

УДК 616.12-008.313-056.7

СЕМЕЙНАЯ АГРЕГАЦИЯ НАРУШЕНИЙ АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНОЙ ПРОВОДИМОСТИ В СЕМЬЯХ Г. КРАСНОЯРСКА

¹Никулина С.Ю., ¹Чернова А.А., ¹Шульман В.А., ¹Третьякова С.С.,

¹Аксюткина Н.В., ¹Черкашина И.И., ²Бандусяк Д.Ю., ¹Чернов В.Н.

¹ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет

им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, e-mail: nicoulina@mail.ru;

²МБУЗ «Городская клиническая больница № 20 им. И.С. Берзона», Красноярск

Проведен анализ накопления случаев атриовентрикулярных блокад в семьях г. Красноярск за десятилетний период (2001–2011 гг.). Оценена семейная агрегация атриовентрикулярных блокад среди родственников пробандов I, II, III степени родства, а также среди мужчин и женщин в отдельности. Различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия χ^2 и точного критерия Фишера. Выявлено увеличение числа случаев атриовентрикулярных блокад среди родственников пробандов, преимущественно I степени родства. Установлено, что распространенность заболевания среди родственников пробандов существенно превышает популяционную частоту нозологии. Наиболее часто нарушение атриовентрикулярной проводимости встречается среди женщин в возрасте до 19 лет. Определена пенетрантность атриовентрикулярных блокад в семьях г. Красноярск с помощью sibсового метода сегрегационного анализа Вайнберга. Пенетрантность атриовентрикулярных блокад в семьях г. Красноярск составляет 69,56%.

Ключевые слова: атриовентрикулярная блокада, семейная агрегация.

FAMILIAL AGGREGATION OF ATRIOVENTRICULAR CONDUCTION DISTURBANCES IN THE KRASNOYARSK FAMILIES

¹Nikulina S.Y., ¹Chernova A.A., ¹Shulman V.A., ¹Tretjakova S.S.,

¹Aksjutina N.V., ¹Cherkashina I.I., ²Bandusjak D.Y., ¹Chernov V.N.

¹Prof. V.F. Vojno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University,

Krasnoyarsk, e-mail: nicoulina@mail.ru;

²I.S. Berzon City Hospital № 20, Krasnoyarsk

Accumulation of cases of atrioventricular blocks in the Krasnoyarsk families for a ten-year period (2001–2011) was analyzed. Familial aggregation of atrioventricular blocks between proband's relatives and between men and women separately was assessed. Statistical criteria χ^2 and Fisher's test used in statistical analysis. There was an increased number of cases of atrioventricular blocks among proband's relatives, mainly of I degree of kinship. We founded the incidence of the disease among proband's relatives significantly exceeds the population frequency of this nosology. Atrioventricular conduction disturbance prevalents among the women aged up to 19 years. Penetrance of atrioventricular blocks in Krasnoyarsk families was calculated by sibs method of Weinberg segregation analysis. Penetrance of atrioventricular blocks in Krasnoyarsk families is 69,56%.

Keywords: atrioventricular block, familial aggregation

Различные варианты нарушений атриовентрикулярной (АВ) проводимости, по данным некоторых авторов, обнаруживаются почти у 10% обследованных лиц. При этом на долю атриовентрикулярных блокад (АВБ) I степени приходится 0,45–5%, среди лиц старше 60 лет – 4,5–14,4% случаев, у лиц старше 70 лет – в 40% случаев [1]. Частота идиопатических АВБ в популяции г. Красноярск – 0,54% (Г.В. Матюшин, 2000 г.). По данным ВОЗ АВБ служат причиной внезапной смерти при острой сердечной недостаточности в 17% случаев. Нарушение АВ-проводимости, как правило, является осложнением различных заболеваний сердечно-сосудистой системы, однако может наблюдаться и в качестве самостоятельной патологии, что свидетельствует о возможности вклада наследственности в развитие АВБ. О значимости наследственной предрасположенности в этиологии и патогенезе

нарушений атриовентрикулярной проводимости может свидетельствовать семейная агрегация заболевания, превышающая распространенность патологии в популяции.

Цель исследования – изучить динамику семейной агрегации нарушений атриовентрикулярной проводимости в семьях г. Красноярск за десятилетний период (2001–2011 гг.).

Материал и методы исследования

Сотрудники кафедры внутренних болезней № 1 КрасГМУ в 2000–2001 гг. проводили клинико-инструментальное обследование больных с идиопатическими нарушениями сердечной проводимости и их родственников I, II, III степени родства. Информация об обследованных регистрировалась в базе данных. В 2010–2011 гг. из базы данных кафедры внутренних болезней № 1 КрасГМУ были отобраны семьи с наследственными нарушениями проводимости по АВ-узлу (всего 40 семей). Путем активного посещения на дому и телефонных контактов члены

этих семей были вызваны в кардиологический центр МБУЗ ГКБ № 20 для повторного обследования. Всем участникам исследования после подписания информированного согласия проведено клиничко-инструментальное обследование для выявления нарушений атриовентрикулярной проводимости, включающее клинический осмотр, электрокардиографию, эхокардиоскопию, велоэргометрию, холтеровское мониторирование ЭКГ.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ «SPSS Statistics». Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался менее 0,05. Различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия χ^2 и точного критерия Фишера. Для определения пенетрантности использовался sibсовый метод сегрегационного анализа Вайнберга.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе семейной агрегации больных АВБ за 10-летний период времени среди родственников I степени родства выявлено уменьшение количества больных матерей (в 2001 г. – 23,73%, в 2011 г. – 19,05%) и увеличение числа больных отцов с 30,6% в 2001 г. до 50% к 2011 г. Кроме того, отмечается увеличение процента сыновей с АВБ с 7,69% (2001 г.) до 23,08% (2011 г.), дочерей – с 10,0% (2001 г.) до 50% (2011 г.). Количество братьев, больных АВБ, увеличилось с 33,33% (2001 г.) до 50% (2011 г.). Количество сестер с АВБ возросло с 28,57% (2001 г.) до 44,44% (2011 г.). Однако статистически значимые результаты были получены только в отношении дочерей пробандов (рис. 1).

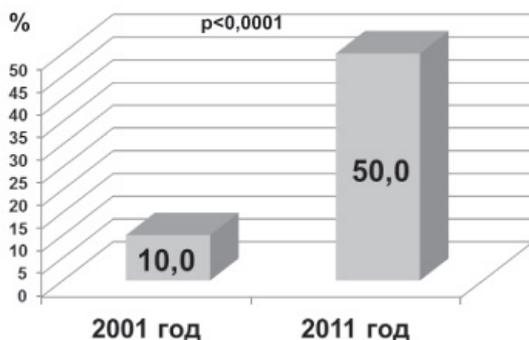


Рис. 1. Динамика семейной агрегации АВБ среди дочерей пробандов за 10-летний период

Число случаев зарегистрированной АВБ среди родственников II степени родства за 10 лет увеличилось с 3,15 до 15%. При этом к 2011 году процент больных внуков составил 33,33% по сравнению с 2001 годом – 3,23%, а внучек – 40% к 2011 году с отсутствием заболевания 10 лет назад, что свидетельствует о достижении опреде-

ленного возраста для развития заболевания. Среди родственников III степени родства через 10 лет высок прирост больных среди двоюродных братьев (33,33%) и двоюродных сестер (11,11%) с отсутствием заболевания в 2001 году. Оценивая динамику семейного накопления АВБ в семьях г. Красноярска, можно отметить, что агрегация АВБ в семьях увеличилась с 14,9% в 2001 г. до 33,01% к 2011 году (рис. 2).

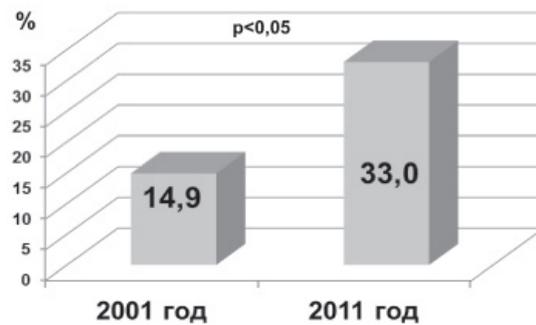


Рис. 2. Динамика семейной агрегации АВБ среди родственников пробандов за 10-летний период

Для оценки влияния пола на заболеваемость все обследуемые были разделены на 2 группы: группа родственников пробандов-женщин с АВБ и группа родственников пробандов-мужчин с АВБ с сохранением разделения каждой из групп на подгруппы в зависимости от степени родства пробанду. Сравнительный анализ показал статистически значимый прирост наследственной отягощенности среди родственников I степени родства как в группе родственников пробандов-женщин с АВБ, так и в группе родственников пробандов-мужчин с АВБ (рис. 3).

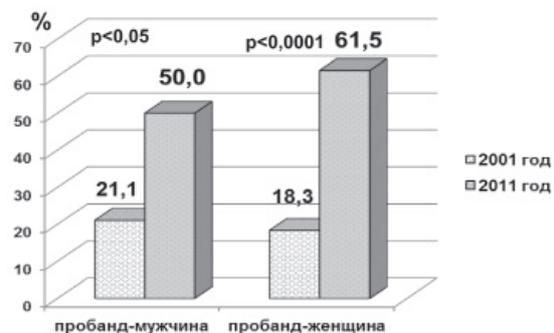


Рис. 3. Прирост семейной отягощенности АВБ среди родственников I степени родства

Нами было оценено семейное накопление атриовентрикулярных блокад в 2001 г. и 2011 г. в разных возрастных группах (до 19 лет, 20–29 лет, 30–39 лет, 40–49 лет, 50–59 лет, 60–69 лет, 70 лет и более) среди

мужчин и женщин в отдельности. Результаты показали статистически значимые различия при динамическом сравнении общего количества женщин с АВБ в 2001 г. (14,84%) и 2011 г. (32,14%), $p < 0,005$. При этом в возрастной группе женщин до 19 лет статистически значимо чаще встречались больные с АВБ в 2011 году (36,36%) в сравнении с 2001 годом (2,91%). Также в возрастной группе женщин 20–29 лет больные АВБ в 2001 году встречались статистически значимо реже (14,29%), чем через 10 лет (57,14%) (рис. 4).

Для определения пенетрантности нарушений атриовентрикулярной проводимости мы провели сегрегационный анализ АВБ в семьях г. Красноярска (таблице).

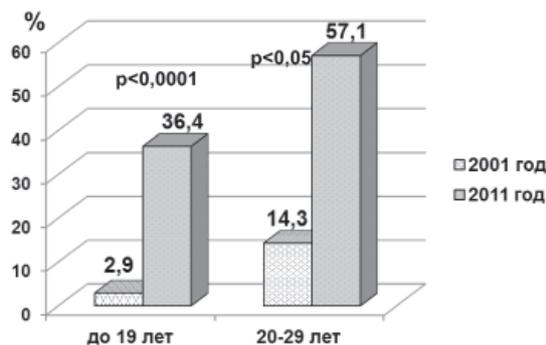


Рис. 4. Прирост семейной отягощенности АВБ среди женщин разных возрастных групп

Сегрегационный анализ в семьях пробандов с АВБ (конкордантная патология)

Размер sibства	Число sibств (N)	Общее число детей в выборке (S)	Число sibств с пораженными детьми		Общее число пораженных детей (R)
			1 пораженный ребенок	2 пораженных ребенка	
2х sibс	16	32	10	6	22
3х sibс	2	6	2	-	2
всего	18	38	12	6	24

Сибсовый метод АВБ, конкордантная патология

$$SF = \frac{\sum r_i (r_i - 1)}{\sum r_i (s_i - 1)}$$

$$SF = \frac{1 \cdot (1-1) \cdot 10 + 2 \cdot (2-1) \cdot 5 + 1 \cdot (1-1) \cdot 2}{1 \cdot (2-1) \cdot 10 + 2 \cdot (2-1) \cdot 6 + 1 \cdot (3-1) \cdot 4} = \frac{10}{30} = 0,33333.$$

Сегрегационная частота атриовентрикулярных блокад в семьях г. Красноярска составила 0,3333. Для подсчета типа наследования атриовентрикулярных блокад в семьях г. Красноярска необходимо определить критерия наследуемости t .

$$t = \frac{|0,5 - SF|}{\sqrt{\frac{SF(1-SF)}{\sum R_i (S_i - 1)}}}$$

$$t_{(\text{аутос-домин})} = \frac{|0,5 - 0,3333|}{\sqrt{\frac{0,3333 \cdot (1 - 0,3333)}{30}}} = \frac{0,1667}{\sqrt{\frac{0,3333 \cdot 0,1667}{30}}} = \frac{0,1667}{\sqrt{0,00740704}} = \frac{0,1667}{0,080606} = 2,06808426 t < 2,58.$$

Согласно сибсовому методу сегрегационного анализа Вайнберга доказано, что

критерий наследуемости $t < 2,58$ для ауто-сомно-доминантного типа наследования

$$\text{Пенетрантность} = \frac{SF}{\widehat{SF}} = \frac{0,35714 \cdot 100\%}{0,5} = 69,56\%.$$

Таким образом, пенетрантность атриовентрикулярных блокад в семьях г. Красноярска составила 69,56%.

В литературе описаны случаи как первичных, так и вторичных нарушений атриовентрикулярной проводимости. Так,

например, описан случай внезапной остановки сердца у мужчины 62 лет с полной АВ-блокадой на фоне гипертрофической обструктивной кардиомиопатии (ГОК). АВ-блокада является редким осложнением ГОК, однако ее тяжесть потенциально увеличивается при наличии предшествующих нарушений сердечной проводимости, как в данном случае [4].

В нестандартных случаях АВ-блокада может иметь инфекционную или опухолевую этиологию. Двое детей страдали полной АВ-блокадой после перенесенной инфекции: ветряной оспы и мкплазменной пневмонии [6]. В другом случае причиной полной АВ-блокады с атипичной клинической картиной у мужчины 48 лет стала гигантская опухоль правых отделов сердца, диагностированная с помощью чреспищеводной ЭХОКГ [5].

Brignole M. (2011) и др. описали 18 пациентов (9 мужчин и 9 женщин) с необъяснимыми обмороками. У всех пациентов регистрировалась нормальная ЭКГ покоя, отсутствовали структурные заболевания сердца и имелись документальные подтверждения (длительная запись ЭКГ) пароксизмальной АВ-блокады 3 степени, сопровождающейся обмороком [3]. Опубликованы родословные семей с наследственной атриовентрикулярной блокадой, наследуемой по аутосомно-доминантному типу. Для нее характерно начало в возрасте 30–60 лет. Перед ее возникновением обычно наблюдается БПНПГ с БПВЛНПГ или ПБЛНПГ, часто бывают синусовая брадикардия, предсердные нарушения сердечного ритма. Признаков ИБС, гипертонии или кардиомиопатии не бывает. При биопсии или некропии сердца изменений в миокарде не находят [2].

Накопление атриовентрикулярных блокад среди родственников пробандов и характер его распределения в семьях, полученные в результате проведенных нами исследований, дают основание говорить о наследственной предрасположенности к развитию заболевания.

Заключение

Таким образом, нами получены достаточно убедительные данные, свидетельствующие о семейной агрегации нарушений атриовентрикулярной проводимости в семьях г. Красноярска. Наибольшее количество больных наблюдается среди родственников I степени родства, преимущественно среди женщин в возрасте до 19 и от 20 до 29 лет. Распространенность заболевания среди родственников пробандов существенно превышает популяционную.

Причем необходимо подчеркнуть, что частота нарушений сердечной проводимости даже среди дальних родственников выше, чем в популяции. Сегрегационная частота атриовентрикулярных блокад в семьях г. Красноярска составляет 0,33, пенетрантность – 69,56%.

Список литературы

1. Болохова И.Л., Семенищева О.Е. Исследование электрокардиограмм при выявлении атриовентрикулярной блокады сердца 1, 2 и 3 степеней // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 2. – URL: www.science-education.ru/108-8767 (дата обращения: 06.10.2013).
2. Benson D.W. Genetics of atrioventricular conduction disease in humans // *Anat. Rec. A Discov. Mol. Cell Evol. Biol.* – 2004. – Vol. 280, № 2. – P. 934–939.
3. Brignole M. Syncope due to idiopathic paroxysmal atrioventricular block: long-term follow-up of a distinct form of atrioventricular block / Brignole M., Deharo J.C., De Roy L. et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 58, № 2. – P. 167–173.
4. Katayama T. Complete atrioventricular block and infective endocarditis in a patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy / Katayama T., Tsuruya Y., Ishikawa S. // *Intern. Med.* – 2012. – Vol. 51, № 7. – P. 749–753.
5. Krotin M. An unusual cause of complete atrioventricular block – a case report / Krotin M., Milovanović B., Vuković D., Celeketić D. // *Med. Pregl.* – 2006. – Vol. 59, № 11–12. – P. 577–579.
6. Latour C. Infectious complete atrioventricular block in children: 2 case reports / Latour C., Veyrier M., Teyssier G. // *Arch. Pediatr.* – 2011. – Vol. 18, № 8. – P. 877–880.

References

1. Bolohova I.L., Semenishcheva O.E. Study of the electrocardiogram in identifying atrioventricular heart block I, 2 and 3 degrees, Modern problems of science and education, 2013, no. 2. Available at: www.science-education.ru/108-8767 (accessed 6 October 2013).
2. Benson D.W. Genetics of atrioventricular conduction disease in humans, *Anat. Rec. A Discov. Mol. Cell Evol. Biol.*, 2004. Vol. 280, no. 2, pp. 934–939.
3. Brignole M., Brignole M., Deharo J.C., De Roy L. et al., Syncope due to idiopathic paroxysmal atrioventricular block: long-term follow-up of a distinct form of atrioventricular block, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2011. Vol. 58, no. 2, pp. 167–173.
4. Katayama T., Tsuruya Y., Ishikawa S., Complete atrioventricular block and infective endocarditis in a patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy, *Intern. Med.*, 2012. Vol. 51, no. 7, pp. 749–753.
5. Krotin M., Milovanović B., Vuković D., Celeketić D., An unusual cause of complete atrioventricular block – a case report, *Med. Pregl.*, 2006. Vol. 59, no. 11–12, pp. 577–579.
6. Latour C., Veyrier M., Teyssier G., Infectious complete atrioventricular block in children: 2 case reports, *Arch. Pediatr.*, 2011. Vol. 18, no. 8, pp. 877–880.

Рецензенты:

Гринштейн Ю.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии ИПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, г. Красноярск.

Матюшин Г.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и функциональной диагностики ИПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, г. Красноярск.

Работа поступила в редакцию 17.10.2013.