

СТУДЕНЧЕСКАЯ НАУКА

© НИКУЛИНА А. А.

ПРИРОСТ СЕМЕЙНОЙ ОТЯГОЩЕННОСТИ СИНДРОМА СЛАБОСТИ СИНУСОВОГО УЗЛА.

А. А. Никулина

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. В настоящей работе впервые на клинико-генеалогическом материале прослежен прирост наследственной отягощенности синдрома слабости синусового узла (СССУ). Оценена динамика декомпенсации наследственного СССУ в семьях г. Красноярска. Предложен метод кардиоритмографии как один из ранних, неинвазивных методов диагностики СССУ. Имея представление о закономерностях наследования СССУ, динамике возникновения новых случаев заболевания в семьях, характере перехода компенсированного варианта СССУ в декомпенсированный, можно осуществлять более обоснованный прогноз возникновения СССУ у лиц с наследственной предрасположенностью к этому заболеванию. Следовательно, осуществлять ранее выявление СССУ у родственников. Тщательный генеалогический анализ будет способствовать ранней диагностике болезни, своевременному назначению лечения, даст возможность организации практических мероприятий в семьях.

Ключевые слова: синдром слабости синусового узла, наследственная отягощенность, ген натриевого сердечного канала *SCN5A*, кардиоритмография.

Прошло более четырех десятилетий с того времени, когда был выделен в самостоятельную нозологическую единицу синдром слабости синусового узла (СССУ). За этот период появилось много работ, посвященных изучению этиологии, уточнению клинической картины и совершенствованию методов диагностики этого синдрома.

В кардиологическом центре МУЗ ГKB №20 г. Красноярска на кафедре внутренних болезней №1 15 лет тому назад на обширном клиническом материале был установлен характер наследования СССУ, связь этого заболевания с полом, определенный возрастной пик заболевания в онтогенезе, соматометрические предикторы заболевания.

Однако данное исследование было единовременным и детальное дальнейшее наблюдение за этими больными не проводилось. В то же время выявление новых случаев заболевания в семьях, например у тех родственников, у которых заболевание раньше отмечено не было, либо у новых членов семей – детей, внуков, позволило бы подтвердить наследственную детерминированность данного синдрома, определить генетический груз данной патологии в семьях.

Существует достаточное количество методик, позволяющих оценить функцию синусового узла, но самым диагностически значимым и эффективным методом в диагностике СССУ считается чреспищеводная стимуляция левого предсердия (ЧПСЛП), которая представляет из себя инвазивный, и не очень приятный для больного метод исследования. В последние годы появился новый метод исследования кардиологических больных – кардиоритмография. Результаты этого исследования, изолированные от общеклинической картины, не являются самооценными, но могут служить важным этапом в диагностике СССУ. Неинвазивность, доступность и простота метода кардиоритмографии позволяет проводить его у лиц с наследственной предрасположенностью к данному синдрому и тем самым осуществлять раннюю диагностику этого заболевания.

Термин «sick sinus syndrome» введен в клиническую практику В. Lown в 1965 году [16]. Русский эквивалент этого термина – СССУ был предложен А. Л. Сыркиным в 1970 году [1]. Содержание этого термина до сих пор понимается неоднозначно. По мнению одних авторов, термином СССУ обозначают органические структурные нарушения функции синусового узла (СУ), которые ведут к его симптоматической дисфункции (М. Ferrer, 1982 [11]; Т. Barshour, 1984 [5]).

Причины нарушения ритмопродуцирующей активности СУ можно разделить на первичные, наследственно обусловленные, которые мы изучали и вто-

ричные, обусловленные органическим поражением самого узла или экстракардиальными процессами.

Первые клинические описания болезни СУ появились вскоре после его открытия. А. Cohn, T. Lewis в 1912г. [9] описали больного с пароксизмами мерцания предсердий, которые заканчивались асистолией с приступами Морганьи – Адамса - Стокса. В 1916г. S. A. Lewine [14] описал синоатриальную блокаду (САБ). Согласно данным С. Thery et al. (1977) [22], у 104 из 111 больных, прижизненно страдающих СССУ, был обнаружен фиброз синусового узла и дегенеративные изменения предсердий неясной этиологии. У 2 из 111 больных был выявлен инфаркт миокарда.

Одно из первых сообщений о семейном узловом ритме сделали J. M. Vacos et al. (1969) [4]. Обратившийся в клинику пятидесятилетний больной, и его родной брат имели на ЭКГ узловой ритм, периодически пароксизмы фибрилляции предсердий. Клинически 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 это нарушение ритма сердца - генетический дефект, передающийся аутосомно-доминантно с высокой степенью пенетрантности.

R. Rokseth et al. (1970) [19] наблюдали 14 больных с сино – атриальной блокадой (САБ), сопровождающейся пароксизмальной тахикардией, которым был имплантирован кардиостимулятор. У 2 больных заболевание было семейным.

Интересную семью (в научном понимании этого слова) представили A. F. Mackintosh и D. A. Chamberlain (1979) [17]. В ней оба родителя и двое их детей страдали болезнью синусового узла. R Spellberg в 1971г.[21] описал семью, в трех поколениях которой прослеживалось наследование синдрома больного синуса. Больная 41 года, ее 65-летняя мать и четверо детей в возрасте от 13 до 20 лет страдали данным заболеванием. В. Livesley et al. (1972) [15] наблюдали семью, в которой у 50-летнего отца и двух его детей (14 и 18 лет) диагностирова-

ны сино - атриальные нарушения. Согласно данным A. J. Fairfax et al. (1976) [10], у 2 из 100 больных с сино – атриальной патологией заболевание носило семейный характер.

D. Caralis, P. J. Varghese (1976) [8] представили семью, три члена которой страдали дисфункцией синусового узла, детально описали клинические и электрокардиографические признаки синдрома. В том же году A. Nordenberg, P. J. Varghese [18] описали двух сестер в возрасте 14 и 25 лет с признаками CCCУ из семьи в количестве четырех человек. У одной больной в течение пяти лет болезнь прогрессировала от синусовой брадикардии до «ареста синусового узла» с дальнейшим развитием различных типов эктопических аритмий. У ее сестры в возрасте 23 лет развилось "молчание" предсердий и церебральная эмболия. В этот же период описывается большое генеалогическое древо – 33 родственника. Из 24 обследованных у трех установлена болезнь синусового узла. В каждом конкретном случае проводилось подробное электрофизиологическое исследование. J. C. Beer и B. Meithae (1976) [6] описали семейную форму болезни синусового узла, поразившую трех из четырех детей этой семьи. M. Gambetta et al. [12] описали семью, родственники в которой страдали CCCУ и удлинненным PR – интервалом.

В 2003г. D.W. Benson et al. [7] представили мутантный ген CCCУ: это патология гена натриевого сердечного канала (SCN5A): с выявленными 3 видами мутаций:

1. 4 миссенс – мутации (T220I, P1298L, G1408R, R1632H),
2. Внутрирамочная делеция (del F1617),
3. Нонсенс – мутация (R1623X).

Эти авторы обследовали 10 детей из 7 семей. У всех этих детей 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 в гене потенциал – зависимых натриевых каналов SCN5A. Мутации были обнаружены в 5 различных аллелях этого гена. Установлен аутосомно – рецессивный тип наследования CCCУ у этих больных.

Как показали исследования E. Schulz – Bahr et al. (2003) [20], CCCУ может возникать при патологии гена HCN4, локализованного на 15 хромосоме. Нарушение работы этих каналов приводит к замедлению скорости спонтанной деполяризации и уменьшению частоты синусового ритма.

На кафедре внутренних болезней №1 на протяжении последнего десятилетия совместно с институтом медицинской генетики Томского научного центра РАМН изучена:

- распространенность CCCУ в г. Красноярске (0,0296%),
- половой диморфизм заболевания,
- преимущественная ограниченность заболевания возрастом,
- закономерности наследования первичного CCCУ.

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. Для достижения поставленной цели мы проследили прирост наследственной отягощенности CCCУ в семьях г. Красноярска за 15 - летний период; определили динамику декомпенсации данного наследственного синдрома; оценили характер вариабельности сердечного ритма его диагностики.

Материалы и методы

Настоящее исследование было проспективным. Из базы данных кафедры терапии №1 были отобраны 33 семьи с первичным, наследственным CCCУ. Из этих 33 семей были взяты данные клинико – инструментального исследования 9 пробандов с первичным CCCУ 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 пробандов был имплантирован электрокардиостимулятор (ЭКС) в связи с декомпенсированным вариантом CCCУ. Среди 42 родственников было 18 мужчин и 24 женщины. Средний возраст их был $48 \pm 0,15$ лет.

В 2006 г. количество осмотренных больных изменилось: из 9 обследованных пробандов 1 умер. Количество родственников I, II и III степени родст-

ва возросло до 51 человека, 4 умерли, дополнительно были обследованы 13 родственников из этих семей.

Всем пробандам и их родственникам в 1990 и в 2006 г.г. было проведено клинико-инструментальное исследование по следующей программе: клиническое исследование, электрокардиография, холтеровское мониторирование, атропиновая проба, чреспищеводная стимуляция левого предсердия, эхокардиоскопия, велоэргометрия, кардиоритмография, причем последний метод исследования выполнялся у больных только в 2005 – 2006 годах.

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

Результаты и обсуждение

Частота заболеваемости СССУ в семьях г. Красноярска в 1990 г. составила 30,95% (13 больных СССУ из 42), это значительно превышало частоту этой патологии в популяции г. Красноярска (0,0296%), что свидетельствует о генетической детерминированности этого синдрома. В 2005 – 2006 гг. семейное накопление заболевания достигло 35,2% (18 больных СССУ из 51).

Выявлено 5 новых случаев СССУ, латентный вариант (2 дочери, сын, племянник и племянница).

В семьях пробандов с СССУ отмечен достоверный прирост заболевания данной патологией среди сыновей с 16% до 29%, дочерей – с 50,00% до 71,42%, племянников с 33,3 % до 50% в 2005 году и племянниц – до 20 % в 2005 году с отсутствием заболевания в 1990 году (рис.1).

Наибольшее количество пораженных регистрировалось среди лиц женского пола: дочери до 71,42%, сестры – до 83,3%.

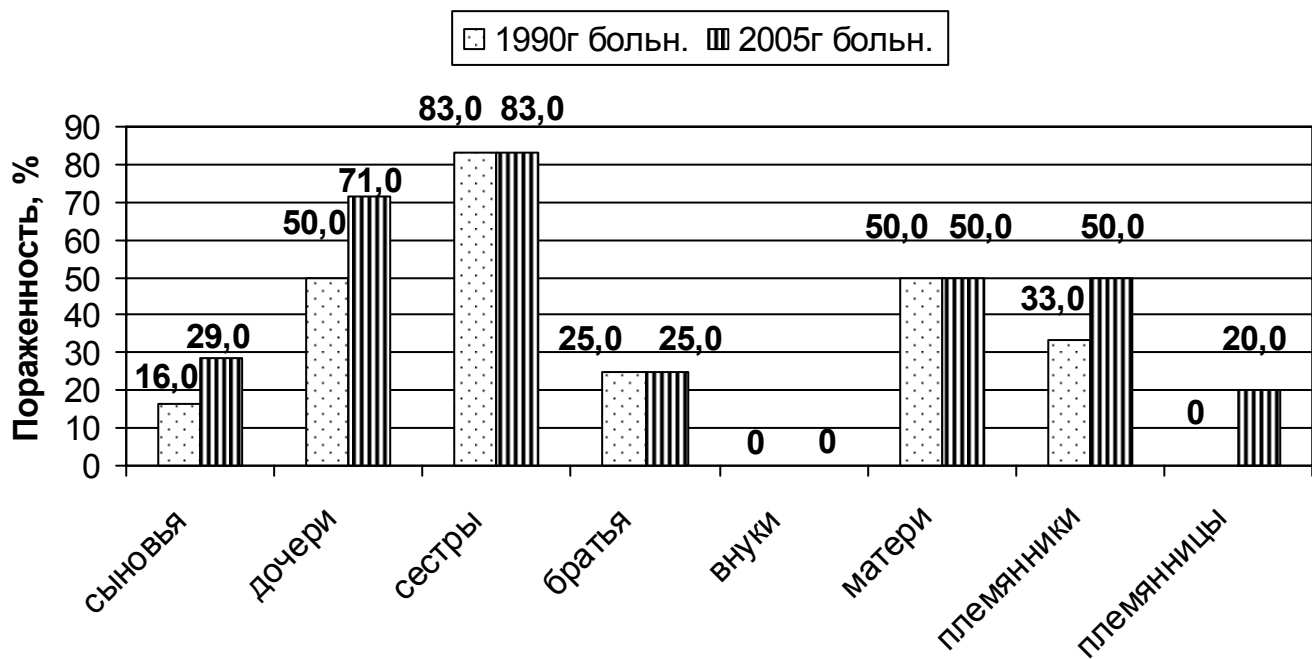


Рис. 1. Семейная агрегация синдрома слабости синусового узла.

Из осмотренных 9 семей среди 13 больных родственников (в 1990г.) с компенсированным СССУ за 15 лет наблюдения только у 1 из родственников произошел переход компенсированного варианта СССУ в декомпенсированный. У этой родственницы в клинической картине заболевания появились признаки церебральной ишемии: головокружения, обмороки, на чреспищеводной стимуляции левого предсердия паузы до 4 секунд после медикаментозной вегетативной блокады (МВБ).

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

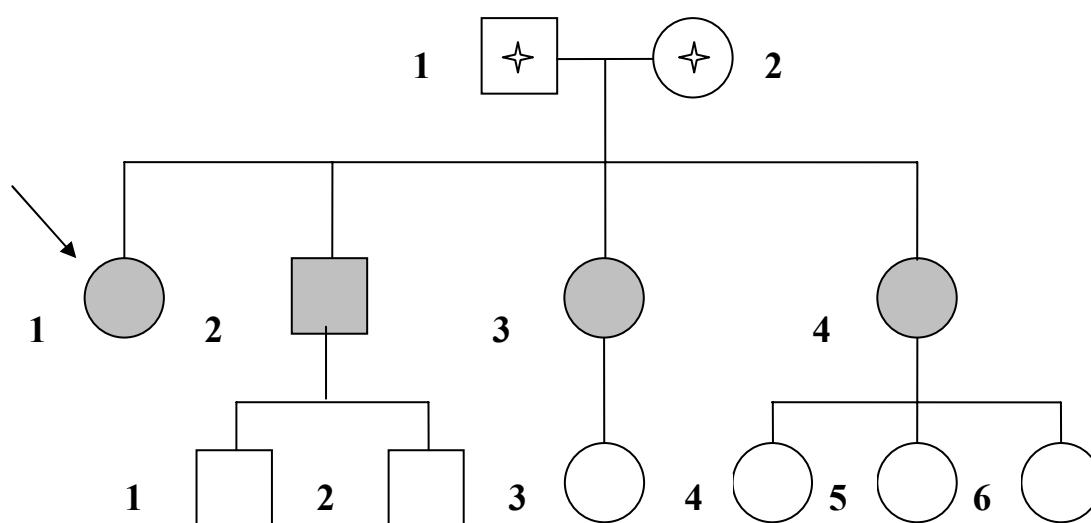


Рис.2. Родословная семьи Воробьевых (1990 г.)

У пробанда, женщины, 58 лет, её брата, 54 лет, и 2 её сестер, 50 и 48 лет, путем клинико-инструментального исследования верифицирован диагноз СССУ. Давность заболевания у них не установлена. Но первые жалобы, которые можно связать с СССУ, появились у всех после достижения 50 – летнего возраста. У одной из сестер к этому времени развилась гипертоническая болезнь и у одного из братьев гипертоническая болезнь к моменту обследования сочеталась с ИБС. Казалось бы, логичным связать СССУ с этими заболеваниями, но, учитывая явно наследственный характер СССУ в данной семье, есть полное основание полагать, что ИБС, гипертоническая болезнь и СССУ развивались у боль-

ных независимо друг от друга. Кроме того, на ретроспективных кардиограммах регистрировалась синусовая брадикардия.

Через 15 лет, 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.

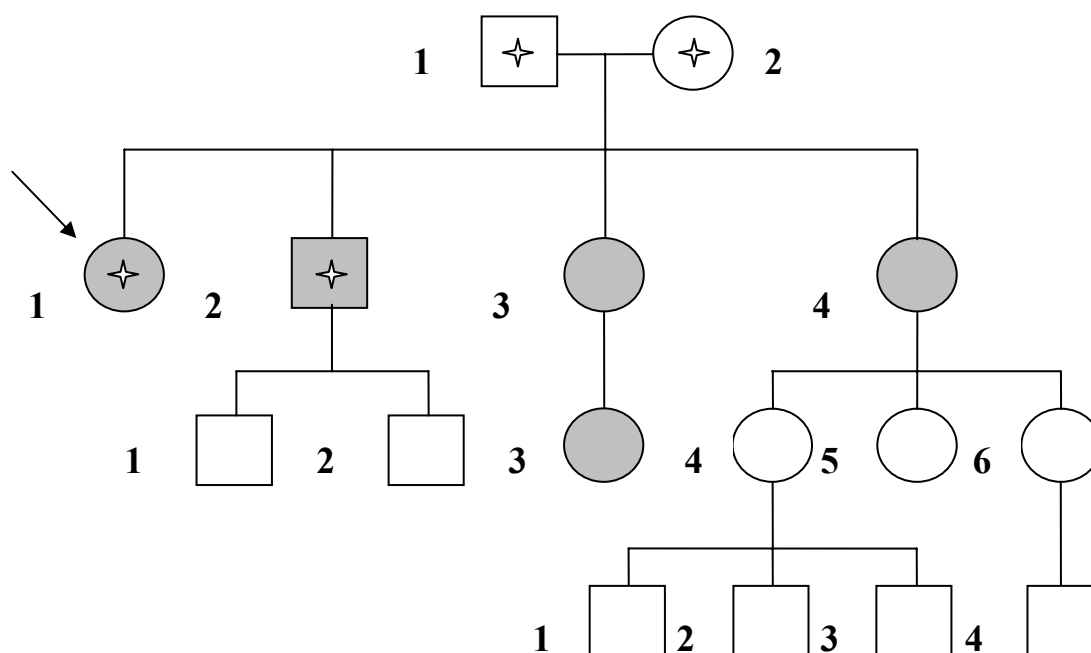


Рис.3. Родословная семьи Воробьевых (2005 г.)

При оценке кардиоритмограммы у всех больных с СССУ по сравнению с их здоровыми родственниками отмечалось достоверное снижение коэффициента корреляции по данным ритмограммы, т. е. отношение числа быстрых волн к пневмотахограмме были менее должного показателя (менее 20%). И это является показателем преобладания тонуса симпатической нервной системы и снижения вариабельности синусового ритма у этих больных (табл.1).

Показатели кардиоритмографии у больных СССУ и их здоровых родственников

Показатель	СССУ (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

Примечание: СКО (средне- квадратическое отклонение) - показатель регуляции сердечного ритма парасимпатической нервной системой, составляет 0,05 – 0,07; индекс напряжения является симпатическим показателем, его норма – 80-150 у.е.; коэффициент корреляции – это отношение быстрых волн в пневмотахограмме и в норме должен быть более 20%; показатель pRR50%. RR 50 – число RR – интервалов, отличающихся от соседних более чем на 50 мсек. PRR 50 – отношение RR50 к общему числу RR интервалов, в норме более 5.

Также в 84% случаев с СССУ на скаттерграмме образуется "разрыв" в линейном перемещении точек вдоль биссектрисы (рис.4). Отсутствие импульсов определенной частоты указывает на то, что клетки синусового узла, которые должны вырабатывать эти импульсы, не функционируют.

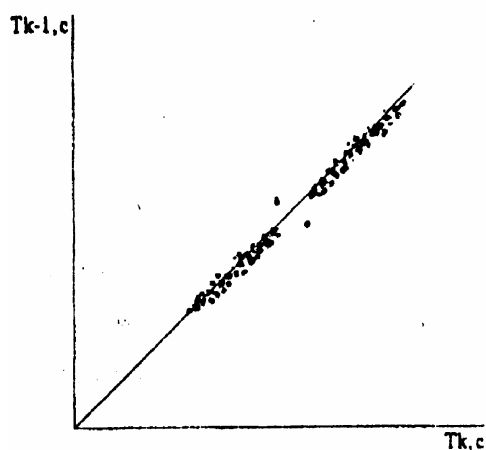


Рис. 4. Проявление СССУ на скаттерграмме.

Таким образом, в течение 15 лет был зарегистрирован прирост семейной отягощенности СССУ с 30,95% до 35,20%; при этом обнаружен достоверный прирост больных СССУ среди дочерей с 50% до 71,42%, среди племянников – с 33,3% до 50%, племянниц – до 25%, а также получено подтверждение преобладания наследственного СССУ по женской линии. Данные анализа вариабельности сердечного ритма могут использоваться для диагностики СССУ. Следует отметить особенность течения СССУ в семьях – чрезвычайно медленное его прогрессирование.

INCREASE OF FAMILY COMPLICATION OF SICK SINUS SYNDROME

A.A. Nikulina

Krasnoyarsk state medical academy

For the first time on clinical and genealogic material, increase of inherited complacation of sick sinus syndrome was revealed. The dynamics of decompensation of inherited sick sinus syndrome in families (Krasnoyarsk) was evaluated. The method of cardiography as non-invasive method of diagnostics was offered. On the basis of inheritance regularities of sick sinus syndrome, on dynamics of new cases of disease in families, on the feature of transfer of compensated sick sinus syndrome to non-compensated sick sinus syndrome, we can do well-founded prognosis of sick sinus syndrome rise in people with inherited predisposition to this disease. Consequently, we can do early revelation of sick sinus syndrome in relatives. Careful genealogical analysis will cooperate early diagnostics of disease, timely treatment prescription and will give opportunity for prophylaxis organisation in families.

Литература

1. Сыркин А. Л., Недоступ А. В., Маевская И. В. // Электроимпульсное лечение в клинике внутренних болезней. – М.: Медицина, 1970. – 214 с.
2. Шульман В.А. Синдром слабости синусового узла: автореф. дис... докт. мед. наук. – Красноярск, 1988. – С. 214-218.

3. Alpert M., Flaker G. Arrhythmias associated with sinus node dysfunction. Pathogenesis, recognition and management // JAMA. – 1983. – Vol. 250, N. 16. – P. 2160-2166.
4. Bacos J. M., Eagain J. T., Orgain E. S. Congenital familial nodal rhythm // Circulation. – 1960. – Vol. 22. – P. 887-895.
5. Bashour T. Classification of sinus node dysfunction // Am. Heart J. – 1985. – Vol. 6. – P. 1251-1256.
6. Beer J. et al. Maladie familiere du sinus a propos d'une observation.\\ J. Beer, B. Meithae, H. Ducam et al. // Coeur. – 1976. – Vol. 7, N. 2. – P. 233-245.
7. Benson D.W. Genetics of atrioventricular conduction disease in humans // Anat. Rec. A Discov. Mol. Cell. Evol. Biol. – 2004. – Vol. 280, №2. – P. 934-939.
8. Caralis G., Varghese P. Familial sinoatrial dysfunction. Increased vagal tone a possible etiology // Br. Heart J. – 1976. – Vol. 9. – P. 956-957.
9. 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.
10. Disertory M. et al. Familial endemic persistent atrial standstill in small mountain community: review of eight cases // Europ. Heart J. – 1988. – Vol. 4. – P. 354-361.
11. Ferrer M. The etiology and natural history of sinus node disorders // Arch. Int. Med. – 1982. – Vol. 142, N. 2. – P. 371-372.
12. Gambetta M. et al. Sick – sinus syndromes in a patients with P- R prolongation // Chest. – 1973. – Vol. 64. – P. 520.
13. 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.
14. Levine S. A. Observation on sinoauricular heart block // Arch. Med. Int. – 1916. – Vol. 17. – P. 153-175.
15. Livesley B., Caralis P. F., Oram S. Familial sinoatrial disorder // Brit. Heart. J. – 1972. – Vol. 34. – P. 668-670.

16. Lown B. Electrical conversion of cardiac arrhythmias // J. Chron. Dis. – 1965. – Vol. 18. – P. 899-904.
17. Mackintosh A. F., Chamberlain D. A. Sinus node disease affecting both parents and both children // Europ. J. Cardiol. – 1979. – Vol. 10, N. 2. – P. 117-122.
18. Nordenberg A., Varghese P. J., Nugent E. W. Spectrum of sinus node disfunction in two sblings // Amer. Heart J. – 1976. – Vol. 91, N. 4. – P. 507-512.
19. Rokseth R., Hatle L. Prospective study on the occurence and management of chronic sinoatrial disease with follow up // Brit. Heart J. – 1974. – Vol. 36. – P. 582-587.
20. Schulze-Bahr E., Neu A., Friederich P. et al. Pacemaker channel dysfunction in a patient with sinus node disease // J. Clin. Invest. – 2003. – Vol. 111. – P. 1537-1545.
21. Spellberg R. D. Familial sinus node disease // Chest. – 1971. – Vol. 60, N. 3. – P. 246-251.
22. Thery C., Cosselin B., Lekieffre J. et al. Pathology of sinoatrial node. Correlation with electrocardiographic findings in 11 patients // Amer. Heart J. – 1977. – Vol. 93, N. 6. – P. 735-740.