

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

© НИКУЛИНА С.Ю., ШУЛЬМАН В.А., КУЗНЕЦОВА О.О., АКСЮТИНА Н.В.,
ЧЕРНОВА А.А., МАКСИМОВ В.Н., КУЛИКОВ И.В., УСТИНОВ С.Н., КАЗАРИНОВА
Ю.Л., РОМАЩЕНКО А.Г., ВОЕВОДА. М.И.

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ: ГЕНЕАЛОГИЯ И ГЕНЕТИКА

С.Ю. Никулина, В.А. Шульман, О.О. Кузнецова, Н.В. Аксютинина,
А.А. Чернова, В.Н. Максимов, И.В. Куликов, С.Н. Устинов,
Ю.Л. Казаринова, А.Г. Ромащенко, М.И. Воевода.

Красноярская государственная медицинская академия им. В.Ф. Войно-Ясенецкого,
ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов; ГУ НИИ терапии СО РАМН, г. Новосибирск, ди-
ректор – д.м.н., проф. М.И. Воевода; институт цитологии и генетики Г СО РАН, г. Ново-
сибирск, директор – д.б.н., проф. Н.А. Колчанов.

***Резюме.** Проведено семейное обследование 103 пробандов, у которых диагностирована фибрилляция предсердий (ФП) и 301 их родственника I, II, III степени родства (основная группа). Кроме того, нами было обследовано 82 пробанда, у которых отсутствовали клинико-электрокардиографические проявления заболеваний сердца и 163 их родственника I и II степени родства (контрольная группа). Выявлено семейное накопление ФП в семьях пробандов с данной патологией. Сегрегационный анализ идиопатических форм ФП выявил аутосомно-доминантный тип наследования данной патологии. Гетерозиготный вариант генотипа гена β_1 -адренорецепторов Ser49Gly можно рассматривать как один из генетических предикторов возникновения как первичной, так и вторичной ФП.*

***Ключевые слова:** идиопатическая фибрилляция предсердий, наследственность, генотип гена β_1 -адренорецепторов.*

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенная тахикардия, значительно снижающая работоспособность и качество жизни больных. Именно поэтому выяснение этиологии и патогенеза предикторов ее возникновения с целью подбора, по возможности, этиотропной терапии и профилактики, представляется актуальным.

Основное количество публикаций о генеалогии мерцательной аритмии приходится на 90-е годы 20 века. В этих работах описываются отдельные семьи, среди нескольких членов у которых имела место ФП и/или трепетание предсердий (Н. Bharti, 1992; A. Gillor et al. 1992; T. Tikanoja et al. 1998; C. S. Fox et al., 1997) [11,17,28,24].

Электрофизиологические свойства проводящей системы сердца определяются функцией ионных каналов кардиомиоцитов и их gap – соединений. Строение, форма и белковый состав этих соединений определяются генами, изменения структуры которых могут приводить к структурным и функциональным нарушениям клеточных мембран и межклеточных соединений, а значит и к возникновению аритмий.

Впервые о кандидатных генах, ответственных за развитие ФП, высказались В. Brugada et al. 1997) [19]. Авторы предположили кандидатными генами данной патологии – гены β -адренорецепторов ($ADRB_1$), α -адренорецепторов ($ADRA_2$) и гены G – протеин сцепленной киназы (GPRRS), локализованные на 10 хромосоме.

Нарушения функции ионных каналов кардиомиоцитов, как калиевых – патологии гена $KCNE_2$ и $KCNQ_1$, так и натриевых каналов $SCN5A$, является одним из пусковых моментов развития ФП.

Учитывая ограниченность информации по данной проблеме, представляется актуальным изучение ассоциации ФП с полиморфизмом генов, связанных со структурными и функциональными характеристиками проводящей системы сердца. В этом отношении одним из перспективных генетических маркеров является полиморфизм β_1 адренорецептора, проявляющийся заменой аминокислоты Ser на Gly в позиции 49. Проведение тако-

го исследования позволит сделать шаг к дальнейшему раскрытию этиологии данного нарушения ритма.

Цель нашего исследования: установить вероятность и закономерности наследования ФП в семьях, изучить связь первичной и вторичной ФП с полиморфизмом гена β_1 -адренорецепторов.

Материалы и методы

Проведено семейное обследование 103 пробандов, у которых диагностирована ФП и 301 их родственника 1, II, III степени родства. Эти семьи составили основную группу нашего исследования. Семьи пробандов с ФП были разделены нами на две подгруппы согласно ее этиологии у пробандов:

1. Семьи пробандов с идиопатической ФП, где на основании клинико-инструментального исследования не прослеживается явной причинно-следственной связи с какими-либо заболеваниями сердечно-сосудистой системы и другой патологией, осложнением которых она может быть;
2. Семьи пробандов с вторичной ФП, где развитие данного нарушения ритма было следствием определенных заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертония, дилатационная кардиомиопатия, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, тиреотоксикоз и абстинентный синдром.

Разделив семьи пробандов с ФП на подгруппы, мы получили 1-ую, состоящую из 53 пробандов (28 мужчин и 25 женщин) и 154 их родственников (53 мужчины и 101 женщин), и 2-ую – 50 пробандов (22 – мужчин и 28 – женщин) и 147 их родственников (72 – мужчин и 75 – женщин). Средний возраст пробандов этой подгруппы был $49,7 \pm 1,5$ (от 16 до 75 лет) лет. Среди 301 их родственника было 125 – мужчин и 176 – женщин. Средний возраст осмотренных родственников составил $34,57 \pm 1,06$ (от 2 до 79) года.

Контрольная группа представлена 82 пробандами, из которых 33 были мужчины и 49 – женщины. Средний возраст пробандов данной группы равнялся $52,39 \pm 0,79$ (от 40 до 75) лет. Среди 163 их родственника было 47 мужчин и 116 – женщин. Средний возраст родственников этой группы был $32,7 \pm 1,3$ (от 6 до 84) года. Возраст больных контрольной группы достоверно не отличался от возраста основной группы.

Набор пробандов производился за период их амбулаторного или стационарного лечения в кардиологическом центре ГКБ № 20 г. Красноярск. Родственники этих больных выявлялись путем их активного посещения на дому с последующим комплексным обследованием в кардиологическом центре.

Всем больным и их родственникам, помимо клинического осмотра и электрокардиографии, выполнялся целый ряд функциональных методов исследования для выяснения этиологии ФП.

У всех больных с пароксизмальной ФП было проведено определение электрофизиологических показателей функции синусового узла (время восстановления функции синусового узла – (ВВФСУ), скорректированное время восстановления функции синусового узла – (КВВФСУ), проводимости по А-В узлу (точка Венкебаха), эффективный рефрактерный период (ЭРП) предсердий, ЭРП А-В узла с помощью метода чреспищеводной стимуляции левого предсердия (ЧПСЛП). Применяли ЧПСЛП после информативного согласия больных через 2 суток (в случае применения кордарона – через 30 суток) после отмены антиаритмических средств, которая проводилась утром натощак или через 3-4 часа после завтрака.

Холтеровское мониторирование (ХМ) в течение 24 часов осуществлялось всем больным с помощью отечественных аппаратных комплексов «Лента-МТ», «Медиком» и зарубежного «MedExell» (США).

Велоэргометрия (ВЭ) осуществлялась на велоэргометре финской фирмы «Тунтури» и отечественном аппарате «Валента». Нагрузка проводилась в положении пациента сидя.

Частота педалирования 60 оборотов в 1 минуту. Начальная мощность физической нагрузки (ФН) составляла 300 кгм/мин, мощность каждого последующего этапа нагрузки превышала предыдущую на 150 кгм/мин.

Кроме того, всем больным и их родственникам во время первого осмотра и при необходимости в динамике выполнялась эхокардиография на аппаратах «ACUSON-4» и «ALOCA-725».

Обследуемым пробандам и выявленным за период исследования больным родственникам исключалось влияние дисфункции щитовидной железы, в связи с чем определяли уровень гормонов щитовидной железы.

Наследуемость подверженности (H^2) определялась в рамках модели «Falconer», которая постулирует нормальное распределение подверженности в популяции и среди родственников 1 степени родства. Согласно данной модели, коэффициент регрессии подверженности ФП:

$$b = \frac{Xq - Xr}{a}, \text{ где } Xq - \text{пороговая точка распределения подверженности в популяции; } Xr - \text{пороговая точка распределения подверженности среди родственников; } a -$$

средняя величина подверженности больных в популяционной выборке. Данные величины были взяты из таблиц – приложения к формуле для расчета коэффициента регрессии.

Коэффициент наследуемости вычислялся по формуле: $H^2 = \frac{b}{r}$, где r – коэффициент родства, равный 2 для родственников 1 степени родства.

Для формального генетического анализа типа наследования использован метод Вайнберга для единичной регистрации. Для проведения сегрегационного анализа использовалась группа больных с идиопатической или первичной ФП. В таблице 1 представлены sibства для анализа сегрегационной частоты идиопатической ФП.

Место таблицы 1.

Все числовые данные в формулу Вайнберга для единичной регистрации взяты из таблицы 1.

$$SF = \frac{\sum ri(Ri - 1)}{\sum ri(Si - 1)}$$

$$t_{(аутоc-домин)} = \frac{|SF_{dom} - \mathcal{S}F|}{\sqrt{\frac{SF(1 - \mathcal{S}F)}{N}}}$$

$$t_{(аутоc-рецес)} = \frac{|SF_{rec} - \mathcal{S}F|}{\sqrt{\frac{SF(1 - \mathcal{S}F)}{N}}},$$

где SF – наблюдаемая сегрегационная частота, $\mathcal{S}F$ – теоретически ожидаемая сегрегационная частота для данного типа брака; σ – стандартное отклонение; R – общее число пораженных в выборке; Г – общее число сибсов в выборке; N – число семей в выборке (соответствует числу пробандов)

Нами было прогенотипировано 30 больных с первичной ФП. Среди них сердечно – сосудистая патология была установлена у 5: гипертоническая болезнь I ст. 1 ст. – 1 больной (3,3%); гипертоническая болезнь II ст. 1-2 ст. – у 4 (13,4%).

Пароксизмы ФП выявлены у 27 (90,0%) больных, хроническая форма ФП наблюдалась у 3 (10,0%).

Сопутствующие нарушения ритма и проводимости выявлены у 8 (26,7%) больных. Родственники этих больных (25) были здоровы.

Молекулярно – генетическое исследование проведено у 30 больных с вторичной ФП. Сердечно – сосудистая патология среди них представлена следующими заболеваниями: ИБС. Стенокардия II – III ф.кл. в сочетании с гипертонической болезнью III ст. – у 8 (26,7%) больных, постинфарктный кардиосклероз – у 2 (6,6%), гипертоническая болезнь II ст. 1-3 ст. – у 8 (26,7%); гипертоническая болезнь III ст. – у 12 (40,0%).

Пароксизмы ФП отмечены у 12 (60,0%) больных, хроническая форма – у 18 (40,0%).

Сопутствующие нарушения ритма и проводимости выявлены у 4 (13,3%) больных. Родственники этих больных (44 человека) были здоровы.

У больных второй подгруппы (вторичная ФП) ФП была обусловлена следующими заболеваниями: артериальная гипертония 2-3 стадии – у 28 (38%) больных, различные варианты ИБС – у 31 (62 %), дилатационная кардиомиопатия – у 2 (2%), абстинентным синдромом – у 2 (4%), грыжей пищеводного отверстия диафрагмы – у 1 (2%), узловой зоб 2 стадии с явлениями эутиреоза – у 1 (2%).

Гипертоническая болезнь 1- 2 стадии и ИБС и стенокардия II ф. кл. в небольшом проценте случаев регистрировались и в группе пробандов с первичной формой ФП (гипертоническая болезнь I-II стадий была установлена у 5 (9,44%) больных, ИБС стенокардия II ф. кл – у 3 (5,67%). В дифференциации этиологии заболевания помогли данные тщательно собранного анамнеза. Кроме того, у всех больных с первичной ФП она была документирована до возникновения проявлений ИБС или гипертонической болезни.

Нами было прогенотипировано 198 человек контрольной группы. Для проведения скрининга на основе избирательных списков районного Совета г. Новосибирска с помощью таблицы случайных чисел были сформированы репрезентативные выборки. Каждая выборка включала около 800 мужчин и 800 – женщин в возрасте 25-64 года. Каждая возрастная декада (25-34 , 35-44 , 45-54 , 55-64 лет) включала около 200 человек. Объем выборки из генеральной совокупности определялся протоколом ВОЗ программы "MONICA", исходя из размера генеральной совокупности, демографической структуры центра и количества коронарных событий, случающихся ежегодно в отчетных единицах. В настоящее исследование включены только мужчины.

Статистическая обработка данных была проведена с помощью пакета прикладных программ Statistica. Данные представлены в виде средних арифметических значений и

ошибки средней ($M \pm m$). Достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента для независимых выборок. Достоверным считался уровень значимости $p < 0,05$.

Сравнительный анализ аллельных частот генотипов вышеперечисленных генов выполнялся как внутри групп с ФП, так и в сравнении с контрольной группой. Соблюдение соотношения Харди – Вайнберга было оценено методом χ^2 . Ошибка частоты аллелей вычислялась по формуле $\pm \sqrt{(p \cdot q) / 2n}$, где p и q – частоты аллелей, n – количество аллелей, ошибка частоты генотипов – по формуле $\pm \sqrt{pp \cdot (pq + qq) / n}$, где pp , pq , qq – генотипы, n – количество человек. Сравнение этих переменных осуществлялось с использованием непараметрических тестов – определением χ^2 .

Результаты и обсуждение

В семьях пробандов с ФП наибольший процент пораженных приходится на родственников 1 степени родства, в частности одноименная патология выявлена в 9,86% случаев, обследуемых 1 степени родства, и только – 1,16% у родственников II степени родства.

По нашим данным, среди родственников 1 степени родства наиболее подвержены ФП матери (36,36%), сестры (19,44%), отцы (16,67%) – рис.1.

Место рисунка 1

$$b = \frac{2,65 - 1,287}{2,962} = 0,460,$$

Коэффициент наследуемости исчисляется по формуле: $H^2 = \frac{b}{r} = \frac{0,460}{2} = 0,230$, где

r – коэффициент родства, равный 2 для родственников 1 степени родства. Таким образом, наследуемость подверженности ФП по модели «Falconer» составила 23%, остальное (77%) приходится на средовые факторы в развитии данного синдрома.

Значение генетических факторов становится более очевидным при проверке соответствия заболевания законам наследования. При наличии значимого генетического компонента в детерминации заболевания вариабельность распределения отличающихся друг от друга фенотипов в семьях обусловлена различными механизмами наследования. Поэтому следующим этапом исследования после доказательства неслучайности семейной агрегации заболевания и установления значимой роли наследственности в формировании этого нарушения ритма является сегрегационный анализ, заключающийся в оценке соответствия ожидаемых при определенном типе наследования и наблюдаемых сегрегационных частот. В собственных исследованиях для сбора семейного материала мы использовали единичную регистрацию. В выборке представлены семьи брака «больной-здоровый». Согласно законам экспериментальной генетики аутосомно-доминантный тип

наследования, вычисляемый по методу Вайнберга, определяется, если критерий наследуемости $t < 2,58$.

$$t_{(аутоc-домин)} = \frac{|0,5 - 0,6|}{\sqrt{\frac{0,6(1 - 0,6)}{30}}} = 0,089 \quad (t < 2,58)$$

$$t_{(аутоc-рецес)} = \frac{|0,25 - 0,6|}{\sqrt{\frac{0,6(1 - 0,6)}{30}}} = 3,913 \quad (t > 2,58)$$

Учитывая результаты sibсового метода сегрегационного анализа в семьях, пробанды которых страдают идиопатической ФП, предполагаем, что имеем аутосомно-доминантный тип наследования данной патологии.

По полученным нами данным, у пробандов с первичной ФП и их родственников достоверно преобладал гетерозиготный генотип гена $\beta 1$ -адренорецепторов (Ser49Gly) в сравнении с контрольной группой, соответственно у 15 (50,0%) пробандов и у 11 (44,0%) родственников, в сравнении с 38 (19,2%) – у контрольной группы ($p < 0,05$). У пробандов 1-й подгруппы наблюдалось также преобладание гомозиготного генотипа по редкому аллелю (Gly49Gly) в сравнении с контрольной соответственно у 5 (16,7%) в сравнении с 6 (3,0%) в контрольной группе ($p < 0,05$), хотя у здоровых родственников пробандов 1-й подгруппы этот генотип не был обнаружен ни в одном случае (рис.2.)

Место рисунка 2

У больных 2-й подгруппы (вторичная ФП) также наблюдалось достоверное преобладание гетерозиготного генотипа (Ser49Gly), соответственно – у 14 (46,7%) в сравнении с 38 (19,2%) в контрольной группе ($p < 0,05$) (рис. 3.). Но у родственников больных этой подгруппы преобладание рассматриваемого генотипа в сравнении с контрольной группой не было статистически достоверным. Частота встречаемости генотипа Gly49Gly у

больных с вторичной ФП и их родственников достоверно не отличалась от данных контрольной группы.

Место рисунка 3

Таким образом, как видно из вышеизложенного, гетерозиготный генотип гена $\beta 1$ -адренорецепторов Ser49Gly можно рассматривать как один из генетических предикторов возникновения как первичной, так и вторичной ФП. Предиктором возникновения первичной ФП может служить также генотип Gly49Gly. Родственников пробандов с первичной ФП и генотипом Ser49Gly можно отнести к группе риска развития данной патологии.

В данном исследовании нами был установлен факт семейной агрегации заболевания в семьях пробандов с ФП. Вторичное накопление ФП в семьях достигло частоты встречаемости до 7,31 % (22 больных родственника из 301), что значимо превышало популяционную частоту заболевания (по данным Н. Kulbertus et al. (1982), популяционная частота равна 0,4%, цит. М. С. Кушаковский) [1].

О значимой роли наследственности в развитии ФП первым высказался Н. Gould в 1950 году [18]. Он предположил наследственную природу ФП в нескольких поколениях одной семьи, наблюдение за которой продолжалось на протяжении 36 лет.

Основное количество публикаций о генеалогии мерцательной аритмии приходится на 90-е годы 20 века. В этих работах описываются отдельные семьи, среди нескольких членов которых имела место ФП и/или трепетание предсердий (ТП) [11,17,6]. Т. Tikanoja et al. [28] 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.

Особый интерес исследователи проявили к семьям, в которых происходило накопление нарушений внутрижелудочковой проводимости, сочетающихся с различными тахикардиями. Описаны семьи, у членов которых в нескольких поколениях наблюдалась

ФП и/или трепетание предсердий в сочетании с блокадой различных ветвей пучка Гиса или атриовентрикулярной блокадой [14,12,15].

C.S. Fox et al. в 1997 [24] указывали, что ФП у родителей увеличивает риск развития ФП для потомства. Среди обследованных 2243 родственников – 681 (30%) имели хотя бы одного родителя с зарегистрированной ФП.

Приоритет постулирования аутосомно-доминантной модели ФП принадлежит J. Girona et al. (1997) [10]. Они представили 2 семьи, в которых 20 из 70 обследованных имели пароксизмальную или постоянную форму ФП.

В настоящее время изучение молекулярно-генетических механизмов ФП проводится в нескольких направлениях. Поиск генов, ответственных за развитие ФП как моногенного заболевания, осуществляется после картирования потенциальных локусов хромосом. Так R. Brugada et al. (1997) [19] проанализировали геном, применяя методику пулирования ДНК, и обнаружили локус в коротком плече хромосомы 10q22-24 в трех испанских семьях с ФП. Среди генов-кандидатов, локализованных в этом участке, авторами были предложены гены симпатoadреналовой системы (β_1 - адренорецепторы, α_2 - адренорецепторы) и ген GPRK5 (киназа G - протеин-связывающего рецептора), которые влияют на функцию проводимости и автоматизма сердца. D. M. Roden определил наследственную ФП как моногенную аритмию, что предполагает, со слов автора, возможность ранней коррекции этого состояния [26]. Наряду с этим, P. T. Ellinor et al. (2003) [21] картировали локус в проксимальном длинном плече хромосомы 6q14-16 и предложили еще ряд генов-кандидатов изолированной ФП – гены коннексина 62, тиреоидного рецептора TRIP7, белка из серии алкиринов. Изучаемый регион хромосомы 6q частично перекрывается известным локусом, определенным для дилатационной кардиомиопатии, поэтому изолированная ФП, по мнению авторов, может рассматриваться как аллельная форма ДКМП.

Китайскими учеными был в 2004 г. идентифицирован ген ФП. Анализ ДНК с сегрегацией ФП в 4 поколениях позволил определить положение причинного локуса в 11 хромосоме. Так Y.H Chen et al. [8] обнаружили мутацию Ser140Gly гена KCNQ1, локализованного в хромосоме 11p15.5, кодирующего α -субъединицу калиевого канала. В подтверждение существенной роли калиевых каналов в генезе ФП свидетельствует обнаружение еще одного полиморфного маркера в двух семьях с ФП. I. Yang et al. [29] сообщили о полиморфизме Arg27Cys гена KCNE2, локализованного в хромосоме 21q22.1-22, кодирующего β -субъединицу калиевого канала. Возникновение ФП в этих случаях обусловлено тем, что при описанных мутациях в этих генах функция соответствующих калиевых каналов повышается, что приводит к укорочению потенциала действия и эффективного рефрактерного периода предсердий. При снижении функции указанных каналов возникает синдром удлиненного интервала QT, соответственно варианты LQT1 и LQT6. Таким образом, приведенные данные китайских исследователей свидетельствуют о том, что некоторые варианты семейной ФП можно отнести к каналопатиям.

Другое направление поиска генетических основ ФП – анализ ФП как одного из проявлений других наследственных заболеваний. В 2000 году E.A. Sparks et al. доложили о сорокалетнем наблюдении за девятью поколениями одной семьи с наследственной кардиомиопатией. У 106 из 325 обследованных была выявлена ФП [27]. T. M. Olson et al. (2005) установили миссенс-мутацию (D1275N) гена натриевых каналов SCN5A у больных с дилатационной кардиомиопатией и ФП [2]. E.J. Gruver et al. [17] выявили миссенс-мутацию Arg663His в тяжелой цепи сердечного β -миозина, которая приводила к сцепленному наследованию гипертрофической кардиомиопатии и ФП. В 2001 г. M.H. Gollob, R. Roberts [23] представили сочетание синдрома Вольфа - Паркинсона - Уайта и гипертрофической кардиомиопатии в связи с патологией гена PRKAG, который кодирует γ^2 -субъединицу АМФ - активированной протеинкиназы. У больных с семейной формой этого синдрома ФП наблюдалась в 38-44% случаев в отличие от 15-20% при спорадиче-

ских формах заболевания. Ген данной патологии картирован на хромосоме 7q34-36. При секвенировании ДНК у этих больных выявлена мутация Arg302Glu.

F. Kyndt [22], L.P. Lay et al. [5, 16] указали на связь полиморфизма (делеции) митохондриальной ДНК с развитием первичной ФП. Изучение генетических составляющих спорадических форм ФП позволяет определить риск её возникновения в популяции. В настоящее время проводится поиск генов, причастных к контролю предрасположенности к мерцательной аритмии. Одним из кандидатов рассматривается ген 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. [7] изучали ассоциацию полиморфного маркера Cys825Thr гена GNB₃ с ФП. Выявлено, что у гомозигот по редкому аллелю по сравнению с другими генотипами риск развития ФП уменьшался.

H. Yan et al. в своей работе показали увеличение количества белка коннексина 43 при ФП, наибольшее в левом предсердии [9]. J. Christiansen et al. [8] установили, что мутация в гене 1q21.1, приводящая к снижению коннексина 40, способствует развитию аномалий дуги аорты с ФП.

Голландские ученые детектировали 2 мутации в промотерной области гена Cx40 в семьях у больных изолированной ФП. Высказано предположение о сцепленном характере полиморфизмов за счет небольшого расстояния между друг другом. У носителей редкого гомозиготного гаплотипа – 44AA/171GG отмечалось снижение активности промотера вдвое по сравнению с распространенным гомозиготным гаплотипом – 44GG/171 AA, и соответственно, активность промотера у гетерозигот носила усредненный характер. Предполагается, что аномальное распределение гар-каналов за счет электрофизиологической гетерогенности приводит к увеличению анизотропии. Миокард предсердий ста-

новится уязвимым, и создаются благоприятные условия для возникновения микроориентри [4].

Исследованием F. Burzotta et al. (2001) была продемонстрирована роль воспалительного процесса в развитии послеоперационной ФП и выявлена ассоциация полиморфизма – 174G/C гена интрелейкина 6 с риском ФП. У гомозигот по дикому аллелю, преобладающих в группе с ФП, титр интрелейкина и фибриногена в крови был повышен [25].

На 21 сессии Североамериканского общества стимуляции и электрофизиологии (NASPE, 2000) было приведено сообщение о том, что миокардиальные «манжеты», формирующиеся в эмбриогенезе вокруг устьев легочных вен, являются морфологическим субстратом эктопической активности, способной формировать фибрилляцию и трепетание предсердий. Миоциты в этих манжетах обладают спонтанной электрической активностью в отличие от кардиомиоцитов левого предсердия, причем разные участки легочных вен создают соответствующие условия аритмогенеза – проксимальные – триггерную активность, дистальные – поддерживают микроориентри [3]

Несмотря на представленные убедительные литературные данные о генеалогических и генетических аспектах ФП, можно отметить, что закономерности ее наследования до конца не определены. И, на наш взгляд, сведения о генетических аспектах ФП, представленные в нашей работе, углубляют наши представления о данной патологии.

В данной работе впервые путем сегрегационного анализа доказан аутосомно-доминантный тип наследования ФП. Определены такие генетические маркеры риска развития ФП, как гетерозиготный генотип гена β_1 - адренорецепторов Ser49Gly.

Таким образом, выявлено семейное накопление ФП в семьях пробандов с данной патологией. Частота ФП в семьях составила 7,6%, что значительно превышает популяционную частоту заболевания (по данным литературы 0,4%). В семьях пробандов с ФП наибольший процент больных приходится на родственников 1 степени родства: наиболее

подвержены ФП матери (36,36%), сестры (19,44%), отцы (16,67%). Это подтверждает наследственную предрасположенность в этиологии и патогенезе идиопатической ФП. Вклад генетических факторов в развитие заболевания составляет 23%, 77% приходится на средовые факторы приходится 77%. Сегрегационный анализ идиопатических форм ФП выявил аутосомно-доминантный тип наследования данной патологии. Гетерозиготный вариант генотипа гена β_1 -адренорецепторов Ser49Gly можно рассматривать, как один из генетических предикторов возникновения как первичной, так и вторичной ФП. Предиктором возникновения первичной ФП может служить также генотип Gly49Gly. Родственников пробандов с первичной ФП и генотипом Ser49Gly можно отнести к группе риска данной патологии.

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. Несомненно, что дальнейшие поиски генов-кандидатов как первичной, так и вторичной ФП, остаются актуальными. Результаты этих исследований, полагаем, могут внести важнейший вклад в профилактику возникновения одной из самых распространенных и опасных аритмий.

ATRIAL FIBRILLATION: GENEALOGY AND GENETICS

S.YU. Nikulina, V.A. Shulman, O.O. Kuznetsova, N.V. Aksyutina, A.A. Chernova,
V.N.Maksimova, I.V. Kulikov, S.N. Ustinov, YU.L. Kazarinova, A.G. Romaschenko, M.I. Voevoda

Krasnoyarsk state medical academy named in honour of V.F. Vojno-Yasenetskij
Family examination of 103 probands with atrial fibrillation and 301 their relatives (I II II stage of relationship) was done. Moreover 82 probands had no clinical and electrocardiographic manifestations of heart diseases. Family accumulation of atrial fibrillation was revealed. Segre-

gative analysis of idiopathic forms of atrial fibrillation revealed autosomal dominant inheritance type.

Литература

1. Кушаковский М.С. Фибрилляция предсердий (причины, механизмы, клинические формы, лечение, профилактика) – СПб.: Фолиант, 1999. – 175 с.
2. Actin mutations in dilated cardiomyopathy, a heritable form of heart failure / T.M. Olson, V.V. Michels, S.N. Thibodeau et al. // *Science*. – 1998. – Vol.280. – P.750-752.
3. Arrhythmogenic substrate of the pulmonary veins assessed by high-resolution optical mapping/ R. Arora, S. Verheule, L. Scott et al. // *Circ*. – 2003. – Vol.107. – P. 1816-1821.
4. Association of human connexin 40 gene polymorphisms with atrial vulnerability as a risk factor for idiopathic atrial fibrillation / M.Firouzi, H.Ramanna, B.Kok et al. // *Circ. Res.* – 2004.– Vol. 5.–P.29.
5. Association of the human minK gene 38G allele with atrial fibrillation: evidence of possible genetic control on the pathogenesis of atrial fibrillation / L.P. Lai, M.J. Su, H.M. Yeh et al. // *Am. Heart J.* – 2002. – Vol.144, N23.–P.485-490.
6. Brugada syndrome in a preschooler presenting as febrile convulsions/ P. Pflaumer, B. Zrenner, A. Eicken et al.// *Europace*. – 2005. – Vol.7. (Suppl. 1) – P.81.
7. C825T polymorphism of the G-protein beta3 subunit gene and atrial fibrillation: association of the TT genotype with a reduced risk for atrial fibrillation / J. Schreieck, S. Dostal, N. von Beckerath et al. // *Am. Heart J.* – 2004. – Vol.148, N.23. – P.545-550.
8. Chromosome 1q21.1 contiguous gene deletion is associated with congenital heart disease / J. Christiansen, J.D. Dyck, B.G. Elyas et al. // *Circ. Res.*– 2004. – Vol.94, №11.– P. 1249 – 1435.
9. Expression of connexin in atrium of patients with atrial fibrillation and its signal transduction pathway / H. Yan, J.Z. Chen, J.H. Zhu et al. // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. – 2004. – Vol.84. №3. – P.209-213.

10. Fibrillation auricular familiar / J. Girona, A. Domingo, D. Albert et al. // *Rev. Esp. Cardiol.* – 1997. – Vol. 50, №8. – 548-551.
11. Familial congenital sinus rhythm anomalies: clinical and pathological correlations / S. Bharati, B. Surawicz, H.J. Vidaillet, M. Lev // *PACE.* – 1992. – Vol. 15, № 11 (Pt. 1). – P. 1720-1729.
12. Familial idiopathic atrial fibrillation with bradyarrhythmia / H. Bertram, T. Paul, P. Beyer // *Eur. J. Pediatr.* – 1996. – Vol. 155, N21. – P.7-1.
13. Familial hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation caused by Arg663His beta – cardiac myosin heavy chain mutation / E.J.Gruver, D.Fatkin, G.A. Dodds et al. // *J. Cardiol.* – 1999. – Vol.83, № 12A. – P.13-18.
14. Familial atrial dysrhythmia with A- V bloek. Intracellular microelectrode, clinical electrophysiologic, and morphologic observations / P. Amat-y-Leon, A.J.Raeki, P. Denes et al. // *Circulation.* – 1974. – Vol.50, N26. – P.1097-1104.
15. Friedli, B. Arrhythmias in the adolescent and adult with a congenital heart defect / B. Friedli // *Schweiz. Med. Woehensehr.* – 1993. – Vol.123, N243. – P.2065-71.
16. 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 / L.P.Lai, J.L.Lin, C.S. Lin et al. // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2004. – Vol.15, №2. – P.214-223.
17. Gillor, A.; E. Korsch Familial manifestation of idiopathic atrial flutter / // *Monatsschr. Kinderheilkd.* – 1992. – Bd.140, №1. – S. 47-50.
18. Gould, L., V.Reddy, H.Becher The sick sinus sindrom / // *J. Electrocardiol.* – 1978. – Vol.11, № 1. – P.11-14.
19. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation / R. Brugada, T. Tapscott, G.Z. Czernuszewicz et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 336. – P. 905-911.

20. KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation / Y.H. Chen, S.J. Xn, S. Rendahhou et al. // *Am Heart J.* – 2002. – Vol. 144, №3. – P. 485-490.
21. Locus for atrial fibrillation Maps To chromosome 6q14-16 / P.T. Ellinor, J.T. Shin, R.K. Moore. et al // *Circulation.* – 2003. – Vol.107. – P.2880-2883.
22. A new locus for isolated cardiac conduction defect maps to 16q23-24 / F.Kyndt, J.-J.Schott, V.Probst, H.Le Marec // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102. – P.358.
23. Novel PRKAG2 mutation responsible for the genetic syndrome of ventricular preexcitation and conduction system disease with childhood onset and absence of cardiac hypertrophy / M. Gollob, J. Seger, T. Gollob et al. // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104. – P. 3030.
24. Parental atrial fibrillation as a risk for atrial fibrillation in offspring / C.S.Fox, H.Parise, R.B. Agostino et al. // *JAMA.* – 2004. – Vol. 291. – P. 2851 – 2855.
25. Relation of the -174 G/C polymorphism of interleukin-6 to interleukin-6 plasma levels and to length of hospitalization after surgical coronary revascularization / F. Burzotta, L. Iacoviello, A. Di Castelnuovo et al.// *Am. J. Cardiol.* – 2001. – Vol. 88. – P. 1125-1128.
26. Roden, D.M. Human genomics and its impact on arrhythmias / D.M. Roden // *Trends Cardiovasc. Med.* – 2004. – Vol.14, №3. – P.I 12-116.
27. Sparks, E.A. Heritable cardiovascular disease in women / E.A. Sparks, L.Q. Frazier // *J. Obstet. Gynecol. Neonatal Nurs.* – 2002. – Vol.31, №2. – P.217-228.
28. Tikanoja, T. Familial atrial fibrillation with fetal onset // T. Tikanoja, P. Kirkinen, K. Nikolaev // *Jpn. Heart J.* – 1998. – Vol.79, N2. – P.195 – 197.
29. Yang, H. Identification of a KCNE2 - gain of function mutation in patients with familial atrial fibrillation. / H. Yang, M. Xia, Q. Jin et al. // *Am. J. Pathol.* – 2004. – Vol.165, №3. – P.1010-1032.

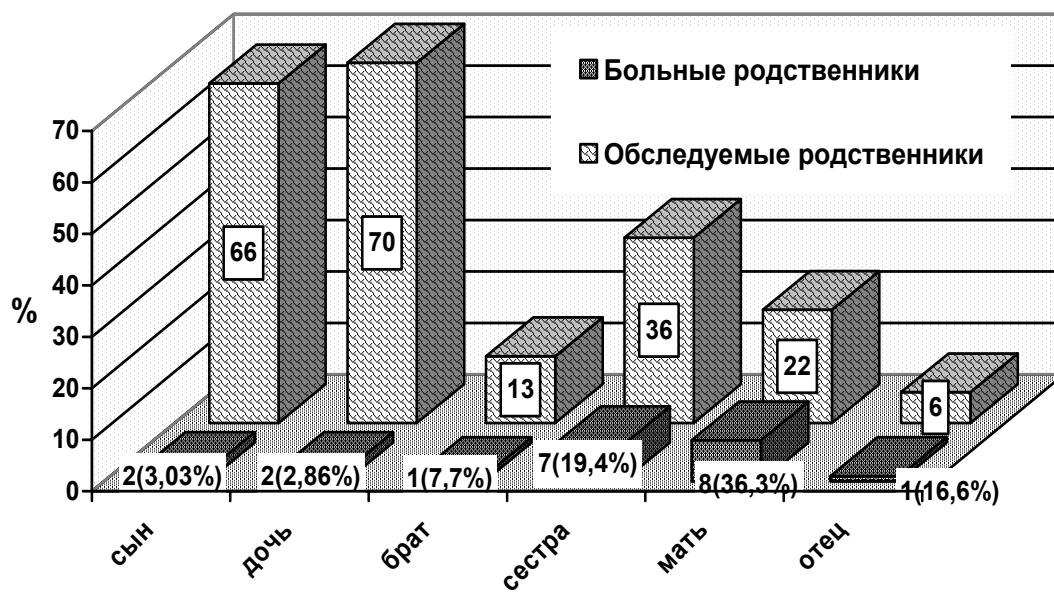


Рис. 1. Семейная агрегация фибрилляции предсердий в семьях пробандов с конкордантным нарушением ритма.

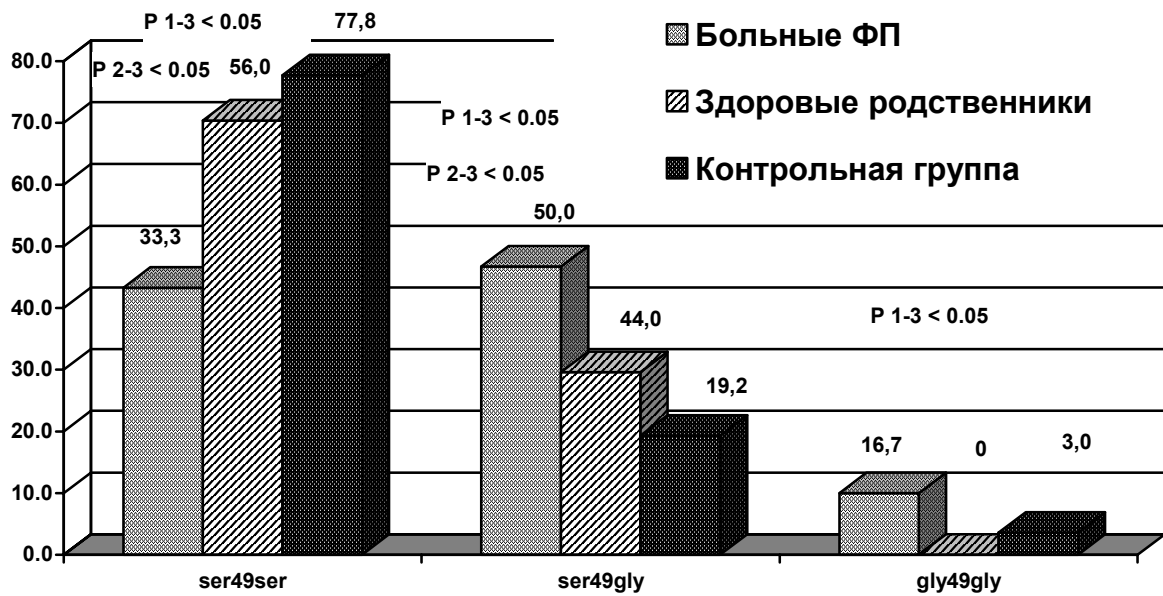


Рис. 2. Полиморфизм гена β_1 - адреноренорецепторов у больных с первичной фибрилляцией предсердий.

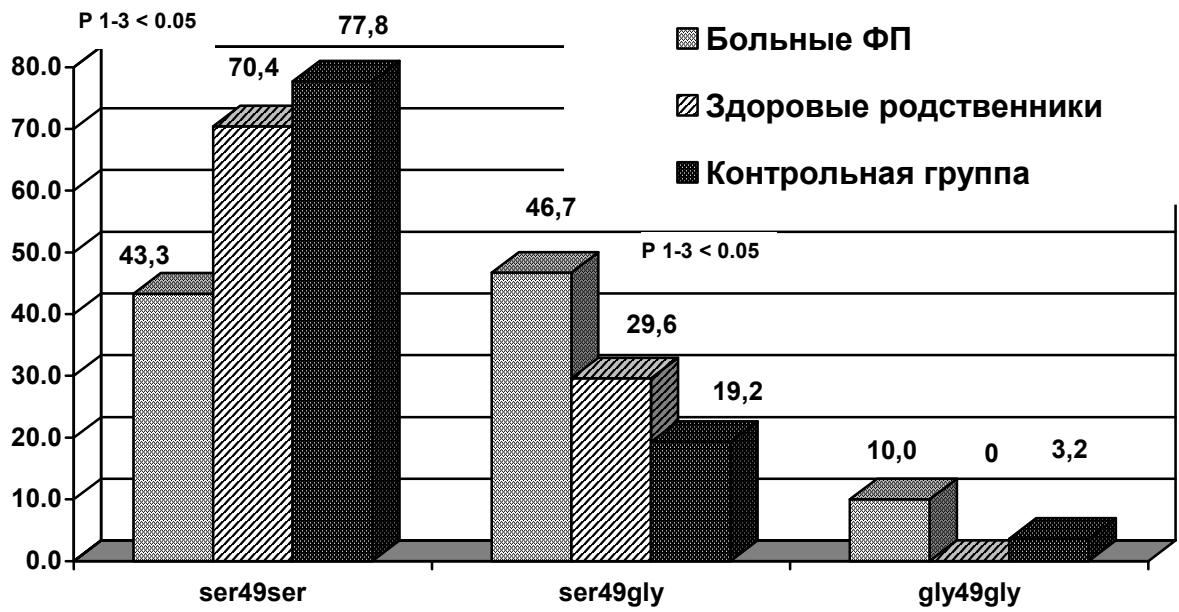


Рис. 3. Полиморфизм гена β_1 - адренорецепторов у больных с вторичной фибрилляцией предсердий.

Таблица 1

**Сегрегационный анализ в семьях пробандов с идиопатической
фибрилляцией предсердий**

Размер sibства	Число sibств, n	S	Число sibсов с пораженными детьми			R
			1 пораженный ребенок	2 =/=	3 =/=	
2 ^x sibсовыe	9	18	4	5	-	14
3 ^x =/=	3	9	2	-	1	5
4 ^x =/=	1	4	-	1	-	2
Всего	13	31	6	6	1	21