

## Генетические исследования в кардиологии: прогнозирование риска неблагоприятных исходов и проблема персонализированного лечения

Д.А. Затейщиков, Л.О. Минушкина, О.С. Чумакова, М.А.Евдокимова, И.В. Зотова, Б.А. Сидоренко  
ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

При большинстве сердечно-сосудистых заболеваний обнаружена семейная предрасположенность. Это легло в основу обсуждения возможности применения данных генотипирования для прогнозирования их течения. В последние годы коллективом кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии проведена серия клинико-генетических исследований, которые выявили факторы, влияющие на прогноз течения ишемической болезни сердца и мерцательной аритмии, а также пути персонализации лечения этих больных.

Было обнаружено, что генетический полиморфизм белков связан с активностью эндотелия, факторами системы гемостаза и воспаления, уровнем фактора некроза опухоли и С-реактивного белка, с генетическим полиморфизмом участников липидтранспортной системы. Была создана модель предсказания исходов заболевания у больных, перенесших обострение ишемической болезни сердца, исследованы генетические закономерности в действии статинов при ишемической болезни сердца, при мерцательной аритмии, изучена роль генетических факторов в формировании тромбоза левого предсердия при мерцательной аритмии. Исследованы возможности персонализации назначения бета-адреноблокатора у больных с мерцательной аритмией с использованием фармакогенетической информации.

**Ключевые слова:** генетическая предрасположенность, сердечно-сосудистые заболевания.

A clear familial predisposition for cardio-vascular diseases has been noted by specialists. This tendency is regarded as an idea to use genotypic findings for prognosing outcomes of these diseases. Lately, the staff of the Chair of Therapy, Cardiology and Functional Diagnostics with the course of nephrology has performed series of clinical-genetic studies which have revealed factors influencing the prognosis in ischemic heart disease and in atrial fibrillation. The obtained results may also be used for developing a personified treatment in this group of patients.

It has been found out that the genetic protein polymorphism depends on endothelium activity, hemostasis and inflammation factors, level of tumour necrosis factor and C-reactive protein factor as well as on the genetic protein polymorphism of lipid-transport components. A model predicting outcomes in patients with the attack of ischemic heart disease was developed; genetic statin trends in the ischemic heart disease and in atrial fibrillation were studied; the role of genetic factors in thrombosis formation in the left atrium in atrial fibrillation was investigated as well. Possibilities of personified prescription of beta-adrenoblockator in patients with atrial fibrillation using pharmacogenetic information were also studied.

**Key words:** genetic predisposition, cardio-vascular diseases.

Семейная предрасположенность обнаружена при большинстве сердечно-сосудистых заболеваний. В связи с этим в последние несколько десятилетий широко обсуждается возможность применения данных генотипирования для прогнозирования их течения. Несмотря на колоссальный объем исследований и успешное окончание проекта «Геном человека», использование генетической информации (за исключением моногенных заболеваний) пока не имеет строгой доказательной базы и не рекомендовано для применения в рутинной клинической практике. Кроме того, постепенное накопление сведений дало толчок к пересмотру отношения к генетической информации. Работа кафедры заложила основу для принципиально нового подхода к этим данным.

В настоящей работе мы подводим промежуточные итоги клинико-генетических исследований, проведенных в последние годы коллективом кафедры терапии, кардиологии и функциональ-

ной диагностики с курсом нефрологии, касающихся прогнозирования течения ишемической болезни сердца и мерцательной аритмии, а также персонализации лечения больных этими заболеваниями.

### Прогнозирование течения ишемической болезни сердца

Успехи хирургического и медикаментозного лечения ИБС, необходимость персонализации терапии поставили вопрос прогнозирования течения болезни на новый уровень. Основой для разработки новых подходов стали результаты пилотного исследования генетических закономерностей формирования эндотелиальной дисфункции у больных с обострением ИБС.

В пилотное исследование вошло 146 больных, последовательно поступивших в стационар в период с января 1998 г. по июль 1999 г. в связи с развитием острого коронарного синдрома (ОКС) без

подъема *ST*, у которых изучали ассоциацию клинических и генетических параметров с отдаленными исходами ИБС. Использовали следующие критерии нестабильной стенокардии (НС): изменение течения стенокардии: развитие затяжного ангинозного приступа, появление болей в покое, увеличение класса стенокардии до III или IV функционального класса по Канадской классификации, увеличение частоты или интенсивности приступов, впервые возникшая стенокардия в течение 2 мес после первого приступа, мелкоочаговый инфаркт миокарда (ИМ), постинфарктная стенокардия (24 ч – 21 день после крупноочагового инфаркта миокарда) – в сочетании с изменениями конечной части желудочкового комплекса ЭКГ вне приступов стенокардии без признаков острого ИМ. Период наблюдения составил 2 года. Наличие конечных точек на 730-й день устанавливалось на основании телефонного контакта или амбулаторного приема. Причина смерти устанавливалась на основании данных патологоанатомического исследования. Конечными точками считали развитие крупноочагового ИМ, нарушения мозгового кровообращения (НМК), наступление смерти. ИМ диагностировали на основании критериев ВОЗ. Причину смерти устанавливали на основании патологоанатомического исследования или другой медицинской документации. «Коронарными конечными точками» считали развитие нефатального ИМ и смерть от ИМ и острой коронарной недостаточности.

#### Генетический полиморфизм факторов, связанных с активностью эндотелия

Нами обнаружено, что генетический полиморфизм белков, участвующих в регуляции сосудистого тонуса (рецептора ангиотензина II типа 1 и NO-синтетазы типа 3), ассоциирован не только с различиями в реактивности сосудистого русла, но и с разным уровнем протромботических изменений, ассоциированных с работой эндотелия [1]. Было показано, что риск развития неблагоприятных исходов в течение 10 и 30 дней выше у больных нестабильной стенокардией, генотип которых содержит аллель *Pst*-гена *ACE*. Аллель *C* гена *AT2R1* связан с более частым развитием конечных точек в течение 30 дней у мужчин. Увеличение риска развития неблагоприятных исходов нестабильной стенокардии наблюдается при одновременном наличии в генотипе аллеля *Asp* и *4b/4b* гена *NOS3* (полиморфизм в экзоне 7 и интроне 4 соответственно), аллеля *C* гена *AT2R1*, аллелей *D* и *Pst*-гена *ACE* [1].

При двухлетнем наблюдении, протестировав значительное число генов-кандидатов, кодирующих белки системы гемостаза, мы обнаружили, что независимыми предикторами неблагоприятного прогноза больных с нестабильной стенокар-

дией, кроме сахарного диабета 2-го типа, изменений сегмента *ST* на ЭКГ в период обострения ИБС, является наличие в генотипе аллеля *A* полиморфного маркера *G-455A* гена бета-цепи фибриногена и генотип *CC* полиморфного маркера *C1654T* гена протеина *C*. При этом наличие генотипа *CC* гена протеина *C* более чем в 3 раза увеличивало вероятность неблагоприятного исхода. Из компонентов липидтранспортной системы крови с течением ИБС после ее обострения оказался ассоциирован генотип *II* полиморфного маркера *ID* гена аполипопротеина *B* [2], увеличивающий риск неблагоприятных коронарных исходов в 2,5 раза [3].

Данные пилотного исследования дали нам возможность спланировать и провести многоцентровое исследование, в которое вошли клиники Москвы, Санкт-Петербурга, Ростова-на-Дону, Перми, Ставрополя, Челябинска и Казани.

Всего обследовано 1193 больных. У больных с неблагоприятным и благоприятным исходом с одинаковой частотой в анамнезе отмечались артериальная гипертония, сахарный диабет, атеросклероз периферических артерий, вмешательства на коронарных артериях. Не выявлено значимых различий по полу, курению, скорости клубочковой фильтрации (СКФ), индексу Кетле. Больные с неблагоприятным исходом были старше, чем больные с благоприятным исходом (средний возраст соответственно  $63,0 \pm 12,75$  и  $60,5 \pm 11,05$  года,  $p < 0,001$ ). У этих пациентов в большем числе случаев ИБС была диагностирована до настоящего ее обострения (76,3 и 63,3%,  $p < 0,001$ ), чаще отмечался ИМ в анамнезе (46,1 и 25,4%,  $p < 0,001$ ), инсульт (11,2 и 8%,  $p = 0,046$ ), СН (63,1 и 50,4%,  $p < 0,001$ ). При поступлении ПБЛНПГ чаще отмечалась у пациентов с неблагоприятным исходом (5,1 и 2,6%,  $p = 0,023$ ), элевация *ST* с одинаковой частотой отмечалась у больных с неблагоприятным и благоприятным исходом, также не отмечалось различий в повышении кардиоспецифических маркеров между больными с различными исходами.

На 10-е сутки от момента обострения ИБС больным проводили эхокардиографическое исследование, забор крови для биохимического анализа. Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) не отличалась у больных с неблагоприятным и благоприятным исходом. У пациентов с неблагоприятным исходом регистрировались более высокие уровни креатинина сыворотки ( $114,0 \pm 35,85$  и  $103,0 \pm 22,94$ ,  $p = 0,005$ ). С учетом изменений на ЭКГ и степени повышения КФК-МВ больным был поставлен диагноз ИМ с подъемом *ST*, ИМ без подъема *ST* или НС, частота типов ОКС не различалась между группами [4].

Часть закономерностей, обнаруженных в пилотном исследовании, подтвердилась, кроме того, были

получены новые принципиальные результаты. Так, при анализе закономерностей ассоциации генетических особенностей фибриногена было обнаружено, что вклад этого фактора в развитие неблагоприятных исходов различается в зависимости от пола больного.

### Генетический полиморфизм факторов системы гемостаза

У больных с наличием в генотипе гена протеина С – ключевого игрока системы тромбомодулина, главного механизма, защищающего микрососуды от тромбоза (полиморфный маркер *C1654T*), аллеля Т за период наблюдения неблагоприятный исход наблюдался чаще, чем у гомозиготных носителей аллеля С. Время дожития до конечной точки составило  $2,19 \pm 0,056$  г против  $2,46 \pm 0,74$  года (Log Rank  $\chi^2=7,058$ ,  $p=0,008$ ).

Генотип АА полиморфного маркера *A(455)G* гена фибриногена ассоциировался с лучшей выживаемостью у мужчин (ОШ=1,922, 95% CI 1,097–3,367,  $p=0,012$ ), но не у женщин (ОШ=0,721, 95% CI 0,429–1,212,  $p=нд$ ). Не выявлено ассоциации полиморфного маркера *A(455)G* гена фибриногена с неблагоприятными исходами у курильщиков (ОШ=1,213, 95% CI 0,936–1,573,  $p=нд$ ).

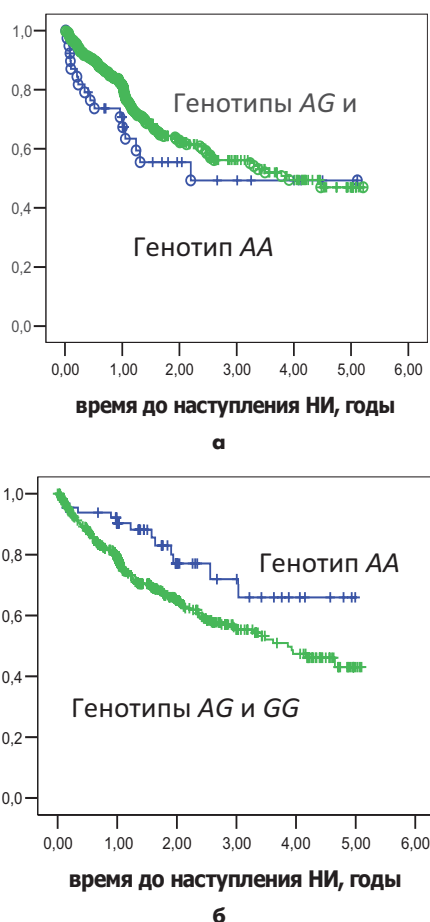


Рис. 1. Различия в сроках наступления неблагоприятного исхода (НИ) у женщин (а) и мужчин (б) в зависимости от генотипа полиморфного маркера *A(455)G* гена фибриногена (график Каплана–Майера).

При этом время до наступления неблагоприятного исхода у мужчин – носителей АА генотипа составило  $3,871 \pm 0,270$  года, что достоверно больше, чем у мужчин – носителей АГ и GG генотипов, –  $3,204 \pm 0,105$  года ( $p=0,020$ ). У женщин – носительниц генотипа АА – время до наступления неблагоприятного исхода составило  $2,916 \pm 0,407$  года, что оказалось меньше по сравнению с таковым у носительниц АГ и GG генотипов –  $3,291 \pm 0,128$  года (различия недостоверны). Иначе говоря (рис. 1), носительство генотипа АА у мужчин играет протективную роль и приводит к достоверному увеличению срока дожития до наступления неблагоприятного исхода, у женщин, напротив, носительство генотипа АА ассоциировано с меньшим сроком дожития до неблагоприятного исхода [5].

### Генетический полиморфизм факторов воспаления

Исследования показали, что участники процесса воспаления, такие как молекулы клеточной адгезии, цитокины, хемокины и белки острой фазы: фибриноген, сывороточный амилоид–А и С-реактивный белок (СРБ) – обладают прогностической ценностью в отношении развития сердечно-сосудистых событий независимо от традиционных факторов риска [6].

Уровень фактора некроза опухоли (ФНО) в плазме крови повышен у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), что теоретически может увеличивать риск неблагоприятных исходов. Обнаружено, что у носителей аллеля А маркера *G(-308)A* гена *TNF* выше уровень транскрипции гена. Нами обнаружена выраженная ас-

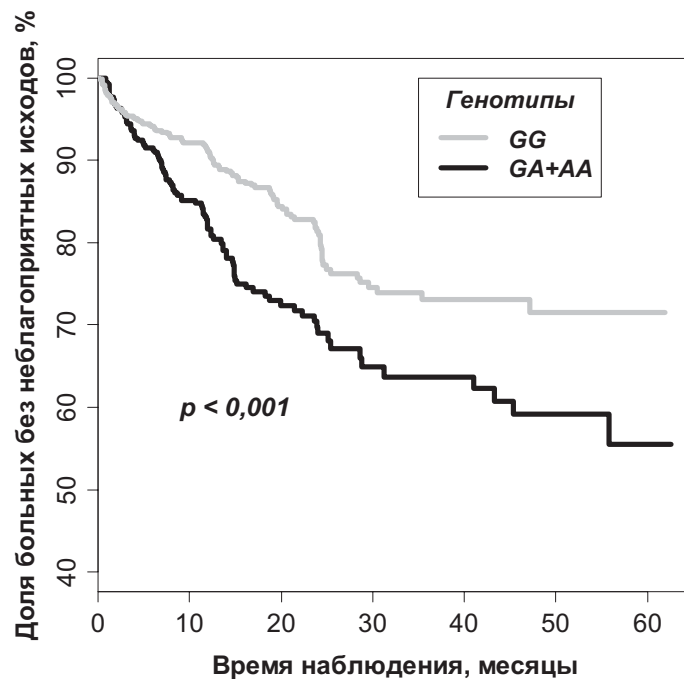


Рис. 2. Доля неблагоприятных исходов у носителей генотипов GG и GA+AA полиморфного маркера *G(-308)A* гена *TNF* в зависимости от времени, прошедшего после ОКС (график Каплана–Майера).

социация полиморфизма фактора некроза опухоли (рис. 2). У носителей генотипов *GA* и *AA* по сравнению с носителями генотипа *GG* чаще наблюдался неблагоприятный исход. Время дожития до конечной точки у носителей генотипов *GA* и *AA* составило 43,30 мес (95% CI 40,04–46,56) против 49,6 мес (95% CI 47,38–51,82) у носителей генотипа *GG* ( $\chi^2 = 15,4$ ;  $p < 0,001$ ) [7].

**Повышение уровня С-реактивного белка (СРБ)** достоверно связано с риском развития ССЗ. Значимость этого параметра в прогнозе течения заболевания не уступает более традиционным факторам риска (повышение уровней общего холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеина А, гомоцистеина и др.), а в ряде случаев превосходит их. Уровень СРБ повышается прямо пропорционально тяжести коронарного стеноза, а риск ИМ в свою очередь повышается при увеличении уровня СРБ [6].

С-реактивный протеин – весьма полиморфный белок, в связи с чем нами изучены частоты генотипов полиморфных маркеров *G2667C*, *G3014A*, *C3872T*, *A5237G* этого гена. Только у носителей аллеля *G* полиморфного маркера *A5237G* неблагоприятный исход наблюдался достоверно чаще, чем у носителей генотипа *AA*. Время дожития до конечной точки у носителей генотипов *GA* и *GG* составило 45,7 мес (95% CI 42,71–48,68) против 49,8 мес (95% CI 47,44–52,15) у носителей генотипа *AA* ( $\chi^2 = 4,0$ ;  $p = 0,046$ ). В случае полиморфных маркеров *G2667C*, *G3014A*, *C3872T* у больных – носителей разных генотипов – частоты развития неблагоприятного исхода значимо не отличались. В то же время нами была выявлена тенденция: носительство редких аллелей других полиморфных маркеров гена *CRP* увеличивает частоту неблагоприятных исходов. Поэтому для обнаружения совместного влияния полиморфных маркеров гена *CRP* была выделена группа больных – носителей редких аллелей полиморфных маркеров *G3014A*, *C3872T*, *A5237G* (комбинация генотипов *AG* и *AA* маркера *G3014A*, генотипов *TC* и *TT* маркера *C3872T* и генотипов *AG* и *GG* маркера *A5237G*), представленная 41 человеком. Время дожития до конечной точки у пациентов из группы носителей редких аллелей полиморфных маркеров *G3014A*, *C3872T*, *A5237G* составило 33,5 мес (95% CI 23,98–43,02), тогда как у остальных пациентов – 47,0 мес (95% CI 45,26–48,73) ( $\chi^2 = 7,4$ ;  $p = 0,0064$ ). Таким образом, нами был обнаружен еще один важный факт – аддитивный эффект полиморфных маркеров, что, очевидно, также следует принимать во внимание [8].

#### Генетический полиморфизм участников липид-транспортной системы

При исследовании ассоциации полиморфизма генов *APOB* и *APOE* с течением ИБС нами были изучены частоты аллелей и генотипов че-

тырех полиморфных маркеров этих генов. Для полиморфного маркера *I/D* гена *APOB* проведенный анализ выживаемости пациентов показал, что у носителей генотипа *DD* имеется повышенный риск развития неблагоприятного исхода после перенесенного острого коронарного синдрома. Показано, что ген *APOB* вовлечен в развитие сердечно-сосудистых заболеваний, а полиморфный маркер *I/D* каким-то образом ассоциирован с изменениями липидного профиля и развитием атеросклероза в различных популяциях [2]. По-видимому, это связано с тем, что изоформы апо-липопротеина В, содержащие разные сигнальные пептиды, отличаются как по скорости внутриклеточного транспорта вновь синтезированного белка, так и по эффективности его секреции. Для полиморфного маркера *C(-516)T* гена *APOB* было показано, что риск развития неблагоприятного исхода после перенесенного острого коронарного синдрома не зависит от генотипов полиморфного маркера *C(-516)T* гена *APOB*. Анализ неравновесия по сцеплению для исследованных полиморфных маркеров гена *APOB* показал отсутствие сцепления для исследованной популяции, состоящей главным образом из русских. В то же время при проспективном наблюдении риск развития неблагоприятного исхода не зависит от генотипов полиморфных маркеров *E2/E3/E4* и *G(-219)T* гена *APOE* [9].

Кинезин 6 относится к суперсемейству универсальных и самых простых моторных белков, осуществляющих внутриклеточный транспорт макромолекул и экспрессирующихся почти во всех тканях. Уровень экспрессии *KIF6* относительно низок в органах, играющих неизвестную роль в восприимчивости к атеросклерозу, тогда как в определенных сегментах коронарных артерий человека экспрессия гена *KIF6* на 5% выше экспрессии всех выделенных в этом участке генов. Тем не менее уровень его экспрессии в абсолютно нормальных коронарных артериях точно еще не определен. Ген, отвечающий за синтез *KIF6*, локализуется на 6-й хромосоме. Полиморфный маркер *Trp719Arg* (*rs20455*) является структурной мутацией с заменой триптофана на аргинин в положении 719, что может влиять на связывание кинезинами специфических грузов и внутриклеточный транспорт, тем самым изменять процессы атерогенеза [10]. У женщин аллель *719Arg* ассоциируется с развитием «любого», «сосудистого» и «коронарного» неблагоприятного исхода ( $p=0,011$ ,  $p=0,023$  и  $p=0,021$  соответственно), причем наибольшие различия были в группе с манифестацией ИБС в «молодом» возрасте. У мужчин такой ассоциации не получено. Иначе говоря, еще раз подтвердилась обнаруженная нами закономерность – роль полиморфных маркеров может принципиально различаться в зависимости от условий.

### Логико-вероятностные подходы к оценке риска возникновения неблагоприятных событий и созданию модели прогноза исходов заболевания у больных, перенесших обострение ИБС

Необходимость выявления больных, имеющих неблагоприятный прогноз, во многом ограничивается тем, что в практической работе применяются шкалы, содержащие набор параметров, явно недостаточный для полноценного прогнозирования, а с другой стороны, сбор и учет значительного числа параметров у всех больных практически невозможны. Математический подход, который может, теоретически, решить данную проблему, – использование так называемого байесовского метода [11]. Нами с его помощью проанализированы исходы ИБС с использованием базы данных, содержащей 407 переменных, включавших клинические характеристики, особенности образа жизни, данные инструментальных исследований, а также 30 полиморфных маркеров генов, кодирующих белки системы гемостаза, факторы воспаления, белки-участники липидного обмена. Был проведен анализ кривых выживаемости и определены факторы, связанные с возникновением неблагоприятных исходов. Предсказательная ценность (C-statistics) при использовании байесовского метода составила 0,59. Создание двух различных прогностических моделей для мужчин и женщин повысило качество прогноза – предсказательная ценность (C-statistics) при использовании байесовского метода составила 0,67 для мужчин и 0,63 для женщин [12].

### Исследование генетических закономерностей в действии статинов при ИБС

Дальнейший анализ массива данных показал, что статины нивелируют отрицательное влияние носительства минорного аллеля гена *KIF6*, которое проявлялось лишь у лиц, не принимавших статины. Здесь нами также был обнаружен феномен «наложения» на ассоциацию с генетическими параметрами пола и возраста больного. Исследования индивидуализации лечения статинами позволили выявить комплекс клинико-генетических параметров, влияющих на эффективность статинов.

При проведении однофакторного и многофакторного регрессионного анализа для оценки влияния клинических и лабораторных параметров на изменение лабораторных показателей выявлено, что на фоне аторвастатина в дозе 10 мг/сут степень изменения уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) ( $OR$  0,74 [0,56-0,96],  $p=0,024$ ) ассоциировалась с курением, а уровня триглицеридов (ТГ) – с исходным уровнем мочевой кислоты ( $OR$  0,99 [0,98-1,00],  $p=0,007$ ). На фоне аторвастатина 80 мг/сут клинические и лабораторные ассоциации исчезали. Действие аторвастатина

зависит от генетических особенностей, при этом генотип *TrpTrp* полиморфного маркера *Trp719Arg* гена *KIF6*, генотип *MM* полиморфного маркера *Met455Thr* гена *CYP3A4* и генотип *AA* полиморфного маркера *A(-290)G* гена *CYP3A4* ассоциированы с более значимым повышением апоА1; генотип *GG* полиморфного маркера *G6986A* гена *CYP3A5* – с более значимым снижением ТГ, а генотип *CC* полиморфного маркера *C(-1947)A* гена *HMGCR1* – с более значимым снижением МДА. Гиполипидемическое и нелипидное действие симвастатина демонстрирует выраженную вариабельность. На ранних сроках терапии на изменение уровня МДА влияет курение, а на уровень *hsCRP* – отягощенная наследственность по раннему развитию ИБС; через 42 дня лечения данные факторы утрачивают свое влияние. Действие симвастатина обусловлено полиморфизмом генов системы метаболизма статинов, при этом наличие в генотипе аллеля *T* полиморфного маркера *Met455Thr* гена *CYP3A4* ассоциировано с более значимым снижением общего холестерина (ОХС), аллеля *A* полиморфного маркера *G6986A* гена *CYP3A5* – с более значимым снижением ОХС и ЛПНП; аллеля *G* полиморфного маркера *A(-290)G* и аллеля *A* полиморфного маркера *G6986A* гена *CYP3A5* – с более значимым снижением ТГ. Генотип *GG* полиморфного маркера *G(-198)A* гена *FDFT1* ассоциирован с менее значимым снижением ТГ, менее значимым повышением апоА1, но более значимым снижением МДА [13].

### Генетические исследования при мерцательной аритмии

Мерцательная аритмия (МА) представляет собой одно из самых распространенных нарушений ритма сердца, требующих лечения. Она встречается в 0,4% случаев, а среди госпитализированных больных – в 2 – 5% случаев.

Развитие МА обусловлено феноменом возникновения множественных очагов «повторного входа» (reentry) в фибриллирующих предсердиях. Важная роль в патогенезе МА принадлежит также увеличению неравномерности рефрактерного периода в миофибриллах и замедлению скорости проведения электрического импульса по миокарду предсердий. Известно, что при целом ряде заболеваний риск развития МА увеличивается, однако степень выраженности заболевания, длительность его существования и степень морфофункциональных изменений миокарда далеко не всегда коррелируют с развитием этого нарушения ритма. В полной мере это относится к гипертонической болезни (ГБ), находящейся в ряду наиболее частых причин МА [14]. Спланированное нами исследование включало 102 больных ГБ, среди которых у 51 больного фиксировалась МА, им была подобрана группа

идентичных по полу, возрасту, классу ГБ, индексу Кетле, наличию сопутствующей ИБС, сахарного диабета контрольная группа больных ГБ без МА. В исследование не включали больных, перенесших инфаркт миокарда, с декомпенсированной сердечной недостаточностью, тромбоэмболическим синдромом, клапанными пороками сердца, с известными заболеваниями щитовидной железы на момент обследования и другими явными причинами развития МА. Оказалось, что толщина стенок миокарда, размеры, масса миокарда левого желудочка у больных двух групп достоверно не различаются. Не было выявлено и достоверных различий в состоянии диастолической функции левого желудочка. Объем левого предсердия у больных МА оказался достоверно больше ( $88,7 \pm 4,13$  и  $65,4 \pm 3,96$  мл соответственно,  $p=0,001$ ). Изучена ассоциация полиморфизма генов бета-адренорецепторов 1,2 и 3-го типа (*ADRB1*, *ADRB2*, *ADRB3*), коннексина (*CX40*) и вольтаж-запираемого калиевого канала 2-го типа (*KCNH2*) с возникновением МА. Частота аллеля *Trp* полиморфного маркера *Trp64Arg* гена *ADRB3*

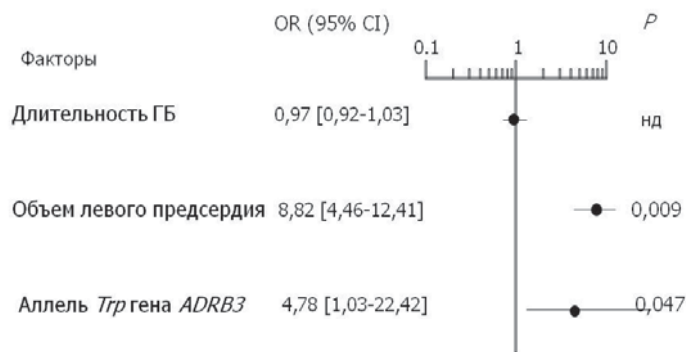


Рис. 3. Независимые факторы, ассоциированные с мерцательной аритмией у больных гипертонической болезнью.

оказалась достоверно больше, а частота аллеля *Arg* — достоверно меньше в группе больных с МА. При проведении многофакторного регрессионного анализа независимая ассоциация этого полиморфизма с развитием МА наряду со степенью увеличения объема левого предсердия была подтверждена (рис. 3). Таким образом, нами была подтверждена гипотеза о существенной роли генетической предрасположенности к развитию мерцательной аритмии у больных ГБ [15]

### Исследование роли генетических факторов в формировании тромбоза левого предсердия при мерцательной аритмии

В исследование включали больных с персистирующей формой МА длительностью более 48 ч, поступивших в отделение неотложной кардиологии. В исследование включали только больных с МА без поражения клапанного аппарата, которым планировалось восстановление синусового ритма. Тромб выявляли с помощью чреспи-

щевой эхокардиографии. В исследование было включено 114 больных (78 мужчин и 36 женщин). Средний возраст составил  $62,2 \pm 0,95$  года, среди обследованных мерцание предсердий зарегистрировано у 100 (88%) больных, трепетание предсердий — у 14 (12%). В исследование не включали больных с вторичной МА, у 4 (3,5%) больных МА была расценена как идиопатическая. У 74 (65%) больных МА была выявлена впервые. У 40 (35%) больных данный эпизод МА был очередным, из них у 9 (23%) рецидивы МА были 1 раз в месяц и чаще. Средняя длительность настоящего эпизода МА составила  $137,3 \pm 36,30$  дня.

При анализе всей обследованной группы больных выявлены морфологические и гемодинамические параметры, связанные с образованием тромба в УЛП: увеличение систолического и диастолического размеров и объемов ЛЖ, снижение ФВ ЛЖ менее 40%, увеличение размера и объема ЛП, расширение НПВ, снижение максимальной скорости изгнания крови из УЛП (менее  $< 20$  см/с). Из параметров гемостаза с тромбозом были ассоциированы низкий уровень ИАП-1, повышение уровня D-димера. У больных с длительностью фибрилляции предсердий менее 3 мес с наличием тромба в УЛП независимо ассоциированы наличие ИБС в анамнезе, генотип *TT* полиморфного маркера *C(-426)T* гена фактора V и снижение максимальной скорости изгнания крови из УЛП менее 20 см/с [16]. Открытая нами закономерность — первый шаг к пониманию роли семейной предрасположенности в развитии главного фатального осложнения мерцательной аритмии, ограничивающего жизнь и приводящего к тяжелой инвалидизации больных, — инсульта.

### Исследование возможности персонализации назначения бета-адреноблокатора у больных с МА с использованием фармакогенетической информации

Давно известно, что действие бета-адреноблокаторов далеко не у всех больных предсказуемо. Описаны генетические механизмы индивидуальных различий в действии метопролола. Нами ранее выявлены закономерности, позволяющие с помощью генетического анализа прогнозировать гипотензивное действие бетаксалолола [17].

Мы изучили эффективность бета-адреноблокатора бетаксалолола для контроля частоты сердечных сокращений у больных с мерцательной аритмией в зависимости от генотипов генов, кодирующих бета-адренорецепторы и ферменты системы цитохрома P-450. Обследовано 45 больных с постоянной формой мерцательной аритмии, из них 22 мужчины и 23 женщины, средний возраст —  $68,18 \pm 1,6$  года. Артериальная гипертония (АГ) выявлена у 93,3% больных: III степени — у 63%, II степени — у 26,2% и I степени — у 4,8%.

Ишемическая болезнь сердца – у 44,4% больных, сахарный диабет 2-го типа – у 13,3%, сердечная недостаточность – у 46,6%. Бетаксолол назначали в дозе 10 мг в сутки однократно на период не менее 5 дней. Эффективность бетаксолола оценивали с помощью холтеровского мониторирования ЭКГ с анализом вариабельности сердечного ритма, определяли полиморфные маркеры *Ser49Glu* гена *ADRB1*, *ADRB2 T(-47)C* гена *ADRB2*, *Trp64Arg* гена *ADRB3*, *Ile462Val* гена *CYP1A1*, *A(-163)C* гена *CYP1A2* и *Pro34Ser* гена *CYP2D6*.

Ассоциации генотипов полиморфных маркеров *Ser49Glu* гена *ADRB1*, *Trp64Arg* гена *ADRB3*, *Ile462Val* гена *CYP1A1*, *A(-163)C* гена *CYP1A2* и *Pro34Ser* гена *CYP2D6* с эффективностью бетаксолола у больных с мерцательной аритмией не выявлено.

Распределение частот генотипов полиморфного маркера *T(-47)C* гена *ADRB2* в обследованной группе оказалось следующим: *CC* – 9 (23,1%) больных, *CT* – 26 (66,7%) больных, *TT* – 4 (10,2%) больных. У носителей генотипа *CC* уменьшение ЧСС на фоне терапии бетаксололом было достоверно менее значимым, чем у носителей генотипов *CT* и *TT* ( $-6,8 \pm 3,71$  и  $-24,8 \pm 3,78$  уд/мин соответственно,  $p=0,038$ ). У этой же группы больных чаще приходилось увеличивать дозу бетаксолола после окончания исследования для достижения целевой ЧСС ( $p=0,03$ ). У больных, гомозиготных по аллелю *T*, отмечалось достоверно более значимое уменьшение максимальных значений ЧСС за сутки ( $-44,5 \pm 3,79$  и  $-30,9 \pm 3,33$  уд/мин,  $p=0,025$ ), наблюдалась тенденция к более выраженному уменьшению среднедневных и средненочных значений ЧСС по сравнению с таковыми у носителей генотипов *CT* и *CC*. У носителей генотипа *TT* на фоне терапии бетаксололом выявлено достоверно более значимое возрастание SDNN ( $82,3 \pm 36,04$  и  $8,2 \pm 5,22$  мс,  $p=0,017$ ), уменьшение количества интервалов *R-R* ( $p=0,046$ ) и увеличение длительности интервалов *N-N* ( $p=0,027$ ).

Таким образом, генотип *TT* полиморфного маркера *T(-47)C* гена *ADRB2* ассоциирован с более существенным уменьшением ЧСС и более выраженным увеличением вариабельности сердечного ритма. Больные с наличием генотипа *CC* полиморфного маркера *T(-47)C* гена *ADRB2* наименее чувствительны к терапии бетаксололом. Полиморфизм генов *ADRB1*, *ADRB3*, *CYP1A1*, *CYP1A2* и *CYP2D6* не влиял на эффективность контроля ЧСС бетаксололом у больных с мерцательной аритмией [18].

Итак, в ходе исследований, проведенных на кафедре, были существенно скорректированы подходы к оценке генетической информации и созданы реальные предпосылки к включению генетических данных в прогностические шкалы и расчеты, используемые для индивидуализации действия ключевых лекарств, используемых в кардиологии.

## Литература

1. Затейщиков Д.А., Минушкина Л.О., Кудряшова О.Ю., Чистяков Д.А., Носиков В.В., Барин В.В., Цимбалова Т.Е., Затейщикова А.А., Пересыпко М.К., Б.А. С: Полиморфизм генов *N0-синтазы* и рецептора ангиотензина *II 1-20* типа и эндотелиальный гемостаз у больных ишемической болезнью сердца. . Кардиология 2000(11):28-32.
2. Чумакова О.С., Затейщиков Д.А., Б.А. С: Аполипопротеин В: структура, функция, полиморфизм гена и связь с атероклерозом. Кардиология 2005(6):43-55.
3. Минушкина Л.О., Затейщиков Д.А., Чумакова О.С, Воронько О.Е., Носиков В.В., Б.А. С: Ассоциация аллеля *E2* гена аполипопротеина *E* и инфаркта миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца. . Тезисы Российского национального конгресса кардиологов «От исследований к клинической практике» 2002 267.
4. Затейщиков ДА, Волкова ЭГ, Гузь ИО, Евдокимова МА, Асейчева ОЮ, Галявич АС, Терещенко СН, Казилова НА, Глезер МГ, Ягода АВ et al: Лечение больных, перенесших острый коронарный синдром по данным Российского многоцентрового проспективного наблюдательного исследования Фарматека 2009(12):109-113.
5. Агапкина ЮВ, Никитин АГ, Бровкин АН, Пушков АА, Евдокимова МА, Кудряшова ОЮ, Осмоловская ВС, Минушкина ЛО, Кочкина МС, Селезнева НД et al: Полиморфные маркеры *G(-455)A* гена *FGB* и *C(-1654)T* гена *PROC* и генетическая предрасположенность к неблагоприятному течению ишемической болезни сердца у больных, перенесших острый коронарный синдром. Молекулярная биология 2010, 44(4):613-619.
6. Королева О.С., Д.А. З: Биомаркеры в кардиологии: регистрация внутрисосудистого воспаления. Фарматека 2007 (8/9):30-36.
7. Затейщиков ДА, Благодатских КА, Пушков АА, Никитин АГ, Бровкин АН, Евдокимова МА, Бакланова ТН, Терещенко СН, Джаиани НА, Акатова ЕВ et al: Ассоциация генов *TNF* и *LTA* с осложнениями атеросклероза у больных, перенесших обострение ишемической болезни сердца. Клиническая практика 2013(№1):4-11.
8. Благодатских КА, Агапкина ЮВ, Никитин АГ, Бровкин АН, Евдокимова МА, Осмоловская ВС, Затейщиков ДА, Носиков ВВ: Полиморфные маркеры *G2667C*, *G3014A*, *C3872T*, *A5237G* гена *CRP* и генетическая предрасположенность к неблагоприятному течению ишемической болезни сердца у больных, перенесших обострение ишемической болезни сердца. . Медицинская генетика 2011(№4):3-9.
9. Nosikov V.V., Koroleva O.S., Brovkin A.V., Nikitin A.G., Azizova O.A., D.A. Z: The Association of *APOE*, *CYP3A4* & *HMGCR1* Genes Polymorphisms with Effects of Atorvastatin in Patients with Early Coronary Artery Disease. Clinical chemistry and laboratory medicine 2008 46(8):A135.
10. Королева О.С., Д.А. З: Моторный белок кинезин-6 и ишемическая болезнь сердца. Кардиология 2010(6):54-62.
11. Сулимов А.В., Втюрина Д.Н., Романов А.Н., Масленников Е.Д., Сулимов В.Б., Курочкин И.Н., Упоров И.В., Затейщиков Д.А., Носиков В.В., С.Д. В: Экспертные системы персонализированной медицины: применение байе-

совских сетей для предсказания состояния пациентов. In: *Постгеномные исследования и технологии. Edited by С.Д. В. Москва изд. «Макс Пресс» 2011: 641-702.*

12. Евдокимова М.А., Упоров И.В., Курочкин И.Н., Сулимов А.В., Втюрина Д.Н., Носиков В.В., Д.А. З: Логико-вероятностные подходы к оценке риска возникновения неблагоприятных событий и созданию модели предсказания исходов заболевания, у больных перенесших обострение ИБС. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011, 10(6, Приложение 1):106-107.*

13. Королева О.С., Пушков А.А., Благодатских К.А., Баранова О.А., Азизова О.А., Носиков В.В., Резниченко Н.Е., Д.А. З: Ассоциация полиморфного маркера Trp719Arg гена KIF6 с эффектами аторвастатина и симвастатина у больных с ранней ишемической болезнью сердца. *Кардиология, 2011(9):4-12.*

14. Горшкова Е.С. Г, Минушкина Л.О. Затеищиков Д.А., Сидоренко Б.А. : Роль генетических факторов в развитии мерцательной аритмии. *Кардиология 2007 (12):58-63.*

15. Горшкова Е.С., Минушкина Л.О., Бровкин А.Н., Бражник В.А., Носиков В.В., Д.А. З: Генетическая предрасположенность к развитию мерцательной аритмии у боль-

ных гипертонической болезнью *Кардиология 2010, т.50, (5):19 - 24.*

16. Zateyshchikov Dmitry A; Brovkin Alexey N; Chistiakov Dimitry A; Nosikov Valery V. *Advanced age, low left atrial appendage velocity, and Factor V promoter sequence variation as predictors of left atrial thrombosis in patients with nonvalvular atrial fibrillation. Journal of thrombosis and thrombolysis 2010, 30(2):192-199.*

17. Zateyshchikov DA, Minushkina LO, Brovkin AN, Savel'eva EG, Zateyshchikova AA, Manchaeva BB, Nikitin AG, Sidorenko BA, Nosikov VV: *Association of CYP2D6 and ADRB1 genes with hypotensive and antichronotropic action of betaxolol in patients with arterial hypertension. Fundamental & Clinical Pharmacology 2007, 21(4):437-443.*

18. Минушкина ЛО, Затеищикова АА, Затеищиков ДА, Манхаева ББ, Савельева ЕГ, Кочкина МС, Бровкин АВ, Никитин АГ, Носиков ВВ, Сидоренко БА: *Генетические аспекты индивидуальной чувствительности к бетаксололу у больных артериальной гипертонией. Кардиология 2008, 48( 3):20-26.*