

Фенотипическая вариабельность и варианты-модификаторы у детей с наследственными заболеваниями сердца

Н.В. Щербакова¹, А.Б. Жиронкина², В.Ю. Воинова¹, Р.А. Ильдарова¹, М.А. Школьников¹

¹ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Phenotypic variability and modifier variants in children with hereditary heart diseases

N.V. Shcherbakova¹, A.B. Zhironkina², V.Yu. Voinova¹, R.A. Ildarova¹, M.A. Shkolnikova¹

¹ Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Несмотря на достигнутые в последние десятилетия успехи в области поиска причин моногенных заболеваний человека, существует огромный пробел в понимании молекулярных причин фенотипической вариабельности. В настоящее время становится очевидным, что зачастую патогенный генетический вариант действует не в одиночку, а вместе с другими генетическими и негенетическими факторами, которые могут уменьшать или, наоборот, усугублять тяжесть заболевания. Таким образом, чтобы по-настоящему понять болезнь, необходимо учитывать всю совокупность механизмов, приводящих к результирующему фенотипу. В этой работе мы рассматриваем текущее состояние дел в области идентификации генетических и негенетических модификаторов фенотипа редких моногенных сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: дети, наследственные заболевания, кардиология, фенотипическая вариабельность, неполная пенетрантность, варианты-модификаторы, шкалы генетического риска.

Для цитирования: Щербакова Н.В., Жиронкина А.Б., Воинова В.Ю., Ильдарова Р.А., Школьников М.А. Фенотипическая вариабельность и варианты-модификаторы у детей с наследственными заболеваниями сердца. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(3): 12–19. DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–3–12–19

Despite the recent achievements in searching for the causes of monogenic human diseases, there is still a massive gap in understanding the molecular causes of phenotypic variability. At the moment, it is evident that the pathogenic genetic variant often acts together with the other genetic and non-genetic factors that can reduce or, on the contrary, aggravate the severity of the disease. Thus, to completely understand the disease, we shall consider the entire set of mechanisms leading to the resulting phenotype. This paper reviews the current state of the art in identifying genetic and non-genetic phenotype modifiers for rare monogenic cardiovascular diseases.

Key words: children, hereditary diseases, cardiology, phenotypic variability, incomplete penetrance, modifier variants, genetic risk scales.

For citation: Shcherbakova N.V., Zhironkina A.B., Voinova V.Yu., Ildarova R.A., Shkolnikova M.A. Phenotypic variability and modifier variants in children with hereditary heart diseases. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2021; 66:(3): 12–19 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–3–12–19

Почему в одной семье некоторые носители одной и той же вызывающей болезнь мутации внезапно умирают, в то время как другие живут без каких-либо симптомов? Это один из самых интригующих вопросов, с которым сталкивается любой опытный кардиолог, ведущий пациентов с наследственными болезнями сердца.
Проф. Peter J. Schwartz, Милан, Италия

Редкие (орфанные) болезни представляют собой серьезную медико-социальную проблему для общества, приводя к снижению трудоспособности

и качества жизни, инвалидности, а также к значительным расходам на здравоохранение. Почти 400 млн человек во всем мире страдают примерно 7000 раз-

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Щербакова Наталья Владимировна — зав. лабораторией молекулярной и биохимической диагностики, врач-кардиолог консультативно-диагностического отделения Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-6672-4242

e-mail: shcherbakova.n@pedklin.ru

Воинова Виктория Юрьевна — д.м.н., зам. дир. по трансляционной медицине, глав. науч. сотр. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-8491-0228

Ильдарова Рукижат Абдул-Гафуровна — к.м.н., ст. науч. сотр. отдела детской аритмологии и кардиологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-1780-3518

Школьников Мария Александровна — д.м.н., проф., науч. рук. Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-7115-0186

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Жиронкина Анна Борисовна — студентка VI курса педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова 117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

личных редких заболеваний. Не менее 80% всех редких заболеваний имеют генетическое происхождение, при этом большинство известных из них относятся к моногенным. Однако генетическая основа более половины всех выявленных моногенных заболеваний остается не до конца изученной [1–3].

Наследственные сердечно-сосудистые заболевания подразделяют, как правило, на 2 группы. Первая включает редкие моногенные болезни, такие как наследственные кардиомиопатии (например, гипертрофическая кардиомиопатия), семейные гиперхолестеринемии и каналопатии или первичные электрические заболевания сердца (например, синдром удлиненного интервала QT), большинство из которых манифестирует в молодом, преимущественно детском возрасте. Ко второй группе относят заболевания со сложным типом наследования, проявляющиеся главным образом у взрослых, такие как гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца; в патогенезе этих заболеваний принимают участие факторы окружающей среды в сочетании с большим количеством частых генетических вариантов, каждый из которых имеет небольшой эффект увеличения риска.

Открытия генетических причин заболеваний сердечно-сосудистой системы первоначально базировались на идентификации причинных (каузативных) редких генетических вариантов посредством анализа сцепления в родословных при исследовании больших семей. В настоящее время анализ данных высокопроизводительного секвенирования нового поколения уже практически стал стандартом клинического обследования таких пациентов [4]. Одно из важных преимуществ этой диагностики – выявление в семьях пробандов с патогенным нуклеотидным вариантом, приведшим к заболеванию, бессимптомных (малосимптомных) носителей этого патогенного варианта и лиц, не являющихся носителями, у которых не разовьется данное заболевание [5].

Однако даже у пациентов с одной и той же мутацией в каузативном гене (например, у брата и сестры [6]) заболевание может иметь разные фенотипические проявления, что создает проблемы как для диагностики и лечения больных, так и для определения прогноза и наилучшей тактики ведения других членов семьи с выявленными каузативными мутациями [7–10]. Неполная пенетрантность (носительство патогенного доминантного генетического варианта без развития болезни) и различная экспрессивность (широкий диапазон тяжести среди носителей генетического варианта) – распространенные явления в семьях, несущих один и тот же вызывающий заболевание нуклеотидный вариант.

В настоящее время крупные исследования по секвенированию геномов или экзомов дали важную дополнительную информацию для понимания фенотипической вариабельности редких заболеваний, а также потенциального эффекта генетиче-

ских модификаторов. Еще предстоит понять в полной мере вклад в пенетрантность и экспрессивность заболевания результатов воздействия окружающей среды [11], генетических вариантов-модификаторов и эпигенетических эффектов.

Молекулярные основы фенотипической вариабельности наследственных болезней активно изучаются во всех областях клинической медицины [7–10]. В нашей работе мы рассматриваем примеры генетических и негенетических факторов, влияющих на пенетрантность и экспрессивность наследственных кардиологических заболеваний, манифестирующих в детском возрасте, а также перспективы научных исследований в указанной области и актуальность этих знаний для клинической практики.

Корреляции генотип/фенотип

В клинической практике дополнительную важную и надежную информацию при наследственных болезнях вносит анализ корреляций между классами патогенных вариантов и фенотипом. Несмотря на идентификацию генов многих наследственных сердечно-сосудистых заболеваний и клинических факторов риска, прогнозирование тяжести течения и возникновения клинически значимых осложнений у конкретного пациента остается сложной задачей. Так, для трех основных молекулярно-генетических типов синдрома удлиненного интервала QT доказаны различные профили риска развития угрожающих жизни аритмий и различная эффективность терапии бета-блокаторами [12]. В то же время при наследственной легочной артериальной гипертензии, вызванной миссенс-мутациями в гене *BMPR2*, заболевание манифестирует раньше и имеет более тяжелое течение, чем у пациентов с мутациями, приводящими к образованию преждевременного стоп-кодона [13]. Пенетрантность и экспрессивность могут варьировать не только в зависимости от типа мутации, но и от локализации мутации в гене [14].

Исследования показывают, что генетическая природа многих наследственных сердечно-сосудистых заболеваний сложна и не всегда объясняется простыми менделевскими моделями. Генетические варианты, имеющие разную частоту и влияние на фенотип, могут сочетаться, определяя возрастной порог манифестации болезни, выраженность клинических проявлений и тяжесть течения. При этом основой возникновения заболевания остается менделевский (редкий) вариант и, следовательно, его можно использовать для каскадного генетического скрининга с целью выявления лиц группы риска, в то время как неменделевские варианты (как правило, частые) вносят меньший вклад в риск заболевания и поэтому не могут использоваться изолированно для определения риска. Среди неменделевских вариантов риска следует рассмотреть два типа, которые потенциально могут влиять на выраженность фенотипа редкого заболевания сердечно-сосудистой системы:

– частые генетические варианты, обычно определяемые как имеющие частоту минорного аллеля (minor allele frequency, MAF) $>1\%$, идентифицированные с помощью полногеномных исследований ассоциаций (genome-wide association studies, GWAS). Обычно они оказывают небольшое влияние на фенотип, но в совокупности могут увеличивать риск развития и тяжесть заболевания;

– генетические варианты с промежуточным эффектом и относительно небольшой частотой в популяции (MAF $<1\%$). Именно для них была показана различная степень влияния на пенетрантность у пациентов с моногенными болезнями [5, 15]. Эти варианты, вероятно, вносят вклад в риск развития заболевания у людей как с патогенными каузативными вариантами, так и в их отсутствие. За некоторыми исключениями вклад таких вариантов в тяжесть заболевания остается малоизученным.

В современных научных публикациях все чаще фигурируют данные о том, что именно дополнительные факторы генетической природы модулируют характер и вариабельность фенотипа у пациентов с известными патогенными вариантами. Эпигенетические модификации и соматический мозаицизм также могут вносить вклад в неполную пенетрантность [16, 17] (см. рисунок).

Негенетические факторы риска

Огромная межиндивидуальная вариабельность фенотипов заставляет нас рассматривать возможные негенетические модификаторы — демографические переменные (такие как пол или возраст) и другие экзогенные факторы. Известен ряд негенетических

факторов, оказывающих дополнительное влияние на тяжесть и риск развития осложнений среди носителей патогенных генетических вариантов. Эти факторы могут быть как простыми для анализа (возраст и пол), так и весьма специфическими (избыточная масса тела при гипертрофической кардиомиопатии [18] или прием препаратов, удлиняющих продолжительность процессов де- и реполяризации миокарда желудочков при синдроме удлиненного интервала QT [19]).

Несколько исследовательских групп по всему миру за более 3 десятилетия показали, что пенетрантность при гипертрофической кардиомиопатии определяется рядом факторов как генетической, так и негенетической природы [20]. Для пациентов с кардиомиопатией и патогенными вариантами в гене *RBM20* пенетрантность составила 66%. Пациенты мужского пола были значительно моложе и имели более низкую фракцию выброса на момент постановки диагноза, чем пациенты женского пола. Кроме того, около 30% пациентов мужского пола нуждались в трансплантации сердца, в то время как трансплантация не потребовалась ни одной из женщин [21]. Такая связь тяжести заболевания с полом может быть объяснена как генетическими механизмами, которые могут на определенном отрезке времени защищать лиц женского пола от более тяжелого течения заболевания, так и различиями в образе жизни и гормональном статусе.

Другим примером, когда выраженность проявлений (экспрессивность) заболевания связана с полом, послужила группа пациентов с патогенными вариантами в гене *LMNA*, в которой у лиц мужского пола было больше эпизодов злокачественных желудочковых аритмий и более высокая частота развития тер-



Рисунок. Влияние различных генетических и негенетических факторов на фенотип пациента. Составлено авторами. GWAS — полногеномные исследования ассоциаций (genome-wide association studies).

Figure. Influence of various genetic and non-genetic factors on the patient's phenotype. Compiled by the authors.

минальной стадии сердечной недостаточности [22]. Зависимая от возраста экспрессивность существует, если клинические симптомы заболевания у пациентов нарастают с возрастом. Известно о зависимой от возраста манифестации гипертрофической кардиомиопатии при патогенных каузативных вариантах в гене *MYBPC3* [23].

Пол также может существенно влиять на тяжесть фенотипа при каналопатиях, например при катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии и синдроме удлинённого интервала QT. Кроме того, показано, что электрокардиографические проявления наиболее тяжелого 1-го типа синдрома Бругада могут быть спровоцированы лихорадкой, употреблением алкоголя или обильным приемом пищи, а также рядом лекарственных препаратов, в том числе блокаторами натриевых каналов. Лекарственные препараты или дисбаланс электролитов при синдроме удлинённого интервала QT могут усилить или, наоборот, маскировать изменения на электрокардиограмме (ЭКГ) [24].

Варианты-модификаторы

Генетические варианты-модификаторы часто обнаруживаются в генах, участвующих в тех же молекулярных процессах, что и каузативный ген, либо функционально связанных с ним [25–27]. Следовательно, анализ взаимодействия генов играет решающую роль в идентификации генетических модификаторов [28, 29]. Варианты-модификаторы могут изменять фенотип наследственного заболевания за счет генетического, биохимического или другого взаимодействия с основным геном болезни. Степень влияния таких модификаторов может варьировать, что отражается на фенотипической вариабельности, пенетрантности и экспрессивности заболевания. Следует иметь в виду, что при моногенных болезнях патогенного нуклеотидного варианта или вариантов достаточно, чтобы вызвать заболевание. При этом сами генетические модификаторы не приводят однозначно к какому-либо фенотипу и могут встречаться относительно часто. И хотя еще мало известно о генетических модификаторах моногенных заболеваний, очевидно, что фенотипическая изменчивость, обусловленная ими, является важным аспектом, который необходимо учитывать в клинической практике и продолжать исследовать [30–32]. Однако выявление таких вариантов-модификаторов потребует разработки новых принципов в клинической генетике для классификации и определения практической применимости у пациентов и их семей [33].

В результате массового секвенирования популяционных когорт для многих генетических вариантов, описанных ранее как связанных с тем или иным заболеванием, было показано, что на самом деле эти варианты слишком распространены в популяции, чтобы их можно было рассматривать в качестве каузативных

для моногенных состояний. Хотя многие такие варианты относятся к доброкачественным и были обнаружены у пациентов лишь случайно, некоторые из них определенно влияют на проявление фенотипа заболевания или его тяжесть. Для констатации варианта с потенциальным риском необходима большая степень доказательности, от демонстрации значительно более высокой частоты в когорте пациентов по сравнению с релевантно подобранной контрольной группой до хорошо спланированных экспериментальных исследований с оценкой функциональной значимости вариантов *in vitro*.

Недавно исследователи обнаружили генетический модификатор у девочки, которой был поставлен диагноз «некомпактная кардиомиопатия левого желудочка» [25]. Авторы выполнили секвенирование всего экзоза (*whole-exome sequencing*, WES) проба и членов семьи и обнаружили, что девочка является носителем той же самой комбинации двух вариантов (в генах *MYH7* и *MKL2*), что и ее отец. В то же время у отца не отмечено явных признаков болезни, а у девочки заболевание манифестировало уже в 3-месячном возрасте. Чтобы выявить причину различий в тяжести проявления данного заболевания у обоих пораженных членов семьи, авторы выполнили иерархическую фильтрацию кандидатов в модификаторы. Было обнаружено существование варианта модификатора в гене *NKX2-5*, который передался ребенку от здоровой матери, и, по всей вероятности, повлиял на клиническую манифестацию заболевания. Первый ребенок в семье погиб внутриутробно из-за нарушения сократительной функции обоих желудочков, и у него были обнаружены те же три варианта. Выводы были подтверждены на мышинной модели и индуцированных плюрипотентных стволовых клетках.

Другим классическим примером такого варианта генетического риска служит миссенс-замена p.Asp85Asn в гене *KCNE1*. При частоте аллеля 0,012 у европейцев этот вариант находится на нижнем пределе частот обнаружения исследований GWAS, но в значительной мере превышает предполагаемую максимальную ожидаемую частоту аллеля патогенного варианта в гене *KCNE1*. Вариант связан с удлинением интервала QT в общей популяции (с различной величиной эффекта) [34]. Данные, полученные при обследовании когорты пациентов из Финляндии, свидетельствовали, что p.Asp85Asn удлиняет интервал QT на 26 мс у пациентов мужского пола (когорта пациентов с другим известным патогенным вариантом в гене *KCNQ1*) [35]. Накопление p.Asp85Asn было продемонстрировано в когортах генотип-отрицательных пациентов с синдромом удлинённого интервала QT из Японии [36] и США [37]. Это позволяет предположить, что указанный вариант может вносить существенный вклад в генетическое бремя в случаях немонагенных форм синдрома удлинённого интер-

вала QT. Функциональные исследования подтверждают патогенетическую роль этого варианта [36].

Варианты в 3'-нетранслируемой области гена *KCNQ1* изменяют тяжесть заболевания у пациентов с синдромом удлиненного QT 1-го типа, возникающим в результате мутаций в этом гене [38]. Эти варианты снижают экспрессию гена *KCNQ1*, и пациенты с патогенным вариантом в гене, находящимся в дис-положении с вариантом-модификатором (на одной из гомологичных хромосом), имеют более короткий интервал QT на ЭКГ и более мягкий клинический фенотип, тогда как пациенты с патогенными вариантами в транс-положении с вариантом-модификатором (на разных гомологичных хромосомах) демонстрируют значительно более длинные интервалы QT и более тяжелый клинический фенотип.

Анализ литературы показывает, насколько значительно увеличилось количество исследований модификаторов редких заболеваний за последние 5 лет, так как полногеномное секвенирование (whole-genome sequencing, WGS) становится все более доступным. По данным К.М. Tahsin Hassan Rahit и соавт. [39], в 42% из 418 исследований за 2015–2019 гг. использовался анализ результатов секвенирования следующего поколения. Данные WGS позволяют исследовать и анализировать большую часть генетических вариантов, присутствующих у человека. Благодаря тому, что стоимость WGS в последние годы кардинально снизилась, а методы биоинформатического анализа совершенствуются, возможностей идентифицировать причины фенотипической вариативности стало намного больше, чем прежде [40].

Таким образом, фенотипическая вариативность представляет серьезную проблему для редких моногенных заболеваний и часто приводит к ошибочному или позднему диагнозу [32, 41, 42]. Однако встречающиеся в природе модификаторы-супрессоры, которые уменьшают тяжесть или предотвращают действие каузативной мутации, могут указать исследователям потенциальные терапевтические мишени [8, 43]. Следовательно, будущие усилия в области идентификации модификаторов в сочетании с экспериментальными и вычислительными подходами помогут не только лучше диагностировать моногенные заболевания с минимальными затратами времени, но и определить направление потенциального лечения.

Шкалы генетического риска

К ограничениям широкого применения генетического тестирования при наследственных заболеваниях в детской кардиологии относится в том числе значительная доля случаев, когда каузативный генетический вариант не удается идентифицировать. Одна из возможных причин таких случаев (генотип-отрицательные пациенты) — менделевские формы болезни.

Полногеномные исследования ассоциаций оказали огромное влияние на выяснение генетической

природы частых заболеваний со сложным типом наследования (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца и т.д.), были выявлены тысячи достоверных ассоциаций, а размеры выборки в некоторых исследованиях у взрослых пациентов уже приближаются к 1 млн [44]. В течение нескольких последних лет результаты исследований GWAS стали применяться к моногенным заболеваниям для выявления генотипов, которые могли бы лежать в основе как вариативной пенетрантности, так и генотип-отрицательных случаев.

Два подхода могут использоваться для GWAS при редких генетических заболеваниях. В первом используется стандартный дизайн исследования случай–контроль, включающий неродственных пациентов с генетическим заболеванием и подобранную релевантную контрольную группу из популяции. Это позволяет напрямую выявлять варианты, связанные с заболеванием, а также проводить дальнейший стратифицированный анализ на основе таких факторов, как статус патогенного варианта и тяжесть заболевания. Однако значительным ограничением для такого типа исследований является плохая доступность образцов пациентов с редкими фенотипами, в связи с чем для достижения даже умеренной мощности выборки требуется сотрудничество нескольких центров и метаанализ данных. Чтобы облегчить усилия, количественные исследования фенотипов, связанных с заболеванием, могут быть выполнены с использованием популяционных когорт. Это позволяет обнаруживать большее количество ассоциаций и может давать оценку полигенного риска (шкалы генетического риска, взвешенная совокупность ассоциированных локусов), лежащего в основе фенотипа. Эти ассоциации затем могут быть проверены у пациентов с редким заболеванием.

Одним из примеров таких работ служит выявление вариантов риска удлинения интервала QT. Полногеномный анализ ассоциаций, влияющих на величину интервала QT, проведенный на 76 тыс. участников европейского происхождения, обнаружил 35 локусов с индивидуально небольшими эффектами, в совокупности объясняющими примерно 10% вариации интервала QT в общей популяции [34]. Исследования у пациентов с синдромом удлиненного интервала QT показали, что некоторые из этих вариантов могут модулировать длительность интервала QT и риск развития угрожающих жизни желудочковых аритмий и сердечно-сосудистых осложнений [45, 46]. Эти данные подчеркивают потенциальную роль частых генетических вариантов с небольшим эффектом в объяснении фенотипической изменчивости у пациентов с синдромом удлиненного интервала QT, хотя клиническую полезность полученных результатов еще предстоит продемонстрировать.

Установление роли частых вариантов при кардиомиопатиях до сих пор в основном ограничивалось

исследованиями случай—контроль с умеренными размерами выборки [47], так как соответствующие фенотипы, связанные с морфометрическими параметрами и функцией левого желудочка, сложно обнаружить в рамках популяционных исследований. Тем не менее два локуса, идентифицированные при анализе образцов британского биобанка, ранее были связаны с развитием дилатационной кардиомиопатии в GWAS [48]. В работе, опубликованной в начале 2021 г., продемонстрировано, что полигенная шкала риска объясняет значительную часть фенотипической вариабельности у носителей редких патогенных вариантов, вызывающих гипертрофическую кардиомиопатию [49].

В группе из 312 пациентов с синдромом Бругада из 16 медицинских центров с использованием шкалы генетического риска было изучено распределение частых генетических вариантов, ранее ассоциированных с синдромом Бругада при проведении GWAS. Была показана кумулятивная ассоциация частых вариантов гена *SCN5A* с фенотипом, независимо от наличия патогенного каузативного варианта в этом гене [50].

Результаты GWAS и производные от них шкалы генетического риска могут быть использованы для выявления людей в общей популяции с риском развития заболеваний, эквивалентных рискам, присутствующим пациентам с моногенными болезнями. Так, A.V. Khera и соавт. [51] обнаружили, что 8% образцов британского биобанка имели значение шкалы генетического риска, равное трехкратному риску развития ишемической болезни сердца (аналогичный риск имеют носители патогенных вариантов в генах, связанных с семейной гиперхолестеринемией). Представленные данные можно использовать для выявления групп риска, нуждающихся в проведении более интенсивных профилактических мероприятий. Это также демонстрирует нам, что генетическая архитектура и риск для многих фенотипов следует рассматривать как спектр, а не простую дихотомию менделевского (моногенного) и сложного (полигенного) наследования, как предполагалось ранее.

Этот новый взгляд на генетику наследственных болезней сердца заставляет нас пересмотреть этиологию генотип-отрицательного заболевания и, главное, пересмотреть подходы к ведению таких пациентов. Большинство таких случаев, особенно спорадических, вероятно, вызвано рядом нуклеотидных вариантов с малым и средним эффектом

и негенетическими факторами. Следовательно, риск для членов таких семей ниже, чем в родословных с пенетрантными патогенными вариантами моногенных форм болезней. Дальнейшая разработка шкал риска для конкретного заболевания в масштабе всего генома может помочь в создании протоколов наблюдения пациентов на основе количественной оценки риска для пробанда и его родственников.

Заключение

Становится все более очевидным, что генетическая архитектура наследственных сердечно-сосудистых заболеваний более сложная, чем это объясняется простыми моногенными моделями. Ряд генных вариантов с разной частотой и величиной эффекта может сочетаться, создавая общую генетическую нагрузку, которая вместе с негенетическими факторами может определять как тяжесть заболевания, так и достижение порога его проявления. Хотя мы все еще находимся на ранних этапах обнаружения модифицирующих генетических факторов и понимания того, как они влияют на риск заболевания, эти открытия уже оказали влияние на понимание этиологии болезни и будут применяться в клинической практике. Разработка шкал генетического риска на основе больших исследований геномных ассоциаций для прогнозирования клинических рисков в настоящее время представляет передовую область исследований. Для более редких наследственных заболеваний интеграция различных классов генных вариантов, ассоциированных с заболеванием, особенно с учетом различных эффектов патогенных каузативных вариантов, может усложнить клиническое внедрение генетического тестирования. Для вариантов с промежуточным эффектом необходимо будет разработать рекомендации и пересмотреть существующие классификации таким образом, чтобы они могли эффективно оценивать как вероятность вклада в фенотип заболевания, так и предполагаемую величину эффекта. Следует подчеркнуть, что объяснение полученного сложного генетического профиля как клиницистам, так и пациентам, привыкшим получать детерминированные результаты генетического тестирования, станет непростой задачей.

Благодарность. Коллектив авторов выражает благодарность Peter J. Schwartz за многолетнее сотрудничество и продуктивную дискуссию в области изучения наследственных заболеваний в детской кардиологии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Wright C.F., FitzPatrick D.R., Firth H.V. Paediatric genomics: diagnosing rare disease in children. *Nat Rev Genet.* 2018; 19: 253–268. DOI: 10.1038/nrg.2017.116
2. Boycott K.M., Rath A., Chong J.X., Hartley T., Alkuraya F.S., Baynam G. et al. International Cooperation to Enable the
3. Chong J.X., Buckingham K.J., Jhangiani S.N., Boehm C., Sobreira N., Smith J.D. et al. The Genetic Basis of Mendelian Phenotypes: Discoveries, Challenges, and Op-

Diagnosis of All Rare Genetic Diseases. *Am J Hum Genet.* 2017; 100: 695–705. DOI: 10.1016/j.ajhg.2017.04.003

- portunities. *Am J Hum Genet.* 2015; 97: 199–215. DOI: 10.1016/j.ajhg.2015.06.009
4. Щербакова Н.В., Воинова В.Ю., Школьников М.А. Генетика и сердце: основания для внедрения генетического тестирования в клиническую практику. *Педиатрия.* 2020; 99 (3): 8–15. [Shcherbakova N.V., Voinova V.Yu., Shkolnikova M.A. Genetics and the heart: The basis for introducing genetic testing into clinical practice. *Pediatrya Zhurnal Im GN Speranskogo.* 2020; 99: 8–15. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-3-8-15 (in Russ.)]
 5. Walsh R., Tadros R., Bezzina C.R. When genetic burden reaches threshold. *Eur Heart J.* 2020; 41: 3849–55. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa269
 6. Oon Y.Y., Koh K.T., Khaw C.S., Mohd Amin N.H., Ong T.K. Phenotypic variation among siblings with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Med J Malaysia.* 2019; 74: 328–330
 7. Kose M.D., Canda E., Kağnıcı M., Uçar S.K., Onay H., Yıldırım Sozmen E. et al. Coexistence of Gaucher Disease and severe congenital neutropenia. *Blood Cells Mol Dis.* 2019; 76: 1–6. DOI: 10.1016/j.bcmd.2018.07.001
 8. Davidson B.A., Hassan S., Garcia E.J., Tayebi N., Sidransky E. Exploring genetic modifiers of Gaucher disease: The next horizon. *Hum Mutat.* 2018; 39: 1739–1751. DOI: 10.1002/humu.23611
 9. Rudnik-Schöneborn S., Barisić N., Eggermann K., Ortiz Brühl N., Grdan P., Zerres K. Distally pronounced infantile spinal muscular atrophy with severe axonal and demyelinating neuropathy associated with the S230L mutation of SMN1. *Neuromuscul Disord.* 2016; 26: 132–135. DOI: 10.1016/j.nmd.2015.12.003
 10. Missaglia S., Tasca E., Angelini C., Moro L., Taviani D. Novel missense mutations in PNPLA2 causing late onset and clinical heterogeneity of neutral lipid storage disease with myopathy in three siblings. *Mol Genet Metab.* 2015; 115: 110–117. DOI: 10.1016/j.ymgme.2015.05.001
 11. Posey J.E., O'Donnell-Luria A.H., Chong J.X., Harel T., Jhangiani S.N., Coban Akdemir Z.H. et al. Insights into genetics, human biology and disease gleaned from family based genomic studies. *Genet Med.* 2019; 21: 798–812. DOI: 10.1038/s41436-018-0408-7
 12. Zareba W., Moss A.J., Locati E.H., Lehmann M.H., Peterson D.R., Hall W.J. et al. Modulating effects of age and gender on the clinical course of long QT syndrome by genotype. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42: 103–109. DOI: 10.1016/s0735-1097(03)00554-0
 13. Austin E.D., Loyd J.E., Phillips J.A. 3rd. Genetics of pulmonary arterial hypertension. *Semin Respir Crit Care Med* 2009; 30: 386–398. DOI: 10.1055/s-0029-1233308
 14. van der Werf C., Nederend I., Hofman N., van Geloven N., Ebink C., Frohn-Mulder I.M.E. et al. Familial evaluation in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: disease penetrance and expression in cardiac ryanodine receptor mutation-carrying relatives. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012; 5: 748–756. DOI: 10.1161/CIRCEP.112.970517
 15. Schwartz P.J., Crotti L., George A.L.J. Modifier genes for sudden cardiac death. *Eur Heart J.* 2018; 39: 3925–3931. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy502
 16. Turner H., Jackson L. Evidence for penetrance in patients without a family history of disease: a systematic review. *Eur J Hum Genet.* 2020; 28: 539–550. DOI: 10.1038/s41431-019-0556-5
 17. Tuke M.A., Ruth K.S., Wood A.R., Beaumont R.N., Tyrrell J., Jones S.E. et al. Mosaic Turner syndrome shows reduced penetrance in an adult population study. *Genet Med.* 2019; 21: 877–886. DOI: 10.1038/s41436-018-0271-6
 18. Noll E.E., Westenbrink B.D., de Boer R.A., Kuster D.W.D., van der Velden J. Unraveling the Genotype-Phenotype Relationship in Hypertrophic Cardiomyopathy: Obesity-Related Cardiac Defects as a Major Disease Modifier. *J Am Heart Assoc.* 2020; 9: e018641. DOI: 10.1161/JAHA.120.018641
 19. Weeke P.E., Kelleman J.S., Jespersen C.B., Theilade J., Kanters J.K., Hansen M.S. et al. Long-term proarrhythmic pharmacotherapy among patients with congenital long QT syndrome and risk of arrhythmia and mortality. *Eur Heart J.* 2019; 40: 3110–3117. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz228
 20. Lorenzini M., Norrish G., Field E., Ochoa J.P., Cicerchia M., Akhtar M.M. et al. Penetrance of Hypertrophic Cardiomyopathy in Sarcomere Protein Mutation Carriers. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 76: 550–559. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.06.011
 21. Hey T.M., Rasmussen T.B., Madsen T., Aagaard M.M., Harbo M., Mølgaard H. et al. Pathogenic RBM20-Variants Are Associated With a Severe Disease Expression in Male Patients With Dilated Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2019; 12: e005700. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005700
 22. Van Rijsingen I.A.W., Nannenberg E.A., Arbustini E., Elliott P.M., Mogensen J., Hermans-van Ast J.F. et al. Gender-specific differences in major cardiac events and mortality in lamin A/C mutation carriers. *Eur J Heart Fail.* 2013; 15: 376–384. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs191
 23. Page S.P., Kounas S., Syrris P., Christiansen M., Frank-Hansen R., Andersen P.S. et al. Cardiac myosin binding protein-C mutations in families with hypertrophic cardiomyopathy: disease expression in relation to age, gender, and long term outcome. *Circ Cardiovasc Genet.* 2012; 5: 156–166. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.111.960831
 24. Coll M., Pérez-Serra A., Mates J., Del Olmo B., Puigmalé M., Fernandez-Falgueras A. et al. Incomplete Penetrance and Variable Expressivity: Hallmarks in Channelopathies Associated with Sudden Cardiac Death. *Biology (Basel).* 2017; 7: 3. DOI: 10.3390/biology7010003
 25. Gifford C.A., Ranade S.S., Samarakoon R., Salunga H.T., de Soysa T.Y., Huang Y. et al. Oligogenic inheritance of a human heart disease involving a genetic modifier. *Science.* 2019; 364: 865–870. DOI: 10.1126/science.aat5056
 26. Kuzmin E., VanderSluis B., Wang W., Tan G., Deshpande R., Chen Y. et al. Systematic analysis of complex genetic interactions. *Science.* 2018; 360: eaao1729. DOI: 10.1126/science.aao1729
 27. Lee I., Lehner B., Vavouri T., Shin J., Fraser A.G., Marcotte E.M. Predicting genetic modifier loci using functional gene networks. *Genome Res.* 2010; 20: 1143–1153. DOI: 10.1101/gr.102749.109
 28. Uppu S., Krishna A., Gopalan R.P. A Review on Methods for Detecting SNP Interactions in High-Dimensional Genomic Data. *IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinforma.* 2018; 15: 599–612. DOI: 10.1109/TCBB.2016.2635125
 29. Madhukar N.S., Elemento O., Pandey G. Prediction of Genetic Interactions Using Machine Learning and Network Properties. *Front Bioeng Biotechnol.* 2015; 3: 172. DOI: 10.3389/fbioe.2015.00172
 30. Veitia R.A., Caburet S., Birchler J.A. Mechanisms of Mendelian dominance. *Clin Genet.* 2018; 93: 419–428. DOI: 10.1111/cge.13107
 31. Aubart M., Gazal S., Arnaud P., Benarroch L., Gross M.-S., Buratti J. et al. Association of modifiers and other genetic factors explain Marfan syndrome clinical variability. *Eur J Hum Genet.* 2018; 26: 1759–1772. DOI: 10.1038/s41431-018-0164-9
 32. Maroille T., Tarailo-Graovac M. Uncovering Missing Heritability in Rare Diseases. *Genes (Basel).* 2019; 10: 275. DOI: 10.3390/genes10040275
 33. Senol-Cosar O., Schmidt R.J., Qian E., Hoskinson D., Mason-Suares H., Funke B. et al. Considerations for clinical curation, classification, and reporting of low-penetrance and low effect size variants associated with disease risk. *Genet Med.* 2019; 21: 2765–2773. DOI: 10.1038/s41436-019-0560-8

34. Arking D.E., Pulit S.L., Crotti L., van der Harst P., Munroe P.B., Koopmann T.T. et al. Genetic association study of QT interval highlights role for calcium signaling pathways in myocardial repolarization. *Nat Genet.* 2014; 46: 826–836. DOI: 10.1038/ng.3014
35. Lahtinen A.M., Marjamaa A., Swan H., Kontula K. KCNE1 D85N polymorphism—a sex-specific modifier in type 1 long QT syndrome? *BMC Med Genet.* 2011; 12: 11. DOI: 10.1186/1471-2350-12-11
36. Nishio Y., Makiyama T., Itoh H., Sakaguchi T., Ohno S., Gong Y-Z. et al. D85N, a KCNE1 polymorphism, is a disease-causing gene variant in long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54: 812–819. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.06.005
37. Lane C.M., Giudicessi J.R., Ye D., Tester D.J., Rohatgi R.K., Bos J.M. et al. Long QT syndrome type 5-Lite: Defining the clinical phenotype associated with the potentially proarrhythmic p.Asp85Asn-KCNE1 common genetic variant. *Hear Rhythm.* 2018; 15: 1223–1230. DOI: 10.1016/j.hrthm.2018.03.038
38. Amin A.S., Giudicessi J.R., Tijssen A.J., Spanjaart A.M., Reckman Y.J., Klemens C.A. et al. Variants in the 3' untranslated region of the KCNQ1-encoded Kv7.1 potassium channel modify disease severity in patients with type 1 long QT syndrome in an allele-specific manner. *Eur Heart J.* 2012; 33: 714–723. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr473
39. Rahit K.M.T.H., Tarailo-Graovac M. Genetic Modifiers and Rare Mendelian Disease. *Genes (Basel).* 2020; 11: 239. DOI: 10.3390/genes11030239
40. Lappalainen T., Scott A.J., Brandt M., Hall I.M. Genomic Analysis in the Age of Human Genome Sequencing. *Cell.* 2019; 177: 70–84. DOI: 10.1016/j.cell.2019.02.032
41. Scalco R.S., Morrow J.M., Booth S., Chatfield S., Godfrey R., Quinlivan R. Misdiagnosis is an important factor for diagnostic delay in McArdle disease. *Neuromuscul Disord.* 2017; 27: 852–865. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.04.013
42. Graf J., Schwitalla J.C., Albrecht P., Veltkamp R., Berlit P., Hartung H-P. et al. Misdiagnoses and delay of diagnoses in Moyamoya angiopathy—a large Caucasian case series. *J Neurol.* 2019; 266: 1153–1159. DOI: 10.1007/s00415-019-09245-9
43. Van Leeuwen J., Pons C., Boone C., Andrews B.J. Mechanisms of suppression: The wiring of genetic resilience. *Bio-essays.* 2017; 39: 10.1002/bies.201700042. DOI: 10.1002/bies.201700042
44. Visscher P.M., Wray N.R., Zhang Q., Sklar P., McCarthy M.I., Brown M.A. et al. 10 Years of GWAS Discovery: Biology, Function, and Translation. *Am J Hum Genet.* 2017; 101: 5–22. DOI: 10.1016/j.ajhg.2017.06.005
45. Kolder I.C.R.M., Tanck M.W.T., Postema P.G., Barc J., Sinner M.F., Zumhagen S. et al. Analysis for Genetic Modifiers of Disease Severity in Patients With Long-QT Syndrome Type 2. *Circ Cardiovasc Genet.* 2015; 8: 447–456. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.114.000785
46. Lahrouchi N., Tadros R., Crotti L., Mizusawa Y., Postema P.G., Beekman L. et al. Transethnic Genome-Wide Association Study Provides Insights in the Genetic Architecture and Heritability of Long QT Syndrome. *Circulation* 2020; 142: 324–338. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045956
47. Esslinger U., Garnier S., Korniat A., Proust C., Kararigas G., Müller-Nurasyid M. et al. Exome-wide association study reveals novel susceptibility genes to sporadic dilated cardiomyopathy. *PLoS One.* 2017; 12: e0172995. DOI: 10.1371/journal.pone.0172995
48. Aung N., Vargas J.D., Yang C., Cabrera C.P., Warren H.R., Fung K. et al. Genome-Wide Analysis of Left Ventricular Image-Derived Phenotypes Identifies Fourteen Loci Associated With Cardiac Morphogenesis and Heart Failure Development. *Circulation.* 2019; 140: 1318–1330. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041161
49. Tadros R., Francis C., Xu X., Vermeer A.M.C., Harper A.R., Huurman R. et al. Shared genetic pathways contribute to risk of hypertrophic and dilated cardiomyopathies with opposite directions of effect. *Nat Genet.* 2021; 53: 128–134. DOI: 10.1038/s41588-020-00762-2
50. Wijeyeratne Y.D., Tanck M.W., Mizusawa Y., Batchvarov V., Barc J., Crotti L. et al. SCN5A Mutation Type and a Genetic Risk Score Associate Variably With Brugada Syndrome Phenotype in SCN5A Families. *Circ Genomic Precis Med.* 2020; 13: e002911. DOI: 10.1161/CIRCGEN.120.002911
51. Khera A.V., Chaffin M., Aragam K.G., Haas M.E., Roselli C., Choi S.H. et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet.* 2018; 50: 1219–1224. DOI: 10.1038/s41588-018-0183-z

Поступила: 08.04.21

Received on: 2021.04.08

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.