

УДК 616.12-008.46

Лебединцева Е.А., преподаватель кафедры патологической физиологии

Северный государственный медицинский университет

Россия, г. Архангельск

Хоменко В.А.

студент

3 курс, факультет «Лечебное дело»

Северный государственный медицинский университет

Россия, г. Архангельск

Молокова Э.Ю.

3 курс, факультет «Лечебное дело»

Северный государственный медицинский университет

Россия, г. Архангельск

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

***Аннотация:** в данной статье представлен анализ литературных сведений баз данных РИНЦ, КиберЛенинка, PubMed по вопросу влияния генетических особенностей на возникновение и развитие хронической сердечной недостаточности. Развитие представленного заболевания влияет полиморфизм разных генов, в том числе АПФ (генотип I/I, I/D, D/D), β 1-адренорецепторов (Arg389Gly (1165G \rightarrow C)). Данный факт вызывает необходимость исследования возможностей фармакогенетики для создания и широкого распространения препаратов, ингибирующих или изменяющих работу данных генов.*

***Abstract:** this article presents an analysis of the literature data of the RSCI, CyberLeninka, PubMed databases on the influence of genetic characteristics on the occurrence and development of chronic heart failure. The development of the presented disease is affected by polymorphism of various genes, including ACE (genotype I/I, I/D, D /D), β 1-adrenergic receptors (Arg389Gly (1165G \rightarrow C)).*

This fact necessitates the study of the possibilities of phagmacogenetics for the creation and widespread distribution of drugs that inhibit or alter the work of these genes.

Ключевые слова: *хроническая сердечная недостаточность, полиморфизмы генов.*

Keywords: *chronic heart failure, gene polymorphisms.*

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой синдром с комплексом характерных симптомов (одышка, утомляемость, снижение физической активности, отёки) и клинических признаков (увеличение шейных вен, мелкопузырчатые хрипы в лёгких, смещение верхушечного толчка влево). Первопричиной является нарушение структуры или функции сердца, в результате которого оно не в состоянии возместить необходимость организма в кислороде при нормальном давлении наполнения сердца и это возможно лишь при повышении давления наполнения камер сердца [1].

Наиболее частой причиной развития ХСН является патология сердечно-сосудистой системы. По данным исследования «ЭПОХА» (популяция Европейской части РФ, 2006 год) основной причиной развития ХСН I-IV функционального класса (ФК) была артериальная гипертензия (АГ), выявленная у 87,2% больных с ХСН. Второй по частоте причиной развития ХСН является ишемическая болезнь сердца (ИБС; 57,8%). У половины больных выявлялась комбинация АГ и ИБС [2]. Основной вклад в развитие ХСН III-IV ФК вносит ИБС, которая регистрируется у 78,9% больных с тяжёлым течением заболевания. Наличие ИБС увеличивает риск развития ХСН в 4 раза. Через 7-8 лет после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) более чем у 1/3 пациентов развивается ХСН [3]. Частыми причинами развития ХСН являются также хроническая обструктивная болезнь лёгких (в 13% случаев; ХОБЛ), перенесенное острое нарушение

мозгового кровообращения (10,3% случаев) и сахарный диабет (СД) 2-го типа.

Крупное эпидемиологическое исследование Euro Heart Failure Survey показало, что встречаемость СД в российской популяции как этиологического фактора ХСН составляет 16%, а в общеевропейской популяции — 27%. В настоящее время СД рассматривается как агрессивный этиологический фактор в отношении прогноза жизни больных с тяжёлым течением СН [4]. Среди этиологических факторов СН можно также выделить эндокринные (гипертиреоз, феохромоцитома), гематологические (анемии), ревматические (диффузные болезни соединительной ткани) заболевания, некоторые лекарственные препараты, алкоголь и ряд других факторов. У одного больного могут быть несколько причин, вызывающих развитие сердечной недостаточности.

Долгое время в нашей стране врачи пользуются классификацией ХСН, предложенной В.Х.Василенко и А.Д.Стражеско (1935), в которой выделяют три стадии: скрытую недостаточность кровообращения, выраженную длительную недостаточность кровообращения и стадию необратимых изменений. Данная классификация имеет ограничения и не учитывает динамику клинического состояния больного на фоне терапии. Однако активное современное лечение позволяет устранить симптомы ХСН и тяжёлые гемодинамические расстройства, что позволяет у одного и того же пациента с ХСН диагностировать разные стадии заболевания. Принцип классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца заключается в оценке функциональных возможностей пациента, которые могут быть выявлены при целенаправленном сборе анамнеза (табл. 1) [5].

Таблица 1. Функциональные классы ХСН NYHA

ФК	Признаки и проявления
----	-----------------------

I	Пациенты с заболеванием сердца, не приводящим к ограничению физической активности. Обычная физическая нагрузка не вызывает усталости, сердцебиения, стенокардию. При значительной физической нагрузке возможно появление одышки.
II	Пациенты с заболеванием сердца, которое вызывает небольшое ограничение физической активности. В условиях покоя пациенты чувствуют себя хорошо, однако обычная физическая нагрузка вызывает появление усталости, сердцебиения, одышки или стенокардии.
III	Пациенты с заболеванием сердца, которое вызывает значительное ограничение физической активности. В условиях покоя пациенты чувствуют себя хорошо, однако небольшая (меньше чем обычная) физическая нагрузка вызывает появление усталости, сердцебиения, одышки или стенокардии.
IV	Пациенты с заболеванием сердца, из-за которого они не способны выполнить какую бы то ни было физическую нагрузку без неприятных ощущений. Симптомы СН или стенокардия могут наблюдаться в условиях покоя; при любой физической нагрузке эти симптомы усиливаются.

Патогенез хронической сердечной недостаточности (ХСН) является сложным многофакторным процессом, представляющим собой тесное сочетание проявлений воздействия на сердечно-сосудистую систему этиологического фактора (факторов) и мобилизации целого комплекса компенсаторных механизмов [6]. Его можно представить в виде последовательно развивающихся двух компонентов – нарушений, ведущих к систолической и/или диастолической дисфункции, и к застойной СН, характеризующейся развитием системных компенсаторных механизмов. Точные механизмы, инициирующие развитие ХСН, в подавляющем большинстве случаев остаются неизвестными или по крайней мере гипотетичными [5]. Признается, однако, что ведущими факторами, обуславливающими возникновение ХСН, являются: увеличение рабочей нагрузки на миокард ЛЖ, которое может осуществляться в различных формах, основные среди которых: перегрузка ЛЖ давлением (например, при артериальных гипертензиях и стенозе устья аорты); перегрузка ЛЖ

объемом (например, при недостаточности клапанов аорты); перегрузка сохранившихся миокардиоцитов, возникающая после гибели части из них: при сегментарном повреждении миокарда (например, при остром инфаркте миокарда), при диффузном или очаговом повреждении миокарда (например, при миокардите, кардиомиопатиях). Также фактором развития ХСН является нарушение правильной генерации сердечного ритма и увеличение рабочей нагрузки на миокард правого желудочка [6].

Все вышеперечисленные возможные причины развития хронической сердечной недостаточности должны коррелировать с одним, не менее значимым фактором - генетикой.

Многие исследования обращались к связи полиморфизма генов с наличием наиболее распространенных ССЗ. Определение данного полиморфизма проводится с помощью тестов на генетические маркеры по названию вовлеченных генов. Наибольший интерес при этом вызывает изучение полиморфизма генов, которые кодируют структуру ферментов, гормонов и рецепторов нейрогуморальных систем, связанных с развитием большинства ССЗ, в том числе и ХСН. К подобным нейрогуморальным системам относятся прежде всего ренин-ангиотензин-альдостероновая (РААС) и симпатoadреналовая [7].

Одним из ключевых звеньев РААС является активность ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), ген которого расположен в 17 й хромосоме (17q23). Известен полиморфизм гена АПФ (ACE) типа I/D (insertion/deletion), который представляет отсутствие (удаление, deletion, D), или наличие (вставка, insertion, I) фрагмента ДНК размером 287 пар нуклеотидов. Соответственно, существуют аллели гена ACE — аллель I и D и генотипы II, ID, DD. Полиморфизм гена ACE определяет содержание АПФ в крови: у носителей генотипа II - низкая активность АПФ, а у лиц — носителей генотипа DD — наиболее высокая, уровень АПФ возрастает в 1,4

и 2 раза в крови, лимфе и тканях соответственно. В результате для генотипа DD характерно: повышение уровня и активности АПФ и ангиотензина II, снижение уровня брадикинина и чувствительности к натрию, инсулинорезистентность. Это является фактором, повышающим риск развития ССЗ, а также заболеваний почек [8].

Наряду с РААС, важное значение в патогенезе ряда ССЗ, в том числе и ХСН, имеет САС (симпато-адреналовая система). Как известно, при ХСН происходит изменение соотношения и уменьшение чувствительности адренергических рецепторов миокарда, что приводит к гиперактивации САС. А активность β -адренергических рецепторов у пациентов с ССЗ часто зависит от полиморфизма генов, кодирующих их.

В литературе есть сведения о результатах исследований, целью которых являлось изучение полиморфизма генов β 1-адренорецепторов (ADRB1) и β 2-адренорецепторов (ADRB2). Для гена β 1-адренорецепторов (основных β -адренорецепторов кардиомиоцитов), локализованного на хромосоме 10q24-26, есть два полиморфизма, связанных с однонуклеотидными заменами: в положении 49 (внеклеточный N-терминальный сайт), связанный с заменой Ser49Gly (145 A→G), а также Arg389Gly (1165G→C), которые играют важную роль в формировании фенотипических особенностей ХСН у различных пациентов [9]. При развитии ХСН снижается количество β 1-АР и их матричной РНК, что коррелирует со степенью тяжести заболевания, в то время как число β 2-АР не меняется [10]. Причина выборочного снижения β 1-АР не до конца изучена, но предполагается, что эти изменения носят адаптивный характер, защищающий кардиомиоциты от токсического действия хронической гиперкатехоламинемии, энергетического дисбаланса, обладающего проаритмическим действием и приводящим к гипертрофии и апоптозу кардиомиоцитов, или фиброзу миокарда. Однако с другой стороны, эти изменения могут способствовать прогрессированию ХСН [11].

Среди описанных полиморфных вариантов гена ADRB2 обращает на себя внимание полиморфизм Thr164Ile гена ADRB2. По данным исследований, присутствие 164Ile-аллеля коррелирует со снижением сократительной функции миокарда у трансгенных белых мышей [12]. В проведенном S. V. Liggett et al. [13] исследовании данного полиморфизма с участием 259 больных идиопатической сердечной недостаточностью и сердечной недостаточностью ишемического генеза было выявлено развитие более тяжелой формы сердечной недостаточности у пациентов — носителей 164Ile-аллеля. Уровень смертности и количество госпитализаций также были выше по сравнению с гомозиготами по 164Thr-аллелю [14].

Важно отметить, что ХСН является мультифакториальной патологией, и генетический аспект — лишь один компонент ее развития, который модифицируется клинической и генетической гетерогенностью, а также плейотропизма генов [15]. Практически, исследования генов могут быть полезны, в первую очередь, для терапии хронической сердечной недостаточности [16].

Основными группами препаратов для лечения ХСН, связанными с полиморфизмом генов, являются ингибиторы АПФ и β -адреноблокаторы. Как уже было указано, ведущую роль в развитии ХСН, имеет гиперактивация РААС. Один из компонентов РААС – гормон ангиотензин II, образующийся из малоактивного ангиотензина I под влиянием АПФ, избыточное количество которого может привести к увеличению объема циркулирующей крови и повышению системного артериального давления, ремоделированию сердца и сосудов, что приводит к появлению клинических симптомов ХСН [17]. Причем, наиболее частым вариантом раннего развития ХСН является генотип D/D.

Для предупреждения развития патологии, опосредованной геном АПФ, применяют блокаторы данного фермента. Из положительных моментов исследований, ученые отмечают, что при лечении пациентов фозиноприлом в суточной дозе 20 мг в течение 6 месяцев у больных с DD генотипом

отмечалось более значимое снижение артериального давления по сравнению с пациентами, имеющими генотипы ID и II. Это важно, так как нередко пациенты с развивающейся ХСН, страдали от артериальной гипертензии [17].

Что касается полиморфизма адренорецепторов, применяются препараты, блокирующие их. В «Национальных рекомендациях по диагностике и лечению ХСН» (2016) нет механизма дифференцированного применения β -адреноблокаторов. То есть вопросы персонифицированного применения β -адреноблокаторов у больных ХСН разной степени тяжести и ранней диагностики резистентности к этим препаратам остаются нерешенными [16]. Однако, Rochais и соавт. исследовали эффекты различных β -АБ – бисопролола, метопролола и карведилола и показали, что сократительная способность сердца у пациентов - носителей Arg 389 почти в 1,5 раза выше по сравнению с носителями Glu 389, а карведилол существенно снижает эту сократимость преимущественно в случае носительства аллеля Arg 389 гена ADRB1 [19].

Таким образом, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – заболевание с комплексом характерных симптомов, которые связаны с неадекватной перфузией органов и тканей в покое или при нагрузке и часто с задержкой жидкости в организме [20]. Основными причинами развития ХСН являются: ИБС, АГ и пороки сердца. Другими этиологическими факторами развития ХСН являются: инфекция, токсическое воздействие алкоголя, наркотиков, лучевой терапии, сахарный диабет, заболевания легких, нарушение мозгового кровообращения. Еще одной причиной является полиморфизм ряда генов, кодирующих ферменты и рецепторы, связанные с процессами сердечно-сосудистой деятельности. Данный полиморфизм в ряде случаев напрямую или опосредованно усиливает, или замедляет процессы, влияя на деятельность сердца и сосудов часто негативно. Изучение изменений в генах важно, поскольку, полиморфные варианты генов АПФ и β -адренорецепторов связаны не только с

фенотипическими особенностями ХСН у пациентов, но и с эффективностью медикаментозной терапии. Высокая степень распространенности в популяциях отдельных вариантов полиморфизма генов определяет необходимость учета генетических особенностей в разработке современной тактики терапии для более эффективного лечения отдельных пациентов. Поэтому существует необходимость улучшить имеющиеся препараты (в частности, ингибиторы АПФ и β -адреноблокаторы), а также создать новые механизмы для достижения похожих эффектов другими путями, чтобы снизить заболеваемость и смертность от хронической сердечной недостаточности.

Литература:

1. Ларина В.Н. Хроническая сердечная недостаточность в практике врача: учеб. пособие /- М.: Издательство РАМН, 2016. 92с.
2. Беленков Ю.Н., Фомин И.В., Мареев В.Ю. и др. Распространённость хронической сердечной недостаточности в Европейской части РФ (данные исследования «ЭПОХА-ХСН») // ЖСН. 2006. Т. 7, № 3. С. 112-115.
3. Hellermann J., Goraya T., Jacobsen S. et al. Incidence of heart failure after myocardial infarction: is it changing over time? // Am. J. Epidemiol. 2003. Vol. 157, N 12. P. 1101-1107.
4. Агеев, Ф. Т., Арутюнов Г. П. , Беленков Ю. Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность / Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 336 с.
5. Lloyd Jones D.M., Larson M.G., Leip E.P. et al. Framingham Heart Study. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study // Circulation. 2002. Vol. 106, N 24. P. 3068-3072
6. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Знакомьтесь: диастолическая сердечная недостаточность // Сердечная недостаточность. 2000.№ 2. С.40-44.

7. Мартынович Т.В., Акимова Н.С., Федотов Э.А., Шварц Ю.Г. Анализ генетических факторов у больных хронической сердечной недостаточностью // *Международ. мед. журн.* 2014. № 1. С.21–29.
8. McNamara D.M., Holubkov R., Postava L. et al. Pharmacogenetic interactions between angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy and the angiotensin-converting enzyme deletion polymorphism in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004. Vol. 44(10). P.2019-2026.
9. Borjesson M., Magnusson Y., Hjalmarson A. et al. A novel polymorphism in the gene coding for the beta(1)-adrenergic receptor associated with survival in patients with heart failure. *Eur Heart J.* 2000. Vol. 21(22). P. 1853-1858.
10. Тепляков Т.А., Дибиров М.М., Болотская М.А. и др. Модулирующее влияние карведилола на активацию цитокинов и регресс сердечной недостаточности у больных с постинфарктной дисфункцией сердца // *Кардиология.* 2004. Т. 9. С. 50–57.
11. Funck-Brentano C., van Veldhuisen D.J., van de Ven L.L et al. Influence of order and type of drug (bisoprolol vs. enalapril) on outcome and adverse events in patients with chronic heart failure: a post hoc analysis of the CIBIS-III trial. *Eur J Heart Fail.* 2011. Vol. 13(7). P. 765-72.
12. Pereira S.B, Velloso M.W., Chermont S.[et al.] β -adrenergic receptor polymorphisms in susceptibility, response to treatment and prognosis in heart failure: Implication of ethnicity // *Mol. Med. Report.* 2012. № 4.
13. Liggett B., Wagoner L.E., Craft L.L. [et al.] The Ile164 beta2-adrenergic receptor polymorphism adversely affects the outcome of congestive heart failure // *J. Clin. Invest.* 1998. № 102. P.1534–1539.
14. Yancy C. W. Race and the response to adrenergic blockade with carvedilol in patients with chronic heart failure // *N. Engl. J. Med.* 2001 № 344. P. 1358–1364.
15. Kocarnik J.M., Fullerton S.M. Returning Pleiotropic Results From Genetic Testing to Patients and Research Participants // *JAMA.* 2014. Vol. 311. P.795-796.

16. Комков Д.С., Драгомирецкая Н.А. Генетические аспекты хронической сердечной недостаточности // Образовательный вестник «Сознание». 2017. Том 19. №10. С. 46-54.
17. Spinarova L., Spinar J., Vasko A. [et al.] Does polymorphism in endothelin gene have a meaning for other risks at the patients with heart failure // Vnitr. Lek. 2006. № 2 (1). P. 34–39.
18. Mulder HJ, van Geel PP, Schaliij MJ et al. DD ACE gene polymorphism is associated with increased coronary artery endothelial dysfunction: the PREFACE trial. Heart. 2003. Vol. 89 (5). P. 557–558.
19. Rochais F, Vilardaga J-P, Nikolaev VO, Вьнеманн М, Lohse MJ, Engelhardt S. Real-time optical recording of beta1-adrenergic receptor activation reveals supersensitivity of the Arg389 variant to carvedilol. J Clin Invest. 2007. Vol. 117 (1). P. 229–235.
20. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии /- М.: ГЭОТАР-Мед, 2006. 432 с.