

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

¹Городская клиническая больница №1 им. Н.И.Пирогова, ²Самарский областной клинический кардиологический диспансер, Самара

Рассматриваются генетические аспекты развития фибрилляции предсердий, связь аритмии с каналопатиями, синдромами удлиненного и короткого интервалов QT, синдромом Бругада, кардиомиопатиями и другими состояниями.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, наследственность, каналопатии, синдромы удлиненного и короткого интервалов QT, кардиомиопатии, коннексины

Genetic aspects of pathogeny of atrial fibrillation, as well as relation of the arrhythmia to canalopathies, long QT syndrome, short QT syndrome, Brugada syndrome, cardiomyopathies, and other conditions are considered.

Key words: atrial fibrillation, heredity, canalopathies, long QT syndrome, short QT syndrome, cardiomyopathies, connexins.

Фибрилляция предсердий (ФП) считается наиболее часто встречающимся нарушением ритма сердца, которой страдают не менее 0,4% населения [1]. Риск развития ФП увеличивается с возрастом, так в 40-50 лет ей страдают 0,5% населения, в 50-60 лет уже 1%, в 60-70 лет - 4%, а в 70-80 лет этот процент достигает 8. В основе ФП лежит некоординированная деятельность предсердий. Часто, особенно у лиц молодого и старческого возраста, она может протекать бессимптомно, а у последних, первым ее проявлением может быть тромбоэмболическое событие. ФП является причиной 15% всех инсультов в США.

ФП может встречаться как изолированно, так и при целом ряде заболеваний: пороках сердца, ишемической болезни сердца, тромбоэмболии легочной артерии, пролапсе митрального клапана, кардиомиопатиях, артериальной гипертензии, заболеваниях органов эндокринной системы, амилоидозе, хроническом легочном сердце, хроническом алкоголизме, опухолях сердца. В ряде случаев она является осложнением кардиохирургического или торакального вмешательства. Её возникновению могут способствовать анемия и гипокалиемия. У некоторых пациентов она сочетается с другими формами нарушений ритма, особенно часто при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта, синдроме слабости синусового узла, предсердных тахикардиях.

В 30% случаев причину возникновения ФП выявить не удастся и такую форму называют идиопатической. Термин «идиопатическая ФП» в основном относится к пациентам моложе 60 лет, без органического поражения сердца, имеющих нормальные размеры левого предсердия и фракции выброса [2]. Часто такие пациенты имеют семейный анамнез ФП (среди родственников первой линии), что позволяет предположить генетическую предрасположенность [3]. Однако доподлинная частота встречаемости семейной формы ФП неизвестна, т.к. распространенность ФП среди молодых людей (моложе 50 лет) составляет 0,1%, или 1 человек на 1000, ее клинические проявления ничем не отличаются от обусловленной различной кардиальной патологией [4, 5].

Согласно результатам проведенных на сегодняшний день исследований известны многие гены, полом-

ка которых ведет к развитию ФП, при этом она может быть проявлением самостоятельной генетической поломки, а так же наследоваться одновременно с другой структурной патологией сердца. Семейная форма ФП, в большинстве случаев, наследуется аутосомно-доминантным путем. Это означает, что дефектный ген расположен в аутосоме, при этом наличие дефектного гена лишь у одного из родителей приводит к наследованию аритмии. Рецессивные формы ФП чаще встречаются у мужчин. Что позволяет предположить наследование сцепленное с X хромосомой.

По мере новых открытий в области генетики из идиопатической формы выделяются все новые причины, ответственные за развитие ФП. Показано, что генетическая ФП может сопутствовать таким хорошо уже известным «каналопатиям» как синдром удлиненного или укороченного интервала QT (LQTS и SQTs), синдром Бругада (СБ) и катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия. Кроме того, она может быть связана со структурными генетическими заболеваниями (различные формы кардиомиопатий, аритмогенная дисплазия правого желудочка, фиброэластоз, митохондриальные заболевания).

Современную классификацию наследственной ФП можно представить следующим образом:

1. ФП без видимого структурного заболевания сердца
 1. Изолированная ФП
 2. Ассоциированная с «каналопатиями»
 - Синдром удлиненного QT-3
 - Синдром удлиненного QT-7, синдром Andersen Tawil (ATS), связанный с миссенс-мутацией в гене KCNJ2.
 - Синдром короткого интервала QT
 - Синдром Бругада
 - Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия
 - Болезнь Lenègre
 - Перекрестные синдромы
- А) Моногенная мутация
 - 1) Аутосомно-доминантный тип наследования. (Достаточно лишь одной копии дефектного гена у одного из родителей для передачи заболевания)
 - 1a - мутации в гене калиевых каналов ассоцииру-

ются с семейной ФП, однако они встречаются лишь у небольшой пропорции пациентов с ФП.

- 1b - мутации натриевого канала: в недавних исследованиях было показано, что мутации в гене, кодирующем натриевые каналы сердца (SCN5A), ассоциируются с развитием ФП

2) Аутосомно-рецессивный тип наследования. (При аутосомно-рецессивном наследовании у обоих родителей должен иметься дефектный ген)

3) Мутации в генах, кодирующих коннексины щелевых контактов

В) Мутации во множественных генах: семейная полигенная предрасположенность.

II ФП при генетических сердечных заболеваниях (генетические кардиомиопатии)

1. Семейная дилатационная кардиомиопатия

2. Гипертрофическая кардиомиопатия

3. Идиопатическая рестриктивная кардиомиопатия

4. Аритмогенная дисплазия правого желудочка

5. Неклассифицированные кардиомиопатии:

- Некомпактный миокард

- Фиброзластоз

- Систолическая дисфункция с минимальной дилатацией

- Митохондриальная болезнь

- Мышечная дистрофия Emery-Dreifuss

- Мышечная дистрофия Emery-Dreifuss с рецессивной передачей, сцепленной с X-хромосомой

- Аутосомно-доминантная мышечная дистрофия EMD (EMD2)

- Мутации SYNE1 в синаптическом ядерном белке 1

- Мутации SYNE2 в синаптическом ядерном белке 2

III. ФП на фоне других кардиологических заболеваний (артериальная гипертензия, на фоне воспаления, наследственных формах дислипидемии)

ПОЛИМОРФНЫЕ МАРКЕРЫ ГЕНОВ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ

Полиморфные маркеры генов KCNE

Китайские исследователи обнаружили, что у больных с ФП регистрируются изменения следующих генов KCNE1-KCNE5, KCNJ2 и KCNQ1. Указанные гены кодируют каналные белки, которые транспортируют через клеточную мембрану положительно заряженные ионы калия. Они играют важнейшую роль в поддержании нормального синусового ритма. Нарушения функции этих каналов могут повышать риск синкопальных состояний, инсульта и внезапной смерти. Кроме того, было отмечено, что изменения калиевых каналов в предсердиях встречается в 2 раза чаще, чем в желудочках сердца [6, 7].

Ген KCNQ1. Показано, что мутации в гене KCNQ1 вызывают семейную форму ФП. Замена серина на глицин, в данном гене приводит к возникновению синдрома LQTS. Кроме этого, подобные мутации при данном синдроме могут сопровождаться развитием у пациентов ФП в молодом возрасте (до 45 лет) [8].

Ген KCNJ2. Ещё один ген калиевых каналов, потенциально связанный с развитием ФП. Этот ген кодирует Kir2.1 калиевый канал. Мутация в данном гене заключается в замене глутамина на аргинин в

277-м нуклеотиде, что приводит к замене валина на изолейцин в 93 участке белка (V93L). Электрофизиологически это сопровождается укорочением потенциала действия и эффективного рефрактерного периода предсердий [9].

Ген KCNH2. Играет важнейшую роль в процессах реполяризации желудочков и предсердий. У пациентов с мутациями в гене KCNH2 наблюдается повышение частоты встречаемости ФП [10].

КАНАЛОПАТИИ И ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ФП

Синдром удлинённого интервала QT. В то время как частота встречаемости ФП в общей популяции составляет 0,1%, эта аритмия наблюдается у 2% пациентов с генетически подтвержденным LQTS и может рассматриваться как связанная с ним аритмия [4]. Вариант LQT-3 вызывается мутацией типа «gain-of-function» гена SCN5A, кодирующего сердечные натриевые каналы. Семейная форма ФП, которую ранее связывали только с развитием патологии в калиевых каналах, недавно была рассмотрена как натриевая каналопатия (как у пациентов с изолированной ФП, так и при сопутствующих сердечных заболеваниях). В своей работе B. Benito et al [11] показали эффективность флекаинида в данной группе пациентов.

Синдром Andersen-Tawil (ATS). Относится к типу LQTS7. Это аутосомно-доминантная каналопатия, с патологией в локусе 17q23.1-q24.2. Она возникает вследствие мутации гена KCNJ2, кодирующего протеин Kir2.1, и приводит к нарушению ионного тока калия (IK1). При этом мутация в KCNJ2 проявляется клинической триадой - периодический паралич, сердечная аритмия и незначительные дисморфические изменения. Удлинение интервала QT, связанное с ATS, является относительно доброкачественным, а механизмом, ответственным за возникновение желудочковой тахикардии типа «пируэт» является повышение трансмембральной дисперсии реполяризации [12]. Пациенты с LQTS имеют нарушенную предсердную электрофизиологию, которая проявляется удлинением предсердного потенциала действия и эффективного рефрактерного периода, способствующих возникновению специфической для LQTS аритмии - полиморфной предсердной тахикардии (своего рода предсердной тахикардии типа «пируэт») [13].

Синдром Бругада. У пациентов с СБ наблюдается тесная клиническая и электрофизиологическая связь между фибрилляцией желудочков и предсердий. Для данного заболевания характерно развитие мутации в гене SCN5A [14]. Как правило, у пациентов с СБ наблюдается синусовый ритм, однако у 10-25% пациентов аритмогенный субстрат не ограничен лишь желудочками. В работах братьев Бругада и других авторов была описана ФП при синдроме Бругада [15-17]. H. Itho et al наблюдали пароксизмальную ФП у 30% пациентов с СБ [17].

Синдром врождённого укороченного интервала QT (SQTS). Синдром SQTS - клинко-электрокардиографическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, которое совсем недавно было отнесено к каналопатиям. Этот синдром может

поражать новорожденных, детей или молодых людей с семейным анамнезом внезапной сердечной смерти. Синдром SQTS характеризуется укорочением, как абсолютного, так и скорректированного значения интервала QT. При этом часто наблюдаются высокие заостренные зубцы T, подобные таковым при гиперкалиемии. Эти пациенты, вследствие гетерогенного укорочения потенциала действия и рефрактерности в кардиомиоцитах предсердий, часто имеют пароксизмальную форму ФП. Аритмия также может индуцироваться при программированной электрической стимуляции. Врачи должны помнить о подобном паттерне электрокардиограммы, т.к. он ассоциируется с высоким риском пароксизмальной ФП и внезапной сердечной смертью у здоровых особ со структурно нормальным сердцем [18]. Генетически детерминированный синдром SQTS имеет общие патофизиологические характеристики с врожденным синдромом LQTS. В настоящее время уже известно, что причиной SQTS является мутация «gain-of-function» в генах, кодирующих сердечные калиевые каналы. В настоящее время выделено 3 формы синдрома: SQTS 1-го типа [19], SQTS 2-го типа [20] и SQTS 3-го типа [21]. Мутации типа «gain-of-function» были найдены в 3-х генах, кодирующих калиевые каналы.

Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия. Это заболевание характеризуется синкопальными состояниями, индуцированными физической нагрузкой, или внезапной смертью у детей и молодых людей. Имплантация кардиовертера-дефибриллятора и медикаментозная терапия бета-адреноблокаторами наиболее рекомендуемые экспертами терапевтические подходы. Однако у ряда пациентов причиной неадекватных разрядов кардиовертера-дефибриллятора является пароксизмальная ФП [22].

ИЗМЕНЕНИЯ В МЕЖКЛЕТОЧНЫХ ЦЕЛЕВЫХ КОНТАКТАХ

В процессе сокращения сердечной мышцы принимают участие множество белков, в том числе и коннексин, представленный тремя изоформами - 40, 43 и 45. В желудочках имеется большое количество коннексинов - 43 и -45 и мало коннексина -40. В синусовом и атрио-вентрикулярном узлах содержатся лишь коннексины -40 и -45, в то время как в предсердиях представлены всех три перечисленные выше изоформы коннексинов. Ремоделирование коннексина-40 влечет за собой нарушение электрической функции сердца и потенциально аритмогенно. В настоящий момент изучается новый фармакологический подход к лечению ФП, воздействующий на межклеточные соединения, с целью улучшение проводимости, при отсутствии влияния на натриевые каналы [23]. Кроме этого, E.L.Piatniski Chekler et al разработали модификатор межклеточных щелевых контактов, определенный GAP-134, который сейчас интенсивно изучается [24].

СЕМЕЙНАЯ ПОЛИГЕННАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ФП

Во многих исследованиях была определена семейная полигенная предрасположенности к ФП, но

при анализе генов-кандидатов были идентифицированы лишь моногенные редкие мутации типа делеций. Современные методы генотипирования позволяют проводить сканирование генома для выявления аллелей, предрасполагающих к ФП. Так, локус 4q25 был идентифицирован как фактор, предрасполагающий к ФП, с отношением шансов у гомозигот более 3. Причиной такой предрасположенности является расположенный в этом локусе ген «Paired-like homeodomain transcription factor 2 (PITX2)», участвующий в эмбриональном развитии сердца [25]. Мутации в этом гене часто приводят к структурным аномалиям сердца.

Синдром Holt-Oram также называемый синдромом «сердце-рука» - приобретенное заболевание, характеризующееся нарушениями в верхних конечностях и сердце. Holt и Oram впервые описали этот синдром в 1960 году на примере семьи, в которой в 4-х поколениях наблюдался дефект предсердной перегородки и аномалии большого пальца руки. В основе указанного синдрома лежит мутация в факторе транскрипции (T-box transcription factor 5 (TBX5)). A.V.Postma et al [26] также описали семьи, в которых пароксизмальная ФП ассоциировалась с деформациями скелета, однако лишь немногие из этих пациентов имели врожденные пороки сердца. При исследовании TBX5 была выявлена новая миссенс-мутация у всех членов исследуемой семьи.

ФП ПРИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ СТРУКТУРНЫХ СЕРДЕЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Семейная дилатационная кардиомиопатия - одно из редко диагностируемых заболеваний. Заболевание злокачественно, клинически может проявляться фибрилляцией предсердий, нарушениями в проводящей системе сердца, сердечной недостаточностью и внезапной сердечной смертью [27]. Ген LMNA, кодирующий протеины ядерной мембраны (lamin A/C), связан с развитием дилатационной кардиомиопатии, нарушением сердечной проводимости и ФП. Однако изолированно мутации LMNA редко вызывают идиопатическую ФП, поэтому, нет необходимости рутинного генетического тестирования на мутации этого гена у пациентов с ФП [28]. Причиной идиопатической ФП может быть семейный дефицит lamin A/C, вызывающий апоптоз в проводящей системе сердца. Передача такой мутации осуществляется аутосомно-доминантным путем, однако пенетрантность достаточно изменчива. Гипертрофическая и рестриктивная кардиомиопатии также сочетаются с генетически детерминированной ФП. В этих ситуациях ФП может возникать у 50% больных [29].

Аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка (АКПЖ). АКПЖ - это нечастая врожденная кардиомиопатия, которая в 30-50% случаев носит семейный характер. Это заболевание характеризуется прогрессирующим фиброзно-жировым поражением правого желудочка, а иногда и других камер сердца. Частота встречаемости ФП у пациентов с АКПЖ достигает 12% [30]. Предсердные аритмии, в т.ч. ФП, у этих пациентов могут объясняться постепенным замещением кардиомиоцитов правого предсердия жировой тканью.

ФП НА ФОНЕ ДРУГИХ КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Полиморфный маркер 174G/C гена интерлейкина-6. Как известно воспаление играет важную роль в развитии аритмий после различных оперативных вмешательств на сердце. S.F.Aranki et al. обследовали 110 пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование, выявившее корреляцию между 174G/C геном интерлейкина-6, выраженной воспалительной реакцией, а также развитием ФП [31].

Полиморфные маркеры генов системы ренин-ангиотензин. Известно, что система ренин-ангиотензина участвует в развитии многих сердечнососудис-

тых заболеваний. D.Li et al. обнаружили связь между активностью системы ренин-ангиотензин и возникновением ФП у собак [32]. В последующем подобная закономерность была выявлена и у людей [33]. Проведенные исследования показали, что гены системы ренин-ангиотензин являются генами-кандидатами не только для артериальной гипертензии, но и для развития ФП.

В данном обзоре представлены лишь общие сведения о возможных генетических корнях ФП. Более доскональные знания о генетической природе ФП возможно побудят к поиску новых методов лечения и созданию принципиально новых классов антиаритмических препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mattle H.P. Long-Term outcome after stroke due to Atrial Fibrillation // *Cerebrovasc Dis* 2003; 6 (Suppl.): 3-8.
2. Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD et al. The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades // *N Engl J Med* 1987; 10: 317: 669-674.
3. Marcus GM, Smith LM, Vittinghoff E et al. A first-degree family history in lone atrial fibrillation patients // *Heart Rhythm*. 2008; 5: 826-830.
4. Johnson JN, Tester DJ, Perry J et al. Prevalence of early-onset atrial fibrillation in congenital long QT syndrome // *Heart Rhythm* 2008; 5: 704-709.
5. Chen LY, Herron KJ, Tai BC, Olson TM. Lone atrial fibrillation: influence of familial disease on gender predilection // *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008; 19: 802-806.
6. Bendahhou S., Marionneau C., Haurogne K. et al. In vitro molecular interactions and distribution of KCNE family with KCNQ1 in the human heart // *Card Res* 2005; 67: 529-538.
7. Teng S., Ma L., Zhen Y. et al. Novel gene HKCNE4 slows the activation of the KCNQ1 channel // *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 303: 808-813.
8. Abraham RL, Yang T, Blair M et al. Augmented potassium current is a shared phenotype for two genetic defects associated with familial atrial fibrillation // *J Mol Cell Cardiol*. 2010; 48: 181-190.
9. Chen YN, Xu SJ, Bendahhou S et al. KCNQ1 gain-of-function mutation in family atrial fibrillation // *Science* 2003; 299: 251-254.
10. Sinner MF, Pfeufer A, Akyol M et al. The non-synonymous coding IKr-channel variant KCNH2-K897T is associated with atrial fibrillation: results from a systematic candidate gene-based analysis of KCNH2 (HERG) // *Eur Heart J*. 2008; 29: 907-914.
11. Benito B, Brugada R, Perich RM et al. A mutation in the sodium channel is responsible for the association of long QT syndrome and familial atrial fibrillation // *Heart Rhythm*. 2008; 5: 1434-1440.
12. Tsuboi M, Antzelevitch C. Cellular basis for electrocardiographic and arrhythmic manifestations of Andersen-Tawil syndrome (LQT7) // *Heart Rhythm*. 2006; 3: 328-335.
13. Kirchhof P, Eckardt L, Franz MR et al. Prolonged atrial action potential durations and polymorphic atrial tachyarrhythmias in patients with long QT syndrome // *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003; 14: 1027-1033.
14. Kusano KF, Taniyama M, Nakamura K et al. Atrial fibrillation in patients with Brugada syndrome relationships of gene mutation, electrophysiology, and clinical backgrounds // *JACC* 2008; 51: 1169-1175.
15. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: A distinct clinical and electrocardiographic syndrome // *JACC* 1992; 20: 1391-1396.
16. Villacorta H, Faig Torres RA et al. Sudden death in patient with right bundle branch block and persistent ST segment elevation // *Arq Bras Cardiol*. 1996; 66: 229-231.
17. Itoh H, Shimizu M, Ino H et al. Hokuriku Brugada Study Group. Arrhythmias in patients with Brugada-type electrocardiograph findings // *Jpn Circ J* 2001; 65: 483-486.
18. Perez Riera AR, Ferreira C, Dubner SJ et al. Brief review of the recently described short QT syndrome and other cardiac channelopathies // *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2005; 10: 371-377.
19. Brugada R, Hong K, Dumaine R et al. Sudden Death Associated With Short-QT Syndrome Linked to Mutations in HERG // *Circulation* 2004; 109: 30-35.
20. Bellocq C, van Ginneken AC, Bezzina CR et al. Mutation in the KCNQ1 gene leading to the short QT-interval syndrome // *Circulation* 2004; 109: 2394-2397.
21. Priori SG, Pandit SV, Rivolta I et al. A novel form of short QT syndrome (SQT3) is caused by a mutation in the KCNJ2 gene // *Circ Res*. 2005; 96: 800-807.
22. Pizzale S, Gollob MH, Gow R, Birnie DH. Sudden death in a young man with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation // *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008; 19: 1319-1321.
23. Burashnikov A, Antzelevitch C. New pharmacological strategies for the treatment of atrial fibrillation // *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2009; 14: 290-300.
24. Piatniski Chekler EL, Butera JA, Di L et al. Discovery of a class of potent gap-junction modifiers as novel antiarrhythmic agents // *Bioorg Med Chem Lett*. 2009; 19: 4551-4554.
25. Damani SB, Topol EJ. Molecular genetics of atrial fibrillation // *Genome Med*. 2009; 1: 54-58.
26. Postma AV, van de Meerakker JB, Mathijssen IB et al. A gain-of-function TBX5 mutation is associated with atypical Holt-Oram syndrome and paroxysmal atrial fibrillation // *Circ Res*. 2008; 102: 1433-1442.

27. Malhotra R, Mason PK. Lamin A/C deficiency as a cause of familial dilated cardiomyopathy // *Curr Opin Cardiol*. 2009; 24: 203-208.
28. Brauch KM, Chen LY, Olson TM. Comprehensive mutation scanning of LMNA in 268 patients with lone atrial fibrillation // *Am J Cardiol*. 2009; 103: 1426-1428.
29. Rai TS, Ahmad S, Ahluwalia TS et al. Genetic and clinical profile of Indian patients of idiopathic restrictive cardiomyopathy with and without hypertrophy // *Mol Cell Biochem* 2009; 331: 187-192.
30. Peters S. Long-term follow-up and risk assessment of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: personal experience from different primary and tertiary centers // *J Cardiovasc Med*. 2007; 8: 521-526.
31. Aranki S.F., Shaw D.P. Adams D.H. et al. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery // *Circulation* 1996; 94: 390-397.
32. Li D., Shinagawa K., Pang L. et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure // *Circulation* 2001; 104: 2608-2614.
33. Goette A., Staack T., Rocken C. et al. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation // *JACC* 2000; 35: 1669-1677.