

© ЧЕРНОВА А.А., НИКУЛИНА С.Ю., ШУЛЬМАН В.А.

## **ПРИРОСТ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ОТЯГОЩЕННОСТИ СИНДРОМА СЛАБОСТИ СИНУСОВОГО УЗЛА В СЕМЬЯХ ЗА 15 – ЛЕТНИЙ ПЕРИОД НАБЛЮДЕНИЯ**

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

Красноярская государственная медицинская академия им. В.Ф. Войно-  
Ясенецкого, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов.

***Резюме.** В настоящей работе впервые на клинико-генетическом материале выявлен прирост наследственной отягощенности синдрома слабости синусового узла в семьях г. Красноярска за 15-летний период наблюдения.*

***Ключевые слова:** синдром слабости синусового узла, наследственная отягощенность, прирост.*

Генетический мониторинг является одним из современных подходов в оценке влияния факторов окружающей среды на наследственность человека и прогнозирование мутационного процесса. В течение длительного времени использовались разные методы слежения за числом вновь возникающих мутаций: «сторожевые» фенотипы, хромосомные аномалии, мутации, выявляемые на биохимическом уровне. Однако в проведенных исследованиях не получено надежных результатов, а новые методы двухмерного электрофореза и прямой анализ структуры генома в популяционных исследованиях оказались экономически непосильными.

Поэтому на сегодняшний день работы с данными медицинских учреждений – анализ документов (ретроспективно) или специальная регистрация (проспективно) – остается наиболее доступным методом изучения динамики наследственной отягощенности популяций человека.

Синдром слабости синусового узла (СССУ) – это органическое, необратимое поражение СУ и нижележащих центров автоматизма, приводящее к снижению ЧСС. Первые клинические описания болезни

синусового узла появились вскоре после его открытия в 1907 году студентом А. Keith и его учителем M. Flack [5].

А. Cohn, T. Lewis [3] в 1912г. описали больного с пароксизмами мерцания предсердий, которые заканчивались асистолией с приступами Морганьи-Адамса-Стокса. В 1916г. S. A. Lewine [8] описал синоатриальную блокаду (САБ). D. Short в 1954г. выделил синдром бради-тахикардии (СБТ) [11].

Многими авторами описывалась роль наследственных факторов в возникновении и развитии СССУ.

R. Spellberg в 1971г. [12] описал семью, в трех поколениях которой прослеживалось наследование синдрома больного синуса. Больная 41-летняя, ее 65-летняя мать и четверо детей в возрасте от 13 до 20 лет страдали данным заболеванием.

Семейные случаи болезни СУ описаны В. Livesley et al. (1972) [10] и R. H. Lhoyd - Mostyn и et al. (1977) [9].

Большая семья с дисфункцией синусового узла в трех поколениях была описана Н. Lehmann, U. E. Klein (1978) [7]. У пробанда, 37-летней женщины, заболевание появилось внезапно, после родов и проявилось приступами тахи- и брадикардии. Приступы тахикардии провоцировались эмоциональными стрессовыми ситуациями. Заболевание обнаружено еще у 9 родственников (5 женщин и 4 мужчин). Некоторые члены этой семьи умерли внезапно по неизвестным причинам, что может косвенно свидетельствовать о наличии у них патологии синусового узла. Прослеживалась явная связь между аритмиями и умственной отсталостью. Этими авторами высказана гипотеза об аутосомно-доминантном типе наследования дисфункции синусового узла в этой семье.

J. Kiriyma et al. (1979) [6] описали две семьи: в первой наследовалась синоатриальная блокада с синусовой брадикардией, вторая семья – с СССУ. Интересно, что среди членов второй семьи был 26-летний мужчина с

синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW), с пароксизмами фибрилляции предсердий.

В 1989 г. на Европейском съезде кардиологов A. Kalos et al. [4] представили доклад « Семейный синдром слабого синуса». В семье из 15 человек было проведено клиническое, электрокардиографическое, лабораторно – генетическое обследование. Наследственный СССУ был установлен у 4 братьев в возрасте 40 – 57 лет, троим из них был имплантирован кардиостимулятор. Одна сестра умерла в возрасте 3 месяцев. Отец умер в возрасте 75 лет от сердечного приступа. Родословная этой семьи, согласно данным авторов, указывала на аутосомно - доминантный тип наследования. Этими авторами при исследовании СССУ впервые были проведены специальные генетические исследования: определение кариотипа и изучение HLA – антигенов у четырёх братьев. Исследование кариотипа не показало изменение числа или структуры хромосом. Также не было обнаружено связи между HLA – системой и наследственным СССУ [4].

Beuer et al. в 1993 году описали семью, в которой 10 – летний мальчик и его 20 – летняя сестра имели фибрилляцию предсердий, брадикардию. На ретроспективных ЭКГ была обнаружена синусовая брадикардия. Их отец, дед и прабабушка имели подобную патологию [2].

Подобная семья описывалась позднее Vertram et al. в 1996 году. У пробанда в возрасте 10 лет была зарегистрирована брадикардия сразу после рождения, а по достижению им 16 месяцев впервые была зарегистрирована фибрилляция предсердий. Структурных сердечных дефектов обнаружено не было. Больному в возрасте 10 лет после обмороков, обусловленных выраженной брадикардией, был имплантирован электрокардиостимулятор. У трех его родственников с детства была констатирована идиопатическая фибрилляция предсердий. У всех членов семьи была зарегистрирована высокая степень АВ – блокады и изменение интервала ST [1].

Все эти исследования являются единовременными. Очень редко в литературе прослеживаются семьи СССУ в динамике, появление новых случаев заболевания в этих семьях, ухудшение или улучшение состояние больных.

Цель исследования оценить прирост наследственной отягощенности синдрома слабости синусового узла в семьях г. Красноярска за 15-летний период наблюдения.

### **Материалы и методы**

Настоящее исследование было проспективным. Из базы данных кафедры терапии №1 за 1990 год были отобраны 29 семей, имеющих первичный, наследственный СССУ. Среди 29 пробандов было 19 женщин и 10 мужчин, средний возраст составил  $52,31 \pm 1,62$  (от 26 до 61) лет. Кроме того, обследовано 113 их родственников I, II и III степени родства (68 женщин и 45 мужчин), средний возраст их равнялся  $37,91 \pm 1,48$  (от 10 до 83) лет. Прирост наследственной отягощенности прослеживался у родственников пробандов.

Всем пробандам и их родственникам I, II, III степени родства было проведено клинико-инструментальное исследование: клинический осмотр, электрокардиография, велоэргометрия, холтеровское мониторирование ЭКГ, атропиновая проба, электрофизиологическое исследование (чреспищеводная стимуляция левого предсердия до и после медикаментозной вегетативной блокады), эхокардиоскопия, кардиоритмография.

Для статистической обработки материала использовалась программа «Statistica Biostat». Для сравнения полученных средних показателей применялся критерий достоверности различий t Фишера – Стьюдента, а относительных величин, выраженных в процентах, использован критерий  $\chi^2$ .

### **Результаты и обсуждение**

Среди родственников в 1990 году СССУ был выявлен у 55 (37 женщин и 18 мужчин) человек из 113 обследуемых, средний возраст их составил  $45,38 \pm 1,88$  (от 10 до 73) лет.

Среди женщин в 1990 году наибольший удельный вес СССУ наблюдался в возрасте от 50 до 59 лет – в 43,24% случаев, а среди мужчин удельный вес данной патологии был одинаков в возрасте от 30 до 39 и от 40 до 49 лет и составлял 27,78%.

В 2005 году группа обследованных состояла из 14 (4 мужчины и 10 женщин) пробандов, средний возраст пробандов составил  $64,93 \pm 0,15$  (от 41 до 76) лет и 156 их родственников (68 мужчин и 88 женщин), средний возраст, которых был  $39,53 \pm 0,13$  (от 2 до 86) лет.

Среди родственников в 2005 году СССУ был выявлен у 80 (45 женщин и 35 мужчин) человек, средний возраст был  $46,26 \pm 2,06$  (от 5 до 86) лет.

Среди женщин в 2005 году наибольший удельный вес СССУ наблюдался в возрасте от 50 до 59 лет – в 37,78% случаев, а среди мужчин удельный вес данной патологии был наибольшим в возрасте от 20 до 29 лет и составлял 28,58%, что свидетельствует об омоложении данной патологии.

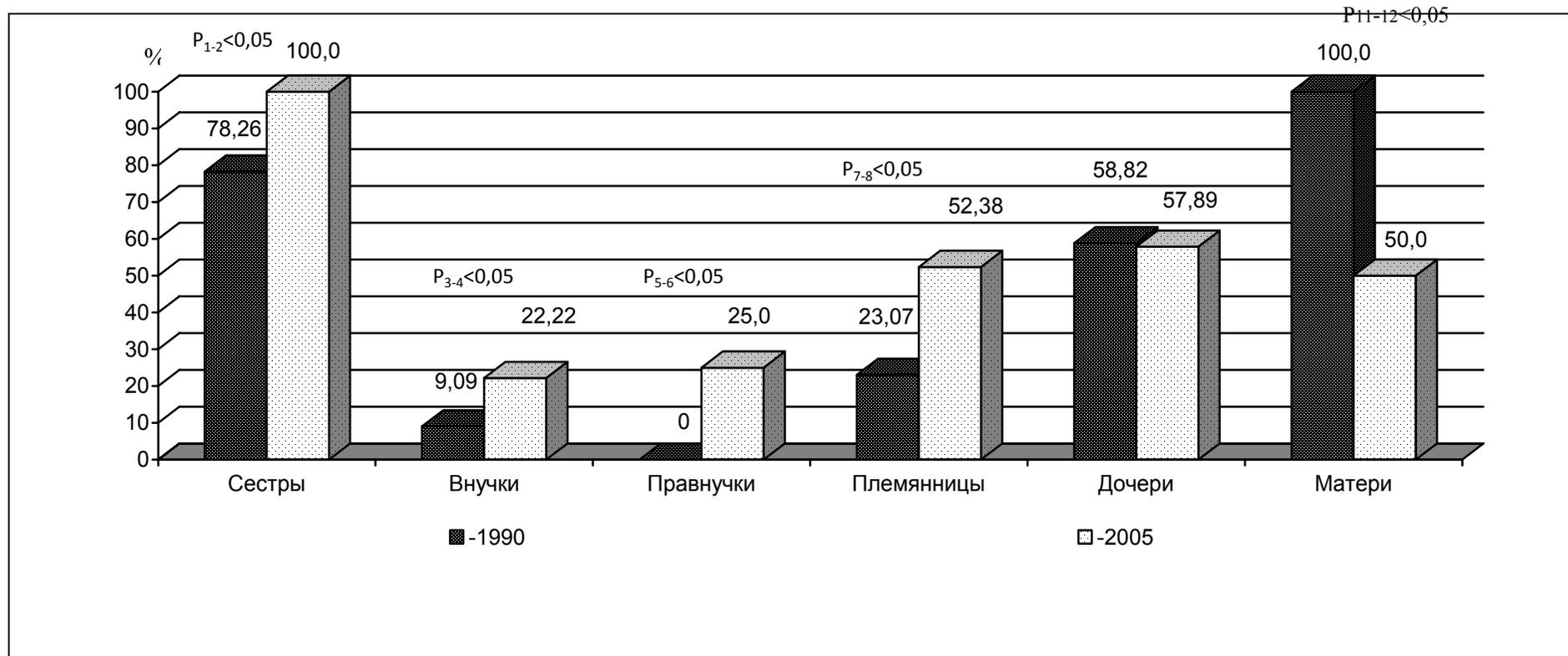
Частота заболеваемости СССУ в семьях г. Красноярска в 1990 г. составила 48,6% (55 больных СССУ из 113 родственников), что значительно превышало их частоту в популяции г. Красноярска (0,0296%). В 2005 году семейное накопление заболевания достигло 51,2% (80 больных СССУ из 156 родственников) (табл. 1).

Таблица 1

**Семейная агрегация синдрома слабости синусового узла за 15 – летний период.**

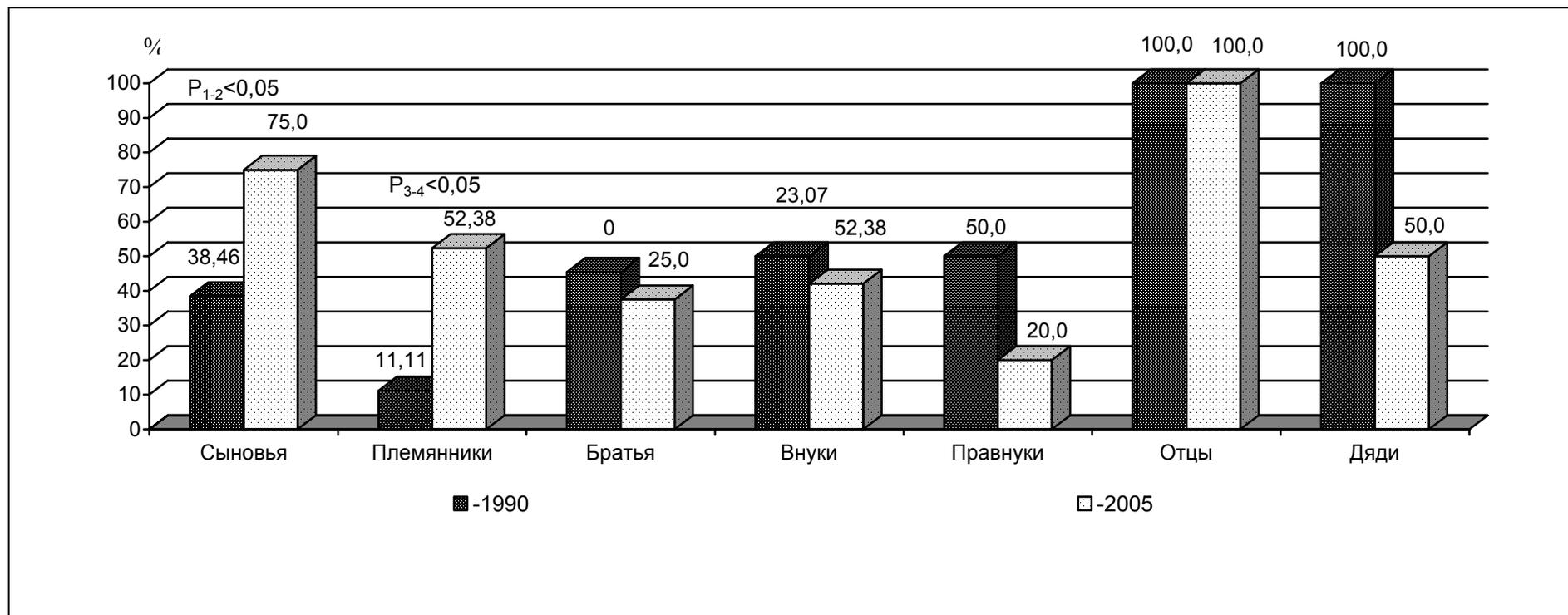
Родственники	Частота встречаемости больных синдромом слабости синусового узла среди всех обследуемых родственников						p <sub>1-2</sub>
	1990г.(1)			2005г.(2)			
	Все го родственников	Количество больных родственников	Процент больных родственников	Все го родственников	Количество больных родственников	Процент больных родственников	
Брат	11	5	45,45	8	3	37,50	p>0,05
Сестра	23	18	78,26	15	15	100,0	<b>p&lt;0,05</b>
Сын	13	5	38,46	12	9	75,0	<b>p&lt;0,05</b>
Дочь	17	10	58,82	19	11	57,89	p>0,05
Мать	4	4	100,0	2	1	50,0	p>0,05
Внук	6	3	50,0	19	8	42,10	p>0,05
Внучка	11	1	9,09	27	6	22,22	<b>p&lt;0,05</b>
Правнук	2	1	50,0	5	1	20,0	p>0,05
Правнучка	0	0	0	4	1	25,0	<b>p&lt;0,05</b>
Племянник	9	1	11,11	21	11	52,38	<b>p&lt;0,05</b>
Племянница	13	3	23,07	21	11	52,38	<b>p&lt;0,05</b>
Отец	3	3	100,0	2	2	100,0	p>0,05
Дядя	1	1	100,0	2	1	50,0	<b>p&lt;0,05</b>

Примечание: различия по исследуемым показателям в 1990 и 2005 годах рассчитаны с использованием критерия  $\chi^2$ .



Примечание: различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия  $\chi^2$ .

Рис. 1. Семейная агрегация синдрома слабости синусового узла за 15 – летний период наблюдений среди лиц женского пола.



Примечание: различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия  $\chi^2$ .

Рис. 2. Семейная агрегация синдрома слабости синусового узла за 15 – летний период наблюдений среди лиц мужского пола.

Как видно из таблицы 1 и рисунка 1, в семьях пробандов с СССУ отмечен достоверный прирост заболевания данной патологией среди лиц женского пола I, II и III степени родства: сестер с 78,26% до 100%, внучек с 9,09% до 22,22%, правнучек до 25 % – в 2005 году с отсутствием заболевания в 1990 году, племянниц с 23,07% до 52,38% – к 2005 году.

Кроме того, наибольшее количество пораженных отмечено среди лиц женского пола, таких как сестры до 100% и племянницы до 52,38%.

Из таблицы 1 и рисунка 2 видно, что отслежен достоверный прирост заболевания среди лиц мужского пола I и III степени родства: сыновей с 38,46 % до 75% и племянников с 11,11 % до 52,38% в 2005 году.

В качестве примера семейной отягощенности приводим одну из обследуемых нами семей.

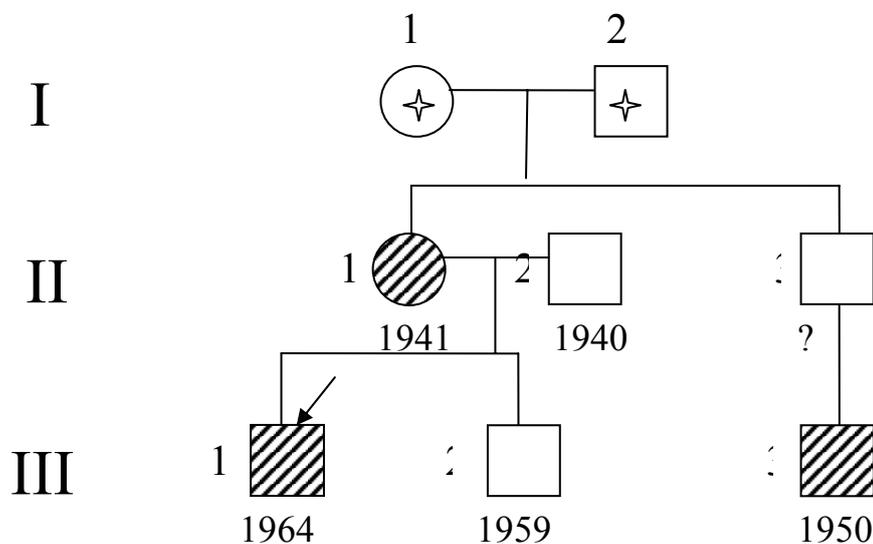


Рис. 3. Родословная семьи 1990 год.

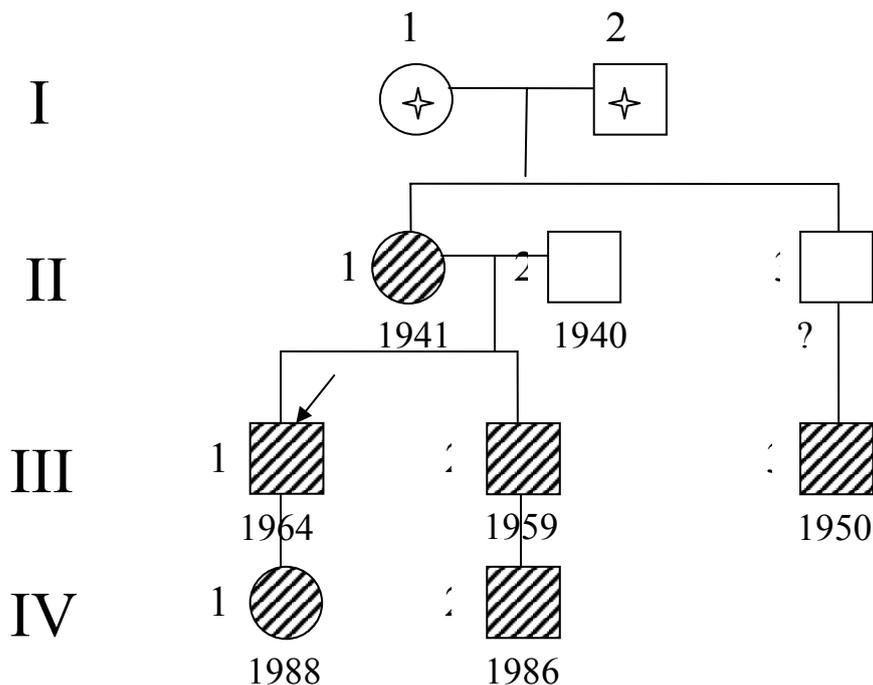


Рис. 4. Родословная семьи 2005 год.

- ↙ пробанд
- ▨ больной с синдромом слабости синусового узла
- ◐ больная с синдромом слабости синусового узла
- здоровая
- здоровый

В данной семье в 1990 году был выявлен СССУ у пробанда, его матери и дяди. К 2005 году происходит семейное накопление заболевания: СССУ выявлен у брата, племянника и дочери пробанда.

Брат пробанда 46 лет жалоб не предъявлял. После клинического осмотра и инструментальных исследований был выставлен диагноз: Синдром слабости синусового узла. Латентный вариант.

Племянник пробанда, 19 лет жалоб не предъявлял. После клинического осмотра и инструментальных исследований был выставлен диагноз: Синдром слабости синусового узла. Компенсированный вариант. Брадисистолическая форма.

Дочь пробанда, 17 лет жалоб не предъявляла. После клинического осмотра и инструментальных исследований был выставлен диагноз: Синдром слабости синусового узла. Латентный вариант.

Таким образом, частота заболеваемости СССУ в семьях г. Красноярска 2005 году составила 51,0% (80 больных СССУ из 156 родственников) по сравнению с 1990 годом – 48,6% (55 больных СССУ из 113 родственников), что значимо превышало их частоту в популяции г. Красноярска (0,0296%). В семьях пробандов с СССУ обнаружен достоверный прирост заболевания данной патологией среди лиц женского пола: сестер с 78,26% до 100%, внучек с 9,09% до 22,22%, правнучек до 25 % в 2005 году с отсутствием заболевания в 1990 году, племянниц с 23,07% до 52,38% – к 2005 году. Также отмечен достоверный прирост заболевания среди лиц мужского пола: сыновей с 38,46 % до 75% и племянников с 11,11 % до 52,38% – в 2005 году.

### **INCREASE OF INHERITED BURDEN SICK SINUS SYNDROME IN FAMILIES (15 YEARS)**

A.A. Chernova, S.YU. Nikulina, V.A. Shulman

Krasnoyarsk state medical academy named in honour of V.F. Vojno-Yasenetskij

The increase inherited burden of sick sinus syndrome (Krasnoyarsk, 15 years) was revealed on the basis of clinical and genetic material.

### **Литература**

1. Bertram H., Paul T., Beyer F. Familial idiopathic atrial fibrillation with bradyarrhythmia // *Europ. J. Pediat.* – 1996. – Vol. 7. – P. 155.
2. Beyer F., Paul T., Luhmer I. Familiaeres idiopathisches Vorhofflimmern mit bradyarrhythmie // *Z. Kardiol.* – 1993. – Vol. 82. – P. 674-677.
3. Cohn A., Lewis T. Auricular fibrillation and complete heart block: a description of a case of Adamsstokes syndrome including the post-mortem examination // *Heart.* – 1912-1913. – Vol. 4. – P. 15 - 32.

4. Kalos A., Kitsov E., Staupoulov A. et al. Familial sick sinus syndrome / Clinical Electrophysiology Tachyarrhythmias and Defibrillators: 4th Europ. Symp. on Cardiac Pacing. – Stockholm, Sweden, 1989. – P. 40.
5. Keith A., Flack M. The form and nature of the muscular connection the primary divisions on the vertebrate heart // J. Anat. Physiol. – 1907. – Vol. 42. –P. 1710 - 1712.
6. Kiriyma J., Muzutani T., Kamisui K. Familial heart block and sick sinus syndrome of adult onset: report of two families and review of the literature // Jap. Heart J. – 1979. – Vol. 20, N.4. – P. 442- 458.
7. Lehmann H., Klein U.E. Familial sinus node dysfunction with autosomal dominant inheritance // Brit. Heart J. – 1978. – Vol. 40. – P. 1314 - 1316.
8. Levine S. A. Observation on sinoauricular heart block // Arch. Med. Int. – 1916. – Vol.17. – P. 153 - 175.
9. Lhoyd – Mostyn R. H., Kidner R. H., Oram S. Sinoatrial disorder including the brody – tachycardia syndrome // Quart. J. Med. – 1973. – Vol. 42. – P. 41.
10. Livesley B., Caralis P. F., Oram S. Familial sinoatrial disorder // Brit. Heart. J. – 1972. – Vol. 34. – P. 668 - 670.
11. Schott J.J., Benson D.W., Basson C.T. et al. Congenital heart disease caused by mutations in the transcription factor NKX2-5 // Science. – 1998. – Vol. 281. – P. 108- 111.
12. Spellberg R. D. Familial sinus node disease // Chest. – 1971. – Vol. 60, N. 3. – P. 246 - 251.