

ИДИОПАТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ СЛАБОСТИ СИНУСОВОГО УЗЛА

С.Ю. Никулина, В.А. Шульман, А.А. Чернова

Красноярская государственная медицинская академия

Идиопатический синдром слабости синусового узла

С.Ю. Никулина, В.А. Шульман, А.А. Чернова

Красноярская государственная медицинская академия

Цель. Оценить изменение наследственной отягощенности синдрома слабости синусового узла в семьях больных CCCУ и вариабельность сердечного ритма (BCP) у больных CCCУ.

Материал и методы. Обследованы 33 семьи, в которых наблюдались случаи первичного наследственного CCCУ. Всем пробандам и их родственникам в 1990 и в 2005-2006 проводили клиническое исследование, холтеровское мониторирование ЭКГ, атропиновую пробу, чреспищеводную стимуляцию левого предсердия, ЭхоКГ, велоэргометрию. Кардиоритмография выполнялась у больных CCCУ только в 2005-2006.

Результаты. За 15 лет зарегистрирован прирост семейной отягощенности по CCCУ с 31 до 35%. При этом обнаружен достоверный прирост больных CCCУ среди дочерей (с 50 до 71%), племянников (с 33 до 50%) и племянниц (с 0 до 20%). Анализ BCP показал преобладание тонуса симпатической нервной системы у больных CCCУ.

Заключение. Показан рост наследственной отягощенности CCCУ преимущественно по женской линии. Анализ BCP может использоваться для диагностики CCCУ.

Ключевые слова: синдром слабости синусового узла, наследственная отягощенность, ген натриевого сердечного канала SCN5A, вариабельность сердечного ритма

РФК 2007;5:58-61

Idiopathic sick sinus syndrome

S.Y. Nikulina, V.A. Schulman, A.A. Chernova

Krasnoyarsk State Medical Academy

Aim. To evaluate changes in hereditary burden of sick sinus syndrome (SSS) in families of patients with SSS and assess heart rate variability (HRV) in patients with SSS.

Results. 33 families of patients with SSS were examined. Clinical study, ECG-Holter monitoring, atropine test, transesophageal left atrial stimulation, echocardiography, veloergometry were fulfilled in all probands and their relatives in 1990 and 2005-2006. Cardiorhythmography was done in patients with SSS only in 2005-2006.

Results. Increase in hereditary burden with SSS from 31 to 35% is registered during 15 years. Significant growth of patients with SSS was observed among daughters (from 50 to 71%), nephews (from 33 to 50%) and nieces (from 0 to 20%). HRV analysis shows prevalence of sympathetic system activity in patients with SSS.

Conclusion. Growth of hereditary burden with SSS especially among female relatives is shown. HRV analysis can be used for SSS diagnostics.

Key words: sick sinus syndrome, hereditary burden, heart sodium channel gene SCN5A, heart rate variability

Rational Pharmacother. Card. 2007;5:58-61

Более четырех десятилетий назад синдром слабости синусового узла (СССУ) был выделен в самостоятельную нозологическую единицу.

В кардиологическом центре МУЗ ГКБ №20 г. Красноярск на кафедре внутренних болезней №1 15 лет назад на обширном клиническом материале были установлены характер наследования СССУ, связь этого заболевания с полом, определенный возрастной пик заболевания, его соматометрические предикторы.

Выявление новых случаев заболевания в семьях, например, у родственников, которые раньше не отмечали наличие заболевания, или у новых членов семей (детей, внуков) позволило бы подтвердить наследственную детерминированность СССУ, определить генетический груз данной патологии в семьях.

Наиболее диагностически значимым и эффективным методом диагностики СССУ считается чреспищеводная стимуляция левого предсердия (ЧПСЛП). В последние годы появился новый метод исследования кардиологических больных – кардиоритмография.

Неинвазивность, доступность и простота этого метода позволяет использовать его у лиц с наследственной предрасположенностью к СССУ и тем самым осуществлять раннюю диагностику этого заболевания.

Термин «sick sinus syndrome» введен в клиническую практику В. Lown в 1965 г. [1]. Русскоязычный эквивалент этого термина – синдром слабости синусового узла (СССУ) – был предложен А. Л. Сыркиным в 1970 г. [2].

Причины нарушения ритмопродуцирующей активности синусового узла можно разделить на первичные (наследственно обусловленные) и вторичные (обусловленные органическим поражением самого узла или экстракардиальными процессами).

Первые клинические описания болезни синусового узла появились в начале 20 века. А. Cohn, T. Lewis в 1912 г. [3] описали больного с пароксизмами мерцания предсердий, которые заканчивались асистолией с приступами Морганьи – Адамса – Стокса. В 1916 г. S. A. Lewine [4] описал синоатриальную блокаду (САБ). D. Short и др. в 1954 г. выделили синдром бради-та-

хикардии (СБТ). Согласно данным С. Thery и соавт. [5], у 104-х из 111-ти больных, прижизненно страдающих CCCУ, были обнаружены фиброз синусового узла и дегенеративные изменения предсердий неясной этиологии. У 2-х из 111-ти больных был выявлен инфаркт миокарда.

Одно из первых сообщений о семейном узловом ритме принадлежит J.M. Vasos и соавт. [6]. Обратившийся в клинику пятидесятилетний больной и его родной брат имели на ЭКГ узловой ритм, периодически - пароксизмы фибрилляции предсердий. Больные отмечали эпизоды головокружения и слабости. У матери этих больных с детства редкий пульс, последние 20 лет на ЭКГ - пароксизмы фибрилляции предсердий, периодически полная блокада левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ) и желудочковая экстрасистолия. Авторы предположили, что такие нарушения ритма сердца обусловлены генетическим дефектом, передающимся аутосомно-доминантным путем с высокой пенетрантностью.

R. Rokseth с соавт. (1970) [7] наблюдали 14 больных с САБ, сопровождающейся пароксизмальной тахикардией, которым был имплантирован кардиостимулятор. У 2-х больных заболевание было семейным. A. F. Mackintosh и D. A. Chamberlain (1979) [8] описали семью, в которой оба родителя и двое их детей страдали болезнью синусового узла. R. Spellberg [9] наблюдал семью, где в трех поколениях прослеживалось наследование синдрома больного синуса. B. Livesley с соавт. [10] наблюдали семью, в которой синоатриальные нарушения были выявлены у 50-летнего отца и двух его детей (14 и 18 лет). Согласно данным A.J. Fairfax и др. (1976) [11], у 2-х из 100 больных с синоатриальной патологией заболевание носило семейный характер. D. Caralis, P.J. Varghese [12] наблюдали семью, три члена которой страдали дисфункцией синусового узла, детально описали клинические и ЭКГ-признаки данного синдрома. В том же году A. Nordenberg, P.J. Varghese [13] описали двух сестер в возрасте 14 и 25 лет с признаками CCCУ. У одной больной в течение пяти лет бо-

лезнь прогрессировала от синусовой брадикардии до «ареста синусового узла» с дальнейшим развитием различных типов эктопических аритмий. У ее сестры в возрасте 23 лет развились «молчание» предсердий и церебральная эмболия. J.C. Beer и B. Meithae [14] также описали семейную форму болезни синусового узла (у 3-х из 4-х детей этой семьи).

СССУ оказался сцепленным с мутациями гена натриевого сердечного канала (SCN5A) [15]. Обнаружены 3 вида мутаций этого гена: миссенс – мутации (T2201, P1298L, G1408R, R1632H), внутрирамочная делеция (del F1617), нонсенс – мутация (R1623X).

У 10 детей из 7 семей диагноз CCCУ был поставлен в первые 10 лет жизни, причем у четырех из них - еще во внутриутробном периоде. Пятеро детей из трех семей оказались гетерозиготными носителями мутаций гена SCN5A. Мутации были обнаружены в 5 различных аллелях этого гена. Установлен аутосомно – рецессивный тип наследования CCCУ у этих больных.

В основе CCCУ может лежать также патология гена HCN4, локализованного на хромосоме 15. Нарушение работы ионных каналов приводит к замедлению скорости спонтанной деполяризации и уменьшению частоты синусового ритма.

Цель исследования

Оценить прирост наследственной отягощенности синдрома слабости синусового узла в семьях г. Красноярска и характер временных показателей вариабельности сердечного ритма (BCP) у больных с CCCУ.

Материал и методы

Из базы данных кафедры терапии №1 были отобраны 33 семьи с первичным, наследственным CCCУ. Из этих 33-х семей были взяты данные клинко – инструментального исследования 9 пробандов и 42 их родственников I, II, III степени родства. Среди пробандов было 5 женщин и 4 мужчин, средний возраст составил $58 \pm 0,18$ лет. У 2-х пробандов был имплантирован электрокардиостимулятор (ЭКС) в связи с декомпенсиро-

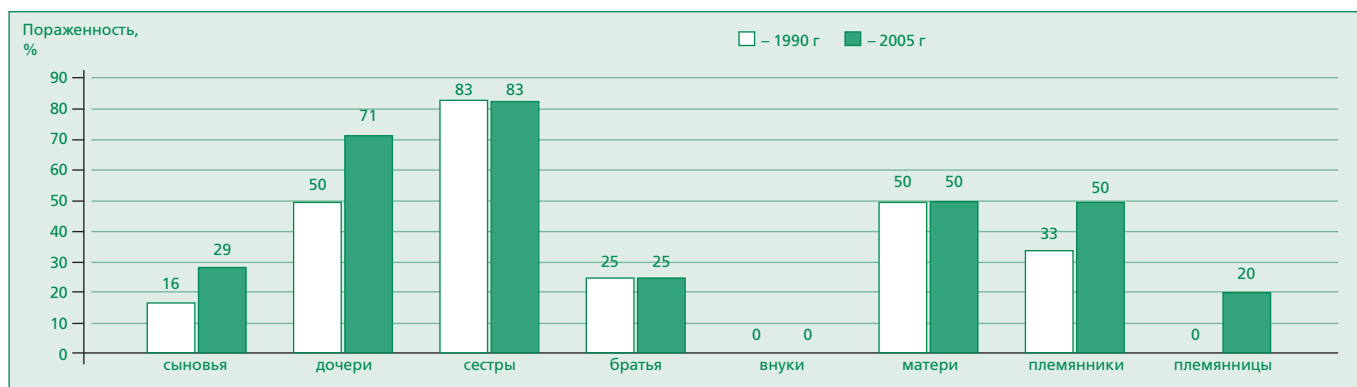


Рисунок 1. Семейная агрегация синдрома слабости синусового узла

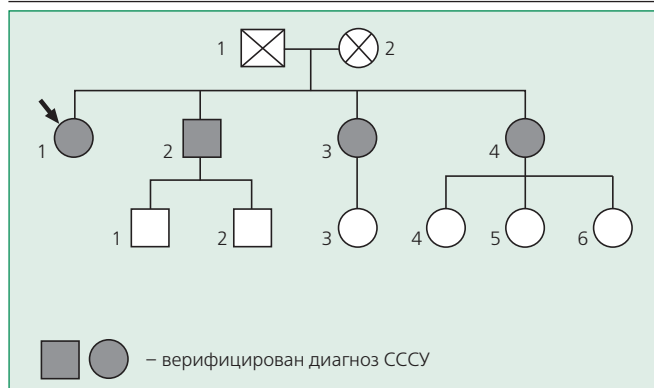


Рисунок 2. Родословная семьи В. (1990 г.)

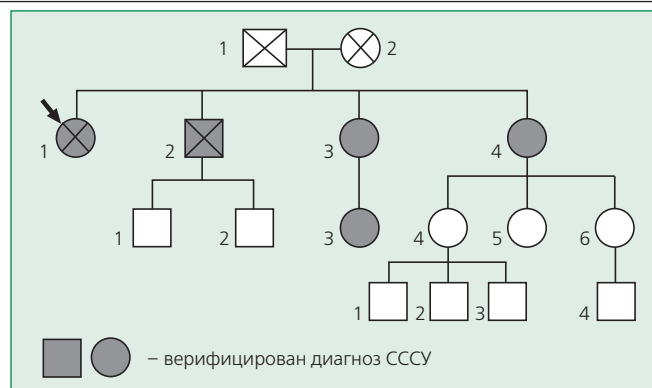


Рисунок 3. Родословная семьи В. (2005 г.)

Таблица. Показатели кардиоритмографии у больных CCCU и их здоровых родственников

Показатель	CCCU (n=13)	Здоровые родственники (n=16)	p
СКО I	0,06±0,04	0,06±0,03	>0,05
СКО II	0,08±0,04	0,06±0,03	>0,05
СКО III	0,08±0,04	0,07±0,04	>0,05
Индекс напряжения I	71,33 ±49,1	240,77±389,75	>0,05
Индекс напряжения II	74,11±73,97	197,31±255,8	>0,05
Индекс напряжения III	43,67±24,58	124,69±154,39	>0,05
Коэффициент корреляции быстрых волн к пневмотахограмме I			
	16,25±16,55	36±21,63	<0,05
Коэффициент корреляции быстрых волн к пневмотахограмме II			
	30,75±20,24	30,09±12,57	>0,05
Коэффициент корреляции быстрых волн к пневмотахограмме III			
	25,88±20,46	33,36±17,10	>0,05
pRR 50 I	28,33±22,45	14,77±18,51	>0,05
pRR 50 II	17,00±17,39	7,54±8,37	>0,05
pRR 50 III	25,89±21,68	14,54±17,00	>0,05
СКО (средне-квадратичное отклонение) - показатель регуляции сердечного ритма парасимпатической нервной системы - в норме составляет 0,05 - 0,07; индекс напряжения является симпатическим показателем, его норма - 80-150 у.е.; коэффициент корреляции (отношение быстрых волн в пневмотахограмме; в норме должен быть более 20%); RR 50 - число RR - интервалов, отличающихся от соседних более чем на 50 мс; pRR 50 - отношение RR50 к общему числу RR интервалов, в норме превышает 5.			

ванным вариантом CCCU. Среди 42-х родственников было 18 мужчин и 24 женщины (средний возраст 48±0,15 лет).

К 2006 г. из 9 пробандов 1 умер. Число родственников I, II и III степени родства возросло до 51 (4 умерли, дополнительно были обследованы 13 родственников).

Всем пробандам и их родственникам в 1990 и в 2005-2006 г.г. проводили клиническое исследование, ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, атропиновую пробу, чреспищеводную стимуляцию левого предсердия, ЭхоКГ, велоэргометрию, кардиоритмографию. Последний метод исследования выполнялся у больных только в 2005-2006 г.г.

Статистическую обработку материала проводили с помощью программы «Statistica». Для сравнения полученных средних показателей применялся критерий t Фишера - Стьюдента; для сравнения величин, выраженных в процентах, использовали критерий χ^2 .

Результаты и обсуждение

Частота CCCU в семьях в 1990 г. составляла 31 %, что значительно превышает частоту этой патологии в популяции г. Красноярск (0,0296%) и свидетельствует о генетической детерминированности этого синдрома. В 2005 - 2006 г.г. семейное накопление заболевания достигло 35 % (18 больных CCCU из 51). Выявлено 5 новых случаев латентного варианта CCCU (2 дочери, сын, племянник и племянница).

В семьях пробандов с CCCU к 2005 г. отмечен достоверный прирост данной патологии среди сыновей (с 16% до 29%), дочерей (с 50% до 71%), племянников (с 33% до 50%) в 2005 году и племянниц (с 0% до 20%) (рис.1). Наибольшее количество случаев CCCU регистрировалось среди лиц женского пола (дочери - до 71%, сестры - до 83%).

В 9 семьях среди 13 родственников с компенсированным в 1990 г. CCCU за 15 лет наблюдения только у 1-го из них произошел переход в декомпенсированный вариант CCCU. У этой родственницы в клинической картине заболевания появились признаки церебральной ишемии: головокружения, обмороки, при чреспищеводной стимуляции левого предсердия - паузы до 4-х с после медикаментозной вегетативной блокады (МВБ).

За 15-летний период 1 пробанд и 4 больных родственника умерли. Причина смерти, по данным справок, выданных семьям, - острая коронарная недостаточность (у четверых). Однако, учитывая, что все эти па-

циенты были с компенсированным вариантом СССУ, вероятнее всего, причины смерти их не были связаны с этой патологией. У 1 пробанда с декомпенсированным вариантом СССУ развилась хроническая форма фибрилляции предсердий. Таким образом, при анализе особенностей течения СССУ обращало на себя внимание чрезвычайно медленное его прогрессирование.

В качестве примера семейной отягощенности СССУ приводим одну из родословных обследуемых нами семей с этой патологией (рис. 2).

У женщины 58 лет, её брата 54 лет и 2-х сестер 50 и 48 лет с помощью клинко-инструментального обследования в 1990 г. верифицирован диагноз СССУ. Давность заболевания у них не установлена. Первые жалобы, которые можно связать с СССУ, появились у всех больных после достижения 50-летнего возраста. У одной из сестер к этому времени развилась гипертоническая болезнь; у одного из братьев гипертоническая болезнь к моменту обследования сочеталась с ИБС. Учитывая явно наследственный характер СССУ в данной семье, есть основание полагать, что ИБС, гипертоническая болезнь и СССУ развивались у больных независимо друг от друга. На предыдущих ЭКГ регистрировалась синусовая брадикардия.

К 2005 году пробанд, её брат и сестра умерли, причина смерти – острая коронарная недостаточность. К этому времени диагностирован новый случай СССУ (латентный вариант) у племянницы пробанда 50 лет, очевидно, достигшей определенного возрастного пика в онтогенезе (рис. 3).

У всех больных с СССУ отношение числа быстрых волн к пневмотахограмме были менее необходимого показателя (20%). Это свидетельствует о преобладании тонуса симпатической нервной системы и снижении вариабельности сердечного ритма (табл.).

Заключение

За 15 лет зарегистрирован прирост семейной отягощенности по СССУ с 31% до 35%; при этом обнаружен достоверный прирост больных СССУ среди дочерей с 50% до 71%, среди племянников - с 33% до 50%, племянниц - с 0% до 20%, а также подтверждено преобладание наследования СССУ по женской линии. Анализ вариабельности сердечного ритма может использоваться для диагностики СССУ. Следует отметить чрезвычайно медленное прогрессирование семейного СССУ.

Литература

1. Lown B. Electrical conversion of cardiac arrhythmias. J Chron Dis 1965;18:899-904.
2. Сыркин А. Л., Недоступ А. В., Маевская И. В. Электроимпульсное лечение в клинике внутренних болезней. М.: Медицина; 1970.
3. Cohn A., Lewis T. Auricular fibrillation and complete heart block: a description of a case of Adams-Stokes syndrome including the post-mortem examination. Heart 1912-1913;4:15-32.
4. Levine S. A. Observation on sinoauricular heart block. Arch Intern Med 1916;17:153-75.
5. Thery C., Cosselin B., Lekieffre J., Warembourg H. Pathology of sinoatrial node. Correlation with electrocardiographic findings in 11 patients. Am Heart J 1977;93(6):735-40.
6. Bacos J. M., Eagain J. T., Orgain E. S. Congenital familial nodal rhythm. Circulation 1960;22:887-95.
7. Rokseth R., Hatle L. Prospective study on the occurrence and management of chronic sinoatrial disease with follow up. Brit Heart J 1974;36:582-7.
8. Mackintosh A.F., Chamberlain D.A. Sinus node disease affecting both parents and both children. Eur J Cardiol 1979;10(2):117-22.
9. Spellberg R. D. Familial sinus node disease. Chest 1971;60(3):246-51.
10. Livesley B., Caralis P. F., Oram S. Familial sinoatrial disorder. Brit Heart J 1972;34:668-70.
11. Disertori M, Guarnerio M, Vergara G, et al. Familial endemic persistent atrial standstill in a small mountain community: review of eight cases. Eur Heart J 1983;4:354-61.
12. Caralis G., Varghese P. Familial sinoatrial dysfunction. Increased vagal tone a possible etiology. Br Heart J 1976;9:956-7.
13. Nordenberg A, Varghese PJ, Nugent EW. Spectrum of sinus node dysfunction in two siblings. Am Heart J. 1976;91(4):507-12.
14. Beer J., Meithae B., Ducam H. et al. Maladie du sinus a propos d'une observation. Coeur 1976;7(2):233-45.
15. Benson D. W. Genetics of atrioventricular conduction disease in humans. Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol 2004;280(2):934-9.
16. Shulze-Bahr E., Neu A., Friederich P., et al. Pacemaker channel dysfunction in a patient with sinus node disease. J Clin Invest 2003;111:1537-45.