

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ДВАДЦАТИЛЕТНИЕ ИТОГИ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ АРИТМОЛОГИИ

В.А. Шульман

Красноярская государственная медицинская академия,
ректор – д.м.н., проф. И. П. Артюхов; кафедра внутренних болезней №1,
зав. – д.м.н., проф. В.А. Шульман

Резюме. На протяжении более 20 лет сотрудники кафедры внутренних болезней № 1 Красноярской государственной медицинской академии проводят исследования в области аритмологии. В 80-е годы наибольшее внимание было уделено изучению патологии синусового узла. С этой целью впервые в России был внедрен метод чреспищеводной стимуляции левого предсердия. Совершенствовались методы диагностики синдрома слабости синусового узла (СССУ), разработана его классификация. В 90-е годы подробно изучена генеалогия СССУ. Впервые углубленно исследованы особенности течения острого СССУ при инфаркте миокарда. Показано, что СССУ не отягощает прогноз инфаркта миокарда, а синусовая брадикардия оказывает защитную роль при этом заболевании.

В последние годы кафедра выполняет исследования генеалогии и генетики других сердечных аритмий. В частности изучен полиморфизм ангиотензинпревращающего гена (АПФ) при атрио-вентрикулярных и внутрижелудочковых блокадах, обнаружено нарушение нуклеотидной последовательности митохондриальной ДНК у больных с нарушениями внутрисердечной проводимости. Совместно с НИИ терапии СО РАМН изучен полиморфизм гена бета-адренорецепторов у больных с фибрилляцией предсердий, показано, что определенные полиморфизмы этого гена могут служить прогностическими маркерами возникновения фибрилляции предсердий.

Ключевые слова: нарушения: сердечного ритма и синдром слабости синусового узла, фибрилляция предсердий, генетика аритмий.

Нарушения ритма и проводимости являются наиболее сложным и наименее изученным разделом кардиологии. Между тем, это не только весьма распространенная патология, но и важнейший механизм смерти многих больных. Ежегодно внезапная аритмическая смерть настигает более 100000 россиян. В связи с этим различные проблемы аритмологии стали основным направлением исследований нашей кафедры на протяжении последних 20 лет.

В 80-е годы наибольшее внимание было уделено изучению патологии синусового узла (СУ) сердца. Это было обусловлено различными причинами. Проблема так называемого синдрома слабости синусового узла (СССУ) только обозначена. Этот синдром оказался «повинным» в возникновении многих аритмий и внезапной смерти. Предстояло решить много вопросов, связанных с этой патологией, которые в то время были еще далеки от разрешения. Кроме того, именно в тот период появился новый метод исследования, который впоследствии стал «золотым стандартом» в диагностике СССУ – метод чреспищеводной стимуляции левого предсердия (ЧПСЛП). В нашей клинике впервые в России был внедрен этот метод диагностики, а в последующем и лечения аритмий. В дальнейшем метод ЧПСЛП был внедрен нами в различные учреждения Красноярского края и далеко за его пределами (Томск, Новосибирск и др.). В течение 80-х годов нами совершенствовалась диагностика СССУ, разрабатывались диагностический алгоритм и диагностические нормативы, которые в настоящее время широко используются в России и в странах СНГ. Создана классификация СССУ. Изучены различные варианты этого синдрома и его прогноз. Результаты этой работы были в последующем обобщены нами в изданной в С-Петербурге монографии «Синдром слабости синусового узла», единственной пока русскоязычной монографии на эту тему.

Много внимания было уделено изучению этиологии СССУ. Впервые было показано, что не менее чем у 1/3 больных СССУ генетически детерминирован и проявляет себя как самостоятельное заболевание, не связанное с какой-либо другой патологией сердечно-сосудистой системы. Впервые были изучены закономерности наследования СССУ (С. Ю. Никулина). Эта работа проводилась совместно с НИИ медицинской генетики ТНЦ РАМН РФ (академик РАМН. В. П. Пузырев).

Впервые были разработаны также фенотипические предикторы СССУ у родственников больных. В качестве модели фенотипа был взят соматотип. Этот раздел работы выполнен совместно с проф. В. Г. Николаевым. Хотелось бы при этом подчеркнуть, что мы рассматриваем соматотип как фенотипический предиктор изучаемых заболеваний в семьях больных, а не в популяции в целом. Такой подход позволяет реально прогнозировать возникновение и развитие генетически детерминированных заболеваний и соответственно решать вопросы ранней диагностики.

Установлено влияние пола на заболеваемость СССУ. Об этом указывает то, что среди наших пробандов и больных родственников почти две трети были женщины. Манифестация первичного СССУ имела отчетливо выраженную возрастную зависимость. Об этом свидетельствует тот факт, что почти $\frac{3}{4}$ пробандов с первичным СССУ (72,7%) были старше 50 лет. Среди родственников поражение СУ обнаруживалось в более молодом возрасте. Но это был, как правило, компенсированный или латентный СССУ, т. е. вариант без клинической манифестации заболевания.

Наряду с генетически детерминированным хроническим СССУ, нами были изучены особенности течения и прогноза остро возникающего СССУ у больных инфарктом миокарда (ИМ). Накоплен наибольший в мире материал по этому вопросу. Несмотря на тяжелые проявления СССУ в остром периоде инфаркта миокарда (длительные периоды асистолии, аритмический шок) прогноз больных ИМ с СССУ был относительно хорошим. Летальность составила 5% и была вдвое ниже летальности больных ИМ без СССУ

(10,3%). Клинические и электрокардиографические проявления СССУ у половины больных исчезли уже в подостром периоде ИМ. Через один год наблюдения клиничко-электрокардиографические проявления СССУ сохранялись лишь у 1/3, выживших больных.

Итак, вторичный СССУ, возникающий как осложнение ИМ, в большинстве случаев является не стойким и не отягощает прогноз данных больных. Более того, складывалось впечатление, что синусовая брадикардия (основное проявление СССУ) оказывает защитную роль при ИМ. Для проверки этого предположения нами прослежен прогноз у 56 больных ИМ с выраженной синусовой брадикардией, не связанной с поражением СУ (так называемая вегетативная дисфункция СУ - ВДСУ). Ни один из этих больных не умер на госпитальном этапе, т. е. госпитальная летальность среди них оказалась равной 0. Суммарная госпитальная летальность больных инфарктом миокарда с выраженной синусовой брадикардией (объединенная группа больных СССУ и ВДСУ) оказалась равной 2,5%. Госпитальная летальность больных ИМ без синусовой брадикардии была достоверно выше (10,3%, $P < 0,05$).

Низкая летальность больных ИМ с выраженной синусовой брадикардией дало нам основание предположить защитную роль синусовой брадикардии при данной патологии. Известно, что вагусная стимуляция сердца способствует повышению электрической стабильности миокарда, уменьшая тем самым угрозу возникновения жизненно опасных аритмий. Для больных с так называемой вегетативной дисфункцией СУ характерна как раз повышенная вагусная стимуляция миокарда. В последующем в литературе появились подтверждения того, что частота сердечных сокращений является важным предиктором исхода ИМ (А. Venelos, Я. Kober, 1997; А. Матюш., 1997). Это явление связывают с тем, что увеличение частоты сердечных сокращений приводит к увеличению так называемого *rate pressure product* (произведение частоты сердечных сокращений на артериальное давление). В свою очередь, увеличение этого показателя приводит к повышению

поглощения кислорода миокардом. Последнее, как известно, способствует распространению зоны некроза. Но выявленная указанными авторами прямая зависимость между частотой сердечных сокращений и летальностью при ИМ касалась только больных с нормальным ритмом и тахикардией. Больные ИМ с синусовой брадикардией при этом не рассматривались. Представленные нами результаты исследования дают основание полагать, что с дальнейшим снижением частоты сердечных сокращений, вплоть до выраженной синусовой брадикардии летальность больных с ИМ может подвергнуться дальнейшему снижению.

Непосредственным практическим результатом наших исследований в области СССУ явилось значительное улучшение его диагностики как в Красноярском крае, так и за пределами. Двадцать пять лет назад ни один электрокардиостимулятор не был имплантирован больному СССУ. В настоящее время более половины больных с электрокардиостимуляторами - это больные с СССУ. За последние годы в Красноярском крае не зафиксирован ни один случай смерти от СССУ.

Углубленное исследование СССУ, в частности генеалогический анализ его идиопатического (первичного) варианта, вызвал интерес к другим проявлениям идиопатического поражения проводящей системы сердца (С. Ю. Никулина). Было отмечено семейное накопление заболевания в семьях пробандов с первичными атриовентрикулярными блокадами (АВБ). Частота АВБ в семьях больных составила 14,9%, что значительно превышало их частоту у организованной популяции в г. Красноярске (0,54%). Впервые обнаружена и описана семейная проксимальная атрио-вентрикулярная блокада (С. Ю. Никулина, Ю. В. Иваницкая).

Распространенность полной блокады правой ножки пучка Гиса (БПНПГ) в семьях составила 2,0%. Это превышает распространенность БПНПГ в популяции (0,27%). Накопление нарушений сердечной проводимости по правой ножке пучка Гиса суммарно (полная и неполная БПНПГ) в семьях

достигла 24,7%. Эти данные также подтверждают наследственную предрасположенность первичной полной БПНПГ.

Семейное накопление первичной полной блокады левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ) составила 3,4%. Это также превышает распространенность данного вида патологии проводящей системы сердца в популяции.

Сегрегационный анализ идиопатических (первичных) форм нарушений сердечной проводимости выявил аутосомно-доминантный тип наследования исследованных форм заболевания. В то же время анализ по методу Левина показал полигенный тип наследования этих нарушений. Противоречивость оценок наследования, установленная при этих двух подходах, может свидетельствовать о гетерогенности исследуемой патологии.

Важным аспектом нового направления в генетической кардиологии является изучение полиморфизма генов кандидатов подверженности к хроническим заболеваниям сердца и сосудов. Впервые (С. Ю. Никулина)

исследована роль инсерционно-делеционного (ГО) полиморфизма гена АПФ в митохондриальных ДНК в семьях больных с первичными нарушениями сердечной проводимости. Полученное нами распределение аллелей демонстрирует преобладание частоты D аллеля (делеция) в группе пробандов с идиопатическими АВБ различной степени тяжести. Частота D аллеля в группе больных с АВБ составляла 66%, в группе контроля - 56% (различие достоверно). В группе пробандов с внутрижелудочковыми блокадами наоборот отмечено преобладание I аллеля (инсерция) - 65%. Это достоверно отличается от частот инсерции в группе контроля (44%). Сравнение частот сайтов рестрикции D-петли митохондриальной ДНК больных с идиопатическими нарушениями сердечной проводимости и в контроле выявило достоверное повышение частоты сайта Hae III 1567 митохондриальной ДНК в основной группе, более выраженное при АВБ. Это свидетельствует о том, что изменения нуклеотидной последовательности в D петле митохондриальной ДНК могут влиять на процессы окислительного фосфорилирования и развитие нарушений сердечной проводимости.

В клинике впервые разработана классификация первичных (идиопатических) заболеваний проводящей системы сердца, опубликованная в журналах «Кардиология» и «Врач». Введено понятие первичных кондактопатий по аналогии с первичными миокардиопатиями.

В настоящее время в клинике исследуются закономерности наследования первичной (идиопатической) фибрилляции предсердий (ФП). Был установлен факт семейной агрегации в семьях пробандов с ФП - 7,3%, что значительно превышало популяционную частоту - 0,4%. Сегрегационный анализ по методу Вайнберга позволил предположить аутосомно-доминантный тип наследования данной патологии. Совместно с сотрудниками Института терапии СО РАМН (директор профессор М. И. Воевода) был изучен полиморфизм гена бета-адренорецепторов у больных с первичной и вторичной ФП. Среди больных с первичной ФП было установлено достоверное преобладание гетерозиготного генотипа гена бета-адренорецепторов (Ser49Glu) в сравнении с контрольной группой, соответственно в 50% и 19,2% случаев. У родственников больных первичной ФП этот генотип также встречался довольно часто в 44,0% случаев. Среди больных с вторичной ФП также наблюдалась довольно частая встречаемость данного генотипа в 46,7%. Однако у родственников этих больных данный генотип наблюдался не чаще, чем в контрольной группе. Таким образом, как видно из вышеизложенного, гетерозиготный вариант генотипа бета-адренорецепторов Ser49Glu можно рассматривать как один из генетических предикторов возникновения как первичной, так и вторичной ФП. Родственников пробандов с первичной ФП и генотипом Ser49Cш можно отнести к группе риска развития данной патологии.

По-видимому, в большинстве случаев возникновению ФП способствуют определенные сочетания полиморфизмов различных генов (генов-кандидатов). В связи с этим в нашей клинике продолжено генетическое исследование одной из самых распространенных и опасных аритмий - ФП. В частности, совместно с ЦНИЛ КрасГМА (зав. профессор Ю. В. Котловский)

начато изучение у больных с первичной и вторичной ФП полиморфизма гена ангиотензин-конвертирующего фермента, гена рецепторов ангиотензина-II, гена ангиотензиногена, гена синтазы окиси азота и гена коннексина-43 (полиморфизм последнего гена изучается у наших больных в генетической лаборатории Института терапии СО РАМН). Все эти исследования проводятся впервые. Особенно актуально изучение упомянутых выше генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), поскольку роль этой системы в патогенезе ФП изучается в настоящее время особенно интенсивно. Эти исследования имеют большой практический интерес, поскольку выявлен эффект ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и антагонистов рецепторов ангиотензина-II в профилактике ФП. Исследование полиморфизма генов РААС позволит заблаговременно обнаружить лиц группы повышенного риска возникновения для осуществления профилактики.

Параллельно с генеалогическими исследованиями патологии проводящей системы сердца в клинике на протяжении прошедшего десятилетия изучались также распространенность, особенности течения, прогноз и лечение различных вариантов сочетанной патологии проводящей системы сердца (СППС). В рамках этой работы (Г. В. Матюшин) впервые изучена частота и распространенность различных вариантов СППС. Выявлено, что СППС встречается в 0,045% случаев в организованной популяции. При изучении этиологии СППС установлено, что в 41,5% случаев среди этих больных органическое заболевание сердца отсутствовало, в 0,5% - имело врожденный характер и в 58,0% - диагностировано органическое заболевание сердца (в подавляющем большинстве случаев ишемическая болезнь сердца или артериальная гипертония). В то же время в 35% случаев у больных с ишемической болезнью сердца или артериальной гипертонией причинная связь между наличием этих заболеваний и возникновением СППС отсутствовала.

Было проведено изучение острых форм СППС (при остром инфаркте миокарда и дифтерийном миокардите). Острое возникновение СППС было выявлено в 1,6% (у 36 из 2182) случаев у больных ИМ. В 48,4% с остро возникшем СППС все нарушения внутрисердечной проводимости у больных исчезли в постгоспитальном периоде. В то же время почти у половины больных сохранялись электрофизиологические признаки СССУ.

Возникновение СППС было отмечено у 16 из 102 (15,7%) больных с острой дифтерией, 6 (37,5%) из них умерли в стационаре. У остальных 10 больных к моменту их выписки из стационара ЭКГ-признаки СППС не регистрировались.

Было выполнено многолетнее наблюдение за больными с хроническими СППС, а также за больными с различными вариантами изолированного поражения проводящей системы сердца (ИППС). Выявлено, что у больных с СППС, в сравнение с больными с ИППС, при многолетнем наблюдении достоверно чаще развиваются сердечная недостаточность, пароксизмальная и постоянная формы ФП, тромбоэмболические осложнения, а также прогрессирование нарушений внутрисердечной проводимости.

Было установлено, что у больных с СППС имплантация физиологических электрокардиостимуляторов (ЭКС) достоверно уменьшает смертность и частоту развития застойной сердечной недостаточности. В то же время имплантация желудочковых ЭКС больным с СППС увеличивало частоту развития застойной сердечной недостаточности.

В настоящее время в клинике совершенствуются методы лечения тахиаритмий. Накоплен наибольший в мире опыт по купированию трепетания предсердий методом ЧПСЛП. Это было признано на Европейском аритмологическом конгрессе (Cardiostim, 1996) в Ницце, где делал доклад Г. В. Матюшин. Разработаны предикторы эффективности, ЧПСЛП при трепетании предсердий, показания и методы премедикации (В. В. Пироговский).

Уже в начале наших исследований в области аритмологии мы столкнулись с проблемой малой доступности квалифицированной специализированной помощи аритмологическим больным. Такая помощь была возможной только в специализированном стационаре. Поэтому одним из первых наших шагов в области аритмологии был шаг практический - создание городского аритмологического центра (ГАЦ) с оригинальной структурой. В состав ГАЦ вошли консультативный кабинет, дневной стационар, электрофизиологическая лаборатория, дистанционный ЭКГ-кабинет. Основные задачи ГАЦ: 1. Диагностика аритмий; 2. Подбор оптимальной терапии аритмий; 3. Отбор больных с аритмиями на хирургическое лечение; 4. Диспансеризация больных с хроническими аритмиями. В настоящее время ГАЦ стал составной частью нового отделения при Городском кардиологическом центре, которое названо диспансерным. Задачи этого отделения значительно шире и включают в себя вторичную профилактику основных сердечно-сосудистых заболеваний (артериальная гипертония, ИБС и др.), поликлинический этап реабилитации больных, перенесших инфаркт миокарда, а также после кардиохирургических операций. Это особенно актуально в настоящее время в связи с предстоящим открытием в Красноярске кардиохирургического центра.

Результаты наших исследований за последнее десятилетие неоднократно докладывались у нас в стране и за рубежом (Амстердам, Пловдив, Лимасол, Ницца, Иерусалим, Афины, Стокгольм, Рио-де-Жанейро), опубликованы в журналах «Терапевтический архив», «Кардиология», «Вестник аритмологии», «Врач», «Практикующий врач», «Рассе», «Europarasse», «American Heart Journal», «European Heart Journal», «Revue Biomedical», «American College Journal Cardiology» и др. Результаты генетических исследований в клинике обобщены в монографии «Генеалогия и генетика сердечных аритмий», признанной лучшей монографией 2005 года КрасГМА. По проблемам аритмологии защищены 4 докторских и 16 кандидатских диссертаций.

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что у истоков наших исследований стоял профессор Ф. Ф. Костюк. Федор Филиппович не вмешивался в детали исследований, но его хорошее знание мировой литературы, критический настрой заставляли нас поднимать планку исследований и поддерживать ее на соответствующем уровне.

INVESTIGATIONS IN ARRHYTHMOLOGY AREAS (RESULTS DURING 20 YEARS)

V.A. Shulman

Krasnoyarsk state medical academy

During 20 years staff of internal disease chair № 1 (Krasnoyarsk state medical academy) has been realizing researches in arrhythmology area.

In the eighties the pathology of sinus node was investigated. Toward this end, the method of transoesophagus stimulation of left atrium was introduced for the first time in Russia. The diagnostic methods of sick sinus node syndrome was improved, its classification was done. In the ninetieth the genealogy of sick sinus node syndrome was investigated. For the first time, peculiarities of acute syndrome of sick sinus node in myocardial infarction were deep investigated. It was revealed, that sick sinus node syndrome does not complicate prognosis of myocardial infarction and sinus bradycardia has protective function in this disease.

Recently, the chair makes researches in the area of genealogy and genetics of other arrhythmias. In particular, genetic polymorphism of angiotensin converting enzyme in atrioventricular and intraventricular heart blocks was investigated. Disturbance of nucleotide sequence of mitochondrial DNA in patients with intracardiac conductivity disorders was revealed. We together with Scientific Research Institute of therapy RAMS studied genetic polymorphism of beta-adrenergic receptor in patients with atrial fibrillation. It was revealed that certain polymorphisms of this gene may be prognostic markers of atrial fibrillation.