

УДК 616.12-008.313.2:575.1

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2024.2.8 EDN: EDLMGO

**ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

© Искендеров Б.Г., Лохина Т.В., Можжухина И.Н.

*Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России», Россия, 440060, Пенза, ул. Стасова, 8А*

*Резюме*

**Цель.** Изучить и проанализировать актуальные данные о генетической природе фибрилляции предсердий (ФП) и оценить значение генетического риска в диагностике и определении прогноза, а также ознакомиться с вопросами генотип-ориентированной фармакотерапии семейной ФП.

**Методика.** Сбор, анализ и систематизация данных о генетической природе ФП.

**Результаты.** В обзорной статье представлены современные концепции о генетических предикторах ФП, включая гены, участвующие в регуляции сердечных ионных каналов, факторы транскрипции и вторичные факторы риска ФП. Подробно изложены современные терапевтические технологии, выбор тактики терапии и оценка эффективности интервенционных вмешательств и генотип-ориентированной антиаритмической фармакотерапии ФП.

**Заключение.** Показано, что семейная форма ФП имеет достаточную распространенность в общей популяции, вносит серьезный вклад в смертность и тем самым, отвлекает огромные экономические ресурсы для решения медико-социальных проблем, связанных с оказанием специализированной медицинской помощи. В этом контексте верификация пациентов с семейной ФП будет способствовать ранней диагностике и профилактике сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных ФП, а также внедрению эффективных методов фармакотерапии и интервенционных процедур.

*Ключевые слова:* фибрилляция предсердий, генетический риск, антиаритмическая терапия, катетерная абляция

**PHARMACOEPIDEMIOLOGY OF TREATMENT OF PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE DEPENDING ON THYROID FUNCTION**

Iskenderov B.G., Lokhina T.V., Mozzhukhina I.N.

*Penza Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education», 8A, Stasova St., 440060, Penza, Russia*

*Abstract*

**Objective.** Study and analyze current data on genetic nature atrial fibrillation (AF) and assess the importance of genetic risk in the diagnosis and determination of prognosis, as well as become familiar with the issues of genotype-based pharmacotherapy for familial AF.

**Methods.** Collection, analysis, and systematization of data on the genetic nature of AF.

**Results.** This review article presents current concepts about genetic predictors of AF, including genes involved in the regulation of cardiac ion channels, transcription factors, and secondary risk factors for AF. Modern therapeutic technologies are described in detail, the choice of treatment tactics and assessment of the effectiveness of interventional interventions and genotype-based antiarrhythmic pharmacotherapy.

**Conclusions.** It has been shown that the familial form of AF is quite common in the general population, makes a serious contribution to mortality and thereby diverts enormous economic resources to solve medical and social problems associated with the provision of specialized medical care. In this context, verification of patients with familial AF will contribute to early diagnosis and prevention of cardiovascular complications associated with AF, as well as the introduction of effective pharmacotherapy and interventional procedures.

*Keywords:* atrial fibrillation, genetic risk, antiarrhythmic therapy, catheter ablation

## **Введение**

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее частым нарушением сердечного ритма и связана с повышенным риском инсульта, деменции, сердечной недостаточности и смерти [1, 12, 19, 30]. Эпидемиологические исследования подтвердили существенное значение генетического аспекта в патофизиологии ФП [21, 27, 35]. В настоящее время обнаружены более 160 генов, связанных с ФП [3, 5, 20]. Некоторые из них идентифицированы с помощью классических исследований сцепления, однако большинство опирается на функциональные исследования или исследования ассоциаций на уровне всего генома [13, 22, 27]. Полногеномные ассоциативные исследования (genome-wide association studies – GWAS) у лиц с документально подтвержденной семейной ФП выявили распространенные однонуклеотидные полиморфизмы, связанные с ФП [21, 33]. В зависимости от этиологических и патогенетических факторов возникновения ФП выделяются: ФП, вызванная внешними факторами риска (вторичная ФП), обусловленными в основном артериальной гипертензией, сахарным диабетом, ишемической болезнью сердца, ожирением и хронической болезнью почек; изолированная (идиопатическая) или врожденная ФП без структурных поражений сердца и факторов риска ФП; генетическая или семейная ФП [4, 17, 19, 21]. Врожденная ФП характеризуется более ранней манифестацией ФП и относительно быстрой трансформацией персистирующей ФП в постоянную [1, 12]. Также важно взаимодействие генетических предикторов и приобретенных факторов риска ФП [4, 19, 24].

Учитывая огромные финансовые и гуманитарные потери, связанные с ФП, представляет актуальность выявление факторов риска ФП, ранняя диагностика генетической предрасположенности к аритмии и использование адекватных терапевтических стратегий. Существующие ограничения эффективности терапии у пациентов с ФП в большей степени продиктованы множеством пусковых факторов ФП и многообразием патогенетических механизмов, включая генетические аномалии, участвующие в различных звеньях патогенеза ФП. В этом контексте подробный анализ генотип-ориентированного подхода к антиаритмической терапии, в том числе с использованием современных интервенционных методов контроля ритма, представляет собой потенциальной возможностью улучшения прогноза заболевания и снижения бремени для системы здравоохранения.

Цель исследования – изучить и проанализировать актуальные данные о генетической природе фибрилляции предсердий (ФП) и оценить значение генетического риска в диагностике и определении прогноза, а также ознакомиться с вопросами генотип-ориентированной фармакотерапии семейной ФП.

## **Наследуемость и распространенность ФП**

ФП является наиболее распространенной аритмией, и распространенность ФП экспоненциально увеличивается с возрастом и может достигать 8% у пожилого населения [1, 12, 27]. Наследуемость ФП была тщательно исследована с момента первого сообщения о семейной кластеризации ФП в 1943 году, которая подтверждалась высокой распространенностью изолированной ФП в общей популяции, и разницей выявляемости в зависимости от пола и этнических групп [5, 18, 27]. Популяционное когортное исследование пациентов с ФП продемонстрировало значительную семейную агрегацию ФП и высокую вероятность наследственности среди пациентов с ФП. Следует отметить, что частота семейной ФП неизвестна, однако недавние исследования показывают, что до 30% пациентов с изолированной ФП она имеет семейный характер, что предполагает генетическую предрасположенность [1, 12]. На основе изучения общих генетических вариантов ФП показано, что семейная ФП среди европеоидного населения составляет около 22% от всех случаев ФП [35].

В исследовании Framingham Heart Study наличие семейного анамнеза ФП была связана с повышением риска ФП на 40% [21]. Показано, что у одной трети лиц с диагнозом ФП по крайней мере у одного родителя также была диагностирована ФП, и это является доказательством того, что ФП у родителей увеличивает риск ФП у потомства в общей популяции [12]. В регистре ФП клиники Мейо 5% всех пациентов и 15% пациентов с изолированной ФП имели семейный анамнез ФП [30]. По данным Christophersen I.E. et al. [6], среди 5000 исландцев родственники первой степени родства пациентов с ФП были в 1,8 раза более подвержены развитию ФП, чем в общей популяции. Кроме того, исследование близнецов в Дании показало, что наличие одного из близнецов с ФП увеличивает риск развития ФП у человека, причем этот риск удваивается у монозиготных близнецов по сравнению с дизиготными близнецами [5]. При этом более 60% дисперсии ФП объясняется генетическими эффектами, и оставшаяся наследственность ФП может быть объяснена вариантами промотора, эпигенетикой, структурными вариантами и неизвестными

генетическими механизмами [5]. Показано, что коэффициент заболеваемости семейной ФП у пациентов, у которых были поражены родственники первой степени родства, составил 3,48, и у тех, у кого были поражены родственники второй степени родства – 1,64 [17]. Более того, риск ФП увеличивался с увеличением числа затронутых родственников первой степени родства, и родственников с началом ФП в молодом возрасте. Таким образом, накопленные наблюдения позволяют предположить, что семейная кластеризация ФП с высокой вероятностью свидетельствует о подтверждении генетической природы ФП. Также выявлена связь между более ранним началом ФП и высоким генетическим риском возникновения ФП [18, 30].

### Генетические предикторы ФП

Как известно, семейная ФП очень гетерогенна и может иметь аутосомно-доминантное или аутосомно-рецессивное наследование [5, 13, 18, 20, 21]. Мета-анализ более чем 50 исследований с участием более 65 тыс. пациентов с ФП, проведенных в рамках GWAS, выявил более чем 3-кратное увеличение количества локусов, связанных с ФП [17]. GWAS выявили более 100 генетических локусов, связанных с ФП [5, 21]. Большинство из них указывают на ионные каналы, транскрипционные факторы и регуляторные гены, участвующие в механизмах, приводящих к развитию ФП [1, 4, 12, 22]. Консенсус GWAS подразумевает, что ФП является как полигенной, так и плейотропной по своей природе [27]. С появлением метода секвенирования всего генома/экзома были идентифицированы как распространенные, так и редкие генетические варианты ФП, связанные с патогенезом заболевания [5, 27].

Выявлен широкий спектр генов, участвующих в реализации различных патогенетических механизмов возникновения ФП [4, 11, 13]. Так, подтверждением генетической обусловленности семейной ФП является идентификация генов, кодирующих натриевые (*SCN1B-4B*, *SCN5A*, *SCN10A*), калиевые (*KCNA5*, *KCND3*, *KCNE1*, *KCNE2-5*, *KCNH2*, *KCNJ2*, *KCNJ5*, *KCNJ8*, *KCNN3*, *KCNQ1*, *ABCC9*) и натриевые/калиевые каналы (*HCN4*), аномалии которых приводят к развитию механизма *re-entry* аритмогенеза [5, 13, 22, 25]. Также установлена вовлеченность генов *RYR2*, *CACNB2* и *CACNA2D4*, участвующих в регуляции внутриклеточного гомеостаза кальция [22]. У пациентов с пароксизмальной ФП выявлена повышенная экспрессия гена *RYR2* в предсердиях, который кодирует диастолическое высвобождение ионов кальция из саркоплазматического ретикулума через рианодиновые рецепторы *RyR2* [20, 27]. Показано, что посттранскрипционная регуляция *RYR2*, опосредованная микро-РНК, может быть основным механизмом развития ФП [4]. В семьях с ранним началом ФП идентифицированы редкие варианты в генах *CACNB2* и *CACNA2D4*, которые кодируют кальциевые каналы L-типа с перекрывающимися эффектами на Cav1.2, что подчеркивает важную роль этих генов в предрасположенности к ФП [13, 21]. Необходимо отметить важную роль факторов транскрипции (*PITX2*, *TBX5*, *ZHX3*, *GATA4-6*, *GREM2*, *NKX2-6*), участвующих в морфогенезе сердца, и аномалии этих факторов способствуют развитию различных врожденных пороков сердца и нередко ассоциируются с возникновением врожденной ФП [4, 31]. Показано, что в патогенезе ФП большое значение имеет развитие морфофункционального ремоделирования предсердий (предсердной кардиомиопатии), которое создает условия для электромеханической дисперсии и возникновения аритмического субстрата [2, 9, 22]. В этих процессах активное участие принимают гены *NPPA*, *MMP3*, *COMP*, *COL12A1*, *COL23A1*, *COL21A1*, *ANGPTL2* и *COLQ*, вовлеченные в развитие фиброза и ремоделирования внеклеточного матрикса, которые наряду с генами, участвующими в регуляции межклеточного соединения (коннексинов) способствуют нарушениям процессов рефрактерности, проводимости и возбудимости в предсердиях, являющихся электрофизиологическими механизмами возникновения ФП [2, 12, 30]. Также установлено, что в качестве генетических предикторов ФП могут выступать гены *LMNA* и *NUP155*, участвующие в формировании ядерной структуры кардиомиоцитов [32].

Учитывая полигенное происхождение ФП, имеющее важное значение для исходов заболевания и выбора тактики терапии, условно можно выделить 4 фенотипа семейной ФП [20]: фенотип А (гены, кодирующие различные пептиды и ферменты); фенотип В (различные транскрипционные факторы); фенотип С (гены, участвующие в формировании структурных компонентов сердца) и фенотип D (гены, кодирующие функции ионных каналов).

### Распространенные и редкие варианты генов, связанных с ФП

Необходимо отметить, что в популяции наиболее распространенные варианты ФП связаны с аномалиями транскрипционных факторов, которые регулируют экспрессию генов, участвующих в формировании структур сердца и проводящей системы [4, 5]. Показано, что наиболее значимо ассоциированный с семейной ФП однонуклеотидный полиморфизм расположен в некодирующей области хромосомы 4q25 гена *PITX2* (гена парного гомеодомена-2) [3, 27, 31]. Значительное снижение экспрессии *PITX2* у пациентов с ФП предполагает тесную связь между потерей функции в *PITX2* и ФП [31]. В эксперименте обнаружено, что потеря функции *PITX2* ассоциирована с

нарушением саркомера и развитием фиброза предсердий [5]. Другой значимый однонуклеотидный полиморфизм, расположенный на хромосоме 16q22, интронной по отношению к гену фактора транскрипции *ZFHX3* [21], который экспрессируется в сердце, и ассоциирован с миогенной и нейрональной дифференцировкой [32]. Также выявлена связь ФП с геном *KCNN3* (локус расположен на хромосоме 1q21), который кодирует активированный кальцием калиевые каналы с малой проводимостью (*SK3*) и участвует в реполяризации предсердий [25].

Сообщалось о связи ФП с распространенными вариантами генов *RPL3L*, *MYZAP*, *SYNPO2L* и *MYOZ1*, которые кодируют структурные белки, экспрессируются как в скелетных мышцах, так и в сердце, и тесно связаны с фенотипом предсердной КМП [32]. Также наиболее значимая ассоциация ФП имела с локусом 2q31, несущем семь высоко коррелированных миссенс-вариантов гена *TTN*, кодирующего белок титин, который участвует в обеспечении структурной целостности и эластичности миокарда [6]. Были идентифицированы варианты генов, кодирующих различные калиевые каналы, связанные с семейной ФП. Первая ассоциация между редкими вариантами в гене *KCNQ1*, кодирующем  $\alpha$ -субъединицу медленного калиевого тока  $I_{Ks}$ , и семейной ФП была обнаружена в 2003 году [27].  $\beta$ -субъединицы потенциал-зависимых калиевых каналов кодируются генами *KCNE1-5* и несут редкие варианты, ассоциированные со семейной ФП [13]. Функциональные эффекты этих вариантов связаны с увеличением тока  $I_{Ks}$  и потенциальным влиянием на транзитный натриевый ток ( $I_{to}$ ) и быстрый калиевый ток ( $I_{Kr}$ ).

Варианты гена *KCNH2*, связанные как с потерей функции, так и с усилением функции канала  $Kv11.1$ , связаны с частыми пароксизмами ФП [5]. Показано, что редкий вариант гена *KCNH2*, который кодирует  $\alpha$ -субъединицу канала быстрого калиевого тока  $I_{Kr}$ , был идентифицирован в семье с ФП и синдромом укороченного интервала QT, что предполагает перекрытие фенотипов [20]. Канал внутреннего выпрямления  $Kir2.1$  опосредует аномальный калиевый ток  $I_{K1}$ , участвующий в реполяризации, и кодируется геном *KCNJ2*. Функциональный анализ продемонстрировал усиление функции канала и роль этого гена в возникновении и/или поддержании ФП [12]. Представляет особый интерес ген *KCNA5*, который кодирует специфический для предсердий канал  $Kv1.5$ , участвующий в реполяризации сердца. [25]. У пациентов с ранним началом изолированной ФП идентифицировали различные редкие варианты в гене *KCNA5* как с потерей функции, так и с усилением функции канала  $Kv1.5$ , обеспечивающий сверхбыстрый калиевый ток ( $I_{Kur}$ ), что повышает восприимчивость к ФП [6]. Также выявлена связь ФП с генами, кодирующими потенциал-зависимые натриевые каналы. Ген *SCN5A*, кодирующий канал  $Nav1.5$ , является мишенью для блокаторов натриевых каналов. При этом функциональные исследования выявили нарушения транзитного тока натрия ( $I_{to}$ ) и увеличение постоянного натриевого тока. У пациентов с ранним началом ФП были идентифицированы редкие варианты гена *SCN5A*, у большинства из них ранее диагностировался синдром удлиненного интервала QT [3, 5]. Кроме того, у пациентов с семейной ФП были идентифицированы варианты в четырех  $\beta$ -субъединицах натриевых каналов, кодируемых генами *SCN1B-SCN4B*. Варианты этих генов вызывают изменения воротных свойств натриевых каналов и ослабление натриевого тока [25]. При изолированной ФП были обнаружены 10 редких миссенс-вариантов гена *SCN10A*, кодирующего натриевый канал  $Nav1.8$ , что предполагает вовлеченность *SCN10A* в развитие семейной ФП.

В семье с аутосомно-доминантным наследованием ФП был идентифицирован вариант гена *NPPA*, кодирующий предсердный натрийуретический пептид, участвующий в регуляции артериального давления. Также обнаружены редкие варианты генов *MYPH7*, *MYBPC3*, *MYL4* и *TTN*, ассоциированные с предсердной КМП, которая характеризуется изменением саркомерной архитектуры миоцитов [8]. Кроме того, уменьшаются межклеточные щелевые контакты, что приводит к замедлению проводимости и увеличению дисперсии реполяризации в предсердиях, которые являются структурным и/или электрическим субстратом возникновения и/или поддержания ФП [2, 11, 22]. Установлено, что межклеточные щелевые соединения играют важную роль в аритмогенезе ФП. Так, коннексин-43 и коннексин-40, кодируемые генами *GJA1* и *GJA5* соответственно, являются белками щелевых соединений в миокарде предсердий [31]. Также сообщалось о повышенном риске ФП при полиморфизме генов системы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), кодирующих ангиотензин-превращающий фермент и ангиотензиноген [18, 21]. Vad O.B. et al. [32] идентифицировали редкие варианты с потерей функции в трех различных генах дилатационной КМП (*DMD*, *PDLIM3*, *FKTN*), связанные с ранним появлением ФП. Кроме того, у пациента с предсердной КМП и рецессивной формой ФП выявлен вариант гена *MYL4* (ген легкой цепи миозина-4), ассоциированный с высоким риском инсульта [34]. В ходе исследований GWAS были идентифицированы гены, ассоциированные с ФП, которые участвуют в различных наследственных аритмиях, заболеваниях проводимости и кардиомиопатиях [27]. В частности, выявлены синдромы «перекрытия» ФП с другими фенотипами наследственной аритмии, такими как синдром Бругада, синдромы удлиненного и

укороченного интервала QT [21]. Показано, что пациенты с врожденным синдромом удлиненного интервала QT имеют более высокий риск ранней манифестации ФП, чем в общей популяции [4]. У пациентов с синдромом Бругада частота изолированной ФП колеблется от 11% до 39%, являясь предиктором неблагоприятного прогноза [4].

### Оценка генетического риска ФП

Генетическое тестирование полезно для подтверждения диагноза, а также для дифференциальной диагностики и расчета риска рецидива ФП, а также при пренатальной диагностике в семьях с известными генетическими вариантами ФП [1, 12]. При этом должно учитываться наличие у пациента обратимых причин ФП, особенно метаболических расстройств и сердечно-сосудистых заболеваний [19]. Согласно недавно принятому Консенсусу экспертов [12], клиническое значение и применимость генетического тестирования при ФП, в первую очередь, рассматривается с прогностической позиции, направленное на раннее выявление пациентов из группы высокого риска, что может способствовать снижению сердечно-сосудистых осложнений и смертности при использовании адекватных терапевтических стратегий. Критериями приемлемости для генетического тестирования при подозрении на семейную форму ФП являются [1, 12]: 1) наличие документированных на ЭКГ признаков ФП; 2) клиническая картина ФП как основное клиническое проявление (фенотип) с ранним началом (до 60 лет); 3) выявление семейного анамнеза, по крайней мере одного больного члена семьи первой или второй степени родства. В частности, генетическое тестирование вариантов SCN5A, KCNQ1, MYL4 и усекающих вариантов TTN может быть выполнено у всех пациентов моложе 60 лет с установленным диагнозом семейной ФП на основании изучения истории болезни пациента, семейного анамнеза и характеристики ЭКГ [1, 12].

Необходимо отметить, что в нескольких исследованиях пытались внедрить генетическую информацию в модели прогнозирования ФП *de novo* [6, 8, 17, 18]. В связи с этим в 2013 году была разработана шкала полигенного риска ФП – AF-PRS (atrial fibrillation polygenic risk score) с целью выявления лиц с высоким риском возникновения ФП, ее клинических исходов и прогнозирования терапии контроля ритма [26, 32, 33, 36]. Эта оценка состояла из 12 аллелей риска в девяти локусах, связанных с изолированной ФП. Хотя оценка AF-PRS рассчитывается на основе множества вариантов чтобы выявить популяцию с высоким риском развития ФП, необходимо выполнить ряд предварительных условий [27]. Во-первых, GWAS должен быть достаточно большим, чтобы идентифицировать все распространенные варианты, связанные с ФП. Во-вторых, должна быть достаточная мощность для воспроизведения AF-PRS в наборе данных проверки. Показано, что оценка AF-PRS более четко предсказывает возникновение ФП, чем ассоциация клинических факторов риска [21, 29, 35].

Показано, что в случае добавления оценки AF-PRS к основной модели прогнозирования развития ФП у 20 000 женщин без сердечно-сосудистых заболеваний площадь под кривой прогностической ценности увеличилась до 0,74 [18]. PRS-анализ ФП с 6,6 миллионами вариантов у более чем 500 000 пациентов выявил, что у 6,1% населения в целом риск развития ФП в 3 раза выше [6]. Выявление лиц с 3-кратно повышенным риском развития ФП является потенциально «действующим» и может привести к усилению скрининга и более раннему терапевтическому вмешательству и предотвращению перехода к персистирующей или постоянной формам ФП [7]. Показано, что множественные однонуклеотидные полиморфизмы могут улучшить прогнозирование развития ФП, включая бессимптомную ФП, и ишемического инсульта [18, 26]. Оценка AF-PRS также имеет потенциальную ценность в качестве индикатора антикоагулянтной терапии [15]. Кроме того, AF-PRS была такой же мощной, как АГ при оценке клинических исходов ФП [17, 30, 35]. При этом не было выявлено межгенного взаимодействия относительно предрасположенности к ФП. Ценность AF-PRS также оценивалась в прогнозировании рецидива ФП после лечения. Показано, что наличие любого из двух однонуклеотидных полиморфизмов – rs2200733 и rs10033464 на хромосоме 4q25 было независимым предиктором рецидива ФП у пациентов, перенесших электрическую кардиоверсию [10]. Аналогичным образом, у пациентов с ФП, перенесших КА, наличие любого из тех же двух однонуклеотидных полиморфизмов увеличивало риск раннего рецидива ФП (через  $\leq 7$  дней) в 2 раза, а позднего рецидива ФП (спустя 3-6 месяцев) – в 4 раза [33].

Кроме того, расчет AF-PRS на основе анализа 127 генетических вариантов, выявил пациентов с 2-кратным увеличением вероятности кардиоэмболического инсульта [34]. В другом исследовании расчет AF-PRS с 32 вариантами у более чем 50 000 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями показал 4-кратное увеличение частоты инсульта у пациентов с высоким генетическим риском, по сравнению с относительно «низким риском» по шкале CHA2DS2-VASc – 2,57 [12, 30]. Следует отметить, что модели прогнозирования развития ФП на основе генетической информации пока оцениваются недостаточно убедительными чтобы различать людей с низким и

высоким риском ФП из-за тестирования небольшого количества вариантов, плейотропии генов ФП и взаимодействия этих генов с внешними факторами риска.

### Терапевтические мишени при ФП

Учитывая многофакторное происхождение ФП, определены различные терапевтические мишени при ФП с учетом их вклада в аритмогенез [19, 26]: укороченный ПД (ионные каналы, вегетативная модуляция) или замедленная проводимость (щелевые контакты, структурное ремоделирование). Патогенез ФП изучен недостаточно, что в некоторой степени затрудняет разработку эффективных методов лечения. Как показано, варианты в генах, кодирующих ионные каналы, сигнальные молекулы, дополнительные субъединицы и щелевые соединения, связанные с ФП, могут привести к развитию ФП разными путями [2, 12, 19, 24]. Необходимо отметить, что медикаментозная блокада быстрого калиевого тока  $I_{Kr}$  способствует удлинению ПД и повышению рефрактерности предсердий и, тем самым, предупреждает возникновение ФП [10, 14, 16]. Также показано, что блокаторы кальциевых каналов могут быть эффективными для предотвращения пароксизмов ФП. При этом блокаторы кальциевых каналов Т-типа обладают более выраженным антиаритмическим действием, чем блокаторы натриевых, калиевых и кальциевых каналов L-типа [22, 26].

Калиевые каналы  $Kv1.5$  являются еще одной потенциальной мишенью для терапии ФП [25], блокада которых приводит к избирательному удлинению предсердного ПД. Кроме того, ингибирование калиевого канала Task-1, представляющего собой предсердно-селективный регулятор длительности ПД, является привлекательной мишенью для антиаритмической терапии при ФП, особенно у пациентов с сердечной недостаточностью [25]. Таким образом, терапевтические средства, нацеленные на ионные каналы, могут быть полезны в стратегии ранней кардиоверсии. Также восстановление структуры и/или функции коннексинов в предсердиях может быть эффективной стратегией при лечении ФП [11].

Одной из эффективных стратегий лечения семейной ФП является ослабление парасимпатической импульсации. Как известно, левое предсердие, особенно его задняя стенка, имеет более плотную парасимпатическую иннервацию по сравнению с другими областями предсердия [24]. В эксперименте продемонстрировано, что электрическая стимуляция шейного отдела левого блуждающего нерва вызывает укорочение предсердного рефрактерного периода и повышенную уязвимость к ФП, тогда как локальная фармакологическая блокада является защитной [22]. Терапевтические стратегии модификации структурного субстрата ФП предусматривают подавление воспаления и окислительного стресса в предсердиях и, следовательно, клеточного фиброза и апоптоза [22]. Выявлено, что основным признаком возрастного усиления фиброза предсердий является активация бета-трансформирующего фактора роста TGF- $\beta$  [30], а терапия, нацеленная на блокаду TGF- $\beta$ , приводила к уменьшению фиброза и индуцируемости ФП по сравнению с контрольной группой.

Активные формы кислорода (АФК), образующиеся при окислительном стрессе, имеют множество взаимодействий с рядом известных пусковых механизмов ФП, модуляция которых обладает высоким терапевтическим потенциалом [16]. Показано, что у пациентов с ФП уровень биодоступности оксида азота значительно по сравнению с пациентами без ФП [9]. Кроме того, высокие уровни АФК связаны с усилением передачи сигналов TGF- $\beta$  и наличием фиброза предсердий, они могут способствовать развитию перегрузки миоцитов кальцием, и тем самым, индуцировать ФП [19, 22]. Таким образом, АФК, вызванные окислительным стрессом, являются убедительной и многоуровневой мишенью терапии ФП.

### Генотип-ориентированная терапия ФП

У пациентов с ФП установлена вариабельность ответа на фармакологическую терапию и катетерную абляцию (КА) [16, 26, 33]. Ограниченный успех терапии контроля ритма при ФП частично связан с неполным пониманием патофизиологических механизмов [12, 14, 21]. Признание того, что распространенные генетические варианты повышают предрасположенность к ФП, усиливает вероятность того, что они могут также модулировать ответ на терапию контроля ритма [7, 22, 28]. Так, фармакогенетическое исследование показало, что полиморфизм гена АПФ I/D, связанный с повышенной активностью АПФ и фиброзом миокарда, является значимым предиктором неэффективности антиаритмической терапии (ААТ) у пациентов с ранним началом ФП. У пациентов с генотипом АПФ I/I отмечалось выраженное снижение симптомов на фоне терапии, тогда как у пациентов с генотипом D/D реакция на ААТ была слабой. Кроме того, выявлено, что однонуклеотидный полиморфизм rs10033464 на хромосоме 4q25 был независимым предиктором успешного контроля ритма у пациентов-носителей предкового аллеля, имеющих четырехкратно повышенные шансы на сохранение синусового ритма. Также показано, что

активность флекаинида повышается у пациентов с ФП и генотипом  $\beta 1AR$  Arg389Arg, при этом контроль частоты сердечного ритма достигается в более низких дозах данного препарата [23]. В другом исследовании была подтверждена предсказательная ценность полиморфизма ACE I/D в возникновении раннего рецидива ФП после КА [10, 14]. Установлено, что генотип D/D и увеличение левого предсердия в значительной степени связаны с рецидивом ФП [1, 16]. Cochet H. et al. [9] обнаружили высокую степень активности *re-entry* в зоне фиброза в предсердии у пациентов с персистирующей ФП. Выявлено, что медикаментозная блокада РААС позволяет уменьшить фиброз предсердий и продолжительность ФП.

В целом, исследования, посвященные изучению роли генетического риска AF-PRS для прогнозирования эффективности ААТ при ФП, скудны. Это частично обусловлено растущим значением катетерной аблации ФП и снижением необходимости оценки ответа на ААТ с помощью шкалы риска AF-PRS [29, 34]. В то же время, в связи с ожидаемым ростом потребности в проведении терапии контроля ритма с целью профилактики инсульта, существует огромный потенциал в применении оценки генетического риска ФП для управления ААТ в широкой популяции [1, 12]. Прогнозирование рецидива ФП после КА на основе генетического тестирования может помочь выявить пациентов, которым показаны регулярные клинические и электрокардиографические наблюдения. Так, показано, что у пациентов с впервые возникшей ФП, экспрессия гена *PITX2* была основным фактором рецидива ФП после КА [31]. В то время как клинические и эхокардиографические маркеры не могли предсказать рецидив ФП, любые варианты аллели были связаны с ранним или поздним рецидивом предсердных аритмий после КА [8, 32, 36]. Syeda F. et al. [31] показали, что вариабельная экспрессия *PITX2* не только модулирует предсердный мембранный потенциал покоя, но также предсказывает более высокую эффективность флекаинида в подавлении ФП, чем соталола. Также показано, что вариант rs751141 в гене *EPHX2*, кодирующем сердечные ионные каналы, связан с повышенным риском рецидива ФП после КА [35]. Поскольку оксид азота был вовлечен в модуляцию сердечной активности блуждающего нерва и ремоделирование сердца, показано, что полиморфизм rs1799983 в гене *NOS3* также связан с ранним рецидивом ФП после КА [24]. Эти исследования показали, что гены, участвующие в патогенезе ФП, могут не только предсказывать риск ФП, но и ответ на терапию. Однако ценность скрининга случайных редких вариантов как предикторов рецидива ФП после КА остается под вопросом. Например, редкие варианты в генах сердечных натриевых каналов – *SCN5A* и *SCN1B-4B*, не были значимо связаны с исходом КА [7, 16]. Несмотря на некоторые спорные положения, оценка шкалы риска AF-PRS является многообещающим подходом для прогнозирования эффективности лечения ФП.

Для профилактики кардиоэмболического инсульта у пациентов с ФП важно проведение пожизненно эффективной и безопасной антикоагулянтной терапии. Показано, что генотип-ориентированное дозирование варфарина обеспечивает большего процента времени действия препарата в терапевтическом диапазоне (международное нормализованное отношение от 2 до 3), и у статистически большего числа пациентов достигается стабильная доза варфарина [15]. Таким образом, дозирование варфарина в зависимости от генотипа *CYP2C9* и *VKORC1* может быть полезным у пациентов с диагнозом ФП. Важно отметить, что почти все фармакогенетические исследования, оценивающие эффективность ААТ при ФП, не были воспроизведены, а их эффекты скромны, что усиливает необходимость в проведении рандомизированных клинических испытаний, прежде чем такие подходы будут внедрены в клиническую практику.

## Заключение

Учитывая относительно высокую распространенность семейной ФП в популяции, актуальна оценка потенциального риска возникновения ФП среди родственников пациента с изолированной ФП, и при наличии подозрения на генетическую предрасположенность целесообразно проведение генетического тестирования. Поэтому необходимы дальнейшие исследования, в первую очередь, для проверки клинической полезности информации о семейном анамнезе ФП помимо установленных факторов риска развития ФП. Также представляется важным проведение исследования ассоциации «генотип-фенотип» независимо от частоты аллеля. Как известно, ответ на антиаритмическую терапию и катетерную аблацию ФП частично модулируется общей генетической изменчивостью, поэтому разработка всеобъемлющей шкалы клинического и генетического риска позволит использовать генетические данные для ведения пациентов с ФП. Необходимо отметить, что одним из наиболее сложных аспектов лечения ФП являются гетерогенность генетических, структурных и электрических аномалий, которые приводят к развитию ФП. В настоящее время продолжают интенсивные экспериментальные исследования подходящих терапевтических мишеней для генной терапии ФП и имплементация их результатов в клиническую практику у пациентов с семейной ФП, а также разработка эффективных и

безопасных методов интервенционного и генотип-ориентированного медикаментозного лечения ФП. Учитывая широкую распространенность ФП в популяции и связанные с этим огромные экономические затраты, оптимизация терапевтической эффективности ФП может привести к существенным улучшениям для пациентов и системы здравоохранения.

## Литература (references)

1. Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т.26, №7. – С. 190-260. [Arakelyan M.G., Bockeria L.A., Vasilieva E.Yu. i dr. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. Russian Journal of Cardiology. – 2021. – V.26, N7. – P. 190-260. (in Russian)]
2. Искендеров Б.Г., Рахматуллово Ф.К. Структурные и электрофизиологические показатели функции сердца при пароксизмальной мерцательной аритмии // Терапевтический архив. – 2001. – Т.73, №12. – С. 52-56. [Iskenderov B.G., Rakhmatullovo F.K. *Terapevticheskii arkhiv*. Therapeutic archive. – 2001. – V.73, N12. – P. 52-56. (in Russian)]
3. Понасенко А.В., Синицкий М.Ю., Хуторная М.В. Молекулярно-генетические маркеры фибрилляции предсердий // Бюллетень сибирской медицины. – 2020. – Т.19, №1. – С. 180-189. [Ponassenko A.V., Sinitskiy M.Yu., Khutornaya M.V. *Bulleten' sibirskoi meditsiny*. Bulletin of Siberian Medicine. – 2020. – V.19, N1. – P. 180-189. (in Russian)]
4. Сапельников О.В., Куликов А.А., Фаворова О.О. и др. Значение генетических, эпигенетических факторов и факторов транскрипции в фибрилляции предсердий // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2019. – Т.15, №3. – С. 407-415. [Sapel'nikov O.V., Kulikov A.A., Favorova O.O. i dr. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii*. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. – 2019. – V.15, N3. – P. 407-415. (in Russian)]
5. Andersen J.H., Andreasen L., Olesen M.S. Atrial fibrillation – a complex polygenetic disease // *European Journal of Human Genetics*. – 2021. – V.29, N7. – P. 1051-1060.
6. Christophersen I.E., Rienstra M., Roselli C. et al. Large-scale analyses of common and rare variants identify 12 new loci associated with atrial fibrillation // *Nature Genetics*. – 2017. – V.49, N6. – P. 946-952.
7. Choe W., Kang J., Choi E. et al. A genetic risk score for atrial fibrillation predicts the response to catheter ablation // *Korean Circulation Journal*. – 2019. – V.49, N4. – P. 338-349.
8. Choi S.H., Weng L-C, Roselli C. et al. Association between titin loss-of-function variants and early-onset atrial fibrillation // *Journal of the American Medical Association*. – 2018. – V.320, N22. – P. 2354-2364.
9. Cochet H., Dubois R., Yamashita S. et al. Relationship between fibrosis detected on late gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance and re-entrant activity assessed with electrocardiographic imaging in human persistent atrial fibrillation // *Journal of the American College of Cardiology: Clinical Electrophysiology*. – 2018. – V.4, N1. – P. 17-29.
10. Darbar D. The Role of Pharmacogenetics in atrial fibrillation therapeutics – is personalized therapy in sight? // *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. – 2016. – V.67, N1. – P. 9-18.
11. Guo Y.H., Yang Y.Q. Atrial fibrillation: focus on myocardial connexins and gap junctions // *Biology (Basel)*. – 2022. – V.11, N4. – P. 489-503.
12. Hindricks G., Potpara T., Dagres N. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. // *European Heart Journal*. – 2021. – V.42, N5. – P. 373-498.
13. Huang X., Li Y., Zhang J. et al. The molecular genetic basis of atrial fibrillation // *Human Genetics*. – 2020. – V.139, N12. – P. 1485-1498.
14. Hucker WJ, Hanley A, Ellinor PT. Improving atrial fibrillation therapy: Is there a gene for that? // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2017. – V.69, N16. – P. 2088-2095.
15. Johnson JA, Caudle KE, Gong L, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium (CPIC) guideline for pharmacogenetics-guided warfarin dosing: 2017 update // *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. – 2017. – V.102, N3. – P. 397-404.
16. Kamil A.A., Lim K.K., Koleva-Kolarova R. et al. Genetic-guided pharmacotherapy for atrial fibrillation: a systematic and critical review of economic evaluations // *Value Health*. – 2022. – V.25, N3. – P. 461-472.
17. Kany S., Al-Taie C., Roselli C. et al. Association of genetic risk and outcomes in patients with atrial fibrillation: interactions with early rhythm control in the EAST-AFNET4 trial // *Cardiovascular Research*. – 2023. – V.119, N9. – P. 1799-1810.
18. Kavousi M., Ellinor P.T. Polygenic risk scores for prediction of atrial fibrillation // *Netherlands Heart Journal*. – 2023. – V.31, N1. – P. 1-2.

19. Kim Y.G., Han K-D., Choi J-I. et al. Non-genetic risk factors for atrial fibrillation are equally important in both young and old age: A nationwide population-based study // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2021. – V.28, N6. – P. 666-676.
20. Lee D., Damrauer S., Levin M. Genetics of atrial fibrillation // *Current Opinion in Cardiology*. – 2023. – V.38, N3. – P. 162-168.
21. Manoharan A, Sambandam R, Ballambattu VB. Genetics of atrial fibrillation – an update of recent findings // *Molecular Biology Reports*. – 2022. – V.49, N8. – P. 8121-8129.
22. Nattel S., Heijman J., Zhou L., Dobrev D. Molecular basis of atrial fibrillation pathophysiology and therapy: a translational perspective // *Circulation Research*. – 2020. – V.127, N1. – P. 51-57.
23. O'Reilly M., Sommerfeld L.C., O'Shea C. Familial atrial fibrillation mutation M1875T-SCN5A increases early sodium current and dampens the effect of flecainide // *Europace*. – 2023. – V.25, N3. – P. 1152-1161.
24. Pfenniger A., Geist G.E., Arora R. Autonomic dysfunction and neurohormonal disorders in atrial fibrillation // *Cardiac Electrophysiology Clinics*. – 2021. – V.13, N1. – P. 183-190.
25. Ravens U. Atrial-selective K<sup>+</sup> channel blockers: potential antiarrhythmic drugs in atrial fibrillation? // *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. – 2017. – V.95, N11. – P. 1313-1318.
26. Rienstra M., Siland J.E., Ellinor P.T. Role of genetics in atrial fibrillation management // *Europace*. – 2021. – V.23, N2. – P. 4-8.
27. Roselli C, Rienstra M, Ellinor PT. Genetics of atrial fibrillation in 2020. GWAS, genome sequencing, polygenic risk, and beyond // *Circulation Research*. – 2020. – V.127, N1. – P. 21-33.
28. Seibertz F, Rubio T, Springer R, et al. Atrial fibrillation-associated electrical remodelling in human induced pluripotent stem cell-derived atrial cardiomyocytes: a novel pathway for antiarrhythmic therapy development // *Cardiovascular Research*. – 2023. – V.119, N16. – P. 2623-2637.
29. Shoemaker M.B., Shah R.L., Roden D.M., Perez M.V. How will genetics inform the clinical care of atrial fibrillation? // *Circulation Research*. – 2020. – V.127, N1. – P. 111-127.
30. Staerk L., Sherer J.A., Ko D. et al. Atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes // *Circulation Research*. – 2017. – V.120, N9. – P. 1501-1517.
31. Syeda F., Holmes A.P., Yu T.Y. et al. PITX2 modulates atrial membrane potential and the antiarrhythmic effects of sodium-channel blockers // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2016. – V.68, N17. – P. 1881-1894.
32. Vad O.B., Paludan-Müller C., Ahlberg G. et al. Loss-of-function variants in cytoskeletal genes are associated with early-onset atrial fibrillation // *Journal of Clinical Medicine*. – 2020. – V.9, N2. – P. 372-383.
33. Wang M-F., Xue C., Shi S-Y. et al. Gene polymorphism and recurrent atrial fibrillation after catheter ablation: a comprehensive review // *Reviews in Cardiovascular Medicine*. – 2023. – V.24, N4. – P. 119-134.
34. Weng L-C., Khurshid S., Gunn S. et al. Clinical and genetic atrial fibrillation risk and discrimination of cardioembolic from non-cardioembolic stroke // *Stroke*. – 2023. – V.54, N7. – P. 1777-1785.
35. Weng L-C., Preis S.R., Hulme O.L. et al. Genetic predisposition, clinical risk factor burden, and lifetime risk of atrial fibrillation // *Circulation*. – 2018. – V.137, N10. – P. 1027-1038.
36. Wu H, Xu J, Chen S, et al. Association of SCN10A polymorphisms with the recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation in a Chinese Han population // *Scientific reports*. – 2017. – V.7, N1. – P. 1-11.

### Информация об авторе

*Искендеров Бахрам Гусейнович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии, кардиологии, функциональной диагностики и ревматологии Пензенского института усовершенствования врачей – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. E-mail: iskenderovbg@mail.ru

*Лохина Татьяна Викторовна* – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, кардиологии, функциональной диагностики и ревматологии Пензенского института усовершенствования врачей – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. E-mail: ltv-13@mail.ru

*Можжухина Ирина Николаевна* – кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой рентгенологии Пензенского института усовершенствования врачей – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. E-mail: mogira1972@yandex.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 17.04.2024

Принята к печати 30.05.2024