

616.1
С32

В.А. Шульман, С.Ю. Никулина,
Г.В. Матюшин, Д.А. Кужель

СЕРДЕЧНАЯ АРИТМИЯ ГЕНЕАЛОГИЯ И ГЕНЕТИКА

**ВЫСШЕЕ
ОБРАЗОВАНИЕ**



616.1
СЗ2

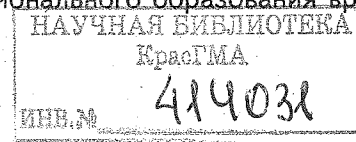
Серия «Высшее образование»

В. А. Шульман
С. Ю. Никулина
Г. В. Матюшин
Д. А. Кужель

СЕРДЕЧНАЯ АРИТМИЯ. ГЕНЕАЛОГИЯ И ГЕНЕТИКА

Учебное пособие

Рекомендовано Учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России в качестве учебного пособия для студентов и для системы послевузовского профессионального образования врачей



Ростов-на-Дону
Феникс
Красноярск
Издательские проекты
2006

ВОЗВРАТИТЕ КНИГУ НЕ ПОЗЖЕ
обозначенного здесь срока

2/8

УДК 614.253.52:616.1(075.8)
ББК 54.101я73
КТК 3500
С 32

Шульман В.А., Никулина С.Ю., Матюшин Г.В.,
Кужель Д.А.

С 32 Сердечная аритмия. Генеалогия и генетика: Учебное пособие / В.А. Шульман, С.Ю. Никулина, Г.В. Матюшин, Д.А. Кужель. — Ростов н/Д.: Феникс; Красноярск: Издательские проекты, 2006. — 144 с. — (Высшее образование).

ISBN 5-222-08884-7

Последние десятилетия ознаменовались большими успехами в диагностике и лечении сердечных аритмий.

На фоне впечатляющих достижений немедикаментозной терапии аритмий наблюдается очевидный кризис в области фармакотерапии и фармакологической профилактики нарушений сердечного ритма. Все это делает актуальным дальнейшее изучение этиологии и патогенеза аритмий, исследование молекулярных основ нарушений сердечного ритма.

Учебное пособие рекомендуется для студентов медицинских вузов и специалистов.

ISBN 5-222-08884-7

УДК 614.253.52:616.1(075.8)
ББК 54.101я73

- © Шульман В.А., Никулина С.Ю., Матюшин Г.В., Кужель Д.А., 2006
- © Оформление: изд-во «Феникс», 2006
- © Оформление: ООО «Издательские проекты», 2006

ВВЕДЕНИЕ

Последние десятилетия ознаменовались большими успехами в диагностике и лечении сердечных аритмий. Тем не менее, сердечные аритмии остаются важнейшей медицинской и социальной проблемой. Только в США внезапная аритмическая смерть достигает ежегодно более 400000 человек. В менее развитых странах эта проблема является еще более угрожающей.

На фоне впечатляющих достижений немедикаментозной терапии аритмий наблюдается очевидный кризис в области фармакотерапии и фармакологической профилактики нарушений сердечного ритма. Классические исследования CAST-I и CAST-II показали, что опасный аритмогенный эффект антиаритмических препаратов зачастую превышает их антиаритмический эффект. Все это делает актуальным дальнейшее изучение этиологии и патогенеза аритмий, исследование молекулярных основ нарушений сердечного ритма, возможностей на основе полученных знаний более целенаправленной, «точной» терапии.

Сердечные аритмии можно разделить на 2 большие группы: первичные и вторичные. Вторичные аритмии являются проявлением или осложнением различных кардиальных и некардиальных заболеваний и, прежде всего, таких распространенных мультифакториальных заболеваний, как ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия.

К первичным аритмиям относятся такие аритмии, которые не связаны с какими-либо заболеваниями. В происхождении по крайней мере части из них отчетливо прослеживается наследственный компонент.

Среди первичных аритмий необходимо выделить прежде всего так называемые моногенные аритмии. Это аритмии, этиология которых четко установлена и определяется мутацией в одном из генов. К таким аритмиям относятся синдромы удлиненного и короткого интервалов QT, синдромы Бругада, полиморфной катехоламинэргической тахикардии, аритмогенной дисплазии правого желудочка. К моногенным аритмиям можно отнести также наследственные формы синдрома WPW. Все эти заболевания наследуются по менделевскому типу. За последние 2 десятилетия достигнут огромный прогресс в их изучении. Но встречаются они относительно редко (от 1 на 10000 до 1 на 200000 населения).

Наряду с моногенными аритмиями имеется большое количество первичных аритмий (фибрилляция предсердий, синдром слабости синусового узла, атрио-вентрикулярные и внутрижелудочковые блокады и др.), которые также не связаны с какими-либо определенными заболеваниями и имеют явную наследственную предрасположенность. Но генеалогия и генетика этих заболеваний исследованы в меньшей степени, хотя и интенсивно изучаются в последнее время, в том числе и в нашей клинике. Учитывая гораздо большую распространенность этих аритмий в сравнении с указанными моногенными аритмиями, актуальность данных исследований не вызывает сомнения.

Необходимость данного учебно-методического пособия, с нашей точки зрения, обусловлена тем, что, несмотря на впечатляющие достижения и большой интерес к проблеме генеалогии и генетики сердечных аритмий, в России до настоящего времени не публиковались работы, в которых были бы обобщены данные этих исследований и достижений. По

некоторым синдромам, например, по синдрому короткого QT, публикации в российской литературе отсутствуют.

В данной монографии представлены не только современные литературные данные по генеалогии и генетике сердечных аритмий, но и данные, полученные за последнее десятилетие в нашей клинике. Эти исследования проводились нами в сотрудничестве с Томским НИИ медицинской генетики (директор — академик РАМН В.П. Пузырев) и Новосибирским НИИ терапии (директор — член-корреспондент РАМН М.И. Воевода). Пользуясь случаем, мы хотели бы выразить искреннюю признательность этим коллективам за сотрудничество.

1. КАНАЛОПАТИИ (электрические болезни сердца)

В последние годы была выделена группа наследственных аритмий, в основе которых лежат мутации в генах белков ионных каналов сердца. Результатом этих мутаций является нарушение функции соответствующих ионных каналов и связанное с этим изменение продолжительности и конфигурации потенциала действия миоцитов. Клиническими проявлениями этих заболеваний являются специфические изменения на ЭКГ и возникновение тяжелых жизнеугрожаемых сердечных аритмий с высокой частотой внезапной смерти. Характерной особенностью этих заболеваний является отсутствие структурных изменений в миокарде. Поэтому они получили название каналопатий или электрических болезней сердца. К этим заболеваниям в настоящее время относят синдромы удлиненного и короткого интервала QT, синдром Бругада, синдром полиморфной катехоламинэргической желудочковой тахикардии. В настоящей главе дана клиническая и генетическая характеристика этих заболеваний. Как будет

указано ниже, отдельные случаи первичных ФП, CCCУ, АВВ также можно было бы отнести к каналопатиям. Но для удобства изложения эти случаи описаны в соответствующих разделах монографии.

1.1. СИНДРОМ УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT

Синдром удлиненного интервала QT (LQTS) характеризуется наличием удлиненного интервала QT (корригированный QT > 460 мс), синкопальных атак и случаев внезапной смерти вследствие развития полиморфной желудочковой тахикардии (torsado de pointes) и фибрилляции желудочков.

Передающийся по аутосомно-рецессивному типу синдром удлиненного QT, сочетающийся с глухотой, носит название впервые описавших его в 1957 году А. Jervell, F. Lange—Nilsen. Эти авторы наблюдали 4 однокровных детей, страдающих синкопальными атаками, глухотой и имеющих удлинение интервала QT на ЭКГ. Трое из них внезапно погибли в возрасте 4, 5 и 9 лет [123].

Аутосомно-доминантный тип наследования свойственен синдрому удлиненного QT без сопутствующего нарушения слуха, впервые обнаруженного у членов 2 семейств С. Romano и соавт. [206] и О. Ward [252] в 1963 и 1964 годах соответственно.

Синдром Романо-Уорда. За развитие заболевания ответственны 7 генов. Соответственно патологии в определенных генах выделяют генетические варианты синдрома удлиненного интервала QT. Генетический вариант LQT1 соответствует патологии гена *KvLQT1*, вариант LQT2 — патологии гена *KCNH2*, вариант LQT3 соответствует патологии гена *SCN5A*, вариант LQT4 — патологии гена *Ank B*, вариант

LQT5 соответствует патологии гена *KCNE1*, вариант LQT6 детерминирован геном *KCNE2*, вариант LQT7 соответствует патологии гена *KCNJ2*.

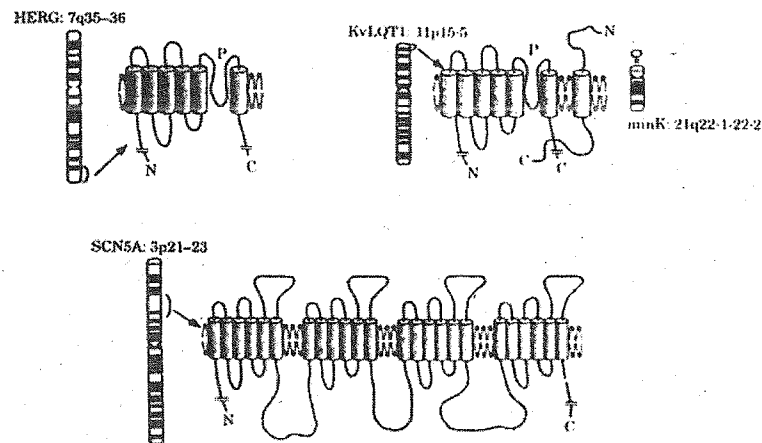


Рис. 1.1.1. Хромосомные позиции различных генетических вариантов синдрома удлиненного интервала QT [190]

Более 50% всех случаев синдрома удлиненного интервала QT связаны с мутациями в гене *KCNQ1* (генетический вариант LQT1). Развитие около 40% случаев синдрома удлиненного интервала QT определяется мутациями в гене *KCNH2* (генетический вариант LQT2) [50, 108]. В 5% случаев рассматриваемый синдром обусловлен мутациями — в гене *SCN5A* (генетический вариант LQT3), за 1% синдрома удлиненного интервала QT ответственны мутации в генах *KCNE-1* (генетический вариант LQT5) и *KCNE-2* (генетический вариант LQT6). Однако имеются семьи, в которых эта патология не связана с наличием указанных выше генов, т.е. имеются и другие гены, ответственные за данное заболевание. Кроме того, клиническая гетерогенность синдрома удлиненного интервала QT, обнаруживаемая даже в генетически

идентичных вариантах заболевания, предполагает существование еще не открытых генов — модификаторов с вариабельной экспрессией, за счет которых и достигается непостоянство фенотипических проявлений. И поэтому более правильно предполагать, что синдром удлиненного интервала QT — это группа сходных по фенотипическим проявлениям генотипически обусловленных болезней, связанных с патологией ионных каналов.

Каждый из этих генов (табл. 1.1.1.) кодирует определенный протеин ионного канала. Уровень калиевых и противоположных натриевых токов определяет продолжительность фазы реполяризации сердечного потенциала действия.

Мутации в генах калиевых каналов приводят к снижению калиевой проницаемости каналов, что в свою очередь способствует удлинению фазы реполяризации. В частности ген KCNQ1 (локализация 11p15.5) и ген KCNH2 (локализация 7q35-36) кодируют а-субъединицы калиевых каналов (IKr и IKs), определяющих быстрый компонент выходящего калиевого тока с задержанным выпрямлением (IKr). Ген KCNE1 (Min K) — локализация 21q22.-22 и ген KCNE2 (MiRP1) — локализация 21q22.1-22 кодируют b-субъединицы калиевых каналов (IKr и IKs). Ген KCNJ2 (локализация 17q23) кодирует белок калиевого канала Kir 2.1. Мутации в этом гене также вызывают снижение выпрямляющего калиевого тока. Это вызывает удлинение конечной фазы сердечного потенциала действия, что, особенно в условиях сниженного внеклеточного уровня K, приводит к развитию поздней постдеполяризации и спонтанным аритмиям.

Ген SCN5A (локализация 3p21-24) кодирует а-субъединицу натриевого канала, формирующего быстрый натриевый ток. Мутации в каналах SCN5A вызывают «приобретение» функции. Эти мутации создают персистирующий поздний натриевый ток, который отсутствует в физиологических ус-

ловнях. Это приводит к увеличению продолжительности фазы реполяризации.

При LQT4 обнаружена мутация в гене AnkB, кодирующего белок ankirin B. Функция этого белка связана с работой натриевого насоса и кальциево-натриевого обмена. Но это единственный из представленных в таблице 1.1.1. белков, не являющийся непосредственно субъединицей ионного канала.

Таблица 1.1.1.

Генетические варианты синдрома удлиненного интервала QT
(Romano-Ward)

Варианты LQT	Ген	Локализация	Кодируемый белок	Ионный канал
LQT1	KCNQ1	11p15.5	KvLQT1	а-субъединица калиевого канала (I(Ks))
LQT2	KCNH2	7q35-36	HERG	а-субъединица калиевого канала (I(Kr))
LQT3	SCN5A	3p21-24		а-субъединица натриевого канала I(Na)
LQT4	AnkB	4q25-27	Ankirin B	—
LQT5	KCNE1	21q22.1-22	Mink	b-субъединица калиевого канала (I(Ks))
LQT6	KCNE2	21q22.1-22	MiRP1	b-субъединица калиевого канала (I(Kr))
LQT7	KCNJ2	17q23	Kir2.1	Калиевый канал I (K1)

Заклязьминская Е.В и соавт. [5] идентифицировали новую миссенс-мутацию в гене KCNH2 у двух пациенток (мать и дочь), приводящую к замене лейцина на метионин в S5 пороговой области калиевого канала.

Синдром Джервела—Ланге—Нильсена (аутосомно-рецессивный вариант синдрома удлиненного интервала QT) возникает у лиц с наследственной аномалией KCNQ1 или KCNE1 аллелей у обоих родителей и характеризуется особенно существенным удлинением интервала QT.

По данным электрокардиографического скрининга идиопатические формы удлиненного интервала QT встречаются с частотой 1:300000 новорожденных [130]. Синдром Романо—Уорда встречается в 15 раз чаще, чем синдром Джервела—Ланге—Нильсена. Однако последний наблюдается у 0,8% детей с врожденной глухотой [23]. К концу 90-х годов в мире насчитывалось 865 больных с синдромами удлиненного интервала QT [169]. Пожалуй, наибольшее количество описано М. Школьниковой [23], наблюдения которой включают 148 семей с первичным синдромом удлиненного интервала QT. Кстати, только у 4 из них наблюдался синдром Джервела—Ланге—Нильсена. Международный регистр по синдрому удлиненного интервала QT (International LQTS registry) включает 328 семей с первичным синдромом удлиненного QT. 147 пациентов из этих семей умерли внезапно (большая часть в возрасте до 20 лет).

Обмороки и синкопальные состояния более чем у половины больных связаны с эмоциональным напряжением, у 45% — с физическими усилиями. В частности, по данным М. Школьниковой, в 37% случаев внезапная смерть наступала во время плавания. Стандартный и наиболее результативный метод лечения — назначение β -адреноблокаторов при отказе от всех препаратов, способных удлинять интервал QT, а также при ограничении физических нагрузок. Смертность среди нелеченых больных с рассматриваемым синдромом

составляет 10% в год, при назначении β -адреноблокаторов она снижается до 2% [220]. Большинство больных, не реагирующих на β -адреноблокаторы, нуждаются в хирургической операции: левосторонней шейно-грудной симпатэктомии. Имеются сообщения об успешном применении ЭКС у больных с врожденными формами синдрома удлиненного QT [2]. При недостаточной эффективности рассматриваемой терапии прибегают к имплантации автоматического кардиовертера-дефибриллятора (АКД).

Даже при наличии клинических критериев заболевания генетическое тестирование пациентов с синдромом удлиненного интервала QT будет целесообразно для определения стратегии ведения пациентов с различными вариантами мутаций. Так, например, третий вариант синдрома удлиненного интервала QT (LQT3) является наиболее злокачественным и хуже всего поддается лечению β -адреноблокаторами [214, 215]. При этом синдроме целесообразно добавить мексилетин. При первом и втором вариантах синдрома удлиненного интервала QT отмечается более высокая частота обмороков, однако летальность ниже, а β -блокаторы дают выраженный защитный эффект, особенно при первом варианте [169, 214]. При рецессивном варианте синдрома удлиненного интервала QT симптомы появляются раньше, а прогноз хуже, чем при аутосомно-доминантной форме Романо-Уорда [11]. Наличие синдактилии, очевидно, отражает иной генетический вариант синдрома удлиненного интервала QT и является неблагоприятным прогностическим признаком [155].

В последние годы выявили так называемые генетические «триггеры» сердечных осложнений [214]. Их идентификация помогает выявить поведенческие провоцирующие факторы данной патологии. У больных с LQT1 высок риск осложнений при физической нагрузке, особенно плавании. Для пациентов с LQT2 таким фактором является резкий звуковой раздражитель [215, 250].

Таким образом, генетическое тестирование этих пациентов представляется чрезвычайно важным мероприятием. Особенно ценным генетическое тестирование, направленное на диагностику синдрома удлиненного интервала QT, будет у асимптоматичных родственников пациентов с этим синдромом.

1.2. СИНДРОМ КОРОТКОГО ИНТЕРВАЛА QT

В 2000 году появилось первое сообщение об идиопатическом семейном синдроме, который был назван синдромом короткого QT — short QT syndrome [118]. Помимо укорочения интервала QT до 280-300 мс, у пациентов с этим синдромом наблюдались желудочковые аритмии, вплоть до фибрилляции желудочков и внезапной смерти и пароксизмы фибрилляции предсердий. Этот синдром был выявлен авторами у 3 членов одной семьи. Структурные изменения в миокарде у всех членов семьи с указанным синдромом отсутствовали.

В 2003 году F. Gaita et al. описали 6 членов из 2 семей с рассматриваемым синдромом и схожими клиническими проявлениями [105]. В 2004 году этими же авторами описаны уже 3 семьи с этим синдромом [106]. Возраст описанных больных находился в пределах от 1 до 51 года. При электрофизиологическом исследовании у этих больных было выявлено гетерогенное укорочение эффективного рефрактерного периода как предсердий, так и желудочков, и повышение уязвимости в отношении возникновения желудочковых и предсердных аритмий.

R. Brugada et al. в 2004 году провели генетический анализ в 2 семьях, среди членов которых были больные с синдромом короткого QT [67]. Выявлены 2 различные мутации в гене KCNH2, кодирующего один из белков калиевых каналов

(HERG, канал I_{Kr}). Эти мутации вызывают ускорение калиевого тока внутрь клетки в период реполяризации. Следствием этого является укорочение потенциала действия и рефрактерного периода предсердий и желудочков сердца и уменьшение сродства (аффинности) к блокаторам калиевых каналов.

В том же году C. Bellocq et al. обнаружили у 70-летнего больного с описываемым синдромом мутацию в гене KCNQ1, кодирующего белок другого калиевого канала (белок KvLQT1, канал I(Ks) [45]. Эта мутация также вызывала ускорение калиевого тока в миоцитах сердца. Уже в 2005 году S. Priori с соавторами описали мутацию в гене KCNJ2, кодирующего белок Kir 2.1 калиевого канала J(Ki), у членов 1 семьи с наследственным синдромом короткого QT [194].

Таким образом, выделены 3 генотипа синдрома короткого QT: 1. SQT1 — мутация в гене KCNH2, кодирующего белок HERG калиевого канала (I(Kr), 2. SQT2 — мутация в гене KCNQ1, кодирующего белок KvLQT1 калиевого канала J(Ks), 3. SQT3 — мутация в гене KCNJ2, кодирующего белок Kir2.1 калиевого канала J(Ki). Учитывая то обстоятельство, что генетические исследования синдрома короткого QT начались совсем недавно, следует ожидать, что в ближайшее время будут выявлены и другие генотипы этого синдрома.

F. Gaita et al. в 2004 году [106] изучили эффективность различных антиаритмических препаратов в профилактике аритмий у больных с синдромом короткого QT. Было показано, что лечение антиаритмическими препаратами Ic и III классов не приводит к увеличению эффективного рефрактерного периода и интервала QT у исследуемых больных. В то же время лечение хинидином приводит к увеличению интервала QT с 263+12 мс до 362+25 мс и QTc — с 290+13 мс до 405+26 мс. Одновременно при проведении электрофизиологического исследования в процессе лечения хинидином обнаружено уменьшение уязвимости миокарда к возникновению фибрилляции желудочков. По данным C. Wolpert et al

[255], хинидин препятствует увеличению калиевого тока у больных с синдромом короткого QT. Таким образом, хинидин оказывается препаратом выбора для лечения больных с синдромом короткого QT. В случаях недостаточного эффекта этого препарата рекомендуется имплантация АКД. Наиболее эффективным препаратом, профилактирующим пароксизмы фибрилляции предсердий у больных с синдромом короткого QT, оказался пропафенон.

1.3. СИНДРОМ БРУГАДА

В 1992 году P.Brugada and J.Brugada [62] описали 8 пациентов, успешно реанимированных во время эпизода фибрилляции желудочков, у которых во время синусового ритма имелись своеобразные изменения ЭКГ в виде конфигурации QRS по типу полной или неполной блокады правой ножки пучка Гиса (ПБПНПГ или НБПНПГ) с подъемом сегмента ST в правых прекардиальных отведениях (V1 — V3) и нормальным QT интервалом. Структурных изменений в миокарде у этих больных обнаружено не было. У 4 из 8 пациентов имелся семейный анамнез заболевания. Впоследствии подобные изменения ЭКГ стали обозначать как «синдром Бругада».

Синдром Бругада нередко встречается в странах Юго-Восточной Азии, особенно у тайских мужчин. В северо-восточных районах Таиланда внезапная аритмическая смерть, чаще всего во время сна, является главной причиной смертности у молодых мужчин, причем у 40% этих пациентов имеются в семейном анамнезе случаи внезапной смерти [2, 30, 59, 61].

Описание случаев синдрома Бругада с момента его выделения в 1992 году неуклонно увеличивалось. В 1998 году количество наблюдаемых P.Brugada и J.Brugada пациентов с этой патологией возросло до 63 [61]. По данным многоцент-

рового исследования, проведенного в Японии, было выявлено еще 63 пациента с синдромом Бругада, у 17 из них были документированы эпизоды фибрилляции желудочков. M.Alings et A.Wilde в 1999 году опубликовали результаты исследования 163 пациентов с синдромом Бругада [30]. Наконец, в 2002 году J.Brugada et al. представили данные длительного клинического наблюдения за 334 пациентами с ЭКГ-признаками синдрома Бругада [60]. В отечественной литературе к настоящему времени также уже имеются ряд клинических наблюдений синдрома Бругада [2].

Точный электрофизиологический механизм возникновения синдрома Бругада еще окончательно не установлен. Однако большинство авторов считают, что возникновение синдрома Бругада связано с выраженной дисперсией рефрактерности в миокарде желудочков вследствие генетически обусловленного дефекта развития быстрых натриевых каналов. Развивается электрическая разнородность миокарда желудочков, а именно — субэндокардиальные отделы имеют большую длительность потенциала действия по сравнению с субэпикардиальными отделами. Следствием этого является возможность развития однонаправленной блокады проведения в толще сократительного миокарда желудочков и формирование полиморфной желудочковой тахикардии по типу «пируэт». Можно сказать, что синдром Бругада — это синдром удлиненного интервала QT наоборот. При синдроме удлиненного интервала QT субэпикардиальные отделы имеют большую продолжительность потенциала действия, периодов относительной и абсолютной рефрактерности по сравнению с субэндокардиальными отделами, тогда как при синдроме Бругада субэндокардиальные отделы имеют большую продолжительность потенциала действия по сравнению с субэпикардиальными отделами. Оба синдрома правомочно отнести к рубрике «каналопатии». В настоящее время считается, что синдром Бругада является генетически обусловлен-

ной каналопатией с аутосомно-доминантным типом наследования.

Описано несколько мутаций в гене, кодирующем α -субъединицу сердечного натриевого канала (SCN5A), локализованного на 3 хромосоме (3P21-24), т.е. тем самым геном, который ответственен за возникновение одного из вариантов синдрома удлиненного QT (SLQT3). Только при SLQT3 имеет место усиление функции натриевых каналов в период реполяризации, которое в итоге приводит к удлинению интервала QT с вытекающими отсюда последствиями. При синдроме Бругада, наоборот, имеет место частичная потеря функции натриевых каналов, тоже в конечном итоге приводящая к нарушению процессов реполяризации, приводящих к развитию рассматриемого здесь синдрома [2, 30, 60, 66, 189, 190].

Как уже упоминалось, характерным ЭКГ-признаком синдрома Бругада является изменение конфигурации комплекса QRS по типу блокады правой ножки пучка Гиса (чаще всего по типу rSr') с подъемом сегмента ST (>0,1мВ) в отведениях V1 — V2 и «завубриной» (точка J) на восходящем колене зубца S в отведениях V1 — V2 (рис. 1.3.1.). В то же время у большинства пациентов на ЭКГ отсутствует типичное для БПНПГ уширение зубца S в левых грудных отведениях. Это свидетельствует о том, что данные изменения ЭКГ не укладываются в картину истинной БПНПГ. Некоторые авторы расценивают изменения QRS комплекса при синдроме Бругада как «псевдоблокаду правой ножки пучка Гиса». Кроме вышеописанных изменений ЭКГ, у многих пациентов с синдромом Бругада имеется отклонение электрической оси сердца влево, что предполагает наличие блокады левой передней ветви пучка Гиса, удлинение интервала PQ, а также отрицательный зубец T в отведении V1. Продолжительность интервала QT и значения скорректированного QT, как правило, у пациентов с синдромом Бругада были в пределах нормы. Описаны 2 типа подъема сегмента ST: выпуклостью кнаружи («coved») и седловидный («saddle-shaped») [2, 30, 59-62].

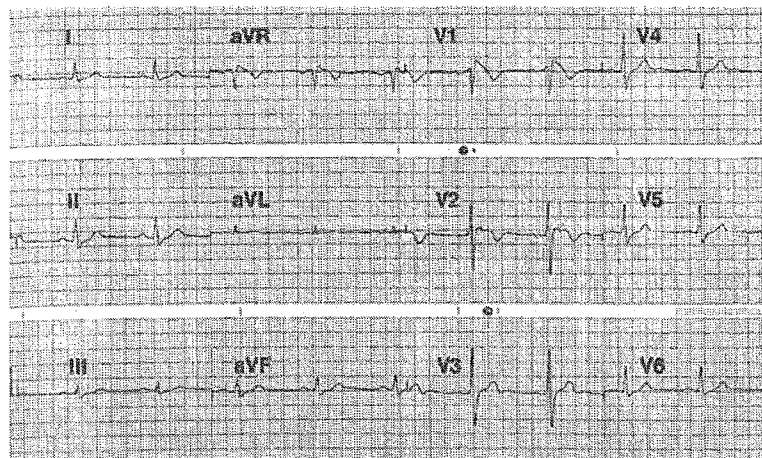


Рис. 1.3.1. ЭКГ картина синдрома Бругада.

Патологические изменения ЭКГ, свойственные синдрому Бругада, могут сохраняться десятилетиями (описаны случаи до 40 лет). В то же время описана проходящая нормализация ЭКГ и увеличение зазубрины на восходящем колене зубца S (точка J) при увеличении частоты сердечных сокращений. Кроме того, на выраженность ЭКГ-признаков, характерных для синдрома Бругада, могут влиять и другие факторы, которые включают изменение температуры тела [40], изменение вегетативного тонуса и, что особенно важно, лекарственные препараты, влияющие на функцию ионных каналов — препараты Ia и Ic классов (флекаинид, пропafenон, аймалин, дизопирамид, прокаинамид). Эти препараты усиливают подъем сегмента ST и поэтому теоретически могут быть использованы для выявления скрытых форм этого синдрома. С этой целью наиболее часто используются пробы с аймалином и прокаинамидом (новокаинамидом) [2, 30, 59, 61-63, 87, 206].

Пациенты с ЭКГ-признаками синдрома Бругада, имеющие в анамнезе эпизоды клинической смерти, обусловленные фибрилляцией желудочков или синкопальные эпизоды, имеют очень высокий риск повторных приступов злокачественных желудочковых аритмий. Кроме того, необходимо отметить, что даже бессимптомные пациенты с синдромом Бругада могут иметь определенный риск внезапной смерти. Поэтому, даже у бессимптомных пациентов с ЭКГ-признаками синдрома Бругада (постоянными или интермиттирующими) рекомендуется проведение электрофизиологического исследования (ЭФИ) с целью провокации желудочковых тахикардий. Специфичность результатов ЭФИ в определении прогноза развития фатальных аритмий является очень высокой (99%). Лишь у 0,9% пациентов с ЭКГ-признаками синдрома Бругада и невозможностью провоцирования желудочковых тахикардий во время ЭФИ такие аритмии выявляются в дальнейшем при длительном наблюдении [2, 30, 60].

Дифференциальный диагноз синдрома Бругада следует проводить, прежде всего, с синдромом ранней реполяризации желудочков. Электрокардиографические различия очевидны: подъем сегмента ST при СРРЖ затрагивает, как правило, все прекардиальные отведения и предшествует формированию положительной волны Т. В то же время при синдроме Бругада подъем сегмента ST характерен для правых прекардиальных отведений и предшествует отрицательной волне Т.

Вторым важным пунктом дифференциальной диагностики синдрома Бругада является его отличие от аритмогенной дисплазии миокарда правого желудочка (АДПЖ). Отличия в этом случае заключаются в геометрии ЭКГ в правых прекардиальных отведениях. При АДПЖ часто отмечается наличие так называемой эпсилон-волны, сочетающейся с отрицательными зубцами Т в отведениях V1 — V3. Для АДПЖ псевдоблокадная конфигурация комплекса QRS по типу БПНПГ не является характерной. При

этом не отмечается и увеличения длительности интервала PQ, тогда как при синдроме Бругада этот признак встречается более чем у 50% больных. Сочетание желудочковых аритмий с суправентрикулярными нарушениями ритма более характерно для синдрома Бругада, а не для АДПЖ. Использование нагрузочных и особенно фармакологических проб (с новокаином или аймалином) для диагностики синдрома Бругада получило широкое распространение в связи с выраженной вариабельностью картины ЭКГ при данной патологии. В противовес этому ЭКГ при АДПЖ практически неизменна, как в состоянии покоя, так и при проведении различных медикаментозных проб. Наконец, наиболее часто собственно аритмическая манифестация при синдроме Бругада характеризуется развитием полиморфной желудочковой тахикардии, в то время как при АДПЖ чаще всего выявляется мономорфная, продолжительная, гемодинамически стабильная, иногда даже бессимптомная желудочковая тахикардия.

Для медикаментозной профилактики внезапной смерти при синдроме Бругада использовались различные препараты (β -блокаторы, амиодарон, препараты I класса, комбинация амиодарона и β -блокаторов), однако риск повторных эпизодов желудочковых аритмий и внезапной смерти сохранялся очень высоким (до 30%). В связи с неэффективностью медикаментозно антиаритмической терапии при симптоматическом синдроме Бругада показана имплантация автоматического кардиовертера-дефибриллятора (АКД). Имплантация АКД также показана у бессимптомных больных с ЭКГ-признаками синдрома Бругада, у которых желудочковые тахикардии провоцировались во время ЭФИ [2, 30, 60, 211]. В случаях, если аритмии возникают во время сна при преобладании парасимпатического тонуса, профилактический антиаритмический эффект может оказать имплантация электрокардиостимулятора.

Представляем собственное наблюдение синдрома Бругада.

Больная Б., 7 лет. Жалоб не предъявляет. ЭКГ представлена на рисунке 1.3.2. В правых грудных отведениях (V1-V3) регистрируется подъем сегмента ST до 3 мм выпуклостью кверху с двухфазными зубцами Т. Кроме того, интересно, что по ЭКГ также отмечается укорочение интервала PQ до 80 мс. Проведенное электрофизиологическое исследование с применением частой стимуляции желудочков и предсердий пароксизмальных тахикардий не спровоцировало.

Таким образом, у больной имеются ЭКГ-признаки синдрома Бругада и феномен укороченного интервала PQ, однако клинических проявлений (пароксизмальных тахиаритмий) не выявлено.

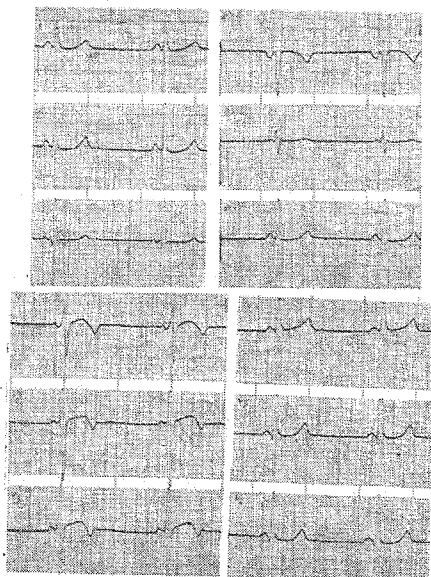


Рис. 1.3.2. ЭКГ пациента с синдромом Бругада (собственное наблюдение)

1.4. КАТЕХОЛАМИНЭРГИЧЕСКАЯ ПОЛИМОРФНАЯ ЖЕЛУДОЧКОВАЯ ТАХИКАРДИЯ

В 1978 году P. Coumel et al. впервые описали тяжелые полиморфные желудочковые аритмии с приступами Морганьи-Адамс-Стокса, вызванные физическими или эмоциональными нагрузками у 4 детей без структурных изменений в миокарде. Эти аритмии получили название катехоламинэргических полиморфных желудочковых тахикардий (КПЖТ) [85].

Позднее, в 1995 году A. Leenhardt et al. описали 21 ребенка с подобными аритмиями. Эти дети проспективно наблюдались в течение 7 лет. 2 ребенка за этот период внезапно умерли, у 3 наблюдались синкопе во время аритмии [142]. В 1997 году M. Myrlandtfeis et al. описали семью, в которой 2 детей умерли во время физических нагрузок в возрасте 12 и 16 лет (1 — во время плавания, другой во время бега). Кроме того, 1 ребенок из этой семьи умер в возрасте 19 лет после эмоционального стресса. 39-летняя мать этих детей имела в молодости приступы синкопе. Во время проведения тредмил-теста у этой женщины возникли политопные желудочковые экстрасистолы с последующим развитием полиморфной желудочковой тахикардии. Структурные изменения в миокарде у этой женщины отсутствовали [173].

Наконец, уже в 2002 году S. Priori et al. описали 30 детей (пробандов) с полиморфными желудочковыми тахикардиями, возникающими во время физических или эмоциональных нагрузок, при отсутствии структурных изменений в миокарде и при нормальном интервале QT. У 12 из них были полиморфные желудочковые тахикардии, у 14 — двунаправленные желудочковые тахикардии и у 4 первой зафиксированной желудочковой

аритмией была фибрилляция желудочков. Исследовано также 118 родственников этих пробандов. Желудочковые тахикардии зафиксированы только у 9 из них. При генетическом анализе у 14 из 30 пробандов в хромосоме 1q42-43 обнаружена мутация гена рианодинных рецепторов (hRyR2), регулирующих высвобождение кальция из саркоплазматического ретикулума и сопряжение возбуждения и сокращения в клетках миокарда. Авторы полагают, что у 5 пациентов выявленная мутация была спонтанной (de novo). Мутация этого гена обнаружена также у 9 родственников пациентов, но только у 5 из них наблюдались желудочковые аритмии, провоцируемые физическими нагрузками. По данным S. Priori et al., течение желудочковых аритмий и прогноз у больных с выявленной мутацией гена hRyR2 были более тяжелыми в сравнении с больными КПЖТ без выявленных мутаций [191].

Электрокардиографическая картина КПЖТ (рис. 1.4.1.) напоминает аритмии, вызванные перегрузкой миоцитов кальцием при глюкозидной интоксикации. A. Leenhardt et al. [142] отмечали определенное сходство между КПЖТ и аритмиями, связанными с удлинением интервала QT.

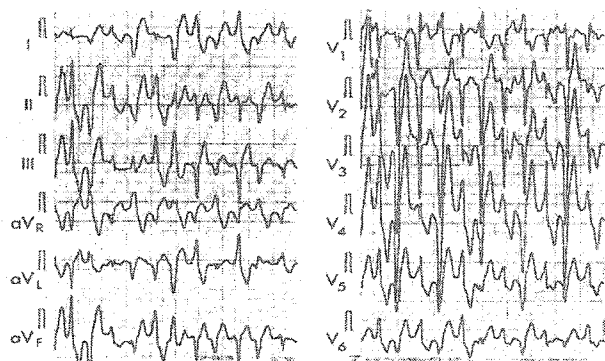


Рис. 1.4.1. ЭКГ-картина полиморфной желудочковой тахикардии [142].

Кроме того, у больных КПЖТ во время физических нагрузок или после введения изопротеренола наблюдалось удлинение скорректированного интервала QT. У некоторых членов семей больных с КПЖТ наблюдалось удлинение интервала QT. Наконец, всеми авторами отмечается профилактический эффект лечения β -адреноблокаторами как больных с удлинением интервала QT и желудочковыми тахикардиями, так и больных с КПЖТ без удлинения интервала QT. Поэтому предложен даже термин «синдром удлинённого интервала QT с нормальным QT» [141].

Профилактика аритмий у больных с КПЖТ проводится в основном, как упоминалось выше, β -адреноблокаторами. По данным A. Leenhardt, внезапная сердечная смерть наблюдалась у 4 из 38 больных, получавших β -адреноблокаторы (10,5%), и у 10 из 21 (48%) больных, β -адреноблокаторы не получавших. Но примерно в 30% случаев приходится имплантировать АКД [143].

2. АРИТМОГЕННАЯ ДИСПЛАЗИЯ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Аритмогенная дисплазия правого желудочка (АДПЖ) является одной из форм кардиомиопатий с первичным поражением правого желудочка и семейной предрасположенностью к заболеванию. Типичным клиническим признаком этого заболевания является возникновение желудочковых аритмий с конфигурацией комплекса QRS по типу блокады левой ножки пучка Гиса. Чаще всего эти аритмии возникают в молодом возрасте и могут приводить к внезапной смерти. У больных АДПЖ могут выявляться структурные нарушения миокарда правого желудочка, которые варьируют от едва различимых аневризм стенки правого желудочка внутри так называемого треугольника дисплазии до глобального замещения соединительной и жировой тканью («fibrofatty infiltration») миокарда правого желудочка [128].

Распространенность АДПЖ до сих пор мало изучена. Имеются данные, что частота выявления АДПЖ составляет 1 случай на 5000 жителей [3]. В то же время считается, что АДПЖ является одной из частых причин внезапной смерти у молодых пациентов и, в частности, у спортсменов. Заболевание чаще встречается у мужчин, чем у женщин, в соотношении 2,7:1,0. Basso et al. [43] выдвинули 4 теории для объяснения патогенеза АДПЖ. Согласно 1 концепции АДПЖ является следствием апоптоза (программированной гибели кардиомиоцитов), с прогрессирующим уменьшением мышечной массы правого желудочка и замещением миокарда соединительной тканью, что способствует возникновению электрической нестабильности правого желудочка с угрозой развития жизнеопасных аритмий. Дизонтогенная теория рассматривает

АДПЖ как врожденную патологию сердца, при которой ненормальное развитие правого желудочка сопровождается дисплазией этого отдела сердца. Дегенеративная теория предполагает, что АДПЖ является патологией метаболизма с преимущественным поражением правого желудочка, проявляющейся в прогрессирующем уменьшении количества кардиомиоцитов с замещением их фиброзной и жировой тканью. Воспалительная теория объясняет замещение кардиомиоцитов жировой и соединительной тканью следствием перенесенного миокардита.

Ряд публикаций свидетельствуют о частом семейном возникновении АДПЖ. Частота появления АДПЖ у кровных родственников, по данным различных авторов, варьирует от 15 до 50%. Преобладает аутосомно-доминантный тип наследования с различной степенью пенетрации и полиморфной фенотипической экспрессией. Наиболее часто (до 50% описанных случаев) семейная форма АДПЖ, передающаяся по аутосомно-доминантному типу, выявляется в Венецианской области [43, 189, 190].

Своеобразным вариантом АДПЖ является форма аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка в сочетании с ладонно-подошвенной кератодермией и грубым оволосением (шерстистые волосы) кожных покровов («wooly hair»), выявленная среди 25 жителей из 12 семей греческого острова Наксос («Naxos disease»). Этот вариант АДПЖ передается по аутосомно-рецессивному типу, и семейное накопление этой патологии достигает 90% [3, 43, 44, 83]. Интересным представляется исторический факт, что остров Наксос дважды оккупировался Венецианской республикой.

Генетические нарушения, связанные с АДПЖ, идентифицированы в 14-й хромосоме и совсем недавно в 1, 3 и 10-й хромосомах [3, 89, 190, 198, 220]. Мутации в гене, ответственном за рианодиновый рецептор, найдены в четырех различных семьях в Северной Италии.

Рианодинновый рецептор, являясь внутриклеточным кальциевым каналом, расположенным на мембране саркоплазматического ретикулума, играет ключевую роль в сопряжении возбуждения и сокращения мышцы сердца. Он контролирует выход кальция из саркоплазматического ретикулума в цитоплазму. Дефект этого рецептора ведет к нарушению кальциевого гомеостаза с последующей гибелью кардиомиоцитов.

Молекулярный анализ показал дефект в гене, ответственном за плакоглобин в одной семье и за десмоглобин в трех семьях.

Плакоглобин и десмоглобин являются протеинами, поддерживающими связь десмосомальных клеток. Нарушение функции десмосом может вести к гибели кардиомиоцитов под воздействием механического стресса.

В таблице 2.1. представлены типы АДПЖ в зависимости от генетического дефекта [3].

В настоящее время наиболее хорошо изучены 1 и 2 типы АДПЖ [198, 220].

Локусы АДПЖ1 находятся на хромосоме 14 [14q 12-22 14q23-q24]. Этот регион генома содержит гены бета-спектрина и альфа-актинина, мутации которых предположительно могут быть связаны с развитием АДПЖ.

Локус АДПЖ2 связан с латентной формой болезни, характеризующейся тахикардией при физической нагрузке и картирован на хромосоме 1q42-43 в интервале, содержащем ген α -актинина 2.

Примечательно, что оба локуса АДПЖ картированы в районе генов актинина. Актинин, принадлежащий к мультигенному семейству спектрина, показывает высокую степень гомологии с N-концевым доменом дистрофина. Принимая во внимание сходство дегенеративных процессов в скелетных мышцах при дистрофии Дюшенна/Беккера и дисплазии миокарда при АДПЖ, гены актинина можно рассматривать как вероятные кандидат-

ные гены аритмогенной дисплазии правого желудочка. Хотя у больных АДПЖ аномалии скелетной мускулатуры не найдены, а участие актинина в экспрессии АДПЖ не доказано, эту возможность не следует полностью сбрасывать со счета [18].

Таблица 2.1.
Генетические дефекты, ассоциированные с АДПЖ

Тип АДПЖ	Автор	Белок	Хромосома	Ген	Тип наследования
АДПЖ1	Rampazzo, 1994	Рианодинновый рецептор	14q24.3	RYR2	Аутосомно-доминантный
АДПЖ2	Rampazzo, 1995	неизвестный	1q42		Аутосомно-доминантный
АДПЖ3	Severini, 1995	неизвестный	14q11q12		Аутосомно-доминантный
АДПЖ4	Rampazzo, 1997	неизвестный	2q32		Аутосомно-доминантный
АДПЖ5	Ahmad, 1998	неизвестный	3p23		Аутосомно-доминантный
АДПЖ6	Li, 2000	неизвестный	10p12p14		Аутосомно-доминантный
АДПЖ7	Melberg, 1998	неизвестный	10q22		Аутосомно-доминантный
АДПЖ8	Rampazzo, 2002	десмоплакин	6p28	DSP	Аутосомно-доминантный
Naxos disease	Coonar, 1998	плакоглобин	17q21	JUP	Аутосомно-рецессивный
АДПЖ недифф. тип	Frances, 1997	неизвестный	14q24q terminal		Аутосомно-рецессивный

В 1998 году L. Carvajal — Huerta [44] был описан синдром, проявляющийся поражением сердца и кожи, сходный с болезнью Naxos, за исключением двух моментов: раннее и выраженное поражение левого желудочка и выявление при гистологическом исследовании фиброзного замещения миокарда без жирового перерождения. Это заболевание, названное по имени описавшего его автора (болезнь Carvajal), обусловлено гомозиготной мутацией гена, ответственного за синтез десмоплакина и передается по аутосомно-рецессивному типу.

Болезнь Наксоса обусловлена нарушениями в 17-й хромосоме [83] и связана с нарушением обмена плакоглобина. Выявление АДПЖ должно явиться показанием для обязательного обследования прямых кровных родственников, в связи с тем, что это заболевание часто имеет семейное накопление и повышенный риск внезапной смерти.

В настоящее время описаны два морфологических варианта АДПЖ: жировое замещение и сочетание фиброза с жировым замещением [43].

Жировая форма характеризуется почти полным замещением миокарда жировой тканью без истончения стенки желудочка с преимущественным поражением правого желудочка. Фиброзно-жировой вариант проявляется значительным истончением стенки правого желудочка с возможным вовлечением в патологический процесс левого желудочка.

Кроме вышеуказанных изменений, при АДПЖ могут выявляться и другие анатомические изменения, проявляющиеся различной степени дилатацией правого желудочка, появлением аневризм и гипокинезией различных сегментов. Анатомические изменения наиболее часто выявляются в так называемом треугольнике дисплазии, включающем в себя правожелудочковую субтрикуспидальную область, верхушку и артериальный конус правого желудочка [128].

Клинические проявления АДПЖ могут быть различными, поскольку АДПЖ является заболеванием с постепенным прогрессированием патологического процесса и симптоматика может быть различной у разных пациентов в зависимости от периода заболевания. В типичных случаях это заболевание проявляется правожелудочковой тахикардией с конфигурацией комплекса QRS во время тахикардии по типу блокады левой ножки пучка Гиса.

В то же время встречаются асимптоматические формы АДПЖ с тотальной сердечной недостаточностью в сочетании и без наличия сердечных аритмий, а также случаи внезапной смерти, обусловленные АДПЖ у молодых пациентов и спортсменов.

На ЭКГ у больных с АДПЖ (рис. 2.1.) обычно выявляется регулярный синусовый ритм с уширением QRS более 110 мсек в отведении V1, наличием эпсилон-волны сразу за QRS-комплексом, преимущественно в отведениях V1 — V3 и отрицательным зубцом Т в V1 — V3. Реже встречается увеличение амплитуды зубца Р более 2,5 мВ, низкий вольтаж комплекса QRS и отрицательные зубцы Т в отведениях II, III, и AVF.

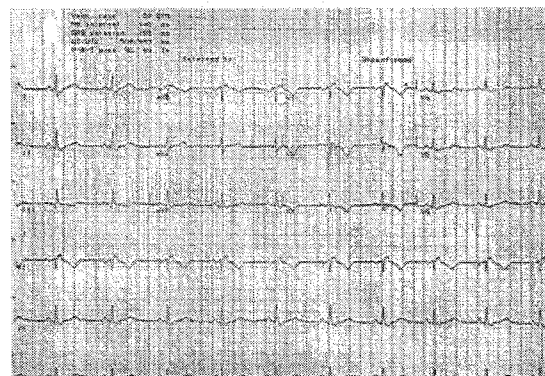


Рис. 2.1. ЭКГ пациента с АДПЖ

McKenna et al. [162] предложили для диагностики АДПЖ различные диагностические критерии, которые включают в себя структурные, гистологические, электрокардиографические, аритмические и генетические факторы (таблица 2.2.).

Диагностические критерии АДПЖ

Таблица 2.2.

1. Семейный анамнез	
Большие	▪ Семейные случаи АДПЖ, подтвержденные аутопсией или при оперативном лечении
Малые	▪ Семейный анамнез случаев внезапной смерти в молодом возрасте (моложе 35 лет), предположительно вследствие АДПЖ; ▪ Клинические признаки АДПЖ у родственников
2. ЭКГ- изменения процессов деполяризации / нарушения проводимости	
Большие	▪ Наличие эpsilon-волны или изолированное расширение (>110мсек) QRS комплекса в правых грудных отведениях ($V_1 - V_3$)
Малые	▪ Выявление поздних потенциалов при записи сигнал-усредненной ЭКГ
3. Нарушения ЭКГ- процессов реполяризации	
Малые	▪ Отрицательные зубцы Т в $V_2 - V_3$ у пациентов старше 12 лет при отсутствии блокады правой ножки пучка Гиса
4. Аритмии	
Малые	▪ Пароксизмальная или непароксизмальная форма правожелудочковой тахикардии с конфигурацией комплекса QRS во время тахикардии по типу блокады левой ножки пучка Гиса, выявленная при обычных ЭКГ, при холтеровском мониторинговании или во время нагрузочной пробы
5. Глобальное и/или региональное нарушение миокардиальной функции и структурные изменения	

Большие	▪ Выраженная дилатация и уменьшение фракции выброса правого желудочка с или без (или только умеренным) вовлечением левого желудочка
▪ Наличие локальных правожелудочковых аневризм (акинезия или дискинезия разных отделов с диастолическим выпячиванием)	
▪ Выраженная сегментальная дилатация правого желудочка	
Малые	▪ Умеренная глобальная дилатация правого желудочка и/или уменьшение фракции выброса без изменения левого желудочка
▪ Умеренная сегментальная дилатация правого желудочка	
▪ Региональная гипокинезия правого желудочка	
6. Характеристика ткани стенки	
Большие	▪ Фиброзно-жировое замещение миокарда при эндомикардиальной биопсии

Для постановки диагноза АДПЖ необходимо наличие либо 2 больших критериев, либо 1 большого и 2 малых критериев, либо 4 малых критериев. Для выявления функциональных и структурных нарушений рекомендуется применение эхокардиографии, ангиографии, ЯМР-томографии и правожелудочковой радионуклидной ангиографии.

Золотым стандартом постановки диагноза АДПЖ является гистологическое выявление трансмурального фиброзно-жирового замещения миокарда правого желудочка при аутопсии или во время операции [3, 128, 133, 162]. Тем не

менее, миокардиальная биопсия имеет недостаточную чувствительность в связи с сегментарной природой поражений, а также из-за того, что биоптаты берутся в основном из перегородки, тогда как типичные изменения при АДПЖ выявляются в основном в свободной стенке правого желудочка, где замещение жировой тканью идет от эпикардиальной области миокарда к эндокардиальной. Даже в случаях взятия образцов для гистологического исследования из свободной стенки правого желудочка чувствительность этого метода в диагностике АДПЖ составляет 67%, а специфичность — 92% (основываясь на критерии наличия жира более 3% и не менее чем 40% фиброзном замещении миокарда). Также необходимо отметить, что значительная жировая инфильтрация правого желудочка выявляется более чем в 50% случаях исследований сердца у пожилых пациентов. Внутримышечная жировая инфильтрация передней области верхушки правого желудочка выявляется в 15% случаев контрольной группы. Поэтому выявление жировой инфильтрации миокарда правого желудочка не может быть специфическим признаком для установления диагноза АДПЖ. В большинстве случаев проведение эндокардиальной биопсии с целью подтверждения диагноза АДПЖ не рекомендуется, так как стенка правого желудочка очень тонкая и биопсия этой области может быть опасна из-за перфорации и развития сердечной тампонады.

Дифференциальный диагноз АДПЖ проводится с идиопатической дилатационной кардиомиопатией и аномалией Ула, которая характеризуется выраженным истончением стенки правого желудочка (по типу папиросной бумаги) из-за почти полного отсутствия мышечных волокон в миокарде. Кроме того, при аномалии Ула отсутствует семейный анамнез, и заболевание одинаково часто встречается у мужчин и у женщин. Дифференциальный диагноз АДПЖ с идиопатической дилатационной кардиомиопатией может быть сложным, однако при этом заболевании имеется генерализованное про-

грессирующее поражение миокарда с уменьшением функции левого желудочка, тогда как у пациентов с АДПЖ обычно имеется нарушение функции правого желудочка.

Хотя в целом прогноз у пациентов с АДПЖ считается более благоприятным, чем у пациентов с желудочковой тахикардией и патологией левого желудочка, все же АДПЖ является прогрессирующим заболеванием с развитием либо внезапной смерти, либо правожелудочковой сердечной недостаточности. Риск летального исхода у пациентов с АДПЖ оценивается 2,5% в год, и поэтому АДПЖ не может быть расценена как доброкачественное заболевание, особенно у пациентов, имеющих синкопальные эпизоды, эпизоды возвратной желудочковой тахикардии и анатомические и функциональные нарушения правого желудочка [3, 128, 162, 190].

Выделяют 4 клинико-патологических стадии АДПЖ [3].

1. Скрытая стадия АДПЖ характеризуется незначительными структурными изменениями правого желудочка. Клинически могут быть бессимптомные или малосимптомные желудочковые аритмии, иногда выявляются случаи внезапной смерти, в основном у молодых пациентов во время занятий спортом.

2. Аритмическая стадия характеризуется наличием симптоматических правожелудочковых аритмий, в том числе и случаи внезапной смерти, в сочетании с явными функциональными и структурными нарушениями правого желудочка.

3. Стадия правожелудочковой недостаточности, которая развивается вследствие прогрессирования поражения мышцы правого желудочка с развитием глобальной правожелудочковой дисфункции при относительном сохранении функции левого желудочка.

4. Конечная стадия развивается при вовлечении в процесс левого желудочка. Развивается тотальная сердечная

недостаточность, и в этих случаях клинические проявления АДПЖ напоминают симптоматику при дилатационной кардиомиопатии.

Терапевтические возможности у пациентов с АДПЖ включают применение антиаритмических препаратов (в основном соталола, верапамила, β -блокаторов, амиодарона и флекаинида), проведение катетерной абляции аритмогенных зон, имплантацию дефибриллятора-кардиовертера и проведение хирургических вмешательств [3, 128, 255]. Катетерная абляция аритмогенных зон является альтернативой у пациентов с локализованным поражением правого желудочка и желудочковыми тахикардиями, рефрактерными к медикаментозной антиаритмической терапии. Кроме того, показано, что проведение катетерной абляции улучшает эффективность фармакологической антиаритмической терапии: у 70% пациентов антиаритмические препараты становятся эффективными после применения катетерной абляции. Имплантация дефибрилляторов-кардиовертеров показана пациентам с высоким риском внезапной смерти, у которых антиаритмическая терапия является неэффективной. Хирургические методы лечения, включающие вентрикулотомию и тотальное рассечение свободной стенки правого желудочка, должны использоваться в крайнем случае. При возникновении прогрессирующей правожелудочковой недостаточности и неэффективной терапии показана трансплантация сердца [128].

3. СИНДРОМ ВОЛЬФА-ПАРКИНСОНА-УАЙТА

Синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта — WPW (Wolf, Parkinson, White) был описан еще в 30-х годах прошлого столетия. Синдром проявляется характерными изменениями на ЭКГ: короткий интервал PQ, уширенный комплекс QRS, нарушение процесса реполяризации желудочков и наличие характерной дельта-волны в начале комплекса QRS. Основным клиническим проявлением синдрома являются пароксизмальные реципрокные (атрио-вентрикулярные) тахикардии, которые возникают лишь у части больных с электрокардиографическими проявлениями синдрома.

Морфологической основой синдрома является наличие дополнительного пути проведения между предсердиями и желудочками. Этот путь, получивший название пучка Кента, представляет собой мышечный мостик, волокна которого обладают способностью к ускоренному проведению и могут быть расположенными на любом участке предсердно-мышечной борозды. Наличие пучка Кента представляет собой врожденную аномалию. Описанная выше ЭКГ-картина синдрома WPW обусловлена проведением волны возбуждения от предсердий к желудочкам через пучок Кента, минуя атрио-вентрикулярный узел. В случае проведения у этих больных волны возбуждения от предсердий к желудочкам через атрио-вентрикулярный узел эта волна может вернуться к предсердиям через пучок Кента. Создается круговая волна возбуждения (ри-ентри), которая является основой пароксизмальной реципрокной (ортодромной) тахикардии. В части случаев волна возбуждения, распространившаяся с предсердий на желудочки через пучок Кента, возвращается с желудочков на предсердия через атрио-вентрикулярный узел, создавая усло-

вия для тахикардии, которая получила название антидромной (с широкими желудочковыми комплексами).

Сходный, но более редкий синдром, названный по имени описавших его авторов (Lown, Ganong, Levin) синдромом LGL, обусловлен наличием дополнительного пути проведения между предсердиями и пучком Гиса (пучок Джеймса). Единственным ЭКГ-проявлением этого синдрома вне приступа пароксизмальной тахикардии является короткий интервал PQ.

Распространенность синдрома WPW в 1-30 случаях на 10000 ЭКГ [10]. У большинства пациентов с синдромом WPW в семьях аналогичный синдром не обнаруживается (спорадический синдром WPW). У части пациентов этот синдром сочетается с врожденными пороками сердца. Так, около 10% пациентов с аномалией Эбштейна имеют синдром WPW. С синдромом WPW может быть ассоциирован дефект межпредсердной и межжелудочковой перегородки, дивертикулы коронарного синуса, транспозиции крупных сосудов [88].

Семейные случаи синдрома предвозбуждения желудочков (WPW и LGL) были отмечены рядом авторов еще 60 лет назад. В частности R. Ohnell в 1944 году указывал на роль наследственности в случаях синдрома предвозбуждения желудочков, предполагался аутосомно-доминантный тип наследования данной патологии [179]. Доказательства наследования синдрома WPW по аутосомно-доминантному типу с высокой пенетрантностью (94%) и клиническим полиморфизмом представлены И.Г. Фоминой с соавт. (1990) [21].

Vidailet H.J. et al. [248] выявили синдром предвозбуждения желудочков у 13 из 2343 родственников (0,55%), что значительно превышало частоту этой патологии в популяции (0,15%). Авторы подчеркивали значимость генетического вклада в развитие синдрома предвозбуждения желудочков и также указывали на аутосомно-доминантный тип наследования данной патологии.

Chia B.L. et al. [78] описали семейный случай клинического полиморфизма синдрома предвозбуждения желудочков. В этой семье пробанд, его отец и двое из его пяти братьев имели доказанный синдром WPW. У молодой сестры диагностирован синдром LGL.

Выявлены ассоциации наследуемой формы WPW с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП). Для данной ассоциации характерно аутосомно-доминантное наследование [158, 248]. Обширную семью с синдромом WPW и ГКМП представили MacRae C.A. et al. [154]. В этой семье выявлено наследование сочетанной патологии по аутосомно-доминантному типу с локализацией патологического гена на хромосоме 7q3.

Mehdirad A. A. et al. [162] также подтверждают аутосомно-доминантное наследование синдрома WPW в сочетании с ГКМП. Так, в семье из 32 человек у 20 обследованных родственников выявлены признаки предвозбуждения желудочков, нарушения атриовентрикулярного проведения, включая полную атриовентрикулярную блокаду, и/или гипертрофическая кардиомиопатия. Генетический анализ в этой семье выявил патологию гена в хромосоме 7q3. Рекомбинантные события у пораженных индивидов имели место в генетическом интервале от 7 до 5 сМ.

В 2001 г. M. Gollob et al. [112] было проведено клинико-инструментальное обследование 70 членов 2 неродственных семей (5 поколений). У 31 из 70 обследованных были выявлены синдром WPW и гипертрофия левого желудочка, нарушение атрио-вентрикулярной проводимости. Подтверждено аутосомно-доминантное наследование синдрома предвозбуждения в этих семьях с высокой пенетрантностью (99%) и вариабельной экспрессией. У всех пораженных членов 2 семей была выявлена миссенс-мутация в гене PRKAG2, который кодирует у 2 субъединицу АМФ-активированной протеинкиназы. Ген картирован на хромосоме 7q34-36. При

исследовании ДНК у пораженных родственников выявлены аминокислотные замены аргинина на глутамин в позиции 302. У пациентов с семейной формой синдрома WPW в отличие от спорадических случаев этого синдрома пароксизмы фибрилляции — трепетания предсердий документировались достоверно чаще (38-44% против 15-20% при спорадической форме).

В том же году M. Gollob et al. [113] представили новую мутацию в гене PRKAG2 у пациентов с наследственным синдромом предвозбуждения желудочков, фибрилляцией предсердий и нарушениями атриовентрикулярного проведения, но без гипертрофической кардиомиопатии. Это новая миссенс-мутация (замена аргинина на глицин) в у 2 субъединице АМФ-активированной протеинкиназы.

PRKAG2 — ген состоит из 569 нуклеотидов, и мутации в этом гене приводят к нарушению множества функций клетки. M. Gollob et al. предположили, что обнаруженный молекулярный дефект гена PRKAG2 через ряд механизмов ингибирует регресс дополнительных предсердно-желудочковых пучков во время физиологической сепарации камер сердца в эмбриональном периоде. Активация АМФ-активированной протеинкиназы в ответ на β -адренергическую стимуляцию играет существенную роль в появлении тахиаритмий.

Согласно данным Arad M. [39], мутации PRKAG2 приводят к возникновению так называемой миокардиальной метаболической болезни накопления, что и проявляется гипертрофией миокарда, синдромами предвозбуждения желудочков и нарушением атриовентрикулярного проведения. В случае дефектов протеинкиназы увеличение кардиомицитов происходит за счет резко выраженного вакуолеобразования с гликогенopodobными включениями.

У 3 пациентов с семейным синдромом WPW и ГКМП I. Kimura et al. [133] обнаружили мутацию в гене тропонина I (Gly203Ser) и 2br делецию кодона 945 гена сердечного ми-

озин-связывающего белка. Таким образом, сочетание синдромов WPW и ГКМП может иметь различную генетическую основу и отличается клинической вариабельностью.

В 1997 году японские исследователи представили семью с митохондриальным наследованием синдрома предвозбуждения желудочков [157]. Они исследовали 35 семей с наследственной офтальмопатией Лебера, проявляющейся острой и подострой билатеральной потерей зрения, вызванной тяжелой двусторонней атрофией зрительного нерва. У 5 из 36 пациентов (8%) диагностировался синдром предвозбуждения желудочков. Причина заболевания — миссенс мутации в компонентах I, III, IV комплексов дыхательной цепи митохондрий (патология митохондриальной ДНК). Целый ряд мутаций в митохондриальной ДНК, приводящих к сочетанию синдрома предвозбуждения желудочков и офтальмопатии Лебера, в последующем выявили и описали другие авторы [86, 100, 230].

Bodegas A.J. et al. сообщили о сочетании синдрома WPW и синдрома Бругада у 32-летнего больного с ортодромной тахикардией в сочетании с подъемом сегмента ST в грудных отведениях V_1 - V_3 . Была выполнена абляция дополнительных проводящих путей и имплантирован кардиовертер-дефибриллятор [54].

Российские исследователи описали редкий случай, очевидно сцепленного наследования, синдрома WPW и множественной экзостозной хондродисплазии [13].

Имеются сообщения о ряде мутаций в генах, кодирующих транскрипционные факторы. Ген транскрипционного фактора NKX2.5 картирован в хромосоме 5q35 [95]. Мутация в этом гене приводит, наряду с фенотипом синдрома предвозбуждения желудочков, к развитию межпредсердных дефектов и нарушений атриовентрикулярной проводимости. Развитие атриовентрикулярных блокад связывают со снижением синтеза преимущественно коннексина 40 и 43 [126].

Одним из последних генетических исследований данной патологии является работа Казариновой Ю.Л. [7]. Носители аллеля A80807 гена транскрипционного фактора SP4 и аллеля Ser 49 гена β_1 -адренорецепторов характеризуются более коротким эффективным рефрактерным периодом дополнительных путей проведения. У лиц с синдромом WPW и носителей аллеля A80807 отмечается увеличение полости левого желудочка в диастолу с одновременным уменьшением размеров левого предсердия.

Таким образом, наследственный синдром WPW может иметь различную этиологию. Имеет место довольно частая ассоциация наследственного синдрома WPW с другими наследственными синдромами, чаще всего с ГКМП.

4. ПЕРВИЧНАЯ ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРДСЕРДИЙ

Фибрилляция предсердий (ФП) в большинстве случаев вторична, т.е. обусловлена каким-либо заболеванием сердечно-сосудистой системы. Но по меньшей мере у 1/3 больных этиологию ФП установить не удается. В этих случаях говорят об идиопатической или первичной ФП (lone atrial fibrillation). Предполагается, что в значительной части случаев идиопатическая (первичная) ФП наследственно обусловлена.

О значимой роли наследственности в развитии ФП первым высказался H.Gould в 1950 году [114]. Он предположил наследственную природу ФП в нескольких поколениях одной семьи, наблюдение за которой продолжалось на протяжении 36 лет. Основное количество публикаций о генеалогии мерцательной аритмии приходится на 90-е годы XX века. В этих работах описываются отдельные семьи, среди нескольких членов которых имела место ФП и/или трепетание предсердий (ТП) [52, 109, 187]. T. Tikanoja et al. [238] в 1998 году опубликовали данные наблюдения за развитием семейной ФП у 2 эмбрионов на 23 и 25 неделях внутриутробного развития. Оба ребенка родились с продолжающейся ФП.

Особый интерес исследователи проявили к семьям, в которых происходило накопление нарушений внутрижелудочковой проводимости, сочетающихся с различными тахикардиями. Описаны семьи, у членов которых в нескольких поколениях наблюдалась ФП и/или ТП в сочетании с блокадой различных ветвей пучка Гиса или атрио-вентрикулярной блокадой [37, 49, 104].

Fox C.S. et al (1997) [103], указывали, что ФП у родителей увеличивает риск развития фибрилляции предсердий для потомства. Среди обследованных 2243 родственников

681 (30%) имели хотя бы 1 родителя с зарегистрированной ФП. Приоритет постулирования аутосомно-доминантной модели ФП принадлежит J. Girona et al. (1997) [110]. Они представили 2 семьи, в которых 20 из 70 обследованных имели пароксизмальную или постоянную форму ФП.

R. Brugada et al. (1997) [68] провели клиническое, электрофизиологическое и генетические исследования 3 испанских семей с ФП. Генетический анализ выявил, что ген, ответственный за ФП в этих семьях, локализован на хромосоме 10q в регионе 10q22-24. Генотипирование больных с ФП выявило локус патологического гена между D10S1694 и D10S1786. Заболевание наследуется с высокой пенетрантностью. Авторы предполагают кандидатными генами данной патологии гены β -адренорецепторов (ADRB1), α -адренорецепторов (ADRA2) и гены G-протеин сцепленной киназы (GPRR5), как локализованные на той же, 10-й хромосоме, в локусе 23-26. В обследованных семьях мерцательная аритмия выявлена у 21 из 49 родственников. Родословные этих семей представлены на рис. 4.1. Один из пораженных родственников (II-8) умер в возрасте 68 лет от инсульта. Другой родственник (III-2), с пароксизмальной мерцательной аритмией с 20 лет, умер внезапно в возрасте 36 лет, но аутопсия не проводилась. Из 19 живых членов семьи 18 имели хроническую ФП и 1-пароксизмальную форму ФП.

Roden D.M. [204] определил наследственную ФП как моногенную аритмию, что предполагает, со слов автора, возможность ранней коррекции этого состояния. Однако для данного нарушения ритма характерна генетическая гетерогенность, т.к. одинаковая фенотипическая картина может наблюдаться при мутациях в различных генетических локусах. Наряду с локусом ФП, локализованным в 10-й хромосоме, P.T. Ellinor et al. (2003) [94] картировали ген ФП на проксимальном длинном плече хромосомы 6q 14-16 в интервале между D6S286 и D6S1021.

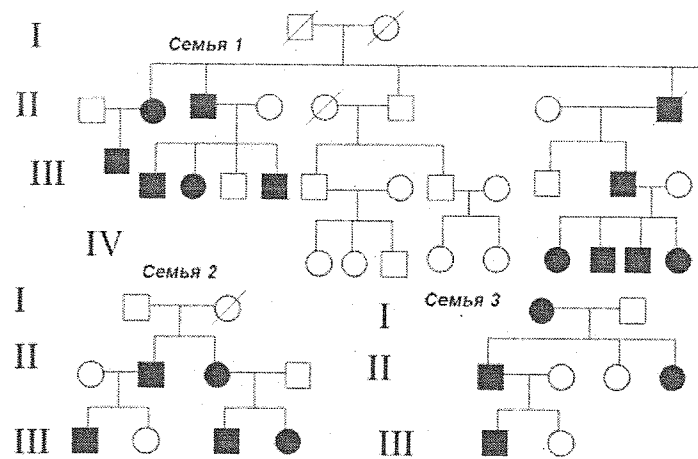


Рис. 4.1. Родословная 3 испанских семей с ФП [68]

Наконец, китайские исследователи [259, 260] идентифицировали 2 гена, ответственные за возникновение наследственной ФП. Ими оказались гены белков калиевых каналов миоцитов. В частности, I. Yang et al. [259] сообщили о замене аргинина на цистеин в позиции 27 гена KCNE2 на хромосоме 21q22.1-22, кодирующего β -субъединицу калиевых каналов. Эти мутации оказались у 2 из 28 обследованных китайских семей с наследственной ФП. Yang H. et al. [260] идентифицировали мутацию (S140G) гена KCNQ1 на хромосоме 11p15.5, кодирующего α -субъединицу калиевого сердечного канала. Возникновение ФП в этих случаях обусловлено тем, что при описанных мутациях в этих генах функция соответствующих калиевых каналов повышается, что приводит к укорочению потенциала действия и эффективного рефрактерного периода предсердий. Как было указано выше, при понижении функции указанных каналов возникает синдром удлиненного интервала QT, соответственно варианты LQT1

и LQT6. Следует напомнить также, что одним из ведущих фенотипических проявлений синдрома короткого интервала QT, при котором функция калиевых каналов повышена, является пароксизмальная ФП. Таким образом, приведенные данные китайских исследователей свидетельствуют о том, что некоторые варианты семейной ФП можно отнести к каналопатиям.

Установлена относительная ассоциация наследственной ФП с другими генными нарушениями: синдромом удлиненного интервала QT, дилатационной кардиомиопатией, гипертрофической кардиомиопатией, синдромом WPW. В 2000 году E.A. Sparks et al. доложили о сорокалетнем наблюдении за девятью поколениями одной семьи с наследственной кардиомиопатией. У 106 человек из 325 обследованных была выявлена ФП [221].

Olson T.M. et al. (2005) установили миссенс-мутацию (D1275N) гена натриевых каналов SCN5A у пациентов с дилатационной кардиомиопатией и ФП [181]. Gruver E.J. et al. [116] выявили миссенс-мутацию (замена аргинина на гистидин в 663 позиции) в тяжелой цепи сердечного β -миозина, которая приводила к сцепленному наследованию гипертрофической кардиомиопатии и ФП.

В 2001 г. M.H. Gollob, R. Roberts [113] представили сочетание синдрома Вольфа — Паркинсона — Уайта и гипертрофической кардиомиопатии в связи с патологией гена PRKAG, который кодирует гамма-2 — субъединицу АМ-активированной протеинкиназы. У пациентов с семейной формой этого синдрома ФП наблюдалась в 38-44% случаев в отличие от 15-20% при спорадических формах заболевания. Ген данной патологии картирован на хромосоме 7q34-36. При секвенировании ДНК у этих пациентов выявлены замены аргинина на глутамин в позиции 302.

Lai L.P. et al. указали на связь полиморфизма (делеции) митохондриальной ДНК с развитием первичной ФП [138-140].

В последние годы проводится поиск генов-кандидатов, ассоциированных с развитием ФП. Одним из таких генов-кандидатов является полиморфный маркер гена бета 3 субъединицы G протеина (GNB3). Многофункциональный белок G локализуется в клеточных мембранах кардиомиоцитов, гладкомышечных клетках сосудов, фибробластах и может быть вовлечен в процессы ремоделирования сердечной мышцы и сосудистой стенки. Schrieck J. et al. [212] изучали ассоциацию полиморфного маркера C825T гена GNB3, кодирующего бета 3 субъединицу G протеина. В результате генотипирования пациенты распределились на гомозиготы по С аллелю (СС генотип), гетерозиготы (СТ генотип) и гомозиготы по Т аллелю (ТТ генотип). Выявлена ассоциация между генотипом ТТ и уменьшением риска ФП.

Yan H. et al. в своей работе показали увеличение количества белка коннексина 43 при ФП, наибольшее в левом предсердии [258]. Christiansen J. et al. [79] установили, что мутация в гене 1q21.1, приводящая к снижению коннексина 40, способствует развитию аномалий дуги аорты с ФП.

Морфологическим субстратом электрогенеза ФП может быть генетически детерминированное несовершенство развития соединительной ткани в эмбриогенезе, что и приводит к нарушению межтканевых взаимодействий и электро-механической нестабильности. Доказательством этого может служить работа японских авторов Nakajima et al., которые на трансгенных мышцах с предсердным фиброзом показали достоверно большую частоту развития ФП.

На XXI сессии Североамериканского общества стимуляции и электрофизиологии (North American Society of Pacing and Electrophysiology 21st Annual Scientific Sessions, 2000) интересным было сообщение о том, что миокардиальные «манжеты», формирующиеся в эмбриогенезе вокруг устьев легочных вен, являются морфологическим субстратом эктопической активности, способной формировать фибрилляцию

и трепетание предсердий. Миоциты в этих манжетах обладают спонтанной электрической активностью, в отличие от кардиомиоцитов левого предсердия.

Клинические особенности первичной ФП, ее клинико-патогенетические формы, анатомические и электрофизиологические факторы риска данной патологии изучены недостаточно. До сих пор не были детально выяснены закономерности наследования данной патологии, а также фенотипические предикторы этого нарушения ритма.

В связи с этим в нашей клинике на протяжении последнего пятилетия было обследовано 103 пробанда, у которых диагностирована ФП, и 301 их родственник I, II, III степени родства. Разделив семьи пробандов с ФП на группы по этиологии ФП, мы получили 1-ю группу, состоящую из 53 пробандов с идиопатической ФП и 154 их родственников, и 2-ю группу, состоящую из 50 пробандов с вторичной ФП и 147 их родственников.

В данном исследовании нами был установлен факт семейной агрегации заболевания в семьях пробандов с ФП. Вторичное накопление ФП в семьях достигло 7,31% (22 больных родственника из 301), что значимо превышало популяционную частоту заболевания (по данным Н. Kulbertus et al. (1982), популяционная частота 0,4%, цит. М.С. Кушаковский).

В семьях пробандов с ФП наибольший процент пораженных приходится на родственников I степени родства, в частности одноименная патология выявлена у 9,86% обследуемых I степени родства, и только у 1,16% родственников II степени родства.

По нашим данным, среди родственников I степени родства наиболее подвержены фибрилляции предсердий матери (36,36%), сестры (19,44%), отцы (16,67%), рис. 4.2.

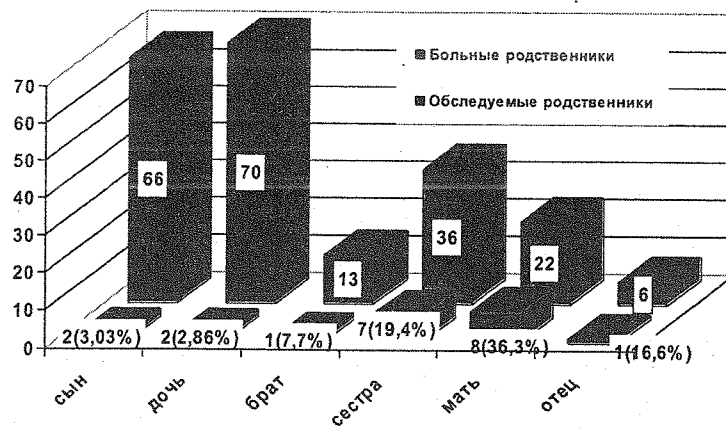


Рис. 4.2. Семейная агрегация ФП в семьях пробандов с ФП

Наследуемость подверженности (H2) определялась в рамках модели «Falconer», которая постулирует нормальное распределение подверженности в популяции и среди родственников I степени родства. Согласно данной модели коэффициент регрессии подверженности ФП:

$$b = \frac{Xq - Xr}{a} = \frac{2,65 - 1,287}{2,962} = 0,460,$$

где Xq — пороговая точка распределения подверженности в популяции; Xr — пороговая точка распределения подверженности среди родственников; a — средняя величина подверженности больных в популяционной выборке. Данные величины были взяты из таблиц — приложения к формуле для расчета коэффициента регрессии.

Коэффициент наследуемости:

$$H^2 = \frac{b}{r} = \frac{0,460}{2} = 0,230,$$

где r — коэффициент родства, равный 2 для родственников I степени родства. Таким образом, наследуемость подверженности ФП по модели «Falconer» составила 23%, остальное (77%) приходится на средовые факторы в развитии ФП.

Для формального генетического анализа типа наследования использован метод Вайнберга для единичной регистрации. Для проведения сегрегационного анализа использовались sibства с пораженными детьми в семьях пробандов с идиопатической ФП, где в нескольких поколениях прослеживалась данная патология. Учитывая результаты пробандового и sibсового методов сегрегационного анализа в семьях, пробанды которых страдают идиопатической ФП, мы можем предполагать аутосомно-доминантный тип наследования данной патологии.

В качестве примера приводим семейную историю с наследованием ФП в этой семье.

Семейная история:

Пробанд Ж., 54 года. Обследование в феврале 2002 г. Жалобы на приступы неритмичного сердцебиения, одышку во время приступов, головную боль при повышении артериального давления (АД). Из анамнеза известно, что пароксизмальная фибрилляция предсердий впервые диагностирована в 1992 году. Неоднократно обследована стационарно. Принимает кордарон 0,2 по 1 таб. в день нерегулярно. В случае самостоятельной отмены препарата рецидивируют пароксизмы фибрилляции предсердий, около двух раз в месяц, чаще во время нагрузки, купирует новокаиномидом. Последние 2 года стало повышаться АД. Максимальные цифры АД 200/100 мм

рт. ст. На фоне приема аккупро (10 мг) АД до высоких цифр не повышается.

Кожные покровы обычного цвета и влажности. Верхушечный толчок пальпируется по левой среднеключичной линии. Границы относительной сердечной тупости расширены влево: левая граница по *linia medioclavicularis sinistra*. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумов нет. ЧСС — 65 ударов в минуту. АД 140/90 мм рт. ст. Патологии других систем не выявлено.

По ЭКГ — ритм синусовый с ЧСС 65 в минуту. $\alpha + 15^\circ$, P- 0,1", PQ- 0,16", QRS- 0,08 ". QT- 0,38 ", R V5, V6 > R V4. Заключение: признаки гипертрофии левого желудочка.

По ЭКГ от 20.06.02 регистрируется фибрилляция предсердий с ЧСС для желудочков 100-135 в мин. ЭХОКС: уплотнение аорты, створок аортального клапана. Незначительная симметричная гипертрофия межжелудочковой перегородки, задней стенки левого желудочка (межжелудочковая перегородка (МЖП) — 1,1, задняя стенка левого желудочка (ЗСЛЖ) — 1,2), левое предсердие 2,8 см. Диагноз: идиопатическое нарушение ритма сердца по типу пароксизмальной фибрилляции предсердий. Соп.: гипертоническая болезнь, II стадия, II степень, риск 3.

Мать пробанда, 75 лет. Предъявляет жалобы на неритмичное сердцебиение, одышку при незначительной физической нагрузке, иногда в покое, усиливающуюся при горизонтальном положении тела, на тяжесть в правом подреберье, отеки голеней, давящие боли за грудиной при физической нагрузке (ходьбе по ровной местности около 500 метров), купирует сублингвальным приемом нитроглицерина, на головную боль, «мушки» перед глазами при повышении АД, слабость, головокружение. Из анамнеза известно, что хроническая фибрилляция предсердий диагностируется с 17 лет. До перехода в хроническую форму пароксизмы рецидивировали 10 лет. В 60-летнем возрасте появилась клиника стенокардии

напряжения, стало повышаться АД. Максимальные цифры АД 220/115 мм рт. ст. Приблизительно с этого времени появилась клиника сердечной недостаточности. В настоящее время принимает сердечные гликозиды, β -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, диуретики, дезагреганты.

Прекардиальная область без изменений. Верхушечный толчок пальпируется на 1 см снаружи от левой среднеключичной линии. Границы относительной сердечной тупости расширены влево: левая граница на 1 см снаружи от *linea media clavicularis sinistra*. Тоны сердца приглушены, аритмичные, выслушивается систолический шум на аорте, в точке Боткина—Эрба. ЧСС — 100 ударов в минуту. АД 150/95 мм рт. ст. В легких дыхание с жестким оттенком, хрипов нет. Число дыхательных движений — 20 в минуту. При пальпации живота отмечает болезненность в правом подреберье. Перкуторно-нижний край печени на 2 см ниже края реберной дуги. Отмечается пастозность голеней.

По ЭКГ — ритм фибрилляция предсердий с ЧСС для желудочков 85-130 в минуту. α 0°, QRS- 0,08", QT- 0,36", R V5, V6 > R V4. Признаки гипертрофии левого желудочка. По данным ЭХОКС: уплотнение аорты, створок аортального клапана. Гипертрофия задней стенки левого желудочка, межжелудочковой перегородки (толщина ЗСЛЖ 1,5, МЖП 1,4 см). Левое предсердие увеличено (левое предсердие 4,6 см). Снижение фракции выброса левого желудочка. Фракция выброса (по Teuholz) = 52%. Диагноз: идиопатическое нарушение ритма сердца по типу хронической формы фибрилляции предсердий. Сопутствующая патология: И.Б.С.: стенокардия напряжения II ф. кл. Гипертоническая болезнь, III стадия, III степень, риск 4. Осложнение: СН II Б ст.

Сын пробанда, 17 лет. Жалуются на колющие боли в области верхушки сердца. Перебоев в работе сердца субъективно не ощущает. Из анамнеза известно, что в течение 5 лет по ЭКГ регистрируют частую желудочковую экстрасистолию.

Принимает регулярно β -адреноблокаторы, без положительного антиаритмического эффекта.

Кожные покровы несколько гиперемированы, обычной влажности, красный дермографизм. Грудная клетка не деформирована. Прекардиальная область без изменений. Верхушечный толчок пальпируется на 1 см кнутри от левой среднеключичной линии. Границы относительной сердечной тупости в норме. Тоны сердца ясные, аритмичные, шумов нет. ЧСС 70 ударов в минуту (каждое третье сокращение — экстрасистола). АД 130/85 мм рт. ст. Патологии других систем не выявлено.

По ЭКГ — ритм синусовый с ЧСС 80 в минуту. α + 40°, P- 0,06", PQ- 0,16", QRS- 0,08". QT- 0,34. Заключение: желудочковая экстрасистолия по типу тригеминии. При проведении велоэргометрии (ВЭМ) регистрировалась частая желудочковая экстрасистолия в покое, при нагрузке количество экстрасистол не уменьшилось. По ЭХОКС: патологии не выявлено. Чреспищеводная стимуляция левого предсердия (ЧПСЛП): точка Венкебаха 176 импульсов в мин. ВВФСУ 1050 мс, КВВФСУ 250 мс. При проведении сверхчастой стимуляции коротким залпом стимулов с частотой 250 импульсов в мин. спровоцирован пароксизм фибрилляции предсердий с ЧСС для желудочков 79-120 в мин. Через 60 сек самостоятельно восстановился синусовый ритм с ЧСС 90 в мин. Регистрировалась частая желудочковая экстрасистолия. Диагноз: идиопатическое нарушение ритма сердца по типу частой желудочковой экстрасистолии, пароксизмальной формы фибрилляции предсердий.

Дочь пробанда, 35 лет. Жалобы на колющие боли в области верхушки сердца, чувство неполноценного вдоха, головокружение. Когда впервые возникли вышеописанные жалобы, определенно сказать не может, но их появление связывает с физическим и эмоциональным перенапряжением. Отмечает

хороший эффект от приема седативных препаратов. Перебо-ев в работе сердца нет.

Прекардиальная область без изменений. Верхушечный толчок пальпируется на 1 см кнутри от левой среднеключичной линии в V межреберье. Границы относительной сердечной тупости в норме. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумов нет. ЧСС 65 ударов в минуту. АД 120/80 мм рт. ст. Патологии других систем не выявлено.

По ЭКГ — ритм синусовый с ЧСС 64 в минуту. $\alpha + 30^\circ$; P- 0,08", PQ- 0,16", QRS- 0,08". QT- 0,36". Заключение: вариант нормы. По данным ЭХОКС патологии не выявлено. При проведении ВЭМ нарушений ритма сердца не выявлено. Толерантность к физической нагрузке высокая. Гипертензивного синдрома нет. Миокардиальный резерв сохранен. При Холтеровском мониторировании регистрировался синусовый ритм: минимальная ЧСС 55 в минуту в ночное время и максимальная ЧСС 125 в минуту днем. Нарушения ритма сердца за период обследования не выявлено.

Внук пробанда, 13 лет (сын дочери). Жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы не предъявляет. Нарушения ритма сердца не возникало. Со слов матери, рос и развивался согласно полу и возрасту. Кроме респираторных заболеваний и ветряной оспы ничем не болел.

При осмотре патологии обнаружено не было. По ЭКГ-ритм синусовый с ЧСС 76 в минуту. $\alpha + 40^\circ$; P- 0,06", PQ- 0,16", QRS- 0,06", QT- 0,34. Заключение: вариант нормы. По ЭХОКГ: пролапс митрального клапана (ПМК) I степени (провисание створок митрального клапана до 4 мм).

У рассматриваемых больных с первичной и вторичной ФП нами совместно с сотрудниками Института Терапии СО РАМН был изучен полиморфизм гена $\beta 1$ -адренорецепторов. Генетическое исследование крови было проведено у 30 больных 1-й группы (первичная ФП) и 25 их здоровых родственников, а также у 30 больных 2-й группы (вторичная ФП) и

44 их здоровых родственников. Кроме того, генотипированы 198 пациентов, у которых отсутствовали признаки сердечно-сосудистых заболеваний (контрольная группа).

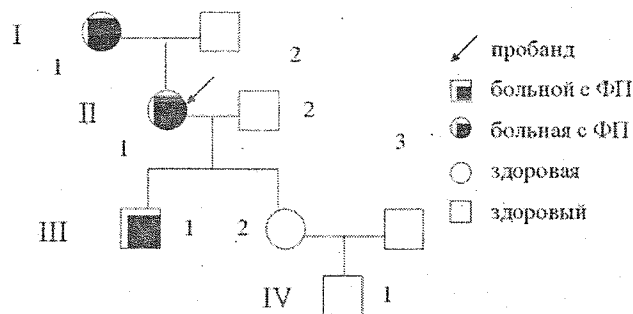


Рис. 4.3. Родословная семьи с фибрилляцией предсердий

По полученным нами данным, у пробандов с первичной ФП и их родственников достоверно преобладал гетерозиготный генотип гена $\beta 1$ -адренорецепторов (Ser49Glu) в сравнении с контрольной группой, соответственно у 15 (50%) пробандов и у 11 (44%) родственников, в сравнении с 38 (19,2%) у контрольной группы. У пробандов 1-й группы наблюдалось также преобладание по редкому аллелю (Glu49Glu) в сравнении с контрольной группой, соответственно у 5 (16,7%) в сравнении с 6 (3,2%) в контрольной группе. Но у здоровых родственников пробандов 1-й группы рассматриваемый генотип не был выявлен ни в одном случае (рис. 4.4.).

У пациентов 2-й группы (вторичная ФП) также наблюдалось достоверное преобладание гетерозиготного аллеля (Ser49Glu), соответственно у 14 (46,7%) в сравнении с 38 (19,2%) в контрольной группе (рис. 4.5.). Но у родственников больных этой группы преобладание рассматриваемого генотипа в сравнении с контрольной группой не было ста-

статистически достоверным. Частота встречаемости генотипа Glu49Glu у больных с вторичной ФП и их родственников достоверно не отличалась от данных контрольной группы.

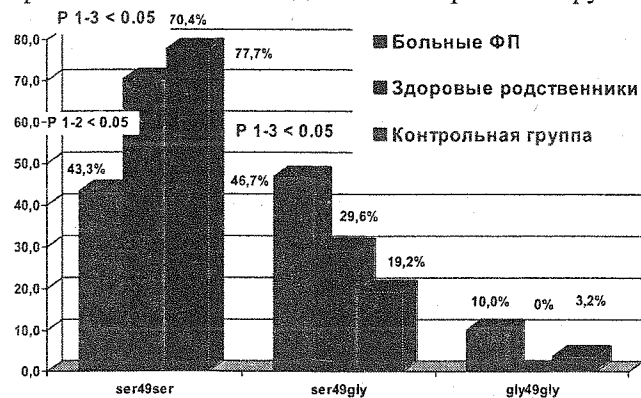


Рис. 4.4. Полиморфизм гена β1-адренорецепторов у пациентов с первичной фибрилляцией предсердий

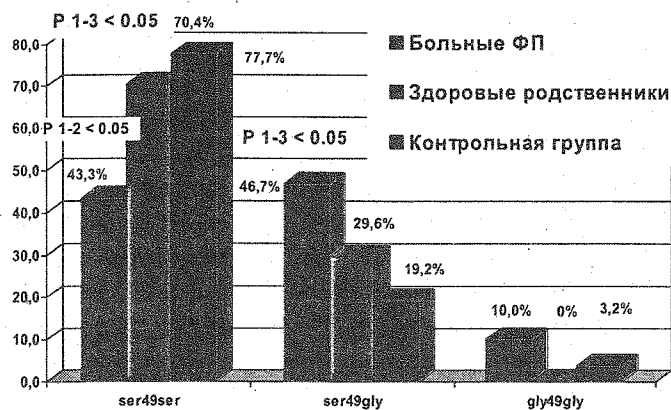


Рис. 4.5. Полиморфизм гена β1-адренорецепторов у пациентов с вторичной фибрилляцией предсердий

Таким образом, как видно из вышеизложенного, гетерозиготный вариант генотипа β1-адренорецепторов Ser49Glu можно рассматривать как один из генетических предикторов возникновения как первичной, так и вторичной ФП. Предиктором возникновения первичной ФП может служить также генотип Glu49Glu. Родственников пробандов с первичной фибрилляцией предсердий и генотипом Ser49Glu можно отнести к группе риска развития данной патологии.

В целом анализ литературных и приведенных нами собственных данных показывает, что возникновению ФП во многих случаях может способствовать наследственная предрасположенность. С наибольшей очевидностью наследственная предрасположенность проявляется у больных с первичной ФП (lone atrial fibrillation). Наследственная ФП часто ассоциируется с другими кардиологическими заболеваниями (первичными МКП, синдромом WPW, синдромами удлиненного и короткого QT и др.). В некоторых случаях наследственная ФП представляет собой моногенное заболевание. Но, по-видимому, в большинстве случаев возникновению ФП способствует определенное сочетание полиморфизма определенных генов (генов-кандидатов). Исследование, проведенное нами с полиморфизмом гена β1-адренорецепторов у больных с первичной и вторичной ФП, может способствовать решению одного из аспектов данной проблемы. В то же время несомненно, что дальнейшие поиски генов-кандидатов, способствующих возникновению как первичной, так и вторичной ФП, остаются актуальными. Результаты этих исследований могут внести важнейший вклад в профилактику возникновения одной из самых распространенных и опасных аритмий.

5. СИНДРОМ СЛАБОСТИ СИНУСОВОГО УЗЛА

Прошло 4 десятилетия 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 этиологии СССУ, представление о которой в значительной мере эволюционировало в последние три десятилетия.

М. Ferrer, одна из наиболее ранних исследователей проблемы СССУ, в 1973 году наиболее частой причиной этой патологии считала ИБС [98]. Но уже через 9 лет, в 1982 году этот же автор наиболее частой причиной СССУ называла изолированный, склеро-дегенеративный фиброз синусового узла (СУ) и синоатриальной зоны [99]. Такого же мнения в настоящее время придерживаются и другие авторы, которые наиболее последовательно занимались проблемой СССУ. В частности, Т. Bashour в своей этиологической классификации СССУ на первое место среди этиологических факторов вынес склеро-дегенеративную болезнь предсердий и проводящей системы сердца [43].

Пересмотру представлений о структуре этиологических факторов, вызывающих СССУ, способствовали накопленные к началу 80-х патоморфологические данные. Наибольшее значение среди них имела работа С. Thery et al. [237], которые в 1977 году опубликовали результаты патоморфологического исследования 111 пациентов, прижизненно страдавших СССУ. Лишь в 2 случаях был найден инфаркт миокарда, у 5 больных были обнаружены перикардит и карциноматоз. В остальных случаях был найден локальный фиброз СУ неясной этиологии, при котором количество клеток в СУ было

значительно снижено. Одновременно наблюдался тяжелый фиброз вокруг СУ и в предсердиях.

Часто склеро-дегенеративные процессы приобретают диффузный характер, распространяясь на всю специфическую проводящую ткань сердца с формированием многоуровневого поражения проводящей системы сердца — «*ranconductional defect*» [198] или захватывают только область СУ и АВУ — *binodal heart dis-eases* [201].

Таким образом, в основе СССУ в значительной части случаев лежат склеро-дегенеративные изменения в СУ и проводящей системе сердца. Эти изменения являются первичными, т.е. не связаны с какими-либо подлежащими сердечными или другими заболеваниями. Эти процессы закономерно прогрессируют с возрастом [122, 234]. Поэтому и клинические проявления первичного СССУ, как, впрочем, и вторичного, чаще манифестируются в старших возрастных группах.

Но фиброз и дегенерация СУ, а также нижележащих отделов проводящей системы сердца — это субстрат заболевания, а не его причина. В то же время сама первичность процесса, отсутствие очевидной связи его с ишемией, воспалением, токсическими влияниями давало основание думать о генетической детерминированности заболевания. Однако роль генетических факторов в происхождении СССУ изучена недостаточно. В литературе на протяжении последних 30 лет приводятся описания единичных семей (не более 2-3), в которых прослеживается по несколько случаев СССУ [70, 75, 107, 124, 134, 163, 175]. Имеются единичные описания сочетания случаев семейного СССУ с миопией [183]. В целом же генетическая детерминированность СССУ, закономерности его наследования практически не изучались.

В нашей клинике на протяжении последнего десятилетия совместно с институтом медицинской генетики Томского научного центра РАМН изучена распространенность СССУ

в г. Красноярске, половой диморфизм заболевания, впервые изучены закономерности наследования первичного СССУ, клинико-электрокардиографические проявления этого варианта СССУ, в сравнении с вторичным СССУ.

Данные о распространенности СССУ очень малочисленны и не однозначны. По данным М. Alpert, D. Flaker (1983) [34] в США страдает данной патологией около 100000 человек. Это примерно 0,5% по отношению ко всему населению США. По данным М. Ferrer (1982) [98] СССУ выявляется только у 108 человек на 1000000 населения США, т.е. у 0,1% населения. В то же время М. Ferrer указывала, что в США 156000 человек с имплантированным электрокардиостимулятором (ЭКС), примерно половину из них составляют больные с СССУ. Это означает, что только больные СССУ с имплантированными ЭКС составляют 0,3% населения США. Данных о распространенности СССУ в других странах в доступной нам литературе выявить не удалось.

При обследовании жителей города Красноярска в правобережных районах города нами выявлено 127 больных СССУ. При населении правобережных районов города Красноярска 484 000 человек (по данным переписи населения) распространенность СССУ составляет 0,262%, что примерно соответствует данным американских авторов.

Большинство авторов считает, что СССУ встречается в основном у пожилых людей: 85% — старше 50 лет, 68% — старше 60 лет [53]. Есть данные, что средний возраст больных СССУ — 62 года [195] и даже 71 год [82]. В то же время описываются тяжелые формы СССУ у детей, в том числе на 1-м году жизни [19].

Согласно нашим данным, средний возраст больных СССУ $50,5 \pm 1,4$ года. Пик распространенности СССУ приходится на возраст 60-69 лет: у мужчин — 1,300%, у женщин — 1,196%. Хотя у женщин относительно высокая рас-

пространенность СССУ наблюдается и в возрасте 50-58 лет — 1,174 % (рис. 5.1.).

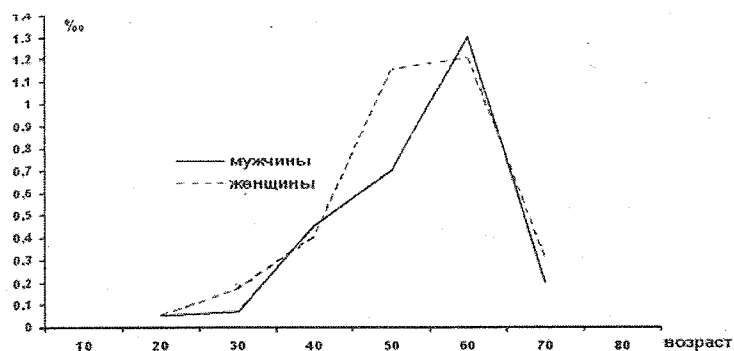


Рис. 5.1. Распространенность СССУ среди населения правобережных районов г. Красноярска

Большинство авторов находит более частую заболеваемость СССУ среди женщин. Так, L. Gould с соавт. [114] наблюдали среди своих больных женщин больше, чем мужчин. Д.Ф. Егоров с соавт. % диагностировали СССУ у женщин в 3 раза чаще, чем у мужчин [4]. В то же время есть сведения о том, что женщины и мужчины страдают СССУ одинаково часто [208, 211].

Среди наших больных СССУ преобладали женщины (78 из 127 пациентов — 61,4%). В популяции распространенность СССУ среди женщин также оказалась выше: соответственно 0,336% (78 на 232,2 тысячи женского населения) и 0,244% (49 на 196,1 тысячи мужского населения).

Проведено семейное обследование 109 пробандов с СССУ и 309 их родственников I и II степени родства. Среди пробандов было 48 мужчин и 61 женщина. Возраст 17-72 года (средний возраст — 50,5 лет). Из 109 пробандов у 38 из них (34,86%) на основании всестороннего обследова-

ния и длительного наблюдения был выставлен диагноз первичного СССУ. Среди обследованных родственников выявлено 60 больных СССУ (19,4%), 19 мужчин и 41 женщина. Возраст 17-76 лет (средний возраст 45,4 года). Накопление СССУ в семьях значительно превышало их частоту в популяции г. Красноярска, полученную в нашей клинике — 0,262%, что подтверждает генетическую детерминированность данной патологии. В семьях пробандов с СССУ наиболее высокая пораженность родственников I степени родства: сестры (52,4%), матери (33,3%), отцы (80%) (табл. 5.1.).

Таблица 5.1.
Семейное накопление СССУ
у родственников пробандов I и II степени родства

Категория	Степень родства	Всего	Больные СССУ	%
Родители	Мать	9	3	33,3
	Отец	5	4	80,0
Сибсы	Брат	25	6	24,0
	Сестра	42	22	52,4
Дети	Сын	50	5	10,0
	Дочь	83	12	14,5

Для выявления типа наследования заболевания был проведен классический сегрегационный анализ СССУ, который показал, что сегрегационная частота заболевания составила 0,51. Это соответствует сегрегационной частоте болезни с аутосомно-доминантным типом наследования.

Было выявлено влияние пола на заболеваемость первичным СССУ. В частности, оказалось, что среди пробандов с первичным СССУ почти 2/3 были женщины (24 из 38 — 63,16%). Среди родственников этих больных поражение СУ также выявлялось преимущественно у женщин (78 из 108

— 72,22%). Особенно часто, как упоминалось выше, болели сестры пробандов.

Заболеваемость первичным СССУ среди пробандов имела отчетливо выраженную возрастную зависимость. Об этом свидетельствует тот факт, что почти 2/3 пробандов (72,7%) были старше 50 лет. Среди родственников поражение СУ выявлялось в более молодом и даже в детском возрасте. Но это был, как правило, компенсированный или асимптоматический (латентный) СССУ, т.е. СССУ без клинической манифестации заболевания. Надо полагать, что возраст является разрешающим фактором для манифестации клинико-электрокардиографических проявлений СССУ.

Приведем примеры наследственной передачи СССУ.

Семья 1. Пробанд, 54 года, жалуется на головокружение, редкие обмороки. Считает себя больной около 3 лет. При объективном обследовании выявлено, что границы относительной сердечной тупости расширены на 2 см. Тоны сердца приглушены, ритмичны. ЧСС — 55 в минуту. АД — 120/80 мм рт. ст. Патологических изменений со стороны других органов и систем не выявлено. На ЭКГ — синусовая брадикардия 52 в минуту, без патологических изменений в миокарде. После атропина максимальное учащение синусового ритма до 79 в минуту. Данные ЭФИ исследования: до МВБ — ВВФСУ — 1760 мс, КВВФСУ — 660 мс, ВСАП — 153 мс, после МВБ ИРСУ 71 в минуту (норма ≥ 71), ВВФСУ — 9700 мс, КВВФСУ — 8700 мс, ВСАП — 121 мс. По данным эхокардиоскопии обнаружено пролабирование митрального клапана на 2 мм. Больной выставлен следующий диагноз: идиопатический декомпенсированный СССУ, брадисистолическая форма, хроническое течение. Пролапс задней створки митрального клапана (гемодинамически незначимый).

Брат пробанда, 56 лет. На момент осмотра были давящие боли за грудиной при быстрой ходьбе или при подъеме на 3-й этаж. Боли купировались нитроглицерином. Отмечает перебои в

работе сердца, головные боли после напряженного дня, головокружение по утрам. Страдает гипертонической болезнью около 10 лет, максимальные цифры АД 180/110 мм рт. ст. Слабость и головокружение по утрам около 3 лет, тогда же стали беспокоить давящие боли за грудиной. При объективном обследовании пульс 61 в минуту. Границы сердца расширены влево на 2 см. Тоны сердца приглушены. АД 160/90 мм рт. ст. Со стороны других органов и систем патологии не выявлено. На ЭКГ ритм синусовый с ЧСС 58 в минуту. Электрическая ось отклонена влево $R_{V5,6} > R_{V4}$. После атропина максимальное учащение синусового ритма — 77 в минуту. Данные ЭФИ-исследования: до МВБ ВВФСУ — 1520 мс, КВВФСУ — 560 мс, ВСАП — 153 мс, после МВБ ИРСУ — 75 в минуту (возрастная норма ≥ 71), ВВФСУ — 1580 мс, КВВФСУ — 780 мс, ВСАП — 140 мс. По данным эхокардиоскопии — небольшая дилатация полости левого желудочка (до 58 мм). Выставлен диагноз: ИБС. Стенокардия II функционального класса. Гипертоническая болезнь II стадии. Компенсированный СССУ, брадисистолическая форма, хроническое течение.

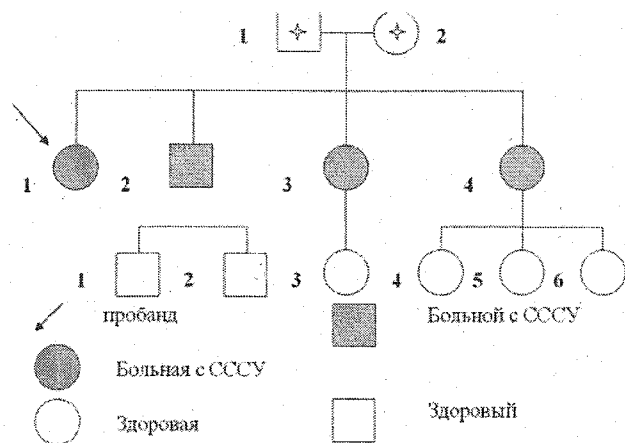


Рис. 5.2. Родословная семьи 1

Сестра пробанда, 57 лет, жалуется на головокружение, слабость по утрам. Считает себя больной около 5 лет. При объективном исследовании, кроме синусовой брадикардии (56 в минуту), патологических изменений не выявлено. На ЭКГ синусовая брадикардия 54 в минуту. После атропина максимальная частота синусового ритма 82 в минуту. Данные ЭФИ: до МВБ — ВВФСУ — 1420 мс, КВВФСУ — 520 мс, ВСАП — 110 мс. После МВБ — ИРСУ — 67 в минуту (возрастная норма ≥ 71 в минуту), ВВФСУ — 2000 мс, КВВФСУ — 1000 мс, ВСАП — 94 мс. По данным эхокардиографии — ранний прогиб створок митрального клапана до 1 мм. Был выставлен диагноз: идиопатический компенсированный СССУ, брадисистолическая форма, хроническое течение.

В приведенном примере СССУ был выявлен у брата и двух его сестер. 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 пациентов независимо друг от друга. Этот пример показывает необходимость изучения родословной для уточнения этиологии СССУ.

Семья 2. Пробанд М, 62 года. Жалуется на головокружение, слабость по утрам. В последние годы несколько раз потерял сознание. Отмечает сердцебиение, перебои в работе сердца. Больной себя считает около 12 лет. 10 лет назад участковым терапевтом впервые зарегистрирован пульс 30 в минуту. При объективном исследовании границы сердца не расширены. Тоны сердца приглушены. Пульс 56 в минуту, ритмичный. АД 150/90 мм рт. ст. Со стороны других орга-

нов и систем патологии не найдено. После атропина максимальное учащение синусового ритма до 83 в минуту. Данные ЭФИ: до МВБ ВВФСУ — 2360 мс, КВВФСУ — 800 мс, ВСАП — 216 мс, после МВБ — ИРСУ — 65 в минуту (нижняя возрастная граница нормы — 67,8 лет), ВВФСУ — 2260 мс, КВВФСУ — 1380 мс, ВСАП — 144 мс. По данным эхокардиографии ранний прогиб створок митрального клапана до 2 мм. Дисфункция подклапанных структур. Диагноз: идиопатический декомпенсированный СССУ, брадисистолическая форма, хроническое течение. Пролабирование митрального клапана.

Дочь пробанда, 40 лет. Отмечает головокружение по утрам. При объективном исследовании и по данным ЭКГ синусовая брадикардия — 48-50 в минуту. После атропина максимальное учащение синусового ритма до 77 в минуту. Данные ЭФИ: до МВБ ВВФСУ — 1300 мс, КВВФСУ — 470 мс, ВСАП — 188 мсек, после МВБ ИРСУ — 80 в минуту (нижняя граница нормы — 81,9), ВВФСУ — 1380 мс, КВВФСУ — 600 мс, ВСАП — 170 мс. По данным эхокардиографии дисфункция подклапанных структур. Диагноз: идиопатический компенсированный СССУ, брадисистолическая форма, хроническое течение.

Сын пробанда, 39 лет. Жалуется на изредка возникающие перебои в работе сердца, головокружение. При объективном исследовании патологии не выявлено. ЭКГ также без патологии. Максимальное учащение синусового ритма после атропина — 94 в минуту. Данные ЭФИ: до МВБ ВВФСУ — 1380 мс, КВВФСУ — 470 мс, ВСАП — 180 мс, после МВБ — ИРСУ — 80 в минуту (нижняя граница нормы 81,9 в минуту), ВВФСУ — 1480 мс, КВВФСУ — 720 мс. До и после МВБ во время кардиостимуляции провоцировались пароксизмы ортодромной атриовентрикулярной реципрокной тахикардии с частотой до 150 в минуту с интервалом RP — 130 мс. В обоих случаях пароксизмы купировались спонтанно. Диагноз: идиопатический латентный СССУ. Скрытый синдром WPW.

Средний сын пробанда, 35 лет. Периодически отмечает головокружение, перебои в работе сердца. При объективном исследовании и по данным ЭКГ синусовая брадикардия 58-60 в минуту, блокированные предсердные экстрасистолы. Нарушение внутрисердечной проводимости. Во время ЭФИ также, как у старшего сына, провоцируются пароксизмы атриовентрикулярной реципрокной ортодромной тахикардии. Функция синусового узла не нарушена. Диагноз: скрытый синдром WPW.

У сына старшего сына пробанда, 9 лет, на ЭКГ выявлена сино-атриальная блокада II степени I типа.

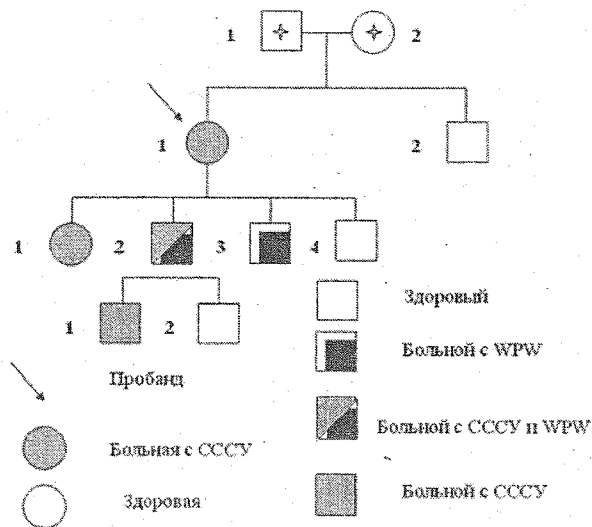


Рис. 5.3. Родословная семья 2

У других членов семьи какой-либо патологии сердечно-сосудистой системы не выявлено. Функция синусового узла не была нарушена.

В данной семье выявлены дети, пораженные СССУ, хотя заболевание у них имеет более легкую клиническую картину по сравнению с пробандом. Кроме того, эта семья интересна тем, что здесь прослеживается сочетание наследования СССУ и синдрома WPW. Родословная представлена на рисунке 5.3.

Несмотря на четко выраженный наследственный характер СССУ, этиологию СССУ нельзя признать однозначной. Наследственную отягощенность СССУ нам удалось выявить лишь у 39 из 109 больных, т.е. в 34,9% случаев. В остальных — причиной СССУ являются различные сердечно-сосудистые заболевания и, прежде всего, ИБС. По-видимому, такие случаи СССУ можно обозначить как вторичные, в отличие от первичной, наследственной формы СССУ.

По нашим данным, первичный СССУ имеет более тяжелое течение. При сравнении особенностей течения и клинико-электрокардиографических проявлений первичного и вторичного СССУ выявилось, что клинически манифестирующая форма заболевания (декомпенсированный или симптоматический СССУ) встречается значительно чаще у больных с первичным СССУ. Большая тяжесть клинических проявлений первичного СССУ связана с тем, что у этих больных чаще наблюдаются такие электрокардиографические проявления СССУ, как сино-атриальная блокада (81,58% для первичного СССУ и 18,31% для вторичного СССУ — $p < 0,001$), total “арест” синусового узла (47,37% для первичного СССУ и 14,08% для вторичного СССУ — $p < 0,01$), пароксизмы мерцания-трепетания предсердий — бради-тахисистолическая форма СССУ (57,89% для первичного СССУ и 21,13% для вторичного СССУ — $p < 0,01$) (табл. 5.2.). Это свидетельствует о более распространенном поражении проводящей системы сердца (поражении сино-атриальной зоны, предсердий, атриоventрикулярного соединения) у больных с первичным СССУ в сравнении с вторичным.

Таблица 5.2.

Нарушения сердечного ритма у больных с первичными и вторичными формами СССУ

№ п/п	Наименование аритмии	Больные с первичным СССУ		Больные с вторичным СССУ		P
		абс.	%	абс.	%	
1.	Синусовая брадикардия	38	100,0	69	97,18	<0,05
2.	Сино-атриальная блокада	31	81,58	13	18,1	<0,001
3.	Тотальный отказ синусового узла	18	47,37	10	14,08	<0,001
4.	Пароксизмы фибрилляции — трепетания предсердий	22	57,89	15	21,13	<0,001

На основании вышеизложенного напрашивается вывод, что первичный СССУ — это болезнь не только СУ. Во многих случаях это распространенное многоуровневое поражение проводящей системы сердца. По-видимому, это также наиболее тяжелый вариант первичного или идиопатического поражения проводящей системы сердца.

Генетические факторы, ответственные за развитие СССУ, до последнего времени выявить не удавалось. Но в 2003 году появились 2 работы, в которых представлены данные о мутациях, ответственных за развитие данного синдрома. В частности, D. Benson et al. описали 10 детей из 7 семей. У всех этих детей диагноз СССУ был поставлен в первые 10 лет жизни, причем у 4 из них еще во внутриутробном периоде. 5 детей из 3 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 [48].

Как уже упоминалось ранее, мутации в гене SCN5A ответственны за возникновение таких наследственных заболеваний (каналопатий), как синдром удлиненного интервала QT, синдром Бругада, прогрессирующее нарушение сердечной проводимости. Различие заключается в том, что при синдроме Бругада мутация в гене потенциал-зависимых натриевых каналов приводит к усилению функции этих каналов. В то время как при мутациях в этом гене, приводящих к прогрессирующему нарушению внутрисердечной проводимости или к синдрому удлиненного QT, имеет место снижение функции этих каналов.

Поскольку в клетках СУ отсутствуют потенциал-зависимые натриевые каналы, возникновение CCCУ у пациентов с мутацией в гене SCN5A, по-видимому, обусловлено понижением функции потенциал-зависимых натриевых каналов в клетках волокон сино-атриального проведения с возникновением сино-атриальной блокады и выскальзывающих сокращений из нижележащих отделов автоматизма.

Как показали исследования E. Schulz-Bahr et al. (2003) [213], CCCУ может также возникать при мутации в гене HCN4. Гены HCN2 и HCN4 кодируют натриевые каналы пейсмекерных клеток СУ (If). Эти каналы активизируются в момент их гиперполяризации, причем от гена HCN2 зависит быстрый натриевый ток, а от гена HCN4 — медленный. Нарушение работы этих каналов приводит к замедлению скорости спонтанной деполяризации и соответственно к уменьшению частоты синусового ритма.

Таким образом, при наследственных моногенных вариантах CCCУ могут возникать как нарушения функции пейсмекерных клеток СУ, так и нарушения функции клеток волокон сино-атриального проведения. Поскольку в том и другом случае имеет место патология натриевых каналов без

структурных нарушений в миокарде и проводящей системе сердца, данные варианты CCCУ можно с полным правом относить к каналопатиям. Однако в большинстве случаев при первичном (семейном) CCCУ имеют место структурные (склеро-дегенеративные) изменения в проводящей системе сердца. Генетика этого наиболее распространенного варианта семейного CCCУ еще ждет своего исследователя.

Примечание:

Верхние границы нормы электрофизиологических показателей функции синусового узла (24):

До МВБ

ВВФСУ_{max} — 1540 мс
КВВФСУ_{max} — 540 мс
ВСАП — 203 мс

После МВБ

ВВФСУ_{max} — 1322 мс
КВВФСУ_{max} — 500 мс
ВСАП — 116 мс

6. ИДИОПАТИЧЕСКИЕ АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНЫЕ И ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВЫЕ БЛОКАДЫ

6.1. ИДИОПАТИЧЕСКАЯ (ПЕРВИЧНАЯ) АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНАЯ БЛОКАДА

Идиопатическое (первичное) прогрессирующее поражение проводящей сердца подробно описано J. Lenegre (1964) [144]. При этом заболевании наблюдаются изолированные структурные (дегенеративные) изменения в проводящей системе сердца с прогрессирующей ЭКГ-картиной от изолированного поражения одной из ветвей пучка Гиса до полной атриовентрикулярной блокады на дистальном уровне. Одновременно M. Lev (1964) [146] были описаны подобные нарушения функции проводящей системы сердца, но в представленных им случаях, наряду с морфологическими дегенеративными изменениями в проводящей системе сердца, наблюдался также кальциноз соединительно-тканного скелета сердца, включая кольца митрального и аортального клапанов. Поэтому данные нарушения проводящей системы сердца нельзя представлять как изолированные. Рассматриваемые нарушения получили соответственно названия болезни Ленегра и Лева. Иногда при постановке диагноза эти фамилии объединяют, что не представляется вполне правильным, поскольку морфологическая и соответственно эхокардиографическая картина при этих заболеваниях существенно различаются [10].

Генеалогический анализ указанных заболеваний авторами не проводился. Однако первые попытки изучения семейных нарушений проводящей системы сердца относятся еще к началу двадцатого века. Так, в 1901 г. Morgagnó доложил

о пяти братьях с нарушениями атриовентрикулярного проведения. Но наибольшее количество публикаций, в которых рассматриваются различные варианты изолированного поражения проводящей системы сердца без связи с какими-либо сердечно-сосудистыми заболеваниями (так называемые идиопатические нарушения проводящей системы сердца), приходится на последние три десятилетия.

A. J. Brink et al. (1977) обследовали несколько ветвей большой семьи в Южной Африке, предки которой иммигрировали из Португалии в 1696 г. [56]. Из обследованных 86 человек у 42 кровных родственников были выявлены различные нарушения сердечной проводимости. Они разделили нарушения сердечной проводимости у обследованных родственников на два типа: прогрессирующая семейная сердечная блокада I типа и прогрессирующая семейная сердечная блокада II типа. Тип I прогрессирующей семейной сердечной блокады, по мнению авторов, это аутосомно-доминантная патология, при которой происходит последовательное прогрессирование от полной блокады правой ножки пучка Гиса и блокады передне-верхнего разветвления левой ножки пучка Гиса к полной АВБ с широкими комплексами QRS. Прогрессирующая семейная сердечная блокада II типа проявляется прогрессированием от синусовой брадикардии с блокадой левой задней ветви пучка Гиса к полной АВБ с узкими комплексами QRS. Как при I, так и при II типах блокад наблюдалось прогрессирующее поражение проводящей системы сердца на дистальном уровне. Исследователи предполагали, что нарушения сердечной проводимости I типа преобладают в Южной Африке.

В 1986-1988 гг. Van der Merve et al. [243-246] представили новую информацию об этой семье. В частности было дано клиническое и электрокардиографическое описание четырех новых случаев прогрессирования нарушений сердечной проводимости до полной АВБ с широкими комплексами QRS.

Кроме того, изучая клинические проявления прогрессирующей семейной сердечной блокады обоих типов, они отметили, что самочувствие больных начинает ухудшаться раньше при I типе прогрессирующей семейной сердечной блокады.

В 1995 г. P.A. Brink et al. [57] опубликовали результаты исследования по детерминации хромосомной позиции гена, вызывающего прогрессирующую семейную сердечную блокаду I типа. У всех обследованных производился анализ ДНК, выделенной из лимфоцитов у живых лиц, а у умерших — из посмертных срезов тканей, которые имелись в патологоанатомической коллекции. Они были генотипированы по четырем сцепленным полиморфным маркерам участка q 13.2-13.3 хромосомы 19. Исследователи пришли к выводу, что ген прогрессирующей семейной сердечной блокады I типа находится в сегменте размером в 10сМ 19 хромосомы, плечо q 13.2-13.3. В этом интервале располагается несколько возможных (кандидатных) генов этой патологии: аполипопротеина С2 (ApoC2), креатининкиназа, тропонина Т, а также ген белка саркоплазматического ретикулула.

Почти одновременно с первой публикацией P.A. Brink et al. в 1978 году E. Stephan et al. [226] описали обширную родословную жителя Ливана, у которого было 260 потомков от трех жен (три поколения). Из 209 осмотренных членов семьи у 32 выявлено прогрессирующее поражение проводящей системы сердца на уровне разветвления пучка Гиса: ПБПНПГ — у 12 человек, НБПНПГ — у 7 человек, ПБПНПГ с блокадой передне-верхнего разветвления — у 6, ПБПНПГ с блокадой задне-верхнего разветвления — у 4 пациентов, полная АВБ с широкими комплексами QRS — у 3 человек. При осмотре в динамике у части больных дополнительно появилась трифасцикулярная блокада с приступами Морганьи—Адамса—Стокса. Внутрижелудочковые блокады, как правило, сочетались с синусовой брадикардией.

A. de Meeus et al. (1995) [87] установили связь болезни нарушения сердечного проведения в семье, представленной E. Stephan et al., с полиморфным маркером D19S604 на q плече хромосомы 19 (19q13.2-13.3).

F. Kyngt et al. [137] описали семью, в которой у 7 из 45 членов наблюдался изолированный прогрессирующий дефект сердечной проводимости, у 4 синдром Бругада. Как в том, так и в другом случае имела место мутация в гене SCN5A (замена глицина на аргинин между DIII-S5, DIII-S6 доменами белка Na каналов), которая приводила к тяжелому угнетению натриевого тока. Но одна и та же мутация давала совершенно различные фенотипические проявления. Авторы полагают, что возникновение того или иного фенотипа определяется в данном случае воздействием генов-модификаторов.

Как при синдроме Бругада, так и при прогрессирующем нарушении внутрисердечной проводимости, обусловленными мутациями в гене SCN5A, наблюдается снижение функции натриевых каналов. В связи с этим представляет особый интерес исследование S.C. Priory et al. [189,190], описавших сочетание синдрома удлиненного QT (вариант LQT3), при котором функция натриевых каналов повышена, с нарушением атриовентрикулярного проведения.

C. Bezzina et al. [51] показали, что прогрессирующее нарушение сердечной проводимости, обусловленное мутацией гена SCN5A, сопровождается изолированными дегенеративными изменениями в проводящей системе сердца. Таким образом, нарушения функции ионных каналов, так называемые каналопатии, могут приводить не только к нарушениям функции, но и к определенным структурным (дегенеративным) изменениям. В качестве аналогии приводят пример аритмогенной дисплазии правого желудочка сердца, при которой мутация гена кальциевых каналов сопровождается структурными изменениями в миокарде правого желудочка.

V. Probst et al. [194] отмечали, что вероятность клинических проявлений прогрессирующего внутрисердечного блока в семьях повышается с возрастом.

Таким образом, прогрессирующие семейные нарушения сердечной проводимости могут быть обусловлены мутациями неуточненного гена в 19-й хромосоме, а также мутацией гена натриевых каналов SCN5A. Клинические и морфологические изменения при этом соответствуют описанию, сделанному более 40 лет назад J. Lenegre.

Семейные нарушения атриовентрикулярной проводимости могут возникать и на проксимальном уровне. Наиболее яркий пример обширной родословной представлен в 1973 г. N. Lynch et al. [153]. Они описали большую семью, состоящую из 502 кровных родственников (249 мужчин и 253 женщины) в пяти поколениях. Нарушения атриовентрикулярного проведения были идентифицированы у 26 членов семьи в 3 поколениях. К примеру, одна женщина была замужем за двумя братьями, которые были поражены этой болезнью и умерли внезапно в молодом возрасте. Поражены были и дети от этих браков. Все больные в этой семье имели дефекты проведения в виде проксимальной, прогрессирующей от I до III степени АВБ. Какие-либо заболевания сердечно-сосудистой системы, кроме АВБ, у них отсутствовали. При исследовании электрограммы пучка Гиса интервал, характеризующий проведение по пучку Гиса, у этих больных оказался нормальным.

В представленной литературе описывались лишь одиночные семьи с нарушениями атриовентрикулярного проведения, не были выяснены закономерности наследования данной патологии, не был доказан тип наследования заболевания.

Нами выявлено семейное накопление заболевания в семьях пробандов с первичными атриовентрикулярными блокадами. Исследовано 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.

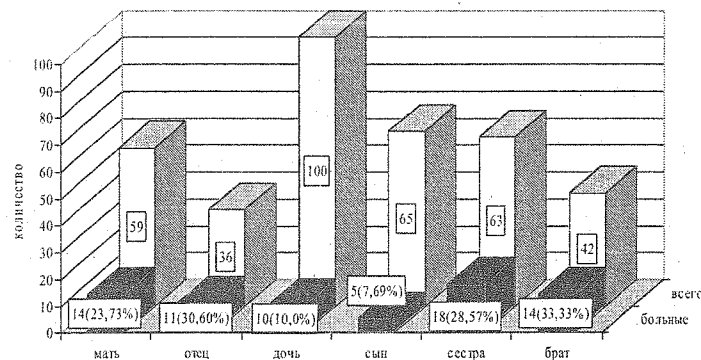


Рис. 6.1.1. Семейная агрегация атриовентрикулярных блокад в семьях с этой патологией

В семьях пробандов с нарушениями атриовентрикулярного проведения наиболее высока пораженность родственников I степени родства: пораженность братьев составила 33,33%, сестер — 28,57%, пораженность отцов — 30,60% (табл. 6.1.1., рис. 6.1.1.).

Оценивая частоту встречаемости АВБ среди родственников пробандов с АВБ и популяционной частотой заболевания (табл. 6.1.2.), можно также отметить накопление этой патологии в семьях и превышение уровня популяционного контроля. Превышение уровня популяционного контроля в исследовании было отмечено в группе АВБ I степени (12,35% в исследовании против 0,36% в популяции, $p < 0,001$), при суммарном поражении атриовентрикулярного соединения (12,55%

в исследовании против 0,54% в популяции, $p < 0,001$), в случае сочетания СССУ и АВБ I степени (1,18% в исследовании против 0,045% в популяции, $p < 0,01$), в случае сочетания СССУ и латентного нарушения атриовентрикулярного проведения (0,078% в исследовании и 0,02% в популяции, $p < 0,05$).

Таблица 6.1.1.

Феномен семейной агрегации в группе пробандов с атриовентрикулярными блокадами.

Степень родства	Родственники	Всего	АВБ		Другие НСП		АВБ + др. НСП	
			абс.	%	абс.	%	абс.	%
I ст. родства	Мать	59	14	23,73	3	5,08	17	28,81
	Отец	36	11	30,60	5	13,88	16	44,4
	Сын	65	5	7,69	7	10,77	12	18,46
	Дочь	100	10	10,00	3	3	13	13,0
	Сестра	63	18	28,57	8	12,70	26	41,27
	Брат	42	14	33,33	5	11,91	19	45,24
	Всего I ст. родства		365	72	19,73	31	8,49	103
II ст. родства	Тетка	11	2	18,18			2	18,20
	Внук	31	1	3,23	1	3,23	2	6,45
	Внучка	46	-	-	-	-	-	-
	Племянник	11	-	-	-	-	-	-
	Племянница	17	-	-	3	17,64	3	17,70
	Дед	4	-	-	1	25,00	1	25,00
	Бабка	7	1	14,29	-	-	1	14,29

Всего II ст. родства		4	3,15	5	3,94	9	7,09	
III ст. родства	Пра-внук	2	-	-	-	-	-	-
	Пра-внучка	1	-	-	-	-	-	-
	дв. брат	10	-	-	1	10,00	1	10,00
	дв. сестра	5	-	-	1	20,00	1	20,00
Всего III ст. родства		18	-	-	2	11,11	2	11,1
Всего		510	76	14,90	38	7,45	114	22,35

Таблица 6.1.2.

Сравнительная частота встречаемости атриовентрикулярных блокад среди родственников пробандов с АВБ и популяционной частотой

Нарушения проведения	Популяционная частота АВБ в %	Частота встречаемости АВБ у родственников пробандов в исследовании		P
		абс.	%	
АВБ I ст.	0,36	63	12,35	<0,001
АВБ II ст. Мобитц I	0,18	-	-	>0,05
Проксимальная АВБ III ст.	-	1	0,20	>0,05
Всего поражения АВ-соединения	0,54	64	12,55	<0,001
Дистальная АВБ III ст.	-	2	0,39	>0,05

Сочетание CCCУ и АВБ I ст.	0,045	6	1,18	<0,01
Сочетание CCCУ и латентного нарушения АВ- проведения	0,02	4	0,78	<0,05
Всего	0,605.	76	14,90	<0,001

При сравнении семейного накопления атриовентрикулярных блокад с популяционным контролем в разных возрастных группах (табл. 6.1.3.), также отмечено превышение его уровня.

Таблица 6.1.3

Сравнительная частота встречаемости атриовентрикулярных блокад среди мужчин и женщин в разных возрастных группах родственников пробандов с АВБ и популяционной частотой

Сравниваемые группы		Частота встречаемости АВБ у родственников пробандов в исследовании		Частота встречаемости АВБ в популяции		P
		абс.	%	абс.	%	
До 19 лет	муж	6 (n=72)	8,33	0 (n=174)	-	<0,01
	жен	3 (n=103)	2,91	0 (n=82)	-	<0,05
20-29 лет	муж	6 (n=43)	13,95	1 (n=458)	0,22	<0,05
	жен	8 (n=56)	14,29	0 (n=316)	-	<0,05
30-39 лет	муж	6 (n=32)	18,75	2 (n=421)	0,48	<0,05
	жен	9 (n=52)	17,31	1 (n=401)	0,25	<0,05
40-49 лет	муж	8 (n=28)	28,57	4 (n=536)	0,75	<0,001
	жен	14 (n=46)	30,44	4 (n=540)	0,74	<0,001
50-59 лет	муж	3 (n=17)	17,65	2 (n=417)	0,48	<0,05
	жен	4 (n=32)	12,50	3 (n=413)	0,73	<0,01
60-69 лет	муж	2 (n=8)	25,00	2 (n=359)	0,56	<0,05
	жен	7 (n=18)	38,89	1 (n=183)	0,55	<0,001
70 лет и более	муж	0 (n=2)	-	2 (n=87)	2,30	>0,05
	жен	0 (n=9)	-	2 (n=45)	4,44	>0,05

В семьях пробандов с проксимальными АВБ чаще накапливаются проксимальные АВБ (16,67% в семьях пробандов с проксимальными АВБ против 3,33% в семьях пробандов с дистальными атриовентрикулярными блокадами — $p < 0,001$) — табл. 6.1.4., 6.1.5.

Таблица 6.1.4.

Накопление нарушений сердечной проводимости у родственников пробандов с проксимальными атриовентрикулярными блокадами

Степень родства	Родственники	Нарушения проводимости у родственников пробандов с проксимальными атриовентрикулярными блокадами						
		Всего	АВБ		Дист. АВБ или изолир. ВЖБ		Другие НСП	
			абс.	%	абс.	%	абс.	%
I ст. родства	Мать	39	9	23,08	2	5,13		
	Отец	21	7	33,33	1	4,76		
	Дочь	50	7	14,00	2	4,00	1	2,00
	Сын	37	5	13,51	2	5,41	1	2,70
	Сестра	42	11	26,19	2	4,76	2	4,76
	Брат	27	7	25,93	-	-	-	-
	Всего I ст. родства	216	46	21,30	9	4,17	4	1,85

II ст. родства	Тетка	9	2	22,22	-	-	-	-
	Внук	14	1	7,14	1	7,14	-	-
	Внучка	12	-	-	-	-	-	-
	Племянник	11	-	-	-	-	-	-
	Племянница	15	-	-	1	6,67	-	-
	Дед	3	-	-	1	33,3	-	-
	Бабка	5	1	20,00	-	-	-	-
Всего II ст. родства		69	4	5,80	3	4,35	-	-
III ст. родства	Дв. брат	10	-	-	-	-	1	10,00
	Дв. сестра	5	-	-	-	-	1	20,00
Всего III ст. родства		15	-	-	-	-	2	13,33
Всего	300	50	16,67	12	4,00	6	2,00	

В семьях пробандов с дистальными АВБ происходит накопление вторичных случаев заболевания за счет дистальных АВБ и ВЖБ (15,71% в семьях пробандов с дистальными АВБ против 4,00% в семьях пробандов с проксимальными АВБ — $p < 0,001$) — табл. 6.1.4., 6.1.5.

Таблица 6.1.5.

Накопление нарушений сердечной проводимости у родственников пробандов с дистальными атриовентрикулярными блокадами

Степень родства	Родственники	Нарушения проводимости у родственников пробандов с дистальными атриовентрикулярными блокадами						
		Всего	АВБ		Дист. АВБ или изолиров. ВЖБ		Другие нСП	
			абс.	%	абс.	%	абс.	%
I ст. Родства	Мать	20	1	5,00	4	20,00	1	5,00
	Отец	15	1	6,67	4	26,67	2	13,33
	Дочь	50	1	2,00	2	4,00	-	-
	Сын	28	-	-	5	17,86	-	-
	Сестра	21	2	9,52	8	38,10	1	4,76
	Брат	15	1	6,67	10	66,67	1	6,67
Всего I ст. родства		149	6	4,03	33	22,15	5	3,36
II ст. родства	Тетка	2	-	-	-	-	-	-
	Внук	17	-	-	-	-	-	-
	Внучка	34	-	-	-	-	-	-
	Племянник	-	-	-	-	-	-	-
	Племянница	2	-	-	-	-	1	50,00
	Дед	1	-	-	-	-	-	-
	Бабка	2	1	50,00	-	-	-	-
Всего II ст. родства		58	1	1,72	-	-	1	1,72
III ст.	Правнук	2	-	-	-	-	-	-
	Правнучка	1	-	-	-	-	-	-
Всего III ст. родства		3	-	-	-	-	-	-
Всего		210	7	3,33	33	15,71	6	2,56

При наличии значимого генетического компонента в детерминации заболевания варибельность распределения отличающихся друг от друга фенотипов в семьях обусловлена различными механизмами наследования. Поэтому следующим этапом исследования после доказательства неслучайности агрегации заболевания в семьях и установления значимой роли наследственности в формировании этого феномена является сегрегационный анализ, заключающийся в оценке соответствия ожидаемых при определенном типе наследования и наблюдаемых сегрегационных частот. В собственных исследованиях для сбора семейного материала мы использовали единичную регистрацию. В выборке представлены семьи брака «больной-здоровый». Для формального генетического анализа типа наследования использован метод Вайнберга для единичной регистрации.

Для проведения сегрегационного анализа использовалась группа больных с идиопатическими или первичными формами нарушений сердечной проводимости. В таблице 6.1.6. представлены sibства для анализа сегрегационной частоты атриовентрикулярных блокад.

Таблица 6.1.6.

Сегрегационный анализ в семьях пробандов с атриовентрикулярными блокадами

Размер sibства	Число sibств	S	Число sibсов с пораженными детьми			R
			1 пораженный ребенок	2 пораженных ребенка	3 пораженных ребенка	
2х	42	84	21	21	-	63
3х	2	6	1	1	-	3
4х	2	8		2	-	4
Всего	46	98	22	24	-	70

Все числовые данные в формулу Вайнберга для единичной регистрации взяты из таблицы 6.1.6.

«Пробандовый метод»
Вайнберга

$$SF = \frac{R - N}{S - N} = \frac{70 - 46}{98 - 46} = 0,462$$

$$t = \frac{|SF - \hat{SF}|}{\sqrt{\frac{SF(1-SF)}{S-N}}}$$

$$t_{(аутос-домин)} = \frac{|0,5 - 0,462|}{\sqrt{\frac{0,462(1-0,462)}{98-46}}} = 0,55 \quad (t < 2,58)$$

$$t_{(аутос-рецес)} = \frac{|0,25 - 0,462|}{\sqrt{\frac{0,462(1-0,462)}{98-46}}} = 3,07 \quad (t > 2,58)$$

«Сибсовый метод»

$$SF = \frac{\sum r_i (R_i - 1)}{\sum r_i (S_i - 1)} = \frac{48}{81} = 0,5926$$

$$t_{(аутос-домин)} = \frac{|0,5 - 0,5926|}{\sqrt{0,5926 \frac{(1-0,5926)}{(81)}}} = 1,696 \quad (t < 2,58)$$

$$t_{(аутос-рецес)} = \frac{|0,25 - 0,5926|}{\sqrt{0,5926 \frac{(1-0,5926)}{(81)}}} = 6,275 \quad (t > 2,58)$$

Согласно законам экспериментальной генетики аутосомно-доминантный тип наследования, вычисляемый по методу Вайнберга, определяется, если $t < 2,58$. Учитывая результаты пробандового и sibсового методов сегрегационного анализа в семьях, пробанды которых страдают атриовентрикулярными блокадами, не исключается аутосомно-доминантный тип наследования этого заболевания.

Согласно полученным нами данным предполагаем аутосомно-доминантный тип наследования нарушений предсердно-желудочковой проводимости.

Нами была оценена тяжесть клинических проявлений у пробандов с первичными и вторичными формами АВБ (табл. 6.1.7.). Для строгого разделения больных с АВБ по уровню поражения на проксимальные и дистальные этим пациентам проводилась Гис-электрограмма. Согласно полученным нами данным количество больных с дистальными и проксимальными атриовентрикулярными блокадами в группах пробандов с первичными и вторичными АВБ достоверно не различалось. Несмотря на это, 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.

Таблица 6.1.7.

Тяжесть клинических проявлений у пробандов с первичными и вторичными нарушениями атриовентрикулярного проведения

Клинические проявления	Пробанды с первичными формами АВБ (n=108)		Пробанды с вторичными формами АВБ (n=50)		P
	абс.	%	абс.	%	
Головокружение	76	70,4	42	84,00	<0,05
Обмороки	50	46,3	36	72,00	<0,01
Приступы МАС	21	19,4	17	34,00	<0,05
Явления СН	60	55,6	40	84,00	<0,01

Для пробандов с первичными формами АВБ характерна более легкая степень поражения атриовентрикулярного соединения (табл. 6.1.8.). 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.

Таблица 6.1.8.

Нарушения атриовентрикулярного проведения
у пробандов с первичными и вторичными
формами

Название нару- шений атрио- вентрикулярного проведения	Пробанды с пер- вичными формами АВБ (n=108)		Пробанды с вторич- ными формами АВБ (n=50)		P
	абс.	%	абс.	%	
АВБ I ст.	44	40,74	7	14,00	<0,001
АВБ II ст. I типа	3	2,78	1	2,00	>0,05
АВБ II ст. II типа	7	6,48	1	2,00	>0,05
АВБ III ст. прок- симальные	27	25,00	8	16,00	>0,05
АВБ III ст. дис- тальные	27	25,00	33	66,00	<0,001
Все проксималь- ные. АВБ	74	68,52	16	32,00	<0,001
Все дистальные АВБ	34	31,48	34	68,00	<0,001

Приводим пример интересной семьи, где четко прослеживается семейная агрегация заболевания.

Семейная история:

Пробанд Р., 48 лет. Жалуется на головокружение, возникающее при длительном нахождении в вертикальном положении, при смене положения тела, при физической нагрузке; ухудшение памяти, головные боли, слабость. Считает себя больной около 5 лет; когда стало повышаться артериальное давление, максимальное АД—200/130 мм. рт. ст. В целях снижения артериального давления принимает ингибиторы АПФ и мочегонные. Последние 2 года беспокоит головокружение, которое особенно усилилось последние 2 недели.

Верхушечный толчок не пальпируется. Левая граница относительной сердечной тупости перкуторно определяется на 0,5 см снаружи от левой среднеключичной линии, другие границы сердца в норме. Тоны сердца ритмичные, акцент II тона и короткий систолический шум на аорте. ЧСС 48 в минуту. АД 160/85 мм. рт. ст. Патологии других систем при осмотре не выявлено.

По ЭКГ — ЧСП 85 в минуту, ЧСЖ 44 в минуту, QRS — 0,10'', QT — 0,50'', RV4=SV4, RV5>RV4. Заключение: проксимальная АВБ III ст., признаки гипертрофии левого желудочка.

По электрограмме пучка Гиса — проксимальная АВБ. По данным ЭХОКС незначительная дилатация полости левого желудочка. Коронарография: левосторонний тип кровоснабжения. Гемодинамически значимых, критических стенозов и окклюзий не обнаружено. Больной был выставлен следующий диагноз: первичная проксимальная полная АВБ. Гипертоническая болезнь II ст.

Дочь пробанда, 21 год. Жалоб нет. Наличие каких-либо заболеваний отрицает. При осмотре никаких отклонений выявлено не было.

По ЭКГ — синусовая брадикардия с ЧСС 55 в минуту, $\alpha+30^\circ$, P — 0,08'', PQ — 0,26'', QRS — 0,08'', QT — 0,38''. Заключение: АВБ I ст. Синусовая брадикардия. Данные ЧП-СЛП — до МВБ, ВСАП — 156 мс, ВВФСУ — 1340 мс, КВВФСУ — 320 мс; точка Венкебаха — 100 имп./мин., после МВБ ВСАП — 140 мс, ВВФСУ — 1320 мс, КВВФСУ — 300 мс, ИРСУ — 110 (возрастная норма ≥ 91 в минуту). Патологии со стороны синусового узла выявлено не было. По данным ЭХОКС, никакой патологии структур сердца не обнаружено. Больной был выставлен следующий диагноз: первичная АВБ I степени.

Дочь пробанда, 24 года. Жалоб нет. Из анамнеза ни о каких заболеваниях выяснить не удалось. При осмотре патологии обнаружено не было.

По ЭКГ — синусовая брадикардия с ЧСС 53 в минуту, $\langle\alpha+45^\circ$, P — 0,08'', PQ — 0,22'', QRS — 0,08'', QT — 0,32''. Заключение: АВБ I ст. Данные ЧПСЛП — до МВБ ВСАП — 162 мс, ВВФСУ — 1860 мс, КВВФСУ — 660 мс; точка Венкебаха — 110, после МВБ ВСАП — 144 мс, ВВФСУ — 1980 мс, КВВФСУ — 800 мс., ИРСУ — 65 (возрастная норма ≥ 89 в 1 минуту). Точка Венкебаха после МВБ — 120. По данным ЭХОКС обнаружена дополнительная хорда левого желудочка. Больной выставлен следующий диагноз: первичная бинодальная болезнь сердца: компенсированный СССУ, брадисистолическая форма, АВБ I ст.

Муж пробанда, 50 лет. Жалоб нет. Из анамнеза известно, что в течение 15 лет имеет язвенную болезнь двенадцатиперстной кишки с редкими обострениями. При осмотре патологии обнаружено не было.

По ЭКГ — ритм синусовый с ЧСС 84 в минуту, $\langle\alpha+60^\circ$, P — 0,08'', PQ — 0,14'', QRS — 0,08'', QT — 0,32''.

Сестра пробанда, 36 лет. Жалоб нет. Из анамнеза ни о каких заболеваниях выяснить не удалось. При осмотре патологии обнаружено не было.

По ЭКГ — ритм синусовый с ЧСС 80 в минуту, $\langle\alpha+75^\circ$, P — 0,06'', PQ — 0,14'', QRS — 0,06'', QT — 0,40''. При проведении ЭХОКС патологии структур сердца выявлено не было. Таким образом, в данной семье отмечается накопление заболевания. Оно подтверждено у матери и двух ее дочерей.

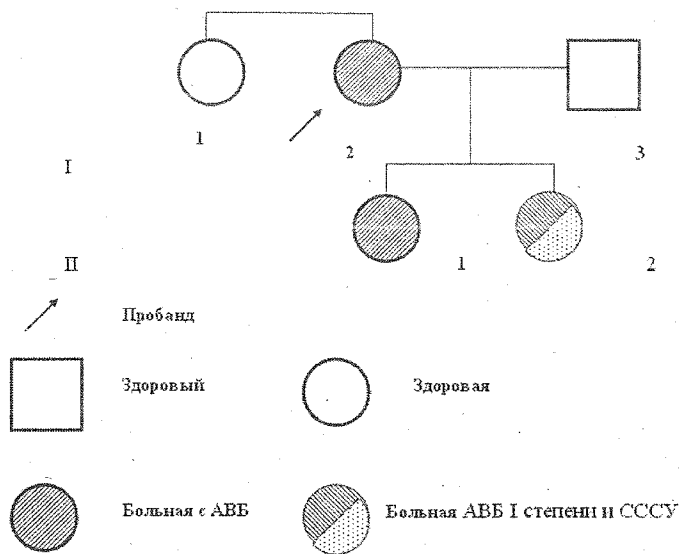


Рис. 6.1.2. Родословная семьи с наследственной АВБ

Наследственные заболевания и синдромы с поражением атриовентрикулярного соединения

В литературе описан ряд наследственных заболеваний и синдромов, при которых поражения 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. При этом заболевании выявляются большие делеции, локализованные в различных участках митохондриальной ДНК [14, 38, 76].

Клиническая картина при болезни Куршмана—Штейнера—Баттена характеризуется сочетанием миотонических симптомов, мышечных атрофий, вегетативных нарушений, атриовентрикулярных блокад различных степеней. Начало заболевания относится ко 2-3 десятилетию жизни. Течение заболевания медленно прогрессирующее, передается по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью, с довольно частыми пропусками поколений. Заболевание чаще передается по линии отца, чем по линии матери. Часто в семейных родословных встречаются случаи изолированной катаракты, которые должны рассматриваться как ослабленное проявление доминантного гена. Ген этого заболевания картирован на длинном плече 19 хромосомы — 19q 13.1-19q 13.3. Согласно последним исследованиям, кандидатный ген нарушений сердечной проводимости также располагается на хромосоме 19 q 13.3. [183].

Приводим пример сочетания в одной семье атрофической миотонии Куршмана—Штейнера—Баттена и нарушений сердечной проводимости.

Пробанд М., 50 лет. Отмечает, что с начала 70-х годов постепенно нарастала слабость в ногах, руках, «похудание» мышц в дистальных, затем в проксимальных отделах конечностей. В последние годы стал неровно ходить, быстро устают ноги, трудно удержать предметы в руках. В 1984 г. впервые кратковременная потеря сознания, чувство «замирания» в работе сердца в предутренние часы. В том же году при обследовании в кардиологическом центре г. Красноярска на ЭКГ выявлена проксимальная АВБ II степени I типа. При проведении электрофизиологического исследования наряду с нарушением атриовентрикулярной проводимости обнаружена и патология синусового узла. Данные ЧПСЛП: до атропина ВСАП — 150 мс, ВВФСУ_{макс.} — 2860 мс., КВВФСУ_{макс.} — 1700 мс., ЧСС на атропин — 64 (возрастная норма ≥ 54 в минуту), после атропина ВСАП-111,5 мс, ВВФСУ_{макс.} - 3240 мс, КВВФСУ_{макс.} — 2320 мс. В процессе обследования

период перехода АВБ I степени в АВБ II степени I типа. Заключение: СССУ, брадисистолическая форма, декомпенсированный вариант. АВБ II степени I типа.

Данные эхокардиографии: дилатирована полость левого предсердия до 40 мм. Умеренное расширение просвета аорты до 41 мм. Ранний прогиб обеих створок митрального клапана до 1 мм. Большой ежегодно наблюдался в кардиологическом центре. Отмечено постепенное прогрессирование АВБ II степени I типа в проксимальную АВБ III степени. Участились моменты потери сознания. В 1992 г. больному имплантирован кардиостимулятор «ЭКС-500».

В 1997 г. находился на стационарном лечении в неврологическом отделении МСЧ № 6 г. Красноярска с диагнозом: атрофическая миотония Куршмана—Штейнера—Баттена, медленно-прогрессирующее течение, с тетрапарезом. СССУ, брадисистолическая форма, декомпенсированный вариант. Проксимальная АВБ III степени. Состояние после имплантации ЭКС-500.

При неврологическом осмотре отмечено: голос с легким носовым оттенком. Выявлена диффузная гипотрофия мышц конечностей, грудино-ключично-сосцевидных мышц, мышц туловища. Подчеркнуты височные ямки, асимметрия теменной мускулатуры. Сила в руках до 3-3,5 балла, в ногах — до 3 баллов. Тыльное сгибание стоп отсутствует. Яркая миотоническая реакция. Четких чувствительных расстройств выявить не удалось. Координаторную пробу выполняет удовлетворительно.

При осмотре окулиста выявлена начальная катаракта обоих глаз (планируется оперативное лечение).

Генеалогический анамнез. Родился в небольшом селе Абанского района. Отец и мать больного из одного села Гомельской области, переехали в Сибирь в период столыпинской реформы. У отца 5 братьев и 3 сестры. Все фенотипически здоровы. У младшего брата отца был сын, страдавший атрофиями мышц конечностей. Умер в возрасте 40-45 лет. Отец пробанда умер в возрасте около 50 лет, причину выяснить не

удалось). Мать пробанда была фенотипически здорова, умерла в молодом возрасте (со слов пробанда, от гнойно-воспалительного процесса в брюшной полости). Ее родословная неизвестна. Пробанд имеет 8 сестер. Фенотипически здоровы, кроме одной, которая умерла внезапно в возрасте около 7 лет. У двух сестер пробанда, 1924 и 1923 гг. рождения, обнаружена катаракта обеих глаз.

Пробанд имеет 2 дочерей.

Старшая дочь, 37 лет. Жалоб не предъявляла. Миотонических реакций, гипотрофий не выявлено. На ЭКГ ритм синусовый с ЧСС — 86 в минуту, $\langle \alpha +60''$, P-0,1''; PQ-0,22''; QRS-0,08''; QT-0,34''. Заключение: АВБ I степени.

На атропин учащение синусового ритма до 120 в минуту. При электрофизиологическом исследовании до МВБ ВСАП — 144 мс., ВВФСУмакс.-900 мс., КВВФСУмакс.— 280 мс., ИРСУ — 115 (возрастная норма ≥ 83 в 1 минуту), после МВБ ВСАП — 46 мс., ВВФСУмакс.— 720 мс., КВВФСУмакс.— 180 мс. Показатели функции синусового узла в пределах нормы.

Согласно данным эхокардиографии «гамакообразный прогиб» обеих створок митрального клапана до 4 мм. Заключение: ПМК I степени.

У старшей дочери двояс фенотипически здоровых детей. На ЭКГ у них патологии не выявлено.

Младшая дочь пробанда, 1972 г. рождения. Фенотипически здорова. Миотонических реакций, гипотрофий не выявлено. Субатлетический тип конституции. На ЭКГ ритм синусовый с ЧСС — 96 в минуту, $\langle \alpha +75''$, P-0,06''; PQ-0,12''; QRS-0,08''; QT-0,28'' (короткий QT).

В связи с беременностью 16 недель дополнительные методы исследования не проводились.

Родословная этой семьи построена на основании осмотра членов семьи и подробного сбора генеалогического анамнеза.

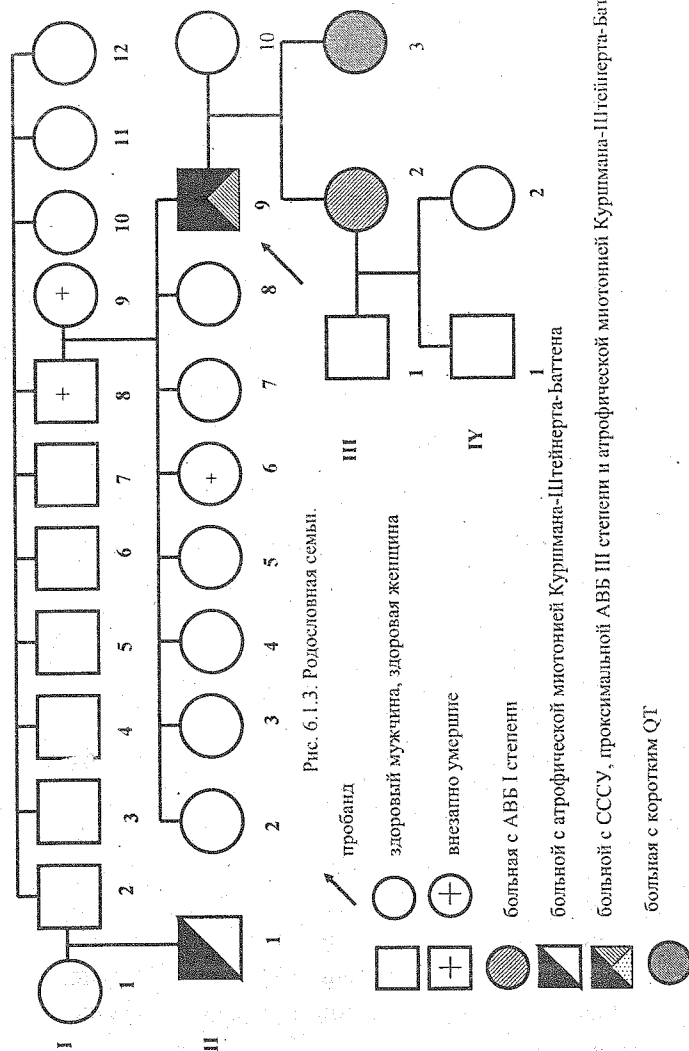


Рис. 6.1.3. Родословная семьи.

больная с СССУ, проксимальной АВБ III степени и аортальной митрозной Куршмана-Штейнберга-Баттена

больная с коротким QT

6.2. Односторонние (первичные) доброкачественные внутрижелудочковые блокады

Изучение наследственности односторонних доброкачественных внутрижелудочковых блокад в небольшом количестве случаев представлено в литературе.

Ряд исследователей представили семейное накопление нарушений сердечной проводимости преимущественно по левой ножке пучка Гиса. Так, R.E. DeForest (1956) изучал семью, в которой ПБЛНПГ встречалась у четырех родственников в двух поколениях [89]. Мамиш А.М. (1982 г.) исследовал 5 родственников по материнской линии (3 сибсов и их дочерей). При отсутствии у них какой-либо хронической сердечной патологии и на фоне хорошего самочувствия у каждого из них была обнаружена БЛПВПГ [12].

Описаны семьи, в которых отмечалось семейное накопление блокады правой ножки пучка Гиса. В 1971 г. N. Brans et al. [55] изучали семью, в которой у двух родственников зарегистрирована на электрокардиограмме ПБПНПГ. Данное нарушение внутрижелудочковой проводимости сочеталось с полным отсутствием клинической симптоматики каких-либо сердечно-сосудистых заболеваний. Интересно, что это нарушение проведения было обнаружено у самого молодого члена семьи, мальчика 5 лет, и самого пожилого — деда ребенка, которому был 71 год.

Японская группа исследователей под руководством Т. Ogaia в 1980 г. [177] провела генеалогический анализ семьи, которая была интересна тем, что вступившие в брак мужчина и женщина оба имели нарушения внутрижелудочковой проводимости семейного характера. Однако у мужчины, 39 лет, была ПБПНПГ, а у женщины, 34 лет, — ПБЛНПГ.

Другой какой-либо патологии сердечно-сосудистой системы у них обнаружено не было. В пользу наследственного характера нарушений внутрижелудочковой проводимости говорил тот факт, что со стороны мужа ещё у трех родственников были нарушения проведения по правой ножке пучка Гиса, а у двух родственников жены была заблокирована передняя ветвь левой ножки пучка Гиса. Однако у троих детей (младшему было 6 лет, а старшему — 16) этой супружеской пары патологии проводящей системы сердца обнаружено не было. Этот факт позволил ученым сделать предположение, что различные гены отвечают за нарушение проведения по правой и левой ножкам пучка Гиса. Но нужно заметить, что исследователи рассматривали лишь два варианта наследования — аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный, а не весь возможный спектр наследственной передачи патологии проводящей системы сердца.

A. Lorber et al. (1988) наблюдали отца и двух его сыновей с электрокардиографически подтвержденным левым задним гемиблоком и неполной блокадой правой ножки пучка Гиса [152].

Стоит обратить внимание на работы O. Senderat et al. (1988) [218]. Ими описана семья, в которой у всех пораженных родственников было сочетание полной или неполной блокады как правой, так и левой ножек пучка Гиса.

Эта семья состояла из трех поколений. В первом, самом старшем поколении было двое пораженных родственников, однако авторы не исключали, что один из них перенес миокардит. Во втором, среднем поколении, пораженным оказался один родственник. В третьем, младшем поколении, три члена семьи имели нарушения внутрижелудочковой проводимости. В литературе представлен еще ряд работ по наследованию идиопатических внутрижелудочковых блокад [81, 177, 218].

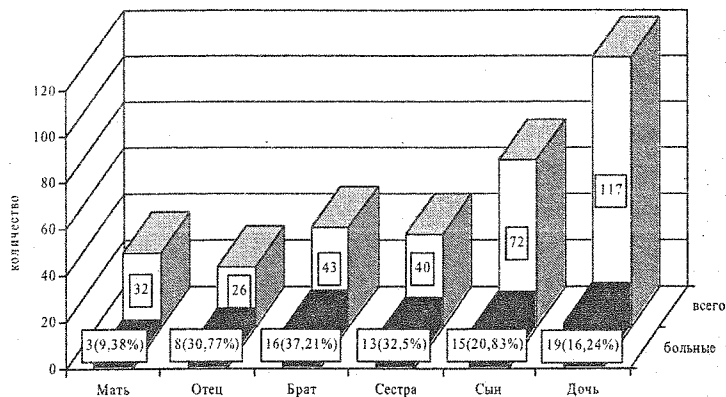


Рис. 6.2.1. Семейная агрегация ВЖБ в семьях пробандов с этой патологией

Нами исследовано 158 пробандов с первичными внутрижелудочковыми блокадами (ВЖБ) и 502 их родственника I, II, III степени родства. Подводя итоги семейного накопления в группе пробандов с внутрижелудочковыми блокадами, можно отметить высокий уровень этого показателя в данной группе семей — 19,53%. Это значительно превышает выявленную нами распространенность нарушений внутрижелудочковой проводимости в популяции — 1,04%.

Наиболее часто болеют родственники I степени родства: отцы — 30,77%, братья — 37,21%, сестры — 32,50%, сыновья — 20,83% (табл. 6.2.1., рис. 6.2.1).

Семейная агрегация в группе пробандов с внутрижелудочковыми блокадами

Степень родства	Родственники	Всего	ВЖБ		Др. НСП		Все больные с НСП	
			абс.	%	абс.	%	абс.	%
I ст. родства	Мать	32	3	9,38	6	18,76	9	28,13
	Отец	26	8	30,77	8	30,77	16	61,54
	Брат	43	16	37,21	9	20,93	25	58,14
	Сестра	40	13	32,50	4	10,00	17	42,50
	Сын	72	15	20,83	13	18,06	28	38,89
	Дочь	117	19	16,24	14	11,97	33	28,21
Всего I ст. родства		330	74	23,34	54	16,36	128	38,79
II ст. родства	Дядя	2	-	-	-	-	-	-
	Тетя	3	-	-	-	-	-	-
	Внук	50	6	12,00	4	8,00	10	20,00
	Внучка	43	5	11,63	5	11,63	10	23,26
	Племянник	11	-	-	1	9,09	1	9,09
	Племянница	7	2	28,57	2	28,57	4	57,14
	Дед	4	1	25,00	-	-	1	25,00
	Бабка	12	3	25,00	4	33,33	7	58,33
Всего II ст. родства		132	17	12,98	16	12,21	33	25,19

III ст. родства	Дв. сестра	7	-	-	2	28,57	2	28,57
	Дв. брат	-	-	-	-	-	-	-
	Внучка сестры	1	-	-	-	-	-	-
	Внук сестры	1	1	100,0	-	-	1	100,0
Всего III ст. родства	9	1	11,11	2	22,22	3	22,22	
Всего	471	92	19,53	72	15,29	164	34,82	

Во всех группах пробандов отмечена зависимость частоты нарушений сердечной проводимости от степени родства с пробандом (чем выше степень родства, тем чаще страдают этой патологией родственники).

При сравнении семейного накопления внутрижелудочковых блокад с популяционным контролем в разных возрастных группах (табл. 6.2.2.) также отмечено превышение его уровня.

Таблица 6.2.2

Сравнительная частота встречаемости нарушений внутрижелудочкового проведения среди мужчин и женщин в разных возрастных группах родственников пробандов с ВЖБ и популяционной частотой

Сравниваемые группы		Частота ВЖБ у родственников пробандов в исследовании		Частота ВЖБ в популяции		P
		абс.	%	абс.	%	
До 19 лет	муж	23 (n=77)	29,87	0 (n=174)	-	-
	жен	14 (n=69)	20,29	0 (n=82)	-	-
20-29 лет	муж	9 (n=39)	23,08	0 (n=458)	-	-
	жен	14 (n=55)	25,45	0 (n=316)	-	-
30-39 лет	муж	9 (n=24)	37,50	2 (n=421)	0,48	<0,001
	жен	14 (n=51)	27,45	1 (n=401)	0,25	<0,001
40-49 лет	муж	23 (n=32)	71,88	7 (n=536)	1,31	<0,001
	жен	5 (n=43)	11,63	6 (n=540)	1,11	<0,001
50-59 лет	муж	2 (n=15)	13,33	6 (n=417)	1,44	<0,001
	жен	10 (n=27)	37,04	7 (n=413)	1,69	<0,001
60-69 лет	муж	11 (n=39)	28,21	6 (n=359)	1,67	<0,001
	жен	7 (n=23)	30,43	3 (n=183)	1,64	<0,001
70 лет и более	муж	1 (n=2)	50,00	6 (n=87)	6,90	<0,001
	жен	2 (n=6)	33,33	2 (n=45)	4,44	<0,001

Необходимо коротко остановиться на исследовании супругов пробандов. Теоретически в семейной агрегации заболевания могут играть роль систематические однотипные влияния внешней среды. При наличии таковых частота заболевания среди супругов должна быть повышенной по сравнению с популяционной. Учитывая это, 35 супругов больных пробандов были непосредственно обследованы. Мужей и жен пробандов, страдающих нарушениями сердечной проводимости, выявить не удалось.

Таким образом, нами получены достаточно убедительные данные, свидетельствующие о семейной агрегации нарушений сердечной проводимости. Распространенность заболевания среди родственников существенно превышает популяционную. Причем необходимо подчеркнуть, что частота нарушений сердечной проводимости даже среди дальних родственников выше, чем в популяции.

В таблице 6.2.3. представлены sibства для анализа сегрегационной частоты внутрижелудочковых блокад.

Сегрегационный анализ в семьях с нарушениями внутрижелудочковой проводимости

Размер sibства	Число sibств	S	Число sibсов с пораженными детьми			R
			1 пораженный ребенок	2 пораженных ребенка	3 пораженных ребенка	
2-сибсовые	32	64	17	15	-	47
3-сибсовые	5	15	1	2	2	11
4-сибсовые	1	4	-	-	1	3
Всего	38	83	18	17	3	61

Все числовые данные в формулу Вайнберга для единичной регистрации взяты из таблицы 6.2.3.

«Пробандовый метод»
Вайнберга

$$SF = \frac{61 - 38}{83 - 38} = \frac{23}{45} = 0,511$$

$$t_{(аутос - доли)} = \frac{|0,5 - 0,511|}{\sqrt{0,511(1 - 0,511)/(83 - 38)}} = 0,148 \quad (t < 2,58)$$

$$t_{(аутос - рецес)} = \frac{|0,25 - 0,511|}{\sqrt{0,511(1 - 0,511)/(83 - 38)}} = 3,50 \quad (t > 2,58)$$

«Сибсовый метод» Вайнберга

$$SF = \frac{\sum r_i (R_i - 1)}{\sum r_i (S_i - 1)} = \frac{46}{81} = 0,568$$

$$t_{(\text{аутос} - \text{домин})} = \frac{|0,5 - 0,568|}{\sqrt{0,568(1 - 0,568)/(81)}} = 1,124 \quad (t < 2,58)$$

$$t_{(\text{аутос} - \text{рецес})} = \frac{|0,25 - 0,568|}{\sqrt{0,568(1 - 0,568)/(81)}} = 5,78 \quad (t > 2,58)$$

Поскольку критерий $t < 2,58$ для аутосомно-доминантного типа наследования, принимаем гипотезу об аутосомно-доминантном типе наследования нарушений внутрижелудочковой проводимости.

Таким образом, сегрегационный анализ первичных ВЖБ выявил аутосомно-доминантный тип наследования заболевания.

Наследование в семье БЛПВПГ приведено в следующем примере.

Семейный случай:

Пробанд И., 50 лет. При профилактическом осмотре впервые в 1970 г. выявили БЛПВПГ. Каких — либо причин к развитию нарушений сердечной проводимости не отмечено. С 1993 г. стало повышаться артериальное давление. Периодически при смене погоды, после физической нагрузки повышение артериального давления до цифр 170/90 мм. рт. ст. В этот период головные боли, головокружение. При объективном осмотре на момент обследования прекардиальная область не изменена. Верхушечный толчок пальпируется в V межреберье на 1 см кнутри от среднеключичной линии. Границы относительной сердечной тупости в пределах фи-

зиологической нормы. Тоны сердца ритмичные, ЧСС — 78 в минуту. АД — 150/85 мм. рт. ст. Патологии со стороны других органов и систем не выявлено. На ЭКГ ритм синусовый с ЧСС — 76 в минуту, α — 45°, P-0,1°, PQ-0,16°, QRS-0,08°, QT-0,28°. QRS в отведениях I, AVL типа qR, III и AVF типа rS. Заключение: БЛПВПГ.

Данные ЧПСПП: до МВБ ВСАП — 143 мс, ВВФСУ макс. — 1000 мс, КВВФСУ макс. — 366 мс, ИРСУ — 119 (возрастная норма ≥ 74 в 1 минуту), после МВБ ВСАП — 74 мс, ВВФСУ макс. — 795 мс., КВВФСУ макс. — 260 мс. Показатели синусового узла в норме. БЛПВПГ остается. Ишемических изменений интервала ST не выявлено.

По данным эхокардиоскопии патологии не обнаружено. Диагноз на момент осмотра: идиопатическая БЛПВПГ. Гипертоническая болезнь I ст.

Сын пробанда, 32 года. На момент осмотра жалобы отсутствуют. При осмотре — прекардиальная область без изменений. Границы относительной сердечной тупости в пределах физиологической нормы. Сердечные тоны ритмичные, ЧСС — 68 в минуту. В точке Боткина—Эрба выслушивается короткий систолический шум. Патологии со стороны других органов и систем не обнаружено.

На ЭКГ — ритм синусовый с ЧСС — 65 в минуту, α — 60°, P-0,08°, PQ-0,14°, QRS-0,08°, QT-0,34°. QRS в отведениях I, AVL типа qR, III и AVF типа rS. Заключение: БЛПВПГ.

Данные ЧПСПП: до МВБ ВСАП — 142 мс, ВВФСУ макс. — 1150 мс, КВВФСУ макс. — 410 мс, ИРСУ — 88 в минуту (возрастная норма ≥ 86 в 1 минуту). После МВБ ВСАП-96мс, ВВФСУ макс.-820мс, КВВФСУ макс.-260мс. Патологии со стороны синусового узла не выявлено. БЛПВПГ остается. Ишемических изменений интервала ST не обнаружено.

Данные эхокардиоскопии: выявлен пролапс митрального клапана I степени.

Диагноз: первичная (идиопатическая) БЛПВПГ. Проплапс митрального клапана I ст.

Внук пробанда, 13 лет (от сына). Жалобы отсутствуют. Отрицает наличие каких-либо заболеваний в анамнезе. При объективном осмотре прекардиальная область не изменена. Границы относительной сердечной тупости в пределах нормы. При аускультации сердечные тоны ритмичные, ЧСС — 66 в минуту. В точке Боткина — Эрба выслушивается внутрисистолический щелчок. Со стороны других систем — без патологии.

На ЭКГ — ритм синусовый с ЧСС — 50 в минуту, α — 45° , P-0,06'', PQ-0,1'', QRS-0,08'', QT-0,44''. QRS в отведениях I, AVL типа qR, III и AVF типа rS. Заключение: синусовая брадикардия. БЛПВПГ. Феномен укороченного PQ. На ЧПСЛП: до МВБ ВСАП — 143 мс, ВВФСУ макс. — 1060 мс, КВВФСУ макс. — 450 мс, ИРСУ — 120 (возрастная норма ≥ 94 в 1 минуту), после МВБ ВСАП — 73 мс, ВВФСУ макс. — 750 мс, КВВФСУ макс. — 210 мс. Показатели функции синусового узла в пределах нормы. БЛПВПГ остается. Возможных пароксизмальных тахикардий в связи с наличием укороченного PQ не выявлено.

По данным эхокардиоскопии — пролапс митрального клапана I степени.

Диагноз: первичная (идиопатическая) БЛПВПГ. Феномен укороченного PQ. Проплапс митрального клапана I степени.

Дочь пробанда, 30 лет, внучка пробанда, 12 лет (по дочери) были здоровы. Данные ЭКГ, электрофизиологического исследования, эхокардиоскопии не выявили отклонений от нормы.

Таким образом, как видно на рис 6.2.2., нарушения сердечной проводимости идиопатического генеза по типу БЛПВПГ выявлены у пробанда, 50 лет, его сына, 32 лет, и внука, 13 лет. Дочь и внучка пробанда были здоровы.

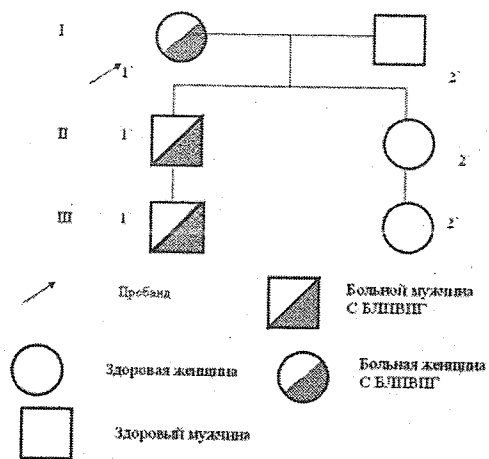


Рис 6.2.2. Родословная семьи с наследственной БЛПВПГ

6.3. Полиморфизм I/D гена АПФ и анализ митохондриальной ДНК у больных с первичными нарушениями внутрисердечной проводимости

Полиморфизм I/D гена АПФ можно рассматривать как потенциально кандидатный для широкого спектра сердечно-сосудистой патологии. Ангиотензин — превращающий фермент, являющийся одним из важных компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, индуцирует выработку ангиотензина II, который в свою очередь, повышает тонус сосудов и регулирует рост эндотелиоцитов. Sambein et al. (1992) выдвинули предположение о вероятной роли гомозиготного носительства делеции как фактора повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний [72]. Показаны ассоциации I/D полиморфизма гена АПФ с эссенциальной гипертензией [136, 261], коронарным атеросклерозом [40, 72],

инфарктом миокарда [40]. Но исследованные в нашей работе ассоциации I/D полиморфизма гена АПФ с идиопатическими нарушениями сердечной проводимости ранее не изучались другими авторами.

Полученное нами распределение аллелей продемонстрировало преобладание частоты D-аллеля (делеция) в группе пробандов с идиопатическими атриовентрикулярными блокадами различной степени тяжести. В группе атриовентрикулярных блокад частота D аллеля — 66%. Это достоверно отличается от частоты делеции в группе контроля, которая составляет здесь 56% ($p < 0,05$).

В группе больных с внутрижелудочковыми блокадами сердца наоборот отмечено преобладание частоты I-аллеля (инсерция) — 65%, с одинаковой частотой как в группе блокад правой, так и левой ножек пучка Гиса — по 63%. Это достоверно отличается от частот инсерции в контрольной группе (инсерция в группе контроля — 44 %).

В группе больных CCCY частоты аллелей I/D распределились поровну — по 50%.

Генотипы II, ID и DD гена АПФ у больных с идиопатическими нарушениями сердечной проводимости были выявлены у 13, 27 и 16 человек соответственно, т. е. распределение генотипов находилось в равновесии Харди — Вайнберга.

Генотип ID преобладал у больных с идиопатическими атриовентрикулярными блокадами (частота генотипа ID в данной группе больных 11 против 3 для генотипа II и 8 для генотипа DD). В группе идиопатических внутрижелудочковых блокад отмечен рост частоты генотипа II (генотип II в данной группе больных составил 13 против генотипа ID — 9 и генотипа DD — 6). Накопление у пациентов с идиопатическими атриовентрикулярными блокадами сердца аллеля D и генотипа ID, а у больных с идиопатическими внутрижелудочковыми блокадами сердца аллеля I и генотипа II свидетельствуют о том, что принадлежность к данным генотипам

является фактором риска данной патологии. В то же время снижение содержания аллеля I и генотипа II в группе пациентов с идиопатическими атриовентрикулярными блокадами указывает на предохраняющую роль этого генотипа в отношении развития этого заболевания. То же можно предполагать и в отношении идиопатических внутрижелудочковых блокад сердца. Аллель D и генотип ID играют предохраняющую роль в развитии этих патологических состояний.

Для оценки ассоциаций полиморфных маркеров гена АПФ с патологическим фенотипом рассчитывали относительный риск RR заболевания. Анализ распределения маркерных аллелей I и D суммарно среди больных идиопатическими нарушениями сердечной проводимости и в группе контроля выявил ассоциации с внутрижелудочковыми сердечными блокадами ($\chi^2 = 5,332$; $p = 0,021$; $RR < 1$) за счет ассоциаций с блокадами левой ножки пучка Гиса ($\chi^2 = 4,065$; $p = 0,044$; $RR < 1$). Таким образом, носители делеции гена АПФ имеют меньший риск развития внутрижелудочковых блокад сердца.

Используя тест на неравновесие при наследовании (Transmission/Disequilibrium Test) [33], мы выявили, что больные дети чаще наследуют аллель D (делеция) от гетерозиготных родителей с идиопатическими атриовентрикулярными блокадами сердца, т.е. имеет место ассоциация аллеля D с идиопатическими атриовентрикулярными блокадами.

В нашей клинике был также проведен анализ митохондриальной ДНК у больных с нарушениями сердечной проводимости. Побудительным толчком к данному исследованию было то, что в клинических проявлениях многих митохондриальных болезней присутствует поражение сердца — кардиомиопатия.

Derbrinski et al. (1992) [91] показали, что хроническая недостаточность энергии (в тканях серд-

ца и мозга) ассоциируется с накоплением генетических повреждений в митохондриальной ДНК (мтДНК), а именно в ткани сердца у больных с хронической гипоксией и кардиомиопатиями по сравнению с контрольной группой с возрастом увеличивается частота делеции размером 4997 пар оснований между повторами в 13 пар оснований и генами АТФ-азы и ND5.

Интересно исследование, подтверждающее возможное участие нарушений мтДНК в развитии патологических состояний сердечно-сосудистой системы, выполнено при изучении частоты делеций в митохондриальном геноме у здоровых лиц разного возраста и больных с коронаросклерозом (Corral — Debrinski et al, 1992) [84]. Было отмечено, что делеции в отдельных районах мтДНК у больных коронаросклерозом регистрируются в 7-200 раз чаще, чем у здоровых лиц того же возраста.

В результате большой делеции мтДНК (до 7 Кб) наблюдается снижение активности ферментов комплексов I, III и IV митохондрий. В результате этого развивается упомянутый выше синдром Кернса—Сейра [14].

Ряд исследователей оценили мутации и полиморфизм митохондриальной ДНК у больных с дилатационной кардиомиопатией [131, 232].

И поскольку исследование рестрикционного полиморфизма мтДНК у больных с идиопатическими нарушениями сердечной проводимости ранее не проводилось, нам показалась интересной эта область исследований.

Сравнение частот сайтов рестрикции D-петли мтДНК в группе больных с идиопатическими нарушениями сердечной проводимости и в контроле выявило достоверное повышение частоты сайта *Hae* III 16517 в группе больных ($P = 0,0480$). Разделение группы больных по локализации блокады (атриовентрикулярные и внутрисердечные) показало, что повышение частоты этого

сайта более выражено в группе больных с атриовентрикулярными блокадами, где она составила 86,36%. Уровень значимости при сравнении с контролем — 0,0059. Таким образом, имеет место ассоциация варианта «+» по сайту *Hae* III 16517 мтДНК с нарушениями сердечной проводимости, более выраженная в случае атриовентрикулярных блокад.

Таким образом, изменчивость мтДНК представляет собой возможный предрасполагающий фактор патогенеза идиопатических нарушений сердечной проводимости. Очевидно, что замена нуклеотида в эволюционно консервативной области транспортной РНК приводит к нарушению вторичной структуры молекулы. Такая транспортная РНК не способна нормально функционировать, что ведет к падению уровня субъединиц ферментов дыхательной цепи, кодируемых митохондриальным геномом. Снижение активности метаболических процессов в митохондриях приводит к падению производства АТФ и нарушению нормального энергетического баланса миокарда. Изучение полиморфизма мтДНК в данном аспекте расширит возможности клинициста в ранней диагностике, а значит, и в своевременной терапии этих заболеваний.

Результаты исследований в области поиска кандидатных генов идиопатических нарушений сердечной проводимости для практикующего врача чрезвычайно важны, т.к. они позволяют предсказать болезнь у пока здорового человека или у будущего ребенка (пренатальная диагностика), эффективно проводить профилактику и лечение, включая и генотерапию в будущем. Знание кандидатных генов этой патологии, интимных механизмов взаимодействия в системе «генотип — среда» позволит предупреждать манифестацию заболевания.

6.4. Классификация первичных заболеваний проводящей системы сердца

Таким образом, в настоящее время можно выделить группу первичных заболеваний с поражением ПСС. Эти заболевания различаются между собой по особенностям течения, закономерностям наследования. Но объединяет их первичный характер процесса, отсутствие связи с поражением миокарда, клапанов сердца и коронарных сосудов и во многих случаях семейный характер заболевания. Целесообразно выделение этих заболеваний в отдельную группу, которая должна быть как-то обозначена. Нам представляется, что по аналогии с первичными миокардиопатиями, первичные заболевания ПСС можно было бы назвать первичными кондуктопатиями. Учитывая многообразие этих заболеваний, их самостоятельность как нозологий, представляется целесообразным создание их классификации. В настоящей работе представляется вариант такой классификации.

Классификация первичных заболеваний проводящей системы сердца

1. Синдром слабости синусового узла:

а) с изолированным поражением синоатриальной зоны,

б) с распространенным (многоуровневым) поражением проводящей системы сердца.

2. Проксимальная атриовентрикулярная блокада.

3. Двусторонние прогрессирующие внутрижелудочковые блокады (болезнь Лева, Ленегра).

4. Односторонние доброкачественные внутрижелудочковые блокады.

5. Наследственные заболевания и синдромы с поражением атриовентрикулярного соединения (болезнь Куршмана—Штейнберга—Баттена, синдром Кернса—Сейра и др.).

6. Тахиаритмии, связанные с функционированием дополнительных путей проведения (синдромы WPW, CLC).

В заключение следует отметить, что хотя к настоящему времени накоплена определенная информация о первичных заболеваниях ПСС, однако в целом вопросов по данной проблеме остается больше, чем ответов. Не изучена, в частности, распространенность большинства первичных заболеваний ПСС (кондуктопатий). Пока мы не можем с определенностью ответить на вопрос, всегда ли эти заболевания генетически детерминированы. Совершенно недостаточно изучены закономерности их наследования. Необходимо дальнейшее изучение распространенности, генеалогии и генетики, закономерностей течения и прогрессирования первичных заболеваний ПСС.

7. ПЕРВИЧНЫЕ МИОКАРДИОПАТИИ

Первичные миокардиопатии (ПМК) — обширный класс заболеваний миокарда, которому в последние десятилетия уделяется в литературе большое внимание. ПМК являются одной из важнейших причин жизнеугрожаемых сердечных аритмий и внезапной сердечной смерти в молодом возрасте. В последнее десятилетие были проведены обширные исследования, в которых была убедительно показана исключительно высокая роль генетических факторов в развитии этих заболеваний. Жизнеугрожаемые желудочковые аритмии возникают у 20% больных с ГКМП, внезапная сердечная смерть — у 4% в год, причем последняя чаще возникает у молодых людей с бессимптомным или малосимптомным течением заболевания [160]. Всем этим объясняется включение данной главы в настоящую монографию.

Как известно, ПМК делятся на 3 большие группы: гипертрофические, дилатационные и рестриктивные. Наиболее подробно изучена роль генетических факторов в развитии гипертрофической ПМК (ГПМК). ГПМК — это наследственное заболевание мышцы сердца, характеризующееся гипертрофией миокарда преимущественно левого желудочка, дезорганизацией миоцитов гипертрофированного миокарда (dissaray), фиброзными изменениями в миокарде. Эти нарушения могут приводить в конечном итоге к сердечной недостаточности, аритмиям и внезапной смерти. Распространенность ГКМП среди населения составляет 0,2% [11].

В настоящее время не вызывает сомнения, что ГКМП — это наследственное заболевание, которое обусловлено мутацией генов, кодирующих белки сердечных саркомеров. На сегодняшний день идентифицировано 10 генов и

более 150 мутаций, ответственных за развитие ГКМП. Большинство мутаций — это миссенс-мутации [200]. Таким образом, ГКМП является полигенным и мультиаллельным заболеванием. В таблице 7.1. представлены основные, известные в настоящее время гены, ответственные за развитие ГКМП и некоторые фенотипические проявления, связанные с мутациями в этих генах.

Более четверти всех случаев ГКМП обусловлено мутациями в гене MYH7, кодирующим тяжелую цепь β -миозина [160]. В настоящее время обнаружено более 60 различных мутаций в этом гене, вызывающих ГКМП. На долю мутаций в генах сердечного тропонина T (TNNT2), миозин-связанного C-белка (MYBPC3) приходится по 15% случаев ГКМП [174, 253]. Описаны семьи больных с ГКМП, у которых не удалось выявить ни одну из представленной в таблице мутаций [183].

Таблица 7.1

Гены, ответственные за развитие ГКМП
с различными клиническими проявлениями
[6, 160, 203, 217, 256]

ГКМП	Локус	Ген	Белок	Клинические проявления
ГКМП 1	14Q12	MYH7	Тяжелая цепь β -миозина	Высокий риск ВС
ГКМП 2	1q32	TNNT2	Сердечный тропонин T	Высокий риск ВС при незначительно выраженной ГЛЖ
ГКМП 3	15q22.1	TPM1	α -тропомиозин	Умеренно выраженная ГЛЖ
ГКМП 4	11p11.2	MYBPC3	Миозин-связывающий протенин C	Низкая частота ВС

ГКМП 5	15q11	ACTC	Сердечный α -актин	Апикальная ГЛЖ
ГКМП 6	7q36	PRKAG2	γ -регуляторная суб-единица АМФ-активир. протеникиназы	
ГКМП 7	19p13.2	TNNI3	Тропонин I	Диастолическая дисфункция миокарда
ГКМП 8	3p21.3	MYL3	Легкая цепь основного миозина	
ГКМП 9	12q23-q24.3	MYL2	Легкая цепь регуляторного миозина	Массивная гипертрофия папиллярных мышц
ГКМП 10	2q24.1	TIN	Титин	
ГКМП 11	14q1	MYH6	Легкая цепь α -миозина	
ГКМП 12	3p21.3-14.3	TNNC1	Тропонин C	
ГКМП 14	Митохондриальная ДНК			

Мутации в генах сердечного тропонина T (TNNT2) и тяжелой цепи β -миозина (MYH7) сопровождаются более высоким риском внезапной смерти [200, 253]. При мутации в гене тропонина T смерть наступает в более молодом возрасте — до 30 лет. При наличии мутации в этом гене гипертрофия левого желудочка может быть умеренной и не выявляться даже при эхокардиографическом исследовании [200, 253]. Учитывая то обстоятельство, что риск тяжелых желудочковых аритмий и внезапной смерти у больных с ГКМП, обусловленных мутациями в различных генах, является не однозначным, ДНК-диагностика у этих больных и их родственников становится особенно актуальной.

Имеется целый ряд сообщений о сочетании ГКМП с синдромом WPW. В 2001 году M. Gollob et al. [113] показали, что такое сочетание может быть обусловлено мутацией в гене PRKAG2, который локализован на хромосоме 7q34-36. Авторы отметили, что наряду с описанной выше патологией, при мутации в этом гене наблюдаются также нарушения атриовентрикулярной проводимости. Сочетание ГКМП с синдромом WPW может наблюдаться также при мутации в гене тропонина I — TNNI3 [133], при мутации A324G митохондриальной ДНК [178]. Более подробная информация о сочетании ГКМП с синдромом WPW представлена в разделе «Синдром WPW».

Идиопатическая дилатационная КМП (ДКМП) — это хроническое заболевание мышцы сердца, характеризующееся дилатацией левого желудочка и нарушением его систолической функции с быстрым развитием застойной сердечной недостаточности. Заболеваемость ДКМП 20 на 100000 населения [11]. Этиология ДКМП, по-видимому, неоднородная. Ее возникновение может быть связано с перенесенным миокардитом, токсическими, иммунными повреждениями. Доказанные семейные (генетически-детерминированные) случаи ДКМП составляют 25-35% [128, 165]. Наиболее часто встречается аутосомно-доминантный тип наследования ДКМП (около 80% всех семейных случаев), аутосомно-рецессивный тип наследования выявлен в 16% случаев, X-сцепленный путь наследования наблюдался у 2-5% больных [128]. Описано уже около 20 локусов, ответственных за развитие ДКМП [216, 221]. Наиболее часто встречаются мутации в гене сердечного альфа-актина ACTC [182], 9% случаев семейной ДКМП связаны с мутациями в гене тяжелой цепи β -миозина MYH7, 3% — с мутациями в гене сердечного тропонина T — TNNT2 [249]. Мутации в гене TNNT2 обладают высокой степенью пенетрантности и высокой частотой внезапной смерти

в молодом возрасте, мутации в гене МУН7 более доброкачественные [184]. При мутации в гене ламина (LMNA) наибольшую опасность для больного представляют нарушения ритма и проводимости [125]. Поэтому в случае выявления мутации в этом гене целесообразно рассматривать больных как кандидатов на имплантацию электрокардиостимулятора или АКД.

Мутации многих генов, вызывающих ДКМП, могут приводить также к другим сердечным расстройствам: гипертрофической и рестриктивной КМП, синдрому Бругада, некомпактному левому желудочку, синдрому удлинённого QT, АВБ и др. Часть этих расстройств может сочетаться при мутации в одном из генов.

Общепризнано, что генетическая гетерогенность ДКМП будет со временем возрастать. По-видимому, многие гены, ответственные за развитие ДКМП, ещё не идентифицированы. Как упоминалось выше, в 65-75% случаев наследственную природу ДКМП установить не удастся. Все это пока существенно затрудняет молекулярную диагностику ДКМП.

8. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей монографии нами сделана попытка оценить роль генетических факторов в возникновении различных аритмий. Прежде всего, представлены данные о генеалогии и генетике первичных аритмий, т.е. аритмий, не связанных с какими-либо заболеваниями и в возникновении которых играют очевидную роль наследственные факторы.

Среди первичных аритмий особый интерес вызывают моногенные аритмии. Среди них основную роль играют аритмии, вызванные одиночными мутациями в генах ионных каналов — каналопатии. Прошло всего 20 лет после того, как была выявлена 1-я такая мутация. Но за прошедший сравнительно небольшой период времени выявлены и описана целая группа заболеваний, вызванных такими мутациями, обнаружены десятки мутаций, ответственных за возникновение этих заболеваний. При этом было обнаружено, что мутации в различных генах могут вызывать сходные фенотипические проявления. Это явление получило название генетической (неаллельной) гетерогенности. Наиболее ярким примером такой генетической гетерогенности является, как видно из представленных данных в 1-й главе, синдром удлинённого интервала QT, который может возникать при возникновении мутаций в 7 генах. И эта цифра не является исчерпывающей. Синдром короткого QT может возникать при мутациях в 3 генах. Эта цифра тоже, по всей вероятности, не является окончательной, учитывая «молодость» данного синдрома.

Одновременно с этим различные мутации в одном из генов ионных каналов могут вызывать совершенно различные фенотипические проявления (аллельная гетерогенность). Примером этого могут служить мутации в гене натриевых каналов SCN5A. Различные мутации в этом гене могут вызывать синдромы удлинённого интервала QT (LQT3), Бругада и

Лева—Ленегре. Но при синдроме LQT3 функция натриевых каналов, кодируемых SCN5A, повышена. В то же время при синдромах Бругада и Лева—Ленегре функция этих каналов понижена. Правда, стройность этих рассуждений нарушается тем, что встречаются гибридные фенотипы. Так, описан клинический случай, когда у одного и того же больного были выявлены сразу 3 упомянутых выше синдрома [51].

Каналопатии называют еще «электрическими болезнями сердца». Последнее название связано с тем, что согласно существующим представлениям при этих заболеваниях имеет место нарушение формирования потенциала действия в миоцитах и возникновение аритмии, обусловленное этими нарушениями. Структурные изменения при этом в миокарде не выявляются. Но в последующем обнаружено, что рассматриваемая закономерность распространяется не на все каналопатии. Так, мутация в гене RyR2 может приводить как к возникновению полиморфной катехоламинэргической желудочковой тахикардии, так и к аритмогенной дисплазии правого желудочка, при которой перегрузка миоцитов правого желудочка кальцием, обусловленная мутацией в рассматриваемом гене, приводит к апоптозу (программированной клеточной смерти) с описанными выше (глава 2) структурными изменениями в миокарде. Болезнь Лева—Ленегре, как указывалось выше, тоже сопровождается структурными изменениями, но в проводящей системе сердца. Учитывая это, термин «электрические болезни сердца» по отношению к указанным каналопатиям уже не является адекватным.

Все перечисленные каналопатии являются моногенными заболеваниями, и все они наследуются по менделевскому типу. К моногенным заболеваниям можно отнести и наследственные формы синдрома WPW, а также первичные миокардиопатии (МКП). Последним заболеваниям в настоящей монографии также уделено внимание прежде всего потому, что будучи генетически детерминированными, МКП, как ги-

пертрофическая, так и дилатационная, часто сопровождаются тяжелыми аритмиями. МКП являются одной из наиболее частых причин внезапной аритмической смерти.

Сложнее обстоит дело с интерпретацией этиологии таких аритмий, как первичные фибрилляция предсердий, синдром слабости синусового узла, внутрижелудочковые и атриоventрикулярные блокады. В части случаев эти заболевания можно отнести к моногенным. Об этом подробно говорилось в соответствующих главах монографии. Но в большинстве случаев этиология этих заболеваний, по-видимому, связана не с мутациями в отдельных генах, а с определенным сочетанием полиморфизма различных генов, так называемых генов подверженности. Скрининг генов подверженности, изучение их полиморфизма при различных заболеваниях составляет важнейшее направление современной генетики.

В частности в нашей клинике такие исследования проводились при фибрилляции предсердий (совместно с институтом терапии СО РАМН), внутрижелудочковых и атриоventрикулярных блокадах (совместно с институтом медицинской генетики СО РАМН). Результаты этих исследований представлены в настоящей монографии и они, несомненно, будут продолжены. Актуальность этих исследований заключается прежде всего в том, что полученные результаты позволят в дальнейшем выявлять группу риска в отношении возникновения сердечных аритмий среди родственников больных с данными заболеваниями.

Важно отметить, что определенный полиморфизм некоторых кандидатных генов может способствовать возникновению не только аритмий, отнесенных к разряду первичных. Как показали наши исследования больных с фибрилляцией предсердий, определенные варианты полиморфизма гена β -адренорецепторов (генотипы Ser49Glu и Glu49Glu) способствуют возникновению не только первичной ФП, но и ФП на фоне различных сердечных заболеваний. Следовательно,

генетические исследования такого рода могут способствовать прогнозированию возникновения осложнений, в том числе аритмических при различных сердечных заболеваниях.

Таким образом, генетика все более активно интегрируется в кардиологию. Достижения генетики позволяют выявить этиологию целого ряда сердечных заболеваний и синдромов на молекулярном уровне, прогнозировать их течение. Уже появились рекомендации по наиболее рациональной терапии аритмий в зависимости от характера вызвавшей их мутации. Примером может служить синдром удлиненного интервала QT.

Нет сомнения, что, учитывая стремительное развитие генетики, наши знания по генеалогии и генетике сердечных аритмий будут быстро расти, и эти знания будут приобретать все большую практическую направленность. Учитывая это, данная монография может быть полезной для практических врачей-кардиологов и послужить связующим звеном между кардиологами и генетиками.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АВБ — атриовентрикулярная блокада
- АД — артериальное давление
- АДПЖ — аритмогенная дисплазия правого желудочка
- АКД — автоматический кардиовертер-дефибриллятор
- БЛВПГ — блокада левой верхней ветви пучка Гиса
- ВВФСУ — время восстановления функции синусового узла
- ВЖБ — внутрижелудочковая блокада
- ВС — внезапная смерть
- ВСАП — время сино-атриального проведения
- ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка
- ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия
- ДКМП — дилатационная кардиомиопатия
- ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
- ИРСУ — истинный ритм синусового узла
- КПЖТ — катехоламинэргическая полиморфная желудочковая тахикардия
- МАС — Морганьи-Адамс-Стокса (приступы)
- МВБ — медикаментозная вегетативная блокада
- mtДНК — митохондриальная ДНК
- НБЛНПГ — неполная блокада левой ножки пучка Гиса
- НБПНПГ — неполная блокада правой ножки пучка Гиса
- ПБЛНПГ — полная блокада левой ножки пучка Гиса
- ПБПНПГ — полная блокада правой ножки пучка Гиса
- ПМК — пролапс митрального клапана
- РНК — рибонуклеиновая кислота
- СН — сердечная недостаточность
- СССУ — синдром слабости синусового узла
- СУ — синусовый узел
- ТП — трепетание предсердий
- ФП — фибрилляция предсердий
- ЧПСЛП — чреспищеводная стимуляция левого предсердия
- ЭКС — электрокардиостимулятор
- ЭФИ — электрофизиологическое исследование

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова О., Маневич Д., Лисиченко О. и др. Случай болезни Фабри // Кл. медицина.— 1993.— №7.— С.59-60.
2. Бокерия Л.А., Ревшвили А.Ш., Ардашев А.В., Кочович Д.З. Желудочковые аритмии.— М.: Медпрактика, 2002.— 272с.
3. Голицин С.П., Бакалов С.А., Нестеренко Л.Ю. и др. Аритмогенная дисплазия правого желудочка: современные подходы к диагностике и лечению // Сердце.— 2005.— №4.— С.197-202.
4. Егоров Д.Ф., Сапожников И.Р., Выговский А.Б. и др. Опыт применения чреспищеводной электростимуляции в urgentной кардиологии // Терапевт. архив.— 1987.— №10.— С.51-55.
5. Заключенская Е.В., Ковалевская Т.С., Чупрова С.Н. и др. Новая мутация в гене *HERG*, приводящая к развитию синдрома удлиненного QT-интервала // Мед. генетика.— 2002.— №1.— С.34-37.
6. Заключенская Е.В., Козлова С.И., Поляков А.В. Генетическое разнообразие сердечно-сосудистых заболеваний и возможности молекулярной диагностики // Вестн. аритмологии.— 2004.— №37.— С.69-76.
7. Казаринова Ю.Л. Клинико-функциональные, молекулярно-генетические особенности пароксизмальных реципрокных атриовентрикулярных тахикардий: Автореф. дис... канд. мед. наук.— Новосибирск, 2004.— 19с.
8. Кузнецова Т., Stassen J., Wang J. и др. Полиморфизм (типа вставка / отсутствие вставки) гена ангиотензинпревращающего фермента и риск сердечно-сосудистых и почечных заболеваний // Кардиология.— 1998.— №9.— С.59—65.
9. Кушаковский М.С. Аритмии сердца (Расстройства сердечного ритма и нарушения проводимости. Причины, механизмы, электрокардиографическая и электрофизиологическая диагностика, клиника, лечение).— СПб: Фолиант, 1998.— 640с.
10. Кушаковский М.С., Балябин А.А., Успенская М.К. Хронические идиопатические блокады ножек пучка Гиса: болезни Ленегра и Лева // Кардиология.— 1991.— №8.— С.99-103.
11. Мазур Н.А. Внезапная сердечная смерть. Рекомендации Европейского кардиологического общества. М.: Медпрактика, 2003.— 148с.
12. Мамиш А.М. Семейные случаи БПВЛНПГ. Казан. мед. журнал 1982;6:13—15.
13. Морова Н.А., Игнатов Ю.Г., Четвериков С.Ю., Стефаненко Г.И. Случай сочетания множественной экзостозной хондродисплазии и синдрома WPW // Кл. медицина.— 2002.— №8.— С.64-65.

14. Николаева Е.Н., Темин П.А., Никонорова М.Ю. Синдром Кернса-Сейра: генетические аспекты, клинические проявления, возможности лечения // Российский вестник перинатологии и педиатрии.— 1997.— №2.— С.24 — 29.

15. Никулина С.Ю., Карась С.И., Шульман В.А., Матюшин Г.В. Клинико-генеалогический анализ синдрома слабости синусового узла. Кардиология.— 1991.— №4.— С.74-75.

16. Никулина С.Ю., Шульман В.А., Воротникова Ю.В. и др. Идиопатические атриовентрикулярные блокады. Клинико-генетический анализ. Вестн. аритмологии.— 1999.— №11.— С.8-9.

17. Никулина С.Ю., Шульман В.А., Воротникова Ю.В. и др. Связь полиморфизма некодирующих областей митохондриального генома человека с идиопатическими нарушениями сердечной проводимости. Терапевт. архив.— 2003.— №10.— С.14-17.

18. Пузырев В.П., Степанов В.А. Патологическая анатомия генома человека. Новосибирск.: Наука, 1997.— 323с.

19. Суздальцев А.Е. Дисфункция синусового узла у детей: Автореф. дис. канд. мед. наук. Москва, 1986.— 56с.

20. Успенская М.К. Клинико-гемодинамическая характеристика и прогностическое значение идиопатических блокад ножек. Диагностика и лечение аритмий и блокад сердца.— Ленинград, 1986.— С.33-38.

21. Фомина И.Г. Наследование синдрома преждевременного возбуждения желудочков // Терапевт. архив.— 1990.— №10.— С.84-88.

22. Фомина И.Г., Торзманова А.И. Наследственные синдромы в аритмологии // Кардиоваск. терапия и проф.— 2004.— V.3, №5.— С.102-108.

23. Школьникова М.А. Жизнеугрожающие аритмии у детей.— М.: Нефтяник, 1999.— 66с.

24. Шульман В.А., Егоров Д.Ф., Матюшин Г.В. и др. Синдром слабости синусового узла.— СПб; Красноярск, 1995.— 445с.

25. Шульман В.А., Никулина С.Ю., Пузырев В.П. Наследственно обусловленные нарушения сердечного ритма и проводимости // Практик. врач.— 2001.— №20.— С.6-8.

26. Шульман В.А., Никулина С.Ю., Пузырев В.П. и др. Некоторые этиологические аспекты синдрома слабости синусового узла // Терапевт. архив.— 1993.— №12.— С.38-42.

27. Шульман В.А., Никулина С.Ю., Матюшин Г.В., Иваницкая Ю.В. Первичные (генетически детерминированные) заболевания проводящей системы сердца. Врач.— 2001.— №.1.— С.8-10.

28. Шульман В.А., Никулина С.Ю., Матюшин Г.В. и др. Идиопатические (первичные) заболевания проводящей системы сердца // Кардиология.— 2000.— №1.— С.89-92.

29. Яковлев В.М., Карпов Р.С., Белан Ю. Б. Нарушение ритма и проводимости при соединительнотканной дисплазии сердца.— Омск, 2001.—160с.

30. Alins M., Wild A. «Brugada» syndrome. Clinical data and suggested pathophysiological Mechanism // Circulation.— 1999.— V.99.— P.666 — 673.

31. Allessie M.A. Is atrial fibrillation sometimes a genetic disease? // N. Engl. J. Med.— 1997.— V.336, №13.— P.950 — 952.

32. Allessie M.A., Lammers W. J. E. P., Bonke F. I. M., Hollen J. Experimental evacuation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias.— N.Y.: Grune & Stratton, 1985.— P.265-276.

33. Allison D.B. Transmission Disequilibrium Tests for quantitative traits // Am. J. Hum. Genet.— 1997.— V.60.— P.676-690.

34. Alpert M.A., Flaker G.C. Arrhythmias associated with sinus node dysfunction. Pathogenesis, recognition, and management // JAMA.— 1983.— V.250, №16.— P.2160-2166.

35. Amattler — Trias A. Bloque auriculoventricular de primer grado de tipo familiar // Med. Clin.— 1966.— V.46.— P.27-34.

36. Anderson S., Bankier A.T., Barrel B.G. et al. Sequence and organization of the human mitochondrial genome // Nature.— 1981.— V.29.— P.457-465.

37. Amat-y-Leon F., Racki A.J., Denes P. et al. Familial atrial dysrhythmia with A-V block. Intracellular microelectrode, clinical electrophysiologic, and morphologic observations // Circulation.— 1974.— V.50, №6.— P.1097-1104.

38. Akaïke M., Kawai H., Kashiwagi S. et al. A case of Kearns-Sayre syndrome whose asymptomatic mother had abnormal mitochondria in skeletal muscle // Rinsho Shinkeigaku.— 1995.— V.35, №2.— P.190-194.

39. Arad M., Benson D.W., Perez-Atayde A.R. et al. Constitutively active AMP kinase mutations cause glycogen storage disease mimicking hypertrophic cardiomyopathy // J. Clin. Invest.— 2002.— V.109, №3.— P.357-362.

40. Arbustini E., Grasso M., Fasani R. et al. Angiotensin-converting enzyme gene deletion allele is independently and strongly associated with coronary atherosclerosis and myocardial infarction // Br. Heart J.— 1995.— V.74.— P.584-591.

41. Atarashi H., Ogawa S., Harumi R et al. Characteristics of patients with right bundle branch block and ST-segment elevation in right precordial leads // Am. J. Cardiol.— 1996.— V.78.— P.581—583.

42. Baucé B., Basso C., Rampazzo A. et al. Clinical profile of four families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by dominant desmoplakin mutation // Eur. Heart J.— 2005.— V.26.— P.1666-1675.

43. Bashour T. Classification of sinus node dysfunction // Am. Heart J.— 1985.— V.6.— P.1251-1256.

44. Basso C., Thiene G., Corrado D. et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Dysplasia, dystrophy, or myocarditis? // Circulation.— 1996.— V.94.— P.983-991.

45. Belloq C., van Ginneken A.C.G., Bezzina C.R. et al. Mutation in the KCNQ1 Gene Leading to the Short QT-Interval Syndrome // Circulation.— 2004.— V.109, №20.— P.2394 — 2397.

46. Benson D.W. Genetics of atrioventricular conduction disease in humans // Anat. Rec. A Discov. Mol. Cell. Evol. Biol.— 2004.— V.280, №2.— P.934-939.

47. Benson D.W., Silberbach G.M., MCHugh A.K. et al. Mutations in the cardiac transcription factor NKX2.5 affect diverse cardiac developmental pathways // J. Clin. Invest.— 1999.— V.104, №11.— P.1567 — 1573.

48. Benson W., Wang D.W., Dymnt M. et al. Congenital sick sinus syndrome caused by recessive mutations in the cardiac sodium channel gene (SCN5A) // J. Clin. Invest.— 2003.— V.112.— P.1019-1028.

49. Bertram H., Paul T., Beyer F., Kallfelz H.C. Familial idiopathic atrial fibrillation with bradyarrhythmia // Eur. J. Pediatr.— 1996.— V.155, №1.— P.7-10.

50. Berul C.I. Neonatal long QT syndrome and sudden cardiac death // Progress in Ped. Card.— 2000.— V.11.— P.47- 54.

51. Bezzina C.R., Rook MB, Groenewegen WA et al. Compound Heterozygosity for Mutations (W156X and R225W) in SCN5A Associated with Severe Cardiac Conduction Disturbances and Degenerative Changes in the Conduction System // Circ. Research.— 2003.— V.92.— P.159.

52. Bharati S., Surawicz B., Vidaillet H.J. Jr., Lev M. Familial congenital sinus rhythm anomalies: clinical and pathological correlations // Pacing Clin. Electrophysiol.— 1992.— V.15, №11 (Pt 1).— P.1720-1729.

53. Bleifeld W., Rupp M., Fleishman H. et al. Syndrom des Kranken sinus Knotens // Dtsch. Med. Wschr.— 1974.— V.99, №9.— P.956-957.

54. Bodegas A.J., Arana J.I., Vitoria Y. et al. Brugada syndrome in a patient with accessory pathway // Europace.— 2002.— V.4.— P.87-89.

55. Brans N., Caralis G. Familial heart block — complete right bundle branch block // Circulation.— 1971.— V.44.— P.378-386.

56. Brink A.J., Torrington M. Progressive familial heart block — two types // *S. Afr. Med. J.*— 1977.— V.52.— P.53-59.
57. Brink P.A., Ferreira A., Moolman J.C. et al. Gene for progressive familial heart block type I maps to chromosome 19q13 // *Circulation.*— 1995.— V.91.— P.1633-1640.
58. Brodsky M., Wu D., Denes P., Rosen K.M. Familial atrial tachyarrhythmia with short PR interval // *Arch. Intern. Med.*— 1977.— V.137, №2.— P.165— 169.
59. Brugada J., Brugada P. Further characterization of the syndrome of right bundle branch block, persistent, ST- segment elevation and sudden cardiac death // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*— 1997.— №8.— P.325—331.
60. Brugada J., Brugada R., Antzelevitch C et al. Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic patterns of right bundle branch block and ST- segment elevation in precordial leads V1 to V3 // *Circulation.*— 2002.— V.105.— P.73—78.
61. Brugada J., Brugada R. Brugada P. Right bundle branch block and ST- segment elevation in leads V1 through V3: a marker for sudden death in patients without demonstrable structural heart disease // *Circulation.*— 1998.— V.97.— P.457—460.
62. Brugada P., Brugada J. Right bundle branch block, persistent, ST-segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 1992.— V.20.— P.1391—1396.
63. Brugada P., Brugada J., Brugada R. The fortuitous individual with a Brugada-like electrocardiogram // *Europace.*— 2005.— V.7(Suppl. 1).— P.55.
64. Brugada P., Brugada J., Brugada R. The puzzle behind electrical chaos and sudden cardiac death in the structurally normal heart // *Eur. Heart J.*— 1999.— V.20, №6.— P.401-402.
65. Brugada R. Genetic bases of arrhythmias // *Rev. Esp. Cardiol.*— 1998.— V.51.— P.274-285.
66. Brugada R., Brugada J., Roberts R. Genetics of cardiovascular disease with emphasis on atrial fibrillation // *J. Interv. Card. Electrophysiol.*— 1999.— V.3, №1.— P.7-13.
67. Brugada R., Hong K., Dumaine R. et al. Sudden Death Associated With Short-QT Syndrome Linked to Mutations in HERG // *Circulation.*— 2004.— V.109, №1.— P.30-35.
68. Brugada R., Tapscott T., Czernuszewicz G.S. et al. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.*— 1997.— V.336.— P.905-911.
69. Bulkley B.H., Hutchins G.M. Pompe's disease presenting hypertrophic cardiomyopathy with Wolff-Parkinson-White syndrome // *Amer. Heart J.*— 1998.— V.96.— P.246-252.
70. Buracs M., Herzkowits S., Shapiro J., Roquin N. Familial combined sinus node and atrioventricular conduction dysfunction // *Int. J. Cardiol.*— 1987.— V.2.— P.231-239.
71. Calum A. MacRae, M.B. Familial Atrial Fibrillation // *N. Engl. J. Med.*— 1997.— V.337.— P.350.
72. Cambein F. Angiotensin-converting enzyme (ACE) genetic polymorphism: its relationship with plasma ACE level and myocardial infarction // *Clin. Genet.*— 1996.— V.46.— P.94—101.
73. Campbell R. W. Atrial fibrillation // *Eur. Heart J.*— 1998.— V.19. (Suppl. E).— E41-45, E60-63.
74. Campbell R. W., Smith R. A., Gallagher J. J. et al. Atrial fibrillation in the preexcitation syndrome // *Amer. J. Cardiol.*— 1977.— V.40.— P.514-520.
75. Caralis G., Verghese P. Familial sinoatrial dysfunction. Increased vagal tone a possible etiology // *Brit. Heart J.*— 1976.— V.9.— P.956-957.
76. Channer K., Channer J., Campbell M., Rees J. Cardiomyopathy in the Kearns-Sayre syndrome // *Brit. Heart J.*— 1988.— V.59.— P.486-490.
77. Chen Y-H., Xu S-J., Bendahhou S. et al. KCNQ1 Gain-of-Function Mutation in Familial Atrial Fibrillation // *Science.*— 2003.— V.299, №5604.— P.251-254.
78. Chia B.L., Yew F.C., Chay S.O., Tan A.T. Familial Wolff— Parkinson — White syndrome // *J. Electrocardiol.*— 1982.— V.15, №2.— P.195-198.
79. Christiansen J., Dyck J.D., Elyas B.G. et al. Chromosome 1q21.1 contiguous gene deletion is associated with congenital heart disease // *Circ. Res.*— 2004.— V.94, №11.— P.1429-1435.
80. Codd M.B., Sogruue D.D., Gersh B.J., Melton L.J. Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy. A population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1975-1984 // *Circulation.*— 1989.— V.80.— P.864-872.
81. Combrink J.M., Davis W.H., Snuman H.W. Familial bungle-branch block // *Am. Heart J.*— 1962.— V.64.— P.397-400.
82. Conde C., Leppo I., Lipski I. et al. Effectiveness of pacemaker treatment in the bradycardia-tachycardia syndrome // *Amer. J. Cardiol.*— 1987.— V.32.— P.231-239.
83. Coonar A.S., Protonotarios N., Tsatsopoulou A. et al. Gene for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with diffuse nonepidermolytic

palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease) maps to 17q21 // *Circulation*.— 1998.— V.97, №20.— P.2049-2058.

84. Corral-Debrinski M., Shoffner J.M., Lott M.T. et al. Association of ni-tochondrial DNA damage with aging and coronary atherosclerotic disease // *Mutat. Res. DNAGing: Gen Instab And Aging*.— 1992.— V.257.— P.169-180.

85. Coumel P., Fidelle J., Lucet V. et al. Catecholaminergic-induced severe ventricular arrhythmias with Adams-Stokes syndrome in children: report of four cases // *Br. Heart J.*— 1978.— V.40.— P.28—37.

86. Dandekar S.S., Graham E.M., Plant G.T. Ladies with Leber's hereditary optic neuropathy: an atypical disease // *Eur. J. Ophthalmol.*— 2002.— V.12, №6.— P.537-541.

87. De Meeus A., Stephan E., Debrus S. et al. An Isolated Cardiac Conduction Disease Maps to Chromosome 19q // *Circ. Research*.— 1995.— V.77.— P.735-740.

88. Deal B.J., Keane J.F., Gillette P.C., Garson A.Jr. Wolff — Parkinson — White syndrome and supraventricular tachycardia during infancy: management and follow — up // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 1985.— V.5.— P.130-135.

89. DeForest R.E. Four cases of benign left bundle branch block in the same family // *Am. Heart J.*— 1956.— V.51, №3.— P.398-404.

90. Delius W., Nowak F., Krieg H. Sunusknuten-syndrome // *Forsch. Med.*— 1986.— V.104.— P.243-247.

91. Derbrinski M., Lott M.T., Shoffner J.M. et al. Accumulation of Mitochondrial DNA Damage in Chronic Heart and Brain Disease // *Amer. J. Hum. Genet.*— 1991.— V.49.— P.132.

92. Dhingra R.C., Khan A., Pouget J.M., Rosen K.M. Lenegre's disease in young adult // *Am. Heart J.*— 1974.— V.88.— P.487-492.

93. Ellinor P.T., Moore R.K., Patton K.K. et al. Mutations in the long QT gene, KCNQ1, are an uncommon cause of atrial fibrillation // *Heart*.— 2004.— V.90.— P.1487-1488.

94. Ellinor P.T., Shin J.T., Moore R.K. et al. Locus for Atrial Fibrillation Maps to Chromosome 6q14-16 // *Circulation*.— 2003.— V.107.— P.2880-883.

95. Eskardt L., Kirchhof P., Johna R. et al. Wolff — Parkinson — White syndrome associated with Brugada syndrome // *Pacing Clinic. Electrophysiology*.— 2001.— V.24.— P.1423-1424.

96. Essher E., Hardel L.I., Michaelsson M. Familial, isolated complete right bundle-branch block // *Br. Heart J.*— 1975.— V.37.— P.745-747.

97. Ferrer M. The sick sinus syndrome // *JAMA*.— 1968.— V.42, №3.— P.645-646

98. Ferrer M. The sick sinus syndrome // *Circulation*.— 1973.— V.47.— P.636-641.

99. Ferrer M. The ethiology and natural history of sinus node disorders // *Arch. Int. Med.*— 1982.— V.2.— P.371-372.

100. Finisterer J., Stolberger C., Kopsa W., Jaksch M. Wolff-Parkinson-White syndrome and isolated left ventricular abnormal trabeculation as a manifestation of Leber's hereditary optic neuropathy // *Hum. Hered.*— 2001.— V.51, №1-2.— P.114-116.

101. Firouzi M., Ramanna H., Kok B. et al. Association of Human Connexin40 Gene Polymorphisms With Atrial Vulnerability as a Risk Factor for Idiopathic Atrial Fibrillation // *Circ. Research*.— 2004.— V.5.— P.29.

102. Fomina I.G., Logunova L.V., Pogrebkova N.S. Heredity in Wolff-Parkinson-White syndrome // *Klin. Med.* 1990.— V.68, №4.— P.61-66.

103. Fox C.S., Parise H., D'Agostino R.B. et al. Parental Atrial Fibrillation as a Risk Factor for Atrial Fibrillation in Offspring // *JAMA*.— 2004.— V.291.— P.2851-2855.

104. Friedli B. Arrhythmias in the adolescent and adult with a congenital heart defect // *Schweiz. Med. Wochenschr.*— 1993.— V.123, №43.— P.2065-71.

105. Gaita F., Giustetto C., Bianchi F. et al. Short QT Syndrome. A Familial Cause of Sudden Death // *Circulation*.— 2003.— V.108.— P.965.

106. Gaita F., Giustetto C., Bianchi F. et al. Short QT syndrome: pharmacological treatment // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2004.— V.43, №8.— P.1494-1499.

107. Gambetta M., Weese J., Ginsburg M., Shapiro D. Sick sinus syndromes in patients with P-R prolongation // *Chest*.— V.173, №64.— P.520.

108. Geelen J.L., Doevendans P.A., Jonbloed R.J.E. et al. Molecular genetics of inherited long QT syndromes // *Eur. Heart J.*— 1998.— V.19.— P.1427-1433.

109. Gillor A., Korsch E. Familial manifestation of idiopathic atrial flutter // *Monatsschr. Kinderheilkd.*— 1992.— V.140, №1.— P.47-50.

110. Girona J., Domingo A., Albert D. et al. Familial auricular fibrillation // *Rev. Esp. Cardiol.*— 1997.— V.50.— P.548-51.

111. Gollob M.H., Green M.S., Tang A.S. et al. Identification of a gene re-sponsible for familial Wolff-Parkinson-White syndrome // *N. Engl. J. Med.*— 2001.— V.344, №24.— P.1823-1831.

112. Gollob M.H., Roberts R. AMP — activated protein kinase and familial Wolff — Parkinson — White syndrome: new perspectives on heart development and arrhythmogenesis // *Eur. Heart J.*— 2002.— V.23.— P.679-681.

113. Gollob M.H., Seger J.J., Gollob T.N. et al. Novel PRKAG2 mutation re-sponsible for the genetic syndrome of ventricular preexcitation and conduction system disease with childhood onset and absence of cardiac hypertrophy // *Circulation*.— 2001.— V.104, №25.— P.3030-3033.
114. Gould L., Reddy V., Becher H. The sick sinus syndrome // *J. Electrocardiol.*— 1978.— V.11, №1.— P.11-14.
115. Greenspahn B.R., Denes P., Daniel V., Rozen K.M. Chronic bifascicular block: evaluation of familial factors // *Ann. Intern. Med.*— 1976.— V.84.— P.521-526.
116. Gruver E.J., Fatkin D., Dodds G.A. et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation caused by Arg663His beta-cardiac myosin heavy chain mutation // *J. Cardiol.*— 1999.— V.83, №12A.— P.13-18.
117. Guillermin F., Gudim M., Desnos M. et al. Sick sinus syndrome in children with a «healthy heart» // *Ann. Cardiol. Angeiol.*— 1989.— V.38.— P.143.
118. Gussak J., Brugada P., Brugada J. et al. Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome? // *Cardiology* — 2000.— V.94.— P.99-102.
119. Gussak J., Brugada P., Brugada J. et al. Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome? // *Cardiology* — 2001.— V.94.— P.99-102.
120. Hussein A., Schmalts A.A., Trowitzsch E. Isolated abnormality («non-compaction») of the myocardium in 3 children // *Am. J. Med. Genet.*— 1997.— V.72, №2.— P.135-142.
121. Ishiura M. Molecular genetic analysis of a Japanese family with Fabry disease // *Nippon Rinsho*.— 1993.— V.51.— P.2286-2292.
122. Jacovella G., Santini M., Floris B. Malattia del nodo del seno familiare: osservazioni su tre casi personale // *J. Ital. Cardiol.*— 1976.— V.2.— P.112-117.
123. James T. The sinus node // *Amer. J. Cardiol.*— 1977.— V.40, №6.— P.965-985.
124. Jervell A., Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of QT interval and sudden death // *Am. Heart J.*— 1957.— V.54, №1.— P.59-68.
125. Kalos A., Kitsov E., Stauropoulou A. et al. Familial sick sinus syndrome. Clinical Electrophysiology Tachyarrhythmias and Difibrillators: 4th Eur. Sympos. Cardiol. Pacing, Stockholm, 1989.—P.40.
126. Kamisago M., Helio T., Miettinen R. et al. Mutations in sarcomere protein genes as a cause of dilated cardiomyopathy. *N. Eng. J. Med.*— 2000.— V.343.— P.1668-1696.
127. Kasahara H., Wakimoto H., Liu M. et al. Progressive atrioventricular conduction defects and heart failure in mice expressing a mutant Csx/Nkx2.5 homeoprotein // *J. Clin. Invest.*— 2001.— V.108.— P.189-201.

128. Kayser H.W.M., van der Wall E.E., Sivanathan M.U. et al. Diagnosis of Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia: A Review // *Radiograph-ics*.— 2002.— V.22.— P.639-648.
129. Keeling P., Gang Y., Smith G. et al. Familial dilated cardiomyopathy in the United Kingdom // *Br. Heart J.*— 1992.— V.326.— P.417-421.
130. Kenny R., Sutton R. The prolonged QT interval — a frequently unrecognized abnormality. *Postgrad. Medical J.*— 1985.— V.61.— P.379-386.
131. Kevy S., Breithardt G., Campbell R.W. et al. Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management. Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.*— 1998.— V.19, №9.— P.1294 — 1320.
132. Khogali S.S., Mayosi B.M., Beattie J.M. et al. Mitochondrial haplotypes associated with idiopathic dilated cardiomyopathy // *Eur. Heart J.*— 1999.— V.20. (Suppl. 1.)— P.628.
133. Kies P., Bootsma M., Bax J.J. et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy by 3 different sets of criteria // *Europace*.— 2005.— V.7 (Suppl. 1.)— P.231.
134. Kimura A., Harada H., Park J.E. Mutations in the cardiac troponin I gene associated with hypertrophic cardiomyopathy // *Nature Genetics*.— 1997.— V.16.— P.379-382.
135. Kiriyama J., Mizutani T., Kamisui H. Familial heart block and sick sinus syndrome of adult onset: report of two families and review literature // *Jap. Heart H.*— 1979.— V.20, №4.— P.442-458.
136. Kornreich R., Desnick R. Fabry disease: detection of gene rearrangements in the human alpha-galactosidase. I gene by multiplex PCR amplification. Division of Medical and Molecular Genetics, Mount Sinai School of Medicine. New York, Hum — *Mutat*, 1993.— V.2.— P.108-111.
137. Krespi P., Makris Th., Hatzizacharias A. et al. Polymorphism of angiotensin — converting enzyme gene, thrombomodulin and tissue factor pathway inhibitor levels in untreated hypertensive patients // *Am. Heart J.*— 1999.— V.20.— P.80.
138. Kyndt F., Schott J.-J., Probst V., Le Marec H. A new locus for isolated cardiac conduction defect maps to 16q23-24 // *Circulation*.— 2000.— V.102. (Suppl. II.)— P.358.
139. Lai L.P., Lin J.L., Lin C.S. et al. Functional genomic study on atrial fibrillation using cDNA microarray and two-dimensional protein electrophoresis techniques and identification of the myosin regulatory light chain isoform reprogramming in atrial fibrillation // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*— 2004.— V.15, №2.— P.214-223.

140. Lai L.P., Su M.J., Yeh H.M. et al. Association of the human minK gene 38G allele with atrial fibrillation: evidence of possible genetic control on the pathogenesis of atrial fibrillation // *Am. Heart J.*— 2002.— V.144, №3.— P.485-490.
141. Lai L.P., Tsai C.C., Su M.J. et al. Atrial fibrillation is associated with accumulation of aging-related common type mitochondrial DNA deletion mutation in human atrial tissue // *Chest.*— 2003.— V.123, №2.— P.539-544.
142. Leenhardt A., Glaser E., Burguera M. et al. Short-coupled variant of tor-sade de pointes. A new electrocardiographic entity in the spectrum of idiopathic ventricular tachycardia // *Circulation.*— 1994.— V.89.— P.206— 215.
143. Leenhardt A., Lucet V., Denjoy I. et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children: a 7-year follow-up of 21 patients // *Circulation.*— 1995.— V.91.— P.1512—1519.
144. Lehmann H., Klein U.E. Familial sinus node dysfunction with auto-somal dominant inheritance // *Br. Heart J.*— 1978.— V.40, №11.— P.1314-1316.
145. Lenegre J. Etiology and pathology of bilateral bundle branch block in re-lation to complete heart block // *Prog. in Cardiovasc. Dis.*— 1964.— V.6.— P.409-444.
146. Lenegre J., Moreau P. Le block atrioventriculaire chronique: Etude anatomique, clinique, et histologique // *Arch. Mol. Coeur.*— 1963.— V.56.— P.867-888.
147. Lev M. Anatomic basis for atrioventricular block // *Am. J. Cardiol.*— 1964.— V.37.— P.742-748.
148. Lev M. Pathogenesis of congenital atrioventricular block // *Progr. Cardiovasc. Dis.*— 1972.— V.70.— P.145-157.
149. Lev M., Cuadros H. Interruption of the atrioventricular bundle with congenital atrioventricular block // *Circulation.*— 1971.— V.43.— P.703.
150. Lev M., Silverman J. Lack of connection between the atria and more pe-ripherae conduction system in congenital atrioventricular block // *Am. J. Cardiol.*— 1971.— V.27.— P.481.
151. Lev M., Unger P.N., Rosen K.M. The anatomic base of the electrocar-diographic abnormality of the left bundle branch block // *Adv. Cardiol. J.*— 1975.— V.14.— P.204-211.
152. Levy S. Epidemiologi and classification of atrial fibrillation // *J. Cardio-vasc. Electrophyl.*— 1998.— V.9, №8.— P.78-82.
153. Lorber A., Maisuls E., Naschitz J. Hereditary right axis deviation: elec-trocardiographic pattern of pseudo left posterior hemiblock and incom-plete right bundle branch block // *Int. J. Cardiol.*— 1988.— V.20.— P.399 — 402.

154. Lynch H.T., Mohiuddin S., Sketch M.H. et al. Hereditary progressive atrioventricular conduction defect: a new syndrome? // *JAMA.*— 1973.— V.225.—P.1465-1470.
155. MacRae C.A., Ghaisas N., Kass S. et al. Familial hypertrophic cardio-myopathy with Wolf — Parkinson — White syndrome maps to a locus on chromosome 7q3 // *J. Clinic. Invest.*— 1995.— V.96.— P.1216-1220.
156. Marcs M.L., Trippel D.L., Keating M.T. long — QT syndrome associ-ated with syndactyly identified in females // *Am. J. Cardiol.*— 1995.— V.76.— P.744-748.
157. Maron B., Shirani J., Poliac L. et al. Sudden Death in young competitive athletes. Clinical, demographic and pathological profiles // *JAMA.*— 1996.— V.276.— P.199-204.
158. Mashima Y., Kigasava K., Hasegava H. et al. High incidens of preexci-tation syndrome in Japanese families with Lebers hereditary optic neuropathy // *Clin. Genet.*— 1996.— V.50.— P.535-537.
159. Massumi R.A. Familial Wolf — Parkinson — White syndrome with cardiomyopathy // *Amer. J. Med.*— 1967.— V.43.— P.951-955.
160. McKenna W.J. Personal Communication. London, 1993.— P.119.
161. McKenna W., Denfield J. Hypertrophic cardiomyopathy: in important cause of sudden death // *Arch. Dis. Child.*— 1984.— V.59.— P.971-975.
162. McKenna W.J., Thiene G., Nava A. et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy // *Br. Heart J.*— 1994.— V.71.— P.215-218.
163. Mehdirad A.A., Fatkin D., Di Marco J.P. et al. Electrophysiological characteristics of accessory atrioventricular connections in the inherited form of Wolf — Parkinson — White syndrome // *J. Cardiovasc. Electro-phys.*— 1999.— V.10.— P.629-635.
164. Mehta A.V., Chidambaram B., Garrett A. Familial symptomatic sinus bradycardia: autosomal dominant inheritance // *Ped. Cardiol.*— 1995.— V.16, №5.— P.231-234.
165. Michel V.V., Moll P.P., Miller F.A. The frequency of familial dilated cardiomyopathy in a series of patients with idiopathic dilated cardio-myopathy // *N. Engl. J. Med.*— 1992.— V.326.— P.77-82.
166. Michels W., Moll P., Miller F. et al. The frequency of familial dilated cardiomyopathy in a series of patients with idiopathic dilated cardio-myopathy // *N. Engl. J. Med.*— 1992.— V.326.— P.77-82.
167. Morgans C.M., Gray K.E., Robb G.H. A Survey of familial, heart block // *Br. Heart J.*— 1974.— V.36.— P.693-696.

168. Morise T., Takeuchi Y., Takeda R. Rapid detection and prevalence of the variants of the angiotensinogen gene in patients with essential hypertension // *J. Intern. Med.*— 1995.— V.237.— P.175-180.
169. Moss A.J., Zareba W., Holl W.J. et al. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome // *Circulation.*— 1991.— V.84.— P.1136-1144.
170. Moss A.J., Zareba W., Jehifer L., Robinson M.S. Long QT syndrome: phenotype-genotype consideration. *Cardiac Arrhythmias and Device Therapy.*— New-York, 2000.— P.55-61.
171. Murgatroyd F.D., Camm J.A. Atrial Arrhythmias // *Lancet.*— 1993.— V.341.— P.1317— 1322.
172. Myburgh D., Steenkamp W., Combrink J. Familial right bundle branch block // *S. Afr. Med. J.*— 1980.— V.58.— P.393-395.
173. Myriantsefs M., Cariolou M., Eldar M. et al. Exercise-induced ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in a family.— *Chest.*— 1997.— V.111.— P.1130—1133.
174. Nattel S. Ionic Determinants of Atrial Fibrillation and Ca²⁺ Channel Abnormalities // *Circ. Research.*— 1999.— V.85.— P.473-476.
175. Niimura H., Bachinski L., Sangwatanoroj S. et al. Mutations in the gene for cardiac myosin-binding protein C and late-onset familial hypertrophic cardiomyopathy // *N. Engl. J. Med.*— 1998.— V.338.— P.1248-1257.
176. Nosedá J., Reiner M., Rothlin H. Familiäre bradykarde Rhythmusstörungen eine familie mit kranker sinus und atrioventricularem block // *Schweiz. Med. Wschr.*— 1979.— V.109, №213.— P.870-873.
177. Oberti C., Wang L., Li L. et al. Genome-wide linkage scan identifies a novel genetic locus on chromosome 5p13 for neonatal atrial fibrillation associated with sudden death and variable cardiomyopathy // *Circulation.*— 2004.— V.110.— №25.— P.3753-3759.
178. Ogaia T., Kamisui H., Bursa Y. Different genes of the block right bundle branch and left? // *Jap. Heart J.*— 1980.— V.23.— P.456-462.
179. Ohmoto N., Fujiwara Y., Kibira S. et al. Cardiomyopathy showing progression from diffuse left ventricular hypertrophy to dilated phase associated with mitochondrial DNA point mutation A3243G: a case report // *Eur. J. Ophthalmol.*— 2002.— V.12, №6.— P.537-541.
180. Ohnell R.F. Preexcitation: a cardiac abnormality // *Acta. Med. Scand.*— 1944.— V.52. (Suppl.).— P.1-167.
181. Olson T. M., Michels V.V., Thibodeau S.N. et al. Actin mutations in dilated cardiomyopathy, a heritable form of heart failure // *Science.*— 1998.— V.280.— P.750-752.

182. Olson T.M., Michels V.V., Ballew J.D. et al. Sodium channel mutations and susceptibility to heart failure and atrial fibrillation // *JAMA.*— 2005.— V.293, №4.— P.491-493.

183. OMIM — Online Mendelian Inheritance in Men, Web site: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

184. Onat A. Familial sinus node disease and degenerative myopia — a new hereditary syndrome? // *Hum. Genet.*— 1986.— V.72, №2.— P.182-184.

185. Osterziel K. J., Perrot A. Dilated cardio myopathy: more genes means more phenotypes // *Eur. Heart J.*— 2005.— V.26.— P.751-754.

186. Patel V.V., Arad M., Moskowitz I.P. et al. Electrophysiologic characterization and postnatal development of ventricular pre-excitation in a mouse model of cardiac hypertrophy and Wolff-Parkinson-White syndrome // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2003.— V.42, №5.— P.942-951.

187. Pflaumer P., Zrenner B., Eicken A. et al. Brugada syndrome in a pre-schooler presenting as febrile convulsions // *Europace.*— 2005.— V.7. (Suppl. 1).— P.81.

188. Poret P., Mabo P., Deplace C. et al. Is isolated atrial fibrillation genetically determined? Apropos of a familial history // *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.*— 1996.— V.89.— P.1197-1203.

189. Priori S. G. Inherited Arrhythmogenic Diseases: The Complexity Beyond Monogenic Disorders // *Circ. Research.*— 2004.— V.94.— P.140-145.

190. Priori S.G., Barhanin J., Hauer R.W. et al. Genetic and molecular basis of cardiac arrhythmias. Impact on clinical management // *Eur. Heart J.*— 1999.— V.3.— P.174-195.

191. Priori S.G., Bloise R. Neonatal manifestations of inherited arrhythmogenic disorders // *Europace.*— 2000.— V.1. (Suppl.).— P.216.

192. Priori S.G., Napolitano C., Memmi M. et al. Clinical and Molecular Characterization of Patients With Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia // *Circulation.*— 2002.— V.106.— P.69.

193. Priori S.G., Napolitano C., Tiso N. et al. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia // *Circulation.*— 2001.— V.103.— P.196—200.

194. Priori S., Pandit S., Rivolta I. et al. A novel form of short QT syndrome (SQT3) is caused by a mutation in the KCNG2 gene. // *Circ. Res.*— 2005.— V. 96, №710 — P. 800-807.

195. Probst V., Kyndt F., Allouis M. et al. Genetics and cardiac arrhythmias // *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.*— 2003.— V.96, №11.— P.1054-1062.

196. Racovec P., Jacopin J., Rode P. et al. Clinical comparison of indirectly and directly determined sinoatrial conduction time // *Am. Heart J.*— 1981.— V.102, №2.— P.292-294.
197. Rampazzo A., Nava A., Danieli G.A. et al. The gene for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy maps to chromosome 14q23-q24 // *Hum. Mol. Gen.*— 1994.— V.3.— P.959-962.
198. Rampazzo A., Nava A., Erne P. et al. A new locus for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVD2) maps to chromosome 1q42-q43 // *Hum. Mol. Gen.*— 1995.— V.4.— P.2151-2154.
199. Rasmussen K., Myhre E., Gunnes P., Wang H. Multilevel disease of the condition system // *Eur. Heart J.*— 1983.— V.4.— P.73-78.
200. Ravn L.S., Hofman — Bang J, Dixen U. et al. Basic aspects of atrial and ventricular arrhythmias // *Europace.*— 2005. V.7. (Suppl.).— P.226.
201. Redwood C., Moolman-Smook J., Watkins H. Properties of mutant contractile proteins that cause hypertrophic cardiomyopathy // *Cardiovasc. Res.*— 1999.— V.44.— P.20-36.
202. Renggli J. Das syndrome des branker sinus knoten und die atrioventricularen uberleitungsstorungen // *Schwts. Med. Wschr.*— 1976.— V.106, №18.— P.615-618.
203. Renggli J.C., Fishman D., Zwahlen A. Celiac disease in adults. Circulation.— 1991.— V.111, №8.— P.661-667.
204. Richard P., Charron P., Carrier L. Hypertrophic cardiomyopathy. Distribution of disease genes, spectrum of mutations and implications for a molecular diagnosis strategy // *Circulation.*— 2003.— V.107.— P.2227-2232.
205. Roden D.M. Human genomics and its impact on arrhythmias // *Trends Cardiovasc. Med.*— 2004.— V.14, №3.— P.112-116.
206. Rolf S., Bruns H.-J., Wicher T. et al. The ajmaline challenge in Brugada syndrome: diagnostic impact, safety and recommended protocol // *Eur. Heart J.*— 2003.— V.24.— P.1104 — 1112.
207. Romano C., Gemme G., Pongiglione R. Aritmie cardiache rare dell'eta pediatrica // *La Clin. Paediatr.*— 1963.— V.45.— P.656-659.
208. Ross A., Lipschuts D., Austin J., Smith J. External ophtalmoplegia and complete heart block // *N. Eng. J. Med.*— 1969.— V.280.— P.313-315.
209. Rubinstein J., Sculman C., Desantis P., Gurchak P. Clinical spectrum of the sick sinus syndrome // *Circulation.*— 1972.— V.46.— P.5-13.
210. Rutledge D., Kubilis P., Browe C., Ross E. Polymorphism of the angio-tensin I converting enzyme gene in essential hypertensive patients // *Biochem. Haemat.*— 1990.— V.74.— P.290-294.

211. Sacher F., Mansourati J., Babuty D. et al. Multicenter study of prophylactic ICD implantation in Brugada syndrome // *Europace*, 2005.— V.7. (Suppl. 1).— P.96.
212. Scarpa W. The sick sinus syndrome // *Amer. Heart J.*— 1976.— V.92.— P.648-660.
213. Schreieck J., Dostal S., von Beckerath N. et al. C825T polymorphism of the G-protein beta3 subunit gene and atrial fibrillation: association of the TT genotype with a reduced risk for atrial fibrillation // *Am. Heart J.*— 2004.— V.148, №3.— P.545-550.
214. Schulze-Bahr E., Neu A., Friederich P. et al. Pacemaker channel dysfunction in a patient with sinus node disease // *J. Clin. Invest.*— 2003.— V.111.— P.1537-1545.
215. Schwartz P.J., Moss A.J., Priori S.G. et al. Gene — specific influence on the triggers for cardiac arrest in the long QT syndrome // *Circulation.*— 1997.— V.96.— P.212.
216. Schwartz P.J., Priori S.G., Spazzolini C. et al. Influence — phenotype correlation in the long QT syndrome: gene — specific triggers for life — threatening arrhythmias // *Circulation.*— 2001.— V.103.— P.89-95.
217. Sebillon P., Bouchier C., Bidot L. et al. Expanding the phenotype of LMNA mutations in dilated cardiomyopathy and functional consequence of these mutations // *J. Med. Genet.*— 2003.— V.40.— P.560-567.
218. Seidman C. Hypertrophic cardiomyopathy: from man to mouse // *J. Clin. Invest.*— 2000.— V.106.— P.9-13.
219. Senderat O.K., Rimalda T.Y., Tymos D. Familial bifascicular heart hemiblocks // *Eur. Heart J.*— 1988.— V.9.— P.531-538.
220. Severini G.M., Krajinovic M., Pinamonti B. et al. A new locus for arrhythmogenic right ventricular dysplasia on the long arm of chromosome 14 // *Genomics.*— 1996.— V.31, №2.— P.193-200.
221. Sheinman M.M. QT syndrome: Elektrophysiological and Clinical Aspects. Cardiac Arrhythmias and Device Therapy.— New York, 2000.— P.63-72.
222. Sparks E.A., Frazier L.Q. Heritable cardiovascular disease in women // *J. Obstet. Gynecol. Neonatal Nurs.*— 2002.— V.31, №2.— P.217-228.
223. Spirito P., Chiarella F., Carratino M. et al. Clinical course and prognosis of hypertrophic cardiomyopathy in an outpatient population // *N. Engl. J. Med.*— 1989.— V.320.— P.749-755.
224. Spirito P., Maron B.J., Bonow R.O., Epstein S. Occurrence and significance of progressive left ventricular wall thinning and relative cavity

dilatation in hypertrophic cardiomyopathy // *Am. J. Cardiol.*— 1987.— V.60.— P.123-129.

225. Stephan E. Block atrioventricular familial // *Arch. Med. Vaiss.*— 1961.— V.3.— P.333-341.

226. Stephan E. Aftimos G., Allam C. Familial fascicular block: histologic features of Lev's disease // *Am. Heart J.*— 1985.— V.109.— P.1399-1401.

227. Stephan E. Hereditary bundle-branch system defect: a new genetic entity? // *Am. Heart J.*— 1979.— V.97.— P.708-718.

228. Stephan E. Hereditary bundle-branch system defect: survey of a family with four affected generations // *Am. Heart J.*— 1978.— V.95.— P.89-95.

229. Stephan E., Aftimos G., Allam C. Familial fascicular block: histologic features of Lev's disease // *Am. Heart J.*— 1985.— V.109.— P.1399-1401.

230. Stephan E., de Meeus A., Bouvagnet P. Hereditary bundle branch blocks of different causes have different morphologic characteristics // *Am. Heart J.*— 1997.— V.133.— P.249-256.

231. Sudo A., Honzawa S., Nonaka I., Goto Y. Leigh syndrome caused by mitochondrial DNA G13513A mutation: frequency and clinical features in Japan // *J. Hum. Genet.*— 2004.— V.49, №2.— P.92-96.

232. Sumitomo N., Harada K., Nagashima M. et al. Catecholaminergic poly-morphic ventricular tachycardia: electrocardiographic characteristics and optimal therapeutic strategies to prevent sudden death // *Heart.*— 2003.— V.89.— P.66-70.

233. Suomalainen A., Paetau A., Leinonen H. et al. Inherited idiopathic dilated cardiomyopathy with multiple deletions of mitochondrial DNA // *Lancet.*— 1992.— V.340.— P.1319-1320.

234. Surawics B., Hariman R.J. Follow — up of the family with congenital absence of sinus rhythm // *Am. J. Cardiol.*— 1988.— V.1.— P.467-469.

235. Takachimoto J. Pathological study of human sinoatrial node. On the changes associated with aging, atrial fibrillation and cardiac sudden death // *Shikoku Acta. Med.*— 1977.— V.33, №3-4.— P.185-194.

236. Tan H.L., Bink — Boelkens M.T., Bezzina C.R. et al. A sodium — channel mutation causes isolated cardiac conduction disease // *Med. Genet.*— 2003.— V.4, №1.— P.4.

237. Thery C., Gosselin B., Lekieffre J. et al. Pathology of sinoatrial node. Correlation with electrocardiographic findings in 111 patients // *Amer. Heart J.*— 1977.— V.93.— P.735-740.

238. Thierfelder L. Genetic aspects of the etiology of arrhythmia // *Z. Kar-diol.*— 2000.— V.89. (Suppl. 13).— P.1—5.

239. Tikanoja T., Kirkinen P., Nikolajev K. et al. Familial atrial fibrillation with fetal onset // *Heart.*— 1998.— V.79.— P.195-197.

240. Torrington M., Van der Merwe P.L., Weymar H.W. et al. Progressive familial heart block: extent of the disease // *S. Afr. Med. J.*— 1986.— V.70. P.353-355.

241. Towbin J.A., Vatta M., Li H., Bowles N.E. Genetics and cardiac arrhythmias // *Adv. Pediatr.*— 2002.— V.49.— P.87-129.

242. Van Berloa J.H., Dubocq D., Pinto J. Often seen but rarely recognized: cardiac complications of lamin A/C mutations // *Eur. Heart J.*— 2004.— V.25.— P.812-814.

243. Van der Merwe P., Weimar H., Kalis N.N. The extent of familial heart block type I: a new perspective // *Cardiovasc. J. S. Afr.*— 1994.— V.5.— P.125-126.

244. Van der Merwe P., Weimar H., Torrington M., Brink A. Progressive familial heart block, part II. Clinical and ECG confirmation of progression: report on 4 cases // *S. Afr. Med. J.*— 1986.— V.70.— P.356-357.

245. Van der Merwe P., Weimar H., Torrington M., Brink A. Progressive familial heart block, (type-I): a follow-up study after 10 years // *S. Afr. Med. J.*— 1988.— V.73.— P.275-276.

246. Van der Merwe P.L., Weymar H.W., Torrington M. et al. Progressive familial heart block: a follow-up study after 10 years // *S. Afr. Med. J.*— 1988.— V.73.— P.275-276.

247. Van der Merwe P.L., Weymar H.W., Torrington M. et al. Progressive familial heart block: clinical and ECG confirmation of progression — re-report on 4 cases // *S. Afr. Med. J.*— 1986.— V.70.— P.356-357.

248. Verloes A., Massin M., Lombert J. et al. Nosology of lysosomal glyco-gen storage diseases without in vitro acid maltase deficiency. Delineation of neonatal form // *Am. J. Med. Genet.*— 1997.— V.72, №2.— P.135-142.

249. Vidaillet H.J., Pressley J.C., Henke E. et al. Familial occurrence of accessory atrioventricular pathways (preexcitation syndrome) // *N. Eng. J. Med.*— 1987.— V.317.— P.65-69.

250. Villard E., Duboscq-Bidot L., Charron P. et al. Mutation screening in dilated cardiomyopathy: prominent role of the beta myosin heavy chain gene // *Eur. Heart J.*— 2005.— V.26.— P.794-803.

251. Vincent G.M., Timothy K. W., Leppert M. et al. The spectrum of symptoms and QT intervals in carriers of the gene for the long QT syndrome // *N. Engl. J. Med.*— 1992.— V.327.— P.846-852.

252. Wang D.W., Viswanathan P.C., Balsler J.R. et al. Clinical, Genetic and Biophysical Characterization of SCN5A Mutations Associated with Atrioventricular Conduction Block // *Circulation*.— 2002.— V.105.— P.341.

253. Ward O.V. A new familial cardiac syndrome in children // *J. Irish Med. Ass.*— 1964.— V.47, №2.— P.102-104.

254. Watkins H., McKenna W., Thielfelder L. et al. Mutations in the genes for cardiac troponin T and alfa-tropomyosin in hypertrophic cardiomyopathy // *N. Eng. J. Med.*— 1995.— V.332.— P.1058-1064.

255. Wlodarska E.K., Przybylski A., Lubinsky A. et al. Importable cardio-verter-defibrillator therapy in patient with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Polish multicenter study // *Europace*.— 2005.— V.7. (Suppl. 1).— P.99.

256. Wolpert C., Schimpf R., Giustetto C, et al. Further insights into the effect of quinidine in short QT syndrome caused by a mutation in HERG // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*— 2005.— V.16, №1.— P.54-58.

257. Woo A., Rakowsky H., Liew J. et al. Mutations of the beta myosin heavy chain gene in hypertrophic cardiomyopathy: critical functional sites determine prognosis // *Heart*.— 2003.— V.89.— P.1179-1185.

258. Yamashita T., Hayami N., Ajiki K. Is ACE gene polymorphism associated with lone atrial fibrillation? // *Jpn. Heart J.*— 1997.— V.38, №5.— P.637-641.

259. Yan H., Chen J.Z., Zhu J.H. et al. Expression of connexin in atrium of patients with atrial fibrillation and its signal transduction pathway // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*.— 2004.— V.84, №3.— P.209-213.

260. Yang H., Xia M., Jin Q. et al. Identification of a KCNE2 — gain of function mutation in patients with familial atrial fibrillation. *Am. J. Pathol.*— 2004.— V.165, №3.— P.1010-1032.

261. Yu-Lin Ko, Yu-Shien Ko, Syu —Mei Wang et al. Angiotensinogen and angiotensin-I converting enzyme gene polymorphisms and the risk of coronary artery disease in Chinese // *Hum. Genet.*— 1997.— V.100.— P.210-214.

262. Zee R., Lou Y., Griffiths L., Morris B. Association of a polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene with essential hypertension // *Biochem. Biophys. Res. Common.*— 1992.— V.184.— P.9-15.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	3
1. Каналопатии (электрические болезни сердца).....	5
1.1. Синдром удлиненного интервала QT.....	6
1.2. Синдром короткого интервала QT	12
1.3. Синдром бругада.....	14
1.4. Катехоламинэргическая полиморфная желудочковая тахикардия.....	21
2. Аритмогенная дисплазия правого желудочка	24
3. Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта.....	35
4. Первичная фибрилляция предсердий.....	41
5. Синдром слабости синусового узла	56
6. Идиопатические атриовенткулярные и внутрижелудочковые блокады.....	70
6.1. Идиопатическая (первичная) атриовентрикулярная блокада	70
6.2. Наследственные заболевания и синдромы с поражением атрио-вентрикулярного соединения.....	94
6.3. Полиморфизм гена I/D АПФ и анализ митохондриальной ДНК у больных с первичными нарушениями внутрисердечной проводимости.....	105
6.4. Классификация первичных заболеваний проводящей системы сердца.....	110
7. Первичные миокардиопатии.....	112
8. Заключение	117

80

Серия «Высшее образование»

**Шульман В.А., Никулина С.Ю.,
Матюшин Г.В., Кужель Д.А.**

**Сердечная аритмия.
Генеалогия и генетика**

Учебное пособие

Редакторы *Е. Гусева
А. Михайленко*

Корректор *С. Новичкова*

Макет обложки: *А. Пащенко*

Компьютерная верстка: *М. Райдер*

Сдано в набор 1.03.06.

Подписано в печать 1.05.06.

Формат 84×108^{1/32}. Бумага типографская №2.

Печать офсетная. Гарнитура Times.

Тираж 5000 экз. Заказ № 2994

Издательство «Феникс»

344082, г. Ростов-на-Дону, пер. Халтуринский, 80.

Отпечатано с готовых диапозитивов в ОАО «ИПП «Курск»
305007, г. Курск, ул. Энгельса, 109.

E-mail: kursk-2005@yandex.ru
www.petit.ru

Качество печати соответствует качеству
предоставленных заказчиком диапозитивов.