

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КАРДИОЛОГИИ

ГЕННЫЕ МАРКЕРЫ КАК ПРЕДИКТОРЫ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ В СПОРТЕ

Аль-Обади И.С., Смоленский А.В.

Кафедра спортивной медицины РГУФК, Москва

Проблема внезапной смерти в спорте и сегодня волнует мировую общественность. Ежегодно на 1 млн спортсменов происходит от 1 до 5 случаев внезапной кардиальной смерти [23, 24]. Президент ФИФА Зепп Блаттер выразил полную поддержку принятым МОК «Лозаннским рекомендациям», в которых содержатся указания по профилактике внезапных смертей от сердечно-сосудистых заболеваний во время соревнований. «Мы стали свидетелями ряда трагических инцидентов в футболе, вызванных заболеваниями сердца, и надеемся, что сможем положить конец этому», — сказал Блаттер. «В спорте причиной более 90% внезапных смертей нетравматического характера являются сердечно-сосудистые заболевания», — отмечается в документе, принятом МОК. «Информирование спортсменов о способах профилактики сердечно-сосудистых заболеваний абсолютно необходимо», — отметил глава медицинского комитета ФИФА Иржи Дворак.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), связанные с атеросклерозом, т.е. ишемическая болезнь сердца (ИБС) и нарушения мозгового кровообращения, являются одной из главных причин смертности и инвалидности в развитых странах [4]. В 2002 году ССЗ заняли 1-е место в мире по заболеваемости, инвалидности и смертности, оттеснив другие болезни, — при этом ИБС заняла первое, а инсульт — четвертое место во всем мире [6].

Установлена статистически достоверная связь между частотой случаев ССЗ в популяции, эндогенными и некоторыми экзогенными факторами — факторами риска (ФР) ССЗ. В настоящее время их насчитывают более 200, широкому кругу известно около 30 ФР ССЗ, однако достоверность доказана только для нескольких. Это — возраст, пол, генетическая предрасположенность, дислипидемия, гиперхолестеринемия, АГ, курение, гипергликемия, избыточный вес и гиподинамия. Необходимо уточнение роли таких факторов как гипертриглицеридемия, гиперурикемия, повышенная агрегация тромбоцитов, повышенный уровень фибриногена, протромбина, различные уровни гомоцистеина, микроальбуминов. Кроме того, в качестве ФР ССЗ рассматриваются психоэмоциональные особенности личности, социологические и экономические факторы.

Чрезмерная физическая нагрузка, которая неред-

ко встречается в профессиональном спорте, отрицательно влияет на организм и может быть причиной развития различных патологических изменений, приводящих к летальным или инвалидизирующим событиям. Для определения необходимой и достаточной дозы физических нагрузок сегодня всё чаще используют медицинскую генетику.

Блестящие достижения молекулярной генетики последних десятилетий позволили сделать резкий скачок в понимании природы значительного числа наследственных болезней человека. ССЗ относятся к мультифакторным заболеваниям, поэтому картирование каждого ФР затруднено, но сейчас эти актуальнейшие исследования ведутся во всех развитых странах мира.

Многие исследователи подтверждают, что смерть и другие кардиальные события — такие, как инфаркт миокарда, нередко встречаются у ветеранов спорта [23, 24]. В связи с этим остается открытым вопрос о возможной связи спортивных тренировок с развитием атеросклероза [17, 23, 25]. По-видимому, в некоторых исследованиях не учитывались немодулируемые ФР, которым сегодня придается ведущее значение. Поэтому выявление лиц, желающих заниматься спортом, но подверженных риску ССЗ ввиду наследственной отягощенности, — ответственная задача современной спортивной и профилактической медицины.

Характерным признаком (почти у 50%) при клиническом обследовании спортсменов является брадикардия в покое, небольшое смещение верхушечного толчка (латерально) и ритм галопа с III и IV патологическими тонами, короткий систолический шум. Распространены также изменения на ЭКГ в виде синусовых аритмий с паузами до 2,5 с, АВ-блокады I и II степени типа Мобитц I, которые отражают главным образом повышенный тонус вагуса. Также может быть увеличен вольтаж Р и комплекс QRS в сочетании с инверсией Т в боковых отведениях.

По мнению большинства ученых, более 90 % случаев внезапной сердечной смерти в спорте возникает в результате декомпенсации имеющегося (врожденного или приобретенного), но не обнаруженного ранее ССЗ [23-25, 30]. Отсутствие видимых сердечно-сосудистых структурных аномалий на аутопсиях от-

мечено только в 2 % случаев внезапной сердечной смерти у молодых спортсменов [30]. Среди причин смерти в возрасте до 35 лет доминируют врожденные структурные аномалии сердца: гипертрофическая кардиомиопатия, аномалии развития коронарных артерий, аритмогенная дисплазия правого желудочка, различные формы гипертрофии левого желудочка миокарда, синдром Марфана, Бругада-синдром, врожденные пороки сердца и пр. [17, 23–25]. В США у молодых спортсменов наиболее часто встречается гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП), которая и является причиной более 1/3 всех случаев [23].

Гипертрофическая кардиомиопатия является одной из основных и, вероятно, наиболее распространенных форм кардиомиопатий – заболеваний миокарда, сопровождающихся его дисфункцией [24]. По современным представлениям, ГКМП является преимущественно генетически обусловленным заболеванием мышцы сердца, характеризующимся комплексом специфических морфофункциональных изменений и неуклонно прогрессирующим течением с высокой угрозой развития тяжелых, жизнеугрожающих аритмий и внезапной смерти. Было показано, что лишь отдельные мутации ассоциированы с плохим прогнозом и высокой частотой внезапной сердечной смерти. К ним относятся замены Arg403Gln, Arg453Cys, Arg719Trp, Arg719Gln, Arg249Gln в гене тяжелой цепи β -миозина, InsG791 в гене миозинсвязывающего белка C и Asp175Asn в гене α -тропомиозина [35].

Типичными являются морфологические изменения: аномалии архитектоники сократительных элементов миокарда (гипертрофия и дезориентация мышечных волокон), развитие фибротических изменений мышцы сердца, патология мелких интрамиокардиальных сосудов [10]. Первым и единственным проявлением заболевания может стать внезапная смерть. Симптомы болезни разнообразны и малоспецифичны, связаны с гемодинамическими нарушениями (диастолическая дисфункция, динамическая обструкция путей оттока, митральная регургитация), ишемией миокарда, патологией вегетативной регуляции кровообращения и нарушением электрофизиологических процессов в сердце [10].

Другим частым нарушением сердечного ритма можно назвать аритмогенную дисплазию правого желудочка (АДПЖ) – наследственное заболевание миокарда, характеризующееся фиброзно-жировым замещением миокарда, преимущественно ПЖ. Клинически проявляется нарушениями ритма сердца в виде желудочковой экстрасистол и правожелудочковой тахикардии с высоким риском внезапной сердечной смерти у лиц молодого возраста и спортсменов [13]. По данным американских авторов, АДПЖ посмертно диагностируется примерно в 3–4% случаев внезапной

сердечной смерти у молодых спортсменов во время соревнований или тренировок [23]. В регионе Венето в Италии, являющемся эндемичным для этой патологии, АДПЖ в 20% случаев служит причиной внезапной смерти у лиц моложе 35 лет и молодых спортсменов [13]. Вероятный дефект был картирован на 14-й хромосоме (14q23-q24). Эта область кодирует ген, ответственный за α -актин, который структурно гомологичен с концевым доменом дистрофина. Годовая частота случаев внезапной сердечной смерти при АДПЖ достигает 3%, но может быть снижена до 1% при условии проведения ее первичной и/или вторичной профилактики средствами фармакотерапии. В подавляющем большинстве случаев механизмом внезапной сердечной смерти является акселерация ритма ЖТ и трансформация ее в фибрилляцию желудочков. Peters S. et al. [32] проанализировал данные 121 пациента с верифицированным диагнозом АДПЖ и выявил следующие маркеры повышенного риска развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти:

- мужской пол,
- максимальная продолжительность комплекса QRS в правых прекардиальных отведениях >110 мс;
- увеличение размеров ПЖ по данным ЭхоКГ, рентгенконтрастной вентрикулографии;
- признаки вовлечения в патологический процесс миокарда левого желудочка (ЛЖ);
- дисперсия интервала JT в левых прекардиальных отведениях >30 мс;
- инверсия зубцов T в прекардиальных отведениях ЭКГ далее V3;
- дисперсия продолжительности комплекса QRST 50 мс.

Выявление этих признаков представляется наиболее значимым для бессимптомных пациентов с АДПЖ. Выявлена связь АДПЖ с необъяснимой внезапной смертью в молодом возрасте у лиц, не имеющих признаков коронарной болезни [32].

Одной из наиболее часто встречающихся причин внезапной сердечной смерти являются наследственные аномалии коронарных артерий – в особенности левой коронарной артерии – из переднего синуса Вальсавы. Другой распространенный порок – пролапс митрального клапана (ПМК). Примерно в 30% случаев подтверждается аутосомно-доминантное наследование. Достаточно частое обнаружение ПМК у спортсменов, не предъявляющих никаких жалоб, а также не имеющих никаких патологических сдвигов со стороны сердечно-сосудистой системы, свидетельствует о возможности доброкачественного характера этого феномена. Несмотря на это, обращает на себя внимание высокая частота аритмий и изменений на ЭКГ у спортсменов с ПМК. Это подтверждает роль порока в развитии дезадаптации к физическим на-

ружкам. Нарушения ритма и проводимости встречаются в 16-79% случаев. ПМК может сопровождаться различными нарушениями ритма сердца, чаще всего — желудочковой экстрасистолей. К другим видам аритмий относятся синусовая аритмия, пароксизмальная тахикардия, синдром слабости синусового узла, преждевременное желудочковое сокращение и другие нарушения ритма и проводимости. По разным сведениям, аритмии в покое у лиц с ПМК составляют от 16 до 60%.

Ежегодно от внезапной сердечной смерти погибает 1 из 200 тыс. юных спортсменов, но только 20% случаев внезапной сердечной смерти регистрируются во время спортивных тренировок [23]. Изучение причин внезапной сердечной смерти имеет большое значение, так как позволяет выделить группы риска, характерные для них клинико-инструментальные критерии, определить обязательный план обследования (например, в отношении детей, решивших заниматься спортом), разработать превентивные мероприятия. Аритмиям принадлежит ведущая роль в патофизиологии ВСС. Особое значение имеет диагностика синкопальных и предсинкопальных состояний. «Золотым стандартом» диагностики является регистрация ритма сердца в период возникновения симптомов, и холтеровское мониторирование в данном случае служит одним из основных методов обследования. Существуют независимые факторы высокого риска внезапной сердечной смерти. К ним относятся: удлинение интервала QT более 440 мс, синкопальные состояния, семейные случаи — большие диагностические критерии. А также малые признаки: ранние желудочковые экстрасистолы и залпы полиморфной желудочковой тахикардии; эпизоды ригидной синусовой брадикардии с ЧСС менее 40 в мин; атипичная синусовая аритмия на тренде ЧСС, паузы ритма более 3 с, оцениваются корректно при проведении холтеровского мониторирования. Для каждого патологического состояния характерны специфические факторы риска, выявление которых и служит предметом клинико-электрофизиологических исследований. Разработаны алгоритмы прогнозирования жизнеугрожающих аритмий и внезапной смерти у спортсменов с синдромом удлиненного интервала QT, синдромом слабости синусового узла и желудочковыми аритмиями.

Наблюдение и настороженность в отношении аритмий могут предотвратить развитие внезапной сердечной смерти. В случаях труднодиагностируемых бессимптомных патологических состояний, когда аритмия может стать первым и нередко фатальным проявлением болезни, решающее значение в определении риска развития жизнеугрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти имеет детальная оценка анамнеза, включая семейный, и тщательный анализ

симптомов. Обязательно следует предусматривать анализ семейного анамнеза и электрокардиографический скрининг. Удлинение QT — неблагоприятный фактор, указывающий на электрическую нестабильность миокарда. Внезапная сердечная смерть наиболее часто отмечается у спортсменов с определяемыми сердечными заболеваниями, такими как кардиомиопатии, стеноз аорты, синдром Бругада, полная АВ-блокада, желудочковые аритмии, синдром Вольфа-Паркинсона Уайта, удлинённого QT=интервала и др. При выявлении в семье случаев внезапной или скоропостижной смерти в молодом возрасте, указаний на синкопальные или предсинкопальные состояния, необходимо провести полное клиническое обследование, включая электрокардиографию в различных функциональных состояниях и эхокардиографию с доплерографией, холтеровское мониторирование с оценкой вариабельности сердечного ритма, проведение функциональных нагрузочных тестов [24]. Данные исследования должны быть включены в обязательный диагностический протокол всем лицам, собирающимся заниматься спортом.

Необходимо правильно дозировать уровень нагрузки в спорте и рационально использовать степень физической активности, чтобы она соответствовала возможностям человека, ее выполняющего. Индивидуально подобранная физическая нагрузка способствует улучшению и укреплению здоровья, повышению сопротивляемости к отрицательным воздействиям внешней среды, предупреждает ряд заболеваний и увеличивает продолжительность жизни [23-25, 38]. Одновременно эти и другие авторы утверждают, что регулярные аэробные упражнения снижают риск фатальных и нефатальных инфарктов и других событий [17, 23-25,30,37] и рекомендуют использовать физические нагрузки в программах первичной и вторичной профилактики ССЗ [24, 39, 33].

Совершенно очевидно, что достичь прогресса в профилактике сердечно-сосудистых событий в спорте можно, только опираясь на медицинскую генетику. Сегодня мы ясно видим, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) у квалифицированных спортсменов, приводящие к ранней инвалидности и преждевременной смерти, представляют собой наиболее серьезную и значительную проблему не только для спортивной медицины, но и для общества в целом.

В последние годы активно ведутся работы по выявлению генетических маркеров (генов предрасположенности), обуславливающих формирование, развитие и проявление физических качеств человека. Выявление таких маркеров имеет большое практическое значение для спортивного отбора и прогнозирования эффективности тренировки, а также сердечно-сосудистых осложнений, связанных с экстремальными физическими нагрузками. После успешной реализа-

ции многолетней международной программы «Геном Человека» появилась возможность идентифицировать гены, связанные с формированием и проявлением физических качеств человека [8]. Подбор оптимальных генотипов для достижения высоких спортивных результатов, а также для профилактики негативных последствий физических тренировок и является конечной целью генетического отбора в спорте.

Стремительные успехи в расшифровке генома человека значительно расширили диапазон исследований по выявлению генетической предрасположенности к выполнению мышечной деятельности различного характера и длительности. Одним из наиболее перспективных направлений генетики в спорте является изучение связей спортивных достижений с генами, опосредующими развитие функций, необходимых для спортивного совершенствования [7, 5]. Большинство исследователей утверждают, что наиболее важными для спортивных достижений являются гены, определяющие функции сердечно-сосудистой системы [1, 2, 18, 27]. Такими генами являются ген ангиотензин-конвертирующего фермента (ACE) и эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) [3, 8, 27, 40].

ACE — фермент ренин-ангиотензиновой и калликреин-кининовой систем — гуморальных регуляторов артериального давления. Под действием ACE образуется ангиотензин II — сильнейший сосудосуживающий агент и разрушается брадикинин, ответственный за вазодилатацию. Монтгомери et al. установили связь инсерционно-делеционного полиморфизма гена ACE с ростом спортивных результатов [28, 29]. Генотип I/I по гену ACE позволяет иметь в 7-8 раз большую физическую работоспособность, чем генотип D/D. Это объясняется сниженной концентрацией ACE и лучшей адаптацией организма к тренировкам [5, 28].

Например, атлеты с генотипом D/D по гену ACE предрасположены к бегу на короткие дистанции и к тяжелой атлетике, а к бегу на средние дистанции и гиревому спорту наиболее предрасположены атлеты с генотипом I/I по гену ACE. Если атлеты с генотипом D/D будут заниматься гиревым спортом, то сердце, генетически не адаптированное к нагрузкам на выносливость будет чрезмерно гипертрофироваться (у атлетов с генотипом I/I гипертрофия будет умеренной). Лица с D/D генотипом ACE имеют повышенный риск развития инфаркта миокарда, ишемической и дилатационной кардиомиопатии [8] и гипертрофии миокарда, что является независимым фактором риска внезапной сердечной смерти. Поэтому носителям генотипа D/D нежелательно заниматься видами спорта, где требуется повышенная выносливость (бег на длинные дистанции, лыжные гонки и др.). Результатом таких занятий может быть ранняя инвалидизация и/или преждевременная смерть спортсменов. Указанные различия выражены гораздо ярче у высококвали-

фицированных спортсменов, чем у квалифицированных [7]. Ангиотензин-II вызывает индукцию инсулиноподобного фактора роста, поэтому понятно увеличение мышечной массы у спортсменов при смещении распределения генотипов в сторону D/D [2]. Было также показано, что показатели артериального насыщения кислородом в условиях высокогорной местности выше у лиц с генотипом I/I [41].

Растет число доказательств генетического влияния на спортивные качества как эволюционной связи между наследственными факторами скорости и силы. Показана высоко значимая корреляция между генотипом актинина-3 (ACTN3), спортивными достижениями и травматизмом [29]. Подтверждается положительный эффект присутствия альфа-актинина-3 на функцию скелетных мышц по генерации усиленных сокращений взрывной силы и скорости. Он даёт эволюционное преимущество, поскольку увеличивает спринтерские качества [22, 42]. В то же время у лиц, не имеющих альфа-актинина-3, компенсаторно вырабатывается альфа-актинин-2 в больших количествах в медленно сокращающихся мышечных волокнах и способствует проявлению большей выносливости [42].

NO и O₂ — модуляторы функции сердца и сосудов; 3 изоэнзима, известных как nitric oxide synthases (NOSs) производят NO. Эндотелиальная NO-синтаза (eNOS) является одним из наиболее значимых источников физиологической связи NO и кардиоваскулярной системы. Эта изоформа присутствует в эндотелиальных клетках сосудов и ответственна за вызываемую NO вазодилатацию, ингибирование атеросклероза и предупреждение тромбоза [21], а также внезапную сердечную смерть. Khurana V. et al [20] утверждают, что полиморфизм генотипа eNOS ответственен за разрыв интракраниальной аневризмы и внезапную сердечную смерть. Известно, что генотип 5/5 eNOS ассоциирован с проявлением качества выносливости и указывает на предрасположенность к выполнению длительной физической работы [1]. Colombo M. et al. показали, что генотип aa (4/4) сочетается с артериальной гипертензией, снижением эластичности сосудистой стенки и гипертрофией миокарда [12]. Эндотелиальная дисфункция обнаруживается на ранних стадиях развития сердечно-сосудистых заболеваний. Это независимый фактор риска, часто определяющий прогноз [11].

Глютатион-S-трансфераза M1 (GSTM1) ассоциируется с нарушениями метаболизма сосудистой стенки и предрасположенностью к раннему формированию атеросклеротических бляшек [9, 26]. Одновременно этот ген считают ответственным за развитие бронхиальной астмы и полинозов, онкогенеза, а также повышенную чувствительность организма к табакокурению (т.е. курение как фактор риска ССЗ

проявляется только в присутствии этого гена). Показано воздействие полиморфизма GSTM1 на систолическое кровяное давление у нормотензивных индивидуумов [34].

Цитохром P450A — метаболический фермент, ассоциирующийся с изменением иммунитета, нарушениями эндотелиального метаболизма, и с внезапной сердечной смертью при приеме рифампина, эритромицина и ампициллина [19]. Ученые из Техасского университета в 2001 г. исследовали причастность цитохром P450A к состояниям различных систем организма [16]. Выявлена связь P450A с оксидантным стрессом [36].

На данный момент открыто уже больше ста генов, ассоциированных со спортивными качествами, и

составлена карта таких генов [31]. Очевидно, что выносливость определяется не одним десятком генов, ответственных не только за сердечно-сосудистую систему. Потенциальные возможности достижения высоких спортивных результатов без риска для здоровья в будущем учесть очень сложно. Но в этом тренерам и спортивным врачам может помочь определение генетической предрасположенности потенциальных спортсменов к выполнению различных физических нагрузок. Это открывает реальные возможности применения дифференцированного подхода к организации и проведению отбора и тренировочного процесса с учетом генетической предрасположенности.

Литература

1. Астратенкова И.В., Ахметов И.И., Дружевская А.М. и др. Разработка и применение молекулярно-генетических методов для отбора учащихся в детско-юношеские спортивные школы //Сборник трудов СПбНИИФК. Итоговая научная конференция 19-20 декабря 2005 г. — СПб. — 2005. — С.113-117.
2. Ахметов И., Вафин А., Шарафутдинов И. Генетический анализ особенностей сердечно-сосудистой системы у спортсменов/Тезисы докладов 78-й Всероссийской студенческой научной конференции. Казань. 13-15 апреля 2004 г., т. 1. с. 24
3. Глотов О., Глотов А., Ивашенко Т. и др. Генетическая предрасположенность к физической работоспособности у гребцов/Всероссийская научная конференция «Современные проблемы физической культуры и спорта» 23-24 апреля 2003г.: Тез. докл. — СПб., 2003. — С. 275-277.
4. Калинина А.М. Первичная профилактика ССЗ в деятельности врача общей практики // Лечащий врач — 1998 г.— №5 — С. 4-9
5. Назаров И.Б., Казаков В.И., Гиза И.В. и др. Влияние полиморфизма гена ангиотензин-конвертирующего фермента на сердечно-сосудистую систему при систематических физических нагрузках/ Тезисы докладов II съезда Вавиловского общества генетиков и селекционеров. Санкт-Петербург, 1 — 5 февраля 2000 г., т. 2, с. 299 — 300.
6. Ощепкова Е.В. О Федеральной целевой программе «Профилактика и лечение АГ в Российской Федерации»// Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2002 г.— №1 — С. 3-6.
7. Рогозкин В.А., Назаров И.Б., Казаков В.И. Генетические маркеры физической работоспособности человека //Теория и практика физ. культуры., 2000, № 12, с. 34-36.
8. Рогозкин В.А. Расшифровка генома человека и спорт //Теория и практика физ. культуры. 2001, №6, с. 60-63.
9. Binkov B; Smerhovsk Z; Strejc P et al. DNA-adducts and atherosclerosis: a study of accidental and sudden death males in the Czech Republic// Mutat Res. 2002; 501(1-2):115-28 (ISSN: 0027-5107).
10. Cecchi F, Olivotto I., Gistri R. et al. Coronary microvascular dysfunction and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy// N. Engl. J. Med. 2003.
11. Claudia Walther; Stephan Gielen; Rainer Hambrecht. The Effect of Exercise Training on Endothelial Function in Cardiovascular Disease in Humans//Exercise, and Sport Sciences Reviews. 32(4):129-134, 2004.
12. Colombo M., Paradossi U., Andreassi M. et al. Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphisms and Risk of Coronary Artery Disease //Clinical Chemistry. 2003;49:389-395.
13. Corrado D, Fontaine G, Marcus F et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: need for an international registry//Circulation 2000;101:e101-6

С остальными источниками (14-42) можно ознакомиться в редакции

Поступила 18/10-2006