлап М.С., Мясников Р.П., Павлунина Т.О. и др. Кардиологический фенотип болезни Фабри. *Рос. кардиол. журн.* 2018; 23 (7): 80–3. [Kharlap M.S., Miasnikov R.P., Pavlunina T.O. et al. Kardiologicheskii fenotip bolezni Fabri. *Ros. kardiol. zhurn.* 2018; 23 (7): 80–3 (in Russian).]
- Falk RJ et al. AL (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis: A Review of Diagnosis and Therapy. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 1323–41.
- Ochoa JP et al. Formin Homology 2 Domain Containing 3 (FHOD3) Is a Genetic Basis for Hypertrophic Cardiomyopathy. *JAAC* 2018; 72 (20).
- Ochoa JP et al. Deletions of specific exons of FHOD3 detected by next-generation-sequencing are associated with hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Genetics* 2020.
- MyoKardia Announces Primary and All Secondary Endpoints Met in Phase 3 EXPLORER Clinical Trial of Mavacamten for the Treatment of Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy News relies.
- Pelliccia A, Maron BJ, Culasso F et al. Clinical significance of abnormal electrocardiographic patterns in trained athletes. *Circulation* 2000; 102: 278–84.
- Batzner A et al. Survival After Alcohol Septal Ablation in Patients With Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 3087–94.
- Jefferies JL, Towbin JA. Dilated cardiomyopathy. *Lancet* 2010; 375: 752–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)62023-7
- Fernández X et al. Sudden Death in a Patient With Lamin A/C Gene Mutation and Near Normal Left Ventricular Systolic Function. *Int J Cardiol* 2008.
- Ortiz Genga MF et al. Truncating FLNC Mutations Are Associated With High-Risk Dilated and Arrhythmogenic Cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68 (22).
- López-Ayala JM et al. Desmoplakin truncation and ALVC: characterizing a phenotype. *Europace* 2014.
- Гордеева М.В. и др. Аритмогенная кардиомиопатия/дисплазия правого желудочка как причина внезапной сердечной смерти молодых людей. *Вестн. аритмологии.* 2012; 69. [Gordeeva M.V. et al. Aritmogennaya kardiomiopatiya/dislaziya pravogo zheludochka kak prichina vnezapnoi serdchnoi smerti molodykh liudei. *Vestn. aritmologii.* 2012; 69 (in Russian).]
- Fedyakov MA, Veleslavova OE, Romanova OV et al. New frameshift mutation found in PKP2 gene in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a family case study. *Vestnik of Saint Petersburg University* 2019; 14.
- Arbustini et al. Human "Nuclear" Mitochondrial Cardiomyopathy a Novel Mouse Model Characterizes the Disease. *JACC* 2011.
- Priori SG et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348 (19): 1866–74.
- Mazzanti A et al. Interplay Between Genetic Substrate, QTc Duration, and Arrhythmia Risk in Patients With Long QT Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71 (15): 1663–71.
- 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society/ J Am Coll Cardiol. 2018 Oct 2;72(14):e91-e220.
- Соничева Н.А. Генетика и внезапная сердечная смерть. В кн.: Рукводство по аритмологии. 2019. [Sonicheva N.A. Genetika i vnezapnaia serdchnaia smert'. V kn.: Rukvodstvo po aritmologii. 2019 (in Russian).]
- WHO. Innovative Care for Chronic Conditions: Building Blocks for Action. 2002.
- Войнова В.Ю., Школьников М.А., Наиговзина Н.Б. Ресурсы оказания медицинской помощи больным с орфанными заболеваниями в различных странах. *Доктор.Ру.* 2018; 4 (148): 6–13. [Voynova V.Yu., Shkolnikov M.A., Naigovzina N.B. Resursy okazania meditsinskoj pomoshchi bol'nym s orfannymi zabolevaniami v razlichnykh stranakh. *Doktor.Ru.* 2018; 4 (148): 6–13 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Соничева Наталья Александровна – кардиолог, сотрудник научного комитета международной генетической лаборатории Health in Code, Spain; рук. по развитию лаборатории Health in Code в России. E-mail: natalia.sonicheva@healthincode.com; ORCID: 0000-0001-7766-1251

Затейщиков Дмитрий Александрович – д-р мед. наук, проф., зав. первичным сосудистым отделением ГБУЗ ГКБ №51, зав. каф. терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБОУ ДПО ЦГМА. E-mail: dz@bk.ru; ORCID: 0000-0001-7065-2045

Natalia A. Sonicheva – Cardiologist, Scientific Committee of the International Genetic Laboratory Health in Code, Spain, Health in Code in Russia. E-mail: natalia.sonicheva@healthincode.com; ORCID: 0000-0001-7766-1251

Dmitry A. Zateyshchikov – D. Sci. (Med.), Prof., City Clinical Hospital №51, Central State Medical Academy. E-mail: dz@bk.ru; ORCID: 0000-0001-7065-2045

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.06.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.06.2020