

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

М. В. Носкова

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (дир. – академик РАМН Л. А. Бокерия)
РАМН, Москва

Последние десятилетия развития кардиологии ознаменовались активным изучением генетических аспектов патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний. В частности, в аритмологии появилось понимание молекулярно-генетических механизмов формирования таких заболеваний, как различные варианты синдрома удлиненного интервала $Q-T$, синдрома Бругада, катехоламинергической желудочковой тахикардии и прочее. Сейчас уже ни у кого не возникает сомнений в том, что в ближайшем будущем генетическая диагностика и скрининг станут частью стандартной клинической практики (см. табл.).

Моногенные заболевания, такие как, например, синдром Бругада, в кардиологической практике встречаются не часто и относительно просто могут быть подтверждены генетическим тестированием. Полигенные заболевания лежат в основе большинства сердечно-сосудистых заболеваний и по понятным причинам значительно труднее поддаются генетическому картированию.

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее частая из всех встречающихся аритмий (рис. 1). В литературе есть сведения о том, что из всех пациентов, госпитализированных с аритмиями, пациенты с ФП составляют 34,5% (Baily D., Lehmann M., 1992). В США 2,2 млн человек страдают ФП

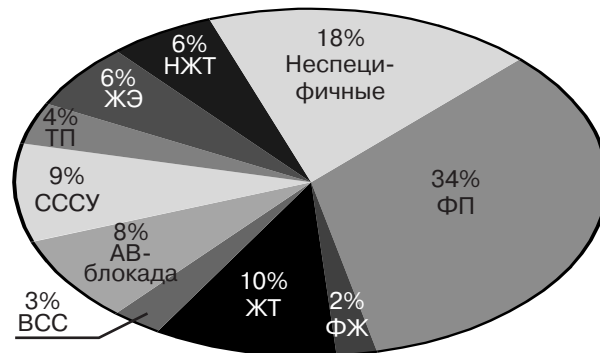


Рис. 1. Распространение всех аритмий в клинической практике (Baily D. // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1992. – Vol. 19, № 3. – P. 41A).

Генетически детерминированные заболевания в кардиологической практике

Нозологические формы	Ритм	Тип наследования	Локус	Ионный канал	Ген
Желудочковые аритмии					
LQT (RW)	ТдП	АД			
LQT1			11p15	I ks	KCNQ1, KvLQT1
LQT2			7q35	I kr	KCNH2, HERG
LQT3			3p21	I Na	SCN5A
LQT4			4q25		ANKB, ANK2
LQT5			21q22	I ks	KCNE1, mink
LQT6			21q22	I kr	KCNE2, MiRP1
LQT7			17q23	I kl	KCNJ2, Kir2.1
LQT (JLN)	ТдП	АР	11p15 21q22	I ks I ks	KCNQ1, KvLQT1 KCNE1, mink
Катехоламинергич. ЖТ	ЖТ	АД	1q42		RYR2
Синдром Бругада	ЖТ/ФЖ	АР	1p13-p11		CASQ2
		АД	3p21	I Na	SCN5A
			3p22-25		
Наджелудочковые аритмии					
ФП	ФП	АД	10q22 11p15	I ks	— KCNQ1, KvLQT1
Асистолия предсердий	ДСА, ФП	АД	3p21	I Na	SCN5A
СА-блок	ДСА, ФП	АД	—		—
Синдром WPW	АВРТ	АД			PRKAG2
Нарушения проводимости					
Врожденная прогрессирующая АВ-блокада	АВ-блок	АД	19q13 3p21	I Na	SCN5A

Примечание. АД — аутосомно-доминантный; АР — аутосомно-рецессивный; ТдП — torsades de pointes (желудочковая тахикардия типа «пируэт»); ДСА — дисфункция синусного узла; АВРТ — атриовентрикулярная реинтри тахикардия.

(Feinberg W. M., Cornell E. S., Nightingale S. D., 1997).

ФП встречается у 0,4% населения с увеличением ее распространенности в старшем возрасте (Чазов Е. И., Боголюбов В. М., 1979; Мазур Н. А., 1982; Лукошевичюте А. И., Груците В. Р., 1982; Гасилин В. С., Дорофеева Е. В., Розова Н. К. и др., 1991; Мендела, 1996; Ostrander J. R., Brandt R. L., 1965). Фибрилляция предсердий является не только полигенным, но и полиэти-

ологическим заболеванием. Так, в абсолютном большинстве случаев в основе патогенеза фибрилляции предсердий лежат приобретенные факторы, такие как коронарный атеросклероз со всеми его проявлениями, гипертоническая болезнь, клапанная патология сердца, нарушения функции щитовидной железы и др. И основным контингентом, подверженным этому заболеванию, являются пациенты в возрасте старше 45–50 лет.

Значительно реже врачам приходится наблюдать семейные случаи фибрилляции предсердий и ранний дебют заболевания при отсутствии кардиальных и экстракардиальных причин, что естественно наталкивает на мысль о генетической детерминированности обсуждаемого заболевания у определенного, довольно узкого круга пациентов.

Генетические исследования у пациентов с фибрилляцией предсердий только начались, но уже сейчас ясно, что заболевание имеет выражен-

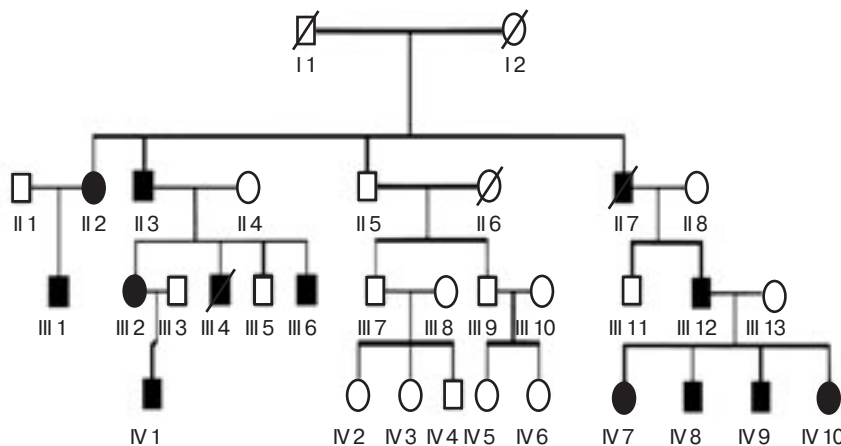


Рис. 2. Родословная семьи, члены которой страдали фибрилляцией предсердий.

ный патогенетический полиморфизм, и большинство людей с данной патологией не имеют каких-либо специфических мутаций.

В 1997 г. R. Brugada и соавт. впервые описали семью, в которой мерцательная аритмия выявлена у 21 из 49 родственников, 2 из которых умерли. Один родственник (II-7) умер в возрасте 68 лет от инсульта. Другой родственник (III-4), который страдал пароксизмальной мерцательной аритмией с 20 лет, умер внезапно в возрасте 36 лет, но аутопсия не проводилась (рис. 2). Среди генетических факторов риска развития мерцательной аритмии в этих семьях были выявлены мутации в 10-й хромосоме (10q 22-q24), мутации генов α - и β -адренорецепторов [5].

За последние годы выяснилось, что мутация генов, ответственных за возникновение синдрома удлиненного интервала Q-T типа I (KCNQ1), влияющих на формирование калиевых каналов, часто встречается и у пациентов с ФП.

Генетический скрининг семьи с фибрилляцией предсердий был проведен также в лаборатории Шанхайского института биологических исследований под руководством профессора Shi-Jie Xu в 2003 г. В обследованной семье, проживающей в китайской провинции Shandong, 16 из 44 живущих членов семьи имели фибрилляцию предсердий, наследование происходило по аутосомно-доминантному типу.

В исследовании рассматривался локус 11p15.11 хромосомы, ассоциированный с фибрилляцией предсердий. В результате исследования выяснилось, что у всех членов семьи, имеющих ФП, в гене, называемом KCNQ1 обнаружена мутация, при том что у пробандов без аритмии мутаций в этом гене обнаружено не было.

Известно, что ген KCNQ1 регулирует трансмембранный канал калиевого тока кардиомиоцитов. Мутация, обнаруженная у членов исследуемой семьи, приводит к тому, что канал находится в открытом состоянии чрезмерно долгое время. Другая мутация этого гена, приводящая к закрытию калиевого канала, найдена у пациентов с первым вариантом синдрома удлиненного интервала Q-T. Следует отметить, что точечные мутации в этом гене были выявлены также у пациентов с семейной формой первичной фибрилляции желудочков. Исследователи считают, что мутация в гене KCNQ1 приводит к усилению функции калиевых каналов, в результате чего нарушается трансмембранный электролитный баланс и измененные кардиомиоциты становятся более уязвимыми в плане возникновения аритмий.

Таким образом, семейную форму фибрилляции предсердий, при которой выявляется точечная мутация в гене KCNQ1, так же как синдромы аномальной реполяризации, можно отнести к первичной электрической болезни сердца.

Исследование длилось около 3-х лет, и его результаты впервые наглядно продемонстрировали связь клинических симптомов и точечной мутации, приводящей к нарушению функции гена при фибрилляции предсердий. Понятно, что идентификация молекулярно-генетического субстрата может привести к появлению новых терапевтических стратегий в лечении как наследственных, так и приобретенных форм фибрилляции предсердий.

Последующие совместные работы французских и китайских исследователей, основанные на молекулярном скрининге гена KCNQ1 у шести небольших семей с фибрилляцией предсердий и у 19 пациентов с изолированной формой идиопатической фибрилляции предсердий, не выявили мутаций в обсуждаемом гене. Это позволяет предполагать вовлечение других генов в структуру патогенеза фибрилляции предсердий и подтверждает полигенный характер заболевания.

Кроме того, следует отметить, что исследование проводилось в Китае, а встречаемость ФП достоверно выше в западных странах, и до настоящего времени остается неясным, чем обусловлены различия заболеваемости данной аритмией между европейцами и азиатами, — генетическими или экзогенными факторами.

Таким образом, крайне актуальным в изучении генетических аспектов патогенеза фибрилляции предсердий является определение роли генетического полиморфизма в развитии данной аритмии. Об этом в настоящее время известно мало.

Одно из исследований, направленных на изучение этого вопроса, было проведено тайваньскими исследователями, которые предположили, что локальная активация предсердной ренин-ангиотензиновой системы может играть важную роль в возникновении несемейных форм фибрилляции предсердий на фоне структурных изменений миокарда (ИБС, постинфарктный кардиосклероз, гипертоническое сердце, клапанная патология). В исследовании были включены 250 пациентов с документированной несемейной формой ФП, развившейся на фоне структурной патологии миокарда. Группа контроля состояла из 250 пациентов без ФП, сопоставимых с исследуемой группой по полу, возрасту, выраженности дисфункции левого желудочка и клапанной патологии.

В результате картирования генов ангиотензин-конвертирующего фермента и ангиотензина II были выявлены выраженный полиморфизм и значительные различия между исследуемой и контрольной группами. Так, выяснилось, что частота встречаемости генов M235, G-6A и G-217A достоверно выше ($p=0,0002$) в исследуемой группе, то есть значимо ассоциируется с наличием фибрил-



Рис. 3. Аномалии ветвления легочных вен у пациентов с ФП.

а – впадение легочных вен общим стволом; *б* – впадение легочных вен общим вестибулом; *в* – дополнительные легочные вены.

ляции предсердий. Таким образом, исследование наглядно демонстрирует связь генетического полиморфизма ренин-ангиотензиновой системы с несемейной формой фибрилляции предсердий и научно обосновывает целесообразность клинического применения ингибиторов АПФ или антагонистов ангиотензина II в лечении фибрилляции предсердий, возникшей на фоне структурной патологии миокарда.

Необходимо также отметить, что развитие методов интервенционного лечения фибрилляции предсердий и, в частности, появление операции радиочастотной изоляции устьев легочных вен привели к необходимости детального изучения анатомии левого предсердия. С внедрением в начале 90-х годов в клиническую практику технологии спирального сканирования появилась качественно новая технология рентгеновской визуализации сердечно-сосудистой системы (Макаренко В. Н., 2001; Тюрин И. Е., 2003). Специфика получения КТ-изображений и возможность последующей трехмерной реконструкции позволяют оценить пространственную анатомию и размеры легочных вен.

В НЦССХ им. А. Н. Бакулева проанализировано и изучено 180 легочных вен в группе пациентов с ФП и 287 легочных вен в контрольной группе. Доктор С. А. Александрова в своей работе показала, что у пациентов с ФП достоверно чаще встречаются аномалии ветвления легочных вен, такие как: впадение легочных вен общим стволом (рис. 3, *а*) или общим вестибулом (рис. 3, *б*), а также дополнительные легочные вены (рис. 3, *в*).

Приведенные данные также позволяют предполагать, что первопричиной возникновения аритмогенного субстрата у части пациентов с идиопатической и структурно-обусловленной формой фибрилляции предсердий являются генетические мутации, приведшие к формированию аномальной анатомии легочных вен.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фибрилляция предсердий является полиэтиологическим заболеванием с выраженным генетическим полиморфизмом. В подавляющем большинстве случаев речь идет о приобретенных формах заболевания, обусловленных кардиальными и экстракардиальными причинами. Однако в этой категории больных могут быть выделены как минимум две группы, обладающие исходными условиями, благоприятствующими развитию ФП: пациенты с анатомическими аномалиями в строении легочных вен, генетическая основа которых в настоящее время не изучена, и пациенты с выраженным генетическим полиморфизмом ренин-ангиотензиновой системы. Семейные формы фибрилляции предсердий встречаются редко и, по всей видимости, не являются моногенным заболеванием. Дальнейшие генетические исследования пациентов с фибрилляцией предсердий, вероятно, позволят выделить гены, которые следует картировать на предмет выявления мутаций в первую очередь.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Allsle M. A., Lammers W. J. E. P., Bonke F. I. M., Hollen J.* Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation // *Cardiac electrophysiology and arrhythmias* / D. P. Zipes, J. Jalife (eds). – N. Y.: Grune & Stratton, 1985. – P. 265–275.
2. *Alpert J. S., Petersen P., Godfredsen J.* Atrial fibrillation: Natural history, complications, and management // *Ann. Rev. Med.* – 1988. – Vol. 39. – P. 41–52.
3. *Antzelevitch Ch.* Molecular Genetics of Arrhythmias and cardiovascular Conditions Associated with Arrhythmias // *NASPE 25th Anniversary Series.* – 2003. – P. 1259–1272.
4. *Brand F. N., Abbott R. D., Kannel W. B., Wolf P. A.* Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation: 30-year follow-up in the Framingham Study // *JAMA.* – 1985. – Vol. 254. – P. 3449–3453.
5. *Brugada R., Tapscott T., Czernuszewicz G. Z. et al.* Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 336. – P. 905–911.
6. *Crijns H. J., van Wijk L. M., van Gilst W. H. et al.* Acute conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm: Clinical

- efficacy of flecainide acetate: Comparison of two regimens // *Eur. Heart J.* – 1988. – Vol. 9. – P. 634–638.
7. *Davidson E., Rotenberg Z., Weinberger I.* et al. Diagnosis and characteristics of lone atrial fibrillation // *Chest.* – 1989. – Vol. 95. – P. 1048–1050.
 8. *Feinberg W. M., Blackshear J. L., Laupacis A.* et al. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation: Analysis and implications // *Arch. Intern. Med.* – 1995. – Vol. 155. – P. 469–473.
 9. *Kannel W. B., Abbott R. D., Savage D. D., McNamara P. M.* Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: The Framingham Study // *N. Engl. J. Med.* – 1982. – Vol. 306. – P. 1018–1022.
 10. *Konings K. T., Kirchhof C. J., Smeets J. R.* et al. High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans // *Circulation.* – 1994. – Vol. 89. – P. 1665–1680.
 11. *Kopecky S. L., Gersh B. J., McGoon M. D.* et al. The natural history of lone atrial fibrillation: A population-based study over three decades // *N. Engl. J. Med.* – 1987. – Vol. 317. – P. 669–674.
 12. *Moe G. K.* On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation // *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* – 1962. – Vol. 140. – P. 183–188.
 13. *Morillo C. A., Klein G. J., Jones D. L., Guiraudon C. M.* Chronic rapid atrial pacing: Structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation // *Circulation.* – 1995. – Vol. 91. – P. 1588–1595.
 14. *Priori S. G., Barhanin J., Hauer R.* Genetic and Molecular Basis of Cardiac Arrhythmias: Impact on Clinical Management. Part I and II // *Circulation.* – 1999 (Febr.). – P. 518–528.
 15. *Tikanoja T., Kirkinen P., Nikolajev K.* et al. Familial atrial fibrillation with fetal onset // *Heart.* – 1998. – Vol. 79. – P. 195–197.