

УДК 616.12-008+575.174.015.3

А.Р. Акильжанова¹, Ж.М. Нуркина¹, М.С. Бекбосынова²ЧУ «Центр наук о жизни», АОО «Назарбаев Университет», г. Астана¹
АО «Национальный научный кардиохирургический центр», г.Астана²

ВНЕЗАПНАЯ СЕРДЕЧНАЯ СМЕРТЬ: РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

Аннотация

Прогнозирование и профилактика ВСС остается огромной проблемой. Несмотря на накопление знаний в понимании генетической основы и регуляции сердечной возбудимости, перевод этих знаний в новую стратегию для выявления большинства лиц, подвергающихся риску ВСС не достаточен. Использование новой генетической информации в более глубоком понимании развития заболеваний представляет собой узкое место для прогресса в механистическом исследовании ВСС. Последние популяционные, клинические и фундаментальные исследования позволяют предложить реальные возможности для улучшения способности выявлять лиц с умеренным и высоким риском ВСС и вмешательств, чтобы уменьшить такой риск. Тем не менее, сложность этой проблемы не может быть переоценена и необходима интегративная стратегия, охватывающая широкий диапазон популяционных исследований от молекулярного уровня через организм для достижения прогресса в области профилактики ВСС.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, факторы риска, аритмология, инфаркт миокарда, полиморфизм генов.

Внезапная сердечная смерть (ВСС) – внезапное прекращение сердечной деятельности, которое наступает вследствие кардиальной патологии. В 85-90% случаев внезапная сердечная смерть – тяжелый, молниеносно протекающий клинический вариант ИБС. Высокий риск возникновения внезапной сердечной смерти отмечается у пациентов с острым инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью, аритмиями [1]. Ежегодно в США регистрируется 325 тыс. ВСС (0,1-0,2% взрослого населения). Из них в половине случаев ВСС наступает у пациентов с ранее диагностированной ИБС.

ВСС является одной из наиболее острых нерешенных проблем современной аритмологии. Она ежегодно уносит из жизни множество активных, трудоспособных людей, причем около 20% умерших от ВСС не имеют явного кардиологического заболевания. В целом случаи ВСС сердечного генеза составляют 15-20% всех ненасильственных случаев смерти среди жителей промышленно развитых стран [1]. Известно, что внезапная смерть также может быть единственным, нередко первым и последним клиническим проявлением ишемической болезни сердца и других сердечно-сосудистых заболеваний [2]. В Казахстане официальные статистические данные по этому вопросу противоречивы в силу объективных и субъективных причин. Принимая во внимание то, что средняя продолжительность жизни мужского населения в Казахстане гораздо ниже, то можно предположить, что абсолютное число внезапных смертей в общей популяции будет велико. Однако, необходимо проведение эпидемиологических исследований для выявления частоты ВСС среди населения Казахстана, а также изучения факторов риска.

К факторам риска ВСС относят нарушения ритма, снижение сократительной способности левого желудочка, наличие аневризмы сердца, постинфарктных рубцов и ишемию миокарда [3]. Учитывая, что основная часть внезапных смертей в популяции происходит в возрасте от 45 до 65 лет, очевидно, что в значительной части случаев они этиологически должны быть связаны с распространенными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Несмотря на наличие большого количества современных инструментальных методов оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы, их использование для оценки риска внезапной смерти не всегда является информативным и, в сочетании со зна-

чительной стоимостью, ограничивает возможности массового применения

В связи с этим, актуальным является поиск биологических маркеров предрасположенности к внезапной смерти и, прежде всего генетических, позволяющих выявлять повышенный риск фатального исхода задолго до его наступления и соответственно предпринять необходимые лечебно-профилактические мероприятия для его предупреждения. Одним из наиболее эффективных подходов к выявлению генетической компоненты мультифакториальных заболеваний является изучение их ассоциаций с полиморфизмом генов-кандидатов.

У лиц молодого возраста наиболее частыми причинами внезапной сердечной смерти являются воспалительные заболевания миокарда, кардиомиопатии, синдром удлиненного интервала QT, пороки сердца (в частности, сужение устья аорты), аномалии грудной аорты при синдроме Марфана, аномалии коронарных артерий, нарушения сердечного ритма и проводимости, иногда – недиагностированный коронарный атеросклероз. Основными факторами, провоцирующими внезапную сердечную смерть среди лиц молодого возраста, являются: физическое экстремальное перенапряжение, употребление алкоголя и наркотиков, прием некоторых лекарственных средств, выраженные электролитные нарушения, алкогольные эксцессы.

Механизмами, лежащими в основе развития внезапной сердечной смерти в подавляющем большинстве случаев являются желудочковая тахикардия (ЖТ) и фибрилляция желудочков (ФЖ) - 95%, а оставшиеся 5% приходится на долю брадиаритмий и асистолии. Основной причиной ВСС является ишемическая болезнь сердца. Другие нозологические формы, при которых ВСС является исходом течения заболевания, относятся к дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) и гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП), к аритмогенной дисплазии правого желудочка (АДПЖ), к синдромам Бругада и удлиненного QT, к аномалиям развития коронарных артерий и проч. состояниям.

Синдром удлиненного интервала QT. Синдром удлиненного интервала QT может быть приобретенным (пауза-зависимым) и наследственным (адренергически зависимым). Приобретенный синдром наиболее часто встречается при употреблении препаратов, электролитных нарушениях, особенностях диеты и заболеваниях

сердца [2]. Наиболее частыми наследственными типами синдрома являются следующие три:

- синдром удлиненного QT 1 типа, связанный с дефектом калиевых каналов в результате мутации гена *KCNQ1* в 11 хромосоме, проявляющийся внезапной сердечной смертью при физических нагрузках;
- синдром удлиненного QT 2 типа, связанный с дефектом калиевых каналов в результате мутации гена *KCNH2* в 7 хромосоме, проявляющийся внезапной сердечной смертью, связанной с повышенным тонусом парасимпатической нервной системы и стрессом;
- синдром удлиненного QT 3 типа, связанный с нарушением функции натриевых каналов в результате мутации гена *SCN5A* в 3 хромосоме, проявляющийся внезапной сердечной смертью в покое на фоне брадикардии.

При генетически положительных результатах, тем не менее, интервал QT может быть нормальным или иметь пограничное значение. Наличие синкопальных состояний, увеличение интервала QT более 480 мс,отягощенный наследственный анамнез связаны с повышенным риском внезапной сердечной смерти и требуют обязательной постановки кардиовертера-дефибриллятора.

Синдром Бругада. Синдром Бругада является следствием аутосомно-доминантной мутации в 3 хромосоме в гене *SCN5A*, проявляющийся нарушением работы натриевых каналов, типичными изменениями на ЭКГ, связанный с высоким риском фибрилляции желудочков и внезапной сердечной смерти. Несмотря на то, что внезапная сердечная смерть при синдроме Бругада часто не связана с физическими нагрузками, повышенный тонус *n. vagus* может спровоцировать фибрилляцию желудочков в покое после прекращения тренировок, также гипертермия, гипокалиемия при интенсивных тренировках усиливают электролитный дисбаланс, что также влечет за собой риск нарушений ритма [2].

Использование молекулярно-генетических методов синдрома Бругада может иметь решающее значение при выявлении бессимптомных и малосимптомных форм заболевания, например, среди родственников пациентов с установленным диагнозом. Риск развития аритмий и внезапной сердечной смерти у носителей мутаций является высоким, особенно при воздействии специфических факторов риска.

Ионные каналы. В основе регуляции физиологического ответа клеток сердечно-сосудистой системы лежит различная проницаемость клеточных мембран для ионов Na, K, Ca. Мембрана контролирует перемещение этих ионов с помощью ионных насосов (например, для Na, K и др.), ионного обмена (в частности, обмен Na на ионы Ca) и селективных ионных каналов (для ионов Na, K или Ca). Последние открываются в ответ на трансмембранную разность потенциалов или при связывании агонистов с рецепторами. Показано, что каждую секунду через один канал в клетку может поступать до 10 млн ионов [3]. Ионы кальция поступают в цитоплазму с помощью всех описанных механизмов. Однако ответственными за процесс «возбуждение – сокращение» и основное действие БКК являются потенциалзависимые кальциевые каналы, которые открываются при деполяризации клеточной мембраны [4]. Кальциевые каналы – это макромолекулярные белки, которые как бы «рассекают» мембраны клеток. По этим каналам происходит движение ионов кальция внутрь клетки миофибриллы и из клетки наружу.

Деполяризация мембраны вызывает активацию медленных: натрий-калиевых каналов. Поток Ca^{2+} внутрь клетки по этим каналам приводит к развитию

плато потенциала действия в период плато натриевые каналы инактивируются и клетка переходит в состояние абсолютной рефрактерности. Одновременно происходит активация калиевых каналов. Выходящий из клетки поток K^{2+} обеспечивает быструю реполяризацию мембраны, во время которой кальциевые каналы закрываются, что ускоряет процесс реполяризации (поскольку падает входящий кальциевый ток, деполяризующий мембрану). Реполяризация мембраны вызывает постепенное закрывание калиевых и реактивацию натриевых каналов. В результате возбудимость миокардиальной клетки восстанавливается (этот период так называемой относительной рефрактерности).

Ряд точечных мутаций генов калиевых, натриевых и кальциевых ионных каналов приводят к изменениям электрофизиологических свойств проводящей системы сердца и значительно повышают риск внезапной смерти [5]. Однако частота таких семейных форм нарушений ритма относительно мала и объясняет только небольшую долю случаев внезапной смерти. Известно, что большая часть таких случаев является по своей природе мультифакториальной [6-7]. И если средовые факторы риска изучены достаточно хорошо, то поиск генов-кандидатов ВСС продолжает оставаться актуальным. Особенно если принять во внимание тот факт, что молекулярно-генетический подход является единственной реальной возможностью систематического изучения молекулярно-биологических механизмов, предрасполагающих к развитию ВСС.

Полиморфизмы генов-кандидатов. В большинстве случаев внезапная сердечная смерть обусловлена ишемической болезнью, то совершенно очевидно, что практически все факторы риска ишемической болезни сердца являются одновременно факторами риска внезапной смерти. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – это или полигенная болезнь, или результат генетической гетерогенности. Раннее развитие ИБС иногда обусловлено мутациями в единичном локусе гена, но чаще ИБС развивается вследствие совместного действия ненаследуемых (курение, нарушение режима питания) со множеством наследственных факторов, влияющих, в частности, на апопротеин(a), апопротеины(B), рецепторы липопротеидов, ангиотензин-превращающий фермент (АПФ), сывороточную концентрацию гомоцистеина, на свертываемость крови, молекулы адгезии [1]. Встречаются семейные случаи внезапной сердечной смерти, объяснимые наследственной предрасположенностью к ИБС.

Примерами генетических маркеров риска сердечно-сосудистых заболеваний являются: полиморфизм *AluIns/Dell->D* гена ангиотензин-превращающего фермента (ACE); полиморфизм *M235T T->C* гена ангиотензиногена (AGT); полиморфизм *C807T C->T* гена интегрина альфа-2 (GP1a); полиморфизм *27 b.p. perintron 4 (4b/4a)* гена синтазы окиси азота (NOS3); аллельный полиморфизм гена аполипопротеина E (ApoE); полиморфизм *HPA-2 (A1/A2)* гена тромбоцитарного гликопротеина 1b (GP1b); полиморфизм *VNTR* гена тромбоцитарного гликопротеина 1b (GP1b) [1,2].

В гене ACE закодирована аминокислотная последовательность ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), являющегося регулятором артериального давления и водно-солевого обмена. Существует два варианта полиморфизма этого гена - *AluIns/Dell->D*, отличающихся вставкой (insertion, I) или делецией (deletion, D) *Alu*-последовательности в некодирующей последовательности гена ACE. Вариант D характеризуется более высокой экспрессией ACE-гена, что приводит к увеличению содержания АПФ и повышенной вероятности

артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний. Тип наследования - аутосомно-доминантный. При этом риск сердечно-сосудистых заболеваний для гетерозиготной (I/D) формы примерно вдвое ниже, нежели для гомозиготной (D/D) формы [2].

В гене AGT закодирована аминокислотная последовательность ангиотензиногена, являющегося предшественником ангиотензина II – регулятора артериального давления и водно-солевого обмена. Полиморфизм M235T T->C гена AGT связан с заменой тимина (Т) на цитозин (С), в результате чего в позиции 235 пептидной цепи ангиотензиногена метионин замещается треонином, что увеличивает риск артериальной гипертензии и инфаркта миокарда, особенно у женщин на фоне заместительной гормонотерапии. Генотип С/С обуславливает наибольшую предрасположенность к этим заболеваниям.

В гене GP1a закодирована аминокислотная последовательность альфа-2-субъединицы интегринов, являющихся рецепторами тромбоцитов [1]. При помощи этих рецепторов тромбоциты образуют защитный монослой в области повреждения, что приводит к активации каскада системы свертывания крови и прекращению кровотечения. Полиморфизм C807T C->T гена GP1a вызван заменой цитозина (С) на тимин (Т) с последующим изменением аминокислотной последовательности в пептидной цепи альфа-2-субъединицы интегринов, что приводит к изменению свойств рецепторов и увеличению адгезии тромбоцитов, вызывая повышенный риск тромбофилии. Этот вариант полиморфизма гена может быть маркером повышенного риска инфаркта миокарда и других сердечно-сосудистых заболеваний.

Экспрессия гена синтазы окиси азота (NOS3) приводит к образованию оксида азота (NO), медиатора, вовлеченного во множество таких процессов организма, как: расслабление гладкой мускулатуры стенки сосудов, регуляция роста сосудов, передача нервных импульсов, снижение агрегации тромбоцитов, регуляция тонуса гладких мышц, иммунные реакции и многих других [1,2]. Полиморфизм 27 b.p. repeatron 4 (4b/4a) гена NOS3 обусловлен наличием 4-х или 5-ти tandemных повторов из 27 нуклеотидных пар в интроне 4 ("4в" - нормальный вариант из 5 повторов; "4а" - мутантный вариант из 4 повторов). Мутантный вариант приводит к нарушению экспрессии гена и уменьшению образования NO. Проведенные исследования связывают эту мутацию с атеросклерозом, ишемической болезнью сердца и инфарктом миокарда; при диабете 2 типа – с фактором риска гипертонии.

Ген ApoE кодирует аминокислотную последовательность аполипопротеина E, одного из компонентов метаболизма липидов [6]. Аллельный полиморфизм гена ApoE выражается в замене по двум аминокислотным остаткам, что обуславливает изменение свойств аполипопротеина E. Чаще всего встречаются три аллельных варианта гена ApoE: *2, *3, *4. Наиболее распространенным является аллель *3. Гетерозиготных носителей варианта *2 характеризует низкий уровень холестерина и бета-липопротеинов в сыворотке крови, частота его выше у долгожителей, но у гомозиготных носителей варианта *2 возможна гиперлипопротеинемия III типа, чувствительная к диетотерапии. Аллель *4 вызывает увеличение общего холестерина и бета-липополипротеинов и снижение антиоксидантной клеточной активности, что является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и болезни Альцгеймера; гомозиготы по этому аллелю реже обычного встречаются у долгожителей.

Ген GP1b кодирует аминокислотную последовательность 1beta-субъединицы рецепторов тромбоцитов, осуществляющих взаимодействие тромбоцитов со стенкой поврежденного сосуда или поврежденной поверхностью атеросклеротической бляшки с помощью адгезивных белков субэндотелия (коллагена, фибронектина, ламинина, фактора Виллебранда) [6,7]. Способность фибронектина и фактора Виллебранда связываться одновременно с рецепторами нескольких тромбоцитов на поврежденной поверхности приводит к закупорке места повреждения и последующему каскаду свертывания крови. Принято рассматривать агрегацию тромбоцитов в области расположения атеросклеротической бляшки центральным процессом в закупорки сосудов. Полиморфизм гена GP1b, меняя способность тромбоцитов к агрегации, может влиять на риск инфаркта или ишемического инсульта. Так HPA-2-полиморфизм, обуславливающий замену аминокислоты треонина на метионин, определяет антигенную принадлежность тромбоцитов (варианты A1 и A2, соответственно). Показано, что носители аллеля A2 имеют повышенный риск коронарного тромбоза, ишемического инсульта и снижение возраста его наступления.

В исследованиях проведенных Westawayetal наблюдались значительные связи между ДНК вариантами некодирующих регионов генов *CASQ2*, *GPD1L* и *NOS1AP* с риском развития ВСС среди пациентов с ИБС [8]. Гены *CASQ2* и *GPD1L* представляют особый интерес из-за ассоциации с синдромами первичной аритмией. *NOS1AP* был ранее связан с удлинением интервала QT и риском ВСС.

Была выявленная интересная связь с генами *GPD1L* и *SCN5A*, которые обуславливают большинство мутаций выявленных при синдроме Бругада. В последней работе Valdiviaetal также нашел связь между мутациями в гене *GPD1L* с ВСС [9]. Они показали ассоциацию *GPD1L* с *SCN5A*, мутантный вариант *GPD1L* увеличивал протеинкиназу С-медируемую фосфорилизацию *SCN5A*, который в свою очередь, вызывает дисфункцию в потоке ионов натрия – механизм желудочковой аритмии.

NOS1AP кодирует адаптер белок синтазы окиси азота 1. Общие варианты в *NOS1AP* были связаны с продлением QT интервала, а также с повышенным риском ВСС. Не смотря на это специфические функциональные роли *NOS1AP* вариантов заслуживают дальнейшего изучения.

Определенные ассоциации полиморфных вариантов генов-кандидатов предрасположенности к сердечной аритмии поможет предсказать риск внезапной сердечной смерти на индивидуальном уровне для предотвращения внезапной сердечной смерти. Разработка новых стратегий для выявления восприимчивости среди общих сердечных фенотипов, скорее всего, приведет к новым и соответствующим терапевтическим мишеням для ВСС.

Заключение

Прогнозирование и профилактика ВСС остается огромной проблемой. Несмотря на накопление знаний в понимании генетической основы и регуляции сердечной возбудимости, перевод этих знаний в новую стратегию для выявления большинства лиц, подвергающихся риску ВСС не достаточен. Использование новой генетической информации в более глубоком понимании развития заболеваний представляет собой узкое место для прогресса в механистическом исследовании ВСС. Последние популяционные, клинические и фундаментальные исследования позволяют предложить реальные возможности для улучшения способности выявлять лиц

с умеренным и высоким риском ВСС и вмешательства, чтобы уменьшить такой риск. Тем не менее, сложность этой проблемы не может быть переоценена и необходима интегративная стратегия, охватывающая широкий диапазон популяционных исследований от молекулярного уровня через организм для достижения прогресса в области профилактики ВСС.

Литература:

1. Максимов В. Н., Куликов И. В., Устинов С. Н., Иванова А. А., Новоселов В. П., Савченко С. В. Ассоциация полиморфизма гена SREBF2 с внезапной сердечной смертью. // БЮЛЛЕТЕНЬ СО РАМН. - 2011. - Т. 31. № 5. - С. 14-18.
2. Бурякина Т. А., Затейщиков Д. А. Клинико-диагностические особенности кардиологического обследования спортсменов. Трудный пациент. - 2011. - С 2-3
3. Katz A. M. Cardiac ion channels // N. Engl. J. Med. 1993. - 328. - P. 1244-1251.
4. Reuter H. et al. Properties of single calcium channels in cardiac cell culture// Nature. -1982. -Vol. 297. - P. 501-540.

5. Brugada R. Role of molecular biology in identifying individuals at risk for sudden cardiac death // The American journal of cardiology. 2000. -V. 86 (9a). -Nov, 2. -P.28-33.

6. Мазур Н. А. Внезапная сердечная смерть // Рус. мед. журн. - 1995. 1. (6). - С. 7-9.

7. Schwartz P. J., La Rovere M. T., Vanoli E. Autonomic nervous system and sudden cardiac death // Circulation. 1992. 85. (Suppl. 1). - P. 177-191.

8. Westaway S. K., Reinier K., Huertas-Vazquez A., Evanado A., Teodorescu C., Navarro J., Sinner M. F., Gunson K., Jui J., Spooner P., Kaab S. and Chugh S. S. Common Variants in CASQ2, GPD1L, and NOS1AP Are Significantly Associated With Risk of Sudden Death in Patients With Coronary Artery Disease. Circ Cardiovasc Genet. - 2011. - 4. - P. 397-402

9. Valdivia C. R., Ueda K, Ackerman M. J., Makielski J. C. GPD1L links redox state to cardiac excitability by PKC-dependent phosphorylation of the sodium channel SCN5A. Am J Physiol Heart Circ Physiol. - 2009. - 297: H1446-H1452

Тұжырым

ЖҮРЕК АУРУЫНАН КЕНЕТ ҚАЗА БОЛУЫ: ГЕНЕТИКАЛЫҚ ТҰРҒЫЛАРЫНЫҢ РОЛІ

А.Р. Ақылжанова¹, Ж.М. Нуркина¹, М.С. Бекбосынова²

¹ «Өмір туралы ғылымдар орталығы» ЖМ, «Назарбаев Университеті» БАҰ, Астана қ.

² «Ұлттық ғылыми кардиохирургиялық орталық» АҚ, Астана қ.

ЖАҚҚБ болжау мен оның профилактикасын іске асыру маңызды мәселе болып табылады. Жүрек қозғаныштықтың генетикалық негіздері мен регуляциялар туралы білім бар болғанына қарамастан, бұл білімді ЖАҚҚБ қаупі бар адамдарды анықтауының жаңа стратегияна айналдыруға мүмкіндік жоқ. Аурудың дамуын тереңірек түсінудегі жаңа генетикалық мәліметтерді қолдану ЖАҚҚБ механикалық зерттеулерінің өрлеуі үшін бұл тар жер. Соңғы популяциялық, клиникалық және іргелі зерттеулер ЖАҚҚБ шамалы және жоғары қаупі бар адамдарды анықтау қабілеттілігін жақсарту үшін нақты мүмкіндіктер із береді. Әйтсе де, бұл мәселенің күрделілігі бағалана алмайды. ЖАҚҚБ профилактикалау тәжіригіндегі өрлеуінің табысы үшін молекулалық деңгейден ағза арқылы популяциялық зерттеулерді қамтитын интегративті стратегия қажет.

Summary

SUDDEN CARDIAC DEATH: ROLE OF GENETIC FACTORS

A.R. Akilzhanova¹, Zh.M. Nurkina¹, M.S. Bekbosynova²

¹Center for Life sciences, Nazarbayev University, Astana

²National Scientific Cardio surgery Center, Astana

The prediction and prevention of SCD remains an enormous challenge. Despite the accumulation of remarkable insight into the genetic basis and regulation of cardiac excitability, translation of this knowledge into novel strategies to identify the majority of individuals at risk of SCD is lacking. Translating new genetic information into improved understanding of physiology and disease represents a bottleneck to progress in mechanistic SCD research. Recent population, clinical, and basic science research studies, however, suggest there are real opportunities to improve our ability to identify individuals at moderate and high risk of SCD and to intervene to diminish such risk. Nonetheless, the complexity of the problem cannot be overstated and integrative strategies spanning a broad range of scales from molecular through organism and population studies, will be required to make progress in area of SCD prophylaxis.

УДК 616.69-056.83+614.8.026.1

Ж.Д. Жумагазин, М.М. Кулбасов, А.Ж. Кабакова

КГКП «Атырауская областная больница», г. Атырау, Республика Казахстан

ВЛИЯНИЕ ВНЕШНИХ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ, ВРЕДНЫХ ПРИВЫЧЕК И ПИТАНИЯ НА РЕПРОДУКТИВНУЮ СИСТЕМУ МУЖЧИН НА ПРИМЕРЕ АТЫРАУСКОЙ ОБЛАСТИ

Аннотация

В статье описываются факторы окружающей среды, вредных привычек и питания, которые, на примере Атырауской области, отрицательно влияют на репродуктивную систему мужчин.

Ключевые слова: факторы риска, репродуктивная система мужчин, сперматогенез.