Одним из самых впечатляющих итогов развития науки прошедшего столетия следует признать тот гигантский скачок, который совершило человечество в понимании механизмов функционирования генетического кода. К настоящему времени закончено исследование человеческого генома, представившее данные о последовательности и строении молекул ДНК у человека. Расхожим стало утверждение о том, что кариология позднее всех других дисциплин ассимилировала идеи медицинской генетики. Но последнее десятилетие и в этой области медицины ознаменовалось рождением нового направления - генетической кардиологии., интегрирующей концепции и технологии молекулярной генетики. Что касается аритмий, то начало положили исследования молекулярных основ семейных случаев синдрома удлиненного QT. К настоящему моменту участие генетических детерминант установлено для различных нарушений ритма и проводимости, среди которых семейная полная поперечная блокада, идиопатическая мерцательная аритмия, синдром Бругада, синдром слабости синусового узла.

Удлинение интервала QT

Передающийся по аутосомно-рецессивному типу синдром удлиненного QT, сочетающийся с глухотой, носит название «синдром Джервела-Ланге-Нильсена». Был впервые выявлен у 4 однокровных младенцев, страдавших припадками слабости. Трое из них внезапно погибли в возрасте 4,5 и 9 лет [7].

Аутосомно-доминантный тип наследования свойственен синдрому удлиненного QT без сопутствующего нарушения слуха, впервые обнаруженного у членов двух семейств C. Romano и соавт. (1963) и O.Ward (1964) [7].

Эти наследственно-семейные синдромы опасны синкопальными состояниями, обусловленными преходящим трепетанием и мерцанием желудочков, которые могут закончиться внезапной смертью. К 1990-м годам в Ире насчитывалось до 700 больных с этими синдромами. Большинство из них - молодые женщины. Более чем у половины больных обмороки связаны с эмоциональным напряжением, у 45% - с физическими усилиями, у 9% они появляются в период месячных. Смертность среди не леченных больных этой группы очень высока - около 71%. Стандартный и наиболее результативный метод лечения - назначение β -адреноблокаторов при отказе от всех препаратов, способных удлинять интервал QT, а также при ограничении физических нагрузок. Большинство больных, не реагирующих на β -адреноблокатор, нуждаются в хирургической операции: левосторонней шейно-грудной симпатэктомии. Имеются сообщения об успешном применении ЭКС у больных с врожденными формами синдрома удлиненного QT (Бокерия Ф.Ф. и др., 1988).

Мерцательная аритмия

Мерцательная аритмия в большинстве случаев вторична, т.е. обусловлена каким-либо заболеванием сердечно-сосудистой системы. Но по меньшей мере у 1/3 больных этиологию мерцательной аритмии, и в частности фибрилляции предсердий (ФП), установить не удается. В этих случаях говорят об идиопатической или первичной фибрилляции предсердий (LONE ATRIAL FIBRILLATION). Предполагается, что в значительной части случаев идиопатическая (первичная) ФП наследственно обусловлена. Однако в литературе имеются лишь единичные работы, в которых делались попытки изучения генеалогии этого нарушения ритма. Так, J.Girona et al.[6] представили 2 семьи с ФП, в которых 20 из 50 человек имели пароксизмальную или постоянную форму ФП (постулирована модель аутосомно-доминантного типа наследования). R. Brugada et al. [4], исследуя большую семью с ФП, выявили генетические факторы риска данной патологии (мутации в 10й хромосоме а также в генах α - и β - адренорецепторов), а также связь полиморфизма митохондриальной ДНК с развитием первичной ФП.

Однако следует отметить, что все эти исследования генеалогии мерцательной аритмии начались совсем недавно и проводились на одиночных семьях. Не выявлены клинические особенности первичной ФП, не очерчены ее клинико-патогенетические формы, анатомические и электрофизиологические факторы риска. Не выяснены закономерности наследования данной патологии а также фенотипические предикторы этого нарушения риска.

Аритмогенная дисплазия правого желудочка

Аритмогенная дисплазия правого желудочка (АДПЖ) рассматривается, как одна из причин развития желудочковых тахикардий и остановки кровообращения у молодых людей с относительно здоровым сердцем. АДПЖ характеризуется локальной или генерализованной дегенерацией миокарда правого желудочка с последующей его фильтрацией жировой и фиброзной тканью, что приводит к появлению желудочковых тахикардий.

В 1988г. А. Nava и соавт. Исследовали 72 члена девяти семей и предположили наличие аутосомного доминирования с различной экспрессией и пенетрацией гена [1,5].

Желудочковые аритмии регистрируются в виде желудочковой экстрасистолии и тахикардии, фибрилляции желудочков. Желудочковая экстрасистолия или тахикардия имеют графику блокады левой ножки пучка Гиса. В то же время внезапная смерть может быть первым проявлением АДПЖ.

Синдром Бругада

Особо следует остановиться на синдроме Бругада. В 1992г. братья Р. и J. Brugada впервые описали новый клинико-электрокардиографический синдром, характеризующийся полной блокадой правой ножки пучка Гиса и стойкой элевацией сегмента ST в правых грудных отведениях. При этой патологии регистрируются эпизоды внезапной смерти, основная причина которых - полиморфная желудочковая тахикардия с большой частотой желудочковых сокращений, провоцируемая желудочковой экстрасистолией. Причина синдрома Бругада - первично «электрическая болезнь», связанная с ненормальной электрофизиологической активностью в эпикарде правого желудочка, обусловленная мутацией гена натриевых ионных каналов. Доказан аутосомно-доминантный тип наследования синдрома Бругада. Синдром Бругада распространен в странах Юго-Восточной Азии. В России описан пока лишь один случай этого синдрома.

Синдром WPW

Семейные случаи синдрома WPW были отмечены рядом авторов. Р. Zetterqvist и соавт. (1978) отметили его признаки у пяти членов одной семьи в четырех поколениях. D. Bennet и соавт. наблюдали WPW у близнецов. В.С. Смоленский и соавт. (1988) [2] привлекли внимание к фенотипическим особенностям, присущим лицам с синдромом WPW, - воронкообразной груди, прямой спине, плоскостопию, гипермобильности суставов, высокому (готическому) небу, неправильному прикусу. Этот симптомокомплекс рассматривается как проявление соединительно-тканной дисплазии. И. Фоминой и соавт. [2] получены доказательства наследования синдрома WPW по аутосомно-доминантному типу с высокой пенетрантностью.

Синдром слабости синусового узла

Прошло более трех десятилетий с того времени, когда был выделен в самостоятельную нозологическую единицу синдром слабости синусового узла (СССУ). С момента выделения этого синдрома появилось большое количество работ, посвященных патологии синусового узла, в частности генеалогическому исследованию этого синдрома. Но если ранее указания на возможную роль наследственных факторов в формировании этого синдрома опирались на

результаты исследований лишь отдельных семей, то нами на обширном клиническом материале были выявлены закономерности наследования этого синдрома. Нами осмотрено 109 пробандов с СССУ и 309 их родственников I и II степени родства. Вторичное накопление СССУ в семьях составило 19,4%, что значительно превышало частоту в популяции г. Красноярска, полученную в нашей клинике, - 0,296%. В семьях пробандов с СССУ наиболее высока пораженность родственников I степени родства: сестры (52,4%), матери (33,3%), отцы (80%) [3].

Заболеваемость первичным СССУ среди пробандов, которые составили 38 из 109 (34,9%) имела отчетливо выраженную возрастную зависимость. Об этом свидетельствует тот факт, что почти 2/3 пробандов с первичными СССУ - 72,67% (28 из 38) были старше 50 лет. Среди родственников поражение синусового узла (СУ) выявлялось в более молодом возрасте. Но это был, как правило, компенсированный или латентный СССУ, то есть вариант без клинической манифестации заболевания, который выявлялся только при целенаправленном обследовании. Очевидно, возраст является разрешающим фактором для манифестации клинико-электрокардиографических проявлений СССУ.

Было выявлено влияние пола на заболеваемость первичным СССУ. В частности, оказалось, что среди пробандов с первичным СССУ почти 2/3 женщин (24 из 38 - 61,16%). Среди родственников пробандов поражение СУ выявлялось также преимущественно у женщин (78 из 108 - 72,22%).

При сравнении особенностей течения и клинико-электрокардиографических проявлений первичного и вторичного СССУ было выявлено, что клинически манифестирующая форма заболевания (декомпенсированный СССУ) встречается значительно чаще у больных с первичным СССУ (60,53% при первичном и 9,86% при вторичном СССУ). Большая тяжесть клинических проявлений первичного СССУ связана с тем, что у этих больных чаще наблюдаются такие ЭКГ-проявления этого синдрома, как синоатриальная блокада, отказ синусового узла с выскальзывающими сокращениями из нижележащих отделов автоматизма, пароксизмы мерцания-трепетания предсердий - брадитахисистолическая форма СССУ. Это свидетельствует о более распространенном поражении проводящей системы сердца (поражение синоатриальной зоны, предсердий, атриовентрикулярного соединения) у больных с первичным СССУ в сравнении с вторичным. Из вышеизложенного следует, что первичный СССУ - это болезнь не только СУ. Во многих случаях это распространенное многоуровневое поражение проводящей системы сердца. По-видимому, это наиболее тяжелый вариант первичного или идиопатического поражения проводящей системы сердца.

Атриовентрикулярные блокады

Нами выявлено семейное накопление заболевания в семьях пробандов с первичными атриовентрикулярными блокадами (АВБ). Осмотрено 158 пробандов с АВБ и 578 их родственников I, II и III степени родства. Частота АВБ в семьях пробандов с этой патологией составила 14,9%, что значимо превышало их частоту в организованной популяции г. Красноярска, полученную в нашей клинике, - 0,54%. Это подтверждает наследственную предрасположенность первичной атриовентрикулярной блокады. Сегрегационный анализ в семьях с первичными АВБ, которые составили 108 семей из 158, выявил аутосомно-доминантный тип наследования заболевания.

Нами была оценена тяжесть клинических проявлений у пробандов с первичными и вторичными формами АВБ. Пробанды с вторичными формами АВБ имеют более яркую симптоматику заболевания, более выраженную клиническую картину (головокружение, обмороки, приступы Морганьи-Адамса-Стокса, явления сердечной недостаточности наблюдались достоверно чаще у пробандов с вторичными формами АВБ). Очевидно, что тяжесть клинических проявлений заболевания у пробандов с вторичными формами АВБ определяется не только уровнем и распространенностью поражения проводящей системы сердца, но и первичной патологией сердечно-сосудистой системы.

Для пробандов с первичными формами АВБ характерна более легкая степень поражения атриовентрикулярного соединения. У пробандов с первичными формами атриовентрикулярных блокад АВБ I степени отмечена у

40,74% и только у 14% пациентов с вторичными АВБ. Но дистальная АВБ III степени, прогностически неблагоприятная, была зарегистрирована у 66% пациентов с вторичной АВБ и только у 25% пациентов с первичной АВБ. Таким образом, первичная АВБ является относительно доброкачественным заболеванием, хотя в этой группе пробандов встречались и дистальные АВБ.

Двусторонние прогрессирующие внутрижелудочковые блокады (болезни Ленегра и Лева)

Болезнь Ленегра - это первичное неишемическое дегенеративное (кальцифицирующее) двустороннее поражение ветвей пучка Гиса. Оно проявляется в основном сочетанием полной блокады правой ножки пучка Гиса и блокады передневерхнего разветвления левой ножки пучка Гиса. Поражает преимущественно мужчин молодого и среднего возраста. В 1964 г. J. Lenegre доложил результаты гистологического исследования проводящей системы сердца 62 пациентов с сердечной блокадой и продемонстрировал склеродегенеративное поражение сердца с вовлечением пучка Гиса у этих больных.

При болезни Лева происходит такое же поражение, как и при болезни Ленегра, но с захватом фиброзного остова сердца, поражающего кольца аортального и митрального клапанов с распространением на основания их створок и полулуний, центральное фиброзное тело, мембранозный отдел межжелудочковой перегородки. При обоих этих заболеваниях наблюдается прогрессирующее поражение и возникновение со временем дистальной (трехпучковой) атриовентрикулярной блокады, которая обычно требует имплантации кардиостимулятора. Предполагается семейный характер этих нарушений сердечной проводимости, но конкретных случаев в доступной литературе мы не нашли.

Односторонние доброкачественные внутрижелудочковые блокады

Нами исследовано 158 пробандов с первичными внутрижелудочковыми блокадами (ВЖБ) и 502 их родственника I, II и III степени родства. Семейное накопление ВЖБ составило 19,53%, что превышает распространенность этих нарушений сердечной проводимости в популяции - 1,04%. Сегрегационный анализ первичных ВЖБ выявил аутосомно-доминантный тип наследования заболевания.

Нами впервые выявлены ассоциации I/D полиморфизма гена АПФ и митохондриальной ДНК в семьях больных с нарушениями сердечной проводимости. Полученное нами распределение аллелей демонстрирует преобладание частоты D аллеля (делеция) в группе больных с идиопатическими атриовентрикулярными блокадами различной степени тяжести. В группе АВБ частота D аллеля - 66%. Это достоверно отличается от частоты делеции в группе контроля, которая составляет здесь 56%. В группе пробандов с ВЖБ, наоборот, отмечено преобладание I аллеля (инсерция) - 65%. Это достоверно отличается от частот инсерции в группе контроля, которая составляет здесь 44%.

Было выявлено, что накопление у пациентов с идиопатическими АВБ аллеля D и генотипа ID, а у больных с идиопатическими внутрижелудочковыми блокадами аллеля I и генотипа II свидетельствует о том, что принадлежность к данным генотипам является фактором риска данной патологии.

Сравнение частот сайтов рестрикции D петли митохондриальной ДНК с идиопатическими нарушениями сердечной проводимости и в контроле выявило достоверное повышение частоты сайта HaeIII 16517 митохондриальной ДНК в группе больных, более выраженное в случае атриовентрикулярных блокад. Это говорит о том, что изменения нуклеотидной последовательности в D петле митохондриальной ДНК могут влиять на процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях и развитие нарушений сердечной проводимости.

Синдром Кернса-Сейра

В литературе описан ряд наследственных заболеваний и синдромов, при которых поражение атриовентрикулярного соединения является одним из симптомов данной патологии. В частности, синдром Кернса-Сейра включает миопатическую офтальмоплегию, пигментную дегенерацию сетчатки и прогрессирующую атриовентрикулярную блокаду вплоть до полной поперечной блокады. Выявляются большие делеции, локализованные в различных участках митохондриальной ДНК

Болезнь Куршмана-Штейнерга-Баггена

Клиническая картина характеризуется сочетанием миотонических симптомов, мышечных атрофии, вегетативных нарушений, атриовентрикулярных блокад различных степеней. Начало заболевания относится ко 2-3-му десятилетию жизни. Течение заболевания медленно прогрессирующее, передается по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью. Заболевание связано с патологией 19-й хромосомы.

Таким образом, в настоящее время можно выделить группу первичных нарушений сердечного ритма и проводимости. Эти заболевания различаются между собой по особенностям течения и закономерностям наследования. Но объединяет их первичный характер заболевания, отсутствие связи заболевания с поражением миокарда и коронарных сосудов и во многих случаях семейный характер заболевания.

Знания о наследовании сердечных аритмий, закономерностях их наследования особенно важны для семейного

врача. Эти знания необходимы для прогнозирования возникновения различных аритмий у членов семей больных с аритмиями с целью более раннего их выявления и своевременного лечения.