

## СПЕКТР МУТАЦИЙ ПРИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ АНЕВРИЗМАХ ГРУДНОЙ АОРТЫ: ОТ ГЕНЕТИКИ К ПРАКТИКЕ

<sup>1</sup>Рудой А.С., <sup>2</sup>Чакова Н.Н., <sup>1</sup>Бова А.А., <sup>2</sup>Долматович Т.В., <sup>2</sup>Ниязова С.С.,  
<sup>1</sup>Валюженич Я.И.

<sup>1</sup>Военно-медицинский факультет в УО «Белорусский государственный  
медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь  
<sup>2</sup>Институт генетики и цитологии НАН Беларуси

**Актуальность.** Более четверти (20-25%) случаев аневризмы и расслоений грудной аорты (АРГА) обусловлены генетическими факторами. У лиц молодого возраста данная частота близка к абсолютной. До 40% пациентов, переносящих острое расслоение аорты, умирают немедленно. Современные подходы к оценке риска внезапной сердечной смерти и выбору тактики лечения при АРГА в значительной степени базируются на информации о молекулярно-генетической природе заболевания. В каждой популяции вклад различных генов в заболеваемость АРГА может различаться, что обуславливает актуальность данного исследования.

**Цель:** Оценка риска внезапной сердечной смерти и выбора тактики лечения при АРГА (аневризме и расслоении грудной аорты) на основе молекулярно-генетической диагностики.

**Материалы и методы.** В исследование включены 13 пациентов с установленными синдромными формами аневризмы грудной аорты (сАГА), отвечающих критериальным признакам синдрома Марфана в рамках Гентской нозологии и её пересмотра 2010 г. АГА диагностировали методами ТТ-ЭхоКГ, КТ. За «истинную» АГА принимали 50%-ное увеличение размера диаметра аорты по сравнению с должным. Генеалогический метод использован с целью прослеживания передачи признаков или болезней среди родственников пациента в нескольких поколениях. Информация о наличии признаков ННСТ у родственников пробандов и здоровых лиц была получена при непосредственном опросе, а также при анализе их медицинской документации. Методом NGS проведено секвенирование кодирующей последовательности 174 генов, ассоциированных с наследственными сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая АРГА, с использованием набора «TruSight™ Cardio Sequencing Panel».

Работа выполнена в рамках подпрограммы «Болезни системы кровообращения» ГНТП «Новые методы оказания медицинской помощи» 2020-2022 годы. Задание 01.02. Разработать и внедрить методы диагностики, лечения и медицинской профилактики разрыва (расслоения) наследственных аневризм грудной аорты».

**Результаты и их обсуждение.** В ходе генотипирования у 10 из 13 пациентов (76,9%) обнаружено 14 мутаций в 7 генах (FBN1, NOTCH1, MYH11,

TGFBR1, TGFBR2, COL5A1, COL5A2), ассоциированных непосредственно с наследственной аневризмой грудной аорты (АРГА). 8 из 14 мутаций (57,1%) были локализованы в гене FBN1, 3 из них были патогенными (p.Cys1208\*, rs765842423; p.Gly2555Val, rs1566891654; p.Cys2565Ser, rs1566891645) и 2 – вероятно патогенными (p.Cys2617Arg; p.Cys2674Tyr, rs1555393827). Все остальные генетические изменения в этом и других генах являлись вариантами с неопределенной значимостью (VUS). 9 из 14 вариантов представлены в международных базах данных, 5 (35,7%) мутаций обнаружены впервые. Доля миссенс-мутаций составила 85,7%. Обнаружены также 2 миссенс-мутации (p.Pro294Ser, rs772631084; p.Ala316Thr, rs141560064) в гене KLF10, кодирующем белок-репрессор транскрипции, который действует как эффектор передачи сигналов трансформирующего фактора роста бета 1 (TGFBI) и в связи с этим может, по-видимому, играть значимую роль в развитии TGFβ-зависимых васкулопатий – АРГА. В одном случае данная мутация определялась у пациента с врожденной контрактурной арахнодактилией (синдром Билса) (# 121050), являющегося результатом мутации в гене FBN2 (p.Gly531Ala, rs34450503), при котором расширение аорты отмечается редко, прогрессирование дилатации оспаривается. Во втором случае определялась одновременно с мутацией в гене NOTCH1 (p.Ser1004Leu, rs201163739), ассоциирующейся с АРГА. Вместе с тем в обоих случаях «варианты нуклеотидной последовательности» в генах FBN2 и NOTCH1 являлись вероятно доброкачественными (likely benign). Таким образом, физиологическая и патологическая роль KLF10 в развитии АГА остается неизвестной.

У 2 из 10 пациентов (20,0%) пациентов выявлено более одного генетического изменения в разных генах, ассоциированных с АДГА (в генах FBN1 и MYH11; FBN1 и TGFBR2). В одном случае отмечено, что мутация в гене MYH11 (p.Ala965Ser, rs113696032), связанная с семейными (несиндромными) формами АРГА без специфического фенотипа и патологией сосудистых гладкомышечных клеток, сопровождалась клинико-фенотипическими проявлениями синдромных форм АРГА.

Кроме того, выявлено 18 редких вариантов (VUS) в 17 генах, связанных с развитием различных каналопатий (гены SCN5A – 2 мутации, KCNQ1, KCNH2, KCNE1, KCNE3, KCNJ2, KCNJ5, SACNA2D1, SNTA1) и кардиомиопатий (гены MYBPC3, MYH7, VCL, LDB3, LAMA2, TMEM43, ACTN2, CRYAB). Эти генетические изменения могут играть модифицирующую роль в фенотипическом проявлении основной мутации.

**Выводы.** У 92,3% пациентов с АДГА выявлены 14 мутаций в 7 генах, которых непосредственно ассоциированы с развитием данной патологии. Лишь половина (57,1%) этих мутаций сосредоточена в гене FBN1, что говорит о низкой чувствительности Гентских критериев СМ, пересмотра 2010 года. В 20,0% случаев установлено несколько значимых замен.

При синдромных формах аневризм требуется обязательное изучение компартамента ГМК и TGF-β ввиду их влияния на прогрессивность течения основной патологии. Дополнительно обнаружены аллельные варианты в генах,

вовлеченных в патогенез различных каналопатий и кардиомиопатий. В целом, распределение мутаций в генах, определяющих развитие АДГА, у белорусских пациентов не отличалось от других европейских популяций.

Молекулярно-генетическое исследование позволит практикующему врачу на современном уровне решать вопросы дифференциальной диагностики генетически детерминированных и сходных с ними недифференцированных вариантов АРГА, и следовательно своевременно принимать решения по тактике ведения, лечению и профилактике жизнеугрожающих состояний у пациентов.

Наследственные факторы играют важную этиологическую роль в заболеваниях соединительной ткани с поражением сосудов, и генетическая диагностика приобретает все большее значение для индивидуализированного лечения пациентов с учетом их генетических особенностей.