

# Технология секвенирования-важный диагностический инструмент в руках практикующего врача

**Профессор Гринштейн Ю.И.**

**Красноярский государственный медицинский университет им.  
проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого**

# Генетическое тестирование и болезни сердца

- Наследственные болезни сердца включают множество состояний, от более распространенной гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) и семейной гиперхолестеринемии (СГ) до сравнительно менее распространенных синдромов наследственной аритмии, таких как синдром удлиненного интервала QT (LQTS), катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия (CPVT), синдром Бругада (БРС).
- Генетическое тестирование быстро развивалось за последнее десятилетие и в настоящее время считается основным компонентом клинической диагностики наследственных заболеваний сердца.
- Однако наибольшая польза от генетического диагноза заключается в способности выявить риск заболевания среди бессимптомных членов семьи из группы риска.



**Генетическое тестирование  
при кардиомиопатиях  
(гипертрофической и  
дилатационной)**

# Гипертрофическая кардиомиопатия

- Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) - это гетерогенное генетическое заболевание с переменной выраженностью и неполной пенетрантностью, которым страдает до 1 из 500 человек в США. Клинический диагноз HCM основан на обнаружении необъяснимой гипертрофии левого желудочка; Дезориентация миофибрилл и фиброз миокарда являются характерными гистологическими признаками.
- Доминирующие патогенные варианты генов **ГКМ ( ACTC1 , MYBPC3 , MYH7 , MYL2 , MYL3 , TNNI3 , TNNT2 и TPM1)**, кодирующие саркомерные белки, которые образуют сократительный аппарат сердца, являются наиболее частой причиной ГКМП.

# Результаты клинического генетического тестирования 2912 пробандов с гипертрофической кардиомиопатией: расширенные панели предлагают ограниченную дополнительную чувствительность

Genetics  
inMedicine

Explore content ▾ About the journal ▾ Publish with us ▾

nature ▸ genetics in medicine ▸ original research article ▸ article

Published: 22 January 2015

## Results of clinical genetic testing of 2,912 probands with hypertrophic cardiomyopathy: expanded panels offer limited additional sensitivity

Aliment A, Alfaro MD, Melissa A, Kelly MS, Gregory McDermott BA, Binet H, Funke PhD, Matthew S, Lebo PhD, Samantha B, Baister MS, Jun Shen PhD, Heather M, McLaughlin PhD, Eugene H, Clark BM, Larry J, Bello BS, Stephanie W, Cox BS, Steven B, DePalma PhD, Carolyn Y, Ho MD, J G, Seidman PhD, Christine E, Seidman MD & Heidi L, Bohn PhD

Genetics in Medicine 17, 880-888 (2015) | [Cite this article](#)

9242 Accesses | 218 Citations | 16 Altmetrics | [Metrics](#)

**A Corrigendum** to this article was published on 02 April 2015.

### Abstract

**Purpose:**  
Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is caused primarily by pathogenic variants in genes encoding sarcomere proteins. We report genetic testing results for HCM in 2,912 unrelated individuals with nonsyndromic presentations from a broad referral population over 10 years.

Генетическое тестирование было выполнено с помощью секвенирования по Сэнгеру для 10 генов с 2004 по 2007 год, с помощью HCM CardioChip для 11 генов с 2007 по 2011 год и секвенирования следующего поколения для 18, 46 или 51 гена с 2011 года (США).

### Заключение:

Клиническое генетическое тестирование HCM обеспечивает окончательный молекулярный диагноз для многих пациентов и обеспечивает экономию средств для семей.

*Расширенные панели генов не привели к существенному увеличению клинической чувствительности тестирования HCM, что позволяет предположить, что основные дополнительные причины HCM еще предстоит определить.*

**Reassessment of Mendelian gene pathogenicity using 7,855 cardiomyopathy cases and 60,706 reference samples**Raddy Walsh, BS, MSc,<sup>1,2</sup> Kate L. Thornton, BS, FRCPath,<sup>2,4</sup> James S. Ware, PhD, MRCP,<sup>1,2,4</sup> David H. Finkel, PhD, FACMG,<sup>5,7</sup> Jessica Vessely, BS,<sup>3</sup> Aaron J. McGuire, BS,<sup>3</sup> Francesco Mazzarotto, BS, MSc,<sup>1,2</sup> Edward Bhat, BMSc, MRCP,<sup>3</sup> Amrita Sahai, PhD,<sup>3</sup> James C. Sirtori, PhD,<sup>6,12</sup> Col V. Meekel, MS,<sup>11,12,15,14</sup> Corina Argyropoulou, Consultant,<sup>14</sup> David G. Mouton, PhD,<sup>15,16,14,18</sup> Maria Carrat, FRCPath,<sup>6,16</sup> Stuart A. Cook, PhD, MRCPPath,<sup>2,5,10,11</sup> and Hugh Watkins, MD, PhD<sup>4,10</sup>

Author Information • Article tools • Copyright and License Information • Disclaimer

**Оценка патогенности генов**

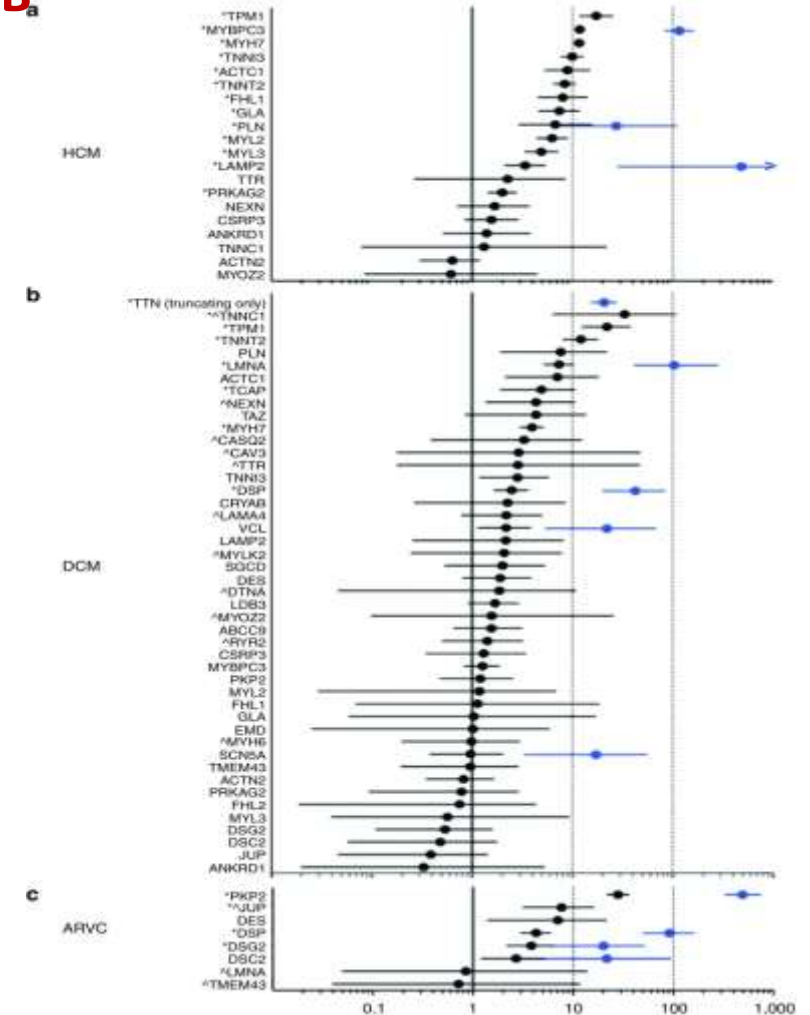
Авторы проанализировали данные 7 855 случаев клинической кардиомиопатии и 60 706 эталонных образцов Консорциума агрегации экзомов (ExAC), чтобы лучше понять генетические вариации репрезентативного аутосомно-доминантного расстройства.

Полученные результаты:

*Обнаружили, что в некоторых генах, ранее считавшихся важными причинами данной кардиомиопатии, редкие вариации не являются клинически информативными, поскольку существует неприемлемо высокая вероятность ложноположительной интерпретации.* В отличие от других генов, мы обнаружили, что диагностические лаборатории могут быть чрезмерно консервативными при оценке патогенности вариантов.

Выводы:

Показано какие гены и классы вариантов интерпретируемы, и предполагается, что они повысят клиническую полезность тестирования по ряду менделевских заболеваний.



Отношения шансов (OR) с 95% доверительным интервалом (CI) для каждого гена при гипертрофической кардиомиопатии (HCM) ( n = 632-6179), дилатационной кардиомиопатии (DCM) ( n = 121-131) и аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка (ARVC) ( n = 93-361)

# Гипертрофическая кардиомиопатия

- Тестирование HCM позволило большей части семей получить точный диагноз, включая 0,4% когорты с нераспознанной болезнью Фабри, которым может помочь заместительная ферментная терапия. Генная диагностика также позволяет точно определить доклинических носителей, которым необходимо надлежащее клиническое наблюдение.
- Родственники из группы риска, у которых был отрицательный результат теста на патогенный вариант в семье, больше не нуждаются в рутинном эхокардиографическом и электрокардиографическом обследовании, что значительно сокращает расходы на здравоохранение и снижает опасения по поводу неблагоприятных исходов.

Original Investigation  
Genetic Basis of Severe Childhood-Onset Cardiomyopathies

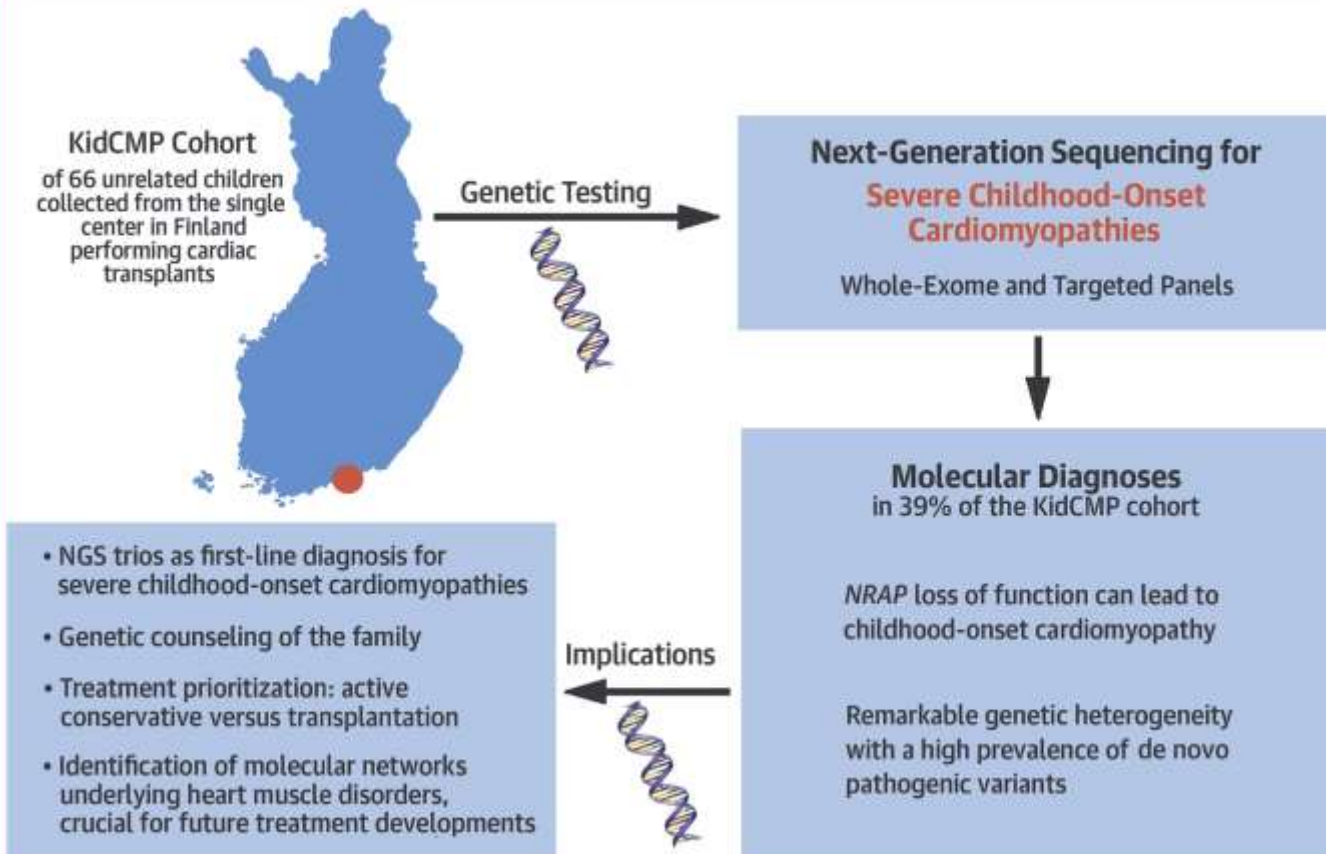
Casandra Vasilescu MD<sup>1</sup>, Taina H. Ojala MD PhD<sup>2</sup>, Regina Bilikante PhD<sup>1</sup>, Sina Ojanen MD<sup>1</sup>, Heikki H. Henttonen MD<sup>1</sup>, Eero-Pekka Mäkitie MD PhD<sup>1</sup>, Teemu-Pekka Kallunki MD PhD<sup>1</sup>, Jukka-Pekka Mäkitie MD PhD<sup>1</sup>, Antti-Veikko Pesonen MD PhD<sup>1</sup>, Eero-Pekka Mäkitie MD PhD<sup>1</sup>, Teemu-Pekka Kallunki MD PhD<sup>1</sup>, Jukka-Pekka Mäkitie MD PhD<sup>1</sup>, Sina Ojanen MD PhD<sup>1</sup>, Taina H. Ojala MD PhD<sup>2</sup>, Christopher J. Carroll PhD<sup>1</sup>, Anu Suomalainen MD PhD<sup>1</sup>, A. M. M.

More pages...

# Генетические данные в общенациональной когорте тяжелых кардиомиопатий у детей

Авторы собрали общенациональную когорту KidCMP из 66 тяжелых кардиомиопатий у детей из единственного центра в Финляндии, выполняющего трансплантацию сердца

## CENTRAL ILLUSTRATION: Genetic Findings in a Countrywide Cohort of Severe Childhood Cardiomyopathies



**Генетический диагноз может способствовать выбору стратегии вмешательства и определению приоритетности выбора трансплантации по сравнению с консервативным лечением у данных пациентов**





**Генетическое  
тестирование для  
диагностики семейной  
гиперхолестеринемии**

# Клиническое генетическое тестирование на семейную гиперхолестеринемию : Научная группа экспертов JACC



Хотя осведомленность о семейной гиперхолестеринемии (СГ) растет, это распространенное, потенциально смертельное, но излечимое состояние остается в основном недиагностированным. Несмотря на то, что СГ является генетическим заболеванием, генетическое тестирование используется редко.

Тестирование должно включать гены, кодирующие рецептор липопротеинов низкой плотности ( LDLR ) , аполиipoprotein B ( АРОВ) и пропротеинконвертазу субтилизин / кексин 9 ( PCSK9 ); другие гены также могут потребоваться для анализа на основе фенотипа пациента. Ожидаемые результаты включают более точную диагностику, более эффективное каскадное тестирование, начало терапии в более раннем возрасте и более точную стратификацию риска.

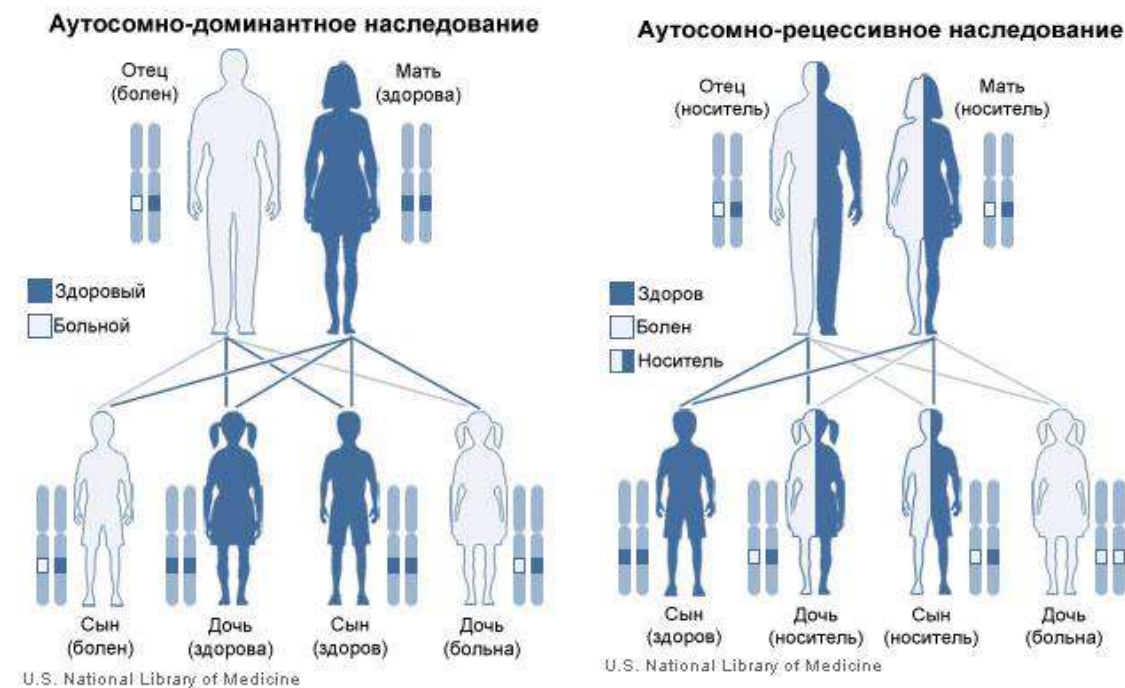
# Первое описание наследственного моногенного заболевания - семейной гиперхолестеринемии в 1937 г.



Норвежский профессор  
Карл Мюллер

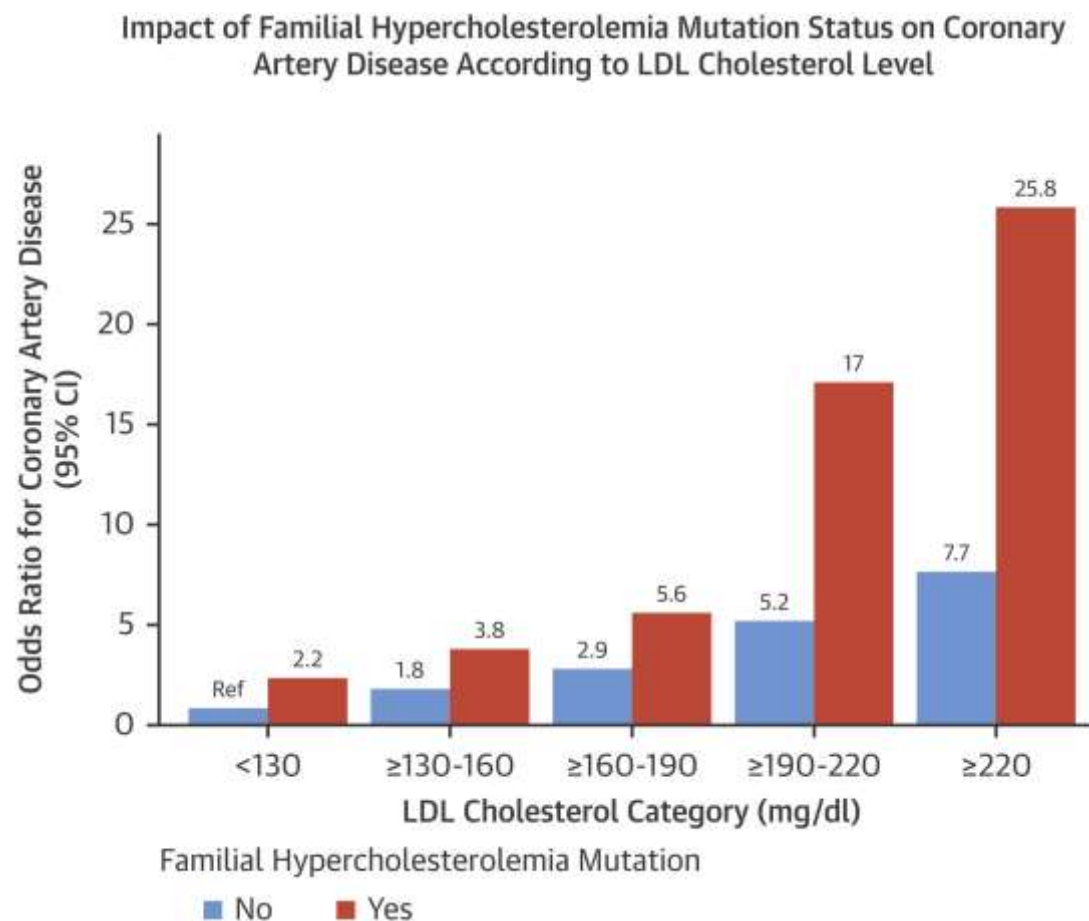
## Основные проявления СГХС

- Повышенный уровень ХС
- Наличие кожных и сухожильных ксантом
- Раннее развитие ИБС



Типы наследования

# Риск ИБС выше у носителей патогенного варианта СГ по сравнению с не носителями при любом значении ХС ЛПНП



# Голландские диагностические критерии семейной гиперхолестеринемии

Критерии	Баллы
<b>1) Наследственный анамнез</b>	
Раннее (у мужчин < 55 лет, у женщин < 60 лет) развитие сердечно-сосудистых заболеваний у родственников первой линии или уровень ХС ЛПНП выше 95 перцентили у детей младше 18 лет	1
Наличие сухожильных ксантом или липидной дуги роговицы или уровень ХС ЛПНП выше 95 перцентили у детей младше 18 лет	2
<b>2) Персональный анамнез</b>	
Пациенты с ранним развитием (у мужчин < 55 лет, у женщин < 60 лет) ИБС	2
Пациенты с ранним развитием (у мужчин < 55 лет, у женщин < 60 лет) атеросклероза центральных/периферических артерий	1
<b>3) Физикальное обследование</b>	
Сухожильные ксантомы	6
Липидная дуга роговицы до 45 лет	4

## Голландские диагностические критерии семейной гиперхолестеринемии (продолжение)

Критерии	Баллы
<b>4) Уровень ЛПНП (без лечения)</b>	
≥8,5 ммоль/л (≥325 мг/дл)	8
6,5 – 8,4 ммоль/л (251 – 325 мг/дл)	5
5,0 – 6,4 ммоль/л (191 – 250 мг/дл)	3
4,0 – 4,9 ммоль/л (155 – 190 мг/дл)	1
<b>5) ДНК-анализ</b>	
<b>Функциональная мутация генов кодирующих рецептор липопротеинов низкой плотности , аpoB или PCSK9</b>	<b>8</b>
<b>Выберите только один балл на группу, самый высокий; диагноз основывается на сумме баллов</b>	
«Определённый» диагноз СГХС >8 баллов	
«Предположительный» диагноз СГХС 6-8 баллов	
«Возможный» диагноз СГХС 3-4 баллов	

# Генетическое тестирование пробанда и его семьи

Выделение пациентов, которым может потребоваться генетическое тестирование на СГХС

Генетическое консультирование

Решение пациента

**Не проходить**  
генетическое  
тестирование

**Пройти**  
генетическое  
тестирование

Ведение пациента согласно  
действующим рекомендациям  
по снижению сердечно-  
сосудистого риска

Скрининг родственников  
пациента  
(показатели липидограммы)

см. далее

Sturm, A.C. et al. J Am Coll Cardiol. 2018;72(6):662-80.

# Генетическое тестирование пробанда и его семьи



Sturm, A.C. et al. J Am Coll Cardiol. 2018;72(6):662-80.

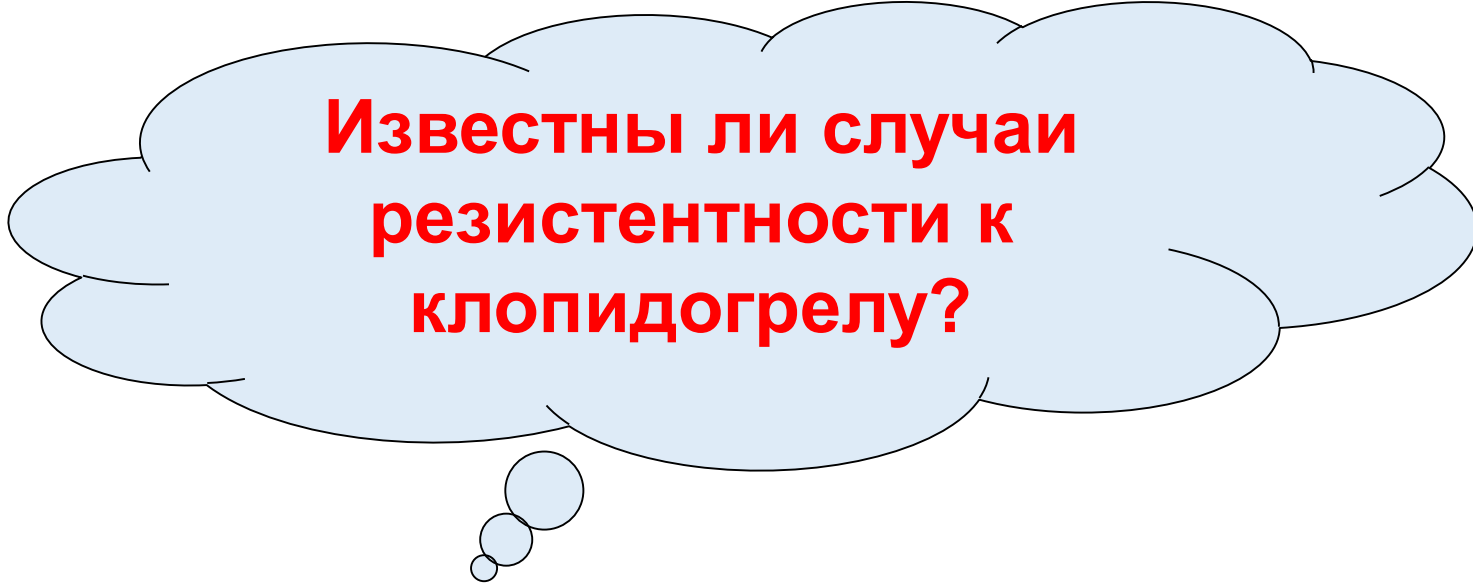


# Генетическое тестирование пробанда и его семьи





**Фармакогенетика**  
**Генетическое**  
**тестирование для**  
**диагностики**  
**недостаточного ответа на**  
**лекарства**



**Известны ли случаи  
резистентности к  
клопидогрелу?**

**В исследованиях TRITON-TIMI 38 и FAST-MI  
у пациентов являющихся носителями  
генотипа CYP2C19 неблагоприятные  
сосудистые события наблюдались чаще  
по сравнению с не носителями данного  
генотипа**

# Совместные Мета-анализы: CYP2C19 и неблагоприятные большие кардиологические события



**Спасибо за внимание!**

