

РОЛЬ СЕМЕЙНОГО АНАМНЕЗА И ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ В ВЫЯВЛЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

THE ROLE OF FAMILY HISTORY AND GENETIC PREDISPOSITION IN DETECTION OF CORONARY HEART DISEASE IN YOUNG PERSONS. LITERATURE REVIEW

**E. Mitina
V. Kuznetsov
N. Sturov
P. Vasiliev**

Summary. Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of death worldwide, with coronary artery disease (CHD) being the most common. Therefore, it is so important not only to engage in the diagnosis and treatment of CVD and IHD, but also prevention, one of the stages of which should be the identification of young people who are in a high risk zone. Epidemiological and clinical studies show that family history, as an indicator of heritability, is an important risk factor for noncommunicable chronic diseases. To protect young people, it is necessary to collect a detailed family history in order to identify predictors of coronary artery disease in parents and close relatives, since control of an extended lipid level is not mandatory in them during the period of medical examination. In this regard, doctors may miss genetic disorders of lipid metabolism. Understanding the hereditary causes of coronary artery disease has the potential to significantly improve the prevention, prognosis and therapy of ischemic heart disease.

Keywords: cardiovascular disease, family history, genetic predisposition, coronary heart disease.

Митина Екатерина Владимировна

Ассистент, РУДН
mitina-ekvl@rudn.ru

Кузнецов Владимир Иванович

Д.м.н., профессор, РУДН
kuznetsov-vi@rudn.ru

Стуров Николай Владимирович

К.м.н., доцент, РУДН
sturov-nv@rudn.ru

Васильев Петр Андреевич

Врач-генетик, ФГБНУ МГНЦ им. Н.П. Бочкова
Vasiluev1993@yandex.ru

Аннотация. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности во всем мире, среди которых ишемическая болезнь сердца (ИБС) является самой распространенной. Поэтому так важно не только заниматься диагностикой и лечением ССЗ и ИБС, но и профилактикой, одним из этапов которой должно быть выявление лиц молодого поколения, находящихся в высокой зоне риска. Результаты эпидемиологических и клинических исследований показывают, что семейный анамнез, как показатель наследуемости, является важным фактором риска неинфекционных хронических заболеваний. Чтобы обезопасить молодых людей необходимо собрать подробный семейный анамнез с целью выявления предикторов ИБС у родителей и ближайших родственников, поскольку контроль расширенного липидного уровня в обязательном порядке у них не проводится в период диспансеризации. В связи с этим доктора могут пропустить генетические нарушения липидного обмена. Понимание наследственных причин ИБС потенциально способно существенно улучшить профилактику, прогнозирование и терапию ИБС.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, семейный анамнез, генетическая предрасположенность, ишемическая болезнь сердца.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности во всем мире. В РФ в 2018 году доля умерших от ССЗ составила 47%, а за последние 10 лет летальность от ССЗ в среднем составила 529,8 чел. на 100 тыс. населения, что соответствует 45–50% от всех смертельных случаев [16, 22, 31].

Среди сердечно-сосудистых заболеваний ишемическая болезнь сердца (ИБС) является самой распространенной [16, 31].

На развитие ИБС влияет генетическая предрасположенность и взаимодействие факторов риска и их возможной коррекции [22, 36].

Наиболее частыми осложнениями ИБС являются инфаркт миокарда и дилатационная кардиомиопатия, отмечается и увеличение пациентов с хроническими формами ИБС, приводящими к ухудшению качества жизни [16, 34].

Поэтому так важно заниматься не только диагностикой и лечением ССЗ и ИБС, но и профилактикой, одним

из этапов которой должно быть выявление молодых людей, находящихся в зоне высокого риска [12, 32].

Результаты эпидемиологических и клинических исследований показывают, что семейный анамнез, как показатель наследственности, является важным фактором риска неинфекционных хронических заболеваний. Эта закономерность подтверждается многочисленными исследованиями, проводимыми на протяжении последних лет. Одно из первых таких исследований было проведено в Швеции, где проводилось наблюдение за семьями с сиблингами-близнецами [19, 25].

Клинические наблюдения за парами близнецов, проведенные еще в 50-х годах прошлого века, свидетельствуют о том, что риск ИБС наследуется. Наследственность ИБС составила от 40% до 60% на основе исследований такого типа семей [25, 26].

По данным Шведского регистра близнецов, насчитывающего около 21 000 пар, находящихся под наблюдением более 35 лет, наследуемость смертельных случаев ИБС составляет 0,57% среди гомозиготных близнецов и 0,38% среди гетерозиготных близнецов для мужчин и женщин, соответственно. Следует отметить, что наследственные эффекты наиболее заметны у молодых людей [25, 30].

Данные Фрамингемского кардиологического когортного исследования (Framingham Heart Study) свидетельствуют о том, что в случае смерти родителей от ИБС риск развития данной патологии у их детей повышается независимо от наличия других факторов риска, при этом данный риск выше в случае раннего развития заболевания (при постановке диагноза возраст менее 55–60 лет) [23, 36].

В данном исследовании выявлено, что возраст заболеваемости ИБС увеличивался более чем в 2 раза после расчетной поправки на обычные факторы риска, у лиц, в семейном анамнезе которых имели место преждевременные проявления указанного заболевания. В результате было показано, что наличие ССЗ в семейном анамнезе у одного из родителей или сиблингов, было надежным предиктором возникновения этого заболевания [17].

Несмотря на то, что наличие в семейном анамнезе ССЗ обусловлено кумулятивным воздействием генетических факторов и воздействием окружающей среды, было бы чрезмерно разделять семейный анамнез на простые факторы риска по типу «да» или «нет», поскольку на значимость семейного анамнеза влияют несколько переменных, таких как возраст, пол, количество родственников с хроническими заболеваниями

ми, возраст манифестации заболевания. Тем самым, результаты подобных исследований указывают на необходимость дополнительных исследований для оценки преимуществ и рисков интенсивных вмешательств, нацеленных как на индивидуальный, так и на семейный уровень среди лиц с достоверным семейным анамнезом и погранично повышенными факторами риска [9, 25].

Одним из первых популяционных исследований, изучающих связь между семейным анамнезом и сердечно-сосудистыми заболеваниями, было исследование Health Family Tree Study в штате Юта, США [29, 30].

Данное исследование показало, что ССЗ и связанные с ними факторы риска были выявлены в небольшом количестве семей, находящихся в зоне очень высокого риска [28, 29].

Более 40 лет прошло с тех пор, как были опубликованы первые результаты этого исследования, выполнены сотни похожих научных работ для выявления связи между семейным анамнезом и сердечно-сосудистыми заболеваниями, равно как и использования семейного анамнеза для их прогнозирования [10, 20, 27].

По полученным данным ассоциация между семейным анамнезом и наличием ССЗ у отдельно взятого пациента растет по мере увеличения числа больных родственников первой степени родства и ранней манифестации заболевания по возрасту у них. Большой риск развития заболевания для обследуемого представляет присутствие кровного брата или сестры, болеющего ИБС, чем наличие больного родителя [1, 15].

В Российской Федерации проводился ряд похожих исследований. При изучении семейного анамнеза у 1425 мужчин, проживающих в г. Москве, в возрасте 20–59 лет в группе лиц с ИБС по сравнению со здоровыми индивидами выявлена следующая частота встречаемости: в 1,7 раза чаще отмечалась смерть матери от острых нарушений мозгового кровообращения, в 2,4 раза — от инфаркта миокарда, в 1,9 раза чаще смерть отца — от острых нарушений мозгового кровообращения. Для мужчин этой категории (возраст 20–59 лет) свидетельство наличия смерти родителей от острых нарушений мозгового кровообращения или инфаркта миокарда является самостоятельным и достоверным прогностическим признаком ИБС, не зависящим от таких факторов риска как возраст, высокое артериальное давление, избыточная масса тела или ожирение [38].

В рамках программы ВОЗ MONICA обследовано 7111 мужчин и 5523 женщины среди жителей г. Новосибир-

ска. Для верификации независимых факторов риска ИБС был проведен пошаговый множественный логистический регрессионный анализ. Согласно полученным данным наличие ИБС в семейном анамнезе является независимым популяционным фактором риска ИБС. Благодаря высокой распространенности и простой оценке, семейный анамнез может использоваться для выявления групп высокого риска, нуждающихся в первичной профилактике [36].

Оценка генетической предрасположенности улучшает прогнозирование риска ИБС у лиц молодого возраста и помогает идентифицировать пациентов с высоким риском раннего проявления ИБС [4, 11].

Несмотря на то, что сбор семейного анамнеза здоровья был признан влиятельным методом оценки риска хронических заболеваний человека, исследования показали, что люди с низким доходом и невысоким уровнем образования, принадлежащие к расовым и этническим меньшинствам, менее склонны обращать внимание на хронические заболевания в семье и/или делиться ими с лечащим врачом [2, 26].

Электронные медицинские записи (ЭМЗ), включающие оценку риска ИБС в качестве функции поддержки принятия дальнейшей тактики ведения пациентов, не включают в расчет семейный анамнез. Если сердечно-сосудистые события в семье и ИБС, в частности, не будут включены в модули поддержки принятия решений по ЭМЗ, в последствии будут возникать врачебные ошибки, поскольку клиницисты все больше и больше полагаются на компьютерные программы [3, 7].

Полученные данные демонстрируют сложное взаимодействие между генетическими факторами и факторами окружающей среды в определении риска ИБС и предполагают, что причины семейной кластеризации ИБС остаются в значительной степени необъясненными [13, 14].

Секвенирование генома человека по международной программе Геном Человека (англ. The Human Genome Project, HGP), которая была завершена в 2003 году), быстрое снижение затрат на генотипирование и обмен данными через многонациональное сотрудничество, способствовали быстрому внедрению методов генетического тестирования в научную и медицинскую практику [10, 27].

Использование сбора семейного анамнеза в клинических условиях приобретает еще большее значение по мере открытия новых генов и фенотипов, детерминирующих развитие ИБС.

Гены распространяются в семьях и их экспрессия, в конечном счете, зависит от воздействия окружающей среды, общей для членов одной семьи [19, 28, 37].

В связи с вышеизложенным, возникает вопрос: «Если обнаруживается надежный маркер для тяжелого, но поддающегося лечению, генетически детерминированного заболевания, то каким образом можно выявить таких пациентов и оказать им медицинскую помощь?» Поскольку любое моногенное заболевание не является распространенным в популяции, наиболее эффективным подходом является обследование членов семей с хроническим заболеванием с применением методов генетической диагностики, в т.ч. и с ИБС [5, 18].

Взаимодействия генов и окружающей среды, совпадают между близкими родственниками по нескольким причинам: во-первых, близкие родственники имеют значительную долю общих генов; во-вторых, близкие родственники могут подвергаться воздействию одинаковых средовых факторов в течение длительных периодов своей жизни; в-третьих, общая семейная жизнь и культура создают условия приобретать и практиковать долгосрочные привычки и поведение, которые в конечном итоге могут влиять на здоровье [5, 18].

У любого индивида при наличии близкого члена семьи, страдающего хроническим заболеванием, возрастает риск манифестации данной болезни, особенно если в семейном анамнезе болен один или несколько родственников и/или манифестация хронической болезни произошла в более молодом возрасте [5, 18].

Результатами многочисленных исследований была подтверждена закономерность, указывающая на то, что генетическая детерминация является наибольшей для случаев с ранним началом ИБС [21, 24].

Генетическая предрасположенность к сердечно-сосудистым заболеваниям атерогенного генеза в большой степени связана с нарушениями обмена липидов и липопротеинов плазмы крови [6, 8, 17, 33].

Достигнутые за последние годы успехи в области генетики позволили получить значительный объем данных и инструментов, которые в настоящее время могут применяться для открытия новых биологических механизмов, лежащих в основе наследуемого риска ИБС, а также для разработки новых методов терапии и интервенционных стратегий [32, 34].

Чтобы обезопасить молодых людей необходимо собирать подробный семейный анамнез с целью выявления предикторов ИБС у родителей и ближайших родственников, поскольку контроль расширенного

липидного уровня в период диспансеризации в обязательном порядке у них не проводится, поэтому доктора могут пропустить генетические нарушения липидного обмена [12, 31, 32].

Понимание наследственных причин ИБС потенциально способно существенно улучшить будущие стратегии профилактики, прогнозирования и терапии ИБС в общей врачебной практике [14, 32, 38].

ЛИТЕРАТУРА

- Allport SA, Kikah N, Abu Saif N, Ekokobe F, Atem FD Parental Age of Onset of Cardiovascular Disease as a Predictor for Offspring Age of Onset of Cardiovascular Disease. *PLoS One*. 2016 Dec 21;11(12): e0163334. doi: 10.1371/journal.pone.0163334. eCollection 2016. PMID: 28002456
- AMIA Jt Summits Transl Sci Proc. 2017 Jul 26;2017:104–113. eCollection 2017. PMID: 28815117.
- Bittencourt MS. Family History of Cardiovascular Disease: How Detailed Should It Be? *Mayo Clin Proc*. 2018 Sep;93(9):1167–1168. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.07.010. Epub 2018 Aug 7. PMID: 30093169.
- Bylstra Y, Lim WK, Kam S, Tham KW, Wu RR, Teo JX, Davila S, Kuan JL, Chan SH, Bertin N, Yang CX, Rozen S, Teh BT, Yeo KK, Cook SA, Jamuar SS, Ginsburg GS, Orlando LA, Tan P Family history assessment significantly enhances delivery of precision medicine in the genomics era. *Genome Med*. 2021 Jan 7;13(1):3. doi: 10.1186/s13073-020-00819-1. PMID: 33413596.
- Chacko M, Sarma PS, Harikrishnan S et al. Family history of cardiovascular disease and risk of premature coronary heart disease: A matched case-control study [version 2; peer review: 2 approved]. *Wellcome Open Res* 2020, 5:70 (<https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15829.2>)
- Cole CB, Nikpay M, McPherson R. Gene-environment interaction in dyslipidemia. *Curr Opin Lipidol*. 2015; 26:133–138
- Crouch MA, Gramling R. Family history of coronary heart disease: evidence-based applications. *Prim Care*. 2005 Dec;32(4):995–1010. doi: 10.1016/j.pop.2005.09.008. PMID: 16326224.
- Cuchel M. et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the consensus panel on familial hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society // *Eur. Heart J*. 2014. Vol. 35, N32. P. 2146–2157 DOI: 10.1159/000160667 *J Am Heart Assoc*. 2017. PMID: 28320750
- Dorairaj Prabhakaran 1, Panniyammakal Jeemon Should your family history of coronary heart disease scare you? *Review Mt Sinai J Med*. Nov-Dec 2012;79(6):721–32. doi: 10.1002/msj.21348. Affiliations expand PMID: 23239210 DOI: 10.1002/msj.21348
- G.T. Reid, F.M. Walter, J.M. Brisbane, J.D. Emery. IHGSC. Family History Questionnaires Designed for Clinical Use: A Systematic Review. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Public Health Genomics* 2009;12:73–83
- Gielen S, Sandri M, Schuler G, Teupser D Risk factor management: antiatherogenic therapies. *J Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009 Aug;16 Suppl 2: S29–36. doi: 10.1097/01.hjr.0000359233.58023.64. PMID: 19675434 Review.
- Güneş FE, Bekiroglu N, Imeryuz N, Agirbasli M. Awareness of cardiovascular risk factors among university students in Turkey. *Prim Health Care Res Dev*. 2019 Sep 3;20: e127. doi: 10.1017/S146342361900063X. Erratum in: *Prim Health Care Res Dev*. 2019 Nov 08;20: e148. PMID: 31477189; PMCID: PMC6728931.
- Hippe M, Vestbo J, Hein HO, Borch-Johnsen K, Jensen G, Sørensen TI Familial predisposition and susceptibility to the effect of other risk factors for myocardial infarction. *J Epidemiol Community Health*. 1999 May;53(5):269–76. doi: 10.1136/jech.53.5.269. PMID: 10396532.
- Johnson J, Giles RT, Larsen L, Ware J, Adams T, Hunt SC. Utah's Family High Risk Program: bridging the gap between genomics and public health. *Prev Chronic Dis*. 2005 Apr;2(2): A24. Epub 2005 Mar 15. PMID: 15888235 Free PMC article.
- Josef Fritz, Dov Shiffman, Olle Melander, Hayato Tada, and Hanno Ulmer. Metabolic Mediators of the Effects of Family History and Genetic Risk Score on Coronary Heart Disease — Findings From the Malmö Diet and Cancer Study. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6: e005254. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.005254>
- Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus*. 2020;12(7): e9349. Published 2020 Jul 23. doi:10.7759/cureus.9349
- Lloyd-Jones DM, Nam BH, D'Agostino RB, Levy D, Murabito JM, Wang TJ, Wilson PW, O'Donnell CJ. Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring. *JAMA*. 2004; 291:2204–2211. doi: 10.1001/jama.291.18.2204.
- Muin J. Khoury, Sara R. Bedrosian, Marta Gwinn, Julian P.T. Higgins, John P.A. Ioannidis, and Julian Little. *Human Genome Epidemiology 2nd Edition*, 2010. Chapter. 29 — The use of family history in public health practice: the epidemiologic view. https://www.cdc.gov/genomics/resources/books/2010_huge/chap29.htm
- Nelson D, Moreau C, de Vriendt M, Zeng Y, Preuss C, Vézina H, Milot E, Andelfinger G, Labuda D, Gravel S Inferring Transmission Histories of Rare Alleles in Population-Scale Genealogies. *Am J Hum Genet*. 2018 Dec 6;103(6):893–906. doi: 10.1016/j.ajhg.2018.10.017. PMID: 30526866.
- Patel J, Al Rifai M, Scheuner MT, Shea S, Blumenthal RS, Nasir K, Blaha MJ, McEvoy JW. Basic vs More Complex Definitions of Family History in the Prediction of Coronary Heart Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Mayo Clin Proc*. 2018 Sep;93(9):1213–1223. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.01.014. Epub 2018 Mar 16. PMID: 29555305. *Clinical Trial*.
- Prof Geoffrey S Ginsburg, MD R Ryanne Wu, MD Lori A Orlando, MD. Family health history: underused for actionable risk assessment. *Series[Genomic Medicine]* Volume 394, ISSUE10198, P596–603, AUGUST 17, 2019
- Roth GA, Johnson C, Abajobir A, et al. J Am Coll. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015. *Cardiol*. 2017;70:1–25.

23. Schildkraut J.M., Myers R.H., Cupples L.A. et al. Coronary risk associated with age and sex of parental heart disease in the Framingham Study // *Am J Cardiol.* 1989. Vol. 64. P. 555–559
24. Schunkert H, König IR, Kathiresan S, et al.; Cardiogenics; CARDIoGRAM Consortium. Large-scale association analysis identifies 13 new susceptibility loci for coronary artery disease. *Nat Genet.* 2011; 43:333–338. doi: 10.1038/ng.784.
25. Senier L, et al. *Healthcare (Basel)*. 2015. PMID: 27417809 Community-Based Family Health History Education: The Role of State Health Agencies in Engaging Medically Underserved Populations in Understanding Genomics and Risk of Chronic Disease.
26. Vinkhuyzen A., et al Heritability in Human Populations Using Whole-Genome Analysis Methods August 2013. *Annual Review of Genetics* 47(1). DOI:10.1146/annurev-genet-111212-133258
27. Wang Y, Wang L, Rastegar-Mojarad M, Liu S, Shen F, Liu H. Systematic Analysis of Free-Text Family History in Electronic Health Record. *AMIA Jt Summits Transl Sci Proc.* 2017 Jul 26;2017:104–113. PMID: 28815117; PMCID: PMC5543380.
28. Williams R, Hunt S, Heiss G, Province MA, Bensen JT, Higgins M, Chamberlain RM, Ware J, Hopkins PN: Usefulness of cardiovascular family history data for population based preventive medicine and medical research (The Health Family Tree Study and the NHLBI Family Heart Study). *Am J Cardiol* 2001;87:129–135.
29. Williams RR, Hunt SC, Barlow GK, Chamberlain RM, Weinberg AD, Cooper HP, Carbonari JP, Gotto AM Jr. Health family trees: a tool for finding and helping young family members of coronary and cancer prone pedigrees in Texas and Utah. *Am J Public Health.* 1988 Oct;78(10):1283–6. doi: 10.2105/ajph.78.10.1283. PMID: 3421383; PMCID: PMC1349422.
30. Zdravkovic S, Wienke A, Pedersen NL, Marenberg ME, Yashin AI, De Faire U. Heritability of death from coronary heart disease: a 36-year follow-up of 20 966 Swedish twins. *J Intern Med.* 2002; 252:247–254.
31. Андреевко Е.Ю., Явелов И.С., Лукьянов М.М., Вернохаева А.Н., Драпкина О.М., Бойцов С.А. Ишемическая болезнь сердца у лиц молодого возраста: распространенность и сердечно-сосудистые факторы риска. *Кардиология.* 2018;58(10):53–58. <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.10.10184>
32. Андреевко Е.Ю., Явелов И.С., Лукьянов М.М., Вернохаева А.Н., Драпкина О.М., Бойцов С.А. Ишемическая болезнь сердца у лиц молодого возраста: особенности этиологии, клинических проявлений и прогноза. *Кардиология.* 2018;58(11):24–34. <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.11.10195>
33. Кошечкин В.А., Рожкова Т.А., Малышев П.П., К76 Медико-генетическое консультирование при дислипидемиях: руководство для врачей / В.А. Кошечкин, П.П. Малышев, Т.А. Рожкова. — Москва: ГЭОТАР- Медиа, 2021. — 264 с.: ил. — DOI: 10.33029/9704-6191-4-GEN-2021-1-264.
34. Митина Е.В., Стуров Н.В., Кобыляну Г.Н., Мансур Т.Н., Русанова Е.И. Вопросы диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности в амбулаторной практике. *Трудный пациент.* 2018. Т. 16. № 7. С. 8–12
35. Никитин Ю.П. и др. Связь семейного анамнеза и ишемической болезни сердца в популяции города Новосибирска (программа ВОЗ MONICA) Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2005; 4(4) стр 37–40
36. Оро-Меландер. М. Генетика ишемической болезни сердца: путь к этиологическим механизмам, новым мишеням терапии и более персонализированной профилактике. Аналитические обзоры. *КАРДИОЛОГИЯ: новости, мнения, обучение,* 2016, № 3, с 15–28.
37. Рожкова Т.А. 1994 Оценка наследственной предрасположенности к ишемической болезни сердца в семьях больных коронарным атеросклерозом/ Автореферат диссертации к.м.н. 1994
38. Стуров Н.В. Рациональная фармакотерапия ишемической болезни сердца на уровне первичного звена здравоохранения. *Трудный пациент* № 6, ТОМ 10, 2012, 46–49.

© Митина Екатерина Владимировна (mitina-ekvl@rudn.ru), Кузнецов Владимир Иванович (kuznetsov-vi@rudn.ru),

Стуров Николай Владимирович (sturov-nv@rudn.ru), Васильев Петр Андреевич (Vasiluev1993@yandex.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»