

## ЛАМИНОВЫЙ ГЕНЕТИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ ПАЦИЕНТОВ С ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

*Вайханская Т.Г.\*, Сивицкая Л.Н.\*\*, Даниленко Н.Г.\*\*, Сидоренко  
И.В.\*, Курушко Т.В.\*, Давыденко О.\*\**

*\*Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск*

*\*\*Институт генетики и цитологии, Национальная академия наук,  
Минск, Беларусь*

В настоящее время описано более 450 различных мутаций гена ламина (LMNA A\C). В 5-10% случаев дилатационной кардиомиопатии (семейная и идиопатическая формы) выявляются ламинопатии в сочетании с нарушениями сердечного ритма и проводимости. Нередко синкопальные состояния являются первыми клиническими проявлениями заболевания и требуют имплантации электрокардиостимулятора. Нарушения ритма являются одной из частых причин летального исхода и определяют высокую частоту внезапной смерти у таких пациентов [1-3].

Целью проведенного исследования явилось изучение частоты выявления аномалий ламинового гена у пациентов с ДКМП и нарушениями проводимости, определение кардиального ламинового фенотипа и корреляционный анализ клинических, лабораторных, электрокардиографических (ЭКГ) и эхокардиографических (ЭхоКГ) параметров у пациентов с выявленной патологией гена LMNA.

Материал и методы. Из 107 пациентов с верифицированной ДКМП выявлено 60 случаев (10 – семейная форма, 50 – идиопатическая форма) с предположительным «ламиновым кардиальным фенотипом» - первичная манифестация нарушений атриовентрикулярной и желудочковой проводимости. Средний возраст пациентов составил  $42,3 \pm 11,7$  лет (75% мужчин; NYHA ФК  $2,7 \pm 0,4$ ; фракция выброса ЛЖ  $25,8 \pm 8,2\%$ ; АВ-блокада 1-3 степени - 46,6%; ПБЛНПГ - 53,4%). Поиск мутаций в LMNA гене осуществляли с использованием метода SSCP и последующего секвенирования 1, 3, 8 и 10 экзонов для определения типа мутаций. Всем пациентам проводили клинико-инструментальное обследование, включающее: определение уровня КФК; ЭхоКГ исследование; суточное мониторирование ЭКГ; 6-минутный тест ходьбы (6-MTX); кардиореспираторный тест с определением пика  $VO_2$ ; 7 мин регистрацию ЭКГ (Интекард-7, Беларусь) с физической нагрузкой 2 мин ( $25 \text{ Вт} \cdot \text{мин}$ , средняя ЧСС  $101 \pm 7$  в 1 мин) и 5 мин отдыха с идентификацией желудочковой эктопии, турбулентности сердечного ритма (ТСР), дисперсии интервала QT и микровольтной альтернации T-волны (MATB).

Результаты. У 20 (33,3%) пациентов с помощью SSCP метода выявлена различная подвижность одноцепочечных фрагментов ДНК в исследуемых экзонах гена LMNA. Последующее секвенирование этих образцов идентифицировало замену С (цитозина) на Т (тимин) в 10 экзоне, что соответствует rs4641 базы NCBI: у 16 пациентов выявлено гетерозиготное носительство по данному локусу (rs4641C\T), у 1 - гомо-

зиготное (rs4641T\T). Наряду с полиморфизмом rs4641C\T, у 1 носителя выявлена новая мутация гена LMNA: нуклеотидная замена (с.569G>C) была определена в третьем экзоне LMNA, что соответствует аминокислотной замене Arg190Pro остатков кислоты в альфа-спиральной области ламина A/C; еще 1 мутация обнаружена в первом экзоне с.150C>T с гетерозиготным носительством; и у 1 носителя выявлена в 10 экзоне уже известная мутация (Thr528Arg), описанная ранее под номером rs57629361.

Генетические и клинико-инструментальные параметры включили в корреляционный, многофакторный и ROC анализ. В результате, выявленные генные аномалии - полиморфизм (n=17) и мутации LMNA гена (n=3) коррелировали с мужским полом (p=0,013), положительным тестом МАТВ (p=0,038), пароксизмами устойчивой и неустойчивой желудочковой тахикардии (p=0,003; p=0,011), повышенным уровнем КФК (p=0,012), фракцией выброса (ФВ) и конечно-систолическим объемом (КСО) правого желудочка (p=0,001). В результате многофакторного и ROC анализа с построением ROC кривых выявлены три независимых кардио-фенотипических признака ламиновой ДКМП: правожелудочковая систолическая дисфункция (S=0,833; 95% ДИ 0,645-1,00; p=0,018; чувствительность 75%, специфичность 85%; пороговое значение ФВ ПЖ  $\leq 34\%$ ), наличие устойчивой желудочковой тахикардии (S=0,832; 95% ДИ 0,640 -1,00; p=0,018; чувствительность 87%, специфичность 85%) и повышенный уровень КФК (S=0,830; 95% ДИ 0,61-0,99; чувствительность 83%, специфичность 78%). Несмотря на то, что выявленная нами замена цитозина на тимин rs4641 C\T не приводит к замещению аминокислотных остатков в белке LMNA, а лишь в 3 случаях (из 20) у носителей полиморфизма обнаружены мутации, приводящие к нарушению вторичной и третичной структуры белка, дестабилизации, нарушению процессов димеризации, мы предполагаем, что этот полиморфизм (не изменяя структуры белка) может оказывать влияние на процессы сигнальной трансдукции при передаче информации от мембраны клетки к ядру.

**Заключение.** Таким образом, у белорусских пациентов с ДКМП и нарушениями проводимости ламиновые аномалии встречаются в 33,3% случаев. Аномалии LMNA гена и пароксизмы устойчивой желудочковой тахикардии достоверно коррелируют с мужским полом, уровнем КФК, положительным тестом МАТВ, конечно-систолическим объемом правого желудочка и правожелудочковой дисфункцией. Выявление таких случаев при помощи тщательного сбора анамнеза, исследования уровня КФК, суточного мониторирования ЭКГ, ЭхоКГ и генетического обследования является крайне важным, учитывая высокий риск внезапной смерти пациентов с ламин-ассоциированной формой ДКМП.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Charron P, Arad M, Arbustini E, et al. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases// Eur. Heart J. - 2010. - 31. - P.2715-2726.

2. Van Tintelen J. Peter, Petronella G. Pieper, Karin Y. Van Spaendonck-Zwarts, Maarten P. Van Den Berg. Pregnancy, cardiomyopathies, and genetics // Cardiovascular Research.-2014.- Vol.101. - P. 571-578.
3. Jacoby D, McKenna WJ. Genetics of inherited cardiomyopathy// Eur. Heart. J. -2012. - 33. - P.296-304.

## **СНИЖЕНИЕ МИКРОВОЛЬТНОЙ АЛЬТЕРНАЦИИ Т-ВОЛНЫ - ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ АНТИАРИТМИЧЕСКАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЦЕЛЬ СЕРДЕЧНОЙ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ**

***Вайханская Т.Г., Коптюх Т.М., Сидоренко И.В., Курушко Т.В.,  
Фролов А.В.***

*РНПЦ «Кардиология», Минск, Беларусь*

Сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) с использованием бивентрикулярной стимуляции является эффективным методом лечения пациентов с резистентной сердечной недостаточностью, систолической дисфункцией и электромеханической желудочковой диссинхронией [1-3].

Целью исследования явилось изучение динамики микровольтной альтернции Т волны (МАТВ) у пациентов с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) после имплантации бивентрикулярных устройств, оценка эффективности сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) и взаимосвязи показателя МАТВ с эпизодами желудочковой тахикардии (ЖТА) и ремоделированием левого желудочка.

Материалы и методы: в исследование включено 59 пациентов с ДКМП (64,4% муж; 47,9±11,2 лет; ФК NYHA 3,1±0,3; ПБЛНПГ с длительностью QRS 164±29 мс; ФВ ЛЖ 24,5±7,4%), в т.ч. 27 пациентов с имплантированными СРТ-D и 32 - с СРТ-P. Комплексное исследование (ЭхоКГ, ХМ ЭКГ, 7-мин ЭКГ с использованием программы «Интеркард-7» анализа желудочковой эктопии и МАТВ) проводили всем пациентам до имплантации устройств, через 3, 6 и 12 месяцев наблюдения. Оценку МАТВ у пациентов с СРТ проводили при нативном желудочковом проведении (режим VVI-40 или 0V0). ЖТА события учитывали по данным ХМ ЭКГ и телеметрии устройств (разряд или АТР-терапия ЖТ).

Результаты: По критериям клинко-гемодинамического ремоделирования признаки эффективной СРТ выявлены у 69,5% пациентов; у 30,5% ресинхронизация оказалась не эффективной. В зависимости от наличия желудочковых тахикармических событий у пациентов с ресинхронизирующими устройствами проведен анализ динамики параметров ЭхоКГ и теста МАТВ через 12 мес. наблюдения. Эпизоды ЖТА (пароксизмы устойчивой ЖТ длительностью ≥30 сек) учитывали по данным ХМ ЭКГ и динамической телеметрии имплантированных устройств; эпизоды шоковой или АТР-терапии ЖФ/ЖТ устройствами СРТ-D также считали желудочковыми тахикармическими событиями. В группе с эффективной СРТ пароксизмов ЖТ в постимплантационный период от 6 до 12,6±1,5 мес наблюдения не выявлено, в то время как в