

Н.Н.Бурова, Л.В.Чирейкин, М.М.Медведев

ПОПУЛЯЦИОННО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ У БОЛЬНЫХ СИНДРОМОМ СЛАБОСТИ СИНУСОВОГО УЗЛА.

Институт кардиологии МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия.

У 110 больных СССУ на основе популяционно-генетического метода не установлено роли генетического фактора в семейном предрасположении и возможности аутосомно-доминантного типа наследования заболевания.

Genetic populational analysis performed in 110 patients with sick sinus syndrome failed to prove an existence of the genetic factor in family predisposition and possibility of autosomic dominant inheritance of this disease.

Ключевые слова: синдром слабости синусового узла, популяционно-генетический метод, наследственное предрасположение.

Key words: sick sinus syndrome, genetic populational method, hereditary predisposition.

В настоящее время роль генетического фактора в происхождении синдрома слабости синусового узла (СССУ) изучена недостаточно. В литературе описаны единичные случаи наследственного заболевания СССУ [1,2]. Имеются данные о генетически обусловленных склеродегенеративных изменениях проводящей системы сердца, которые лежат в основе СССУ [3]. Отдельными авторами предполагается возможность аутосомно-доминантного типа наследования заболевания [4,5]. В связи с недостаточной изученностью вопроса популяционно-генетический анализ проведен у больных, диагноз которых был верифицирован при обследовании и длительном наблюдении.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.

Популяционно-генетический анализ проведен у 110 больных СССУ. Диагноз был установлен на основании комплексного обследования в клинике института и длительного (до 6 лет) диспансерного наблюдения. В процессе обследования помимо тщательного сбора анамнеза, физического и лабораторного обследования, повторных стандартных ЭКГ, неоднократного Холтеровского мониторирования с применением медикаментозных проб с атропином, «медикаментозной денервацией», с АТФ, проведением по показаниям чреспищеводной электрокардиостимуляции.

На основании обследования установлено, что СССУ диагностирован на фоне ИБС у 95 больных, миокардитического кардиосклероза и миокардиодистрофий различного генеза - у 5, врожденных пороков сердца - у 1, ревматизма, порока сердца - у 2-х, гипертонической болезни II стадии - у 48. Ожирение II-III стадии было диагностировано у 32 человек. Среди обследованных было 48 мужчин и 62 женщины. Возраст пациентов колебался от 46 до 82 лет (средний возраст 62 года).

На основании сбора анамнеза, изучения медицинской документации, а в необходимых случаях клинического обследования кровных родственников больных построены генеалогические древа, на основании которых представилось возможным судить о наследственной предрасположенности больных СССУ и

сравнить такую предрасположенность при этом заболевании с аналогичными данными в других группах сердечно-сосудистых заболеваний.

На рис. 1 приведен пример генеалогического древа больного с СССУ, то есть представлен тот способ получения информации о роли наследственной предрасположенности к заболеваниям сердечно-сосудистой системы у каждого из обследованных больных, что позволило в дальнейшем получить сводные данные при использовании аналогичных методов сбора первичной информации и последующей обработке. Состав родственников обследованных больных СССУ представлен в табл. 1.

Одним из методов оценки наследственной предрасположенности к заболеваниям кардиологического

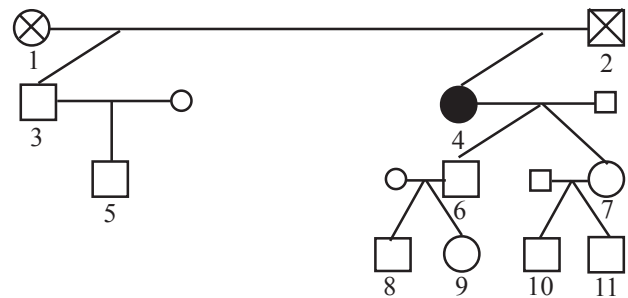


Рис. 1. Генеалогическое древо больной В., 1923 г.р., страдающей СССУ: 1 - мать больной, умерла в возрасте 78 лет от острого нарушения мозгового кровообращения; 2 - отец больной, умер в возрасте 84 лет от острого нарушения мозгового кровообращения; 3 - брат больной 1919 г.р., страдает гипертонической болезнью; 4 - больная, на которую составлено генеалогическое древо; 5 - сын брата, 1951 г.р., здоров; 6 - сын больной, 1953 г.р., здоров; 7 - дочь больной, 1946 г.р., страдает пароксизмальной мерцательной аритмией; 8 - внук больной, 1976 г.р., здоров; 9 - внучка больной, 1981 г.р., здорова; 10 - внук больной, 1965 г.р., здоров; 11 - внук больной, 1976 г.р., здоров.

Таблица 1.

Состав родственников больных СССУ.

Степень родства	Количество обследованных больных			Родственники, состояние здоровья которых известно		
	1	2	3	1	2	3
Отец	48	62	110	40	60	100
Мать	48	62	110	42	60	102
Брат	52	66	118	42	59	101
Сестра	78	52	130	64	46	110
Сын	32	52	84	31	48	79
Дочь	45	35	80	44	33	77
Племянник	60	61	121	44	55	99
Племянница	60	56	116	53	53	106
Внук	24	34	58	24	33	57
Внучка	36	43	79	35	42	77

Примечание: 1 - родственники по "мужской" линии, 2 - по "женской" линии, 3 - всего.

профиля было изучение частот заболеваний у различных поколений родственников больных СССУ (табл. 2). В 1 группу внесены родители пробандов (в среднем возрасте 66 ± 37 лет), где наиболее часто встречались такие сердечно-сосудистые заболевания, как ИБС (0,358), острое нарушение мозгового кровообращения - ОНМК (0,365), артериальная гипертензия - ГБ (0,197).

Большая часть отцов (0,972) и матерей (0,982) умерли. Наиболее частой причиной смерти отцов явились острый инфаркт миокарда (ИМ) (0,175) и ОНМК (0,130). Причиной смерти матерей наиболее часто было ОНМК (0,235).

При анализе суммарных данных о заболеваемости братьев и сестер (2 группа), средний возраст которых составил (62 ± 48 года), отмечалась та же предрасположенность к сердечно-сосудистым заболеваниям, что и у родителей пробандов. Наиболее часто регистрировались такие заболевания, как ИБС (0,337), ГБ (0,346), ОНМК (0,110). Обращает внимание, что хотя артериальная гипертензия значительно чаще встречалась у братьев и сестер, чем у родителей больных СССУ (0,346 и 0,197 соответственно), частота развития ОНМК имела обратную зависимость (0,110 и 0,365).

При оценке летальности в группе sibсов (на момент обследования умерли 30% братьев и сестер), отмечено, что наиболее частой причиной смерти явилось ОНМК. При изучении 3 и 4 групп родственников больных СССУ (3 - дети, 4 - внуки) установлено, что случаи сердечно-сосудистых заболеваний были редки. Возможно, это объясняется возрастом обследованных (средний возраст детей 41 ± 22 года, и внуков - 13 ± 10 лет).

Представленный способ обработки популяционно-ге-

нетического анализа позволяет оценивать заболеваемость сердечно-сосудистой системы в разных поколениях родственников больных СССУ, но в то же время он не позволяет судить о заболеваемости в группах в зависимости от пола и предполагать возможный путь наследственной предрасположенности.

С этой целью был использован другой метод обработки данных популяционно-генетического анализа (табл 3), где учтена частота заболевания не только в каждой группе родственников (отец, мать, брат и т.д.), но и представлены частоты заболеваний по «женской» и «мужской» линиям.

Наиболее часто из сердечно-сосудистых заболеваний среди родственников больных СССУ отмеча-

лась ИБС, которой страдали 22 отца (0,220) и 14 матерей (0,137), 11 братьев (0,109) и 24 сестры (0,218). Заболевание чаще встречалось по «мужской» линии у отцов (0,350), матерей (0,195) и сестер (0,266), а по «женской» линии отмечалось примерно с одинаковой частотой у матерей и братьев (0,100 и 0,119 соответственно), отцов и сестер (0,133 и 0,152).

Несмотря на высокую частоту ИБС среди родственников, ИМ со значительной частотой развился лишь у отцов по «мужской» линии (0,175). Среди остальных групп родственников ИМ отмечался лишь в единичных случаях. Внезапные смерти (ВС) также были не характерны для обследованных. ВС регистрировалась в единичных случаях среди отцов, матерей, братьев и сестер.

Обращает на себя внимание высокая заболеваемость ГБ практически среди всех групп родственников по «женской» линии. Так, частота ГБ у отцов была 0,117, у матерей - 0,150, у братьев - 0,153, сестер - 0,196, сыновей - 0,114). Кроме того, каждый третий брат по «мужской» линии так же страдал ГБ (0,333). Наличие ОНМК в анамнезе чаще отмечалось по «женской» линии (у отцов - 0,1506 матерей - 0,3336 и сестер - 0,151).

Высокой частоты таких заболеваний, как ревматизм, врожденные пороки сердца, гипертрофическая кардиомиопатия не наблюдалось ни в одной из групп родственников больных СССУ. Нарушения ритма встре-

Таблица 2.

Частота заболеваний сердечно-сосудистой системы у родственников больных СССУ.

Категория родства	Форма заболевания								
	ИБС	ОИМ	ВКС	ГБ	ОНМК	ВПС	Ревматизм	НПС	СССУ
Родители	0,358	0,089	0,022	0,197	0,365	0,02	0,019	0,069	0,019
Сибсы	0,337	0,055	0,037	0,346	0,110	-	-	0,085	-
Дети	0,025	-	-	0,090	-	-	0,052	0,078	-
Внуки	-	-	-	-	-	-	-	0,035	-

Таблица 3.

Частота заболеваний сердечно-сосудистой системы, выявленных в семьях родственников в группе больных СССУ по данным семейного анамнеза.

Форма заболевания	Частота заболеваний среди родственников										
		Р м	Р ж	Ф м	Ф ж	Ф! м	Ф! ж	Ф" м	Ф" ж	Р м	Р ж
ИБС	а	0,350	0,195	0,095	0,266	0,065					
	б	0,133	0,100	0,119	0,152						
	а+б	0,220	0,137	0,109	0,218	0,025					
	в	0,780	0,863	0,891	0,782	0,975	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
	г	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
ОИМ	а	0,175	0,048		0,031						
	б			0,033	0,044						
	а+б	0,070	0,019	0,019	0,036						
	в	0,930	0,980	0,980	0,964	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
	г	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
ВКС	а	0,05	0,048	0,048							
	б	0,017			0,043						
	а+б	0,03	0,019	0,019	0,018						
	в	0,97	0,980	0,980	0,982	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
	г	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
ГБ	а		0,095	0,333	0,063						
	б	0,117	0,150	0,153	0,196	0,065	0,114				
	а+б	0,07	0,127	0,228	0,118	0,025	0,065				
	в	0,93	0,873	0,772	0,882	0,975	0,935	1,0	1,0	1,0	1,0
	г	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
ОНМК	а	0,100	0,095		0,047						
	б	0,150	0,333	0,034	0,151						
	а+б	0,130	0,235	0,019	0,091						
	в	0,870	0,765	0,980	0,909	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
	г	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
ВПС	а										
	б	0,033									
	а+б	0,020									
	в	0,980	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
	г	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Ревматизм	а						0,091				
	б		0,033								
	а+б		0,019				0,052				
	в	1,0	0,980	1,0	1,0	1,0	0,948	1,0	1,0	1,0	1,0
	г	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
НРС	а		0,095	0,048	0,031						
	б		0,050	0,034	0,065		0,182				
	а+б		0,069	0,039	0,046		0,078				
	в	1,0	0,931	0,960	0,955	1,0	0,922	1,0	1,0	1,0	1,0
	г	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
СССУ	а		0,048								
	б										
	а+б		0,019								
	в	1,0	0,981	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
	г	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Прочие заболевания сердечно-сосудистой системы	а					0,129					
	б				0,063	0,021					
	а+б				0,027	0,063					
	в	1,0	1,0	1,0	0,973	0,937	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
	г	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Злокачественные новообразования	а	0,222	0,190	0,048	0,109					0,083	
	б	0,183	0,083	0,102							
	а+б	0,200	0,127	0,079	0,064					0,036	
	в	0,80	0,873	0,921	0,936	1,0	1,0	1,0	1,0	0,965	1,0
	г	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0

Примечание: Р м - отец, Р ж - мать, Ф м - брат, Ф ж - сестра, Ф! м - сын, Ф! ж - дочь, Р м - внук, Р ж - внучка, Ф" м - племянник, Ф" ж - племянница, а - больные по "мужской" линии, б - больные по "женской" линии, (а+б) - частота больных среди родственников (по "мужской" и "женской" линиям), в - частота здоровых лиц, г - частота лиц, состояние здоровья которых известно.

чались примерно с одинаковой частотой среди матерей, братьев, сестер и по «мужской», и по «женской» линиям, у внуков - по «женской» линии.

Обращает внимание значительная частота нарушений ритма сердца (в основном пароксизмов мерцательной аритмии и желудочковой экстрасистолии) у дочерей по «женской» линии (0,182). Указания на выраженную брадикардию, эпизоды расстройства сознания (то есть клиническую картину, близкую к СССУ) были только у двух матерей по «мужской» линии (0,048).

Среди прочих заболеваний, которые часто регистрировались у родственников больных СССУ, были злокачественные новообразования различной локализации, которые выявлялись со следующими частотами: по «мужской» линии: у отцов - 0,225, матерей - 0,190, сестер - 0,109; по «женской» линии: у отцов - 0,183, у братьев - 0,102. Более наглядно частота различных заболеваний сердечно-сосудистой системы может быть представлена при другой группировке - табл. 4.

Для сравнения популяционно-генетических данных больных СССУ изучены генеалогические древа у 119 больных гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП), 121 больного с другими заболеваниями сердечно-сосудистой системы (дилатационная кардиомиопатия - ДКМП, диффузный миокардит - ДМ, аневризма сердца -АС, экссудативный перикардит-ЭП) - табл. 5.

При оценке частот заболеваний в названных группах обращает внимание практически одинаковая частота ГБ среди родственников всех групп, в то же время, частота ОНМК была значительно выше у родственников больных СССУ и (ДКМП + ДМ+АС + ЭП), чем у родственни-

Таблица 4.

Частота заболеваний сердечно-сосудистой системы у родственников больных СССУ

Категория родства	Форма заболевания								
	ИБС	ОИМ	ГБ	ОНМК	ВКС	ВПС	Ревматизм	НРС	
Отец	а	0,350	0,175	-	0,100	0,050	-	-	-
	б	0,134	-	0,117	0,150	0,017	0,033	-	-
Мать	а	0,195	0,048	0,095	0,095	0,048	-	-	0,095
	б	0,100	-	0,150	0,333	-	-	0,033	0,050
Брат	а	0,095	-	0,333	-	0,048	-	-	0,048
	б	0,119	0,033	0,153	0,034	-	-	-	0,034
Сестра	а	0,266	0,031	0,063	0,047	-	-	-	0,031
	б	0,152	0,044	0,196	0,151	0,043	-	-	0,065
Сын	а	0,065	-	-	-	-	-	-	-
	б	-	-	0,065	-	-	-	-	-
Дочь	а	-	-	-	-	-	-	0,091	-
	б	-	-	0,114	-	-	-	-	0,182

Примечание: а - больные по "мужской" линии, б - больные по "женской" линии.

ков больных ГКМП.

Несмотря на высокую частоту ИБС среди родственников 1 и 3 групп ВС регистрировалась почти в 6 раз чаще у родственников больных ГКМП по сравнению с названными группами. Такие заболевания, как врожденные пороки сердца, ревматизм у родственников больных СССУ встречались значительно реже, чем в группе родственников больных ГКМП, а врожденная аномалия проводящих путей сердца и гипертрофическая кардиомиопатия отсутствовали.

При популяционно-генетическом анализе больных с ГКМП выявлено 9 случаев, где заболевание имело отчетливый семейный характер, чего не удалось выявить ни в одном случае у

больных СССУ. В целом, проведенный популяционно-генетический анализ у больных СССУ не позволяет предполагать наследственный характер этой патологии.

Учитывая высокую частоту среди родственников больных СССУ ИБС, ГБ, ОНМК, вероятно, можно говорить о предрасположенности к сосудистым заболеваниям, на фоне которых с возрастом развивается СССУ. Кроме того наличие «связи» между указанными выше заболеваниями и СССУ может объясняться широким их распространением среди популяции.

Таблица 5.

Частота различных форм сердечно-сосудистых заболеваний среди родственников больных СССУ, ГКМП и другими заболеваниями сердца (ДКМП, ДМ, АС, ЭП).

Форма заболевания ССС	Частота заболевания у родственников		
	СССУ	ГКМП	ДКМП, ДМ, АС, ЭП
ГКМП	-	0,084	-
ИБС	0,160	0,039	0,103
ГБ	0,069	0,068	0,068
ОНМК	0,052	0,005	0,048
ВПС	0,004	0,034	-
Ревматизм	0,007	0,024	0,014
ВКС	0,009	0,059	0,011
Врожденная аномалия проводящих путей сердца	-	0,029	-
СССУ	0,002	-	-
Прочие заболевания ССС	0,009	0,117	0,026
Всего заболеваний ССС	0,312	0,395	0,211

ЛИТЕРАТУРА

1. Шульман В.А., Никулина С.Ю., Пузырев В.И. Некоторые этиологические аспекты синдрома слабости синусового узла. Тер. Архив, 1993, № 12, С. 38-42.
2. Buracs M., Herizkowits S., Shapiro J., Roguin N. Familial combined sinus node and atrioventricular conduction dysfunction. Int. J. Cardiol. 1987, v. 15, № 2, P. 231-239.
3. Caralis G., Verghese P. Familial sinoatrial dysfunction. Increased vagal tone a possible etiology. Brit. Heart J., 1976, v. 38, №9, P. 956-957.
4. Kalos A., Kitsov E., Stauroponlov A. et al. Familial sick sinus syndrom: clinical electrophysiology, tachyarrhythmias and difibrillators: 4 th Eur. Sympos. Cardiol. Pacing, Stockholm, 1989, p. 40.
5. Kirima J., Mizutani T., Kamisui H. Familial heart block and sick sinus syndrome of adult onset: report of two families and review literature. Jap. Heart J., 1979, V. 20, № 4, P. 442-458.
6. Nosedá J., Reiner M., Rothlin H. Familiare bradykarde Rhythmus storengen: eine familie mit kranker sinus und atrioventricularem block. Schweiz med. Wsohr., 1979, Bd. 109, № 213, 870-873.

ПОПУЛЯЦИОННО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ У БОЛЬНЫХ СИНДРОМОМ СЛАБОСТИ СИНУСОВОГО УЗЛА.

Н.Н.Бурова, Л.В.Чирейкин, М.М.Медведев

Проведен популяционно-генетический анализ 110 больных с верифицированным синдромом слабости синусового узла. Популяционный анализ осуществлялся на основании сбора анамнеза, изучения медицинской документации, а в необходимых случаях клинического обследования кровных родственников больных, построения генеалогические древ, которые представили возможность судить о наследственной предрасположенности больных СССУ и сравнить такую предрасположенность при этом заболевании с аналогичными данными в других группах сердечно-сосудистых болезней (ГКМП, ДКМП, пороки сердца и другие). Проведенный анализ не позволил установить семейную наследственную предрасположенность у больных с синдромом слабости синусового узла.

GENETIC POPULATIONAL ANALYSIS IN PATIENTS WITH SICK SINUS SYNDROME

N.N.Burova, L.V.Chireikin, M.M.Medvedev

The genetic populational analysis was performed in 110 patients with documented sick sinus syndrome. The populational study was based on the history data, medical records, and, if necessary, clinical examination of the patient's relatives, as well as genealogical chart construction which would provide an opportunity to describe the hereditary predisposition of the patients to the sick sinus syndrome. This would also provide a tool to compare this predisposition with the data collected in the other cardiovascular pathology patient groups (hypertrophic cardiomyopathy, dilated cardiomyopathy, heart defects, etc.). The results failed to reveal any family hereditary predisposition in patients with sick sinus syndrome.



**ЭЛЕСТИМ
-КАРДИО**
НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ ФИРМА

Закрытое акционерное общество
"Научно-производственная фирма "ЭЛЕСТИМ-КАРДИО"

117342, г. Москва, ул. Введенского, 8.
✉ 117342, а/я 42, Москва, Россия.
☎ (095) 333-0176, Факс (095) 333-8478
E-mail info@elestim.ru <http://www.elestim.ru>

Научно-производственная фирма «**ЭЛЕСТИМ-КАРДИО**» является разработчиком, производителем и поставщиком имплантируемых электрокардиостимуляторов.

Фирма создана на базе научно-технического и интеллектуального потенциала Конструкторского Бюро точного машиностроения им. А.Э.Нудельмана, имеющего **35-летний** опыт работы по созданию ЭКС. На ежегодном общегородском конкурсе малых предприятий «Московский предприниматель-98» «**ЭЛЕСТИМ-КАРДИО**» вошла в **десятку** лучших фирм города.

На сегодняшний день «**ЭЛЕСТИМ-КАРДИО**» является разработчиком и производителем следующих имплантируемых мультипрограммируемых электрокардиостимуляторов:

- ◆ ЭКС-511 - VVI, кон. 5,2 мм, монополярный;
- ◆ ЭКС-530 - SSI, кон. IS-1, моно/ биполярный;
- ◆ ЭКС-444 - DDD, кон. 5.2 мм, монополярный;
- ◆ ЭКС-445 - VVI+S, кон. 5.2 мм, монополярный для кардиомиопластики.

Основная модель ЭКС, выпускаемая фирмой, - ЭКС 511 (разработка 1997г.) – имеет **четырёхлетний срок гарантии**. В 1998 г. на отечественном рынке было реализовано **более четырех тысяч** ЭКС-511, около **тысячи** из которых закуплено Министерством Здравоохранения РФ. В сравнении с зарубежными аналогами стимуляторы производства «**ЭЛЕСТИМ-КАРДИО**» стоят в **2-3 раза** дешевле.

Мы хорошо понимаем, что качество и надежность наших изделий – это не только престиж фирмы, но и жизни тысяч больных. Поэтому особое внимание уделяется тщательному поэтапному **контролю качества** в процессе производства и проведению технических и медицинских испытаний в независимых организациях.

Сохраняя лучшие традиции и передовые технологии оборонной отрасли, тесно сотрудничая с врачами, фирма ведет широкомасштабные работы по созданию **нового поколения** ЭКС с диалоговой телеметрией состояния. Для программирования вновь разрабатываемых ЭКС создается универсальный программатор с радиоканалом ПРОГРЭКС – 040, пригодный также для программирования всех типов ЭКС, выпускаемых в настоящее время.

Завершаются работы над семейством **электродов** для имплантируемых ЭКС.

НПФ «**ЭЛЕСТИМ-КАРДИО**» является поставщиком электрокардиостимуляторов для ведущих российских кардиоцентров и клиник, таких как:

- ◆ ЦКБ Мед. центра управления делами президента РФ;
- ◆ НИИТ и ИО (г. Москва);
- ◆ Московский городской центр электрокардиостимуляции (г. Москва);
- ◆ ОКБ №1 г. Екатеринбург;
- ◆ Первая Градская клиническая больница им. Н.Л.Пятницкого (г. Нижний Новгород);
- ◆ ККБ г. Владивосток.

Нашими партнерами являются более **100 клиник** во всех регионах России и странах СНГ.

Многoletний опыт сотрудников, надежность и качество выпускаемой медицинской техники, комплектность поставок, инженерное обеспечение и сервисное обслуживание поставляемой продукции – все это характеризует «**ЭЛЕСТИМ-КАРДИО**» как **надежного партнера врача** в области кардиохирургии.