

В.А.Шульман, С.Ю.Никулина, О.О.Исаченко, Н.В.Аксютин, С.Н.Романенко, В.Н.Максимов, И.В.Куликов, С.Н.Устинов, Ю.Л.Казаринова, А.Г.Ромашенко, М.И.Воевода

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Красноярская государственная медицинская академия, Институт терапии СО РАМН

Рассматривается роль наследственности в развитии фибрилляции предсердий, анализируются сведения о семейных формах данной аритмии, приводятся результаты собственных исследований 103 пробандов, страдающих фибрилляцией предсердий, и 301 их родственника.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, наследование, генетический анализ, каналопатии, синдром удлиненного интервала QT, синдром WPW

The role of heredity in development of atrial fibrillation is considered, the data on familial form of the arrhythmia are analyzed, the results of study in 103 probands with atrial fibrillation and 301 their relatives are presented.

Key words: atrial fibrillation, inheritance, genetic analysis, canalopathies, long QT interval, WPW syndrome

Фибрилляция предсердий (ФП) одна из наиболее распространенных и опасных аритмий. По данным Фремингемского исследования ФП удваивает смертность у кардиологических больных и является причиной 1/3 тромбоэмболических эпизодов [40].

В большинстве случаев это нарушение ритма является вторичным, т.е. обусловлено каким-либо заболеванием. Но по крайней мере в 1/3 случаев этиологию ФП установить не удастся. Такую аритмию, как известно, обозначают терминами идиопатическая (первичная) ФП или lone atrial fibrillation. Предполагают, что в значительной части случаев идиопатическая (первичная) ФП наследственно обусловлена. Однако и при вторичной ФП не исключается наследственный компонент, поскольку у различных пациентов при одинаковой тяжести первичного заболевания ФП возникает далеко не всегда.

Молекулярные исследования ФП сосредоточены в основном в 2 направлениях: 1) выявление генов, мутации в которых приводят к возникновению аритмии (наследование таких аритмий осуществляется по классическому менделевскому типу), 2) изучение полиморфизма различных генов, так называемых генов подверженности или генов-кандидатов. Скрининг генов подверженности, изучение их полиморфизма - важнейшее направление современной генетики. Цель этих исследований идентифицировать не только триггерные факторы, ответственные за возникновение острых форм ФП, но и факторы, ответственные за ее хронизацию. Ограниченные успехи в терапии ФП частично обусловлены недостаточным пониманием ее молекулярной патофизиологии.

О значимой роли наследственности в развитии ФП одним из первых высказались H.Gould et al., они предположили наследственную природу ФП в нескольких поколениях одной семьи, наблюдение за которой продолжалось на протяжении 36 лет [22]. Основное количество публикаций о генеалогии мерцательной аритмии приходится на 90-е годы 20 века. В этих работах описываются отдельные семьи, среди нескольких членов которых име-

ла место ФП и/или трепетание предсердий [1, 6-8, 17, 18, 33]. T.Tikanoja et al. в 1998 году опубликовали данные наблюдения за развитием семейной ФП у 2 эмбрионов на 23 и 25 неделях внутриутробного развития. Оба ребенка родились с продолжающейся ФП [38].

По данным Фремингемского исследования [15] ФП у родителей увеличивает риск развития ФП для потомства. Приоритет постулирования аутосомно-доминантной модели ФП принадлежит J.Girona et al. [18]. Они представили 2 семьи, в которых 20 из 70 обследованных имели пароксизмальную или постоянную форму ФП.

R.Brugada et al. [6, 7] провели клиническое, электрофизиологическое и генетическое исследование 6 испанских семей с ФП. В обследованных семьях ФП выявлена у 50 из 132 родственников. Генетический анализ выявил, что ген, ответственный за ФП в этих семьях, локализован на хромосоме 10q в регионе 10q22-24. Генотипирование больных с ФП выявило локус патологического гена между D10S1694 и D10S1786. Заболевание наследуется с высокой пенетрантностью. Авторы предполагают кандидатными генами данной патологии - гены β -адренорецепторов (ADRB1), α -адренорецепторов (ADRA2) и гены G-протеин сцепленной рецептор киназы (GPRR5), как локализованные на той же, 10 хромосоме, в локусе 23-26.

Для данного нарушения ритма характерна генетическая гетерогенность, т.к. одинаковая фенотипическая картина может наблюдаться при мутациях в различных генетических локусах. Наряду с локусом ФП, локализованным в 10 хромосоме, P.T.Ellinor et al. [12, 13], картировали ген ФП на проксимальном длинном плече хромосомы 6q14-16 в интервале между D6S286 и D6S1021. В данной семье ФП наследовалась как менделевское заболевание.

Наконец, исследователи из Тайваня [11, 43] идентифицировали 2 гена, ответственные за возникновение наследственной ФП. Ими оказались гены белков калиевых каналов сердечных миоцитов. В частности, I.Yang et al. [43] сообщили о замене аргинина на цистеин в

позиции 27 гена KCNE2 (хромосома 21q22.1-22), кодирующего β -субъединицу калиевого канала I(Kr). Эта мутация оказалась в 2 из 28 обследованных китайских семей с наследственной ФП. Y.H.Chen et al. [11] исследовали 4 поколения китайской семьи с ФП. Ими идентифицирована миссенс-мутация (S140G) гена KCNQ1 (хромосома 11p15.5), кодирующего α -субъединицу калиевого канала I(Ks).

Возникновение ФП в данных случаях обусловлено тем, что при описанных мутациях в генах KCNE2 и KCNQ1 функция кодируемых ими калиевых каналов повышается, что приводит к укорочению потенциала действия и эффективного рефрактерного периода предсердий. Belocq et al. [4] описали семью, в которой мутация в гене KCNQ1 приводила к возникновению синдрома короткого QT с пароксизмами фибрилляции не только предсердий, но и желудочков. Мутации, вызывающие понижение функции упомянутых каналов, приводят, как известно, к возникновению синдрома удлиненного QT со свойственными ему аритмиями: соответственно варианты LQT1 (мутация в гене KCNQ1) и LQT6 (мутация в гене KCNE2).

Таким образом, в определенных случаях наследственная ФП может быть следствием мутаций в соответствующих генах ионных каналов с последующим нарушением продолжительности и конфигурации потенциала действия миоцитов. Такие заболевания относят в настоящее время к каналопатиям или электрическим болезням миокарда. Основным проявлением этих заболеваний являются аритмии при отсутствии структурных изменений в миокарде. Установлена относительная ассоциация наследственной ФП с другими генными нарушениями: синдромом удлиненного интервала QT, дилатационной кардиомиопатией, гипертрофической кардиомиопатией, синдромом WPW. В 2002 году E.A.Sparks et al. [36] доложили о сорокалетнем наблюдении за девятью поколениями одной семьи с наследственной кардиомиопатией. У 106 человек из 325 обследованных была выявлена ФП.

T.M.Olson et al. [31] установили миссенс-мутацию (D1275N) гена натриевых каналов SCN5A у пациентов с дилатационной кардиомиопатией и ФП. Gruver et al. [23] выявили миссенс-мутацию (замена аргинина на гистидин в 663 позиции) в гене тяжелой цепи β -сердечного миозина, которая приводила к сцепленному наследованию гипертрофической кардиомиопатии и ФП.

В 2001 г. M.H.Gollob, R.Roberts [20] представили сочетание синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта и гипертрофической кардиомиопатии в связи с патологией гена PRKAG, который кодирует гамма 2 субъединицу АМФ-активированной протеинкиназы. У пациентов с семейной формой этого синдрома ФП наблюдалась в 38-44% случаев, в отличие от 15-20% при спорадических формах заболевания. Ген данной патологии (PRKAG) картирован на хромосоме 7q34-36. При секвенировании ДНК у этих пациентов выявлены замены аргинина на глутамин в позиции 302.

Однако ФП, обусловленная мутациями в тех или иных генах, и наследуемая по классическому менделевскому типу встречается относительно редко. Гораздо чаще, по-видимому, возникновению ФП способствует

определенное сочетание полиморфизмов определенных генов, так называемых генов подверженности или генов кандидатов. Поэтому кардинальным направлением в генетическом исследовании ФП должен быть скрининг генов подверженности, изучение сочетания полиморфизмов различных генов, способствующих возникновению как первичной, так и вторичной ФП.

Одним из таких генов-кандидатов является полиморфный маркер гена β -3 субъединицы G протеина (GNB3). Многофункциональный белок G локализуется в клеточных мембранах кардиомиоцитов, гладкомышечных клетках сосудов, фибробластах и может быть вовлечен в процессы ремоделирования сердечной мышцы и сосудистой стенки. J.Schreieck et al. [35] выявлена ассоциация между генотипом TT рассматриваемого гена и уменьшением риска ФП.

L.P.Lai et al. указали на связь полиморфизма (делеции) митохондриальной ДНК с развитием первичной ФП [28]. Эти же авторы установили связь между аллелем 38G гена Mink, кодирующего β -субъединицу калиевого канала I(Ks), и возникновением ФП [29].

Много внимания уделяется в настоящее время изучению влияния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) на развитие ФП. F.Gensini et al. [16] показали преобладание генотипа DD гена АПФ у больных с ФП. C.Tsai et al. [40] изучали полиморфизм гена ангиотензиногена у больных с ненаследственной (вторичной) ФП и отмечали значительно большую частоту аллелей M235, G-6A и G-217 этого гена у больных с ФП по сравнению с пациентами контрольной группы.

В нашей клинике на протяжении последнего пятилетия было обследовано 103 пробанда, у которых диагностирована ФП, и 301 их родственник I, II, III степени родства. Разделив семьи пробандов с ФП на группы по этиологии ФП у пробандов, мы получили: 1 группу, состоящую из 53 пробандов с идиопатической ФП и 154 их родственников, и 2 группу, состоящую из 50 пробандов с вторичной ФП и 147 их родственников.

В данном исследовании нами был установлен факт семейной агрегации заболевания в семьях пробандов с ФП. Вторичное накопление ФП в семьях достигло 7,31% (22 больных родственника из 301), что значительно превышало популяционную частоту заболевания (по данным Фремигемского исследования популяционная частота ФП составляет 0,4%). В семьях пробандов с ФП наибольший процент пораженных приходится на родственников I степени родства, в частности одноименная патология выявлена у 9,86% обследуемых I степени родства, и только у 1,16% родственников II степени родства.

У рассматриваемых больных с первичной и вторичной ФП нами был изучен полиморфизм гена β_1 -адренорецепторов. Генетическое исследование крови было проведено у 30 больных 1-й группы (первичная ФП) и 25 их здоровых родственников, а также у 30 больных 2-й группы (вторичная ФП) и 44 их здоровых родственников. Кроме того, генотипированы 198 пациентов, у которых отсутствовали признаки сердечно-сосудистых заболеваний (контрольная группа).

Генетическое исследование крови включало в себя выделение тотальной ДНК из лейкоцитов периферической крови и генотипирование по изучаемым полиморф-

ным сайтам гена β_1 -адренорецептора. Выделение ДНК проводили из лейкоцитов периферической крови по модифицированной методике Смита с соавт. Амплификацию интересующих участков ДНК проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Структура праймеров в исследовании была такова:

5' - TTGCTGCCTCCCGCCAGCGATG-3' - прямой,
5' - TCACGCAGCACGNCCACNGA-3' - обратный,
5' - GCCTCCGAGCCCCGGTACCTGT-3' - прямой,
5' - GCTGAGACAGCGGCTCGGGGCT-3' - обратный.

Полиморфизм гена в1-адренорецептора типировали по фрагментам длиной 138 н.п. (A 145 - аллель) и 303 н.п. (G 145 - аллель)

По полученным нами данным, у пробандов с первичной ФП и их родственников достоверно преобладал гетерозиготный генотип гена в1-адренорецепторов (Ser49Glu) в сравнении с контрольной группой, соответственно у 15 (50%) пробандов и у 11 (44%) родственников, в сравнении с 38 (19,2%) у контрольной группы. У пробандов 1-й группы наблюдалось также преобладание по редкому аллелю (Glu49Glu) в сравнении с контрольной группой, соответственно у 5 (16,7%) в сравнении с 6 (3,2%) в контрольной группе. Но у здоровых родственников пробандов 1-й группы рассматриваемый генотип не был выявлен ни в одном случае (рис. 1а).

У пациентов 2-й группы (вторичная ФП) также наблюдалось достоверное преобладание гетерозиготного аллеля (Ser49Glu), соответственно у 14 (46,7%) в сравнении с 38 (19,2%) в контрольной группе (рис. 1б). Но у родственников больных этой группы преобладание рассматриваемого генотипа в сравнении с контрольной группой не было статистически достоверным. Частота встречаемости генотипа Glu49Glu у больных с вторичной ФП и их родственников достоверно не отличалась от данных контрольной группы.

Таким образом, гетерозиготный вариант генотипа β_1 -адренорецепторов Ser49Glu можно рассматривать как один из генетических предикторов возникновения ФП. Предиктором возникновения первичной ФП может служить также генотип Glu49Glu. Родственников пробандов с первичной ФП и генотипом Ser49Glu можно отнести к группе риска развития данной патологии. Но важно отметить, что данный генотип является предиктором возникновения не только первичной, но и вторичной ФП. Это дает основание предположить, что дальнейшие исследования полиморфизма различных генов у больных с вторичной ФП позволит выработать на молекулярном уровне предикторы возникновения данной аритмии у больных с различными сердечными заболеваниями.

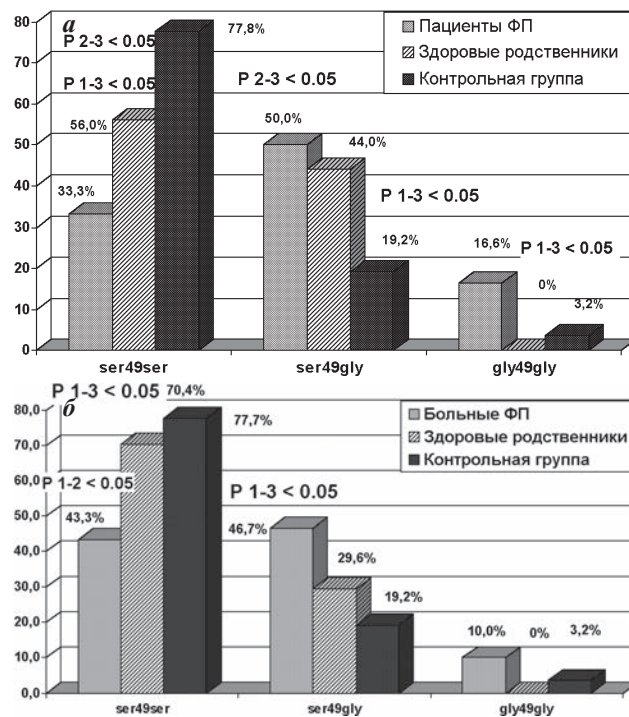


Рис. 1. Полиморфизм гена β_1 -адренорецепторов у пациентов с первичной (а) и вторичной (б) ФП.

В целом анализ литературных и приведенных нами собственных данных показывает, что возникновению ФП во многих случаях может способствовать наследственная предрасположенность. С наибольшей очевидностью наследственная предрасположенность проявляется у больных с первичной ФП (lone atrial fibrillation). Наследственная ФП может быть обусловлена мутациями в определенных генах и часто при этом ассоциируется с другими наследственными кардиологическими заболеваниями (первичными МКП, синдромом WPW, синдромами удлиненного и короткого QT и др.). В этих случаях наследственная ФП представляет собой моногенное заболевание. Но, по-видимому, в большинстве случаев возникновению ФП способствует определенное сочетание полиморфизма определенных генов (генов-кандидатов). Исследование, проведенное нами с полиморфизмом гена β_1 -адренорецепторов у больных с ФП может способствовать решению одного из аспектов данной проблемы. В то же время несомненно, что дальнейшие исследования полиморфизмов генов-кандидатов, способствующих возникновению как первичной, так и вторичной ФП, остаются актуальными. Результаты этих исследований могут внести важный вклад в профилактику одной из самых распространенных и опасных аритмий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Allessie M. A. Is atrial fibrillation sometimes a genetic disease? // N. Engl. J. Med. - 1997. - V.336. - P.950 - 952.
2. Allessie M.A., Lammers W.J.E.P., Bonke F.I.M., Hollen J. Experimental evacuation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias. - N.Y.: Grune & Stratton, 1985. - P.265-276.
3. Amat-y-Leon F., Racki A.J., Denes P. et al. Familial atrial dysrhythmia with A-V block. Intracellular microelectrode, clinical electrophysiologic and morphologic observations // Circulation. - 1974. - V.50. - P.1097-1104.
4. Bellocq C., van Ginneken A.C.G., Bezzina C.R. et al. Mutation in the KCNQ1 gene leading to the short QT-interval syndrome // Circulation. - 2004. - V.109. - P.2394 - 2397.
5. Bertram H., Paul T., Beyer F., Kallfelz H.C. Familial idiopathic atrial fibrillation with the electrocardiographic patterns of right bundle branch block and ST- segment elevation in precordial leads V1-V3 // Circulation. - 2002. - V.105. - P.73-8.
6. Brugada R., Brugada J., Roberts R. Genetics of cardiovascular disease with emphasis on atrial fibrillation // J. Interv Card. Electrophysiol. - 1999. - V.3. - P.7-13.

7. Brugada R., Tapscott T., Czernuszcwicz G.S. et al. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* - 1997. - V.336. - P.905-911.
8. Calum A. MacRae, M.B. Familial atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* - 1997 - V.337. - P.350.
9. Campbell R. W. Atrial fibrillation // *Eur. Heart J.* - 1998. - V.19. (Suppl. E). - P. 41-45, 60-63.
10. Campbell R. W., Smith R. A., Gallagher J. J. et al. Atrial fibrillation in the preexcitation syndrome // *Amer. J. Cardiol.* - 1977. - V.40. - P.514-520.
11. Chen Y-H., Xu S-J., Bendahhou S. et al. KCNQ1 Gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation // *Science.* - 2003. - V.299 - P. 251-254.
12. Ellinor P.T., Moore R.K., Patton K.K. et al. Mutations in the long QT gene, KCNQ1, are an uncommon cause of atrial fibrillation // *Heart.* - 2004. - V.90. - P.1487-1488.
13. Ellinor P. T., Shin J. T., Moore R. K. et al. Locus for atrial fibrillation maps to chromosome 6q14-16 // *Circulation.* - 2003. - V.107. - P.2880-2883.
14. Firouzi M., Ramanna H., Kok B. et al. Association of human connexin40 gene polymorphisms with atrial vulnerability as a risk factor for Idiopathic atrial fibrillation // *Circ. Research.* - 2004. - V.5. - P.29.
15. Fox C. S., Parise H., D'Agostino R. B. et al. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring // *JAMA.* - 2004. - V.291. - P.2851-2855.
16. Gensini F., Padeletti L., Fatini C. et al. Angiotensin-converting enzyme and endothelial nitric oxide synthase polymorphisms in patients with atrial fibrillation. // *Am. J. Cardiol.* - 2003. - V. 91. - P. 678-683.
17. Gillor A., Korsch E. Familial manifestation of idiopathic atrial flutter // *Monatsschr. Kinderheilkd.* -1992. - V.140, - P.47-50.
18. Girona J., Domingo A., Albert D. et al. Familial auricular fibrillation // *Rev. Esp. Cardiol.* - 1997. - V.50. - P.548-51.
19. Gollob M.H., Green M.S., Tang A.S. et al. Identification of a gene responsible for familial Wolff-Parkinson-White syndrome // *N. Engl. J. Med.* - 2001.- V.344.- P.1823-31.
20. Gollob M.H., Roberts R. AMP - activated protein kinase and familial Wolff-Parkinson-White syndrome: new perspectives on heart development and arrhythmogenesis // *Eur. Heart J.* - 2002. - V.23. - P.679-681.
21. Gollob M.H., Seger J.J., Gollob T.N. et al. Novel PRK-AG2 mutation responsible for the genetic syndrome of ventricular preexcitation and conduction system disease with childhood onset and absence of cardiac hypertrophy // *Circulation.* - 2001. - V.104, - P.3030-3033.
22. Gould L., Reddy V., Becher H. The sick sinus syndrome // *J. Electrocardiol.* - 1978. - V.11. - P.11-14.
23. Gruver E., Fatkin D., Dodds G. Et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation caused by Arg66His beta-cardiac myosin heavy chain mutation// *J. Cardiol.* -1999. - V. 83. - P. 13-18.
24. Kevy S., Breithardt G., Campbell R.W. et al. Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management. Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* - 1998.- V.19. - P.1294 - 1320.
25. Kyndt F., Schott J.-J., Probst V., Le Marec H. A new locus for isolated cardiac conduction defect maps to 16q23-24. // *Circulation.* - 2000. - V.102. (Suppl. II). - P.358.
26. Lai L.P., Lin J.L., Lin C.S. et al. Functional genomic study on atrial fibrillation using cDNA microarray and two-dimensional protein electrophoresis techniques and identification of the myosin regulatory light chain isoform reprogramming in atrial fibrillation. // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* - 2004. - V.15. - P.214-223.
27. Lai L.P., Su M.J., Yeh H.M. et al. Association of the human minK gene 38G allele with atrial fibrillation: evidence of possible genetic control on the pathogenesis of atrial fibrillation // *Am. Heart J.* - 2002. - V.144. - P.485-490.
28. Lai L.P., Tsai C.C., Su M.J. et al. Atrial fibrillation is associated with accumulation of aging-related common type mitochondrial DNA deletion mutation in human atrial tissue // *Chest.* - 2003. - V.123. - P.539-544.
29. Levy S. Epidemiology and classification of atrial fibrillation // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* - 1998. - V.9. - P.78-82.
30. Nattel S. Ionic Determinants of Atrial Fibrillation and Ca²⁺ Channel Abnormalities // *Circ. Research.* - 1999.- V.85. - P. 473-476.
31. Olson T.M., Michels V.V., Ballew J.D. et al. Sodium channel mutations and susceptibility to heart failure and atrial fibrillation // *JAMA.* - 2005. - V. 293, - P.491-493.
32. OMIM - Online Mendelian Inheritance in Men, Web site: [http:// www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)
33. Poret P, Mabo P, Deplace C. et al. Is isolated atrial fibrillation genetically determined? Apropos of a familial history // *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* - 1996. - V.89. - P.1197-1203.
34. Dostal S., von Beckerath N. et al. C825T polymorphism of the G-protein beta3 subunit gene and atrial fibrillation: association of the TT genotype with a reduced risk for atrial fibrillation // *Am. Heart J.* - 2004. - V.148. - P.545-550.
35. Schreieck J., Dostal S., von Beckerath N. et al. C825T polymorphism of the protein beta-3 subunit gene and atrial fibrillation: association of the genotype with a reduced risk for atrial fibrillation.// *Heart.* - 2004 - V. 90 - P. 1310-1314.
36. Sparks E., Fraizier L. Heritable cardiovascular disease in women.// *J. Obstet. Gynecol. Neonatal Nurs.* - 2002. -V. 31. -P. 217-228.
37. Takachimoto J. Pathological study of human sinoatrial node. On the changes associated with aging, atrial fibrillation and cardiac sudden death // *Shikoku Acta. Med.* - 1977. - V.33. - P.185-194.
38. Tikanoja T., Kirkinen P., Nikolajev K. et al. Familial atrial fibrillation with fetal onset.// *Heart.* - 1998.- V.79. - P. 637-641.
39. Tsai C., Lai L., Chang F. Et al. Renin-angiotensin gene polymorphism and atrial fibrillation. // *Clin. Sci.* - 2004. - V. 106. - P. 653-659.
40. Wolf P., Damber T., Thomas H., Kannel W. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and the risk of stroke: the Framingham study.// *Neurology* - 1978- V.28, P. 973-978.
41. Yamashita T., Hayami N., Ajiki K. Is ACE gene polymorphism associated with lone atrial fibrillation? // *Jpn. Heart J.* - 1997. - V.38, - P.637-641.
42. Yan H., Chen J.Z., Zhu J.H. et al. Expression of connexin in atrium of patients with atrial fibrillation and its signal transduction pathway // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* - 2004. - V.84, - P.209-213.
43. Yang H., Xia M., Jin Q. et al. Identification of a KCNE2 - gain of function mutation in patients with familial atrial fibrillation. *Am. J. Pathol.* - 2004. - V.165. - P.1010-1032.