

Возможности персонализированной медицины в кардиологической практике

Е.В.Долгова¹, Н.А.Бодунова¹, А.И.Хавкин^{2,3}, М.М.Литвинова^{1,4}

¹Московский клинический научно-практический центр им. А.С.Логина Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Российская Федерация;

²Научно-исследовательский клинический институт детства Минздрава Московской области, Москва, Российская Федерация;

³Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация;

⁴Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

В кардиологии за последние 15 лет произошли значимые изменения в рамках персонализированного подхода к ведению пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В настоящем литературном обзоре приводится актуальная информация о генетических аспектах развития различных сердечно-сосудистых заболеваний, включая пороки развития сердца и сосудов, кардиомиопатии, нарушения ритма сердца, дислипидемии, артериальную гипертензию, тромбозы и некоторые другие. Патологии рассматриваются в контексте хромосомной, моногенной или полигенной природы своего происхождения.

Актуальными остаются проблемы внедрения интенсивно развивающихся генетических технологий и медико-генетического консультирования в практику врачей-кардиологов, уместного, а также рационального использования и интерпретации генетических тестов. Показана необходимость мультидисциплинарного подхода в ведении пациентов кардиологического профиля с тесной кооперацией кардиолога и клинического генетика.

Ключевые слова: кардиогенетика, наследственные болезни, кардиология, сердечно-сосудистые заболевания, хромосомные болезни, генные болезни, врожденные пороки сердца, кардиомиопатия, нарушения сердечного ритма, дислипидемия, артериальная гипертензия, тромбозы, персонализированная медицина, мутации, полиморфизмы

Для цитирования: Долгова Е.В., Бодунова Н.А., Хавкин А.И., Литвинова М.М. Возможности персонализированной медицины в кардиологической практике. Вопросы практической педиатрии. 2023; 18(2): 65–75. DOI: 10.20953/1817-7646-2023-2-65-75

Utility of personalized medicine in cardiology practice

E.V.Dolgova¹, N.A.Bodunova¹, A.I.Khavkin^{2,3}, M.M.Litvinova^{1,4}

¹Loginov Moscow Clinical Scientific Center of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation;

²Research Clinical Institute of Childhood of the Moscow Region, Moscow, Russian Federation;

³Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation;

⁴I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Significant changes have taken place in cardiology over the past 15 years within the framework of a personalized approach to the management of patients with cardiovascular diseases.

This review provides up-to-date information on the genetic aspects of the development of various cardiovascular diseases, including heart and vascular malformations, cardiomyopathy, cardiac arrhythmias, dyslipidemia, arterial hypertension, thrombosis, and some others. In the current paper cardiovascular pathologies are divided according to the etiological principle into the chromosomal, monogenic and polygenic diseases. The problems of introducing intensively developing genetic technologies and medical genetic counseling into the practice of cardiologists, as well as the appropriate and rational usage and interpretation of genetic tests, remain actual issue. The necessity of a multidisciplinary approach in the management of cardiological patients with close cooperation of a cardiologist and a clinical geneticist is shown.

Key words: cardiogenetics, hereditary diseases, cardiology, cardiovascular diseases, chromosomal diseases, gene diseases, congenital heart defects, cardiomyopathy, cardiac arrhythmia, cardiomyopathy, arterial hypertension, thrombosis, personalized medicine, mutations, polymorphisms

For citation: Dolgova E.V., Bodunova N.A., Khavkin A.I., Litvinova M.M. Utility of personalized medicine in cardiology practice. Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics). 2023; 18(2): 65–75. (In Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2023-2-65-75

Для корреспонденции:

Хавкин Анатолий Ильич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии, гепатологии и абдоминальной хирургии Научно-исследовательского клинического института детства Минздрава Московской области

Адрес: 115093, Москва, Большая Серпуховская ул., 62
ORCID: 0000-0001-7308-7280

Статья поступила 14.05.2022, принята к печати 28.04.2023

For correspondence:

Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Moscow Regional Center for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Abdominal Surgery of the Research Clinical Institute of Childhood of the Moscow Region

Address: 62 Bolshaya Serpukhovskaya str., Moscow, 115093, Russian Federation
ORCID: 0000-0001-7308-7280

The article was received 14.05.2022, accepted for publication 28.04.2023

В кардиологии за последние 15 лет произошли значимые изменения в рамках персонализированного подхода к ведению пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Применение омиксных технологий, искусственного интеллекта, специализированных способов визуализации, глубокого фенотипирования и современных генетических методов позволяет приблизиться к персонализированной профилактике и лечению разнообразной кардиологической патологии [1].

Кроме того, в повседневную медицинскую практику все увереннее входят фармакогенетические тесты, позволяющие максимально индивидуализировать подбор лекарственной терапии у больных с ССЗ [2–4].

Несмотря на то, что к настоящему времени идентифицировано большое количество генов и их локусов, во многих случаях точные механизмы их влияния на риск развития ССЗ до конца не установлены. Это прежде всего имеет отношение к полигенным формам ССЗ, к которым, в частности, относятся ишемическая болезнь сердца (ИБС), фибрилляция предсердий, гипертоническая болезнь [5, 6]. Кроме того, продолжается активное изучение взаимодействия факторов риска окружающей среды и образа жизни человека на фоне сочетания десятков генных полиморфизмов у пациентов, а также влияния генетической детерминированности на прогноз, продолжительность и качество жизни больного.

Вместе с тем известен целый ряд генов, мутации в которых приводят к развитию наследственных моногенных форм кардиологической патологии. Такие заболевания наследуются согласно законам Менделя и представлены наследственными формами нарушения ритма сердца, кардиомиопатиями, дислипидемиями и др.

Другая часть врожденных форм ССЗ может быть обусловлена нарушением хромосомного набора или микроструктурными изменениями хромосом пациента. Все патологии данной группы проявляют себя при рождении или в ранние детские годы.

Генетическое тестирование помогает постановке правильного диагноза, выявлению пациентов с потенциальным

риском ССЗ, определению неблагоприятного прогноза и его коррекции.

В настоящем обзоре мы сконцентрировали свое внимание на генетических исследованиях, прочно вошедших в повседневную практику врача-кардиолога.

Хромосомные причины ССЗ

Если говорить про хромосомные причины ССЗ, то в основном с данной этиологией связано формирование врожденных пороков сердца. Стоит отметить, что частота врожденных пороков сердца составляет до 1% всех ССЗ. В 10–30% случаев структурные врожденные нарушения сердца связаны с генетическими аномалиями [7]. Часть из них приходится на хромосомную патологию.

Как известно, у каждой супружеской пары существует вероятность родить ребенка с хромосомной патологией. Так, вероятность родить ребенка с одной из самых частых форм хромосомной патологии (трисомия 21, 13, 18) при молодом возрасте супругов составляет около 0,4%. Риск может быть и существенно выше, в зависимости от особенностей хромосомного набора родителей, а также их возраста в момент зачатия [8].

Как правило, у докторов не вызывает затруднений установление диагноза перечисленных заболеваний новорожденному, т.к. при наличии трисомии хромосом у ребенка присутствует характерный симптомокомплекс. Врожденный порок сердца или аномалии сосудистого русла (чаще в сочетании с пороками других органов) являются частыми проявлениями анеуплоидии хромосом у новорожденного (табл. 1) [9–12].

В целом стоит отметить, что трисомии 21, 13 и 18 являются причиной 8% всех врожденных пороков сердца [13].

При отсутствии числовых аномалий хромосом у пациентов с пороками сердечно-сосудистой системы следует исключить структурные изменения хромосом, в частности, исключить микроделеционные и микродупликационные синдромы. Это возможно сделать путем применения молекулярно-цитогенетических методов, таких как FISH (Fluorescence In Situ Hybridization), хромосомный микроматричный

Таблица 1. Частота выявления и характеристика наиболее частых пороков сердца при основных хромосомных патологиях
Table 1. Incidence and characteristics of the most common cardiovascular defects in patients with chromosomal abnormalities

Хромосомная патология / Chromosomal abnormality	Частота выявления врожденных пороков сердечно-сосудистой системы / Incidence of congenital cardiovascular defects	Наиболее частые пороки сердечно-сосудистой системы / Most common cardiovascular defects
Синдром Дауна (трисомия 21) / Down syndrome (trisomy 21)	50%	Дефект атриовентрикулярной, межжелудочковой и/или межпредсердной перегородки / Defects of the atrioventricular, interventricular, and/or interatrial septum
Синдром Патау (трисомия 13) / Patau syndrome (trisomy 13)	80%	Дефекты предсердной и желудочковой перегородки, дефект атриовентрикулярной перегородки, тетрада Фалло / Defects of the atrioventricular, interventricular, and/or interatrial septum, tetralogy of Fallot
Синдром Эдвардса (трисомия 18) / Edwards syndrome (trisomy 18)	75%	Дефект атриовентрикулярной, межжелудочковой и/или межпредсердной перегородки, открытый артериальный проток и поликлапанная болезнь / Defects of the atrioventricular, interventricular, and/or interatrial septum, patent ductus arteriosus, polyvalvular disease
Синдром Шерешевского-Тернера (моносомия X) / Shereshevsky-Turner syndrome (monosomy X)	50%	Коарктация аорты, двустворчатый клапан аорты, аномалии легочных вен, персистирующая левая верхняя полая вена, удлиненная поперечная дуга аорты, расширение брахиоцефальных артерий, расширение аорты / Coarctation of the aorta, bicuspid aortic valve, pulmonary vein abnormalities, persistent left superior vena cava, elongated transverse aortic arch, dilated brachiocephalic arteries, dilated aorta

анализ (технология ДНК-микроматриц), NGS (Next Generation Sequencing) [14].

В табл. 2 представлены некоторые из синдромов, характеризующихся формированием пороков сердца и наличием микроструктурных изменений хромосом [15–23].

Кроме того, врожденные пороки сердца могут быть связаны и с моногенными формами наследственной патологии.

Моногенные формы ССЗ

С 2010 г. был опубликован ряд рекомендаций Европейского общества кардиологов по лечению и диагностике таких заболеваний, как легочная гипертензия, заболевания аорты, кардиомиопатии (КМП) и каналопатии, желудочковые нарушения ритма, дислипидемии, где в обязательном порядке предложено генетическое тестирование пациентов (табл. 3) [24–29].

В настоящее время известно более сотни моногенных ССЗ, и, по подсчетам, во всем мире ими страдают более

10 млн человек [30]. Большинство моногенных ССЗ характеризуются началом в детском возрасте, тяжелой клинической картиной, необнадлежающим прогнозом, инвалидизацией и высокой смертностью. Поэтому важна своевременная диагностика моногенных заболеваний на ранней стадии с соответствующим медико-генетическим консультированием.

Кардиомиопатии

Наследственные КМП представляют собой фенотипически и генетически гетерогенную группу заболеваний, приводящих к сердечной недостаточности, с высокой вероятностью внезапной сердечной смерти, и по функционально-морфологическим характеристикам подразделяются на аритмогенную КМП (в том числе аритмогенную КМП правого желудочка), дилатационную КМП, гипертрофическую КМП, некомпактный миокард левого желудочка, рестриктивную КМП [31]. Для диагностики указанных форм заболева-

Таблица 2. Основная характеристика наиболее частых синдромов, характеризующихся формированием пороков сердца и наличием микроструктурных изменений хромосом

Table 2. Main characteristic of the most common syndromes characterized by heart defects and presence of microstructural changes in chromosomes

Синдром / Syndrome	Структурная аномалия хромосом / Structural chromosome abnormality	Частота среди новорожденных / Incidence in newborns	Сердечно-сосудистые проявления / Cardiovascular manifestations	Прочие характеристики фенотипа / Other phenotypic characteristics
Синдром Ди Джорджи (велокардиофациальный синдром) / DiGeorge syndrome (conotruncal anomaly face)	Делеция 22q11.2 / 22q11.2 deletion	1:1600–1:4000	Коарктация дуги аорты, общий артериальный ствол, тетрада Фалло, дефекты межпредсердной или межжелудочковой перегородки / Coarctation of the aortic arch, common arterial trunk, tetralogy of Fallot, defects of the interatrial or interventricular septum	Лицевые дизморфии, умственная отсталость разной степени выраженности, нарушение Т-клеточного иммунитета, аплазия тимуса, гипопаратиреоз и др. / Facial dysmorphia, intellectual disability of varying severity, defects of T-cell immunity, thymic aplasia, hypoparathyroidism, etc.
Синдром Вильямса / Williams syndrome	Делеция 7q11.23 / 7q11.23 deletion	1:7500–1:20000	Стеноз легочной артерии, надклапанный аортальный стеноз, дефект межжелудочковой перегородки, пролапс митрального клапана, аортальная недостаточность / Pulmonary artery stenosis, supraaortic stenosis, ventricular septal defect, mitral valve prolapse, aortic insufficiency	Лицевые дизморфии («лицо Эльфа»), умственная отсталость и/или изменение поведения, нефрокальциноз, эндокринные расстройства (гипотиреоз, сахарный диабет), признаки соединительнотканной дисплазии и др. / Facial dysmorphia (elfin face), intellectual disability and/or change in behavior, nephrocalcinosis, endocrine disorders (hypothyroidism, diabetes mellitus), signs of connective tissue dysplasia, etc.
Синдром Смита-Магениса / Smith-Magenis syndrome	Делеция 17p11.2 / 17p11.2 deletion	1:15000–1:25000	Незначительный стеноз или регургитация трикуспидального или митрального клапана, дефекты межжелудочковой перегородки, надклапанный аортальный или легочный, стеноз, дефекты межпредсердной перегородки и тетраду Фалло / Minor stenosis or regurgitation of the tricuspid or mitral valve, ventricular septal defect, supraaortic, or pulmonary stenosis, atrial septal defects, tetralogy of Fallot	Лицевые дизморфии, задержка психоречевого развития, низкорослость, проблемы со сном, поведенческие проблемы со склонностью к самоповреждению, нарушение слуха, зрения, пороки почек и др. / Facial dysmorphia, delayed psychological and speech development, short stature, sleep problems, behavioral problems with a tendency to self-harm, hearing impairments, vision impairments, kidney defects, etc.
Синдром 15q13 делеции / 15q13 deletion syndrome	Делеция 15q13 / 15q13 deletion	1:5000–1:10000	Тетрада Фалло, дефекты предсердно-желудочковой перегородки, коарктация аорты гипопластическая дуга аорты открытый артериальный проток, гипоплазия сердца, стеноз трехстворчатого клапана, пролапс митрального клапана / Tetralogy of Fallot, defects of the atrioventricular septum, coarctation of the aorta, hypoplastic aortic arch, patent ductus arteriosus, hypoplastic heart, tricuspid valve stenosis, mitral valve prolapse	Поведенческие проблемы, включая недостаточную концентрацию внимания, гиперактивность и агрессивное / импульсивное поведение, гипотония, низкий рост, косоглазие, лицевые дизморфии, пигментные невусы и др. / Behavioral problems, including insufficient concentration, hyperactivity and aggressive/impulsive behavior, hypotension, short stature, strabismus, facial dysmorphia, pigmented nevi, etc.

ний разработаны таргетные генетические панели. Однако далеко не все гены, ответственные за развитие КМП, известны и хорошо охарактеризованы на сегодняшний день (табл. 3) [32].

Изучается влияние генных мутаций на фенотип пациента, а именно на возраст манифестации болезни, степень проявления клинических признаков (вариабельная экспрессивность), уровень пенетрантности гена (способность генного дефекта

проявляться в виде клинических признаков заболевания) и некоторые другие показатели. Продолжается поиск дифференцированного подхода и разграничения редких доброкачественных генных вариантов от патогенных вариантов (мутаций), являющихся причиной заболеваний. Например, фенотипии КМП при носительстве мутаций генов *MYBPC3* или *TNNT2* характеризуются умеренной гипертрофией, но по риску внезапной смерти значительно отличаются [33, 35].

Таблица 3. Доступные генетические тесты для диагностики моногенных форм заболеваний сердечно-сосудистой системы
 Table 3. Genetic tests currently available for the diagnosis of monogenic diseases of the cardiovascular system

Нозология / Disorder	Гены / Genes	Клиническая значимость / Clinical significance
Аортопатии и кардиомиопатии / Aortopathies and cardiomyopathies		
Синдром Элерса-Данлоса / Ehlers-Danlos syndrome	COL3A1	диагностика / diagnostics
Синдром Лоейса-Диеца / Loeys-Dietz syndrome	TGFBR1, TGFBR2, SMAD3, TGFB2, TGFB3	диагностика / diagnostics
Синдром Марфана / Marfan syndrome	FBN1	диагностика, стратификация риска / diagnostics, risk stratification
Семейная расслаивающаяся аневризма грудного отдела аорты / Familial thoracic aortic aneurysm and dissection	ACTA2, MAT2A, MYH11, PRKG1, TGFB2	диагностика / diagnostics
Аритмогенная кардиомиопатия / Arrhythmogenic cardiomyopathy	Большие: DSC2, DSG2, DSP, PKP2. Малые: JUP, RYR2, TGFB3, TMEM43 / Large: DSC2, DSG2, DSP, PKP2. Small: JUP, RYR2, TGFB3, TMEM43	диагностика, стратификация риска / diagnostics, risk stratification
Дилатационная кардиомиопатия / Dilated cardiomyopathy	Аутосомно-доминантная: около 60 генов С нарушением проводимости или семейным анамнезом внезапной сердечной смерти: LMNA и SCN5A X-сцепленная: DMD и TAZ / Autosomal dominant: approximately 60 genes With impaired conduction or a family history of sudden cardiac death: LMNA и SCN5A X-linked: DMD и TAZ	диагностика, стратификация риска / diagnostics, risk stratification
Гипертрофическая кардиомиопатия / Hypertrophic cardiomyopathy	Большие: MYBPC3 и MYH7. Малые: ACTC, ACTN2, ANKRD1, CSRP3, JPH2, LBD3, MYH6, MYL2, MYL3, MYOZ2, PLN, TNNC1, TNNI3, TNNT2, TPM1, TTN, TCAP, VCL / Large: MYBPC3 and MYH7. Small: ACTC, ACTN2, ANKRD1, CSRP3, JPH2, LBD3, MYH6, MYL2, MYL3, MYOZ2, PLN, TNNC1, TNNI3, TNNT2, TPM1, TTN, TCAP, VCL	диагностика, стратификация риска / diagnostics, risk stratification
Синдром некомпактного миокарда левого желудочка / Left ventricular noncompaction cardiomyopathy	MYH7, MYBPC3, ACTC1, LMNA, TPM1, MIB1, PDRM16	диагностика, стратификация риска / diagnostics, risk stratification
Каналопатии / Channelopathies		
Синдром Бругада / Brugada syndrome	Большие: SCN5A(BrS1). Малые: ABCC9, CACNA1C, CACNA2D1 CACNB2, FGF12, GPD1L, HCN4, KCND2, KCND3, KCNE3, KCNE5, KCNJ8, PKP2, MOG1/RAGNF, SCN1B, SCN2B, SCN3B, SCN10A, SLMAP, SEMA3A, TRPM4 / Large: SCN5A(BrS1) Small: ABCC9, CACNA1C, CACNA2D1 CACNB2, FGF12, GPD1L, HCN4, KCND2, KCND3, KCNE3, KCNE5, KCNJ8, PKP2, MOG1/RAGNF, SCN1B, SCN2B, SCN3B, SCN10A, SLMAP, SEMA3A, TRPM4	диагностика, стратификация риска / diagnostics, risk stratification
Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия / Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia	Большие: RYR2(CPVT1) и CASQ2(CPVT2). Малые: CALM1, CALM2, CALM3, KCNJ2, TRDN / Large: RYR2(CPVT1) и CASQ2(CPVT2). Small: CALM1, CALM2, CALM3, KCNJ2, TRDN	диагностика, стратификация риска / diagnostics, risk stratification
Синдром удлинённого интервала QT / Long QT syndrome	Большие: KCNQ1 (LQT1), KCNH2 (LQT2), SCN5A (LQT3) Малые: AKAP9, ANK2(HGNC:493), CACNA1C, CALM1, CALM2, CALM3, CAV3, KCNE1, KCNE2, KCNJ2, KCNJ5, SCN4B, SNTA1, TRDN / Large: KCNQ1 (LQT1), KCNH2 (LQT2), SCN5A (LQT3). Small: AKAP9, ANK2(HGNC:493), CACNA1C, CALM1, CALM2, CALM3, CAV3, KCNE1, KCNE2, KCNJ2, KCNJ5, SCN4B, SNTA1, TRDN	диагностика, стратификация риска / diagnostics, risk stratification
Нарушение липидного обмена / Lipid metabolism disorders		
Семейная гиперхолестеринемия / Familial hypercholesterolemia	Большие: LDLR, APOB, PCSK9. Малые: APOE, LDLRAP1(HGNC:18640), STAP1 / Large: LDLR, APOB, PCSK9. Small: APOE, LDLRAP1(HGNC:18640), STAP1	диагностика, стратификация риска / diagnostics, risk stratification
Легочная гипертензия / Pulmonary hypertension		
Легочная артериальная гипертензия / Pulmonary arterial hypertension	BMPT2, BMPT1B, SMAD9, CAV1, KCNK3	диагностика, стратификация риска / diagnostics, risk stratification
Веноокклюзионная болезнь легких и/или легочный капиллярный гемангиоматоз / Pulmonary veno-occlusive disease and/or pulmonary capillary hemangiomatosis	EIF2AK4	диагностика, стратификация риска / diagnostics, risk stratification

Легочная артериальная гипертензия

Орфанное заболевание, в основе патогенеза которого лежит повышенное легочное сосудистое сопротивление, возникает чаще у пациентов молодого возраста, характеризуется тяжелой правожелудочковой недостаточностью, прогрессией, несмотря на успехи современной базисной терапии. У таких пациентов могут обнаруживаться мутации в генах *BMPR2*, *BMPR1B*, *CAV1*, *KCNK3*, *SMAD9*, *ACVRL1*, *ENG*, *EIF2AK4*.

Нарушения ритма сердца

Нарушения ритма сердца крайне разнообразны. Прогнозируется увеличение распространенности различных видов аритмий в ближайшее десятилетие, в том числе и желудочковых тахикардий, как наиболее клинически значимых и жизнеугрожающих. Это связано не только с улучшением и более активным применением диагностических методик, но также обусловлено старением населения, эпидемиологической ситуацией и использованием лекарственных препаратов с проаритмическим действием [36, 37].

К наиболее значимым и изученным на сегодняшний день наследственными аритмиям относятся синдром удлиненного интервала QT (синдром Бругада) и семейные формы фибрилляции предсердий. Развитие этих видов патологии определяется мутациями генов разнообразных ионных каналов (калиевых, натриевых, кальциевых) и дефектом некоторых других белков, вовлеченных в процессы регуляции сократительной функции миокарда: *SCN5A*, *CACNA1C*, *CACNB2*, *SCN1B*, *KCNE3*, *SCN3B*, *HCN4*, *KCND3*, *KCNH2*, *KCNQ1*, *ANK2*, *KCNE2* и др. [38, 39]. У пациентов с синдромом удлиненного QT именно генетический подтип (т.е. тип LQTS 1, 2 или 3) является одним из факторов, интегрированных в модели стратификации риска по возрасту, полу, интервалу QT и клиническим особенностям обмороков [40].

Подавляющее большинство форм перечисленных нарушений ритма сердца наследуется аутосомно-доминантно, т.е. с 50%-й вероятностью может быть унаследовано детьми от одного из своих родителей. Поэтому обычно при сборе семейного анамнеза пациента можно наблюдать передачу заболевания в ряду поколений. Вместе с тем в медико-генетической практике также встречаются случаи аритмий, связанные со спонтанным мутагенезом в одной из половых клеток родителей. В таких ситуациях отягощения семейного анамнеза не наблюдается и пациент представляет собой первый случай наследственной патологии в своей родословной.

Моногенные дислипидемии

Под дислипидемиями подразумевается нарушение обмена липидов в организме, характеризующееся увеличением уровня холестерина и/или триглицеридов. Как правило, данное состояние сопровождается высоким риском развития осложнений со стороны работы сердечно-сосудистой системы, а именно ИБС, инфаркта миокарда, ишемического инсульта, тромбоза. Среди всех форм дислипидемий наиболее тяжело протекающими являются моногенные варианты данного вида патологии [41].

Моногенные гиперхолестеринемии характеризуются повышенными уровнями липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и связаны с мутациями в генах, вовлеченных в рецептор-опосредованное поглощение ЛПНП рецепторами липопротеинов низкой плотности (LDLR) в гепатоцитах. В частности, семейная гиперхолестеринемия вызывается мутациями в гене *LDLR*, аполипопротеина В (*APOB*) и пропротеинконвертазы субтилизиноподобного кексина типа 9 (*PCSK9*). Для проявления заболевания достаточно быть гетерозиготным носителем мутации, т.к. патология наследуется по аутосомно-доминантному типу. Стоит отметить, что постепенно в кардиологическую практику входят новые подходы в лечении подобных заболеваний. В частности, появление препаратов группы ингибиторов PCSK9 совершило прорыв в лечении системного атеросклероза несколько лет назад, при этом таргетное воздействие позволяет большинству пациентов добиться целевых уровней ЛПНП, а также обеспечивает благоприятный профиль безопасности и хорошую переносимость [42].

Однако есть и другие примеры наследственных гиперхолестеринемий, например аутосомно-рецессивная гиперхолестеринемия, связанная с мутациями в гене адаптерного белка 1-го типа рецепторов ЛПНП (*LDLRAP1*) [43].

Гипертриглицеридемия может быть связана с наличием у пациента аутосомно-рецессивного синдрома семейной хиломикронемии (гиперлипопротеинемии 1-го типа), сопровождающегося накоплением в организме триглицерид-богатых липопротеинов – хиломикронов. Это заболевание обусловлено мутациями в генах, вовлеченных в липолиз и очищение организма от хиломикронов: липопротеиновая липаза (*LPL*), аполипопротеин С II (*APOCII*), фактор созревания липазы 1 типа (*LMF-1*), аполипопротеин А (*APOAIV*), гликозилфосфатидилинозитол заякоренный липопротеинов высокой плотности – связывающий белок 1-го типа (*GPIHBP1*). Стоит отметить, что, кроме своего влияния на сердечно-сосудистые риски, высокий уровень триглицеридов в крови сопровождается повышенным риском развития панкреатита у таких больных [44, 45].

В настоящее время наши представления о генетических факторах развития дислипидемий постоянно расширяются, в связи с чем происходит постепенное увеличение количества анализируемых генов в генетических панелях, используемых в молекулярной диагностике этой группы заболеваний.

Кроме того, современные достижения молекулярной генетики открывают яркие перспективы в лечении генетически обусловленных заболеваний, включая наследственные дислипидемии. В частности, предпринимаются попытки редактирования генома для коррекции унаследованного генного дефекта. С этой целью применяется целый ряд технологий, включая технологию CRISPR-Cas. В частности, есть данные о редактировании эмбрионов человека с целью коррекции мутантного варианта гена *MYBPC3*, что в значительной степени снижает риск гипертрофической кардиомиопатии [46]. В исследовании приматов, получивших однократную внутривенную инфузию CRISPR-редакторов, значимо уменьшился уровень *PCSK9*-экспрессии, что привело к резкому снижению концентрации ЛПНП [47]. Подобные эксперименты дают на-

дежду на излечение пациентов с наследственно-обусловленными дислипидемиями однократной инъекцией. Однако на этом пути предстоит решить еще много трудностей, связанных с доставкой генетической конструкции и нецелевым использованием генетического материала.

Врожденные пороки сердечно-сосудистой системы

Как было указано выше, врожденные пороки сердца могут быть связаны не только с хромосомной патологией, но также могут быть обусловлены мутациями в генах, ответственных за развитие моногенных наследственных синдромов.

Генетикам хорошо известны такие синдромы, как аутосомно-доминантный синдром «руки–сердца» (синдром Холт–Орама), при котором у пациентов обнаруживаются мутации в гене *TBX5*. Клинически синдром сопровождается развитием врожденного порока сердца (разнообразные септальные дефекты, открытый артериальный проток, коарктация аорты, стеноз легочной артерии) и пороков верхних конечностей (от гипоплазии большого пальца до аплазии лучевой кости и фокемелии) [48, 49].

Надклапанный стеноз аорты представляет собой частое явление при микроделеционном хромосомном заболевании – синдроме Вильямса. Однако этот дефект может происходить и по причине мутации в гене *ELN*, который кодирует синтез эластина [50]. В таком случае у пациента диагностируется аутосомно-доминантный надклапанный стеноз аорты.

Дефекты предсердной перегородки при тетраде Фалло могут быть связаны с мутациями в гене *NKX2-5* (аутосомно-доминантный тип наследования). Как показали исследования, мутации в этом гене являются самой частой причиной несиндромальной формы тетрады Фалло и обнаруживаются у 4% пациентов с этим видом патологии [51].

Полигенные формы ССЗ

В отличие от моногенных форм ССЗ, которые связаны с мутацией одного гена, распространенные ССЗ (ИБС, фибрилляция предсердий, гипертоническая болезнь) имеют менее четкий наследственный компонент, обусловленный суммарным участием нескольких независимых или взаимодействующих генетических факторов риска (полиморфизмов). В связи с этим была выработана концепция шкалы генетических рисков [52]. Суть ее заключается в создании единой суммарной модели результирующего влияния комплекса генных вариантов с последующим расчетом прогноза, что, следовательно, может иметь клиническое применение в дополнение к традиционным факторам риска, побуждая врачей и пациентов более агрессивно воздействовать на модифицируемые факторы еще до дебюта заболевания [52]. Несмотря на это, применение такого подхода сопровождается трудностями в принятии клинических решений в реальной практике кардиологов.

В настоящее время рациональное применение в клинической практике кардиолога находят конкретные генетические тесты для заболеваний с высокой предтестовой вероятностью (с сильной корреляцией клинического фенотипа и генотипа). К ним, в частности, относятся тесты по определению генетической предрасположенности к развитию тромбофилии, артериальной гипертензии (АГ) и дислипидемии.

Тромбофилии

Тромбофилия представляет собой склонность к повышенной коагуляции крови и является одной из наиболее значимых медико-социальных проблем современности. С тромбофическими осложнениями в своей повседневной практике сталкиваются врачи различных специальностей.

Особую актуальность поднимаемой темы отражает неутешительная статистика. В России ежегодно регистрируется более 400 тыс. инсультов, из них 70–80% приходится на ишемический инсульт. От инфаркта миокарда из 100 тыс. человек в нашей стране ежегодно умирает 330 мужчин и 154 женщины. Острые тромбозы глубоких вен и тромбофлебиты поверхностных вен нижних конечностей встречаются у 10–20% населения, осложняя течение варикозной болезни в 30–50% случаев [53].

Тромбофилия представляет собой типичный пример многофакторного заболевания, вклад в развитие которого осуществляют как генетические факторы, так и факторы окружающей среды [54].

Если говорить про генетическую составляющую, то в настоящее время известно большое число генов и их аллельных вариантов, ассоциированных со склонностью человека к повышенному тромбообразованию [55]. Все они могут быть подразделены на несколько групп:

- 1) гены факторов свертывания;
- 2) гены естественных антикоагулянтов;
- 3) гены поверхностных рецепторов тромбоцитов;
- 4) гены компонентов фибринолиза;
- 5) гены ферментов и других белков, определяющих тонус сосудов и состояние сосудистой стенки.

Ниже представлена краткая характеристика каждой из упомянутых групп (табл. 4).

Гены факторов свертывания

Выделяют 13 факторов свертывания, каждый из них кодируется определенным геном. Вместе с тем, по данным многочисленных исследований, далеко не для всех перечисленных генов с обнаруженными в них аллельными вариантами выявлена связь со склонностью к гиперкоагуляции. Среди наиболее активно обсуждаемых генетических факторов можно перечислить гены фибриногена (*FGA*, *FGB*, *FGG*), протромбина (*FII*), фактора Лейдена (*FV*), проконвертина (*FVII*) и фибринстабилизирующего фактора (*FXIII A1*). Полиморфизмы именно этих генов в разных своих комбинациях входят в состав предлагаемых различными лабораториями панелей по оценке генетической предрасположенности человека к тромбофилии.

Гены естественных антикоагулянтов

К хорошо изученным на сегодняшний день генам системы естественных антикоагулянтов можно отнести: анти-тромбин III (*AT3*), протеин С (*PROC*), протеин S (*PROS1*) и гепариновый ко-фактор II (*HCF2*). Данные по другим генам рассматриваемой системы противоречивы. Исследования последних лет по изучению факторов риска развития тромбофилии у детей показали наибольшее значение дефицита протеинов С, S и анти-тромбина, а также наличия в геноме пациентов полиморфизмов rs6025 гена *F5* и rs179963 гена *F2*.

Таблица 4. Наиболее значимые и определяемые в медицинской практике генетические факторы, влияющие на риск развития тромбоза

Table 4. Most significant and frequently identified in medical practice genetic factors associated with the risk of thrombosis

Категория / Category	Ген / Gene	Эффект полиморфизма / Effect of the polymorphism
Гены основных плазменных факторов свертывания / Genes encoding major plasma coagulation factors	<i>F2</i> (c.*97G>A, rs1799963)	Гиперпротромбинемия / Hyperprothrombinemia
	<i>F5</i> (c.1601G>A, rs6025)	АПС-резистентность / APC* resistance
	<i>F7</i> (c.1238G>A, rs6046)	Протективный фактор / Protective factor
	<i>F13A1</i> (c.103G>T, rs5985)	
	<i>FGB</i> (c.-467G>A, rs1800790)	
Гены системы фибринолиза / Genes encoding fibrinolytic system proteins	<i>PAI-1</i> (c.-820_-817G(4_5), 5G>4G)	Нарушение фибринолиза / Fibrinolysis disorders
Гены, ответственные за состояние мембраны тромбоцитов / Genes encoding platelet membrane glycoprotein	<i>ITGA2-α2</i> (GP Ia) (c.759C>T, rs1126643)	Гиперагрегация тромбоцитов / Platelet hyperaggregation
	<i>ITGB3-β3</i> (c.176T>C, rs5918)	Гиперагрегация тромбоцитов, снижение эффективности применения антиагрегантов (аспирин/плавикс) / Platelet hyperaggregation; reduced efficacy of antiplatelet agents (aspirin/plavix)
	<i>MTHFR</i> (c.665C>T, rs1801133)	
Гены ферментов фолатного цикла / Genes encoding folate cycle enzymes	<i>MTHFR</i> (c.1286A>C, rs1801131)	Гипергомоцистеинемия / Hyperhomocysteinemia
	<i>MTR</i> (c.2756A>G, rs1805087)	
	<i>MTRR</i> (c.66A>G, rs1801394)	

*APC – activated protein C

Гены поверхностных рецепторов тромбоцитов

Известно довольно большое количество генов, причастных к синтезу поверхностных рецепторов тромбоцитов. Все они ответственны за регуляцию активности их адгезии и агрегации [56]. Среди генетических факторов этой группы в большинстве генетических лабораторий, занимающихся диагностикой предрасположенности к сердечно-сосудистой патологии, можно найти полиморфные варианты генов тромбоцитарного рецептора фибриногена (*ITGB3*), α2-субъединицы интегринов (*GP1a*) и 1β-субъединицы тромбоцитарных рецепторов (*GP1b*).

Гены компонентов фибринолиза

Фибринолиз представляет собой процесс растворения образовавшегося кровяного сгустка. Среди генов, полиморфизмы которых ассоциированы с нарушением процесса фибринолиза, можно перечислить плазминоген (*PLG*), тканевой активатор плазминогена (*PLAT*) и ингибитор активатора плазминогена-1 (*PAI1*). В медицинскую практику вошел генетический тест по определению полиморфизма гена *PAI1*, т.к. показано, что полиморфизмы этого гена увеличивают вероятность развития тромбообразования в сосудах внутренних органов.

Гены ферментов и других белков, определяющих тонус сосудов и состояние сосудистой стенки

Все гены, определяющие состояние сосудов, можно подразделить на несколько групп:

- 1) гены, влияющие на уровень гомоцистеина (реакции фолатного цикла) (*MTHFR*, *MTRR*, *MTR*);
- 2) гены, оказывающие влияние на тонус сосудов (*NOS3* и др.);
- 3) гены, определяющие липидный обмен (*APOE*, *APOC* и др.).

С внедрением новейших технологий и развитием медицинской науки в целом будут появляться всё новые знания в этой области, которые, в конечном итоге, помогут понять проблему тромбозов и приблизиться к ее решению.

Артериальная гипертензия

С развитием АГ связывают целый ряд генетических факторов, представляющих собой полиморфизмы генов, вовле-

ченных в регуляцию уровня артериального давления (АД). По подсчетам ученых, генетическая конституция человека определяет 40% вариабельности уровня АД между индивидами [57]. В то же время следует помнить, что на уровень АД в организме влияет множество внешнесредовых факторов. Таким образом, АГ представляет собой классическое полигенное заболевание.

К генетическим факторам риска развития АГ можно отнести гены *ACE* (c.2306-118_2306-117ins288), *AGT* (c.803T>C), *NOS3* (c.582+353_379del и G894T), *AGTR1* (c.*86A>C), *AGTR2* (c.-95-29G>A), *GNB3* (C825T), *ADRB2* (Arg16Gly) и др.

Наиболее изученными являются полиморфизмы генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Так, ген *ACE* кодирует выработку ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). АПФ, в свою очередь, участвует в реакции преобразования ангиотензина I в ангиотензин II. Последний представляет собой важный регулятор АД и электролитного баланса организма. Посредством своего взаимодействия с ангиотензиновым рецептором 1-го типа (*AGTR1*) ангиотензин II проявляет свои свойства в качестве вазопрессора (увеличивает тонус гладкомышечного слоя сосудистой стенки) и стимулятора выработки альдостерона (главного регулятора водно-солевого обмена у человека). РААС имеет ключевое значение в регуляции гемодинамики и, как следствие, уровня АД. АПФ также способен инактивировать действие брадикинина, потенциального вазодилатора. Известно, что повышение тонуса сосудистой стенки и увеличение объема циркулирующей крови сопровождаются повышением системного АД. В настоящее время известно более 20 различных полиморфных вариантов гена *ACE*, при этом наибольшее функциональное значение имеет наличие или отсутствие Alu-повтора, состоящего из 287 пар оснований (c.2306-118_2306-117ins288, rs1799752, традиционное название Ins/Del). Наличие полиморфизма Ins/Del в гене *ACE* ассоциировано с повышением уровня АПФ в крови. Связь носительства полиморфизма In/Del с АГ показана только для мужчин – носителей полиморфного варианта аллеля. Так, по данным масштабных научных исследований, у мужчин, гомозиготных по полиморфизму In/Del (генотип Del/Del),

относительный риск развития АГ составил 1,59 по сравнению с обладателями генотипом дикого типа (Ins/Ins). Для лиц женского пола подобная связь не подтвердилась [58].

Продукт гена *AGT* также относится к РААС и кодирует аминокислотную последовательность белковой молекулы ангиотензиногена. Ангиотензиноген вырабатывается в печени и является предшественником ангиотензина I, который в последующем переводится в ангиотензин II – важный физиологический регулятор АД и водно-солевого обмена. Указанная реакция преобразования ангиотензиногена в ангиотензин I происходит при участии ренина. В настоящее время открыто более 30 полиморфизмов и мутаций гена *AGT*, среди которых наибольший интерес представляет с.803T>C (Met235Thr, rs699). Упомянутый полиморфизм ассоциирован с риском развития АГ и преэклампсии у женщин во время беременности [59, 60]. При наличии аллеля С в крови увеличивается количество циркулирующего ангиотензиногена, что предрасполагает к развитию АГ и ИБС. Лица с генотипом C/C (235 Thr/Thr) наиболее предрасположены к этим заболеваниям. Кроме того, показано, что риск развития ИБС и инфаркта миокарда у гомозиготных носителей аллеля С (генотип Thr/Thr) превышал аналогичный риск для обладателей генотипа дикого типа (Met/Met) в 1,7 и 1,8 раза соответственно [61].

Несмотря на обилие исследований типа случай–контроль, которые показывают на отдельных выборках лиц эффект тех или иных полиморфных локусов на риск развития АГ, крупные GWAS-исследования, по всей видимости в силу многокомпонентности этиологических факторов, влияющих на уровень АД, не смогли выявить четких генетических факторов риска для этого заболевания [62].

Полигенные дислипидемии

Полигенные формы дислипидемий с этиологической точки зрения изучены пока также недостаточно.

Из основных генетических факторов, рассматриваемых в настоящее время в клинической практике в качестве маркеров риска развития атеросклеротического процесса, можно перечислить гены *ApoE*, *APOC3*, *PON1* и др.

Ген *APOE* кодирует белок аполипопротеин Е, который является одним из главных генов, регулирующих липидный обмен. Хиломикроны и липопротеины очень низкой плотности быстро удаляются из циркуляции путем рецептор-опосредованного эндоцитоза в печени. Аполипопротеин Е, являясь главным апопротеином хиломикронов, связывается со специфическим рецептором на поверхности клеток печени и других периферических клеток. АРОЕ необходим для нормального катаболизма триглицерид-богатых липопротеинов.

К патологически значимым полиморфизмам гена *APOE* можно отнести с.388T>C (p.Cys112Arg, rs429358) и с.526C>T (p.Arg158Cys, rs7412), которые в зависимости от комбинации формируют несколько аллельных вариантов гена: E2, E3 и E4.

Аллель E3 относится к генотипу дикого типа, преобладает в популяции в целом и не связан с рисками развития гиперхолестеринемии.

Для обладателей аллеля E2 характерно нарушение связывания ремнантных частиц с липопротеиновыми рецепто-

рами печени и замедленное их выведение из плазмы крови. Так как нарушение затрагивает систему транспорта экзогенного холестерина, степень повышения холестерина очень зависит от количества холестерина пищи. Тем не менее даже на фоне нормальной диеты у пациентов повышается уровень холестерина, триглицеридов и β -липопротеинов очень низкой плотности. Углеводы индуцируют или усугубляют гиперлипидемию. Стоит отметить, что развитие характерного фенотипа зависит от возраста и редко проявляется до третьего десятилетия жизни. Также следует отметить, что, исходя из научных данных, только у 1–4% людей, гомозиготных по аллелю E2, развивается семейная дисбеталипопротеинемия (гиперлипидемия 3-го типа).

Обладатели аллеля E4 демонстрируют низкий уровень аполипопротеина Е и высокий уровень холестерина, ЛПНП, аполипопротеина В, липопротеина (а) и находятся в группе высокого риска по развитию атеросклероза коронарных сосудов. Также показана связь аллеля E4 с риском развития болезни Альцгеймера.

Между тем генетические аспекты полигенных форм дислипидемий продолжают активно изучаться. Благодаря многочисленным исследованиям последних лет появляются все новые терапевтические мишени в отношении профилактики и лечения дислипидемий и атеросклероза. В частности, в литературе рассматриваются такие новые мишени, как пропротеинконвертаза субтилизин / кексин типа 7 (PCSK7), альфа-1 цепь коллагена 1-го типа (COL1A1) и нейропилин-1 (NRP1) [63].

Говоря о дислипидемии, нельзя не упомянуть достижения фармакогенетики. Использование фармакогенетических тестов позволяет определить эффективность применения определенных лекарственных препаратов у конкретного индивида, а также спрогнозировать развитие нежелательных побочных эффектов с учетом генетической конституции пациента. При дислипидемии наиболее часто используются препараты группы статинов. Известен целый ряд полиморфизмов генов (*CYP2D6*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *GATM*, *SLCO1B1*, *ABCB1* и *ABCG1*), носители которых в ответ на применение лекарственных средств из группы статинов наиболее склонны к развитию миопатии (вплоть до рабдомиолиза) [64].

Один из ярких примеров из этой серии – полиморфизм гена *SLCO1B1*, регулирующего метаболизм статинов в печени. Вариант rs4363657 гена *SLCO1B1* при приеме высокодозной терапии статинами ассоциирован с существенно повышенным риском миопатии у пациентов. Так, у лиц, обладающих данным вариантом в гомозиготной форме, риск развития миопатии увеличивается в 16 раз [65]. Между тем, в зависимости от своего происхождения, таким генотипом обладают от 2 до 28% жителей мира.

Заключение

Таким образом, практически все патологии сердечно-сосудистой системы могут быть подразделены на три основные категории: хромосомные, моногенные или полигенные. Для каждой из форм характерны свои особенности диагностики, а также клинической манифестации, течения и прогноза.

В перспективе недалекого будущего применение функциональной геномики, комплексных технологий для идентификации основных патофизиологических путей на основе ДНК, РНК, белков или метаболитов должны позволить определить сущность ССЗ на гораздо более детальном уровне, чем это было возможно до сегодняшнего дня. Изучаются нутригеномные и нутригенетические вопросы персонализированного назначения диет, инициации терапии при высокой вероятности или дебюте полигенных сердечно-сосудистых заболеваний в рамках их своевременной профилактики. С учетом развития генетических знаний продолжается поиск возможного индивидуализированного подхода к диагностике и лечению каждого пациента. Поэтому, согласно Европейским рекомендациям, в ведении пациентов кардиологического профиля важен мультидисциплинарный подход с тесной кооперацией кардиолога и клинического генетика.

Актуальными остаются проблемы внедрения интенсивно развивающихся генетических технологий и медико-генетического консультирования в практику врачей-кардиологов, уместного, а также рационального использования и интерпретации генетических тестов. Для внедрения современных инструментов геномики в клиническую практику разрабатываются стандарты интерпретации результатов генетического тестирования пациентов и проведения семейного скрининга. Используют многомерные базы данных генетических исследований, собранные из различных популяций здоровых и больных субъектов, чтобы систематизировать сложные причинно-следственные механизмы полигенных заболеваний сердечно-сосудистой системы. В перспективе ожидается найти более эффективные терапевтические мишени и биомаркеры, которые позволят более точно профилировать, диагностировать и подбирать терапию при кардиоваскулярной патологии как у взрослых, так и у детей.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Литература / References

1. Leon-Mimila P, Wang J, Huertas-Vazquez A. Relevance of Multi-Omics Studies in Cardiovascular Diseases. *Front Cardiovasc Med*. 2019 Jul 17;6:91. DOI: 10.3389/fcvm.2019.00091
2. Pereira NL, Rihal CS, So DYF, Rosenberg Y, Lennon RJ, Mathew V, et al. Clopidogrel Pharmacogenetics. *Circ Cardiovasc Interv*. 2019 Apr;12(4):e007811. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.007811
3. Ågesen FN, Weeke PE, Tfelt-Hansen P, Tfelt-Hansen J; for ESCAPE-NET. Pharmacokinetic variability of beta-adrenergic blocking agents used in cardiology. *Pharmacol Res Perspect*. 2019 Jul 12;7(4):e00496. DOI: 10.1002/prp2.496
4. Johnson JA, Caudle KE, Gong L, Whirl-Carrillo M, Stein CM, Scott SA, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for

Pharmacogenetics-Guided Warfarin Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther*. 2017 Sep;102(3):397-404. DOI: 10.1002/cpt.668

5. Benjamin EJ, Rice KM, Arking DE, Pfeuffer A, van Noord C, Smith AV, et al. Variants in *ZFX3* are associated with atrial fibrillation in individuals of European ancestry. *Nat Genet*. 2009 Aug;41(8):879-81. DOI: 10.1038/ng.416
6. Nikpay M, Goel A, Won HH, Hall LM, Willenborg C, Kanoni S, et al. A comprehensive 1,000 Genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease. *Nat Genet*. 2015 Oct;47(10):1121-1130. DOI: 10.1038/ng.3396
7. De Backer J, Bondue A, Budts W, Evangelista A, Gallego P, Jondeau G, et al. Genetic counselling and testing in adults with congenital heart disease: A consensus document of the ESC Working Group of Grown-Up Congenital Heart Disease, the ESC Working Group on Aorta and Peripheral Vascular Disease and the European Society of Human Genetics. *Eur J Prev Cardiol*. 2020 Sep;27(13):1423-1435. DOI: 10.1177/2047487319854552
8. Козлова СИ, Демикова НС. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование: атлас-справочник: учебное пособие для студентов медицинских вузов и последипломного образования. 3-е изд., перераб. и доп. Товарищество научных изданий КМК: Авторская академия, 2007. / Kozlova SI, Demikova NS. Nasledstvennyye sindromy i mediko-geneticheskoe konsultirovanie: atlas-spravochnik: uchebnoe posobie dlya studentov meditsinskikh vuzov i poslediplomnogo obrazovaniya. 3-e izd., pererab. i dop. Tovarishchestvo nauchnykh izdaniy KMK: Avtorskaya akademiya, 2007. (In Russian).
9. Benhaourech S, Drighil A, Hammiri AE. Congenital heart disease and Down syndrome: various aspects of a confirmed association. *Cardiovasc J Afr*. 2016 Sep/Oct;27(5):287-290. DOI: 10.5830/CVJA-2016-019
10. Lagan N, Huggard D, Mc Grane F, Leahy TR, Franklin O, Roche E, et al. Multiorgan involvement and management in children with Down syndrome. *Acta Paediatr*. 2020 Jun;109(6):1096-1111. DOI: 10.1111/apa.15153
11. Peterson JK, Kochilas LK, Catton KG, Moller JH, Setty SP. Long-Term Outcomes of Children With Trisomy 13 and 18 After Congenital Heart Disease Interventions. *Ann Thorac Surg*. 2017 Jun;103(6):1941-1949. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2017.02.068
12. Cereda A, Carey JC. The trisomy 18 syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2012 Oct 23;7:81. DOI: 10.1186/1750-1172-7-81
13. Hoffman J. *Essential Cardiology: Principles and Practice*. Totowa, NJ: Humana Press. 2005.
14. Gillentine MA, Lupo PJ, Stankiewicz P, Schaaf CP. An estimation of the prevalence of genomic disorders using chromosomal microarray data. *J Hum Genet*. 2018 Jul;63(7):795-801. DOI: 10.1038/s10038-018-0451-x
15. Karbarz M. Consequences of 22q11.2 Microdeletion on the Genome, Individual and Population Levels. *Genes (Basel)*. 2020 Aug 22;11(9):977. DOI: 10.3390/genes11090977
16. Shprintzen RJ. Velo-cardio-facial syndrome: 30 Years of study. *Dev Disabil Res Rev*. 2008;14(1):3-10. DOI: 10.1002/ddrr.2
17. Meretoja P, Silander K, Kalimo H, Aula P, Meretoja A, Savontaus ML. Epidemiology of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP) in south western Finland. *Neuromuscul Disord*. 1997 Dec;7(8):529-32. DOI: 10.1016/s0960-8966(97)00100-4
18. Oiglane-Shlik E, Talvik T, Zordania R, Pöder H, Kahre T, Raukas E, et al. Prevalence of Angelman syndrome and Prader-Willi syndrome in Estonian children: sister syndromes not equally represented. *Am J Med Genet A*. 2006 Sep 15;140(18):1936-43. DOI: 10.1002/ajmg.a.31423
19. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, Carter NP, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet*. 2010 May 14;86(5):749-64. DOI: 10.1016/j.ajhg.2010.04.006

20. Strømme P, Bjørnstad PG, Ramstad K. Prevalence estimation of Williams syndrome. *J Child Neurol.* 2002 Apr;17(4):269-71. DOI: 10.1177/088307380201700406
21. Greenberg F, Guzzetta V, Montes de Oca-Luna R, Magenis RE, Smith AC, Richter SF, et al. Molecular analysis of the Smith–Magenis syndrome: a possible contiguous-gene syndrome associated with del(17)(p11.2). *Am J Hum Genet.* 1991 Dec;49(6):1207-18.
22. Филиппова ТВ, Литвинова ММ, Нуралиева СЗ, Хавкин АИ, Шумихина МВ. Медуллярный нефрокальциноз у ребенка с синдромом Вильямса: диагностика, лечение и профилактика осложнений. Вопросы детской диетологии. 2021;19(4):90-97. / Filippova TV, Litvinova MM, Nuralieva SZ, Khavkin AI, Shumikhina MV. Medullary nephrocalcinosis in children with Williams syndrome: diagnosis, treatment, and prevention of complications. *Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition).* 2021;19(4):90-97. DOI: 10.20953/1727-5784-2021-4-90-97 (In Russian).
23. van Bon BW, Mefford HC, Menten B, Koolen DA, Sharp AJ, Nillesen WM, et al. Further delineation of the 15q13 microdeletion and duplication syndromes: a clinical spectrum varying from non-pathogenic to a severe outcome. *J Med Genet.* 2009 Aug;46(8):511-23. DOI: 10.1136/jmg.2008.063412
24. Giudicessi JR, Kullo IJ, Ackerman MJ. Precision Cardiovascular Medicine: State of Genetic Testing. *Mayo Clin Proc.* 2017 Apr;92(4):642-662. DOI: 10.1016/j.mayocp.2017.01.015
25. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J.* 2010 Dec;31(23):2915-57. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq249
26. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, Budts W, Chessa M, Diller GP, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J.* 2021 Feb 11;42(6):563-645. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa554
27. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2016 Jan 1;37(1):67-119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317
28. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016 Jul 14;37(27):2129-2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
29. Charron P, Arad M, Arbustini E, Basso C, Bilinska Z, Elliott P, 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 Nov;31(22):2715-26. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq271
30. Zou YB, Hui RT, Song L. The era of clinical application of gene diagnosis in cardiovascular diseases is coming. *Chronic Dis Transl Med.* 2020 Jan 17;5(4):214-220. DOI: 10.1016/j.cdtm.2019.12.005
31. Golbus JR, Puckelwartz MJ, Fahrenbach JP, Dellefave-Castillo LM, Wolfgeher D, McNally EM. Population-based variation in cardiomyopathy genes. *Circ Cardiovasc Genet.* 2012 Aug 1;5(4):391-9. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.112.962928
32. Teekakirikul P, Kelly MA, Rehm HL, Lakdawala NK, Funke BH. Inherited cardiomyopathies: molecular genetics and clinical genetic testing in the postgenomic era. *J Mol Diagn.* 2013 Mar;15(2):158-70. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2012.09.002
33. Authors/Task Force members, Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, 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 Oct 14;35(39):2733-79. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu284
34. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2011 Dec 13;124(24):e783-831. DOI: 10.1161/CIR.0b013e318223e2bd
35. Лебедев ВВ, Кожевникова ОВ, Логачева ОС, Ахмедова ЭЭ, Филимонова ИК, Басаргина ЕН, и др. Коморбидность нарушений сна на примере детей с кардиомиопатиями. Вопросы практической педиатрии. 2020; 15(5): 24–33. / Lebedev VV, Kozhevnikova OV, Logacheva OS, Akhmedova EE., Filimonova IK, Basargina EN, et al. Comorbidity of sleep disorders in children with cardiomyopathies. *Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics).* 2020; 15(5): 24–33. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-5-24-33 (In Russian).
36. Offerhaus JA, Bezzina CR, Wilde AAM. Epidemiology of inherited arrhythmias. *Nat Rev Cardiol.* 2020 Apr;17(4):205-215. DOI: 10.1038/s41569-019-0266-2
37. Dherange P, Lang J, Qian P, Oberfeld B, Sauer WH, Koplan B, et al. Arrhythmias and COVID-19: A Review. *JACC Clin Electrophysiol.* 2020 Sep;6(9):1193-1204. DOI: 10.1016/j.jacep.2020.08.002
38. Roselli C, Rienstra M, Ellinor PT. Genetics of Atrial Fibrillation in 2020: GWAS, Genome Sequencing, Polygenic Risk, and Beyond. *Circ Res.* 2020 Jun 19;127(1):21-33. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316575
39. Schwartz PJ, Ackerman MJ, Antzelevitch C, Bezzina CR, Borggrefe M, Cuneo BF, et al. Inherited cardiac arrhythmias. *Nat Rev Dis Primers.* 2020 Jul 16;6(1):58. DOI: 10.1038/s41572-020-0188-7
40. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, Bloise R, Ronchetti E, Grillo M, et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med.* 2003 May 8;348(19):1866-74. DOI: 10.1056/NEJMoa022147
41. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020 Jan 1;41(1):111-188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455
42. Rosenson RS, Hegele RA, Fazio S, Cannon CP. The Evolving Future of PCSK9 Inhibitors. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Jul 17;72(3):314-329. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.04.054
43. Sánchez-Hernández RM, Prieto-Matos P, Civeira F, Lafuente EE, Vargas MF, Real JT, et al. Autosomal recessive hypercholesterolemia in Spain. *Atherosclerosis.* 2018 Feb;269:1-5. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.12.006
44. Patni N, Ahmad Z, Wilson DP. Genetics and Dyslipidemia. 2020 Feb 11. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hershman JM, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, Morley JE, New M, Purnell J, Sahay R, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trencle DL, Wilson DP, editors. *Endotext [Internet].* South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. 2000.
45. Laufs U, Parhofer KG, Ginsberg HN, Hegele RA. Clinical review on triglycerides. *Eur Heart J.* 2020 Jan 1;41(1):99-109c. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz785
46. Ma H, Marti-Gutierrez N, Park SW, Wu J, Lee Y, Suzuki K, et al. Correction of a pathogenic gene mutation in human embryos. *Nature.* 2017 Aug 24;548(7668):413-419. DOI: 10.1038/nature23305
47. Kathiresan S. Verve therapeutics presents new data in non-human primates validating gene editing as a treatment approach for coronary heart disease at the ISSCR 2020 Virtual Annual Meeting. Online pres.
48. Xu H, Xiang M, Qin Y, Cheng H, Chen D, Fu Q, et al. Tbx5 inhibits hedgehog signaling in determination of digit identity. *Hum Mol Genet.* 2020 Jun 3;29(9):1405-1416. DOI: 10.1093/hmg/ddz185
49. Steimle JD, Moskowitz IP. TBX5: A Key Regulator of Heart Development. *Curr Top Dev Biol.* 2017;122:195-221. DOI: 10.1016/bs.ctdb.2016.08.008

50. Tsamis A, Krawiec JT, Vorp DA. Elastin and collagen fibre microstructure of the human aorta in ageing and disease: a review. *J R Soc Interface*. 2013 Mar 27; 10(83):20121004. DOI: 10.1098/rsif.2012.1004
51. Goldmuntz E, Geiger E, Benson DW. NKX2.5 mutations in patients with tetralogy of fallot. *Circulation*. 2001 Nov 20;104(21):2565-8. DOI: 10.1161/hc4601.098427
52. Smith JA, Ware EB, Middha P, Beacher L, Kardias SL. Current Applications of Genetic Risk Scores to Cardiovascular Outcomes and Subclinical Phenotypes. *Curr Epidemiol Rep*. 2015;2(3):180-190. DOI: 10.1007/s40471-015-0046-4
53. Золкин ВН, Тищенко ИС. Антикоагулянтная терапия в лечении острых тромбозов глубоких и поверхностных вен нижних конечностей. Трудный пациент. 2007;5(15-16):11-15. / Zolkin VN, Tishchenko IS. Antikoagulyantnaya terapiya v lechenii ostrykh trombozov glubokikh i poverkhnostnykh ven nizhnikh konechnostei. *Difficult Patient*. 2007;5(15-16):11-15. (In Russian).
54. Dautaj A, Krsi G, Bushati V, Precone V, Gheza M, Fioretti F, et al. Hereditary thrombophilia. *Acta Biomed*. 2019 Sep 30;90(10-S):44-46. DOI: 10.23750/abm.v90i10-S.8758
55. Баранов ВС, Готов АС, Иващенко ТЭ, Готов ОС, Келембет НА, Останкова ЮВ, Асеев МВ, и др. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины. Под ред. Баранова ВС. Издательство Н-Л, 2009. / Baranov VS, Gotov AS, Ivashchenko TE, Glotov OS, Kelembet NA, Ostankova YuV, Aseev MV, i dr. *Geneticheskii pasport – osnova individual'noi i prediktivnoi meditsiny*. Pod red. Baranova VS. Izdatel'stvo N-L, 2009. (In Russian).
56. Peersckhe EIB, Lopez JA; Loscalzo J, Schafer AI, editors. Platelet membranes and receptors. *Thrombosis and Hemorrhage*. 2nd ed. Williams & Wilkins; Baltimore. 1998.
57. Rossi GP, Ceolotto G, Caroccia B, Lenzini L. Genetic screening in arterial hypertension. *Nat Rev Endocrinol*. 2017 May;13(5):289-298. DOI: 10.1038/nrendo.2016.196
58. O'Donnell CJ, Lindpaintner K, Larson MG, Rao VS, Ordovas JM, Schaefer EJ, et al. Evidence for association and genetic linkage of the angiotensin-converting enzyme locus with hypertension and blood pressure in men but not women in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998 May 12;97(18):1766-72. DOI: 10.1161/01.cir.97.18.1766
59. Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotevlev YV, Lifton RP, Williams CS, Charru A, et al. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. *Cell*. 1992 Oct 2;71(1):169-80. DOI: 10.1016/0092-8674(92)90275-h
60. Ward K, Hata A, Jeunemaitre X, Helin C, Nelson L, Namikawa C, et al. A molecular variant of angiotensinogen associated with preeclampsia. *Nat Genet*. 1993 May;4(1):59-61. DOI: 10.1038/ng0593-59
61. Katsuya T, Koike G, Yee TW, Sharpe N, Jackson R, Norton R, et al. Association of angiotensinogen gene T235 variant with increased risk of coronary heart disease. *Lancet*. 1995 Jun 24;345(8965):1600-3. DOI: 10.1016/s0140-6736(95)90115-9
62. Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature*. 2007 Jun 7;447(7145):661-78. DOI: 10.1038/nature05911
63. Benincasa G, de Candia P, Costa D, Faenza M, Mansueto G, Ambrosio G, et al. Network Medicine Approach in Prevention and Personalized Treatment of Dyslipidemias. *Lipids*. 2021 May;56(3):259-268. DOI: 10.1002/lipd.12290
64. Vrablik M, Zlatohlavek L, Stulc T, Adamkova V, Prusikova M, Schwarzova L, et al. Statin-associated myopathy: from genetic predisposition to clinical management. *Physiol Res*. 2014;63(Suppl 3):S327-34. DOI: 10.33549/physiolres.932865
65. Brunham LR, Lansberg PJ, Zhang L, Miao F, Carter C, Hovingh GK, et al. Differential effect of the rs4149056 variant in *SLCO1B1* on myopathy associated with simvastatin and atorvastatin. *Pharmacogenomics J*. 2012 Jun;12(3):233-7. DOI: 10.1038/tpj.2010.92

Информация о соавторах:

Долгова Екатерина Викторовна, кандидат медицинских наук, кардиолог Центра комплексной диагностики Московского клинического научно-практического центра имени А.С.Логина Департамента здравоохранения г.Москвы
ORCID: 0000-0003-4550-0300

Бодунова Наталья Александровна, кандидат медицинских наук, руководитель центра персонализированной медицины Московского клинического научно-практического центра им. А.С.Логина Департамента здравоохранения г. Москвы
ORCID: 0000-0002-3119-7673

Литвинова Мария Михайловна, кандидат медицинских наук, доцент, заместитель заведующего кафедрой по научной работе кафедры медицинской генетики Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет), врач-генетик Центра персонализированной медицины Московского клинического научно-практического центра им. А.С.Логина Департамента здравоохранения г. Москвы
ORCID: 0000-0002-1863-3768

Information about co-authors:

Ekaterina V. Dolgova, MD, PhD, cardiologist of the Center for Complex Diagnostics of the Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center of the Moscow Healthcare Department
ORCID: 0000-0003-4550-0300

Natalia A. Bodunova, MD, PhD, head of the Center for Personalized Medicine, Loginov Moscow Clinical Scientific Center of Moscow Healthcare Department
ORCID: 0000-0002-3119-7673

Maria M. Litvinova, MD, PhD, associate professor, department of medical genetics, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); geneticist at the center for personalized medicine, Loginov Moscow Clinical Scientific Center of Moscow Healthcare Department
ORCID: 0000-0002-1863-3768

Издательство «Династия» выпускает научно-практический журнал «Вопросы урологии и андрологии»

Главный редактор

академик РАН, профессор П.В.Глыбочко
ректор Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова

Заместитель главного редактора

к.м.н. Д.В.Бутнaru
заместитель директора Института урологии и репродуктивного здоровья человека
Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова

Журнал выпускается с 2012 года и предназначен для урологов, нефрологов, андрологов, онкологов, хирургов, акушеров-гинекологов и врачей смежных специальностей. Редакционный совет журнала широко представлен российскими и зарубежными специалистами из ведущих урологических клиник. Журнал освещает новейшие достижения отечественной и зарубежной медицины в области урологии, нефрологии, андрологии и ряда смежных дисциплин. В журнале публикуются результаты оригинальных исследований по различной тематике, включая специально созданные рубрики по эндоскопической урологии, онкоурологии, женской урологии и пр.; обсуждаются дискуссионные вопросы в разделе «За и против»; выделены секции «Колонка для резидентов» и «Взгляд патоморфолога». Наряду с этим, в журнале представлены обзоры литературы по актуальным вопросам урологии, отчеты о наиболее важных научных конгрессах и конференциях, комментарии специалистов в отношении существующих клинических руководств и рекомендаций различных урологических ассоциаций и организаций.

Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК.

Журнал индексируется в Ulrich's Periodicals Directory и в Российском индексе научного цитирования.

Адрес: 119019, Москва, Г-19, а/я 229, Издательство «Династия», тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: red@phdynasty.ru

По вопросам подписки обращаться: тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: podpiska@phdynasty.ru

Отдел рекламы: тел.: (495) 517-7055, тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: reklama@phdynasty.ru



www.phdynasty.ru

