

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СЕМЕЙНОЙ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ АРИТМИИ

Паронян М.Г.¹, Дуванов И.А.², Мелентьев И.А.³, Термосесов С.А.⁴, Ильич И.Л.⁵

¹Городская клиническая больница им. С.И. Спасокукоцкого, Москва;

²ФГБУ «Федеральный клинический центр высоких медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, e-mail: duvanov_ia@inbox.ru;

³ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва;

⁴Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. Академика Ю.Е. Вельтищева, Москва;

⁵ГКБ имени В.М. Буянова, Москва

В статье рассматривается клинический случай идиопатической аритмии в семье у отца и дочери: у отца наблюдалась трифасцикулярная блокада, а у дочери – наджелудочковая тахикардия и частая желудочковая экстрасистолия. По данным литературы, эти разные фенотипы сердечной аритмии могут быть связаны с экспрессией генов SCN5A, TBX5 и GJA5, а изучение молекулярных основ нарушений сердечного ритма открывает возможности для более целенаправленной, персонализированной терапии и профилактики. Оба члена семьи направлены на генетическое обследование в связи с высказанным предположением о наследственной обусловленности этого патологического состояния, подтвержденного с помощью ЭКГ, холтеровского мониторирования ЭКГ и стресс-эхокардиографии. Помимо учета инструментальных методов исследования сердечно-сосудистой системы, авторы стремились привлечь внимание к проблеме применения субъективного метода обследования больных с нарушениями ритма. В статье обосновывается необходимость при нарушениях ритма сердца углубленно собирать семейный анамнез для выявления родственников со сходной симптоматикой и проводить их объективное обследование. При подозрении на идиопатическую трех- или двухпучковую блокаду важно использовать диагностические возможности стресс-эхокардиографии, холтеровского мониторирования ЭКГ и осуществлять средствами молекулярной генетики подробное изучение генетических основ фенотипа семейной идиопатической блокады проводящей системы сердца.

Ключевые слова: трифасцикулярная блокада, холтеровское мониторирование ЭКГ, стресс-эхокардиография, генетические мутации, идиопатическое прогрессирующее поражение проводящей системы сердца.

CLINICAL CASE OF FAMILIAL IDIOPATHIC ARRHYTHMIA

Paronyan M.G.¹, Duvanov I.A.², Melentiev I.A.³, Termosesov S.A.⁴, Ilyich I.L.⁵

¹Hospital named after S. I. Spasokukotsky, Moscow;

²Federal Clinical Center of High Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, e-mail: duvanov_ia@inbox.ru;

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow;

⁴Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery named after Academician Yu.E. Veltishchev, Moscow;

⁵Hospital named after V.M. Buyanova, Head of the Department of Surgical Treatment of Complex Cardiac Arrhythmias and Cardiac Pacing, Moscow

The article discusses a clinical case of idiopathic arrhythmia in the family of a father and daughter: the father had trifascicular blockade, and the daughter had supraventricular tachycardia and frequent ventricular extrasystoles. According to the literature, these different cardiac arrhythmia phenotypes may be associated with the expression of the SCN5A, TBX5, and GJA5 genes, and the study of the molecular basis of cardiac arrhythmias opens up opportunities for more targeted, personalized therapy and prevention. Both family members were referred for genetic testing due to the suggested hereditary condition of this pathological condition, confirmed by ECG, ECG Holter monitoring and stress echocardiography. In addition to taking into account instrumental methods for studying the cardiovascular system, the authors sought to draw attention to the problem of applying the subjective method of examining patients with rhythm disturbances. The article substantiates the need for in-depth collection of family history in case of heart rhythm disturbances to identify relatives with similar symptoms and conduct their objective examination. If an idiopathic three- or two-beam blockade is suspected, it is important to use the diagnostic capabilities of stress echocardiography, Holter ECG monitoring and carry out a detailed study of the phenotype of familial idiopathic blockade of the heart conduction system using molecular genetics.

Keywords: trifascicular block, ECG Holter monitoring, stress echocardiography, genetic mutations, idiopathic progressive damage to the conduction system of the heart.

В современной медицине все большую актуальность приобретают проблемы, связанные с применением врачами субъективного метода обследования больных, страдающих заболеваниями внутренних органов [1, 2]. Так, в частности, у больных кардиологического профиля, испытывающих нарушения ритма сердечной деятельности, проведение полноценного подробного расспроса нередко затрудняется тем, что ощущаемые ими внеочередные сокращения сердца или выпадение отдельных сердцебиений вызывают сильные отрицательные эмоции. Переживания тревоги, страха, депрессии или гнева еще больше усугубляют сердечную аритмию, симптомы которой воспринимаются многими пациентами как свидетельство угрозы близкой смерти из-за возможной остановки сердца [3, 4]. При этом психогенные и соматогенные влияния взаимно усиливают друг друга, а внимание врача в ходе расспроса концентрируется на активно предъявляемых больными жалобах и анамнестических сведениях, касающихся истории развития настоящего заболевания (*anamnesis morbi*). В то же время вопросы, относящиеся к истории жизни пациента (*anamnesis vitae*), включая выяснение семейного анамнеза, как бы отходят на второй план и остаются в тени. Между тем, еще А.А. Остроумовым (1844–1908), практиковавшим генеалогический метод, соотносившим различные виды патологии с признаками телесной конституции и пропагандирующим идею введения биологического мышления в клинику, отмечалось, что уточнение семейного анамнеза чрезвычайно ценно в научно-практическом плане и социально значимо. В ряде случаев оно не только позволяет выдвинуть предположение о наследственном характере заболевания у обследуемого пациента, но и способствует выявлению среди его родственников лиц, у которых уже развилось или начинает развиваться аналогичное или сходное по клиническим проявлениям патологическое состояние. Важным условием эффективной реализации возможностей молекулярной генетики и современных высокотехнологичных методов диагностики и лечения является учет профилактической направленности сбора семейного анамнеза. Помимо фиксации случаев и причин ранних смертей в роду пациента, эта часть расспроса должна быть ориентирована на оценку особенностей состояния здоровья ближайших родственников больного. Их раннее вовлечение в лечебно-диагностический процесс способствует улучшению прогноза, менее выраженной психотравматизации из-за стресса болезни, повышению информативности расспроса и упрочению терапевтических отношений с врачом.

В современной популяции часто встречаются нарушения электрической проводимости и ритма сердца, одной из причин которых выступают генетические особенности. При этом

атриовентрикулярные блокады в покое, как правило, не выявляются, но могут быть установлены с помощью стресс-эхокардиографии и холтеровского мониторирования ЭКГ.

В одной семье авторами наблюдались случаи подтвержденного этими методами нарушения ритма сердца у отца и выявленная с помощью холтеровского мониторирования ЭКГ аритмия у дочери. Известный терапевт и основоположник аритмологии в нашей стране Д.Д. Плетнев (1871–1941) подчеркивал, что «...из субъективных симптомов, сопровождающих изменения характера работы сердца, наибольшее значение имеют сердцебиение, дерганье или “провалы” сердца...» [5]. Именно такими были ощущения телесного дискомфорта у наблюдавшихся авторами пациентов. У отца была установлена трифасцикулярная блокада с развитием синкопальных состояний, а у дочери – наджелудочковая тахикардия и частая желудочковая экстрасистолия, сопровождающиеся головокружением. В связи с этим **целью** настоящей работы является описание предположительно генетически обусловленного нарушения ритма сердца.

Материалы и методы: клиническое наблюдение и анализ документации, отражающей состояние пациента с 2019 по 2022 гг. и его дочери с 2020 по 2022 гг.

Результаты исследования и их обсуждение. Пациент, 56 лет, поступил в кардиохирургическое отделение с жалобами на перебои ритма сердца, головокружение, эпизоды потери сознания, возникающие при длительном нахождении в вертикальном положении, при смене положения тела, при физической нагрузке; ухудшение памяти, головные боли, слабость.

Считает себя больным с 2019 г., когда впервые упал в обморок без видимой причины. При обследовании на ЭКГ была выявлена синусовая брадикардия с ЧСС 59 уд/мин, а также блокада правой ножки пучка Гиса (БПНПГ) и левой передней ветви левой ножки пучка Гиса (БПВЛНПГ) (рис. 1).

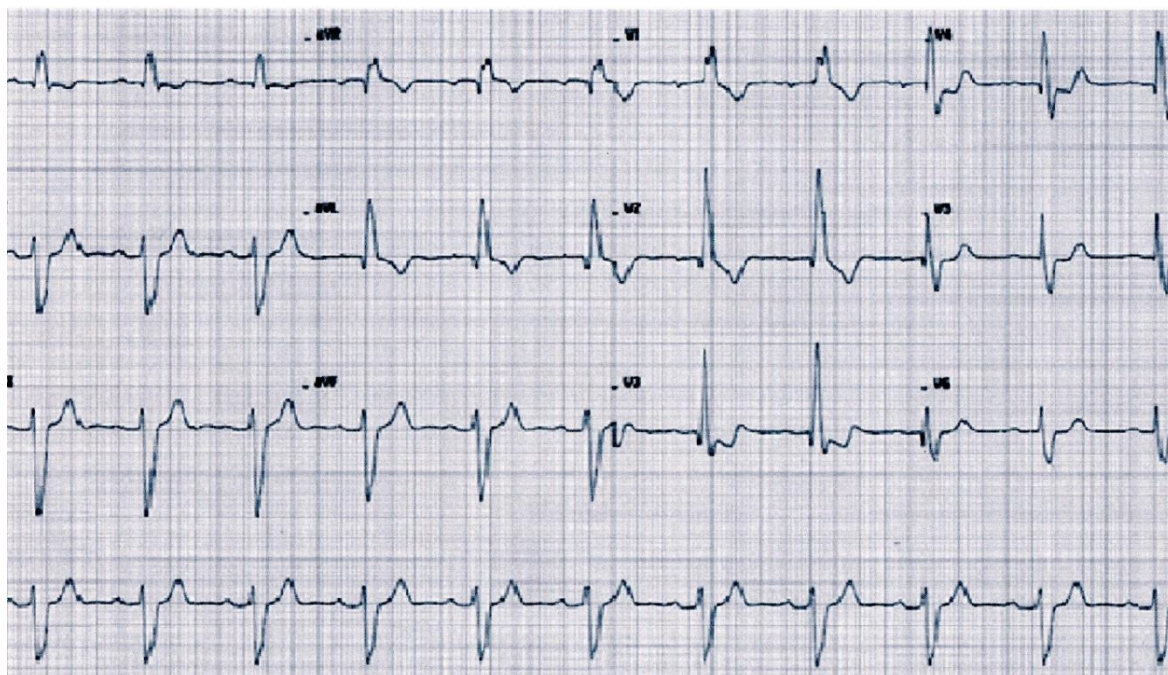


Рис. 1. АВ-блокада 1 ст., БПНПГ и БПВЛНПГ (БПНПГ – блокада правой ножки пучка Гиса, БПВЛНПГ – блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса)

Интересно, что еще Д.Д. Плетнев приводил сведения о том, что при остановке желудочков на 10 сек больной теряет сознание, а при остановке желудочков на 15 сек наступают эпилептиформные судороги [5].

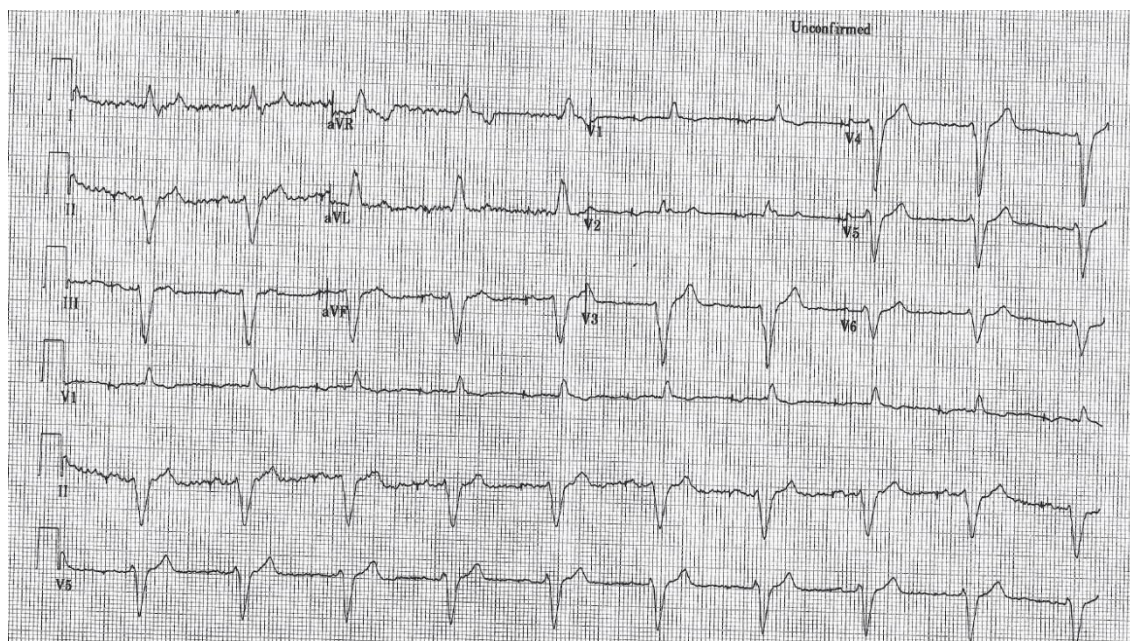
Проведение пробы с пассивным ортостазом на поворотном столе (тилт-тест) позволило получить при перемещении пациента в вертикальное положение, создающее условия для максимального венозного оттока, подтверждение возникновения у него непродолжительного эпизода нейрокардиогенного (вазовагального) синкопе.

На стресс-эхокардиографии в покое был выявлен гипокинез верхушки левого желудочка с распространением на заднюю стенку левого желудочка в верхушечном сегменте, однако анамнестических данных о перенесенном инфаркте миокарда не имелось. На высоте нагрузки отмечались усиление блокады ножек пучка Гиса, резкое снижение ЧСС в течение 3–4 сек, сопровождавшееся головокружением. Следовательно, вопреки ожиданиям, что ЧСС у нашего пациента увеличится, произошло ее существенное урежение. Это подтверждает влияние физической нагрузки на усугубление нарушений электрической проводимости по АВ-узлу. Если у практически здоровых людей физическая нагрузка оказывает стимулирующее влияние на вегетативную нервную систему и ускорение проведения импульса по АВ-узлу, то замедление ЧСС при физической нагрузке свидетельствует о патологии данного участка проводящей системы сердца. Причем диагностическую значимость может иметь даже небольшая физическая нагрузка, с помощью которой удается подтвердить нарушение АВ-проводимости [6].

С помощью чреспищеводной электрокардиостимуляции у наблюдаемого авторами пациента были выявлены БПНПГ, БПВЛНПГ на фоне синусового ритма. Данных за синдром слабости синусового узла не получено. При осмотре неврологом установлено, что данных за нарушения со стороны нервной системы не имелось. На фоне проводимого лечения (рамиприл 5 мг 1 раз в сутки, триметазидин 20 мг 3 раза в день, бетагистин 16 мг 2 раза в день) отмечалась положительная динамика, эпизодов синкопального состояния не наблюдалось. Однако без видимых причин для ухудшения самочувствия в последние 12 месяцев пациента вновь стало беспокоить головокружение, которое особенно усилилось в последние 2 недели, рецидивировали синкопальные состояния, в связи с чем больной был госпитализирован в кардиохирургическое отделение ГКБ им. В.М. Буянова города Москвы для исключения жизнеугрожающих нарушений ритма сердца и решения вопроса об оперативном лечении. При комплексной клинико-инструментальной оценке состояния пациента были отвергнуты предположения о наличии у него таких возможных причин нарушения ритма и электрической проводимости, как ишемическая болезнь сердца и миокардит.

При обследовании пациента на ЭКГ регистрировался синусовый ритм, частота сердечных сокращений 53 удара в минуту; АВ-блокада 1-й степени; интервал PQ длительностью 220 мсек; интервал QT скорректированный длительностью 448 мсек; БПНПГ и БПВЛНПГ (рис. 1). При холтеровском мониторинге ЭКГ регистрировался синусовый ритм. Зафиксирована трифасцикулярная блокада: АВ-блокада 1-й степени, БПНПГ, БПВЛНПГ. В аритмологической практике крайне редко встречается такое сочетание, однако о нем упоминается М.С. Кушаковским (2020 г.), описавшим комбинацию «полной блокады правой ножки пучка Гиса и одного из разветвлений левой ножки при медленном движении импульса по второму разветвлению левой ножки – удлинение P-R...» [7].

Больной был проконсультирован аритмологом и направлен на госпитализацию в кардиохирургическое отделение для проведения электрофизиологического исследования и имплантации электрокардиостимулятора. Выполнена имплантация частотно-адаптивного двухкамерного кардиостимулятора, в результате чего головокружение прекратилось, синкопальные состояния не рецидивировали. На рисунке 2 представлена ЭКГ после имплантации кардиостимулятора.



*Рис. 2. Навязанный ритм частотно-адаптивного двухкамерного кардиостимулятора.
Перед зубцами P регистрируется спайк стимуляции*

Самочувствие больного улучшилось, активность увеличилась, внутренняя напряженность и беспокойство уменьшились, головокружение перестало беспокоить.

В ходе дополнительного углубленного расспроса, ориентированного на сбор семейного анамнеза пациента, было обнаружено, что его дочь, 33 лет, предъявляет жалобы на периодическое головокружение и при этом наличие каких-либо заболеваний отрицает. По холтеровскому мониторингованию ЭКГ у пациентки отмечались наджелудочковая тахикардия и частая желудочковая экстрасистолия, по поводу чего в 2020 г. проведена радиочастотная абляция. По данным Эхо-КГ патологии структур сердца не обнаружено. В настоящее время у женщины отмечается частая желудочковая экстрасистолия.

Исследователи генетических основ идиопатической аритмии обращают внимание на роль полового диморфизма в реализации генотипических особенностей, являющихся факторами риска нарушений сердечной проводимости [8]. Полученные ими результаты говорят о достоверном преобладании гомозиготного генотипа GG гена TBX5 в подгруппе женщин с ПБЛНПГ или БПВЛНПГ. В подгруппе мужчин с ПБЛНПГ или БПВЛНПГ хотя и наблюдается аналогичная тенденция, однако результаты не являются статистически значимыми. Авторы приходят к выводу о том, что патогенез нарушений сердечной проводимости носит мультифакторный характер, а влияния изучаемого ими однонуклеотидного полиморфизма A/G (rs3825214) гена TBX5 на предрасположенность к развитию нарушений проводимости по левой ножке пучка Гиса реализуются преимущественно у лиц женского пола.

Таким образом, разные варианты нарушения ритма и электрической проводимости сердца у описанного в статье пациента и его дочери не исключают генетические мутации с различными фенотипическими проявлениями. Семья пациента направлена на генетическое обследование. Это связано с тем, что состояние больного и его дочери может квалифицироваться как наследственно обусловленное идиопатическое прогрессирующее поражение проводящей системы сердца, которое впервые было описано J. Lenegre (1964) [9]. При этом синдроме наблюдаются изолированные структурные 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) [10] описал подобные нарушения, но наряду с морфологическими дегенеративными изменениями в проводящей системе сердца. При этом, по наблюдениям автора, имел место кальциноз соединительнотканного скелета сердца, включая фиброзные кольца митрального и аортального клапанов.

К сожалению, генеалогический анализ указанных заболеваний авторами не проводился. Позднее A. de Meesu, E. Stephan, S. Debrus и иные (1995) [11] установили связь нарушения сердечного проведения в наблюдаемой ими семье с полиморфным маркером D19S604 на q плече хромосомы 19 (19q13.2-13.3). F. Kyngt, P. Krespi, Th. Makris, A. Natzizacharias и иные (1995) [12] 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 натриевых каналов), которая приводила к тяжелому угнетению натриевого тока. При этом оказалось, что одна и та же мутация давала совершенно различные фенотипические проявления. Вышеуказанные авторы полагают, что возникновение того или иного фенотипа нарушения проводимости сердца может определяться воздействием гипотетических генов-модификаторов.

Недавно описанный клинический случай Jie Tang, Li Wei, Yifei Li (2022) [13] показал, что после исключения миокардита у трехлетней девочки с помощью полноэкзомного секвенирования был идентифицирован новый гетерозиготный вариант гена GJA5 (с.175C>T; р.Р59S). Авторы предполагают, что ген GJA5 (коннексин 40) оказывает влияние на проведение сердечного импульса, так как проведенные ими биологические эксперименты выявили, что экспрессия кардиального гена GJA5 ограничивается пучком Гиса и волокнами Пуркинье. Хотя функциональные исследования не проводились, данные Jie Tang, Li Wei, Yifei Li (2022) свидетельствуют о том, что миссенс-вариант (точечная мутация, в результате которой измененный кодон начинает кодировать другую аминокислоту) нарушает функцию щелевого соединения, ухудшая проводимость по пучку Гиса и волокнам Пуркинье. Настоящий

клинический случай, скорее всего, относится к аналогичному типу генетически обусловленных патологических состояний. К числу проанализированных авторами генетических факторов, скорее всего, по мере прогресса в аритмологии прибавятся и новые генетические полиморфизмы, связанные с риском развития идиопатических аритмий. Дело в том, что в формировании наследственной предрасположенности к тем или иным заболеваниям, как правило, участвует не один, а большое количество генов, которые называются генами-кандидатами, или генами предрасположенности. В.Н. Горбунова, М.А. Корженевская, Л.Е. Анисимова, Е.В. Карпова и иные (2015) подчеркивают, что даже при значительном суммарном генетическом эффекте влияние каждого отдельного гена на риск развития заболевания может быть относительно небольшим. Комплекс генов, участвующих в формировании наследственной предрасположенности к заболеванию, образует генную сеть. Каждое многофакторное заболевание характеризуется своей специфической генной сетью. Как отмечают указанные авторы, «составление “генной сети”, идентификация в ней центральных генов и генов-модификаторов, исследование межгенных и ген-средовых взаимодействий, разработка на этой основе комплекса профилактических и лечебных мероприятий индивидуально для каждого пациента составляют стратегическую основу нового, быстро развивающегося направления – предиктивной (предсказательной) медицины» [14]. На этой методологической основе может базироваться и предиктивная аритмология.

Заключение

Ранней диагностике и своевременности начала лечения идиопатических аритмий может способствовать повышение компетентности практикующих врачей и преподавателей клинической медицины в вопросах применения анамнестического метода обследования больных, медицинской психологии и кардиогенетики. Обследуя пациентов с нарушениями ритма сердца неизвестной этиологии, необходимо детально собирать семейный анамнез для выявления родственников со сходной симптоматикой и проводить их обследование. При подозрении на идиопатическую трех- или двухпучковую блокаду важно использовать диагностические возможности стресс-эхокардиографии и холтеровского мониторирования ЭКГ. Можно надеяться, что дальнейшее изучение фенотипа семейной идиопатической аритмии и патологии проводящей системы сердца позволит уточнить молекулярно-генетические основы этих феноменов.

Список литературы

1. Мелентьев И.А., Дуванов И.А., Зайцев В.П. Проблемы изучения и применения субъективного метода обследования больных в клинике внутренних болезней (Часть I) // Лечебное дело. 2022. № 1. С. 101-108.

2. Мелентьев И.А., Дуванов И.А., Зайцев В.П. Проблемы изучения и применения субъективного метода обследования больных в клинике внутренних болезней (Часть II) // Лечебное дело. 2022. № 2. С. 124-131.
3. Незнанов Н.Г., Лебедева У.В., Петрова В.Б., Рида О., Пальчикова Е.И., Юсифзаде А.Э.К. Роль и оценка психоэмоционального состояния у пациентов с нарушениями ритма сердца // Бюллетень сибирской медицины. 2019. Т. 18 (4). С. 209-221.
4. Вершута В.А., Халилова М.А., Гогниева Д.Г., Богданова Р.С., Сыркина Е.А., Месицкая Д.Ф., Копылова Ф.Ю., Сыркин А.Л. Тревожные и депрессивные расстройства у больных с нарушениями сердечного ритма. // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2019. 12 (4). С. 314-320.
5. Плетнев Д.Д. Болезни сердца. М., 2022. 78 с.
6. Danon Asaf, Shurrab Mohammed, Alternating trifascicular block and Cardiac Memory, Journal of Electrocardiology, 2017. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022073617302017?via%3Dihub> (дата обращения: 12.08.2023). DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2017.07.00.
7. Кушаковский М.С., Гришкин Ю.Н. Аритмии сердца (Расстройства сердечного ритма и нарушения проводимости. Причины, механизмы, электрокардиографическая и электрофизиологическая диагностика, клиника, лечение): Руководство для врачей. 4-е изд., испр. и доп. СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2020. 720 с.
8. Третьякова С.С., Никулина С.Ю., Шульман В.А., Чернова А.А., Максимов В.Н., Воевода М.И., Чернов В.Н. Генетическая обусловленность идиопатических нарушений сердечной проводимости. // Российский кардиологический журнал. 2014. Т. 10 (114). С. 82–86 DOI: 10.15829/1560-4071-2014-10-82-86.
9. Lehmann H., Klein U.E. Familial sinus node dysfunction with auto-somal dominant inheritance // Br. Heart J. 1978. Vol. 40, № 11. P. 1314-1316.
10. Lenegre J., Moreau P. Le block atrioventriculaire chronique: Etude anatomique, Clinique, et histologique // Arch. Mol. Coeur. 1963. Vol. 56. P.867-888.
11. De Meeus A., Stephan E., Debrus S. Jean M., Loiselet J., Weissenbach J., Demaille J., Bouvagnet P. An Isolated Cardiac Conduction Disease Maps to Chromosome 19q // Circ. Research. 1995. Vol. 77. P. 735-740 DOI: 10.1161/01.RES.77.4.735.
12. Krespi P., Makris Th., Hatzizacharias A. Polymorphism of angiotensin – converting enzyme gene, thrombomodulin and tissue factor pathway inhibitor levels in untreated hypertensive patients // Am. Heart J. 1999. Vol. 20. P. 80.

13. Jie Tang, MD, Li Wei, MD, Yifei Li, MD. Single-Cell RNA Sequencing Reveals the Association Between a Novel GJA5 Variant and Trifascicular Block // JACC Clin Electrophysiol. 2022. Vol. 8(7). P. 939-941 DOI: 10.1016/j.jacep.2022.04.002.
14. Горбунова В.Н., Корженевская М.А., Анисимова Л.Е., Карпова Е.В., Розенфельд С.В., Степанов Н.Н., Того Е.Ф. Генетика в клинической практике: руководство для врачей / под ред. В.Н. Горбуновой, М.А. Корженевской. СПб.: СпецЛит, 2015. 273 с.