

РУКОВОДСТВО ПО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЮ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ*

Рекомендации Европейского кардиологического и других научных обществ по предупреждению сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике, версия IV.
Глава 15. Наследственные факторы

European guidelines on cardiovascular disease prevention
in clinical practice: executive summary.

Fourth joint task force of the European society of cardiology
and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice.

Chapter 15. Genetic factors.

Значение наследственности в раннем развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) хорошо известно практикующим врачам. В Рекомендациях Европейских научных обществ, версия IV значительное внимание уделено наследственным факторам, способствующим развитию и прогрессированию ССЗ. Предлагаем Вашему вниманию перевод главы, посвященной рассмотрению наследственной предрасположенности к развитию сердечно-сосудистых заболеваний (с сокращениями).

Существуют три источника получения информации о наследственной предрасположенности пациента к сердечно-сосудистым заболеваниям:

- семейный анамнез
- особенности фенотипа
- особенности генотипа

Информация, полученная любым из названных способов может быть полезна для идентификации пациентов с высоким наследственным риском развития ИБС. Такие пациенты должны быть подвергнуты более раннему или более агрессивному терапевтическому вмешательству для снижения модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Сочетанная информация о фенотипе и генотипе особенно важна при выборе терапии.

Семейный анамнез

Важность семейного анамнеза как фактора риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) определена в не-

скольких исследованиях. Семейный анамнез также включен в качестве ФР в некоторых системах для расчета риска ССЗ, например, PROCAM.

Величина риска, ассоциированного с ранним развитием ИБС в семье (обычно определяется при наличии ССЗ или ИБС у родственников 1 степени родства: мужчин < 55 лет, женщин < 65 лет) является независимым от классических фактором риска ИБС, включая уровень холестерина (ХС), гипертонию, массу тела и др. Хотя в некоторых исследованиях обнаружено, что риск выше при условии наличия ИБС у родственников пробанда по женской линии, не все исследования это подтверждают.

Риск ИБС у пробанда увеличивается при условии:

- ИБС выявлена у родственника 1 степени родства,
- ИБС выявлена у нескольких родственников,
- ИБС выявлена у молодых родственников.

Рекомендации. Скрининг ФР должен быть проведен у родственников любого пациента при развитии ИБС в возрасте у мужчин < 55 лет, женщин < 65 лет. Семейный анамнез раннего развития ИБС должен быть принят во внимание

* Перевод и редакция проф. Твороговой М.Г.

при оценке риска развития ИБС у здорового индивидуума, включая детальную беседу о заболеваниях родителей. Членам семей, в которых выявлено накопление ИБС, должны быть предложены советы об изменении стиля жизни или, если необходимо, медикаментозное воздействие на модифицируемые ФР.

Фенотип

Известно, что патофизиология ССЗ характеризуется комбинацией острых проявлений (разрыв атеросклеротической бляшки, тромбоз, вазоконстрикция), развивающихся вследствие хронических процессов (дислипидемия, гипертония, дисфункция эндотелия, диабет, гипертрофия сердца и сосудов, атеросклероз). Исследования генетических детерминант, определяющих эти «фенотипы», имеет большое значение в клинике, каждый из фенотипов имеет собственные генетические или средовые детерминанты.

Для многих из этих факторов (фенотипов) установлена значительная часть генетической составляющей в определение уровня, обычно называемой «наследуемость» (heritability).

Для уровня апопротеинов и липидов наследуемость составляет 40–60%. Это означает, что примерно половина межиндивидуальной вариабельности названных показателей определяется генетически. Для некоторых предполагаемых ФР – интерлейкин 6 (IL6), фосфолипаза A₂ (PL A₂), внутриклеточные молекулы адгезии (ICAM) наследуемость значительно меньше, хотя имеются данные об умеренной и высокой наследуемости. Наиболее высокая наследуемость у ЛП (а) – > 90%. Поскольку мета-анализ показал, что уровень ЛП (а) в верхнем тертиле ассоциирован с увеличением риска ИБС в 1,6 раза, ген (а) назван самым мощным наследственным фактором ИБС.

Генотип

Мутации определенных генов могут быть в числе факторов, предрасполагающих к развитию ИБС. Функциональный полиморфизм гена достаточно обычен и, если он затрагивает регуляцию или кодирование участка генов, то может иметь нейтральные, полезные или вредные последствия. Генетический полиморфизм определяется как вариант последовательности, встречающийся с частотой более 1%, включая единичные полиморфизмы нуклеотидов, а также инсерцию или делецию. В целом уровень риска ИБС находится под влиянием как средовых, так и наследственных факторов.

В многочисленных исследованиях по изучению ФР ИБС рассмотрено большое количество «генов-кандидатов». Одна из проблем, отмечаемых при анализе таких исследований – выявленные гены, определяющие высокий

риск ИБС, часто ассоциированы с единичным полиморфизмом, соответственно, полученные данные не находят подтверждения в последующих исследованиях или при выполнении мета-анализа.

Применение мета-анализа для выявления статистической значимости влияния нескольких вариантов генов, кодирующий липидный обмен – апополипротеин (апо) E, апо В, липопротеидлипаза (ЛПЛ), белок, переносящий эфиры холестерина (БПЭХС), факторы свертывания – ингибитор активатора плазминогена1, гликопротеин ПбШа, фактор V и ферменты, влияющие на различные аспекты дисфункции эндотелия – эндотелиальная синтаза оксида азота (eNos), метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR), ангиотензин превращающий фермент (АПФ, ACE) позволило установить, что многие из названных генов ассоциированы со статистически значимым, однако весьма умеренным влиянием на риск ССЗ. Например, изоформы апо E, оказывающие значительное влияние на показатели липидного обмена, приводят к положительному и отрицательному влиянию на риск, определяя 5–8% риска ИБС в популяции.

Полиморфизм АПФ вероятно является наиболее активно изучаемым в исследованиях доклинических проявлений заболеваний с лиц с разными фенотипами, а также в ходе клинических исследований с заданной «конечной точкой». Полагают, что важность этого полиморфизма заключается в том, что он является модулятором ответа сердца при физических тренировках, процессе рестеноза после ангиопластики, восстановлении функции сердца после ИМ или у хирургических пациентов после застойной сердечной недостаточности, развитии диабетической ретинопатии или нефропатии.

При разных генотипах БПЭХС и алкогольдегидрогеназы меняется взаимосвязь между приемом алкоголя и уровнем ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Вариант аминокислотного состава белка MTHFR, вызывающий нестабильность фермента, влияет на связь между захватом фолата и уровнем гомоцистеина в крови. Наличие названных взаимосвязей необходимо проверить в крупных исследованиях по предупреждению ИБС посредством идентификации ответа пациентов с разными генотипами на вредные или напротив полезные (например, медикаменты) факторы.

ДНК-тесты

Доступные алгоритмы имеют очень низкую предсказательную роль. Добавление генетических маркеров к классическим факторам риска пока не представляется многообещающим для клинического использования. Хотя при индивидуальном подходе, при частой встречаемости определенных генотипов, их комбинации могут иметь значительную предсказательную силу, даже если влияние некоего генотипа на формирование риска умеренное.

Рекомендации. В настоящее время добавление ДНК-тестов к классическим ФР не позволяет существенно увеличить диагностическую значимость для лиц в общей популяции. В дальнейшем при понимании роли генетических детерминант в этиологии заболевания такие тесты могут быть полезны для выявления пациентов высокого риска и адаптации терапевтического вмешательства в соответствии с индивидуальным генотипом.

Фармакогенетика

Имеется большое количество данных о возможностях фармакогенетического тестирования для получения данных о генотипе пациента для передачи клиницисту, который будет индивидуально подбирать терапию с учетом наиболее эффективного лечения или предупреждения опасных побочных эффектов. Однако данных в отношении ССЗ накоплено мало. Обычный подход включает использование оценки действия лекарственного препарата у пациентов, не являющихся родственниками, с последующей оценкой различий ответа у лиц, имеющих разные генотипы «гена-кандидата», например, генов, кодирующих ферменты общего метаболизма, ферменты и рецепторы метаболизма липидов и др. В таких исследованиях изначально обнадеживающие результаты часто не подтверждаются в последующих более крупных исследованиях.

Тяжелые дислипидемии и ИБС

Известны многочисленные наследственные заболевания липидного обмена, при которых существенно увеличен риск раннего развития ИБС. Настоящий документ обращает внимание только на трех, наиболее распространенных.

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС)

Заболевание распространено с частотой 1÷500, но известны популяции, где частота встречаемости существенно выше – канадские французы, африканеры (буры, белые жители ЮАР), ливанцы. Заболевание характеризуется гиперхолестеринемией, обусловленной увеличением частиц липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в кровяном русле, наличием ксантом, ранним развитием ИБС и семейным анамнезом названных симптомов. Стенокардия, ИМ или смерть от ССЗ наступает мужчин в возрасте 30–50 лет, женщин – между 50 и 70 годами. Соответственно, курение, гипертония или другие ФР существенно увеличивают риск развития ИБС. Для диагностики СГХС предложены несколько алгоритмов, каждый из них весьма трудоемок и по чувствительности и специфичности существенно отличается от «золотого стандарта» – выявления соответствующей мутации. Предполагается, что именно

комбинация клинических, биохимических и молекулярных методов необходима для наилучшего применения в клинике.

СГХС присутствует у 5–10% пациентов при развитии ИБС в возрасте менее 55 лет. Поэтому чрезвычайно важным является раннее выявление таких больных для начала воздействия на ФР – диета, курение, стиль жизни. СГХС – аутосомно доминантное заболевание, обычно вызываемое мутацией гена ЛПНП-рецептора. В настоящее время известно более 700 мутаций, хотя спектр мутаций в одной популяции обычно ограничен.

Мутации еще 2 генов вызывают сходное заболевание. Примерно 3% пациентов с СГХС в Великобритании, Северной Европе и США имеют дефект гена апо В, лиганда рецептора ЛПНП. Это заболевание носит название наследственный дефект апо В (НДВ). Полагают, что клинические проявления НДВ мягче, чем у СГХС, однако при этом заболевании также уже в детстве отмечают гиперхолестеринемию и частое наличие ранних случаев ИБС. Еще один ген, вызывающий моногенную гиперхолестеринемию, называемый PCSK9, кодирует фермент-конвертазу рецептора ЛПНП (NARS-1) который, как предполагают, вовлечен в деградацию ЛПНП-рецептора в лизосомах. Мутация гена усиливает деградацию и таким образом снижает количество рецепторов к ЛПНП. Мутация найдена в нескольких независимых семьях.

Обнаружена также рецессивная форма гиперхолестеринемии, вызываемая дефектом белка-шаперона. Частота этой мутации неизвестна, но полагают, что она крайне редка.

Поскольку уровни ХС у пациентов с носителями гена СГХС и при его отсутствии частично перекрываются, генетическое тестирование может быть полезно для точного диагноза у членов таких семей. При использовании рутинных молекулярно-биологических методов возможно выявление мутаций указанных генов, но только в исследовательских лабораториях. Такие исследования доступны в большинстве европейских стран, однако каждая страна должна иметь собственную программу генетического тестирования, поскольку спектр мутаций широко варьирует в разных популяциях. Современные данные убедительно свидетельствуют, что ДНК-тесты для пациентов с гиперхолестеринемией в дополнение к определению ХС при скрининге четко определяют носителей дефектных генов. Мутацию находят только у 60–90% пациентов с клиническим диагнозом СГХС, что зависит как от используемых молекулярных методов для выявления мутаций, так и от критериев отбора пациентов.

Хотя пациенты, у которых мутация не выявлена, могут иметь моногенную гиперхолестеринемию, обусловленную неизвестной мутацией, возможно, что некоторые из них

имеют полигенную гиперхолестеринемию. Эти пациенты характеризуются менее выраженной гиперхолестеринемией, которая часто не проявляется в детстве, а только во взрослом возрасте, и следственно, они имеют меньший риск развития ССЗ, чем пациенты с СГХС.

Рекомендации. Вследствие высокого риска развития ССЗ, пациентам с СГХС должно быть предложено агрессивное лечение статинами в юном возрасте, предпочтительно в специализированной клинике. Обязательным для таких пациентов является следование советам по изменению стиля жизни. Необходимо наладить выявление родственников, носителей дефектного гена. Для оптимальной диагностики необходимо использование фенотипического и генотипического диагноза.

Семейная комбинированная гиперлипидемия (СКГЛ)

Это наиболее распространенная из тяжелых гиперлипидемий, встречается в популяциях с частотой 1÷100. Характер наследования точно не известен, не известен и ген, вызывающий это заболевание. В течение последних десятилетий в качестве генов-кандидатов на обеспечение данного заболевания, называли ген USF1 – контролер гомеостаза, экспрессии основных ферментов метаболизма липидов и глюкозы, также гены апо СIII, апо AV.

Рекомендации. Вследствие высокого риска развития ССЗ, пациенты должны подвергаться гиполипидемической терапии и советам по изменению стиля жизни. Клинический опыт отбора больных родственников очень ограничен, но он может быть весьма полезен.

Наследственный синдром дефицита ЛПВП

Поскольку обратная и независимая взаимосвязь между ХС ЛПВП и риском фатального и нефатального развития

ИБС подтверждена многочисленными клиническими и эпидемиологическими исследованиями, низкий уровень ХС ЛПВП, обычно определяемый как 35 мг/дл (0,9 ммоль/л) стал частью алгоритма, используемого для оценки риска ССЗ. Хотя наследственные дефекты, определяющие низкий уровень ХС ЛПВП, очень редки, они имеют большую клиническую значимость. Пациенты, у которых уровень ХС ЛПВП менее 5% в данной популяции, могут считаться носителями моногенного дефицита ЛПВП. Они включают дефекты генов AI, АТФ связывающего переносчика AI (ABCA1), и лецитин-холестерин ацилтрансферазы (ЛХАТ). Окончательный диагноз требует специальных биохимических тестов и демонстрации функционально-обусловленных мутаций для генов-кандидатов.

Рекомендации. После исключения вторичных случаев пациенты с низким уровнем ХС ЛПВП должны пройти врачебный осмотр для выявления клинических признаков определенных синдромов дефицита ХС ЛПВП. Должны быть начаты семейные исследования для демонстрации наследования признака. Поскольку в настоящее время не известны лекарственные препараты, позволяющие увеличить уровень ХС ЛПВП, для предупреждения ИБС должно следовать в направлении устранения дополнительных ФР.

Болезни свертывания

Наследственные моногенные заболевания встречаются очень редко. Однако выявлены более частые мутации генов фактора V (Лейдена) – R506Q и протромбина (G20210A), встречающиеся с частотой 2–3%. При использовании мета-анализа относительный риск развития ССЗ определен как 1,17 для гена фактора Лейдена и 1,31 – для гена протромбина.