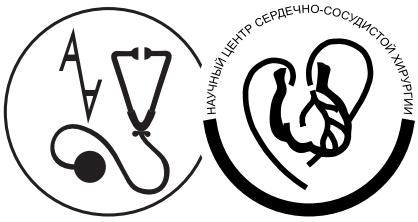
Анналы аритмологии



ANNALS OF ARRHYTHMOLOGY

Рецензируемый научно-практический журнал
Выходит 1 раз в квартал

Основан в 2004 г.

4.2005

Москва
НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН

Учредитель и издатель
НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН
Лицензия на издательскую деятельность
ИД № 03847 от 25.01.2001 г.

Адрес редакции:

119991, Москва, Ленинский пр., 8
НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН
Отдел интеллектуальной собственности

Телефон редакции *(495) 236-92-87*
Факс *(495) 236-99-76*
E-mail: IZDINSOB@gagarino.ru
http://www.bakulev.ru

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № 77-1807 от 28.02.2000 г.

Зав. редакцией Юшкевич Т. И.
Тел. (495) 237-88-61

Лит. редактор и корректор
Матанцева С. Г.

Обработка графического материала
Непогодина М. В., Легеньков В. К., Симкина Т. Б.

Компьютерная верстка
Непогодина М. В., Легеньков В. К.

Номер подписан в печать 16.12.2005

Отпечатано в НЦССХ
им. А. Н. Бакулева РАМН
119991 ГСП-1 Москва,
Ленинский просп., 8
Тел. (495) 236-92-87

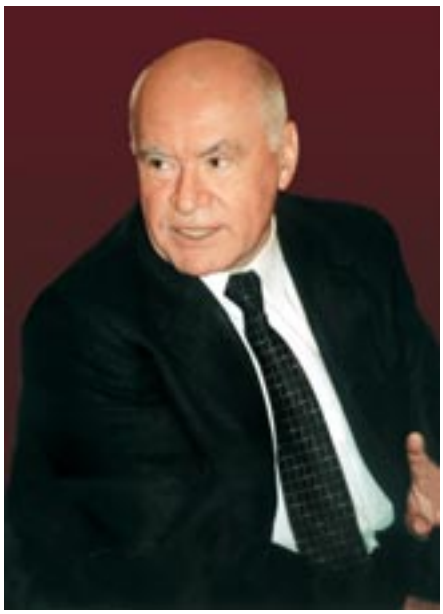
Анналы аритмологии
2005. № 4. 1–80
ISSN 1814-6791

Подписной индекс 84535

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

КОЛОНКА РЕДАКТОРА



Глубокоуважаемые коллеги!

Со второй половины 2004 г. Научный центр сердечно-сосудистой хирургии имени А. Н. Бакулева РАМН, располагающий крупнейшим в мире опытом диагностики и лечения нарушений ритма сердца, издает научно-практический журнал «Анналы аритмологии», посвященный различным аспектам нарушений сердечного ритма. Ведущие российские и зарубежные специалисты публикуют в журнале оригинальные статьи, обзоры, лекции, наблюдения из практики, методологические материалы, охватывающие актуальные вопросы клиники и диагностики аритмий сердца, результаты их медикаментозного, интервенционного и хирургического лечения с использованием новейших технологий, анализируют патофизиологические механизмы возникновения и течения аритмий, основываясь на современных достижениях фундаментальных наук.

Вы, вероятно, заметили, что при формировании журнала «Анналы аритмологии» мы стремимся сделать его тематически сконцентрированным на освещении какой-то одной проблемы. Четвертый номер журнала за 2005 г. посвящен генетически детерминированным аритмогенным синдромам, занимающим одну из интереснейших ниш в структуре внезапной сердечной смертности. Известно, что наиболее частой причиной внезапной сердечной смерти среди взрослого населения в индустриально развитых странах мира является коронарная болезнь сердца, а в 5–10% случаев внезапная сердечная смерть возникает вследствие генетически детерминированных заболеваний, чаще в молодом возрасте. Это представляет особую опасность, так как под угрозой находится не только больной, у которого выявили заболевание, но и его дети и близкие родственники. В современной клинической кардиологии выделяют две большие группы моногенных расстройств, вызываемых дефектами в единичном локусе хромосомы, которые наследуются по закону Менделя: 1) кардиомиопатии, в основе возникновения которых лежат дефекты саркомерных и цитоскелетных белков; 2) аритмогенные синдромы, обусловленные мутациями генов, кодирующих ионные каналы и регулирующих их белковые структуры; к ним относят синдром удлиненного интервала *QT,* синдром Бругада, катехоламинергические полиморфные желудочковые тахикардии, синдром Андерсена, аритмогенную дисплазию правого желудочка и ряд других; все они тесно ассоциированы с высоким риском внезапной сердечной смерти в молодом возрасте. Достижения в области молекулярной генетики за последние 10 лет позволили картировать гены, ответственные за развитие моногенных заболеваний, что имело не только огромный научный интерес, но и важную практическую значимость. В настоящее время известно около 5000 моногенных заболеваний и идентифицировано более 1000 генов, ответственных за их развитие. Распространенность таких заболеваний в популяции невелика: 1 пациент на 1000 жителей при наиболее часто встречающихся формах и 1 пациент на 200 000 жителей при редких формах болезней. Сегодня мы располагаем полезными параметрами для стратификации риска развития внезапной сердечной смерти у пациентов с наследственными аритмогенными синдромами и новейшими методами их профилактики и лечения. Это прежде всего относится к врожденному синдрому удлиненного интервала *QT.* Однако, несмотря на накопленные знания, остаются невыясненными целый ряд вопросов: мало сведений о влиянии мутаций на сложную физиологию клеток сердца и внесердечных структур;

существуют пробелы в знаниях о связи между дефектами генов и различными фенотипическими проявлениями заболеваний; неизвестно, почему после длительных бессимптомных промежутков времени неожиданно возникает удлинение интервала *QT* при синдроме удлиненного интервала *QT* или преходящая элевация сегмента *ST* при синдроме Бругада; какова роль возрастного и гендерного факторов, а также других внутренних и внешних факторов в клинической манифестации симптомов; нет единого мнения о показаниях к проведению электрофизиологических исследований, их протоколах, тактике ведения асимптомных пациентов; вызывают споры вопросы о генезе проаритмогенного действия некоторых лекарственных средств, в частности, вопрос о генетических механизмах их влияния, и т. д. Заслуживающей внимания представляется рассматриваемая в настоящее время концепция о том, что даже в отсутствие мутаций, вызывающих тот или иной синдром, существующий генный полиморфизм может обусловливать восприимчивость к возникновению аритмий в общей популяции. Эти данные должны послужить стимулом для систематического поиска генов, кодирующих ионные каналы сердечной мышцы, для того чтобы выяснить, могут ли изменения нуклеотидных последовательностей быть факторами риска развития аритмий у пациентов с ишемической болезнью сердца и гипертрофией миокарда.

Особое место в структуре детской смертности занимает синдром внезапной смерти младенцев, этиология и механизм развития которого остаются до сих пор не ясными. Исследования данной проблемы начались на Западе еще в 60-е годы. В настоящее время изучением синдрома внезапной смерти младенцев занимаются специалисты самых разных областей медицины: педиатры, кардиологи, невропатологи, психиатры. В 70-е годы в США на парламентских слушаниях были приняты решения о всесторонней поддержке программ, посвященных синдрому внезапной смерти младенцев. Такое внимание медицины и общественности к данной проблеме не случайно. Только в США ежегодно жертвами этого синдрома становятся по меньшей мере 6000 детей. Высокие показатели внезапной младенческой смертности зарегистрированы также в Новой Зеландии, Англии, Австралии. Среди причин младенческой смертности в нашей стране, как и в США, преобладают перинатальные состояния и врожденные аномалии, а на третьем месте стоит синдром внезапной смерти младенцев. Одной из множества нозологических гипотез развития этого мультифакторного синдрома является «сердечная» гипотеза, в основе которой лежит возникновение фатальных для организма ребенка нарушений сердечного ритма различного происхождения, в том числе и генетического, степень значимости последнего еще предстоит доказать. Сегодня активно ведется поиск генетических маркеров синдрома внезапной смерти младенцев, результаты которого, возможно, позволят предупредить внезапную смерть у младенцев.

Интересными явились результаты изучения поражения миокарда при наследственных нейромышечных заболеваниях, характерной особенностью которых является наличие мутаций генов, кодирующих белки цитоскелета. Оказалось, что у пациентов с такими заболеваниями кардиальная симптоматика может проявляться жизнеугрожающими аритмиями, что обусловливает высокий риск развития внезапной сердечной смерти. Из-за отсутствия описания в отечественной литературе и кардиологической практике чрезвычайно важного, с нашей точки зрения, аритмологического аспекта нейромышечных заболеваний, мы решили включить в этот номер журнала аналитический обзор по данной проблеме, основанный на наблюдениях зарубежных специалистов.

Наконец, последний обзор в нашем выпуске посвящен перспективам использования новейших технологий, позволяющих манипулировать с генами и клетками, в лечении аритмий. Рождение генной и клеточной терапии – новой области медицинских наук, явилось результатом достижений молекулярной биологии, генетики, генной и клеточной инженерии последних лет. Понимание молекулярно-генетических механизмов, лежащих в основе аритмий, позволило начать применение генных и клеточных препаратов в лечении этих заболеваний. Возможно, результаты будущих исследований в этой области откроют новые методы лечения пациентов с жизнеугрожающими нарушениями ритма сердца, которые являлись бы не паллиативными, как используемые в настоящее время методы, а радикальными – позволяющими предотвращать и устранять подобные аритмии.

Надеюсь, что читатели с интересом ознакомятся с работами, опубликованными в этом номере «Анналов аритмологии», и получат представление о том, чего мы достигли сегодня и что осталось не выясненным в области наследственных аритмогенных заболеваний.

Директор НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН,
главный редактор журнала «Анналы аритмологии»
академик РАМН

Л. А. Бокерия

ОБЗОРЫ

УДК 616.12-008.318-07-08

СИНДРОМ УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА *QT* – КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Л. А. Бокерия, А. Ш. Ревишвили, И. В. Проничева

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (дир. – академик РАМН Л. А. Бокерия) РАМН, Москва

Одна из важнейших проблем кардиологии – предупреждение внезапной сердечной смерти (ВСС) и своевременное лечение больных с высоким риском развития этого грозного явления. Известно, что значительное место в структуре внезапной смерти занимают нарушения ритма сердца [1], в первую очередь желудочковые аритмии и фибрилляция желудочков (ФЖ). Одним из наиболее распространенных семейных заболеваний с высоким риском ВСС является врожденный синдром удлиненного интервала *QT*. Более половины пациентов при отсутствии адекватного лечения умирают до достижения пятнадцатилетнего возраста [44]. Заболевание характеризуется удлинением интервала *QT* и изменением морфологии волны *T* на электрокардиограмме (ЭКГ), что является признаком нарушения фазы реполяризации в кардиомиоцитах. Врожденный синдром удлиненного интервала *QT* отличается клинико-генетическим полиморфизмом и высоким риском развития ФЖ и ВСС при первом синкопальном эпизоде. Диагностика заболевания опирается прежде всего на клинические и электрокардиографические особенности и семейную хронологию [15, 19]. Клиническая симптоматика отличается многообразием проявлений – от головокружения до обморока и внезапной смерти [46]. Несовершенство защитного эффекта фармакотерапии (препаратами выбора при которой являются бета-адреноблокаторы), проявляющееся в виде сохранения у части больных синкопе, вынуждает обратиться к более агрессивному лечению. Имеющиеся в литературе данные о подходе к лечению синдрома удлиненного интервала *QT* на основании ДНК-диагностики говорят о том, что для разных молекулярно-генетических вариантов оптимальное лечение может быть различным [33, 45, 49]. Удлинение интервала *QT* также возможно вследствие воздействия таких экзогенных и эндогенных факторов, как прием определенных лекарственных препаратов, электролитный дисбаланс [19].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ВРОЖДЕННОГО СИНДРОМА УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА *QT*

История открытия синдрома, вероятнее всего, ведет отсчет с 1856 г., когда T. Meissner описал внезапную смерть глухой девочки с эпизодами потери сознания, два брата которой умерли внезапно на фоне стресса. В 1901 г. Morquio сообщил о большой уругвайской семье, где семеро детей страдали эпизодами потери сознания. Все они умерли в детском возрасте. В 1937 г. Latham и Munro описали семью с близкородственным браком, в которой у всех пятерых детей была врожденная глухота и кратковременные приступы, определенные как эпилептические. Эти дети также умерли внезапно. Электрокардиографические признаки синдрома удлиненного интервала *QT* впервые представил Moller в 1953 г., выявивший у мальчика, страдающего врожденной глухотой и частыми обмороками, брадикардию, удлинение интервала *QT,* изменения сегмента *ST* и зубца *T* в грудных отведениях. И только в 1957 г., спустя 100 лет после первого упоминания о синдроме удлиненного интервала *QT*, A. Jervella и F. Lange-Nielsen [14] представили полное клиническое описание «синдрома длинного *QT*» у четырех членов одной семьи, страдающих врожденной глухотой, частыми приступами потери сознания и имеющих стойкое удлинение интервала *QT* на ЭКГ. Вскоре итальянский и ирландский педиатры C. Romano (1963) и O. Ward (1964) независимо друг от друга представили наблюдение аналогичного синдрома, но без врожденной глухоты. С этого времени выделяют две клинические формы наследственного синдрома удлиненного интервала *QT*, названные по фамилиям авторов:

синдром Романо–Уорда (Romano–Ward) и Джервелла–Ланге–Нильсена (Jervell–Lange–Nielsen). В последнем случае удлинение *QT* сочетается с врожденной нейросенсорной глухотой. Обнаружение заболевания у нескольких членов одной семьи позволило рассматривать его как наследственную патологию и предположить генетическую этиологию, что послужило основанием для поиска гена, ответственного за развитие заболевания. Впоследствии были установлены соотношения числа пораженных и непораженных лиц в семьях больных с синдромом Джервелла–Ланге–Нильсена и Романо–Уорда. Они соответствовали аутосомно-рецессивному и аутосомно-доминантному типам наследования соответственно. Активное развитие молекулярно-генетических методов исследования позволило достоверно установить наследственный характер заболевания и выделить по меньшей мере 7 различных генов, мутации в которых ответственны за развитие типичных клинических проявлений заболевания [5, 44]. Это ген *KCNQ1*, ответственный за проявления 1-го типа синдрома удлиненного интервала *QT* (*LQT1* согласно международной номенклатуре), ген *KCNH2*, ответственный за 2-й тип синдрома удлиненного интервала *QT* (*LQT2*), ген *SCN5A,* отвечающий за 3-й тип синдрома удлиненного интервала *QT (LQT3),* а также гены *KCNE1* и *KCNE2*, ответственные за 5-й *(LQT5)* и 6-й *(LQT6)* типы синдрома удлиненного интервала *QT* [5, 39, 40]. Два других гена, *ANK2* и *KCNJ2,* были предложены как *LQT4* и *LQT7* соответственно, однако существуют сомнения относительно их полного соответствия диагностическим критериям заболевания, и потому они нуждаются в дальнейшей разработке [45]. I. Splawski и соавт. [41] в 2004 г. описана de novo миссенс-мутация *(G406R)* в гене, кодирующем L-тип кальциевого канала (Ca (V) 1,2), экспрессирующегося в миокарде, которая может быть обозначена как *LQT8.*

В настоящее время считается [5, 49], что мутации в генах, которые кодируют белки трансмембранных ион-селективных каналов (калиевого или натриевого), приводят к нарушению функционирования последних, вследствие чего происходит увеличение продолжительности потенциала действия в кардиомиоцитах, инициирующее появление полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ) типа «пируэт» (torsades de pointes). Около 85% всех случаев наследственного синдрома удлиненного *QT*-интервала *(LQTS)* детерминировано мутациями в генах, кодирующих калиевые каналы: *KCNQ1* (около 57% всех случаев *LQTS), HERG* (около 23%), *KCNE1* (около 4%) и *KCNE2* (около 0,5%) [40, 45].

Значительная продолжительность потенциала действия в миокарде необходима для синхронизации сокращения миокарда и для контроля и ограничения сердечной возбудимости [8, 38]. Окончательная форма сердечного потенциала действия является результатом тонкой координации многих ионных потоков, активирующихся и инактивирующихся в разные фазы потенциала действия [43, 49]. Постоянный транспорт ионов через мембрану и тонкий баланс между различными ионными потоками обеспечиваются работой многих трансмембранных ионных каналов [8, 38, 56]. Калиевые каналы, формирующие исходящие реполяризующие ионные токи, являются гетеротетрамерами, образованными в результате взаимодействия α- и β-субъединиц, кодируемых разными генами [40, 57]. Только в условиях ассоциации α- и β-субъединиц возможна полноценная работа калиевого канала, необходимого для поддержания адекватной продолжительности потенциала действия по отношению к частоте сердечных сокращений [8, 38]. Четыре α-субъединицы объединены в тетрамерную структуру, тесно связанную с соответствующими β-субъединицами. Субъединица α состоит из 6 трансмембранных доменов (S1–S6). Субъединицы ориентированы таким образом, что образуют центральное отверстие (пору) с обращенными внутрь поры доменами S5 и S6. Другим важным компонентом калиевого канала является потенциалзависимый чувствительный центр, образованный доменом S4. Каждая третья аминокислота, входящая в состав домена S4, положительно заряжена, что обеспечивает домену суммарный положительный заряд. При деполяризации происходит его перемещение наружу, что вызывает дальнейшие конформационные изменения и приводит к открытию «ворот» канала и его активации. При этом регистрируется выходящий калиевый ток. Ток, образуемый данным типом канала, является током замедленного выпрямления IKs. Максимальная амплитуда этого тока регистрируется в фазу 4 потенциала действия. Выделяют несколько подклассов β-субъединиц (Kvβ1–Kvβ4), кодируемых разными генами. Эти белки имеют высокую степень гомологии и выполняют разные функции в составе калиевых каналов. Гетеротетрамеры калиевых каналов, образованные двумя типами субъединиц (α и β), обладают большей стабильностью, чем комплексы, образованные только α-субъединицами [5]. Субъединицы α и β калиевого канала, обеспечивающего медленный компонент тока с задержанным выпрямлением (IKs) фазы реполяризации, одновременно поддерживающего калиевый гомеостаз в эндолимфе внутреннего уха, кодируются генами *KCNQ1* и *MinK* (кодируемый геном *KCNE1)* соответственно [5, 40]. Аналогично калиевый канал, обеспечивающий быстрый компонент тока с задержанным выпрямлени-

ем (IKr) фазы реполяризации, образуется комбинацией α- и β-субъединиц, кодируемых генами *HERG* (Human Ether-a-go-go-Related Gene) и *MiRP* (кодируемый геном *KCNE2)* соответственно [5, 40]. Этот канал также обеспечивает развитие и поддержание фазы реполяризации в миокарде, проявляя свою максимальную интенсивность в фазы 2 и 3 потенциала действия [5].

По данным M. J. Ackerman и соавт. [3, 4], большинство мутаций, описанных в этих генах, представляют собой миссенс-мутации, реализующиеся по типу «loss of function» (снижение функции), либо оказывают доминант-негативный эффект. Тяжесть течения заболевания зависит от выраженности функциональной недостаточности мутантного белка. В зависимости от конкретной мутации снижение уровня калиевого тока варьирует. Мутации, реализующиеся по типу «loss of function», приводят к снижению ионного тока IKs через канал. Степень снижения функции зависит от характера замены и числа мутантных субъединиц, включенных в тетрамер [57]. По данным A. J. Shalaby и соавт. (цит. по [57]), если мутация проявляет доминант-негативный эффект, то наличие даже одной мутантной субъединицы в составе канала может тотально заблокировать его функцию. В этом случае пропускать ионы калия будут только каналы, не содержащие ни одной мутантной субъединицы. А так как IKs-каналы являются тетрамерами, то у гетерозиготных пациентов лишь около 1/16 каналов будут состоять из субъединиц такого типа. При исследовании электрофизиологических свойств мутантных ионных каналов было показано, что мутации, затрагивающие S4–S6 домены белка, чаще являются доминант-негативными, а мутации, затрагивающие С-терминальный участок молекулы, демонстрируют, как правило, эффект «loss of function» [9, 12, 24]. В целом, доминант-негативные мутации оказывают более выраженное влияние на уровень ионных токов и вызывают более значимые нарушения процессов реполяризации [51].

Остаточная активность канала снижена от 20–10% при синдроме Романо–Уорда (Romano–Ward) до практически полной редукции при синдроме Джервелла–Ланге–Нильсена (Jervell–Lange–Nielsen). В этом случае наблюдается снижение калиевой проводимости до 10% от нормального уровня. При этом даже такой остаточной активности каналов достаточно для поддержания калиевого гомеостаза во внутреннем ухе и, следовательно, для нормального слуха. Таким образом, реполяризация сердечного потенциала действия является процессом более чувствительным к снижению функции канала, чем трансмембранный транспорт ионов K+ в полукружных каналах. Однако, если у больного оба аллеля несут мутации, уровень IKs падает еще ниже, вплоть до нуля. Это приводит к нарушению калиевого гомеостаза в scala media и, как следствие, врожденной двухсторонней нейросенсорной глухоте в сочетании с характерными для *LQTS* нарушениями процессов реполяризации в миокарде при синдроме Джервелла–Ланге–Нильсена [2].

Около 15% случаев заболевания обусловлено мутациями в гене *SCN5A,* кодирующем α-субъединицу натриевого канала, экспрессирующегося в миокарде [39, 40, 50]. К развитию клинического фенотипа *LQT3* приводят мутации, реализующиеся по типу «gain of function» (Bezzina J. и соавт., 1999; Lupoglazoff Y. и соавт., 2001). В результате мутации такого характера нарушается инактивация натриевого канала и формируется персистирующий поздний натриевый ток, отсутствующий в норме. Постоянный приток ионов Na+ в клетку приводит к неполной реполяризации мембраны и ее гипервозбудимости.

Интересно отметить, что мутации в данном гене, реализующиеся по типу «loss of function», также описаны. Однако они приводят к развитию клинического фенотипа двух других достаточно редких кардиологических синдромов – синдрома Бругада и синдрома Ленегра (подъем сегмента *ST*, риск внезапной смерти) [6]. Сообщение о синдроме Бругада появилось в 1992 г. [10], когда братья P. и J. Brugada описали случаи внезапной смерти вследствие ФЖ в отсутствие структурных аномалий в миокарде, сочетающиеся с подъемом сегмента *ST* в правых грудных отведениях и блокадой правой ножки пучка Гиса. Кроме того, в последнее время в литературе [52] обсуждается возможность связи между синдромом детской внезапной смерти (SIDS) и мутациями в гене *SCN5A,* так как при исследовании гена *SCN5A* у ребенка [4], которому postmortem был поставлен диагноз SIDS, была идентифицирована миссенс-мутация *S941N*. Мутации в этом гене были обнаружены и при некоторых нарушениях сердечной проводимости. Такое многообразие клинических эффектов заставляет предположить, что участие гена *SCN5A* в формировании клинической картины, течения и прогноза нарушений сердечного ритма и проводимости больше, чем считалось ранее [49, 50].

В настоящее время суммарная частота синдрома достаточно стабильна, так как разные авторы, оценивавшие его встречаемость в разных регионах мира, представляют сходные данные (1:7000 – 1:5000 населения) (Abbot G. W., 1999; Berul C. I., 2000) с пенетрантностью 0,9 (Berger и соавт., 1999), что, вероятнее всего, связано с расширением диагностических возможностей для данного заболевания [15, 19, 44].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПРИОБРЕТЕННОГО СИНДРОМА УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА *QT*

Первоначально предложенное и длительно существующее мнение о том, что приобретенный (лекарственно-индуцированный, вторичный) синдром удлиненного интервала *QT* также следует считать вариантом нарушения функционирования ионных каналов, только вызванным не врожденной мутацией [20], а воздействием экзогенных и эндогенных причин, в настоящее время нуждается в некотором переосмыслении. Недавно проведенные исследования обнаружили генетическую основу приобретенного варианта синдрома [15, 23]. Четко разграничить врожденный и приобретенный варианты не представляется возможным без углубленного генетического обследования, поскольку они имеют ряд общих черт: увеличение дисперсии интервала *QT*, снижение симпатической активации, изменение морфологии волны *T* и даже мутации генов, кодирующих белки трансмембранных ионных каналов. Существует мнение, что приобретенный вариант является лишь стертым проявлением врожденного синдрома [11].

Однако игнорировать тесную ассоциацию удлинения интервала *QT* с приемом некоторых лекарственных препаратов, а также с рядом метаболических нарушений и различными заболеваниями, не представляется возможным. В связи с возрастающими объемами потребления лекарств в условиях малой информированности населения о возможной кардиотоксичности препаратов разных фармакотерапевтических групп, лекарственно-индуцированные полиморфные желудочковые тахикардии приобретают масштабы серьезной медицинской проблемы [3, 7, 9, 18]. Был предложен регистр лекарственных препаратов, ассоциированных с удлинением интервала *QT*, который постоянно пополняется. К самым распространенным из этого списка принимаемым лекарственным средствам относятся антиаритмические препараты, такие, как хинидин, новокаинамид, гилуритмал, лидокаин, ритмонорм, соталол, кордарон, сердечно-сосудистые средства (адреналин, эфедрин, кавинтон), некоторые антибиотики (эритромицин, бактрим, азитромицин и др.), антигистаминные препараты (налофантрин), а также некоторые нейролептики, антидепрессанты, диуретики (арифон), противогрибковые средства (флюконазол и др.). К заболеваниям и клиническим состояниям, на фоне которых встречается удлинение интервала *QT*, относятся гипотермия, гипокалиемия, гипомагниемия, гипокальциемия, хронический алкоголизм, гипотиреоз, субарахноидальные кровоизлияния, нарушения мозгового кровообращения, опухоли мозга, гепатит, острая ишемия миокарда, миокардиты, кардиомиопатии, пролапс митрального клапана, феохромоцитома, сахарный диабет, синдром Кона [15, 19, 23].

КЛИНИКО-ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СИНДРОМА УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА *QT*

LQTS – наследственное заболевание, характеризующееся типичными клинико-электрокардиографическими проявлениями в виде удлинения интервала *QT* на стандартной ЭКГ и приступов потери сознания, вызванных злокачественными аритмиями. Недостаточная информированность педиатров, терапевтов и невропатологов о данном заболевании нередко приводит к трагическим исходам – внезапной смерти больных с *LQTS*. Наиболее часто имеет место гипердиагностика эпилепсии вследствие клинической схожести синкопальных состояний, которые неверно интерпретируют как классические эпилептические приступы.

К самым ярким клиническим проявлениям болезни, в большинстве случаев являющимся первопричиной обращения к врачу, следует отнести приступы потери сознания, или синкопе, которые обусловлены специфичной для *LQTS* жизнеугрожающей полиморфной ЖТ, известной как «torsades de pointes», или ФЖ. С помощью электрокардиографических методов исследования наиболее часто в период приступа регистрируется особая форма ЖТ с хаотическим изменением электрической оси эктопических комплексов. Эта веретенообразная желудочковая тахикардия, переходящая в ФЖ и остановку сердца, была впервые описана в 1966 г. F. Dessertene у больного с *LQTS* во время синкопе, который дал ей название «пируэт» («torsades de pointes»). Одним из основных механизмов, непосредственно предшествующих запуску фатальной аритмии, является так называемая short–long–short (SLS) последовательность (дословно в переводе – «короткий–длинный–короткий»), или феномен «каскада». В основе классической SLS-последовательности лежит чередование внезапного укорочения ритма вследствие суправентрикулярной экстрасистолы (short), постэкстрасистолической паузы (long) и повторной желудочковой экстрасистолы (short), после которой запускается тахикардия «пируэт». Зачастую пароксизмы носят кратковременный характер, обычно заканчиваются спонтанно и даже могут не ощущаться. Однако имеется тенденция к повторению в ближайшее время аритмических эпизодов, которые могут вызвать обморок и смерть.

В литературе отмечается стабильная связь провоцирующих факторов с синкопальными эпизодами [2, 15]. При анализе факторов, провоцирующих синкопе, установлено, что практически у 40%

больных синкопальные состояния регистрируются на фоне сильного эмоционального возбуждения (гнев, страх). Примерно в 50% случаев приступы провоцируются физической нагрузкой (исключая плавание), у 20% – плаванием, в 15% случаев они происходят во время пробуждения от ночного сна, в 5% случаев – как реакция на резкие звуковые раздражители (телефонный звонок, звонок в дверь и др.). В случае сопровождения синкопе судорогами тонико-клонического характера с непроизвольным мочеиспусканием, иногда – дефекацией, дифференциальный диагноз между синкопальным состоянием с судорожным компонентом и большим эпилептическим припадком затрудняется вследствие схожести клинических проявлений. Однако внимательное изучение позволит обнаружить существенные отличия послеприступного периода у больных с *LQTS* – быстрое восстановление сознания и хорошая степень ориентации без амнестических нарушений и сонливости после окончания приступа. Для *LQTS* не характерны типичные для больных эпилепсией изменения личности. Основным отличительным признаком *LQTS* следует считать связь с установленными провоцирующими факторами, а также предсинкопальные состояния.

На основании исследований клинических проявлений синдрома, а именно сопряженности синкопе и удлинения интервала *QT* на ЭКГ, М. А. Школьникова [2] предложила выделять четыре различных клинических варианта течения: синкопе на фоне удлинения интервала *QT*, изолированное удлинение интервала *QT* без синкопе в анамнезе, синкопе в отсутствие удлинения интервала *QT*, а также скрытое, латентное течение – синкопе и удлинение интервала *QT* не регистрируются. Последний вариант предполагает наличие высокого риска синкопе и ВСС в отсутствие фенотипических проявлений заболевания.

Электрокардиография имеет нередко определяющее значение в диагностике основных клинических вариантов синдрома. Увеличение продолжительности интервала *QT* более чем на 50 мс по отношению к нормальным значениям для данной частоты сердечных сокращений (ЧСС) должно насторожить исследователя в плане исключения *LQTS* [19]. Корригированный интервал *QT* (*QTc*), рассчитанный по формуле Базетта ($QTc=QT/\sqrt{RR}$), также достоверно выше у больных с синкопе. Значения *QTc* τ 440 мс свидетельствуют в пользу диагноза синдрома удлиненного интервала *QT*. Индекс *QT (QTI)* – одна из более новых формул, разработанных для того, чтобы преодолеть недостатки, свойственные формуле Базетта. $QTI=QT\times(ЧСС+100)/656$ [13]. Помимо собственно удлинения интервала *QT*, ЭКГ позволяет выявить и другие признаки электрической нестабильности миокарда, такие, как альтернация зубца *T,* увеличение дисперсии интервала *QT*, а также сопутствующие нарушения ритма и проводимости. В исследовательских работах W. Zareba, A. J. Moss, P. J. Schwartz и других авторов [19, 20, 29, 37, 56] было показано, что повышенный риск развития ЖТ ассоциируется не только с увеличением продолжительности фазы реполяризации (показатели *QT*, *QTc*, отражающие продолжительность процесса реполяризации в миокарде), но и с увеличением дисперсии интервала *QT* (*QTd*), определяемой как разность максимального и минимального значений интервала *QT*, измеренного в каждом из 12 отведений в течение одного сердечного цикла. Самая высокая вариабельность (*QTd*=150–250 мс) наблюдается у больных с синкопальной формой, что свидетельствует о выраженной неоднородности (негомогенности) процесса реполяризации и готовности миокарда к аритмогенезу. Важна также оценка частоты синусового ритма, так как у больных с *LQTS,* как правило, отмечается тенденция к брадикардии по мере прогрессирования заболевания, что является одним из важных прогностических критериев. Ригидная синусовая брадикардия сочетается с уменьшением вагозависимых *R–R* пауз, обусловленных астенизацией парасимпатического звена регуляции ритма сердца [48].

Холтеровское мониторирование (ХМ) позволяет установить значения максимальной продолжительности интервала *QT*. Данный метод также выявляет у больных с *LQTS* степень брадикардии и циркадной вариабельности ритма сердца, альтернацию зубца *T*, желудочковые аритмии, нарушения проводимости [17]. Отмечается парадоксальное снижение всех параметров временного анализа вариабельности ритма на фоне ригидной синусовой брадикардии, что свидетельствует о специфичности вегетативного поражения с признаками вегетативной денервации сердца при синкопальной форме *LQTS* [2, 48]. Ригидность циркадного ритма со снижением циркадного индекса менее 1,2 характерна для больных с наиболее тяжелой синкопальной формой заболевания с прогрессирующим поражением вагосимпатической регуляции, что клинически ассоциируется с высоким риском развития жизнеугрожающих аритмий и ВСС. Показано [38, 56], что альтернация зубца *T* чаще регистрируется в утренние часы, и во время ее возникновения нарушается синхронизация между базовой ЧСС и длиной *QT*-интервала, увеличивается вариабельность интервала *QT*, что в целом отражает высокий уровень электрической нестабильности миокарда. Результаты ХМ показывают, что у больных с *LQT1,* поражением калиевых каналов кардиомиоцита (с мутациями в гене

KVLQT1 на 11-й хромосоме) продолжительность интервала *QT* уменьшается при нарастании ЧСС, в то время как при поражении натриевых каналов (мутация в гене *SCN5A* на 3-й хромосоме), наоборот, – увеличивается [25].

Для постановки диагноза P. J. Schwartz в 1985 г. предложил применять большие и малые диагностические критерии. К большим критериям отнесены: удлинение корригированного интервала *QTc* более 440 мс на ЭКГ покоя, синкопе, случаи выявления удлинения интервала *QT* в семье. Среди малых критериев – врожденная глухота, альтернация зубца *T,* низкая частота сердечных сокращений и нарушение процесса реполяризации миокарда желудочков. *LQTS* диагностируется при наличии двух больших или одного большого и двух малых критериев. Свой подход к постановке диагноза был видоизменен P. J. Schwartz в 1993 г. Согласно диагностической схеме, в которой каждый критерий оценен в баллах, вероятность наличия синдрома у пациента, набравшего менее 2 баллов, низкая, от 2 до 3 баллов – средняя и более 4 баллов – высокая (см. табл.). Несмотря на сложности, связанные с большим числом признаков, считается, что диагностика синдрома облегчается, особенно в сомнительных случаях.

Хотя достигнуты внушительные успехи в понимании заболевания, в нашем знании остаются важные пробелы и спустя почти 40 лет после его первоначального описания, естественное течение синдрома остается не полностью охарактеризованным. Эти пробелы в знаниях в значительной степени объясняются редкостью *LQTS,* возможностью течения заболевания с длительными межприступными периодами, а также поздней манифестацией. Несмотря на наличие определенных клинико-электрокардиографических критериев заболевания, достоверная диагностика *LQTS* в отсутствие возможности проведения молекулярно-генетических исследований до настоящего времени представляется затруднительной. Это связано с возможностью бессимптомного течения заболевания (отсутствие синкопе, *QT*с менее 440 мс на ЭКГ покоя) и высоким риском ВСС при первом синкопальном эпизоде. Приблизительно 37% людей с фенотипом *LQT1,* 54% с фенотипом *LQT2* и 82% с фенотипом *LQT3* остаются бессимптомными [19]. Только недавно мы стали полностью осведомлены о возможности неполной пенентрантности мутаций, приводящих к L*QT*S, лежащей в основе бессимптомного начала и нормальной продолжительности *QT* на ЭКГ [30]. Особенно важно то, что у 6% членов семьи пробанда, несущего мутацию в гене *LQTS,* которые не имеют типичных клинико-электрокардиографических симптомов и считаются практически здоровыми, существует риск ВСС. Молекулярное генотипирование членов семьи пробанда необходимо, чтобы идентифицировать бессимптомных носителей мутаций в генах L*QT*S. Учитывая вариабельность фенотипа, которая определяется существованием различных генетических типов синдрома, вопросы клинической интерпретации в случаях невозможности прибегнуть к помощи ДНК-диагностики остаются одними из актуальных.

Модифицированные диагностические критерии синдрома удлиненного интервала *QT* (Schwartz P. J., 1993)

Диагностические критерии	Баллы
Электрокардиографические	
1) корригированная величина интервала *QT*	
более 480 мс	3
460–470 мс (у женщин)	2
450 мс (у мужчин)	1
2) ЖТ типа «пируэт»	2
3) альтернация зубца *T*	1
4) зазубренный зубец *T* в трех отведениях	1
5) брадикардия ниже возрастной нормы	0,5
Клинические	
1) синкопальные состояния:	
связанные со стрессом	2
не связанные со стрессом	1
2) врожденная глухота	0,5
Наследственность	
1) доказанный у кого-либо из членов семьи СУИ *QT*	1
2) внезапная сердечная смерть в возрасте до 30 лет среди ближайших родственников	0,5

Корреляция фенотипической вариабельности и генетической гетерогенности на основе молекулярно-генетических методов диагностики

Среди клинических проявлений заболевания, характеризующихся выраженным полиморфизмом, обусловленным гетерогенной генетической этиологией, одновременно прослеживается определенная схожесть, на основании чего была предпринята попытка выделения фенотипических отличий отдельных генетических вариантов. После внедрения в клиническую кардиологию современных молекулярно-генетических методов исследования диагностические возможности значительно расширились, что позволило, опираясь на результаты комплексных клинико-генетических исследований, установить провоцирующие факторы и специфические ЭКГ-паттерны реполяризации для различных молекулярно-генетических вариантов синдрома. Показано, что физическая и психоэмоциональная нагрузки – наиболее частые причины развития аритмогенных синкопальных состояний у пациентов с *LQT1* [43, 49]. Риск синкопе, внезапной смерти в покое или во время сна значительно выше у пациентов с *LQT3,* а для пациентов с *LQT2* наиболее характерным триггерным фактором является резкий звуковой раздражитель [36, 46, 53].

Приблизительно 80% пациентов имеют отличительные особенности морфологии зубца *T,* свойственные их генотипу [44]. В 1995 г. A. J. Moss и соавт. [22] представили первое свидетельство генетического детерминирования фенотипических особенностей кардиальных расстройств у пациентов, несущих мутации в генах *LQTS.* В своей статье они показали оригинальные отличия в морфологии волны *T* первых трех молекулярно-генетических вариантов синдрома. У пациентов с *LQT2* был выявлен характерный электрокардиографический паттерн: низкоамплитудный, раздвоенный или двухфазный зубец *T,* наиболее выраженный в левых грудных отведениях. Мутации в гене *LQT1* фенотипически проявляются изменениями ЭКГ в виде *T*-зубца с широким основанием. В результате мутации в гене *LQT3* на ЭКГ выявляется позднопоявляющийся (отдаленный) зубец *T.* В настоящее время продолжаются исследования по выявлению характерной морфологии зубца *T* и *T+U* при различных генетических вариантах *LQTS* [58]. По данным L. Zhang и соавт. [59], которые идентифицировали образцы волны *ST–T,* характерные изменения реполяризации имели чувствительность 61, 62 и 33% и специфичность 71, 87 и 98% для идентификации *LQT1, LQT2* и *LQT3* соответственно.

Из-за редкой встречаемости и ограниченного числа семей с *LQT4,* о которых имеются сообщения в настоящее время [34, 44], риск развития ВСС и характерные фенотипические проявления точно не установлены. Имеющиеся описания фенотипа показывают нормальные значения *QTc,* однако большие волны *U,* выявленные у этих пациентов, могут усложнить точное измерение продолжительности интервала *QT* и вычисления *QTc.* Фенотип *LQT4* отличается предсердными аритмиями, значительно выраженной синусовой брадикардией и фибрилляцией предсердий [34].

Предварительный анализ электрокардиограмм пробанда, равно как и семейное электрокардиографическое обследование, включая доступных дальних родственников, повышают точность идентификации генотипа и могут упростить генетическое сканирование, предполагая для начального исследования изменения в определенном гене.

Таким образом, совместные исследования генотипа и фенотипа идентифицировали клинические проявления, которые отличают *LQT1, LQT2* и *LQT3.* Однако информация относительно риска возникновения синкопе и ВСС в каждой генетической подгруппе ограничена [37]. В 2003 г. S. G. Priori и соавт. [28] определили совокупную вероятность первого сердечного эпизода (определенного как обморок, остановка сердца, или ВСС) до терапии (то есть при естественном течении болезни) и проанализировали комплексное взаимодействие между генетическим типом, полом и продолжительностью реполяризации у 647 пациентов из 193 последовательно генотипированных семей с *LQT1, LQT2* и *LQT3.* Исследование S. G. Priori базировалось на предположении, что пациенты с *LQTS,* имеющие мутации в одинаковом локусе, имеют схожий риск сердечных событий. Авторы разработали модель стратификационного риска на основе двух простых клинических характеристик: пола и величины *QTc,* определив вероятность развития сердечного эпизода как низкую, среднюю и высокую и ассоциируя высокий риск с удлинением корригированного интервала *QT* свыше 500 мс у лиц обоего пола с *LQT1* и *LQT2* и лиц только мужского пола с *LQT3* (см. рис.). Полученные данные дают возможность для адекватного ведения пациентов с бессимптомным течением, если информация относительно генотипа доступна.

ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ С УЧЕТОМ КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА

На важность раннего диагноза и последующего назначения профилактической терапии для защиты носителей генов *LQTS* от внезапной сердечной смерти указывали G. M. Vincent и соавт. еще в 1992 г. [46], отмечая при этом вариабильность *QT*-интервалов и клинических симптомов среди этих пациентов, что делает точный диагноз трудным.

Как профилактическая мера, препаратами первого выбора в терапевтическом лечении, обусловливающими блокаду симпатических влияний на сердце, являются бета-блокаторы, положительный эффект которых связан также с уменьшением степени дисперсии реполяризации миокарда желудочков, что предотвращает приступы жизнеугрожающих аритмий. Приблизительно у 80% пациентов с синдромом удлиненного интервала *QT* отмечается симптоматическое облегчение при фармакотерапии [21]. Однако влияние генотипа на эффективность терапии бета-блокаторами до наступления эры молекулярно-генетических методов исследования практически не изучалось.

По мнению S. G. Priori и ее коллег из Университета Павии [31], у некоторых больных бета-блокаторы не предупреждают развитие пароксизма ЖТ. Итальянские ученые обследовали 335 пациентов, принимавших бета-блокаторы и наблюдавшихся в среднем 5 лет. Регистрировалась частота сердечных событий, к которым были отнесены синкопальные состояния, ЖТ типа «пируэт», ВСС. На фоне терапии бета-блокаторами сердечные события регистрировались у 10% больных с *LQT1* (n=187), у 23% пациентов с *LQT2* (n=120) и у 32% больных с *LQT3* (n=28) (p<0,001). По сравнению с *LQT1,* риск развития сердечных событий был в 2,81 раза выше при *LQT2* и в 4 раза выше – при *LQT3.* Вероятно,

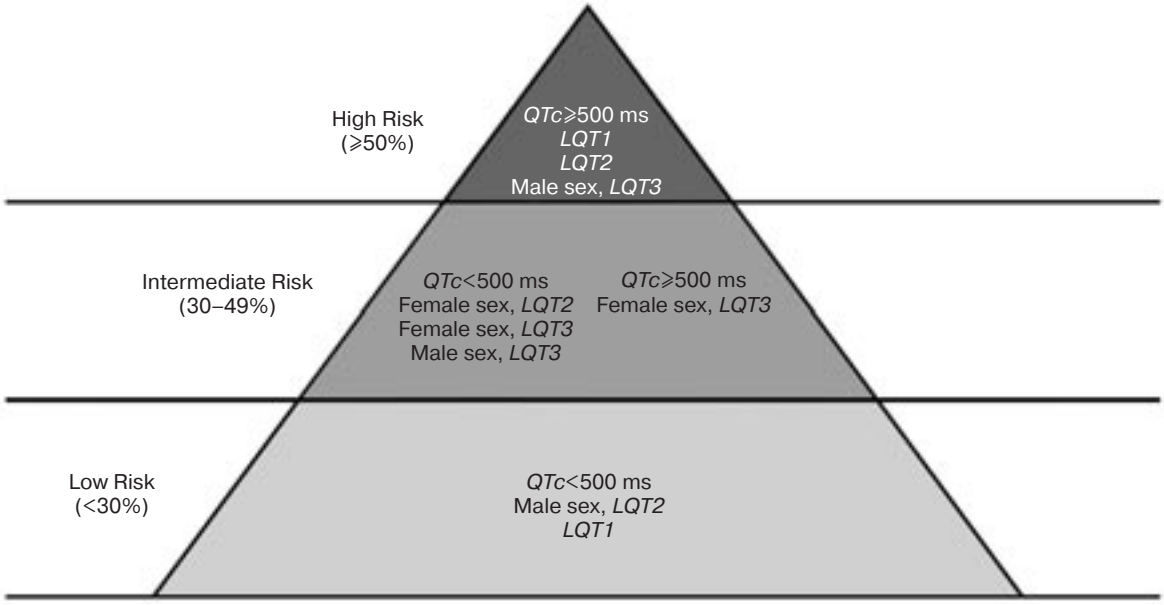


Схема стратификационного риска среди пациентов с синдромом удлиненного интервала *QT* (по Priori S. G. и соавт., NEJM, 2003).

High Risk – высокий риск; Intermediate Risk – средний риск; Low Risk – низкий риск; Male sex – мужской пол; Female sex – женский пол; *LQT* – синдром удлиненного интервала *QT*.

у последних двух групп больных кардиопротективный эффект бета-блокаторов недостаточен. S. G. Priori заключает, что в условиях неэффективности фармакотерапии при отборе кандидатов для более агрессивного лечения, в том числе имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД), у некоторых больных целесообразно выполнять генотипирование [31]. Это согласуется с данными T. Itoh и соавт. [42], отмечающими, что пациенты, имеющие мутации в гене *KCNQl,* отвечают лучше на бета-адреноблокаторы, чем пациенты с мутациями в гене *KCNH2* (12 из 13 против 1 из 5; p=0,0077). О пациентах с мутациями в гене *KCNH2* нужно заботиться более интенсивно, так как они – кандидаты на имплантацию ИКД [42]. Поскольку, по данным M. Barhanin и соавт. (цит. по [8]), функциональная особенность *KCNQ1*-канала почти идентична Iks, с доминантой потока K+ в условиях высокой симпатической активности, мутация аллели *KCNQ1* может вести к несоответствию потенциала действия, который сократился бы под адренергическим напряжением. Уменьшая это напряжение, бета-адреноблокаторы могут защитить носителей мутаций в гене *KCNQ1* от синкопе [42]. Таким образом, бета-адреноблокаторы будут самыми эффективными для пациентов с *LQT1,* для которого характерным триггерным фактором является физическая нагрузка. A. J. Moss и соавт. также показывают, что базовая терапия с использованием бета-блокаторов наиболее эффективна при *LQT1* и *LQT5* [19, 21].

Знание о различных генетических вариантах врожденного синдрома удлиненного интервала *QT* инициировало исследование, посвященное расширению спектра фармакотерапии, предназначенной для поврежденных мутациями трансмембранных каналов. У пациентов с *LQT3* возможна патогенетическая терапия мексилетином или флекаинидом (в низких дозах) вследствие их высокой тропности к медленным натриевым каналам, затронутым при данном типе [55]. Данные об эффективности других блокирующих агентов канала натрия, включая ксикаин, фенитоин, полезных для прекращения или предотвращения пароксизмов, достаточно противоречивы. В эксперименте проверялись также и другие агенты, включая активаторы канала калия (nicorandil, pinacidil) и селективные блокаторы кальциевых каналов, которые показали противоречивые результаты и ждут дальнейших исследований [55].

Комбинированное использование бета-блокаторов с препаратами калия (спиронолактон, хлорид калия) и препаратами, открывающими калиевые каналы, приводит к 24%-ному укорочению *QTc* у пациентов с *LQT2* и *LQT6* [42]. Кроме того, наблюдается снижение выраженности характерных для *LQT2* нарушений морфологии зубца *T*. Следовательно, если различные реакции на бета-блокаторы отражают мутации на различных участках в пределах данного гена или мутации в различных генах, генетический диагноз может обеспечить информацией для управления выбором адекватного терапевтического подхода.

В то же время защитный эффект бета-блокаторов несовершенен, поскольку, по данным S. G. Pri-

ori и соавт., около 20% больных резистентны к терапии максимально допустимыми дозами бета-блокаторов [21, 28]. Недостаточная защищенность больных от ВСС на фоне приема фармакотерапии вынуждает обратиться к хирургическим методам лечения. В основе первых подходов к хирургическому лечению заболевания лежала теория симпатического дисбаланса, заключающаяся в усилении левосторонней симпатической иннервации сердца. С целью хирургической коррекции асимметричной симпатической иннервации сердца была предложена левосторонняя стеллэктомия, которая приводит к значительному снижению аритмогенных вегетативных влияний на миокард [35]. Сообщая об эффективности данной методики у 85 больных, P. J. Schwartz отмечает, что многие больные вынуждены принимать бета-блокаторы после операции.

Так как роль брадикардии и постэкстрасистолических пауз, возникающих перед развитием феномена «каскада», в патогенезе ЖТ типа «пируэт» очень существенна, имеются сведения об эффективности имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС), предотвращающего развитие брадиаритмий [26, 47]. Коллектив авторов из Японии, возглавляемый N. Komiya, описывает пациентку с клиническими проявлениями *LQTS* [16], включающими также синусовую брадикардию, и мутацией *HERG (T613M),* которой был имплантирован ЭКС после того, как возможности фармакотерапии были исчерпаны. У пациентки после стеллэктомии на фоне 120 мг пропранолола, 400 мг мексилетина и высоких доз верапамила сохранялись приступы ЖТ, прекратившиеся после имплантации ЭКС на фоне продолжения приема верапамила, дозы которого были уменьшены. По данным поверхностного и портативного ЭКГ-мониторирования в течение 18 месяцев ЖЭС, ЖТ типа «пируэт» и паузы не регистрировались, демонстрировалось увеличение ритма и связанное с ним укорочение интервалов *QT* и *QTc*. По мнению авторов, имплантация ЭКС предотвращает паузы и «short–long–short» последовательность, сокращает *QT*-интервалы и уменьшает дисперсию интервала *QT*. Кроме того, имплантация ЭКС может также предотвратить развитие ЖЭС.

В начале 90-х годов в НЦССХ им. А. Н. Бакулева у 2-х пациентов с *LQT3* и эпизодами клинической смерти была успешно использована методика полной денервации сердца (аутотрансплантация сердца) с имплантацией двухкамерного ЭКС, которая позволила устранить жизнеугрожающие аритмии.

Другим методом хирургического интервенционного вмешательства является имплантация ИКД, проводящего электрошок после регистрации начала фибрилляции желудочков [32, 54].

В последнее время активно исследуются возможности назначения геноспецифической терапии. Возможно, терапией будущего станет реконструкция аномалий генома.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром удлиненного интервала *QT* характеризуется фенотипической вариабельностью и генетической гетерогенностью. Тяжесть течения заболевания значительно варьирует даже в пределах одной семьи. Это может быть обусловлено как наличием мутаций более чем в одном гене, ответственном за заболевание, так и модифицирующим влиянием на проявление мутаций полиморфных аллелей гена, а также других экзогенных или эндогенных факторов.

Согласно многочисленным клиническим и молекулярно-генетическим исследованиям, клинические особенности синдрома удлиненного интервала *QT*, а также эффективность различных подходов к лечению в значительной степени определяются пораженным геном. Современные методы исследования, среди которых все более актуальной становится ДНК-диагностика, внедряемые в клиническую практику, значительно расширяют наши возможности в направлении выбора адекватной терапии, уточнения прогноза и риска развития жизнеугрожающих нарушений ритма сердца у пациентов с болезнями гетерогенной генетической этиологии.

Учитывая необходимость пожизненной терапии с помощью имплантируемых устройств, следует принимать во внимание, что даже с современными схемами стратификационного риска пациенты, которые отнесены к группе низкого риска, могут иметь 30%-ный риск возникновения ВСС. Было бы предпочтительнее, если бы нам стали доступны более надежные пособия для идентификации пациентов действительно низкого риска, которым, возможно, не требуется введение имплантируемых устройств.

Именно поэтому в настоящее время накапливаются сведения о конкретных мутациях, детерминирующих различную степень тяжести клинических проявлений. Если предварительные данные о том, что определенные мутации проявляют себя более злокачественно, чем другие, будут подтверждены, станет возможной разработка локусспецифичных схем стратификации риска, основанных или на определенных мутациях, или на их функциональных эффектах. Это позволит в случае выявления у пациента мутации, известной злокачественным течением, применить более агрессивные методы лечения, даже в случае отсутствия каких-либо очевидных указаний на наличие высокого риска синкопе со стороны наиболее важных

фенотипических проявлений заболевания, и не дожидаясь первого сердечного эпизода, который может, к глубокому сожалению, закончиться трагическим исходом, самым грозным проявлением синдрома удлиненного интервала *QT* – внезапной сердечной смертью.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бокерия Л. А.* Тахиаритмии: диагностика и хирургическое лечение. – Л.: Медицина, 1989.
2. *Школьникова М. А.* Синдром удлиненного интервала QT. – М.: Медпрактика, 2001.
3. *Ackerman M. J., Khositseth A., Tester D. J.* et al. Epinephrine-induced QT interval prolongation: A gene-specific paradoxical response in congenital long QT syndrome // Mayo Clin. Proc. – 2002. – Vol. 77. – P. 413–421.
4. *Ackerman M. J., Siu B. L., Sturner W. Q.* et al. Postmortem molecular analysis of SCN5A defects in sudden infant death syndrome // JAMA. – 2001. – Vol. 286. – P. 2264–2269.
5. *Antzelevitch C.* Molecular genetics of arrhythmias and cardiovascular conditions associated with arrhythmias. From the Masonic Medical Research Laboratory, Utica, N. Y. // PACE. – 2003. – Vol. 26. – P. 2194–2208.
6. *Antzelevitch C., Brugada J., Brugada R.* et al. Proposed diagnostic criteria for the Brugada Syndrome // Eur. Heart J. – 2002. – Vol. 23, Issue 21.
7. *Atar S.* Torsade de pointes and QT prolongation. Due to a combination of zoratadine and amiodarone // PACE. – 2002. – Vol. 18. – P. 577–786.
8. *Barhanin J., Priori S. G., Hauer R. W.* et al. Genetic and molecular basic of cardiac arrhythmias. Impact on clinical management // Eur. Heart J. – 1999. – Vol. 20. – P. 174–195.
9. *Berthet M., Denjoy I., Donjer C.* et al. C-terminal HERG mutations: The role of hypokaliemia and a KCNQ1-associated mutation in cardiac event occurent // Circulation. – 1999. – Vol. 99. – P. 1464–1470.
10. *Brugada P., Brugada J.* Right bundle branch block, present ST segment elevation and sudden cardiac deth: A distinct clinical and electrocardiographic syndrome // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1992. – Vol. 20. – P. 1391–1396.
11. *Chevalier P., Rodriguez C., Bontemps L.* et al. Non-invasive testing of acquired long QT syndrome: Evidence for multiple arrhythmogenic substrates // Cardiovasc. Res. – 2001. – Vol. 50, № 2. – P. 386–398.
12. *Donger C., Berthet M., Neyroud N.* et al. KVLQT1 C-Terminal missense mutation causes a forme fruste Long-QT Syndrome // Circulation. – 1997. – Vol. 96. – P. 2778–2781.
13. *Hong Y., Rautaharju P. M., Hopkins P. N.* et al. Familial aggregation of QT-interval variability in a general population: Results from the NHLBI Family Heart Study // Clin. Genet. – 2001 – Vol. 59. – P. 171–177.
14. *Jervella A., Lange-Nielsen F.* Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death // Amer. Heart J. – 1957. – Vol. 54. – P. 59–68.
15. *Khan I. A.* Long QT syndrome: Diagnosis and management // Ibid. – 2002. – Vol. 143, № 1. – P. 7–14.
16. *Komiya N., Tanaka K., Doi Y.* A patient with LQTS in whom verapamil administration and permanent pacemaker implantation were useful for preventing torsade de pointes. Third department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine, Nagasaki, Japan // PACE. – 2004. – Vol. 27. – P. 123–124.
17. *Locati E.* Torsades de pointes. Clinical aspects of Holter monitoring // Noninvasive Electrocardiology. – Cambridge, UK: University Press, 1997. – P. 59–73.
18. *Miller R. F.* Long QTS: First and fatal events provoked by hemodialysis // PACE. – 2003. – Vol. 1 (Pt. 1). – P. 1–134.
19. *Moss A. J.* Long QT syndrome // JAMA. – 2003. – Vol. 289. – P. 2041–2044.
20. *Moss A. J., Schwartz P. J., Crampton R. S.* et al. The long QT syndrome: a prospective international study // Circulation. – 1985. – Vol. 71, № 1. – P. 17–21.
21. *Moss A. J., Zareba W., Schwartz P. J.* et al. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome // Ibid. – 2000. – Vol. 15 (101), №6. – P. 616–623.
22. *Moss A. J., Zareba W., Benhorin J.* et al. ECG T-wave patterns in genetically distinct forms of the hereditary long QT syndrome // Ibid. – 1995. – Vol. 92. – P. 2929–2934.
23. *Napolitano C., Schwartz P. J., Brown A. M.* et al. Evidence for a cardiac ion channel mutation underlying drug-induced QT prolongation and life-threatening arrhythmias // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2000. – Vol. 11. – P. 691–696.
24. *Neyroud N., Richard P., Vignier N.* et al. Genomic organization of the KCNQ1 K+ channel gene and identification of C-terminal mutations in the long-QT syndrome // Circ. Res. – 1999. – Vol. 84. – P. 290–297.
25. *Noda T., Takaki H., Kurita T.* et al. Gene-specific response of dynamic ventricular repolarization to sympathetic stimulation in LQT1, LQT2 and LQT3 forms of congenital long QT syndrome // Eur. Heart J. – 2002. – Vol. 23, Issue 12.
26. *Pinski S. L., Eguia L. E., Trohman R. G.* What is the minimal pacing rate that prevents Torsades de Pointes? Insights from patients with permanent pacemakers. From the Section of Cardiology, Rush-Presbyterian-St. Luke's Medical Center and Rush Medical College, Chicago, Illinois // PACE. – 2002. – Vol. 25, № 11. – P. 1612–1615.
27. *Priori G., McKenna J., Pedersen K.* et al. Task force on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. – 2001. – Vol. 22 – P. 15.
28. *Priori S. G., Schwartz P. J., Napolitano C.* et al. Risk stratification in the Long-QT Syndrome // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 348, № 19. – P. 1866–1874.
29. *Priori S. G., Napolitano C., Diehl L.* et al. Dispersion of the QT interval. A marker of therapeutic efficacy in the idiopathic long QT syndrome // Circulation. – 1994. – Vol. 89. – P. 1681–1689.
30. Priori S. G., Napolitano C., Schwartz P. J. Low penetrance in the long QT syndrome. Clinical impact // Ibid. – 1999. – Vol. 99. – P. 529–533.
31. *Priori S. G., Napolitano C., Schwartz P. J.* et al. Association of long QT syndrome loci and cardiac events among the patients treated with β-blockers // JAMA. – 2004. – Vol. 292 (15), № 11. – P. 1341–1344.
32. *Rashba E. J.* Assessment of ventricular repolarization abnormalities in congenital Long QT Syndrome. From the Division of Cardiology, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2004. – Vol. 15, № 5. – P. 557–559.
33. *Sanguinetti M. C., Compton S. J., Lux R. L.* et al. Genetically defined therapy of inherited long QT syndrome. Correction of abnormal repolarization by potassium // Circulation. – 1996. – Vol. 1 (94), № 5. – P. 1018–1022.
34. *Schott J. J., Charpentier F., Peltier S.* et al. Mapping of a gene for long QT syndrome to chromosome 4q25-27 // Amer. J. Hum. Genet. – 1995. – Vol. 57. – P. 1114–1122.
35. *Schwartz P., Locati E., Moss A.* et al. Left cardiac sympathethic denervation in therapy of congenital long QT syndrome. A worldwide report // Circulation. – 1991. – Vol. 84. – P. 503–511.
36. *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 // Ibid. – 1997. – Vol. 96. – P. 212.
37. *Schwartz P. J., Priori S. G., Moss A. J.* et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: Gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias // Ibid. – 2001. – Vol. 103. – P. 89–95.
38. *Shimizu W., Antzelevitch C.* Cellular basis for long QT, transmural dispersion of repolarization and torsade de pointes in the long QT syndrome// J. Electrocardiol. – 1999. – Vol. 32. – P. 177–184.
39. *Splawski I., Shen J., Timothy K. W.* et al. Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes. *KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1,* and *KCNE2* // Circulation. – 2000. – Vol. 102. – P. 1178–1185.
40. *Splawski I., Shen J., Timothy K. W.* et al. Genomic structure of three long QT syndrome genes: KVLQT1, HERG, and KCNE1 // Genomics. – 1998. – Vol. 51. – P. 86–97.
41. *Splawski I., Timothy K. W., Sharpe L. M.* et al. Ca(V)1.2 calcium channel dysfunction causes a multisystem disorder including arrhythmia and autism // Cell. – 2004. – Vol. 119. – P. 19–31.
42. *Toshio Itoh, Kenjiro Kikuchi, Yasuhisa Odagawa* et al. Correlation of genetic etiology with response to β-adrenergic

blockade among symptomatic patients with familial long-QT syndrome // J. Hum. Genet. – 2001. – Vol. 46. – P. 38–40.
43. *Vincent G. M.* The molecularbasis of the long QT syndrom. Genes causing fainting and sudden death // Ann. Rev. Med. – 1998. – Vol. 49. – P. 257–263.
44. *Vincent G. M.* Long QT syndrome // Cardiol. Clin. – 2000. – Vol. 18 – P. 309–325.
45. *Vincent G. M.* Role of DNA testing for diagnosis, management, and genetic screening in long QT syndrome, hypertrophic cardiomyopathy, and Marfan syndrome. Editorial // Heart. – 2002. – Vol. 86. – P. 12–14.
46. *Vincent G. M., Timothy K. W., Leppert M., Keating M.* The spectrum of symptoms and QT intervals in carriers of the gene for the long-QT syndrome // N. Engl. J. Med. – 1992. – Vol. 327. – P. 846–852.
47. *Viskin S.* Cardiac pacing in the long QT syndrome: review of available data and practical recommendations // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2000. – Vol. 11. – P. 593–600.
48. *Viskin S.* Post-tachycardia QT prolongation: maladjustment of the QT interval to the normal heart rate // PACE. – 2003. – Vol. 26. – P. 659–802.
49. *Wang Q., Chen Q., Towbin J. A.* Genetics, molecular mechanisms and management of long QT syndrome // Ann. Med. – 1998. – Vol. 30, № 1. – P. 58–65.
50. *Wang Q., Shen J., Splawski I.* et al. SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome // Cell. – 1995. – Vol. 80. – P. 805–811.
51. *Westenskow P., Splawski I., Timothy K. W.* et al. Compound mutations – a common case of severe long QT syndrome // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 1834–1841.
52. *Wilde A. M., Priori S. G.* Brugada syndrome and sudden death // Eur. Heart J. – 2001. – Vol. 21. – P. 1.
53. *Wilde A. M., Jongbloed R. J. E., Doevendas P. A.* Auditory stimuly as a trigger for arrhythmic events differentiate herg-related (LQTS2) patients from KVLQT1-related patients (LQTS1) // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1999. – Vol. 33, № 2. – P. 327–332.
54. *Wilde A. A.* Is there a role for implantable cardioverter defibrillators in long QT syndrome? // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2002 – Vol. 13. – P. S110–113.
55. *Windle J. R., Moss A. J., Zareba W.* et al. Normalization of ventricular repolarization with flekainid in long QT syndrome patients with SCN5A // Ann. Non. Electrocardiol. – 2001. – Vol. 6, № 2. – P. 153–158.
56. *Yan G. X., Antzelevitch C., Shimizu W., Sicouri S.* Cellular basis for QT dispersion // J. Electrocardiol. – 1998. – Vol. 30. – P. 168–175.
57. *Zaklyazminskaya E., Chuprova S., Kovalevskaya T., Polyakov A.* Molecular genetic analysis of long QT syndrome in 67 Russian families // Eur. Heart J. – 2003. – Vol. 24 (Abstr. Suppl.). – P. 44.
58. *Zhang L., Benson D.W., Tristani-Firousi M.* et al. ECG features in Andersen-Tawil Syndrome patients with KCNJ2 mutations. Characteristic T-U wave patterns predict the KCNJ2 genotype // Circulation. – 2005.
59. *Zhang L., Timothy K. W., Vincent G. M.* et al. Spectrum of ST-T-wave patterns and repolarization parameters in congenital long-QT syndrome: ECG findings identify genotypes // Ibid. – 2000. – Vol. 102. – P. 2849–2855.

УДК 616.12-008.318-07-08

СИНДРОМ УКОРОЧЕННОГО ИНТЕРВАЛА *QT* (КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ)

И. И. Гукасова

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (дир. – академик РАМН Л. А. Бокерия) РАМН, Москва

Общеизвестно, что удлиненный интервал *QT* ассоциируется у многих с риском внезапной сердечной смерти. Однако о прогностической значимости укороченного интервала *QT* известно мало.

Укороченный интервал *QT* характеризуется наличием в анамнезе пациента случаев внезапной сердечной смерти у родственников, короткими рефрактерными периодами предсердий и желудочков и возможностью индукции фибрилляции желудочков во время проведения электрофизиологического исследования.

Фибрилляция желудочков (ФЖ) – основная причина, приводящая к внезапной сердечной смерти. У большинства пациентов присутствуют явные структурные изменения сердца, однако у некоторых органическое поражение сердца не может быть идентифицировано. В таком случае фибрилляция желудочков считается идиопатической. Несмотря на то, что внезапная смерть в отсутствие сердечного заболевания является редким случаем, клиническая значимость данного явления высока в силу того, что ему чаще подвержены молодые, в целом здоровые люди. В связи с этим неоспорима важность клинических, электрокардиографических и других методов диагностики для прогнозирования возможности возникновения фибрилляции желудочков.

Впервые связь укорочения интервала *QT* и жизнеугрожающих сердечных аритмий отмечена в работе L. Fei и A. Camm в 1995 г. у больных с идиопатическими желудочковыми тахиаритмиями. Критерии удлинения интервала *QT* достаточно хорошо отработаны, в то время как определению его укорочения не уделялось столь активного внимания. P. Rautaharju и соавт. на основании обследования 14379 пациентов вывели формулу, уточняющую предикторные значения интервала *QT,* обозначенные как QT_p:

QT_p=656/(1+ЧСС/100). В данном исследовании продолжительность *QT* менее 88% от QT_p свидетельствует о низкой распространенности укорочения интервала *QT* среди здоровых лиц. Сам термин «идиопатический короткий интервал *QT*» был предложен I. Gussak и соавт. в 2000 г. [9]. Позднее выделены две основные формы данного синдрома:

1) постоянное идиопатическое (частотно-независимое) укорочение интервала *QT,* при котором величина интервала не изменяется в зависимости от длины цикла;

2) парадоксальное (брадизависимое) укорочение интервала *QT,* при котором наблюдаются эпизоды брадиаритмии и укороченный интервал *QT,* а также транзиторные изменения *T*-волны, которые авторы интерпретируют как нарушенную реполяризацию при внезапном увеличении интервала *RR*.

Прогностическое значение укорочения интервала *QT* было исследовано в работе A. Algra и соавт. [1]. Авторы отметили, что как удлинение, так и укорочение интервала *QT* является прогностически неблагоприятным признаком, ассоциированным с риском внезапной сердечной смерти. Укорочение корригированного интервала *QT* (QT_c менее 400 мс) было ассоциировано с двойным риском внезапной смерти по сравнению с больными с его нормальными значениями (QT_c от 400 до 440 мс). Аналогичный риск наблюдался при среднем значении QT_c более 440 мс.

Для определения возможной роли укорочения интервала *QT* в патогенезе внезапной сердечной смерти проводилось большое количество исследований как русскими, так и зарубежными специалистами. Основным направлением являлось выявление тех факторов, которые насторожили бы врача и заставили его обратить внимание на данного пациента, провести весь спектр необходимых исследований. В первую очередь к ним относятся:

– наличие синкопальных состояний у обследуемого пациента и укорочение интервала *QT* на 12-канальной электрокардиограмме;

– наличие в семье обследуемых пробандов случаев внезапной смерти в молодом возрасте (до 45 лет);

– отсутствие у погибших родственников выявленных на аутопсии пороков сердца, поражения коронарных сосудов, заболеваний миокарда, инсульта и хронических заболеваний при жизни, которые могли бы стать причиной смерти;

– исключение у всех пробандов на основании предварительного обследования (физикальный осмотр, стандартные лабораторные тесты, 12-канальная электрокардиография, эхокардиография, тредмил-тест, 24-часовое суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру) поражения миокарда или коронарных сосудов, пороков сердца, жизнеугрожающих нарушений ритма – полной атриовентрикулярной блокады, синдрома слабости синусного узла, желудочковых и суправентрикулярных тахиаритмий;

– исключение у пробандов, имеющих синкопальные состояния в анамнезе, эпилепсии и ортостатической гипотензии.

Оценка интервала *QT* проводится на основании формулы P. Rautaharju: QT_p=656/(1+ЧСС/100), где QT_p – долженствующее предикторное значение *QT,* а QT_p88 – значение 88% от продолжительности QT_p. Согласно существующим рекомендациям, укороченным считается значение *QT* для данной ЧСС, меньшее QT_p88.

По данным ЭКГ-исследования и суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру длительность интервала *QT* у таких пациентов всегда остается не более 300 мс (QT_c менее 320 мс) независимо от частоты сердечных сокращений (ЧСС), возраста больного и времени исследования. Внезапная смерть у пациентов с укороченным интервалом *QT* может наблюдаться во всех поколениях семьи, как у мужчин, так и у женщин, и наследуется по аутосомно-доминантному признаку. У данной группы пациентов при аутопсии после внезапной смерти не было выявлено структурных и органических поражений сердца.

Постоянное частотно-независимое укорочение интервала *QT* (укороченный *QT* легче идентифицировать при низкой частоте сердечных сокращений, однако даже при высокой частоте сердечных сокращений значения *QT* остаются меньше нормальных, что делает постановку диагноза возможной у новорожденных) связывают с генетически детерминированным укорочением потенциала действия. Молекулярным субстратом укороченного интервала *QT* является нарушение функционирования ионных каналов клеточных мембран кардиомиоцитов. К укорочению интервала *QT* могут приводить уменьшение тока ионов натрия и кальция в клетку либо увеличение выхода тока ионов калия из клетки. Реполяризация желудочков характеризуется балансом между потоком ионов натрия и кальция внутрь клетки и калия – из клетки. Изменения процессов реполяризации желудочков, в том числе мутации белков калиевых каналов, могут приводить к возникновению угрожающих жизни аритмий. В настоящее время выделены гены, мутации в которых ответственны за проявления синдрома укороченного *QT:* 1) две миссенс-мутации гена *HERG* (*KCNH2*), кодирующего быстрый компонент калиевого тока с задержанным выпрямлением фазы реполяризации (I_{kr}), способствующие усилению функции калиевого канала («gain of function»), ассоциированы с 1-м типом синдрома укороченного *QT* (*SQT1*) [3]; 2) мутации гена *KCNQ1* (*KvLQT1*), приводящие к усилению функции медленного компонента калиевого тока с задержанным выпрямлением фазы реполяризации (I_{ks}), ассоциированы

со 2-м типом синдрома укороченного *QT* (*SQT2*) [2]; 3) недавно выявленные мутации гена *KCNJ2* (*Kir2.1*), приводящие к усилению функции I_{k1} компонента калиевого тока, ассоциированы с 3-м типом синдрома укороченного *QT* (*SQT3*) [11]. Однако следует отметить, что подобные мутации встречаются не столь часто. Так, F. Gaita и соавт. [6] выявили лишь мутации гена *HERG* в 2-х из 6 семей с наследуемым синдромом укороченного *QT*. Вполне обоснованно будет предположить, что, возможно, существуют мутации других генов, как это наблюдается при синдроме удлиненного *QT*.

Некоторые исследования свидетельствуют о том, что укорочению интервала *QT* могут способствовать вторичные (внешние) факторы: увеличение частоты сердечных сокращений (которая находится в линейной зависимости от ЭРП и интервала *QT*), гипертермия, увеличение содержания кальция или калия в плазме крови, ацидоз и изменения вегетативной нервной системы [6]. Парадоксальное (брадизависимое) укорочение интервала *QT* связывают с прямым действием медиаторов парасимпатической нервной системы, ингибирующих кальциевый ток и активирующих калиевый и ацетилхолиновый токи. Очевидно, что, как и в случае удлиненного интервала *QT,* речь может идти о врожденном и приобретенном синдроме укороченного интервала *QT,* когда возможны различные генетические варианты заболевания и патогенетические механизмы.

Для понимания сущности синдрома укороченного интервала *QT* необходимо помнить, что интервал *QT* представляет собой графическое отражение реполяризации желудочков на ЭКГ и что существует постоянная взаимосвязь между эффективным рефрактерным периодом (ЭРП) желудочков и интервалом *QT*. Электрофизиологическое исследование, проводимое у этих пациентов, подтвердило, что ЭРП предсердий и желудочков короче нормальных значений, что предрасполагает к развитию аритмий по механизму риентри. Изменение длительности рефрактерного периода миокарда является важным параметром уязвимости электрической активности сердца, приводящим к возникновению фибрилляции предсердий и желудочков. Очевидно, что асинхронизм реполяризации любой природы повышает аритмогенную активность миокарда.

Молекулярный субстрат, предрасполагающий к укорочению интервала *QT,* может быть выражен как в желудочках, так и в предсердиях. Помимо наследуемой возможности внезапной смерти и индукции желудочковой аритмии у некоторых пациентов также отмечалась фибрилляция предсердий и короткий рефрактерный период предсердий. Учитывая высокую частоту встречаемости фибрилляции предсердий у данной категории пациентов, необходимо отметить, что в некоторых случаях, особенно у молодых людей, она может являться единственным проявлением синдрома укороченного интервала *QT*.

Из-за высокой частоты внезапной сердечной смерти единственной альтернативой для пациентов с синдромом укороченного интервала *QT* является имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) [4, 13]. Одной из особенностей, с которой сталкивались исследователи при имплантации ИКД пациентам с синдромом укороченного интервала *QT,* являлась вероятность, хотя и не частая, гиперчувствительности зубцов *T* и соответственно немотивированных разрядов, так как укороченному интервалу *QT* постоянно сопутствует значительное повышение амплитуды *T*-зубцов. Поэтому в отличие от пациентов с синдромом удлиненного интервала *QT,* двойная чувствительность *R*- и *T*-зубцов должна быть меньше при укороченном *QT*, так как *T*-зубец появляется рано после начала интервала *RR* и чувствительность наименьшая в ранней фазе алгоритма чувствительности после распознавания зубца *R*. В настоящее время разными производителями ИКД установлены различные алгоритмы для предотвращения гиперчувствительности высокоамплитудных сигналов *T*-зубцов, и наиболее подходящими среди них представляются мультипрограммируемые алгоритмы. Тем не менее вне зависимости от различных алгоритмов чувствительности необходимым условием для индивидуальной адаптации параметров чувствительности является такая позиция электрода, которая гарантирует постоянный и высокий сигнал зубца *R*.

F. Gaita и G. Giusteto и соавт. [5] провели исследование по изучению эффективности применения различных антиаритмических препаратов (ААП) при синдроме укороченного интервала *QT*. Поскольку проведенные исследования показали возможность повышения активности быстрого компонента калиевого тока с задержанным выпрямлением фазы реполяризации (I_{kr}) в результате мутации гена *HERG,* авторы решили протестировать ААП III класса типа соталола и ибутилида, являющиеся селективными блокаторами I_{kr}. Однако оказалось, что эти препараты не удлиняли интервал *QT*. По-видимому, мутации приводят к потере некоторых физиологических регуляторных механизмов, и I_{kr} становятся нечувствительными к лекарствам, оказывающим специфическое действие на эти каналы [3]. Хинидин же приводил к значительному удлинению интервала *QT* и к его конечной нормализации, а также к нормализации ЭРП желудочков и предотвращению индукции ФЖ. Более того, хинидин способствовал явной нормализации сегмента *ST* и уширению зубца *T*. Механизм действия хинидина при синдроме укороченного *QT* не до конца ясен, но предполагается, что удлинение

интервала *QT* происходит благодаря его сродству к I_{kr} компоненту калиевого канала в открытом состоянии и его способности блокировать I_{ks} компонент калиевого канала [7]. В исследование был включен 21 пациент, из них 10 имплантировали ИКД, а 11 пациентам имплантацию не проводили (2-м в связи с маленьким возрастом, а 9 отказались от имплантации ИКД). Гидрохинидин получали 11 пациентов без ИКД, а также 5 пациентов с имплантированными ИКД и симптоматичными эпизодами фибрилляции предсердий. У пациентов, получавших гидрохинидин, интервал *QT* увеличился от 271±13 мс до 347±33 мс (p<0,005), а QT_c увеличился от 297±15 мс до 397±25 мс (p<0,0005). У 6 из 11 пациентов была выявлена мутация гена *HERG,* а у остальных 5 больных известных в настоящее время мутаций найдено не было. Повторное электрофизиологическое исследование было проведено 9 взрослым пациентам, получающим гидрохинидин: ЭРП желудочков достигал значения более 200 мс у всех пациентов, и ФЖ не индуцировалась. Средний период наблюдения составил 17±13 мес. В исследуемой группе летальных исходов не наблюдалось, не было зарегистрировано симптоматичных или асимптоматичных эпизодов фибрилляции предсердий. Два пациента прекратили прием гидрохинидина по причине развития побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. Как уже указывалось выше, одной из характерных особенностей синдрома укороченного *QT* является отсутствие зависимости длительности *QT* от ЧСС. У 3-х пациентов, получавших хинидин, при проведении стресс-теста отмечалось восстановление нормальной зависимости интервала *QT* от ЧСС [14]. Хинидин может также оказаться полезным в предотвращении немотивированных разрядов (в связи с гиперчувствительностью высокоамплитудных зубцов *T*) у пациентов с синдромом укороченного интервала *QT* и имплантированными ИКД [13]. Таким образом, требуются дальнейшие исследования и отдаленные результаты наблюдения для оценки эффективности хинидина у пациентов с синдромом укороченного интервала *QT*.

Клинический пример. Группой ученых итальянского госпиталя Maruriziano Umberto под руководством проф. Fiorenzo Gaita в 2003 г. проведено исследование нескольких семей, члены которых имели укороченный интервал *QT* на ЭКГ и случаи внезапной смерти. На основании анамнеза выделены основные (синкопальные состояния, остановка сердца) и косвенные (сердцебиение, боль в области сердца, фибрилляция предсердий) признаки, а также возможность индукции фибрилляции желудочков во время программируемой стимуляции сердца.

Трое пациентов (двое взрослых и один ребенок) из одной семьи с интервалом *QT,* не превышающим 280 мс, имели в анамнезе синкопальные состояния и эпизоды сердцебиения, и в одном случае наблюдалась внезапная смерть. Всем пациентам проведено клиническое обследование, включающее физикальное исследование, серию ЭКГ, нагрузочные тесты, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, эхокардиографическое исследование, ЭКГ высокого разрешения, магнитно-резонансную томографию.

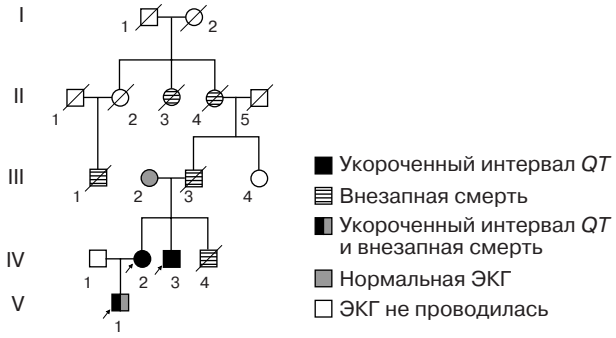


Рис. 1. Наследственные изменения ЭКГ обследуемой семьи.

На рис. 1 представлены наследственные изменения ЭКГ исследуемой семьи.

Пациент 1 (IV, № 3) – 35-летний мужчина с синкопальными состояниями в анамнезе и эпизодами фибрилляции предсердий при физической нагрузке. С помощью электрокардиографического исследования и суточного мониторирования ЭКГ зарегистрированы частые мономорфные желудочковые экстрасистолы с морфологией блокады правой ножки пучка Гиса, отклонение электрической оси сердца влево, указывающие на происхождение экстрасистол из проекции задней ветви левой ножки пучка Гиса. Интервал *QT* во всех исследованиях колебался от 240 до 280 мс, QT_c не превышал 280 мс (рис. 2).

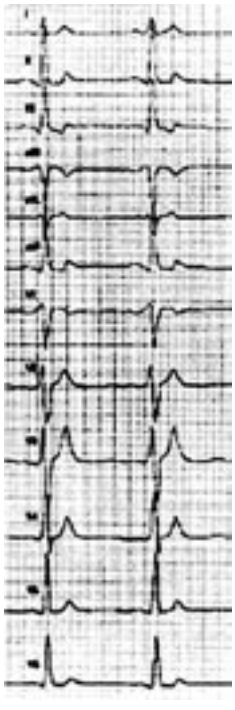


Рис. 2. ЭКГ пациента 1. Ритм синусовый, ЧСС 75 уд/мин, *QT* 260 мс.

Пациент 2 (IV, № 2), сестра 1-го пациента, предъявляла жалобы на перебои в работе сердца, сопровождающиеся головокружением. *QT*-интервал на ЭКГ от 220 до 250 мс. За время мониторирования ЭКГ по Холтеру зарегистрированы экстрасистолы той же морфологии, но с разными интервалами сцепления. Во время физической активности вы-

явлено укорочение интервала *QT* при увеличении частоты сердечных сокращений.

Пациент 3 (V, № 1) 6-летний сын пациента 2, у которого в 8-месячном возрасте зарегистрирована остановка сердца в ответ на адренергический стресс (шум). Проведены успешные реанимационные мероприятия, включающие наружную кардиоверсию. На ЭКГ ребенка имелись изменения интервала *QT,* аналогичные изменениям на ЭКГ у матери и дяди.

При проведении большого спектра клинических обследований органических поражений сердца не было выявлено ни в одном случае.

У пациентов 1 и 2 был брат, который умер внезапно в возрасте 3-х месяцев (IV, № 4), а их отец умер внезапно в возрасте 39 лет. Кроме того, трое членов семьи также умерли внезапно. Бабушка умерла в возрасте 49 лет на фоне полного здоровья. У нее были две сестры, одна из которых также умерла внезапно. У другой сестры внезапно умер сын в возрасте 39 лет. Электрокардиографическое исследование этим больным не проводилось.

Пациентам 1 и 2 проведено электрофизиологическое исследование (программируемая стимуляция желудочков: верхушка правого желудочка и выводной тракт). Стимуляция проводилась на 2-х базовых частотах с использованием 2-х экстрастимулов.

Установка катетера в области верхушки правого желудочка привела к возникновению фибрилляции желудочков у обоих пациентов. ЭРП не превышал 150 мс, независимо от места стимуляции или длительности цикла базового ритма. Кроме того, при проведении программируемой стимуляции правого желудочка с использованием 2-х экстрастимулов у обоих пациентов индуцирована фибрилляция желудочков (рис. 3). При проведении антеградной стимуляции фибрилляция предсердий вызвана у одного пациента.

После исследования пациентам вводился флекаинид в дозе 10 мг/кг в течение 10 минут. Общеизвестно, что флекаинид является блокатором натриевых каналов и удлиняет ЭРП. После введения флекаинида проводилась программируемая стимуляция желудочков. У пациентов наблюдалось увеличение ЭРП, и фибрилляция желудочков не индуцировалась.

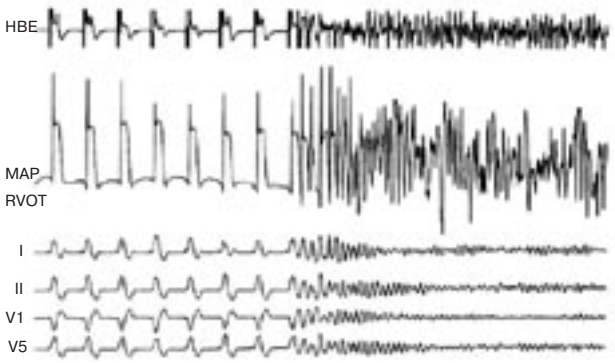


Рис. 3. Фибрилляция желудочков, индуцированная программируемой стимуляцией из выводного тракта правого желудочка двумя экстрастимулами с интервалами сцепления 170 и 150 мс.

Обоим пациентам с профилактической целью имплантирован кардиовертер-дефибриллятор и подобрана антиаритмическая терапия, преимущественно препаратами класса IC.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клиническое значение укорочения интервала *QT* у асимптоматичных лиц остается невыясненным. Часто дети и подростки не предъявляют никаких жалоб и могут считаться практически здоровыми по данным стандартного клинического обследования. Целенаправленный сбор анамнеза и семейное ЭКГ-обследование выявляет у них случаи внезапной смерти у родственников и укорочение интервала *QT* у членов семьи, также страдающих синкопальными состояниями. Это дает основание предполагать значение роли укороченного интервала *QT* в патогенезе внезапной смерти у погибших родственников.

В настоящее время генетический скрининг синдрома укороченного интервала *QT* находится в стадии исследования. В связи с этим решающая роль отводится анализу ЭКГ больных и прогнозированию на основании ее параметров возникновения аритмий, угрожающих жизни, так как зачастую первым симптомом данного заболевания является внезапная сердечная смерть у физически здоровых людей. Риск внезапной смерти присутствует на протяжении всей жизни, как у детей в возрасте до одного года, так и у взрослых пациентов старше 60 лет.

Открытым остается вопрос о первичности диагноза. Молекулярно-генетические исследования подтверждают многие общие патогенетические механизмы развития синдромов с высоким риском внезапной сердечной смерти, и не исключено, что со временем они будут объединены в различные клинико-генетические варианты одного заболевания. Однако в клинической практике целесообразно выделение диагноза укороченного интервала *QT* как основного у больных группы риска (лица с отягощенным семейным анамнезом по случаям внезапной сердечной смерти и/или синкопальными состояниями неясной этиологии), при отсутствии характерных признаков других заболеваний типа синдрома Бругада, аритмогенной дисплазии правого желудочка и др., более полно клинически очерченных на сегодняшний день. Но и при отсутствии данных заболеваний укорочение интервала *QT* может быть важным фиксирован-

ным дополнительным диагнозом или признаком, определяющим конкретный риск развития жизнеугрожающих аритмий и внезапной смерти, прогноз и тактику лечения больного. Поэтому выявление на ЭКГ укороченного интервала *QT,* особенно ниже 80% от должного значения, даже у асимптоматичных больных требует исключения заболеваний с риском развития жизнеугрожающих аритмий на основании данных семейного анамнеза и комплексного кардиологического обследования, включающего при необходимости электрофизиологическое обследование. С другой стороны, наличие в семье случаев внезапной смерти в молодом возрасте, синкопальных состояний неясной этиологии требует исключения синдрома укороченного интервала *QT.*

ЛИТЕРАТУРА

1. *Algra A., Tijssen J. G. P., Roelandt J. R. T. C.* et al. *QT* interval variables from 24 hour electrocardiography and the two year risk of sudden death // Brit. Heart J. – 1993. – Vol. 70. – P. 43–48.
2. *Bellocq C., Van Ginneken A., Bezzina C.* Mutation in the KCNQ1 gene leading to the short *QT*-interval syndrome // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 2394–2397.
3. *Brugada P., Hong K., Dumaine R.* et al. Sudden death associated with short *QT* syndrome linked to mutations in HERG // Ibid. – 2004. – Vol. 109. – P. 30–35.
4. *Gaita F., Giustetto C., Bianchi F.* et al. Short *QT* syndrome. A familial cause of sudden death // Ibid. – 2003. – Vol. 108. – P. 965–970.
5. *Gaita F., Giustetto C., Bianchi F.* et al. Short *QT* syndrome: Pharmacological treatment // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 43. – P. 1294–1299.
6. *Gaita F.* Short *QT* Syndrome: How Frequent Is It and What Are Its Peculiar Features? // Cardiac Arrhythmias / Ed. A. Raviele. Proceedings of the 9th International Workshop on Cardiac Arrhythmias (Venice, 2–5 October). – Italia: Springer-Verlag, 2005.
7. *Giustetto C.* Quinidine to Treat Short *QT* Syndrome: A Real Alternative to ICD? // Ibid. – Italia: Springer-Verlag, 2005.
8. *Gussak I., Brugada P., Brugada J.* et al. ECG phenomenon of idiopathic and paradoxical short *QT* intervals // Card. Electrophysiol. Rev. – 2002. – Vol. 6. – P. 49–53.
9. *Gussak I., Brugada P., Brugada J.* et al. Idiopathic short *QT* interval: A new clinical syndrome? // Cardiology. – 2000. – Vol. 94. – P. 99–102.
10. *Priori S. G., Barhanin J., Hauer R. N.* et al. Genetic and molecular basis of cardiac arrhythmias: Impact on clinical management: Parts I and II // Circulation. – 1999. – Vol. 99. – P. 518–528.
11. *Priori S. G., Pandit S. V., Rivolta I.* et al. A novel form of short *QT* syndrome (SQTS3) is caused by a mutation in the KCNJ2 gene // Circ. Res. – 2005. – Vol. 96. – P. 800–807.
12. *Rautaharju P. M., Zhang Z. M.* Linearly scaled, rate-invariant normal limits for *QT* interval: Eight decades of incorrect application of power functions // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2003. – Vol. 13. – P. 1211–1218.
13. *Schimpf R., Wolpert C., Bianchi F.* et al. Congenital short *QT* syndrome and implantable cardioverter defibrillator. Inherent risk for inappropriate shock delivery // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2003. – Vol. 14. – P. 1273–1277.
14. *Wolpert C., Schimpf R., Giustetto C.* et al. Further insights into the effect of guanidine in Short *QT* syndrome caused by a mutation in HERG // Ibid. – Vol. 16. – P. 1–5.

УДК 616.12-008.6-07

СИНДРОМ БРУГАДА – КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ И ЛЕЧЕНИЕ

Л. А. Бокерия, А. Ш. Ревишвили, И. В. Проничева

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (дир. – академик РАМН Л. А. Бокерия) РАМН, Москва

Внезапная сердечная смерть (ВСС) чаще всего является следствием желудочковых тахиаритмий [2]. Причины возникновения жизнеугрожающих желудочковых аритмий (ЖА) достаточно разнообразны. Зачастую развитие ВСС не удается удовлетворительно объяснить существующим ишемическим или воспалительным поражением миокарда. В настоящее время, когда развитие современной аритмологии сопряжено с активным развитием молекулярно-генетических методов исследования, появилось понимание генетических аспектов патогенеза аритмий. ВСС может быть следствием генетически детерминированных заболеваний, в основе которых лежат изменения (мутации) в генах, кодирующих ионные каналы, их модификаторы и модуляторы, структурные и саркомерные белки миокарда, клинически проявляющиеся нарушениями ритма сердца.

Наиболее активно изучаемыми в последнее время являются аритмии, связанные с мутациями в генах, отвечающих за функционирование ионных каналов (калиевого или натриевого), экспрессирующихся в миокарде. Данные генетически детерминированные аритмии относят к группе каналопатий и, учитывая наличие наследственно обусловленного нарушения образования и/или распространения электрического импульса, их также называют бо-

лезнями электрогенеза, или первичными электрическими болезнями сердца. Наследственная негомогенность реполяризации лежит в основе ЖА, сопровождающих многие сердечные каналопатии.

Из этой группы каналопатий наиболее высокий риск развития жизнеугрожающих аритмий и ВСС имеет синдром Бругада – моногенное полилокусное заболевание, обусловленное мутациями в гене *SCN5A,* кодирующем α-субъединицу натриевого канала [8, 27]. К развитию клинического фенотипа синдрома Бругада приводят мутации в гене *SCN5A,* реализующиеся по типу «loss of function» [21].

Первое сообщение о синдроме Бругада появилось в 1992 г. [11], когда братья P. и J. Brugada описали случаи внезапной смерти молодых мужчин в странах Юго-Восточной Азии вследствие фибрилляции желудочков в отсутствие структурных аномалий в миокарде, сочетающейся с подъемом сегмента *ST* в правых грудных отведениях и блокадой правой ножки пучка Гиса.

В настоящее время показано, что это заболевание встречается практически во всех странах, включая Россию. Частота синдрома Бругада в Европе и Америке составляет около 1:10 000 населения [7, 8]. Наибольшее распространение синдром имеет в странах Юго-Восточной Азии. Существуют данные, согласно которым это заболевание является причиной около 20% случаев внезапной кардиогенной смерти людей, у которых не выявляются структурные нарушения в миокарде [6].

Несмотря на успехи, достигнутые в понимании механизмов заболевания с момента его первого описания, естественное течение синдрома остается не полностью охарактеризованным, и выявление пациентов, несущих мутацию, все еще представляет определенные трудности. В значительной степени это объясняется клиническим полиморфизмом, гетерогенностью группы, недостаточным числом наблюдений, а также возможностью бессимптомного течения заболевания. Затрудняет диагностирование также отсутствие структурных и анатомических изменений миокарда, свойственное синдрому Бругада.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ СИНДРОМА БРУГАДА

Патогенетическим звеном аритмий при синдроме Бругада является асинхронизм процессов реполяризации в миокарде желудочков, вызывающий электрическую нестабильность миокарда, а основной молекулярной мишенью – входящий натриевый ток.

В основе возникновения электрических явлений в сердце лежит трансмембранный ионный транспорт. Баланс между входящими и исходящими ионными токами поддерживается многими каналами, но лишь небольшая часть из них открыта в одно и то же время. Трансмембранные белки, которые образуют каналы, имеют различные конфигурации в зависимости от потенциала клеточной мембраны, обусловливая избирательную проницаемость ионных потоков (селективность) в разные фазы потенциала действия. Даже небольшие изменения в скорости активации и инактивации ограниченного числа белковых субъединиц трансмембранных ионселективных каналов, кодируемых разными генами, могут нарушить нормальное течение процесса. Таким образом, генетически детерминированное изменение функционирования ионных каналов ответственно за клинические проявления ЖА, относящихся к группе каналопатий.

Фенотипические проявления синдрома Бругада развиваются в результате снижения суммарного натриевого тока I_{Na} через ионный канал [8]. Эффект «loss of function» может развиваться путем ускоренной инактивации канала, по механизму гаплонедостаточности [20, 30]. Согласно одной из гипотез, ключевым звеном в генезе аритмий при синдроме Бругада является выраженная дисперсия характеристик параметров рефрактерности в миокарде желудочков. В литературе рассматривается несколько возможных механизмов. Основная физиологическая роль входящих натриевых токов – быстрое проведение электрического импульса. Натриевые каналы быстро инактивируются, за это время они инициируют фазу плато (2-я фаза потенциала действия) и поддерживают ее несколько миллисекунд, в течение которых срабатывают K^+-каналы [27, 31]. Белки, формирующие ток I_{to}*, экспрессируются преимущественно в наружных слоях миокарда желудочков (эпикард), одновременно включаются и противодействуют реполяризации (в норме образуя «западение» на кривой потенциала действия) [18]. Таким образом, раннее плато представляет результат противоположных деполяризующих и реполяризующих влияний со стороны Na^+-токов и I_{to}. Снижение плотности Na^+-каналов по отношению к значительной плотности I_{to} может вести к преждевременной реполяризации и слишком короткому потенциалу действия в эпикарде, тогда как в эндокарде деполяризация внутренних слоев мембраны протекает нормально. Так развивается электрическая гетерогенность миокарда желудочков, то есть субэндокардиальные отделы имеют большую длительность потенциала действия по сравнению с субэпикардиальными отделами. Таким образом, в толще сократительного миокарда желудочков создается электрический градиент, и деполяризованный эндокард может стать источником повторного возбуждения преждевременно реполяризованного эпикарда,

*Преходящий компонент исходящего калиевого тока.

следствием чего является возможность формирования полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ).

При всей убедительности, снижение I_{Na} как причина трансмуральной негомогенности реполяризации не объясняет полностью всего многообразия нарушений сердечного ритма, развивающихся вследствие мутаций в гене *SCN5A.* Мутации, вызывающие такой физиологический эффект, описаны не только при синдроме Бругада и идиопатической желудочковой тахикардии, но и при заболеваниях, сопровождающихся структурными изменениями миокарда [17]. У части больных со снижением функции натриевых каналов наблюдается постепенная деградация волокон проводящей системы, что приводит к нарушению проведения импульса [10, 25]. В ряде случаев клиническая картина заболевания представлена прогрессирующим нарушением АВ-проводимости – болезнью Леви–Ленегра, имеющей аутосомно-доминантный тип наследования [25]. Установлено сцепление болезни Леви–Ленегра с локусом 19q13. В гене *SCN5A* описаны мутации, фенотипически ассоциированные с дисфункцией синусного узла и фибрилляцией предсердий [20]. Недавно были описаны мутации в гене *SCN5A,* локус 3p22-23, являющиеся причиной одной из форм кардиомиопатий – пятой формы аритмогенной кардиомиопатии/дисплазии правого желудочка (ARVD5) [17]. Тем самым ген *SCN5A* пополнил собой список уже открытых генов (*hRYR2,Pk, 2157del2TG, TGFβ3, DSP*), ответственных за развитие нескольких форм аритмогенной дисплазии правого желудочка (АДПЖ, или согласно международной номенклатуре – ARVD) [30].

В общей сложности в гене *SCN5A* описана целая серия аллельных мутаций. Представляется интересным, что электрофизиологический эффект мутаций в гене *SCN5A,* приводящих к развитию синдрома Бругада, противоположен эффекту мутаций в том же гене, но реализующихся по другому принципу – «gain of function», и связанных с развитием удлиненного интервала *QT* 3-го типа (*LQT3*) [21, 26]. Таким образом, синдром Бругада является аллельным заболеванием по отношению к *LQT3.* Очевидно, что асинхронизм реполяризации любой природы повышает аритмогенную готовность миокарда.

Синдром Бругада передается по аутосомно-доминантному типу наследования с низкой пенетрантностью (то есть аномальный ген унаследует 50% потомства, и мужчины и женщины одинаково наследуют дефектный ген, но не у всех разовьется болезнь). Несмотря на равную генетическую передачу болезни, клинический фенотип в 8–10 раз чаще встречается у мужчин, чем у женщин. Причины таких связанных с полом различий долго оставались неизвестными, пока не было показано, что у мужчин наличествует более выраженный ток I_{to}, лежащий в основе их предрасположенности к развитию клинического фенотипа синдрома Бругада [15]. Особенности половых различий входящих и исходящих токов изучали на примере потенциалов действия, полученных от срезов эпикарда и изолированных эпикардиальных миоцитов на собаках разного пола, установив различия в кривых потенциала действия (рис. 1). Амплитуда фазы 1 правожелудочкового эпикардиального потенциала действия составила 64,8±2,0% от амплитуды фазы 2 у мужских особей по сравнению с 73,8±4,4% у женских особей ($p<0,05$) при длине цикла 2000 мс.

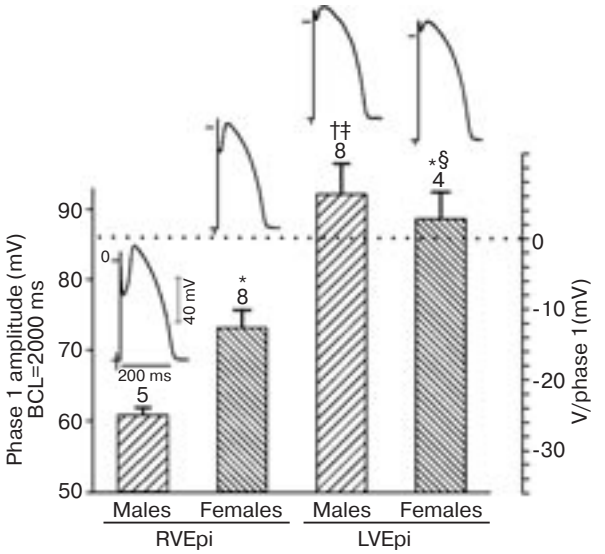


Рис. 1. Амплитуда фазы 1 и напряжение в конце фазы 1 (V/phase 1) эпикардиального потенциала действия, зарегистрированные от тканевых пластин с правого желудочка (RVEpi) и с левого желудочка (LVEpi) собачьих сердец разнополых особей (BCL=2000 мс) [15].

Вставки отображают потенциалы действия от соответствующих тканей.

*$p<0,01$ vs male RVEpi; †$p<0,001$ vs males RVEpi; ‡$p<0,01$ vs female RVEpi; §$p<0,05$ vs female RVEpi.

КЛИНИКО-ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СИНДРОМА БРУГАДА

Фенотипическая вариабельность синдрома, злокачественное течение, высокий риск ВСС требуют четких критериев и методов диагностики для успешной идентификации пациентов с синдромом Бругада.

Клиническая картина характеризуется частым возникновением синкопе на фоне приступов ЖТ и ВСС, преимущественно во сне, отсутствием признаков органического и/или анатомического поражения клапанного аппарата сердца и миокарда при аутопсии. Помимо классического фенотипа, включающего в себя типичные клинико-электрокардиографические проявления, выделяют скрытое течение, характеризующееся типичными изменениями на ЭКГ у асимптоматичных пациентов, которые либо имеются постоянно, либо индуцируются во время проведения фармакологических проб [6].

Непосредственной причиной ВСС и синкопе у больных с синдромом Бругада является быстрая полиморфная ЖТ, трансформирующаяся в фибрилляцию желудочков (ФЖ), которая чаще возникает в покое или во время сна. Полиморфная ЖТ чаще всего начинается с феномена «каскада» (SLS- или SL-последовательность). Данная нерегулярность ритма может провоцироваться внезапным усилением парасимпатической стимуляции при входе в воду, в фазе «быстрого сна», занимающего всю вторую половину ночи, и многими другими факторами. Преимущественный возраст клинической манифестации – 35–40 лет. Риск развития ВСС наиболее высок у лиц мужского пола, особенно в возрасте 30–40 лет, в момент дебюта аритмии. Интересно отметить, что подобные половые различия приводили к тому, что в районах Юго-Восточной Азии мужчины на время ночного сна переодевались в женскую одежду, чтобы отпугнуть «злых духов», отбирающих во время сна их жизни.

Семейные случаи ВСС считают фактором риска развития ВСС. Однако в отличие от синдрома удлиненного интервала *QT* нет данных, которые бы подтверждали прогностическое значение отягощенного семейного анамнеза. В связи с этим предположение о том, что отсутствие отягощенного семейного анамнеза указывает на низкий риск ВСС, может быть ошибочным.

Каковы же надлежащие диагностические критерии для того чтобы идентифицировать синдром Бругада? Для ответа на этот вопрос была учреждена специальная группа Arrhythmia Working Group of the European Society of Cardiology (2000), которая отнесла к ЭКГ-проявлениям синдрома Бругада отклонения в процессах реполяризации и деполяризации, не связанные с ишемическим повреждением или очевидным электролитным дисбалансом, в отсутствие опознаваемых структурных сердечных аномалий, и приводящие к элевации сегмента *ST* в правых прекордиальных отведениях [29].

В настоящее время типичными электрокардиографическими критериями синдрома Бругада считаются элевация сегмента *ST* в правых грудных отведениях (V_1–V_3), часто завершающаяся отрицательным зубцом *T,* сопровождающаяся или не сопровождающаяся блокадой правой ножки пучка Гиса (БПНПГ), периодическое удлинение интервала *PR* и пароксизмы полиморфной ЖТ [6, 7, 29].

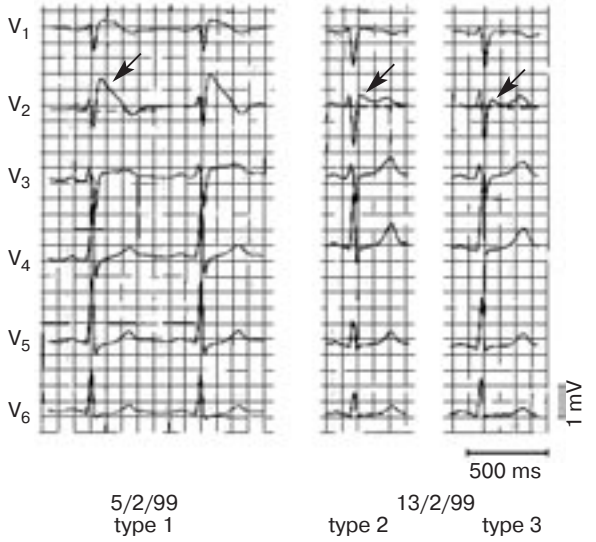


Рис. 2. ЭКГ больного с синдромом Бругада, пережившего клиническую смерть с успешными реанимационными мероприятиями, у которого отмечены все три типа ЭКГ-изменений.

Отмечаются динамические изменения ЭКГ в течение нескольких дней (стрелки показывают *J*-волну).

Описаны три возможных типа ЭКГ-изменений, характеризующих синдром Бругада (рис. 2) [29]. Тип 1, описанный в 1992 г., характеризуется значительной элевацией сегмента *ST,* принимающей «сводчатую» конфигурацию (coved) с амплитудой *J*-волны или элевацией сегмента *ST* более 2 мм или 0,2 мВ на пике, в сочетании с негативной направленностью *T*-волны, с небольшим изоэлектрическим разделением. Тип 2 также имеет высокое начало элевации *ST,* но в этом случае амплитуда *J*-волны дает начало постепенному убыванию элевации сегмента *ST,* застывающему на уровне более 1 мм выше изолинии, в сопровождении положительной или двухфазной *T*-волны, что в результате приводит к «седловидной» конфигурации (saddleback). Тип 3 характеризует элевация сегмента *ST* менее 1 мм, которая может быть обеих конфигураций, но чаще отмечают «седловидную» (см. таблицу). Как показано на рис. 3, изменения сегмента *ST* носят динамичный характер, и у одного пациента могут последовательно наблюдаться все типы ЭКГ, характерные для синдрома Бругада. Для верной интерпретации *J*-волны необходимо правильное расположение электродов на грудной поверхности. Даже небольшие смещения грудных электродов могут привести к неверным результатам. Отклоне-

Типы изменений сегмента *ST* в отведениях V_1, V_2 и V_3 (1 мм=0,1 мV)

Параметры	Тип 1	Тип 2	Тип 3
Амплитуда волны *J*	⩾2 мм	⩾2 мм	⩾2 мм
T-зубец	Отрицательный	Положительный или двухфазный	Положительный
Конфигурация *ST*	coved	saddleback	saddleback
Конечная часть *ST*	Постоянно отрицательный	Элевация ⩾1 мм	Элевация <1 мм

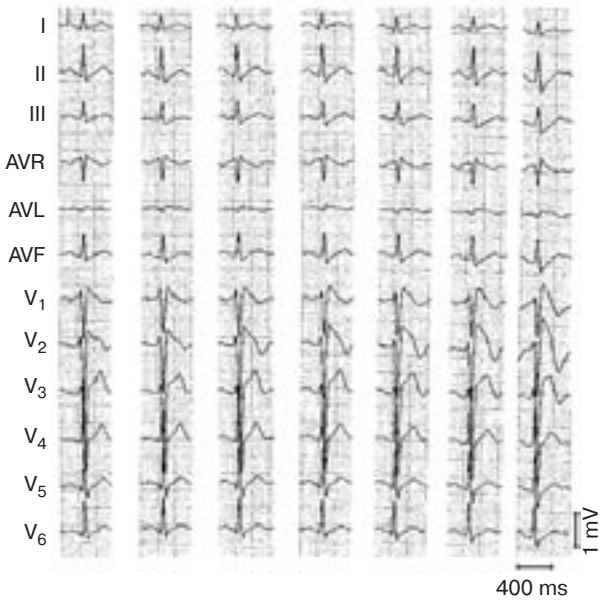


Рис. 3. ЭКГ 35-летнего больного, успешно реанимированного. Слева направо: контрольная ЭКГ и ЭКГ на 1-й, 2-й, 3-й, 4-й и 5-й минуте введения аймалина. ЭКГ типа «saddle back» (тип 2) на левых ЭКГ преобразуется в «coved» (тип 1) на последней ЭКГ справа.

ния сегмента *ST* в отведениях V_4–V_6 должны интерпретироваться с осторожностью, так как изменения в этих отведениях не свойственны электрофизиологическим эффектам при синдроме Бругада. Характерные изменения в правых прекордиальных отведениях отражают более значимое укорочение длительности фазы реполяризации в субэпикардиальных отделах правого желудочка по сравнению с левым, что объясняется меньшей представленностью тока I_{to} в последнем. Также не следует рассматривать морфологические изменения на ЭКГ для диагностирования синдрома Бругада сразу после проведения дефибрилляции и в течение нескольких часов после клинической смерти [29].

Из других параметров ЭКГ обращает на себя внимание заметное укорочение интервала *QT,* которое связывают с особенностями электрофизиологии кардиомиоцитов – значительным укорочением 2-й фазы трансмембранного потенциала действия в клетках эпикарда [3], но может также наблюдаться и удлинение интервала *QT.* В первых описаниях, представленных P. Brugada и J. Brugada, 3 из 6 мужчин имели удлинение интервала QT_c более 440 мс [11]. Описана группа пациентов с блокадой правой ножки пучка Гиса (БПНПГ) и элевацией сегмента *ST,* у которых средние значения QT_c были немного увеличены [19]. Выявлены семьи с лекарственно индуцированной элевацией сегмента *ST* и удлинением *QT*-интервала [24]. Таким образом, ни одно из значений интервала *QT,* превышающее нормативные показатели в ту или иную сторону, нельзя отнести к четким диагностическим критериям.

Признаки нарушений внутрижелудочковой проводимости, очевидно, не носят истинный характер. Высокое начало элевации сегмента *ST* может маскироваться под БПНПГ, но отсутствие уширенного зубца *S* в отведениях V_5, V_6 указывает на сомнительность истинного наличия БПНПГ.

PR-интервал часто увеличен (более или равен 200 мс) и, по-видимому, отражает присутствие задержки *HV*-проводимости (более или равной 55 мс). Нормальные значения интервала *HV* у взрослых колеблются в пределах от 35 до 55 мс. Однако сведения о продолжительности интервала *PR* весьма противоречивы. Недавно были представлены описания увеличения *HV*-проводимости до 110 мс [23]. В другом исследовании сообщалось о средних значениях интервала *HV,* равных 49±12 мс, у 35 пациентов с синдромом Бругада, из которых только 6 имели интервал более 60 мс [16].

Необходимо принимать во внимание, что ЭКГ-признаки не являются постоянными, зачастую синдром имеет скрытое течение, и для его выявления необходимо проводить нагрузочные пробы (например, с прокаинамидом) и/или электрофизиологическое исследование.

При пробе с дозированной физической нагрузкой и лекарственной пробе с симпатомиметиками ЭКГ-проявления синдрома Бругада уменьшаются, в то время как при проведении нагрузочных фармакологических проб с антиаритмиками I класса – увеличиваются. Официальный протокол провоцирующей фармакологической пробы у больных с синдромом Бругада включает внутривенное введение трех препаратов: гилуритмала (аймалина) в дозе 1 мг/кг в течение 5 минут (см. рис. 3), новокаинамида (прокаинамида) в дозе 10 мг/кг в течение 10 минут или флекаинида в дозе 2 мг/кг, максимально до 150 мг за 10 мин. Фармакопробы усиливают существующую элевацию или вызывают ее в случае отсутствия при скрытом течении заболевания. В случае наличия 1-го типа изменений на ЭКГ провоцирующие пробы не имеют дополнительного диагностического значения. Для пациентов со 2-м и 3-м типом рекомендуется проведение фармакопроб для уточнения диагноза. В этих случаях проба считается положительной в случае достижения *J*-волной абсолютной амплитуды более 2 мм в отведениях V_1 и/или V_2 и/или V_3, с БПНПГ или без нее. Преобразование 2-го или 3-го типа ЭКГ-изменений в 1-й тип считают положительным (см. рис. 3) [29]. Увеличение амплитуды *J*-волны больше 2 мм без развития «сводчатой» конфигурации также считают положительной пробой. Преобразование 3-го типа ЭКГ во 2-й тип считают сомнительной пробой. Учитывая опасность индукции во время нагрузочных проб жизнеугрожающих аритмий вплоть до ФЖ, их рекомендуется проводить в условиях готов-

ности к оказанию экстренной медицинской помощи или реанимационных мероприятий. Допустимость приравнивания чувствительности и специфичности фармакотестов к генетическому сканированию, которое считается золотым стандартом в диагностике синдрома Бругада, оспаривается [12]. Однако существует общее мнение относительно меньшей чувствительности и эффективности флекаинида и прокаинамида в выявлении синдрома Бругада по сравнению с аймалином. Воспроизводимость теста с прокаинамидом точно не установлена, и сравнительно недавнее исследование предполагает, что она может быть меньше 100%, в то время как воспроизводимость тестов с аймалином и флекаинидом расценивается как высокая [9, 22].

Электрофизиологический эффект провоцирующих проб объясняется усугублением генетически детерминированного поражения натриевых каналов при введении антиаритмических препаратов, подавляющих быстрый деполяризующий натриевый ток I_{Na}, направленный внутрь клетки. Предполагается, что чем менее выражено снижение натриевого тока, особенно у бессимптомных пациентов, которое требует большего введения блокаторов натриевых каналов для положительной пробы, тем меньше у пациента готовность к развитию жизнеугрожающих аритмий [29].

Помимо блокады натриевых каналов, антиаритмические препараты I класса также замедляют процесс их восстановления и, как следствие, удлиняют эффективный рефрактерный период (ЭРП) в различной степени: препараты подкласса IA (новокаинамид, аймалин, хинидин) умеренно удлиняют ЭРП, препараты подкласса IB (мексилетин) воздействуют в минимальной степени, препараты подкласса IC (флекаинид) значительно замедляют скорость проведения, почти не изменяя продолжительность ЭРП. Подобные электрофизиологические воздействия и проаритмогенный эффект, оказываемые препаратами I класса, делают сомнительным их участие в лечении заболевания, вызванного снижением суммарного натриевого тока I_{Na}, однако имеется сообщение об эффективности применения хинидина у больных с синдромом Бругада [9]. Любопытно отметить, что поражение натриевых каналов, наблюдаемое при синдроме удлиненного интервала *QT* 3-го типа, обусловленное мутациями в том же гене *SCN5A,* имеет противоположный характер, и назначение препаратов I класса, таких как флекаинид или мексилетин, оказывает положительный лечебный эффект [21].

У пациентов с неясными обмороками и предполагаемым синдромом Бругада, у которых не удается зафиксировать ЖТ с помощью неинвазивных методов исследования, проводится электрофизиологическое исследование (ЭФИ) с целью воспроизведения тахикардии. Есть мнение, что проведение ЭФИ может быть полезным в стратификации риска и в некоторых случаях для установления диагноза [2, 4, 11]. Данный метод позволяет при использовании различных видов стимуляции индуцировать и купировать тахикардию. Предложен протокол, использующий стимуляцию двух областей – в области верхушки правого желудочка и выводного тракта правого желудочка, с длиной цикла 600, 430 и 330 мс, с нанесением одного, двух или трех экстрастимулов, с прогрессивным уменьшением интервала сцепления до минимальных значений (200 мс) [29]. Приблизительно у 50% пациентов ЖТ индуцируется из выводного тракта правого желудочка. Диагностическое значение ЭФИ окончательно не определено. Положительная прогностическая значимость колеблется от 50 до 37%, а отрицательная прогностическая значимость – от 46 до 97% [13, 14, 22]. Недавно установлено, что программируемая электростимуляция не позволяет достаточно точно идентифицировать больных с высоким риском развития ВСС, так как чувствительность и специфичность данного метода исследования имеют между собой обратную зависимость, связанную прежде всего с агрессивностью протокола исследования, а интерпретация неустойчивых пароксизмов ЖТ с высокой частотой, полиморфной ЖТ и ФЖ в большинстве случаев затруднительна, и прогностическая ценность этих событий не является значимой [1, 22].

Таким образом, роль электрофизиологического исследования в оценке риска развития ВСС у больных с синдромом Бругада окончательно не определена, и прогностическая значимость программируемой электрической стимуляции продолжает оспариваться.

При анализе особенностей суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру у больных с синдромом Бругада обращает на себя внимание увеличение циркадного индекса более 1,5, что характерно также для больных с катехоламинергической ЖТ [3]. Как правило, увеличение циркадного индекса отмечается у больных с повышением чувствительности ритма сердца к симпатическим влияниям. Интересно отметить, что возраст клинической манифестации (30–45 лет) совпадает с возрастной инволюцией симпатических нервных волокон в миокарде, начинающейся в этот период, а десимпатизация ведет к повышению чувствительности к катехоламинам, что у больных с синдромом Бругада может являться пусковым фактором жизнеугрожающих аритмий [3].

Дифференциальную диагностику синдрома Бругада необходимо проводить в первую очередь с синдромом ранней реполяризации, проявляющимся элевацией сегмента *ST,* которая похожа на 2-й или 3-й типы изменений ЭКГ при синдроме

Бругада. Основные отличия заключаются в том, что при синдроме ранней реполяризации подобные изменения затрагивают все грудные отведения и заканчиваются положительно направленной волной *T* [2]. Предполагается определенная близость этих синдромов, отличия между которыми могут заключаться в разной степени выраженности параметров рефрактерности в толще сократительного миокарда желудочков.

Наиболее схожие ЭКГ-изменения и клинические симптомы отмечаются при аритмогенной дисплазии миокарда правого желудочка (ARVD). При ARVD наблюдается фиброзно-жировое замещение миокарда правого желудочка, которое может быть как минимальным, выявляемым только при гистологическом исследовании, так и выраженным, с разной степенью вовлеченности в процесс межжелудочковой перегородки и миокарда левого желудочка. ARVD характеризуется ЖТ, развивающейся, как правило, по механизму риентри, с циркуляцией волны возбуждения вокруг анатомического препятствия – очага фиброзно-жирового замещения. В отличие от синдрома Бругада, характеризующегося развитием полиморфной ЖТ, желудочковая аритмия при ARVD носит мономорфный, гемодинамически стабильный и в ряде случаев асимптоматичный характер [2]. При ARVD может отмечаться так называемая эпсилон-волна, сочетающаяся с негативно направленной волной *T* в отведениях V_1 и V_2. Для ARVD не специфично наличие конфигурации комплекса *QRS* типа БПНПГ, а также удлинение *PR*/*HV,* выявляемое у 50% больных с синдромом Бругада [2, 17]. Также сочетание ЖТ и суправентрикулярных аритмий, выявляемое у одного больного, более характерно для синдрома Бругада, а не для ARVD.

Актуален вопрос разграничения или объединения синдрома внезапной необъяснимой смерти и синдрома Бругада вследствие идентичности фенотипических проявлений. Синдром внезапной необъяснимой ночной смерти (SUNDS – Sudden Unexplained Nocturnal Death Syndrome), регистрирующийся преимущественно в регионах Юго-Восточной и Восточной Азии, характеризуется элевацией сегмента *ST* в отведениях V_1–V_3, неустойчиво связанной с БПНПГ на ЭКГ, и внезапной смертью из-за ФЖ. Смерть наступает преимущественно в ночные часы, при аутопсии не выявляют органических поражений сердца. Результаты генетических исследований показали, что речь идет об одном заболевании [28]. Коллектив авторов обследовал 10 семей с SUNDS с помощью молекулярно-генетических методов исследования на предмет выявления мутаций в гене *SCN5A,* ответственном за синдром Бругада, и мутации в гене *SCN5A* были идентифицированы в 3-х семьях (M030, M032, M033).

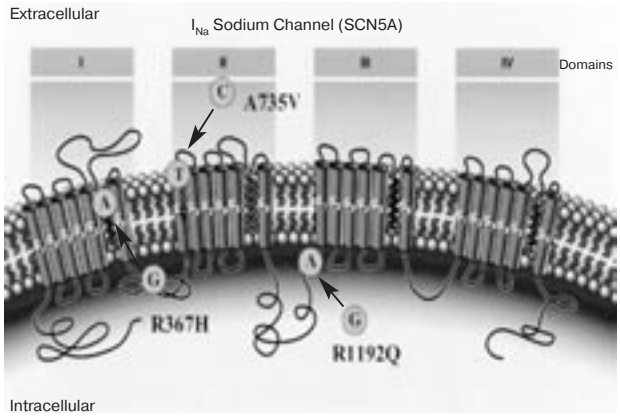


Рис. 4. Схема белка натриевого канала, кодируемого геном *SCN5A,* с указанием места локализаций выявленных мутаций (A735V, R1192Q, R367H) [28].

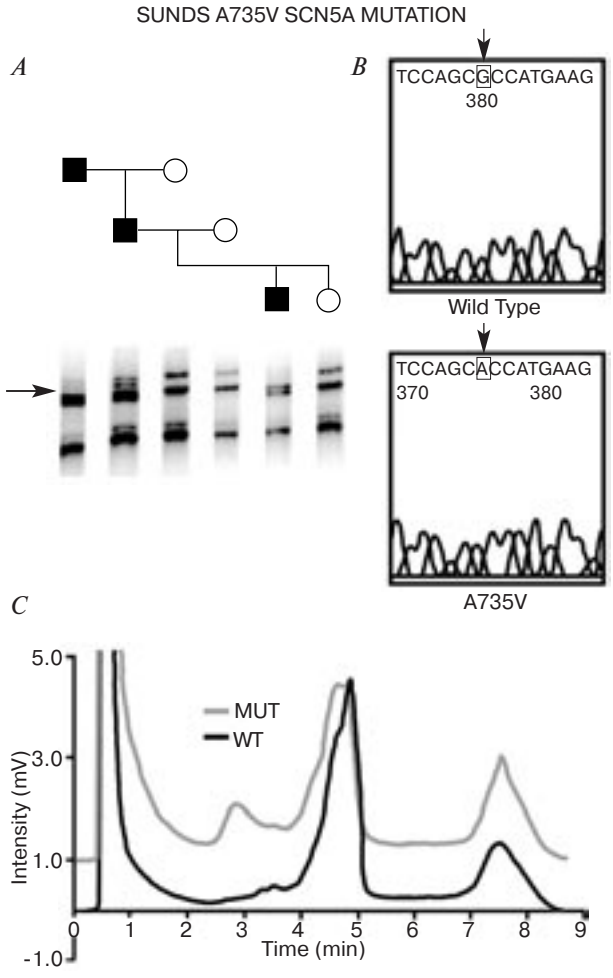


Рис. 5. Фрагмент геля с измененной электрофоретической подвижностью образцов 14 экзона гена *SCN5A* у пробанда семьи M032 (*A*). Фрагменты с аномальной SSCP-подвижностью указаны стрелками. Родословная указывает трех затронутых мужчин; *B* – прямое секвенирование фрагмента с измененной электрофоретической подвижностью. Показана измененная нуклеотидная последовательность 14 экзона гена *SCN5A* (место нуклеотидной замены указано стрелкой); *C* – DHPLC подтверждает аномальную хроматографическую подвижность у пробанда [28].

Мутации разнообразно затрагивают структуру белка натриевого канала: мутация R367H затрагивает мембраносвязанный домен I между субъединицами S5 и S6. Вторая мутация, A735V, затрагивает домен II, ближе к внеклеточному пространству между субъединицами S1 и S2. Третья мутация, R1192Q, расположена во внутриклеточной части белка, в части, соединяющей II и III домены белка (рис. 4). Каждая из мутаций приводит к изменению свойств белка и соответственно к изменению электрофизиологических свойств натриевого канала, в различной степени уменьшая натриевый ток I_{Na} в конце фазы 1 потенциала действия, аналогично описанным эффектам для синдрома Бругада. В качестве примера приводится семья M032 с анамнезом ВСС, у которой методами конформационного полиморфизма однонитевой ДНК (SSCP) (рис. 5, A) и жидкостной хроматографии (DHPLC) (рис. 5, C) была идентифицирована нуклеотидная замена в экзоне 14 гена *SCN5A* (C2204T) (рис. 5, B), приводящая к аминокислотной замене аланина на валин в положении 735 (мутация A735V) в белке натриевого канала [28]. Суммируя вышесказанное, можно заключить, что SUNDS и синдром Бругада являются фенотипически, генетически и функционально одним и тем же нарушением.

Ведение пациентов

Эффективного фармакологического лечения синдрома Бругада на сегодняшний день не существует. Единственным методом лечения, имеющимся в арсенале кардиолога и кардиохирурга, является имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКД), который используется в качестве профилактики ВСС [6].

Учитывая недавно продемонстрированную низкую предсказательную точность электрофизиологического исследования, ИКД следует устанавливать больным, перенесшим клиническую смерть и/или синкопе, а также при наличии случаев ВСС у родственников молодого возраста. Симптоматическим пациентам с 1-м типом изменений на ЭКГ и клинической смертью в анамнезе рекомендуется имплантация ИКД без необходимости проведения ЭФИ (I класс рекомендаций). Подобный подход применим к пациентам с обмороками, судорогами, ночным агональным дыханием после исключения несердечных причин данных симптомов (IIa класс рекомендаций). Интервенционное лечение бессимптомного течения синдрома Бругада остается спорным. В таких случаях рекомендуют проведение ЭФИ у пациентов со спонтанным (IIa класс рекомендаций) или лекарственно-индуцированным 1-м типом ЭКГ-изменений при наличии отягощенного семейного анамнеза (IIb класс рекомендаций). Предложенные рекомендации основываются на результатах небольших многоцентровых нерандомизированных исследований с коротким периодом наблюдения [5, 6].

Если пациенту планируется имплантация ИКД, то при проведении ЭФИ определяют антероградную точку Венкебаха, что позволяет спрогнозировать возможную частоту желудочкового ритма при сопутствующей наджелудочковой тахикардии, периодически встречающейся у больных с синдромом Бругада, и выбрать правильный алгоритм дискриминации, а в случае имплантации двухкамерной системы узнают, имеется ли ретроградная проводимость и какова она при типичном пароксизме ЖТ. Первая операция имплантации ИКД 5-го поколения в России по поводу полиморфной ЖТ и «бругадоподобных» изменений на ЭКГ была выполнена в 2004 г. в НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН член-корр. РАМН А. Ш. Ревишвили. Пациентке с неоднократной клинической смертью и успешными реанимационными мероприятиями в анамнезе был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор GEM III DR («Medtronic»).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бокерия Л. А., Ревишвили А. Ш., Неминущий Н. М.* Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы. – М.: Изд-во НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2005.
2. *Бокерия Л. А., Ревишвили А. Ш., Ардашев А. В., Кочович Д. З.* Желудочковые аритмии. – М.: Медпрактика, 2002.
3. *Макаров Л. М.* Холтеровское мониторирование. – М.: Медпрактика, 2003.
4. *Ревишвили А. Ш., Пантелеева Е. А., Проничева И. В.* Роль электрофизиологического исследования в стратегии интервенционного лечения синдрома Бругада // Анналы аритмол. – 2005. – № 2 (Приложение). – С. 82.
5. *Antzelevitch C., Brugada P., Borggrefe M.* et al. Brugada Syndrome: Report of the second consensus conference: Endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association // Circulation. – 2005. – Vol. 111, № 5. – P. 659–670.
6. *Antzelevitch C., Brugada P., Brugada J.* et al. Brugada Syndrome. A decade of progress // Circ. Research. – 2002. – Vol. 91. – P. 1114.
7. *Antzelevitch C., Brugada J., Brugada R.* et al. Proposed diagnostic criteria for the Brugada Syndrome // Eur. Heart J. – 2002. – Vol. 23 (Issue 21).
8. *Antzelevitch C.* Molecular Genetics of arrhythmias and cardiovascular conditions associated with arrhythmias // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2003. – Vol. 14. – P. 1259–1272.
9. *Belhassen B.* et al. Effects of electrophysiologic-guided therapy with classes IA antiarrhythmic drugs on the long therm outcome of patient with idiopathic ventricular fibrillation with or without the Brugada syndrome // Ibid. – 1999. – Vol. 10. – P. 1301–1312.
10. *Benson W., Wang D. W., Dyment M.* et al. Congenital sick sinus syndrome caused by recessive mutations in the cardiac sodium channel gene (SCN5A) // J. Clin. Investig. – 2003. – Vol. 112, № 102. – P. 1019–1028.
11. *Brugada P., Brugada J.* Right bundle branch block, present ST segment elevation and sudden cardiac death: A distinct clinical and electrocardiographic syndrome // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1992. – Vol. 20. – P. 1391–1396.
12. *Brugada R., Brugada J., Antzelevitch C.* et al. Sodium channel blockers identify risk for sudden death in patients with *ST*-segment elevation and right bundle branch block but structurally normal hearts // Circulation. – 2000. – Vol. 101. – P. 510–515.

13. *Brugada J., Brugada R., Antzelevitch C.* et al. Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V1 to V3 // Ibid. – 2002. – Vol. 105. – P. 73–78.
14. *Brugada P., Geelen P., Brugada R.* et al. Prognostic value of electrophysiologic investigations in Brugada syndrome // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2001. – Vol. 12. – P. 1004–1007.
15. *Di Diego J. M., Cordeiro J. M., Antzelevitch C.* et al. Ionic and cellular basis for the predominance of the Brugada syndrome phenotype in males // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 2004–2011.
16. *Eckardt L., Kirchhof P., Loh P.* et al. Brugada syndrome and supraventricular tachyarrhythmias: A novel association? // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2001. – Vol. 12. – P. 680–685.
17. *Frank R., Al Daoud Zenner M., Tonet J.* et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia and sudden cardiac death // Ann. Cardiol. Angiol. – 2005. – Vol. 54, № 1. – P. 21–25.
18. *Marban E.* Cardiac channelopathies // Nature. – 2002. – Vol. 105, № 10. – P. 213–218.
19. *Nademanee K., Veerakul G., Nimmannit S.* et al. Arrhythmogenic marker for the sudden unexplained death syndrome in Thai men // Circulation. – 1997. – Vol. 96. – P. 2595–2600.
20. *Olson T., Michels V., Ballew J.* et al. Sodium channel mutations and susceptibility to heart failure and atrial fibrillation // JAMA. – 2005. – Vol. 293. – P. 447–455.
21. *Priori S., Napolitano C.* LQT3 and Brugada syndrome. Are they similar or the same? First International Symposium on Long QT Syndrome. – http://www.lqts-symposium.org.
22. *Priori S. G., Napolitano C., Gasparini M.* et al. Clinical and genetic heterogeneity of right bundle branch block and ST-segment elevation syndrome: A prospective evaluation of 52 families // Circulation. – 2000. – Vol. 102. – P. 2509–2515.
23. *Priori S. G., Napolitano C., Giordano U.* et al. Brugada syndrome and sudden cardiac death in children // Lancet. – 2000. – Vol. 355. – P. 808–809.
24. *Priori S. G., Napolitano C., Schwartz P. J.* et al. The elusive link between LQT3 and Brugada syndrome: The role of flecainide challenge // Circulation. – 2000. – Vol. 102. – P. 945–947.
25. *Schulze-Bahr E., Neu A., Friederich P.* et al. The cardiac pacemaker channel gene, HCN2, is not linked with congenital sinus node dysfunction and AV-conduction block // Amer. J. Hum. Genet. – 1999. – Vol. 65 (Suppl. S). – P. 2787 (Abstr.).
26. *Splawski I., Shen J., Timothy K. W.* et al. Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes. *KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1,* and *KCNE2* // Circulation. – 2000. – Vol. 102. – P. 1178–1185.
27. *Splawski I., Shen J., Timothy K. W.* et al. Genomic structure of three long QT syndrome genes: *KVLQT1, HERG,* and *KCNE1* // Genomics. – 1998. – Vol. 51. – P. 86–97.
28. *Vatta1 M., Dumaine R., Shimizu W., Aihara N.* Genetic and biophysical basis of sudden unexplained nocturnal death syndrome (SUNDS), a disease allelic to Brugada syndrome // Hum. Mol. Genetics. – 2002. – Vol. 11, № 3. – P. 337–345.
29. *Wilde A., Antzelevitch C., Borggrefe M.* Proposed diagnostic criteria for the Brugada Syndrome // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 2514–2519.
30. *Wlodarska E. K., Konka M., Kepski R.* et al. Familial form of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // Kardiol. Pol. – 2004. – Vol. 60, № 1. – P. 1–14.
31. *Zaklyazminskaya E., Chuprova S., Kovalevskaya T., Polyakov A.* Molecular genetic analysis of long QT syndrome in 67 Russian families // Eur. Heart J. – 2003. – Vol. 24 (Abstr. Suppl.). – P. 44.

УДК 616.124-008.311-053

СЕМЕЙНАЯ ПОЛИМОРФНАЯ ЖЕЛУДОЧКОВАЯ ТАХИКАРДИЯ: «ИДЕАЛЬНЫЙ ЭЛЕКТРИЧЕСКИЙ УБИЙЦА»

Е. Л. Бокерия

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (дир. – академик РАМН Л. А. Бокерия) РАМН, Москва

Несмотря на относительно небольшую частоту внезапной сердечной смерти (ВСС) среди детей и подростков, эта проблема остается не решенной по сей день и имеет колоссальное социальное и медицинское значение. Частота внезапной смерти среди молодых людей составляет от 1,3 до 8,5 на 100000 пациентов в год (Liberthson R., 1996) [10]. Исследование D. Spurgeon (2001) выявило увеличение на 10% числа случаев ВСС среди детей и подростков США с 1989 по 1996 г. [16]. При патолого-анатомическом исследовании в 2/3 этих случаев была установлена кардиальная причина смерти. У 50% пациентов, умерших внезапно, имелись предшествующие жалобы на боли в груди и/или синкопальные состояния [10]. По данным O. Topaz и соавт. (1985), у 16% больных этой категории зарегистрированы семейные случаи внезапной смерти. Исследование семей, в которых были зарегистрированы случаи внезапной смерти в молодом возрасте, выявило наличие генетически обусловленных ионопатий (семейная полиморфная желудочковая тахикардия, синдром удлиненного интервала *QT,* синдром Бругада) в 40% случаев [20]. Несмотря на то, что результаты патолого-анатомического исследования доказывают высокую вероятность (60–75%) наличия генетического заболевания у лиц, умерших внезапно, большинство случаев внезапной смерти на практике остаются необъясненными [20]. Все это определяет настоятельную необходимость более

тщательного изучения возможных причин ВСС, направленного в конечном счете на более раннее выявление пациентов из группы риска.

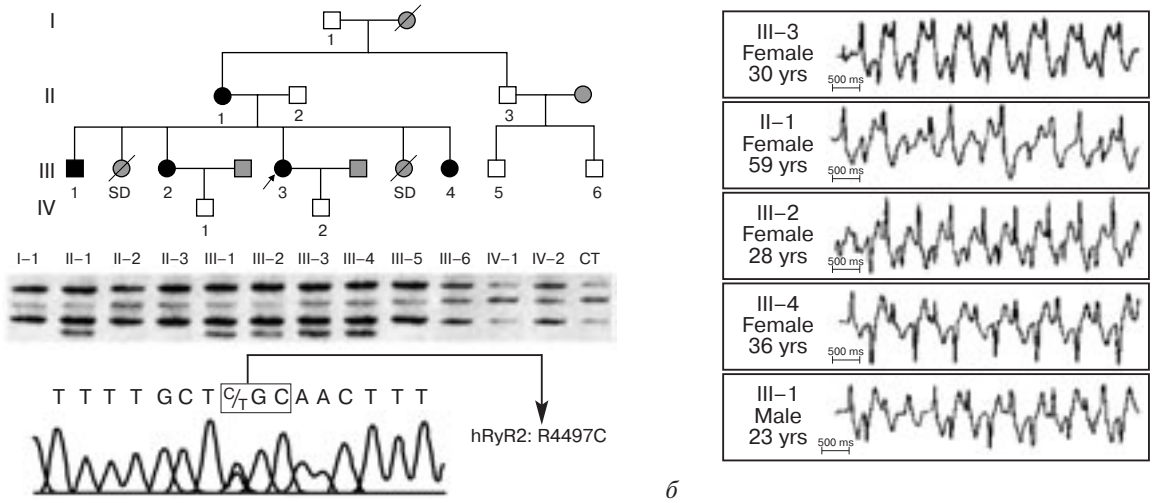
Желудочковые аритмии, регистрируемые у пациентов со «здоровым» сердцем и нормальной электрокардиограммой, ранее в большинстве случаев рассматривались как идиопатические. Молекулярно-генетические исследования показали, что мутация в генах, кодирующих сократительные протеины сердечной мышцы, является одним из субстратов развития «идиопатической» аритмии [13]. Открытие гена двунаправленной желудочковой тахикардии (ЖТ) позволило выдвинуть и продемонстрировать гипотезу о том, что стресс-индуцированные жизнеугрожающие аритмии (двунаправленная ЖТ, полиморфная ЖТ, катехоламинэргическая ЖТ), развивающиеся у молодых лиц со «здоровым» сердцем, представляют собой фенотипические варианты одного и того же заболевания [7, 15].

Впервые семейная полиморфная желудочковая тахикардия (СПЖТ) была описана в 1978 г. Coumel и соавт. Затем A. Leenhardt и соавт. в 1995 г. опубликовали серию наблюдений, в которых была зарегистрирована стресс-индуцированная двунаправленная ЖТ на фоне «здорового» сердца [8]. Приблизительно в одной трети этих случаев имелись случаи внезапной смерти в семье в молодом возрасте и/или стресс-обусловленные синкопе. Исследователи установили, что ЭКГ-картина желудочковой тахикардии в данном случае похожа на таковую при дигиталисной интоксикации. Авторы рассматривали замедленную постдеполяризацию как возможный аритмогенный механизм тахикардии. Было высказано предположение о генетическом характере заболевания с неполной пенетрантностью гена или наличием мутации de novo.

В 1999 г. H. Swan и соавт. описали аритмический синдром с аутосомно-доминантным типом наследования, который характеризуется полиморфной желудочковой тахикардией, индуцируемой физической нагрузкой, при отсутствии документированного заболевания сердца [19]. Это исследование положило начало генетической расшифровке аритмии. Было показано, что у пациентов имеются изменения в хромосоме 1, локусах lq42–q43. Необходимо отметить, что 2-й тип аритмогенной дисплазии правого желудочка также обусловлен мутациями в этих локусах, что позволило предположить аллельный характер заболеваний (эта гипотеза было доказана Tiso и соавт. в 2001 г.).

Ключевая роль в сопряжении возбуждения и сокращения мышцы сердца принадлежит кардиальному рианодиновому рецептору (RyR2) (ген которого лоцируется в хромосоме 1q42-43). Изменение потенциала действия вызывает движение ионов Ca^{2+} через сарколемму L-типа кальциевых каналов внутрь кардиомиоцитов. Это в свою очередь приводит к высвобождению избыточного количества ионов кальция из саркоплазматического ретикулума в цитоплазму клетки через второй тип рианодинового рецептора. В состав этого рецептора входят дополнительные регуляторные протеины, такие как кальстабин 2 (FKBP12.6, стабилизирующий закрытое состояние Ca^{2+}-канала) и кальсеквестрин 2 (CASQ2, являющийся важнейшим резервуаром кальция внутри саркоплазматического ретикулума). Рецептор активируется низкими концентрациями Ca^{2+} и подавляется высокими, причем связывание специфического активатора увеличивает чувствительность к Ca^{2+}. Катехоламины, выбрасываемые в кровь в момент стресса и/или физической нагрузки, вызывают сокращение сердечной мышцы по механизму Ca^{2+}-индуцированного выброса Ca^{2+} за счет фосфорилирования протеинкиназы рианодинового рецептора. S. Priori и соавт. в 2000 г. выявили мутации гена RyR2 в четырех семьях с типичной клинической картиной СПЖТ и семейным анамнезом внезапной смерти в молодом возрасте, продемонстрировав таким образом значение этого гена в развитии аритмии (рис. 1). Тот факт, что только у 4 из 12 пробандов был найден измененный ген, позволил авторам предположить генетическую гетерогенность заболевания. Мутация RyR2 гена обусловливает аутосомно-доминантный вариант СПЖТ [7, 15]. Рецессивный тип СПЖТ был описан Lahat и соавт., изменения в данном случае затрагивают кальсеквестрин-ген (CASQ2). Молекулярный патогенез СПЖТ тем не менее до конца не ясен. Предполагается, что в развитии аритмии может иметь значение повышение базального уровня RyR2-канала, изменение его фосфорилирующей способности, нарушение взаимодействия этого канала с другими молекулами или ионами (например, на уровне кальстабина и кальсеквестрина 2) или нарушение его активации вне- и внутриклеточными ионами кальция [6]. В настоящее время СПЖТ разделяют на два типа по наличию или отсутствию мутации в RYR2 гене (генный и негенный варианты) [14].

Основные клинические характеристики заболевания были даны A. Leenhardt и соавт. в 1995 г. [8]. Прежде всего необходимо подчеркнуть, что основной жалобой пациентов являются повторяющиеся обмороки на фоне стресса, эмоциональной и/или физической нагрузки. Согласно данным A. Leenhardt и соавт., СПЖТ манифестирует в большинстве (более 50%) случаев синкопальной атакой в младшем школьном возрасте (7,8±4 года) [8]. Отсутствие синкопе у детей младше 3-х лет авторы объясняют высокой толерантностью грудных детей к частому желудочковому ритму. Выявлена прямая зависимость между возрастом на момент первого



а *б*

Рис. 1. Результаты молекулярно-генетического исследования одной из 4-х семей (*а*) и электрокардиограммы (*б*).

а – черные символы обозначают пациентов с генетическими дефектами и клиническими проявлениями заболевания; белые символы обозначают индивидуумов без генетических дефектов и клинических проявлений; серые символы обозначают необследованных индивидуумов; стрелками указаны пробанды и SD – необъяснимая внезапная смерть в молодом возрасте; мутация *hRyR2 R4497C* была выявлена с помощью генетического исследования у пробанда и индивидуумов с клинической манифестацией заболевания;

б – примеры двунаправленной желудочковой тахикардии, индуцированной при стресс-тесте с физической нагрузкой у 1 пробанда и 4-х носителей гена *hRyR2* в III поколении вышеуказанной семьи (Female – женский пол; Male – мужской пол) [15].

обморока и тяжестью заболевания, чем раньше зарегистрировано синкопе, тем хуже прогноз. S. Priori и соавт. показали, что генотип заболевания определяет возрастные характеристики его начала. Так, при наличии мутации RyR2 гена, синкопе впервые появляются в детском возрасте (8±2 года), при ее отсутствии – в более старшем возрасте (20±12 лет). Вышеуказанный факт имеет значение и в половых характеристиках: женский пол преобладает при негенном варианте СПЖТ, а мужской пол является фактором риска внезапной смерти при наличии мутации в гене рианодинового рецептора [14]. Так же, как и в случаях с синдромом удлиненного интервала *QT,* детям в течение длительного периода времени ошибочно ставятся диагнозы эпилепсии, ларингоспазма и др. По данным A. Leenhardt и соавт., в среднем требуется 3,5 года для установления диагноза. Согласно исследованиям S. Priori, выявление кардиальной причины обмороков далеко не всегда приводит к диагнозу СПЖТ, 9 из 30 пациентов в течение 2-х лет рассматривались как больные с синдромом удлиненного интервала *QT* (*СУQT*) с нормальной продолжительностью интервала. В анамнезе, однако, можно всегда найти очень четкие указания на стресс или физическую нагрузку, предшествовавшие синкопе. Восстановление сознания после обморока происходит спонтанно, реанимационные мероприятия не требуются [8, 15]. Помимо синкопе достаточно часто могут наблюдаться приступы немотивированной слабости, головокружения, расстройства зрения. В настоящее время известно, что плавание в бассейне является триггерным механизмом развития аритмии при 1 типе синдрома удлиненного интервала *QT* (*СУQT 1*) [1, 14]. G. Choi и соавт. (2004) выявили аналогичную связь при СПЖТ. Из 43 пациентов, имевших в анамнезе синкопе в воде, у 28 был диагностирован *СУQT 1*, у 2 – *СУQT 2*, у 3-х пациентов не обнаружены мутации, характерные для *СУQT,* и в 9 (21%) случаях выявлены мутации в гене рианодинового рецептора [2]. Авторы настаивают на необходимости обследования на RYR2 ген при исключении синдрома удлиненного интервала *QT* у данной категории пациентов.

Не менее важным является семейный анамнез случаев внезапной смерти в молодом возрасте. По данным различных авторов, как минимум в 30% случаев имелись указания на подобные эпизоды [2, 6–8, 14, 15, 19]. S. Priori и соавт. подчеркивают, что если в детском возрасте заболевание не распознано и не назначено лечение, то к 20 годам жизни оно становится летальным. Внезапная смерть может быть первым и единственным симптомом заболевания и встречается в 7–15% случаев [2, 7, 8, 15].

Целым рядом исследований показано, что обследование пациентов с СПЖТ на предмет наличия какого-либо заболевания сердца не дает никаких результатов. Таким больным проведение полномасштабного кардиологического обследования необходимо для подтверждения вышеуказанного факта и для исключения других ионопатий.

Для постановки диагноза СПЖТ требуется снятие поверхностной электрокардиограммы в покое, холтеровское ЭКГ-мониторирование. Проведение теста с физической нагрузкой является определяющим фактором в установлении диагноза аритмии.

A. Leenhardt и соавт. отмечают, что в покое изменений на ЭКГ не выявляется, интервал *QT* и сегмент *ST* остаются в пределах возрастной нормы. У всех пациентов в указанном исследовании была зарегистрирована синусовая брадикардия в покое. В большинстве последовавших затем работ указаний на этот факт нет [2, 6, 7, 14, 15], за исключением серии наблюдений A. V. Postma и соавт. [12]. Холтеровское ЭКГ-мониторирование является единственным методом, позволяющим в естественных условиях зафиксировать реакцию организма на стрессорный агент и/или физическую нагрузку. Большинство авторов сходится во мнении относительно того, что порог синусового ритма, необходимый для начала ЖТ, составляет 120–130 уд/мин [6–8, 14, 15, 19]. По достижении этой частоты начинают регистрироваться изолированные мономорфные желудочковые экстрасистолы, затем частота их увеличивается, появляется би-, три- и квадригеминия, экстрасистолы становятся полиморфными, и в конечном счете можно зафиксировать залпы мономорфных и двунаправленных экстрасистол. По данным A. Leenhardt и соавт., если в этот момент эмоциональная или физическая активность прекращалась, то аритмия исчезала без каких-либо клинических проявлений. С другой стороны, при продолжении нагрузки начинала регистрироваться типичная двунаправленная ЖТ (комплекс имеет форму блокады ПНПГ с меняющейся слева направо осью *QRS*) и залпы нерегулярной и полиморфной ЖТ (350–400 уд/мин) (рис. 2). S. Priori и соавт. показали, что вид тахикардии не зависит от наличия генетического дефекта, в указанной работе были зарегистрированы двунаправленная, полиморфная желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков (ФЖ) без предшествующей ЖТ [14]. В исследовании N. Sumitomo и соавт.

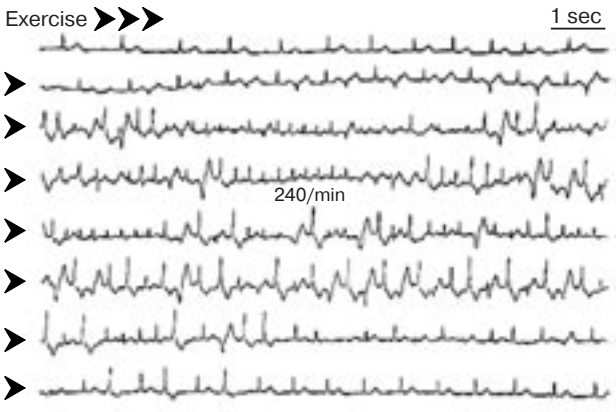


Рис. 2. ЭКГ пациента мужского пола, 7 лет, во время стресс-теста с физической нагрузкой.

На фоне учащения синусового ритма появляются мономорфные желудочковые экстрасистолы по типу бигеминии. Затем регистрируется суправентрикулярная тахикардия (фибрилляция предсердий и узловая тахикардия) с полиморфными желудочковыми экстрасистолами и, наконец, двунаправленная желудочковая тахикардия. После окончания нагрузки аритмия исчезает [8].

морфология тахикардии была полиморфной в 62% случаев, полиморфной и двунаправленной в 21%, двунаправленной в 10% и полиморфной с ФЖ в 7% случаев [17]. Проведение проб с изопротеренолом и программируемая электрическая стимуляция сердца для индукции тахикардии имеют меньшее значение, чем тест с физической нагрузкой. Показано, что изопротеренол вызывал ЖТ в 31% случаев, программируемая стимуляция в 11% случаев, и у 58% пациентов индуцировать тахикардию указанными методами не удалось [14]. Работой N. Sumitomo и соавт. продемонстрирована 100% эффективность теста с физической нагрузкой в индукции ЖТ, введение катехоламина имело значение в 75%, программируемая стимуляция не имела никакого эффекта [17]. Обследование, включавшее ЭКГ и пробу с физической нагрузкой у пробандов – жертв внезапной смерти в молодом возрасте, позволило идентифицировать генетическую природу внезапной смерти в 40% случаев и выявить асимптомных носителей гена в таких семьях (8, 9 в 1-й семье) [20].

На основании вышесказанного необходимо еще раз подчеркнуть, что для установления диагноза СПЖТ требуется наличие следующих критериев:

1) полиморфная или двунаправленная ЖТ, развивающаяся в ответ на физическую/эмоциональную нагрузку (напоминающая ЖТ при дигиталисной интоксикации);

2) синкопе на фоне эмоциональной/физической нагрузки;

3) отсутствие документированного заболевания сердца;

4) отсутствие изменений на ЭКГ в покое (интервал *QT,* сегмент *ST*);

5) семейный анамнез случаев внезапной смерти в молодом возрасте;

6) наличие мутаций в гене кардиального рианодинового рецептора и отсутствие каких-либо других генных изменений, например, характерных для синдрома удлиненного интервала *QT,* синдрома Бругада, синдрома укороченного *QT* и т. д.

Вопросы терапии СПЖТ до конца не решены. В настоящее время лечение семейной полиморфной желудочковой тахикардии включает в себя обязательное назначение β-блокаторов, хотя эффективность их использования остается спорной [5]. Согласно данным A. Leehnardt и соавт., эффективность применения надолола достаточно высока. Из 59 пациентов в этой серии наблюдений 38 получали β-блокаторы, и внезапная смерть зафиксирована только в 4 (10%) случаях (предположительно вследствие перерыва в приеме препарата). Период наблюдения составил от 2 до 16 лет. Напротив, в группе пациентов (n=21), не использовавших надолол, погибли 10 (50%) пациентов в возрасте 20 лет. Аналогичные результаты, указывающие на высокую

эффективность (96%, период наблюдения составил 7 лет) данной группы препаратов, получили T. Denjoy и соавт. [3]. Однако исследователи подчеркивают, что у части больных во время нагрузки регистрировались желудочковые экстрасистолы, и 12% пациентов за период наблюдения, несмотря на терапию, пережили клиническую смерть или синкопе. В наблюдении A. V. Postma и соавт. у 98% пациентов с идентифицированной мутацией RYR2 гена назначение β-блокаторов привело к полной элиминации аритмии и клинической симптоматики (период наблюдения составил в среднем 2 года) [12]. Абсолютно противоположные данные приводят в своей работе S. Priori и соавт. [14]: у 18 (46%) из 39 больных, получавших β-блокаторы (надолол, метопролол, пропранолол), отмечались частые рецидивы ЖТ или фибрилляции желудочков. Указанным пациентам был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор, и в течение 2-летнего периода наблюдения у 50% больных зафиксировано срабатывание прибора. Кроме того, авторы показали, что наличие или отсутствие мутации гена RYR2 не влияет на эффективность препаратов. В исследовании N. Sumitomo и соавт. полная ремиссия симптомов заболевания на фоне терапии β-блокаторами отмечена у 31% пациентов, за 5–7 лет наблюдения зарегистрировано 24% случаев внезапной смерти. Возможно, противоречивость имеющихся в литературе данных относительно эффективности β-блокаторов обусловлена гетерогенностью исследуемых групп по типу изменений внутри самого рианодинового рецептора. В последние несколько лет достигнуты определенные успехи в изучении белков, входящих в состав данного рецептора, их взаимодействия и влияния на уровень кальция в кардиомиоците [9]. Это позволяет в дальнейшем надеяться на разработку генотипспецифической терапии. Несмотря на противоречивость полученных данных, все исследователи сходятся во мнении, что пропуск даже одной дозы β-блокатора резко повышает риск внезапной смерти [4, 6, 8, 12]. При наличии рецидивов аритмии и/или синкопальных состояний на фоне терапии указанными препаратами, должен ставиться вопрос об имплантации кардиовертера-дефибриллятора.

Антагонисты кальция используются достаточно редко, они частично эффективны в подавлении аутосомно-доминантного варианта тахикардии [17]. H. Swan и соавт. провели тест с физической нагрузкой с использованием верапамила и сульфата магния у 6 пациентов с документированной мутацией гена RYR2. Было показано, что назначение антагониста кальция резко снижает количество возникающих желудочковых экстрасистол, аритмия появляется на более высоком пороговом уровне; сульфат магния не оказал никакого влияния на нарушение ритма [18].

Представляется перспективным использование препаратов, действующих на измененные компоненты кардиального рианодинового рецептора [9]. Однако имеющиеся в настоящее время данные требуют дальнейшего изучения.

Суммируя все вышеизложенное, необходимо еще раз подчеркнуть, что семейная полиморфная желудочковая тахикардия – это жизнеугрожающая, крайне злокачественная желудочковая тахикардия или фибрилляция желудочков, вызываемая стрессом или физической нагрузкой при отсутствии структурных изменений сердца. Смертность в молодом возрасте составляет в среднем 30%. Эта тахикардия очень точно была названа «идеальным электрическим убийцей» [11], так как она не оставляет следов, уничтожает внешне абсолютно здоровых молодых людей, а предугадать следующую ее жертву крайне сложно. Однако идеальных преступлений не бывает, поэтому все более широкое изучение этой генетической ионопатии позволяет надеяться, что в конечном счете в недалеком будущем удастся решить проблему ее профилактики и лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ackerman M. J., Tester D., Porter C. J.* Swimming, a gene-specific arrhythmogenic trigger for inherited long *QT* syndrome // Mayo Clin. Proc. – 1999. – Vol. 74. – P. 1088–1094 (Abstract).
2. *Choi G., Kopplin L. J., Tester D.* et al. Spectrum and frequency of cardiac channel defects in swimming- triggered arrhythmia syndromes // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P. 2119–2124.
3. *Denjoy I., Postma A., Lupoglazoff J. M.* Cathecholaminergic ventricular tachycardia in children // Arch. Mal. Couer Vaiss. – 2005. – Vol. 98, № 5. – P. 506–512 (Abstract).
4. *De Rosa G., Delogu A. B., Piastra M.* et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: Successful emergency treatment with intravenous propranolol // Pediatr. Emerg. Care. – 2004. – Vol. 20, № 3. – P. 175–177 (Abstract).
5. *Francis J., Sankar V., Nair V. K.* Cathecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia // Heart Rhythm. – 2005. – Vol. 2, № 5. – P. 550–554.
6. *Kontula K., Laitinen P. J., Lehtonen A.* et al. Cathecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: Recent mechanistic insights // Cardiovasc. Res. – 2005. – Vol. 67, № 3. – P. 379–387.
7. *Laitinen P. J., Brown K. M., Piippo K.* et al. Mutations of the cardiac ryanodine receptor (RyR2) gene in familial polymorphic ventricular tachycardia // Circulation. – 2001. – Vol. 103. – P. 485–490.
8. *Leenhardt A., Lucet V., Denjoy I.* et al. Cathecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow-up of 21 patients // Ibid. – 1995. – Vol. 91. – P. 1512–1519.
9. *Lehnart S. E., Wehrens X. H., Laitinen P. J.* Sudden death in familial polymorphic ventricular tachycardia associated with calcium release channel (ryanodine receptor) leak // Ibid. – 2004. – Vol. 109. – P. 3208–3214.
10. *Liberthson R. R.* Sudden death from cardiac causes in children and young adults // N. Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 334, № 16. – P. 1039–1044.
11. «Perfect Electrical Assassin» responsible for many unexplained sudden deaths. – Mayo Clinic publishing, 2004. – http://www.mayoclinic.com.
12. *Postma A. V., Denjoy I., Kamblock J.* Cathecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: RYR2 mutations, bradycardia, and follow up of the patients // J. Med. Genetics. – 2005. – Vol. 42. – P. 863–870 (Abstract).

13. *Priori S. G., Napolitano C., Grillo M.* Concealed arrhythmogenic syndromes: The hidden substrate of idiopathic ventricular fibrillation? // Cardiovasc. Res. – 2001. – Vol. 50. – P. 218–223.
14. *Priori S. G., Napolitano C., Memmi M.* Clinical and molecular characterization of patients with cathecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 69–74.
15. *Priori S. G., Napolitano C., Tiso N.* et al. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie cathecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia // Ibid. – 2000. – Vol. 103. – P. 196–200.
16. *Spurgeon D.* Sudden cardiac deaths rise 10% in young americans // Brit. Med. J. – 2001. – Vol. 322. – P. 573 (Abstract).
17. *Sumitomo N., Harada K., Nagashima M.* et al. Cathecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: Electrocardiographic characteristics and optimal therapeutic strategies to prevent sudden death // Heart. – 2003. – Vol. 89, № 1. – P. 66–70.
18. *Swan H., Laitinen P. J., Kontula K.* et al. Calcium channel antagonism reduces exercise-induced ventricular arrhythmias in cathecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia patients with RYR2 mutations // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2005. – Vol. 16, № 2. – P. 162–166 (Abstract).
19. *Swan H., Piippo K., Viitasalo M.* et al. Arrhythmic disorder mapped to chromosome 1q42-q43 causes malignant polymorphic ventricular tachycardia in structurally normal hearts // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1999. – Vol. 34, № 7. – P. 2035–2042.
20. *Tan H. L., Hofman N., Van Langen I. M.* et al. Sudden unexplained death. Heritability and diagnostic yield of cardiological and genetic examination in surviving relatives // Circulation. – 2005. – Vol. 112. – P. 207–213.

УДК 616.12-008.6

СИНДРОМ АНДЕРСЕНА

С. М. Крупянко, Т. Т. Какучая

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (дир. – академик РАМН Л. А. Бокерия) РАМН, Москва

Синдром Андерсена является редкой наследственной патологией, характеризующейся преходящим параличом мускулатуры, удлинением интервала *QT*, часто сочетающимся с появлением высокоамплитудных зубцов *U,* желудочковыми аритмиями и признаками дисморфогенеза – низко посаженными ушами, микрогнатией (аномально малой величиной челюстей, особенно нижней челюсти), широким лбом, клинодактилией (устойчивой деформацией одного или нескольких пальцев), синдактилией (сращением или наличием перепонок между пальцами стопы или кисти), гипертелоризмом (увеличенным расстоянием между двумя парными органами), низким ростом, сколиозом и др. [1, 3, 4, 6, 11]. В 1971 г. E. Andersen и соавт. сообщили о выявлении у 8-летнего пациента низкого роста, гипертелоризма (широко расставленных глаз), гипоплазии челюстей, широкого основания носа, незаращения мягкого и твердого неба, скафоцефалического черепа (длинного узкого черепа с гребнем вдоль окостеневшего сагиттального шва) и клинодактилии V пальца [1]. В 1994 г. R. Tawil и соавт. впервые использовали термин «синдром Андерсена» для описания клинического случая с тремя характерными особенностями (клинической триады): калий-чувствительными циклическими параличами, желудочковыми нарушениями ритма и признаками дисморфогенеза, наблюдавшимися Андерсеном в 1971 г. [4, 19]. В литературе также часто встречается определение «синдром Андерсена–Тавил» (Andersen–Tawil syndrome, сокращенно ATS). Этот синдром нельзя путать с болезнью Андерсена, относящейся к гликогенозам – болезням накопления гликогена (вследствие дефицита гликогенпревращающего фермента патологическое количество гликогена скапливается в печени, мышцах и других тканях). Синдром Андерсена явился первой патологией, описанной в разделе каналопатий – патологий ионных каналов [3, 4]. Наследуется синдром Андерсена по аутосомно-доминантному типу, хотя имеются сообщения и о спорадических случаях [6, 11, 14, 16]. Вероятность передачи его по наследству составляет более 50%. Степень выраженности заболевания может варьировать в пределах одной семьи – у одного ребенка может наблюдаться тяжелое поражение, тогда как у другого вообще может протекать клинически асимптомно. Пенетрантность заболевания широко вариабельна, и не у всех пациентов можно наблюдать весь спектр клинических признаков этого синдрома [11, 14, 16]. Нарушения ритма сопровождают любой приступ паралича мышц, возникая вторично, обусловлены резкими колебаниями уровня калия в сыворотке крови больного (рис. 1). Однако в литературе описаны случаи, когда нарушения ритма являлись первым клиническим проявлением синдрома Андерсена и предшествовали эпизодам мышечных парезов и параличей [11]. При данном фенотипе болезни позднее был выявлен удлиненный интервал *QT* [16]. Сообщалось также о случаях внезапной сердечной смерти при синдроме Андерсена [13].

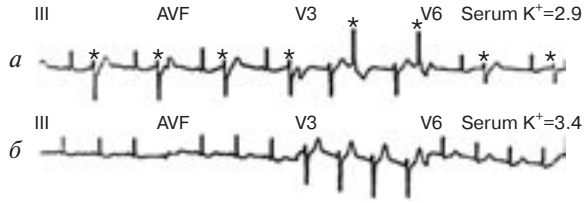


Рис. 1. Эпизод желудочковой бигеминии у девушки 16 лет с синдромом Андерсена на фоне гипокалиемии (*а*) (звездочками указаны желудочковые экстрасистолы); *б* – нормализация уровня калия в крови привела к исчезновению аритмии [22].
Serum K+ – калий сыворотки крови.

Несмотря на невысокую распространенность в популяции, синдром Андерсена представляет большой научно-практический интерес для современной медицины, так как является единственным среди всех генетически детерминированных каналопатий, поражающим как поперечно-полосатую (скелетную) мускулатуру, так и сердечную мышцу. Другие заболевания, проявляющиеся парезами и параличами мышц, вызваны мутациями генов, ответственных за транспорт ионов натрия, кальция и калия в клетках скелетных мышц [7], тогда как различные формы синдрома удлиненного интервала *QT* вызваны мутациями генов, кодирующих перенос ионов натрия и калия только в кардиомиоцитах [12]. Ранее проведенные исследования исключали вероятность аллельного генеза синдрома Андерсена [1, 2]. Однако в 2001 г. N. Plaster и соавт. при проведении молекулярно-генетического исследования в большой семье (15 индивидуумов) обнаружили связь между вероятностью наследования синдрома Андерсена и патологией 17q локуса 23 хромосомы и выявили гетерозиготную миссенс-мутацию гена *KCNJ2* (17q локус 23 хромосомы перекрещивается с локусом гена *KCNJ2* – 17q23.1–17q24.2) [14]. Мутации гена *KCNJ2* были обнаружены более чем у 50% пациентов с синдромом Андерсена, подтверждая таким образом тот факт, что ген *KCNJ2* ответственен за развитие этой патологии [3, 4]. В настоящее время идентифицированы более 20 гетерозиготных миссенс-мутаций гена *KCNJ2,* вызывающих синдром Андерсена (рис. 2). Гены семейства *KCNJ* широко экспрессируются в различных тканях: мышцах (*KCNJ2, KCNJ11*), сердце (*KCNJ2, KCNJ3, KCNJ5, KCNJ11*), мозге (*KCNJ3, KCNJ6, KCNJ9, KCNJ11*), эпителии (*KCNJ1, KCNJ2*) и многих других. Мутации в семействе гена *KCNJ* могут приводить к развитию трех наследственных заболеваний у человека и одного заболевания у мышей. Так, мутации гена *KCNJ1* (Kir1.1) приводят к развитию синдрома Барттера – аутосомно-рецессивного заболевания, характеризующегося гипокалиемией и потерей натрия организмом человека; мутации гена *KCNJ11* (Kir6.2) и связанного с ним протеина SUR1 приводят к развитию постоянной гиперинсулинемической гипо-

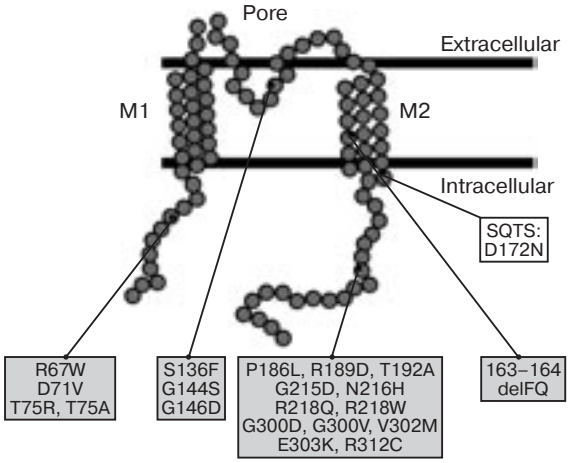


Рис. 2. Структура субъединицы Kir2.1 канала [17].
Pore – центральное отверстие (пора); M1, M2 – трансмембранные домены; extracellular – внеклеточный; intracellular – внутриклеточный.
В серых квадратах указаны 20 мутаций, идентифицированных в настоящее время у пациентов с синдромом Андерсена; в белом квадрате указана мутация, выявленная при синдроме укороченного интервала *QT*.

гликемии у детей, мутации Kir3.2 (*GIRK2*) – к аутосомно-рецессивной патологии у мышей, проявляющейся потерей нейронов и тяжелей атаксией, и наконец, мутации гена *KCNJ2* ассоциируются с развитием синдрома Андерсена. *KCNJ2* кодирует синтез белка Kir2.1, входящего в состав калиевого канала в клетках, способных к возбудимости, включая кардиомиоциты, клетки поперечно-полосатой мускулатуры и головного мозга. Каналы Kir2.1 являются важнейшими регуляторами мембранного потенциала покоя сердечной и скелетных мышц и, таким образом, возбудимости клеток этих тканей в целом, так как обеспечивают выход ионов калия из клеток с гиперполяризованной мембраной во время конечной фазы реполяризации потенциала действия. Белок Kir2.1 состоит из 427 аминокислот с двумя трансмембранными доменами (M1, M2) и центрального отверстия (поры) (H5) и регулирует I_{K1} компонент калиевого тока с задержанным выпрямлением фазы реполяризации (см. рис. 2). Северный блоттинг-анализ (Northern blot analysis) выявил 5,5-kb транскрипцию гена *KCNJ2* с высоким содержанием Kir2.1 в сердце, мозге, плаценте, легких и скелетных мышцах и меньшим содержанием в почках. В сердце Kir2.1 каналы преобладают в предсердиях, желудочках (с высокой скоростью проведения I_{K1} тока) и волокнах Пуркинье и меньше встречаются в узловых клетках. Субъединицы Kir2.1, кодируемые геном *KCNJ2,* объединяются в тетрамер внутри клеточной стенки кардиомиоцитов, формируя функционирующий канал; они могут также соединяться с другими субъединицами семейства Kir2.1 как гетеромультимеры, что указывает на их функциональную сложность и разнообразие. Большинство мутаций гена *KCNJ2* являются миссенс-мутациями,

оказывающими доминант-негативный эффект [9], что приводит к снижению I_{K1} тока, уменьшению реполяризации и увеличению продолжительности потенциала действия. Как результат вышеуказанных процессов происходит деполяризация и дестабилизация мембранного потенциала покоя, что инициирует появление желудочковых аритмий или миотонических сокращений скелетных мышц. Более того, исследователи предполагают, что дисфункция Kir2.1 канала и уменьшение I_{K1} тока играют важную роль в развитии сигнальных дисфункций в невозбудимых тканях, что может объяснить проявления дисморфогенеза у пациентов с синдромом Андерсена [2, 14, 22]. M. Tristani-Firouzi и соавт. изучали функциональные последствия мутаций при синдроме Андерсена путем экспрессии измененного протеина в условиях in vitro [22]. Значительное ухудшение функции Kir2.1 канала наблюдалось при всех видах мутаций, выявленных к настоящему времени [22].

Клинические проявления синдрома Андерсена чрезвычайно вариабельны, что объясняется существованием разнообразных мутаций, способствующих проявлению различных фенотипов заболевания. Вполне вероятно, что в этиологии синдрома Андерсена имеют значение и дефекты других ионных каналов [15]. Периодически возникающие мышечные параличи могут быть вызваны патологией кальциевых, натриевых и калиевых каналов миоцитов. Пациенты ощущают кратковременные эпизоды слабости в руках, ногах, вплоть до генерализованных парезов и параличей конечностей. Такие приступы могут наблюдаться в покое, после физических нагрузок или при пробуждении по утрам. Следует отметить, что пусковые факторы заболевания различны. В настоящее время известны не все пищевые факторы, провоцирующие возникновение приступа паралича мышц при синдроме Андерсена. Вероятно, к триггерам могут быть отнесены продукты, богатые калием и глюкозой. Другими факторами, провоцирующими возникновение периодического паралича мускулатуры, могут быть: смена видов деятельности – покой после физической нагрузки, физическая активность после долгого сидения, пробуждение после сна, длительная пешая прогулка натощак, обильный прием пищи. Любое простудное заболевание может также вызвать мышечный паралич; в литературе имеются сообщения о случаях, когда триггерами были вдыхаемые газы – углекислый газ, пары бензина или даже запах масляной краски [20]. В исследовании Tristani-Firuozi [22] циклический паралич мускулатуры наблюдался у 23 (64%) из 36 пациентов с мутациями гена *KCNJ2*. Покой после физических нагрузок являлся наиболее частым триггером в возникновении паралича мышц, как и при классических вариантах подобных состояний, при этом у большинства (55%) пациентов имела место гипокалиемия (концентрация калия сыворотки крови меньше либо равна 3,4 мэкв/л), гиперкалиемия отмечалась у 22%, а нормокалиемия – у 10% пациентов. Однако при синдроме Андерсена гипокалиемическим состояниям не предшествовал прием в пищу углеводов, как это бывает при классических вариантах гипокалиемических параличей мышц. Мышечная биопсия, выполненная у 12 пациентов, выявила неспецифические изменения – незначительные миопатии и/или тубулярные агрегаты, наблюдаемые при других формах циклических мышечных парезов или параличей. Ингибиторы ангидразы углерода были эффективными в уменьшении частоты приступов параличей при синдроме Андерсена, так же, как и при классических формах параличей мышц.

Наиболее характерными изменениями на ЭКГ у пациентов с синдромом Андерсена являются удлинение интервала *QT* и высокоамплитудные зубцы *U* (рис. 3). В настоящее время среди исследователей существуют противоречивые мнения относительно причастности синдрома Андерсена к одному из вариантов синдрома удлиненного интервала *QT*. Поскольку синдром Андерсена рассматривается как генетически детерминированная патология реполяризации мышечных клеток, то его стали относить к синдрому удлиненного интервала *QT* (*LQT*), а именно к 7-му типу (*LQT7*). В настоящее время выделены 5 генов, мутации в которых достоверно ответственны за развитие типичных клинических проявлений синдрома удлиненного интервала *QT: KCNQ1* (*LQT1*), *HERG* (*KCNH2, LQT2*), *SCN5A* (*LQT3*), *KCNE1* (*LQT5*), *KCNE2* (*LQT6*). Аналогично другим формам врожденного синдрома удлиненного *QT*, первичным проявлением со сторо-

Рис. 3. Наиболее типичные электрокардиографические изменения и нарушения ритма, выявляемые у больных с синдромом Андерсена [22].

а – удлинение интервала *QT; б* – короткая пробежка неустойчивой полиморфной желудочковой тахикардии с последующей желудочковой бигеминией; *в* – двунаправленная желудочковая тахикардия; *г* – стрелками указаны выступающие зубцы *U*.

ны сердечно-сосудистой системы при синдроме Андерсена являлось удлинение интервала *QT,* идентифицированное у 71% всех носителей гена *KCNJ2* [22]. Среднее значение корригированного интервала *QT* (QT_c) у мужчин и женщин – пробандов при синдроме Андерсена составляло 479 и 493 мс соответственно [22], тогда как при других формах синдрома удлиненного *QT* – 497 и 510 мс соответственно [10]. В связи с наличием удлиненного интервала *QT* и возможностью развития жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма некоторые исследователи рассматривают синдром Андерсена как один из подтипов врожденного синдрома удлиненного *QT* [22]. Однако, как оказалось, несмотря на частую встречаемость желудочковых аритмий (желудочковых экстрасистол и пробежек неустойчивых желудочковых тахикардий, в том числе и двунаправленных желудочковых тахикардий, см. рис. 3) – у 64% пациентов в исследовании M. Tristani-Firouzi, риск внезапной сердечной смерти при синдроме Андерсена был ниже, чем при синдроме удлиненного интервала *QT* и других наследственных каналопатиях [22]. Для выявления механизмов возникновения желудочковых аритмий при синдроме Андерсена авторы симулировали подавление функции Kir2.1 канала кардиомиоцитов желудочка сердца в эксперименте. Оказалось, что подавление функции Kir2.1 канала на фоне гипокалиемии приводило к удлинению конечной фазы потенциала действия сердечной мышцы, возникновению задержанных постдеполяризаций вследствие индукции Na^+/Ca^{2+}-обмена и развитию спонтанных аритмий. Авторы пришли к выводу, что субстрат возникновения желудочковых аритмий при синдроме Андерсена отличается от такового при других формах врожденного синдрома удлиненного интервала *QT* и более близок к аритмиям, возникающим вследствие Ca^{2+} перегрузки или дигиталисной интоксикации (таким, как двунаправленная и полиморфная желудочковая тахикардия). Таким образом, при синдроме Андерсена сочетаются клинические проявления врожденного синдрома удлиненного интервала *QT* и семейной (катехоламинергической) полиморфной желудочковой тахикардии (при последней, как правило, не наблюдается удлиненного интервала *QT*). Спектр нарушений ритма, встречающихся при синдроме Андерсена, представлен в таблице.

Высокая амплитуда зубцов *U* является специфической находкой при синдроме Андерсена и регистрируется преимущественно в передних грудных отведениях (см. рис. 3). Этот признак был выявлен у 76% пробандов и 47% носителей мутантных генов *KCNJ2* по данным M. Tristani-Firouzi [22]. Следует отметить, что в норме у здоровых людей зубец *U* можно зарегистрировать при редком сердечном ритме [18], тогда как у пробандов с синдромом Андерсена в исследовании M. Tristani-Firouzi средняя частота сердечных сокращений составляла 84±17 уд/мин (от 52 до 115 уд/мин) [22]. Известно, что при гипокалиемии амплитуда зубца *U* может быть также высокой, однако работ, сообщающих об уровне калия в сыворотке крови у пациентов с высокоамплитудными зубцами *U* нам найти не удалось, поэтому нельзя исключить роль гипокалиемии в генезе высокоамплитудных зубцов *U* при синдроме Андерсена. Авто-

Клинические проявления синдрома Андерсена у пробандов с мутантным геном *KCNJ2*

Мутация	Кластер	Пол	ЧСС	Длительность *QT*, мс	Нарушения ритма
D71V	4415	Ж	100	513	Не выявлено
Δ95–98 (Δ-делеция)	3328	Ж	83	475	Бигеминия, полиморфная ЖТ
S136F	6634	Ж	68	500	Бигеминия
G144S	3856	Ж	83	480	Двунаправленная ЖТ
P186L	7246	М	94	ПБПНПГ*	Полиморфная ЖТ
N216H	3442	Ж	65	470	Двунаправленная ЖТ, нефатальная остановка сердца
R218W	2401	Ж	100	560	Бигеминия, нефатальная остановка сердца, АВ-блокада I степени, мерцание, трепетание желудочков
R218W	2679	М	68	510	Бигеминия, полиморфная ЖТ
R218W	2681	Ж	75	488	Бигеминия, полиморфная ЖТ
R218W	7480	М	94	525	Бигеминия
R218W	6515	М	52	416	Бигеминия, полиморфная ЖТ
R218Q	6562	М	70	469	Не выявлено
G300V	3387	М	88	474	Двунаправленная ЖТ, частые желудочковые экстрасистолы
G300V	3677	Ж	100	480	Бигеминия, полиморфная ЖТ
V302M	2682	М	79	ПБПНПГ*	Бигеминия
E303K	2281	Ж	85	495	Частые желудочковые экстрасистолы
Δ314–315	5768	Ж	115	471	Мерцание, трепетание желудочков, мономорфная ЖТ

* Полная блокада правой ножки пучка Гиса препятствовала точному измерению интервала *QT*.

ры также оценивали взаимосвязь между степенью выраженности мутаций (тяжестью дисфункции Kir2.1 канала) и тяжестью клинических проявлений (удлинением QT_c, аритмиями, нейромышечными симптомами, дисморфогенезом) синдрома Андерсена. Оказалось, что клинический фенотип заболевания не коррелировал со степенью доминантно-негативной супрессии функции Kir2.1 канала.

G. Andelfinger и соавт. идентифицировали гетерозиготную миссенс-мутацию R67W гена *KCNJ2* у 41 кровного родственника, при это оказалось, что наследование желудочковых аритмий и периодического паралича мышц отличалось по половому признаку: так, желудочковые нарушения ритма доминировали у женщин (у 13 из 16, или 81%), а нейромышечные симптомы – у мужчин (у 10 из 25, или 40%) [2]. При этом желудочковые аритмии начинали появляться в возрасте после 10 лет, и они были менее частыми во время беременности (в то время как при других типах мутаций гена *KCNJ2* у женщин нарушения ритма были более частыми во время беременности) и после 55 лет (во время менопаузы). Примечательно, что в данной родословной не отмечалось удлинения интервала *QT*. В этой группе пациентов синкопальные состояния в анамнезе наблюдались у троих; одному пациенту, выжившему после внезапной сердечной смерти, был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор. У 8 пациентов мужского пола эпизоды мышечной слабости или параличи отмечались после физических нагрузок, у 2-х имела место гипокалиемия. Гипертелоризм наблюдался у 4-х индивидуумов, малая величина нижней челюсти – у 10, синдактилия пальцев кисти или стопы – у 9, клинодактилия – у 12. Признаки дисморфогенеза в одинаковой степени часто встречались у лиц мужского и женского пола. Хирургическому лечению по поводу сколиоза был подвергнут 1 пациент мужского пола, а по поводу незаращения неба – 1 пациентка женского пола. Весьма необычным оказалось выявление в исследуемой родословной односторонней дисплазии почки и клапанной патологии сердца – стеноза легочного клапана (диагностированного у одного пациента в возрасте 6 месяцев), двухстворчатого аортального клапана (у 3-х пациентов) и двухстворчатого аортального клапана с коарктацией аорты (у 1 пациента). Подобные отклонения были впервые выявлены у пациентов с синдромом Андерсена. Кроме того, было сообщение о смерти новорожденного с неустановленным пороком сердца. Атриовентрикулярная (АВ) блокада I степени наблюдалась у 4-х мужчин и у одной женщины в сочетании с блокадой левой ножки пучка Гиса. Ни у одного индивидуума не отмечалось одновременно всех проявлений, характерных для синдрома Андерсена. Плейотропность фенотипических проявлений при синдроме Андерсена внутри данной родословной (рис. 4) можно объяснить или специфическим воздействием мутации R67W, или вариацией экспрессии аллелей, или модифицирующим воздействием внешних факторов.

Описаний применяемого при синдроме Андерсена лечения существует немного [6, 16, 19]. В качестве примера приведем сообщение J. Junker и соавт. [8]: у пациентки 6 лет без отягощенного по наследственным и сердечно-сосудистым заболеваниям семейного анамнеза впервые начали возникать рецидивирующие эпизоды атоничных парезов. В возрасте 10 лет у нее был заподозрен постстрептококковый миокардит из-за высокого уровня креатинкиназы сыворотки крови (до 447 U/L) и асимптоматичных полиморфных желудочковых экстрасистол (ЖЭ), регистрируемых на ЭКГ. Из-за спонтанно купирующихся приступов мышечной слабости врачи не исключали вероятность их психогенного происхождения. В возрасте 15 лет у пациентки возник эпизод фибрилляции желудочков (ФЖ), была успешно проведена сердечно-легочная реанимация. При программируемой электрической стимуляции индуцировались устойчивые желудочковые тахикардии, QT_c составлял 0,45 с. Пациентке был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор (ИКД). Через год начали возникать ежедневные приступы ФЖ, требующие разрядов ИКД, и наблюдались эпизоды выраженной мышечной слабости (вплоть до паралича мышц). Из особенностей при физикальном обследовании привлекали внимание: широкое основание носа, клинодактилия, сколиоз и низкий рост. Атоничные мышечные параличи охватывали разные группы мышц верхних и нижних конечностей, возникали внезапно, длились несколько часов или дней и купировались самостоятельно. Уровни калия сыворотки крови и креатинкиназы были нормальными. Приступы слабости индуцировались гиперкалиемией или холодом, а физическая нагрузка сопровождалась уменьшением потенциала действия мышц. При биопсии мышц были выявлены тубулярные агрегаты и несколько вакуолей. Клинический диагноз спорадического варианта синдрома Андерсена был подтвержден после молекулярно-генетического исследования, выявившего гетерозиготную миссенс-мутацию *R218W* гена *KCNJ2* у девочки, но не у ее родителей. Соталол и антиаритмические препараты (ААП) I класса, включая флекаинид и пропафенон, оказались неэффективными. К терапии каптоприлом, надололом и дигитоксином был добавлен амиодарон в нагрузочной дозе 200 мг в день. Желудочковые нарушения ритма быстро исчезли, а приступы мышечной слабости продолжали рецидивировать. Через 2 месяца к вышеуказанной терапии был добавлен ацетазоламид (диамокс) в дозе 750 мг в день. В течение последующих 2-х лет у пациентки

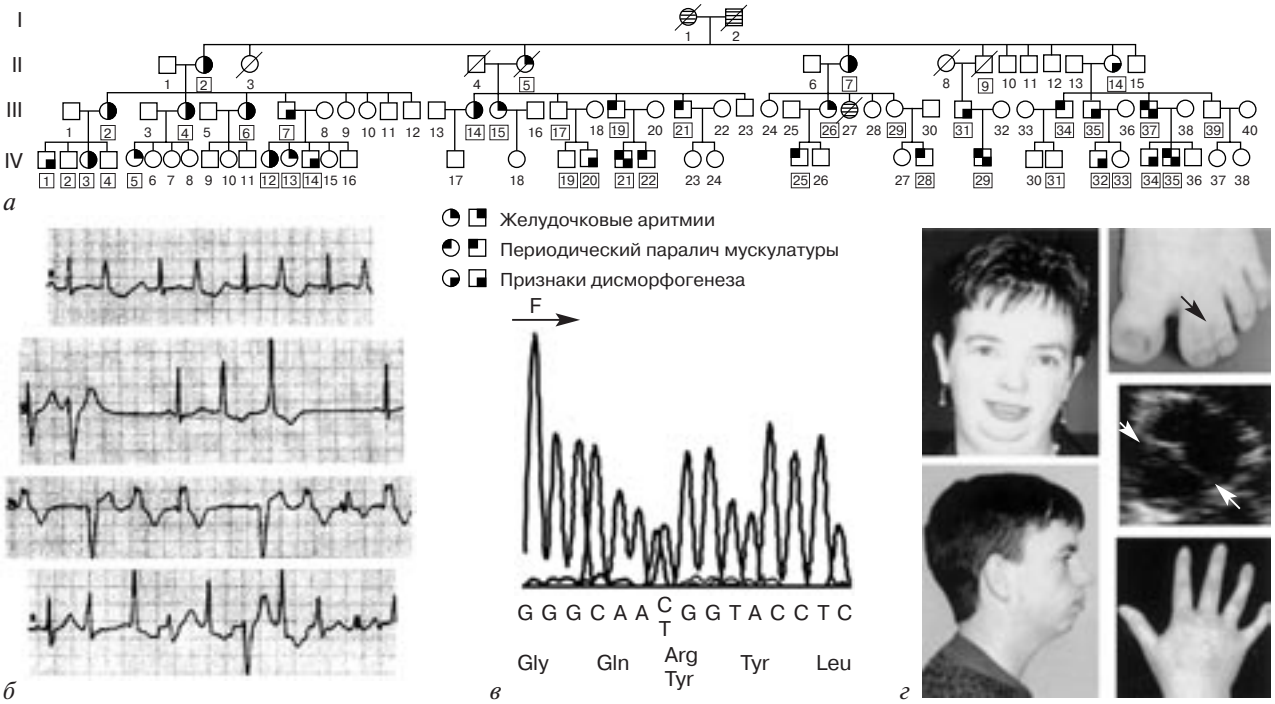


Рис. 4. Генотип и фенотипические проявления синдрома Андерсена.

а – генеалогическое дерево (квадратами обозначены лица мужского пола, кружочками – женского пола; зачеркнутые квадраты и кружочки – неизвестный статус; возникновение желудочковых аритмий, периодического паралича мышц и признаков дисморфогенеза обозначено маленькими темными квадратами; цифра в квадрате обозначает наличие мутации R67W); *б* – регистрируемые желудочковые нарушения ритма у 4-х пациентов женского пола; *в* – трансформация C→T (C199T), меняющая последовательность – аргинин на триптофан (R67W), обозначена направлением F; *г* – признаки дисморфогенеза (по часовой стрелке, снизу вверх и направо) – маленькая нижняя челюсть, гипертелоризм, синдактилия пальцев стопы (черная стрелка), двухстворчатый аортальный клапан (белая стрелка указывает на линию кооптации створок) и клинодактилия, наблюдаемая у 5 представителей разных семей.

отмечалось всего 8 коротких приступов умеренной мышечной слабости, а еще через 6 месяцев нейромышечная симптоматика полностью исчезла. Лечение проходило без возникновения каких-либо побочных эффектов. J. Junker и соавт. пришли к выводу, что выявление мутации *R218W* гена *KCNJ2* у девочки, отсутствующей у ее родителей, еще раз подтверждает тот факт, что мутации гена *KCNJ2* лежат в основе возникновения заболевания и что, возможно, *R218W* мутации являются наиболее частыми из всех при синдроме Андерсена. После безуспешного приема ААП I класса и бета-блокаторов терапия амиодароном и ацетазоламидом оказалась эффективной и привела к стойкому и длительному улучшению состояния больной. Тем не менее, другие исследователи [6, 16, 19] сообщают либо о безуспешности терапии амиодароном и ацетазоламидом у пациентов с синдромом Андерсена, либо о необходимости ее прекращения из-за развития побочных эффектов. С другой стороны, возможно, существует фармакогенетическое взаимодействие между мутацией типа *R218W* и терапевтическим ответом на амиодарон и ацетазоламид, что требует подтверждения на примере других пациентов. Поскольку амиодарон ингибирует I_{K1} ток [5], то логично предположить, что он ингибирует гипервозбудимость сердечной мышцы путем замедления функции натриевых и кальциевых каналов, а также бета-адренорецепторов, корректируя тем самым изменения, вызванные потерей функции Kir2.1 канала. Тем не менее, из-за вероятности развития выраженных побочных эффектов прием амиодарона может быть рекомендован пациентам с симптоматичными нарушениями ритма. Ацетазоламид, препарат, меняющий кислотность крови, может предотвращать приступы периодических параличей мускулатуры любого генеза за счет избирательного открытия мышечных $K_{Ca^{2+}}$ каналов [21], что, возможно, компенсирует дисфункцию I_{K1} тока и предотвращает падение мембранного потенциала мышц при синдроме Андерсена. Пациенты с гипокалиемическими формами мышечных парезов могут принимать калия хлорид, растворенный в несладком растворе (обычно симптомы исчезают в течение часа); они должны избегать пищи, богатой углеводами, и чрезмерных физических нагрузок. Пациенты с гиперкалиемическими формами мышечных параличей могут предотвратить эти приступы путем частых приемов пищи, богатой углеводами и с низким содержанием калия.

Таким образом, мы представили наиболее полноценный на сегодняшний день обзор о клинике, диагностике и лечении синдрома Андерсена, одной из уникальных патологий среди наследственных каналопатий благодаря необычной комбинации фенотипических проявлений со стороны кардиальной и скелетно-мышечной систем в сочетании с разно-

образными признаками дисморфогенеза, механизм возникновения которых до сих пор остается неясным. Аналогично открытиям новых вариантов таких генетически детерминированных заболеваний, как синдром удлиненного или укороченного интервала *QT,* дальнейшие исследования в области молекулярной генетики помогут выявить новые формы синдрома Андерсена, глубже изучить механизмы действия мутаций (мутации могут нарушать функции ионных каналов и трансмембранных белков на разных уровнях их взаимодействия) и объяснить необычные фенотипические проявления этого заболевания, а фармакогенетические исследования помогут разработать новые методы лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Andersen E. D., Krasilnikoff P. A., Overad H.* Intermittent muscular weakness, extrasystoles and multiple developmental abnormalities: A new syndrome? // Acta Pediatr. Scand. – 1971. – Vol. 60. – P. 559–564.
2. *Andelfinger G., Tapper A. R., Welch R. C.* et al. KCNJ2 mutation results in Andersen syndrome with sex-specific cardiac and skeletal muscle phenotypes // Amer. J. Hum. Genet. – 2002. – Vol. 71. – P. 663–668.
3. *Baker N., Iannaccone S. T., Burns D., Scott W.* Andersen's syndrome: Episodic weakness and familial ventricular dysrhythmia // J. Child. Neurol. – 1996. – Vol. 11. – P. 152 (Abstr.).
4. *Bendahhou S., Donaldson M. R., Plaster N. M.* et al. Defective potassium channel Kir2.1 trafficking underlies Andersen–Tawil syndrome // J. Biol. Chemistry. – 2003. – Vol. 278, № 51. – P. 51779–51785.
5. *Bosch R. F., Li G. R., Gaspo R., Nattel S.* Electrophysiological effects of chronic amiodarone therapy and hypothyroidism, alone and in combination, on guinea pig ventricular myocytes // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1999. – Vol. 289. – P. 156–165.
6. *Canun S., Perez N., Beirana L. G.* Andersen syndrome autosomal dominant in three generations // Amer. J. Med. Genet. – 1999. – Vol. 85. – P. 147–156.
7. *Jen J., Ptacek L. J.* Channelopathies // Metabolic and molecular bases of inherited disease / C. R. Scriver, A. L. Beaudet, W. S. Sly, D. Valle (eds). – N.Y.: McGraw-Hill, 2001.– P. 5223–5238.
8. *Junker J., Haverkamp W., Schulze-Bahr E.* et al. Amiodarone and acetazolamide for the treatment of genetically confirmed severe Andersen syndrome // Neurology. – 2002. – Vol. 59, № 3. – P. 466.
9. *Lange P. S., Er F., Gassanov N., Hoppe U. C.* Andersen mutations of KCNJ2 suppress the native inward rectifier current IK1 in a dominant-negative fashion // Cardiovasc. Res. – 2003. – Vol. 59, № 2. – P. 321–327.
10. *Kimbrough J.* et al. Clinical implications for affected parents and siblings of probands with long-QT syndrome // Circulation. – 2001. – Vol. 104. – P. 557–562.
11. *Klein R., Genelin R., Marks J. F.* Periodic paralysis with cardiac arrhythmia // J. Pediatr. – 1965. – Vol. 62. – P. 371–385.
12. *Keating M. T., Sanguinetti M. C.* Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrhythmias // Cell. – 2001. – Vol. 104. – P. 569–580.
13. *Levitt L. P., Rose L. I., Dawson D. M.* Hypokalemic periodic paralysis with arrhythmia // N. Engl. J. Med. – 1972. – Vol. 286. – P. 253–254.
14. *Plaster N. M.* et al. Mutations in Kir2.1 cause the developmental and episodic electrical phenotypes of Andersen's syndrome // Cell. – 2001. – Vol. 105. – P. 511–519.
15. *Pouget J., Philip N., Faugere G., Pellissier J. F.* Andersen syndrome: A particular form of paralysis with cardiac dysrhythmia // Rev. Neurol. (Paris). – 2004. – Vol. 160, № 5 (Pt. 2). – S. 38–42 (French).
16. *Sansone V.* et al. Andersen's syndrome: A distinct periodic paralysis // Ann. Neurol. – 1997. – Vol. 42. – P. 305–312.
17. *Schulze-Bahr E.* Short QT syndrome or Andersen syndrome: Yin and yang of Kir2.1 channel dysfunction // Circ. Res. – 2005. – Vol. 96. – P. 703–704.
18. *Surawicz B.* U wave: Facts, hypotheses, misconceptions, and mis-nomers // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 1998. – Vol. 9. – P. 1117–1128.
19. *Tawil R.* et al. Andersen's syndrome: Potassium-sensitive periodic paralysis, ventricular ectopy, and dysmorphic features // Ann. Neurol. – 1994. – Vol. 35. – P. 326–330.
20. *Tawil R.* et al. Randomized trials of dichlorphenamide in the periodic paralyses. Working Group on Periodic Paralysis // Ibid. – 2000. – Vol. 47. – P. 46–53.
21. *Tricarico D., Barbieri M., Conte Camerino D.* Acetazolamide opens the muscular $K_{Ca^{2+}}$ channel: A novel mechanism of action that may explain the therapeutic effect of the drug in hypokalemic periodic paralysis // Ibid. – 2000. – Vol. 48. – P. 304–312.
22. *Tristani-Firouzi M., Jensen J. L., Donaldson M. R.* et al. Functional and clinical characterization of KCNJ2 mutations associated with LQT7 (Andersen syndrome) // J. Clin. Invest. – 2002. – Vol. 110, № 3. – P. 381–388.

УДК 616.124.3:616.127]-07-08

ДИАГНОСТИКА, ТЕЧЕНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНОЙ АРИТМОГЕННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ/ДИСПЛАЗИИ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Л. А. Бокерия, В. А. Базаев, А. Х. Меликулов, У. Т. Кабаев, О. Л. Бокерия, Р. В. Висков, А. Г. Филатов, А. Н. Грицай, В. В. Чумаков

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (дир. – академик РАМН Л. А. Бокерия) РАМН, Москва

Аритмогенная дисплазия правого желудочка, или аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия/дисплазия – патология неясной этиологии, часто наследственная, характеризующаяся жировой или фиброзно-жировой инфильтрацией миокарда преимущественно ПЖ, сопровождающаяся желудочковыми нарушениями ритма различной степени тяжести, включая фибрилляцию желудочков [13, 15].

Впервые термин «аритмогенная дисплазия правого желудочка» (АДПЖ) был предложен в 1977 г. G. Fontaine и соавт., которые выявили желудочковую тахикардию (ЖТ) с морфологией блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ), резистентную к антиаритмической терапии, у 6 пациентов без видимой кардиальной патологии [22]. Во время хирургического вмешательства у трех пациентов было найдено значительное количество жировой ткани в свободной стенке ПЖ. Позже была выявлена связь АДПЖ с внезапной смертью (ВС) в молодом возрасте у лиц, не имеющих признаков коронарной болезни [5, 54]. По классификации сердечно-сосудистых заболеваний АДПЖ была отнесена к кардиомиопатиям на основании рекомендаций Всемирной Организации Здравоохранения [47].

СТАТИСТИКА

АДПЖ может быть диагностирована в любом возрасте у лиц обоего пола, распространенность ее мало изучена в связи с тем, что дебют заболевания часто протекает бессимптомно, вследствие чего официальной статистики по распространенности АДПЖ в мире не существует. Чаще она встречается у молодых пациентов мужского пола, и соотношение мужчин и женщин составляет 2,7/1,0. Обычно диагностируется в возрасте между 20 и 50 годами, в среднем в 33 года. Только у 10% пациентов диагноз устанавливается до 20 лет (возможно, в связи с длительным латентным течением заболевания). По данным G. Thiene и соавт. [5] гистологические признаки АДПЖ были выявлены у 20% из 60 пациентов, умерших внезапной смертью в возрасте до 35 лет. D. Corrado и соавт. причиной ВС у 26% пациентов, умерших в возрасте до 20 лет, считают АДПЖ [14]. Ежегодно 1% больных с АДПЖ умирают внезапно на фоне лечения антиаритмическими препаратами [19].

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

На сегодняшний день этиология АДПЖ неизвестна. Суждение о патогенезе заболевания сводится к следующим предположениям.

- Наследственная теория. Наследственная этиология подтверждается в 30% случаев АДПЖ [26]. За исключением нескольких семей, при АДПЖ наследование осуществляется по аутосомно-доминантному типу [49].
- Дисонтогенетическая теория в большей степени является исторической [9, 47]. Она предполагала, что АДПЖ является формой «пергаментного правого желудочка» или аномалии Уля.
- Дегенеративная теория [8]. В основе ее лежит положение о гибели кардиомиоцитов вследствие метаболического или ультраструктурного наследственного дефекта. Возможный дефект был картирован на 14 хромосоме (14q23–q24) [46]. Эта область кодирует ген, ответственный за α-актин, который структурно гомологичен с концевым доменом дистрофина. Эта находка подтверждала теорию о генетически детерминированной атрофии, сходной с таковой при амиотрофии Дюшена или мышечной дистрофии Беккера. Некоторые авторы предлагали определять АДПЖ как «миокардиальную дистрофию» [8]. В дальнейшем был описан случай АДПЖ в шведской семье с вовлечением скелетных мышц со сцеплением с 10 хромосомой (10q22.3) [41].
- Инфекционная, или воспалительная теория полагает, что в основе АДПЖ лежит миокардит [5, 27]. Воспалительная инфильтрация является частой гистологической находкой при АДПЖ.
- Апоптотическая теория – подтверждена выявлением апоптоза и высокого уровня протеаз, необходимых для апоптоза, в миокарде ПЖ у 6 из 8 пациентов с АДПЖ по сравнению с контрольными образцами без патологии сердца [35, 57].
- Теория трансдифференцировки кардиомиоцитов – основана на гипотезе возможности перерождения миокардиальных клеток из мышечных в жировые и обнаружении клеток, экспрессирующих десмин, как промежуточных между мышечными и жировыми клетками [51].

Велась полемика по поводу возможной ассоциации синдрома Бругада и АДПЖ. Некоторые исследователи полагали, что это разные формы одного заболевания [43]. Однако ни электрокардиография (ЭКГ), ни магнитно-резонансная томография (МРТ) этого не подтвердили, и ангиографические находки при АДПЖ не встречаются при синдроме Бругада. В последние годы генетические исследования показали, что за эти два заболевания ответственны разные гены [11]. На основании семейного анамнеза и проведения ДНК-диагностики возможна верификация диагноза [48].

В настоящее время описаны аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный типы наследования заболевания. При аутосомно-рецессивном типе наследования АДПЖ сочетается с пальмаплантарной кератодермией и изменениями волос («шерстяные волосы»). Данная форма заболевания носит название «болезнь Naxos». Были описаны 18 случаев этой болезни среди лиц, проживающих на греческом острове Naxos [19, 20].

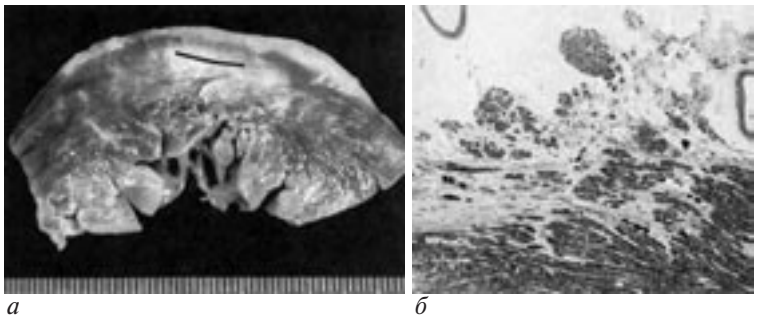
ГИСТОПАТОЛОГИЯ

При аутопсии у больных с АДПЖ определяются следующие изменения [4]:

- Макроскопически у больных с АДПЖ выявляли локальную или генерализованную дилатацию ПЖ с истончением миокарда в области выводного тракта ПЖ, верхушки и приточного

отдела. Эти три области формируют «треугольник дисплазии» [37].

- При микроскопическом исследовании выделяют два варианта АДПЖ. Первый вариант – липоматозный, с первичной дилатацией приточного отдела или общей дилатацией ПЖ. Второй вариант – фибролипоматозный, при котором наблюдаются аневризмы стенки ПЖ в области нижнезадней створки трикуспидального клапана (ТК), верхушки и/или приточного отдела [10].



а *б*

Рис. 2. Фиброзно-жировой вариант АДПЖ с вовлечением латеральной стенки ЛЖ.
а – макропрепарат; б – микрофотография.

Однако небольшая часть жировой ткани в эпикардиальном слое и в миокарде ПЖ присутствует и в норме. При исследовании 140 аутопсийных образцов с отсутствием структурных заболеваний сердца в 50% случаев жировая ткань присутствовала в миокарде ПЖ, и ее содержание увеличивалось с возрастом. Вследствие этого гистологический диагноз АДПЖ может быть затруднен в пограничных случаях. С целью предотвращения гипердиагностики АДПЖ были предложены гистологические критерии, к которым было отнесено наличие более 3% фиброзной ткани и более 40% жировой ткани в миокарде ПЖ [25]. Чувствительность этой методики составляет 67%, специфичность 92% [6]. Однако вышеуказанные исследования не определяли количество фиброзной и жировой ткани в сердцах больных с АДПЖ [12].

A. Burke и соавт. [12] попытались оценить количество жировой (7 сердец) и фиброзно-жировой (25 сердец) ткани у пациентов с АДПЖ. Для более точного разделения указанных вариантов была набрана контрольная группа с нормальными сердцами (18 сердец). В ходе проведенного сравнительного анализа авторы обнаружили, что при фиброзно-жировом варианте течения АДПЖ имеется замещение клеток миокарда атрофированными миоцитами и фиброзной тканью, которое могло быть в любой области ПЖ. Интрамиокардиальная жировая инфильтрация была более выражена по сравнению с сердцами контрольной группы в выводном отделе правого желудочка (ВОПЖ) и верхушке. В передневерхушечной области ПЖ не было обнаружено достоверно значимых различий по сравнению с контрольной группой (в среднем 15%). Не было обнаружено различий также в количестве жировой ткани под эпикардом, за исключением выводного тракта правого желудочка (ВТПЖ).

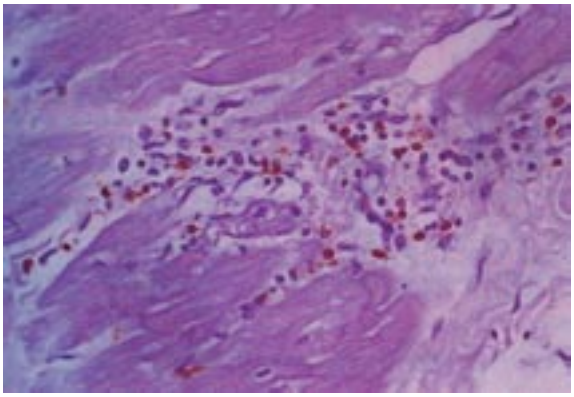


Рис. 1. Фиброзно-жировой вариант АДПЖ с лимфоцитарным инфильтратом.

Гистологический анализ при АДПЖ в большинстве случаев обнаруживает признаки перенесенного миокардита, так как присоединение воспалительного процесса переводит чисто жировой вариант АДПЖ в фиброзно-жировой (рис. 1). Рецидив миокардита повышает риск возникновения ЖА [52].

Известно, что пациенты со структурным поражением сердца более склонны к миокардиту, чем здоровые люди. Анализ случаев внезапной смерти у спортсменов, у которых были обнаружены признаки миокардита, подтверждает эту гипотезу [56]. Однако остается не ясным, является ли воспаление первичным фактором или реакцией на спонтанную гибель клеток [29].

Данные, основанные на материалах аутопсии, свидетельствуют о том, что частота включения левого желудочка в процесс (76% в исследованной группе) увеличивается с возрастом, и оно связано с клинически значимыми аритмиями, более существенной кардиомегалией, воспалительными инфильтратами и сердечной недостаточностью (рис. 2) [16].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

По клинической картине выделяют 4 типичные формы течения этого заболевания [38]:

– скрытая форма, при которой внезапная сердечная смерть (ВСС) вследствие фибрилляции желудочков является первым проявлением заболевания;

– аритмическая форма, характеризующаяся наличием документированных симптоматичных желудочковых тахиаритмий (желудочковой экстрасистолии и желудочковой тахикардии) с конфигурацией комплекса *QRS* по типу блокады левой ножки пучка Гиса;

– «paicisymptomatic form» – форма с симптомами средней степени тяжести, такими, как приступы сердцебиения, боль в области сердца;

– форма, проявляющаяся сердечной недостаточностью (СН), преимущественно правожелудочковой, с наличием или отсутствием нарушений ритма сердца.

Клинически АДПЖ обычно проявляется желудочковыми нарушениями ритма сердца: экстрасистолией различных градаций, короткими «пробежками» желудочковой тахикардии, а в ряде случаев и пароксизмами желудочковой тахикардии. Желудочковая тахикардия у пациентов с АДПЖ обычно имеет ЭКГ-морфологию блокады левой ножки пучка Гиса, что указывает на происхождение аритмии из миокарда ПЖ. Нередко регистрируется несколько морфологий ЖТ, так как при данном заболевании могут формироваться множественные аритмогенные очаги. Больные с АДПЖ и их родственники часто имеют в анамнезе указания на синкопальные состояния неуточненной этиологии. Обмороки как проявление тяжелых аритмических событий могут возникать задолго до развития характерных клинико-инструментальных признаков АДПЖ. В последующем в этих случаях наблюдаются прогрессирующие изменения ЭКГ и параметров ЭхоКГ, свойственные данному заболеванию [14, 32]. К тому же в дальнейшем у больных может развиться бивентрикулярная недостаточность кровообращения, что вызывает серьезные трудности при дифференциальной диагностике АДПЖ с дилатационной кардиомиопатией [3, 28].

Следует отметить, что существует немало случаев бессимптомного течения заболевания, когда первым и, возможно, единственным его проявлением бывает внезапная смерть [5]. По данным американских авторов, АДПЖ посмертно диагностируется примерно в 5% случаев внезапной смерти среди лиц моложе 65 лет [45] и в 3–4% случаев смерти молодых спортсменов во время соревнований или тренировок [39]. У значительной части больных АДПЖ остается нераспознанной, несмотря на имеющиеся клинические и инструментальные признаки. Заболевание может прогрессировать и приводить со временем к вовлечению в патологический процесс миокарда ЛЖ. В клинической картине у таких больных доминируют признаки недостаточности кровообращения наряду с желудочковыми аритмиями.

Островки фиброзно-жировой ткани, обнаруживаемые при АДПЖ, формируют аритмогенный субстрат, несущий в себе электрофизиологические условия для развития повторного входа волны возбуждения (reentry), лежащего в основе злокачественных желудочковых тахиаритмий (ЖТ).

ДИАГНОСТИКА

Прижизненная диагностика АДПЖ удается не более чем у 15–20% пациентов, в связи с чем W. J. McKenna и соавт. (1994) предложили диагностические критерии АДПЖ, среди которых выделяют большие и малые [40]. Согласно рекомендациям экспертов диагноз АДПЖ должен основываться на наличии малых и больших критериев, объединяющих генетические, электрокардиографические, аритмические, морфофункциональные и гистопатологические признаки (см. таблицу).

Для диагностики АДПЖ достаточно наличия двух больших критериев, либо одного большого и

Критерии диагностики АДПЖ (McKenna W. J. и соавт., 1994)

I. Глобальная и/или региональная дисфункция и структурные изменения	Большие критерии	Значительная дилатация и снижение ФВ ПЖ при отсутствии или только незначительном ухудшении ЛЖ Локальные аневризмы ПЖ (акинетичные или дискинетичные зоны с диастолическим выбуханием) Значительная сегментарная дилатация ПЖ
	Малые критерии	Умеренная общая дилатация ПЖ и/или снижение ФВ при нормальном ЛЖ. Умеренная сегментарная дилатация ПЖ Региональная гипокинезия ПЖ
II. Характеристика ткани стенок	Большие критерии	Замещение соединительной и жировой тканью миокарда
III. Аномалии реполяризации / деполяризации	Большие критерии	Волны эпсилон или локальное увеличение длительности комплекса *QRS* в правых грудных отведениях (V_1–V_3)
	Малые критерии	Инверсия *T*-волны в правых V_2 и V_3 грудных отведениях, у пациентов старше 12 лет при отсутствии блокады ПНПГ Поздние потенциалы желудочков
IV. Аритмии	Малые критерии	ЖТ с постоянной или транзиторной блокадой ЛНПГ по данным ЭКГ, суточного мониторирования и пробы с нагрузкой Частая ЖЭ (>1000/сут)
V. Семейный анамнез	Большие критерии	Наследственный характер патологии, подтвержденный данными аутопсии или при операции
	Малые критерии	Внезапная смерть родственников моложе 35 лет с предполагаемой АДПЖ Данные семейного анамнеза (клинический диагноз, основанный на настоящих критериях)

двух малых, либо четырех малых критериев. Информативность и диагностическая значимость предложенных критериев требует проверки в условиях длительного проспективного наблюдения за большим числом больных.

Необходимость создания общепринятых критериев была продиктована трудностями в диагностике АДПЖ: невысокой специфичностью при этой патологии ЭКГ-изменений, полиэтиологичностью желудочковых тахикардий, протекающих с ЭКГ-картиной блокады левой ножки пучка Гиса, методическими сложностями инструментальной оценки структуры и функции ПЖ и интерпретации данных эндомиокардиальной биопсии. Для диагностики АДПЖ также важное значение имеют электрокардиография, эхокардиография, радиоизотопная ангиография, магнитно-резонансная томография.

Электрокардиография

Большую диагностическую ценность имеет обычная 12-канальная ЭКГ, которая позволяет заподозрить наличие заболевания. Уширение комплекса *QRS* более 110 мс в отведениях ЭКГ с V_1 по V_3 является большим критерием и приобретает особую значимость, если дисперсия продолжительности комплексов *QRS* превышает 50 мс при наличии блокады правой ножки пучка Гиса [23].

Отношение длительности комплекса *QRS* в отведении V_2 к *QRS* в V_4, а также отношение суммы величины *QRS* в отведениях V_1 и V_3 к сумме *QRS* в отведениях V_4 и V_6 имеет большую диагностическую ценность, чем регистрация в отведении V_1 *QRS,* более или равного 110 мс [1].

В 50% случаев отмечаются отклонение электрической оси сердца вправо и различные степени блокады в системе правой ножки пучка Гиса. Однако блокада правой ножки пучка Гиса самостоятельно не может использоваться как диагностический критерий ввиду того, что нередко встречается и у здоровых людей, и при других видах патологии. По этой причине блокада правой ножки пучка Гиса не включена в перечень диагностических критериев (см. табл.).

Инверсия *T*-зубца в правых грудных отведениях – один из наиболее частых ЭКГ-симптомов АДПЖ, обнаруживается у 70–75% пациентов, перенесших хотя бы один пароксизм ЖТ. Прогрессирование патологии находит свое отражение в динамике ЭКГ-параметров (рис. 3) [32]. Инверсия зубцов *T* во всех прекордиальных отведениях коррелирует с вовлечением в патологический процесс ЛЖ [21] и при наличии ЖТ указывает на высокий риск ее рецидивирования.

В правых грудных отведениях в 30% случаев на сегменте *QT* регистрируются эпсилон-волны. Это низкоамплитудные электрические потенциалы, которые регистрируются в виде зазубрины в конце

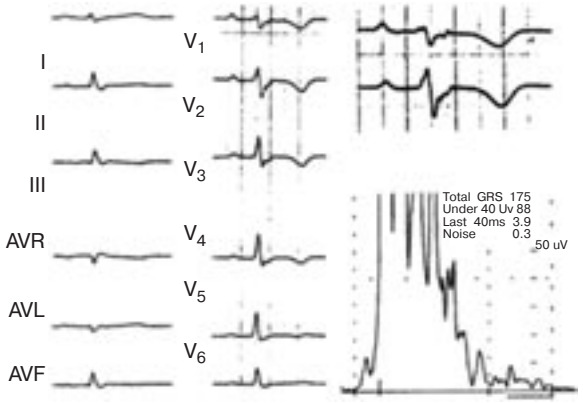


Рис. 3. ЭКГ пациента с АДПЖ, АВ-блокада I степени: длительность *QRS* в отведении V_1 равна 173 мс, эпсилон-волна на сегменте *QT,* инверсия *T*-зубца в правых грудных отведениях. В правой верхней части рисунка представлена ЭКГ отведения V_1–V_2, где более отчетливо регистрируется эпсилон-волна, в нижней части ЭКГ ВР с поздними потенциалами.

QRS-комплекса и в начале сегмента *ST* (см. рис. 3). Они высокоспецифичны для АДПЖ и являются отражением задержанной деполяризации миокарда ПЖ [36].

ЭКГ высокого разрешения

При проведении ЭКГ высокого разрешения (ВР) поздние потенциалы желудочков (ППЖ) выявляются у 50–80% больных с АДПЖ и документированной пароксизмальной ЖТ [33] и отражают задержанную деполяризацию миокарда. Как и другие изменения ЭКГ при АДПЖ, изменения на ЭКГ ВР более выражены в правых прекордиальных отведениях, чем в левых [36]. ППЖ могут не обнаруживаться при локальном поражении небольшого сегмента миокарда ПЖ, однако у таких пациентов не исключен риск развития жизнеугрожающих аритмий. Изменения сигнал-усредненной ЭКГ наиболее часто обнаруживаются у пациентов с более выраженными фиброзными изменениями миокарда и снижением глобальной сократимости ПЖ. ППЖ являются предикторами возникновения устойчивой ЖТ у больных с АДПЖ и документированными неустойчивыми пароксизмами ЖТ [53].

Частота выявления поздних потенциалов желудочков коррелирует с длительностью и тяжестью аритмического анамнеза. Вероятность их регистрации выше при устойчивых, чем при нестабильных ЖТ. В настоящее время регистрация поздних потенциалов желудочков является диагностическим критерием АДПЖ, но, к сожалению, он обладает низкой чувствительностью и специфичностью [17]. При оценке вариабельности сердечного ритма у подавляющего большинства больных отмечается значительное снижение параметров временного анализа и преобладание низкочастотных составляющих спектрального анализа. Это свидетельствует о

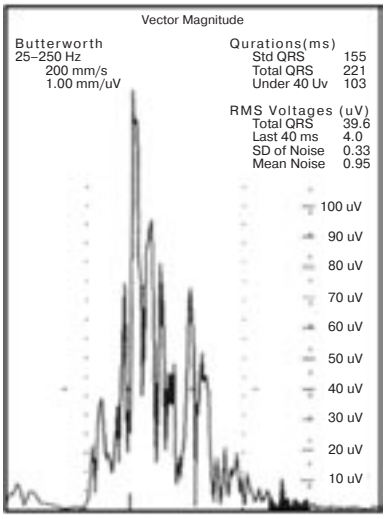


Рис. 4. ЭКГ ВР у пациента с АДПЖ. Регистрируются поздние потенциалы желудочков (*QRS* более 221 мс) со значительным увеличением амплитуды конечной части *QRS*-комплекса.

гиперсимпатикотонии и наряду с положительными данными пробы с физической нагрузкой может служить косвенным показанием к назначению антиаритмических препаратов, обладающих β-адреноблокирующей активностью, с целью предупреждения пароксизмов ЖТ, которые в большинстве случаев являются катехоламинзависимыми (рис. 4).

Эхокардиография

Эхокардиография применяется для оценки функции и размеров ПЖ и ЛЖ. Наиболее характерными изменениями при АДПЖ являются гипокинез и дилатация ПЖ, при этом спектр данных, полученных с помощью ЭхоКГ, может колебаться от нормального ПЖ до признаков тяжелого поражения со значительной дилатацией и нарушениями сократительной способности ПЖ. Убедительными ЭхоКГ-критериями считаются значительная дилатация ПЖ, локальные аневризмы и области дискинеза с диастолическим выбуханием, которые чаще определяются в нижнебазальном сегменте ПЖ [2, 21]. Нарушения структуры и функции миокарда ПЖ должны оцениваться в нескольких областях, включая приточный отдел, тело и выносящий тракт, так как поражение, особенно на начальном этапе, носит очаговый характер [18].

Другими важными параметрами ЭхоКГ являются конечный систолический и конечный диастолический размеры ПЖ, а также соотношение конечных диастолических размеров ПЖ и ЛЖ. Соотношение более 0,5 обладает чувствительностью 86%, специфичностью 93% и предсказующей ценностью 86% для диагностики АДПЖ [31, 34]. Негативная предсказующая ценность, равная 93%, делает данный параметр исключительно важным. Более «тонкие» признаки, выявляемые при ЭхоКГ, включают изменения полости ПЖ, такие, как усиление интенсивности отражения модераторного пучка и рельефная трабекулярность в области верхушки ПЖ [21]. Однако в случае локализованных участков жирового и/или фиброзно-жирового перерождения крайне сложно идентифицировать указанную аномалию.

Рентгеноконтрастная вентрикулография

Рентгеноконтрастная вентрикулография попрежнему рассматривается многими авторами как метод выбора для оценки структуры и функции ПЖ [21, 36]. Рентгеноконтрастная вентрикулография позволяет выявить такие изменения ПЖ, характерные для АДПЖ, как инфундибулярные аневризмы, утолщение трабекул более 4 мм, выступающий модераторный тяж, аневризмы верхушки, множественные мешковидные выбухания в области нижней стенки, в субтрикуспидальной области ПЖ. В более тяжелых случаях выявляются пролапс и недостаточность трикуспидального клапана (рис. 5).

Сочетание выбухания передней стенки ПЖ, субтрикуспидальной области и гипертрофии трабекул характеризуется 96% специфичностью и 87,5% чувствительностью в отношении диагноза АДПЖ [16, 20, 36, 40].

Компьютерная и магнитно-резонансная томография

Компьютерная томография (КТ) и МРТ – два наиболее современных метода, позволяющих визуализировать патологические изменения миокарда, свойственные АДПЖ. Характерными находками при электронно-лучевой КТ являются избыток эпикардиальной жировой ткани, выступающие трабекулы, фестончатый вид свободной стенки ПЖ и интрамиокардиальные жировые отложения [50].

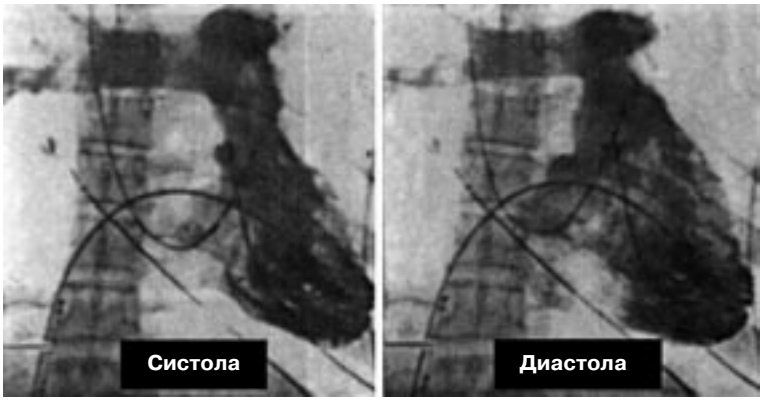


Рис. 5. Вентрикулография при АДПЖ: расширение ВТПЖ, аневризматическое выбухание в области верхушки ПЖ и ВТПЖ.

МРТ позволяет хорошо различать жировую ткань и миокард. Однако присутствие в норме эпикардиального и перикардиального жира создает трудности в идентификации интрамиокардиальной жировой ткани [15]. МРТ в кинорежиме обеспечивает хорошую контрастность между током крови и миокардом стенки ПЖ, что позволяет получить достоверную информацию о размерах полости ПЖ, подвижности его стенок, наличии локальных аневризм и сегментарной дилатации, а также оценить состояние сократительной функции миокарда ПЖ [42]. В настоящее время считается, что методика может заменить ангиографию и, возможно, биопсию в диагностике этой патологии при условии возможности расчета процентного содержания жировой и фиброзной ткани в миокарде [20].

Сцинтиграфия миокарда

Использование радиоизотопной сцинтиграфии миокарда у пациентов с АДПЖ выявляет нарушение контрактильности миокарда.

Гистологический анализ

Эндомиокардиальная биопсия обычно проводится в области соединения перегородки и передней стенки правого желудочка. Критериями диагностики является доля фиброзной и жировой ткани в биоптате. При АДПЖ жировая составляющая превышает 3,21%, а фиброзная ткань – 40,38%. Чувствительность этой методики составляет 67%, специфичность – 92% [7].

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С АДПЖ

Лечение больных с аритмогенной дисплазией ПЖ является сложной клинической проблемой. Первой попыткой воздействия на субстрат тахикардии была вентрикулотомия в зоне наиболее ранней эпикардиальной активации, выполненная G. Guiraudon и соавт. в 1982 г. В последующем эта группа авторов предложила операцию полной изоляции свободной стенки ПЖ, которая не нашла широкого распространения в связи с частым развитием правожелудочковой недостаточности в послеоперационном периоде. Модификация методики с частичной изоляцией свободной стенки правого желудочка также не вошла в широкую практику из-за частых рецидивов аритмии [30]. Описаны отдельные случаи длительного эффекта изоляции ПЖ при незначительном снижении его функции на фоне двухкамерной стимуляции [44]. Одним из вариантов хирургического лечения АДПЖ можно считать трансплантацию сердца.

В настоящее время для лечения пациентов с диагнозом АДПЖ используют антиаритмические препараты, катетерную радиочастотную аблацию, имплантацию кардиовертеров-дефибрилляторов.

Антиаритмическая терапия

Опыт медикаментозного лечения желудочковых нарушений ритма сердца у больных с АДПЖ относительно невелик и ограничивается результатами ряда небольших исследований, которые не формируют достаточной доказательной базы. Больным с умеренно выраженными изменениями ПЖ и отсутствием каких-либо жалоб рекомендуется профилактическое назначение β-адреноблокаторов. Использование препаратов этой группы позволяет снизить степень адренергических влияний на сердце, возникающих при физических и эмоциональных нагрузках, и тем самым снизить риск развития аритмических событий. В случаях выявления частой желудочковой экстрасистолии высоких градаций, эпизодов желудочковой тахикардии рекомендуется помимо β-адреноблокаторов назначение антиаритмических препаратов. Показано, что наиболее эффективным средством медикаментозной профилактики пароксизмов ЖТ у этих пациентов является соталол, объединяющий в себе действие неселективного β-блокатора и антиаритмика III класса [56].

Амиодарон, демонстрирующий эффекты антиаритмического препарата III класса, симпатолитика (α- и β-блокатора), блокатора кальциевых каналов (IV класс), имеющий репутацию «препарата № 1», когда речь идет о первичной и вторичной профилактике внезапной смерти у постинфарктных больных и пациентов с недостаточностью кровообращения, по-видимому, также должен занимать место в первом ряду средств лечения больных с АДПЖ. Однако сегодня нет данных специально проведенных исследований, которые подтвердили бы это положение. Использование препаратов I, особенно IC класса, в лечении пациентов с АДПЖ нецелесообразно ввиду низкой эффективности и высокого риска аритмогенного действия, как и при других видах патологии, протекающих с дилатацией полостей сердца и снижением сократимости миокарда.

Даже при правильно поставленном диагнозе возможности консервативной терапии невелики: эффективность антиаритмических препаратов (ААП) составляет 40–50% на ранних стадиях заболевания; причем монотерапия, как правило, оказывается недостаточной и требуется сочетание 2–3 ААП, что увеличивает частоту возникновения побочных, в том числе проаритмогенных, эффектов.

Катетерная радиочастотная аблация

Метод катетерной радиочастотной аблации (РЧА) может быть использован у больных с ЖТ, воспроизводимой с помощью электростимуляции при проведении внутрисердечного электрофизиологического исследования. Применение радиочастотного воздействия на миокард направлено на разруше-

ние аритмогенной зоны тахикардии. Метод может рассматриваться как альтернатива фармакотерапии при отсутствии эффекта от применения антиаритмических препаратов или их непереносимости у больных с частыми рецидивами тахикардии. Непосредственный эффект выполнения этой процедуры составляет, по данным разных авторов, от 60 до 90% [14]. Вместе с тем отмечается и высокая частота (до 60%) отсроченных рецидивов ЖТ, что требует проведения повторных процедур. G. Fontaine и соавт. [24] сообщают об эффективности процедуры РЧА в 32, 45 и 66% случаев после первого, второго и третьего вмешательства соответственно у 50 больных. Прогрессирование патологического процесса приводит к возникновению новых аритмогенных зон, что и является причиной больших различий между непосредственными и отдаленными результатами РЧА. Данные о влиянии этого метода лечения на прогноз жизни пациентов с АДПЖ отсутствуют.

Имплантация кардиовертера-дефибриллятора

Рандомизированных исследований по применению этого метода лечения у пациентов с АДПЖ не проводилось. В настоящее время известны результаты только одного крупного многоцентрового исследования по применению имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) с целью первичной и вторичной профилактики внезапной смерти у больных с АДПЖ (DARVIN STUDY) [46]. В исследование включены 132 больных в 22 центрах Северной Италии и в 1 центре США. У 78% больных ранее уже регистрировались эпизоды ЖТ и внезапной смерти (группа вторичной профилактики), а у 22% имелись только факторы риска возникновения ЖТ (группа первичной профилактики). Срок наблюдения после имплантации ИКД составил в среднем 39 месяцев. Частота развития ЖТ была сходна в обеих группах: 7 и 7,4% в год соответственно.

Почти у 50% больных, вошедших в исследование, за время наблюдения хотя бы однажды регистрировалось включение ИКД в ответ на ЖТ или фибрилляцию желудочков. Независимыми факторами развития ЖТ явились: молодой возраст, анамнез уже пережитых эпизодов внезапной смерти, нарушения гемодинамики во время пароксизма ЖТ, а также результаты клинико-инструментального обследования, свидетельствующие о вовлечении в патологический процесс миокарда ЛЖ. Необходимо отметить повышенный риск осложнений, связанных с имплантацией ИКД, у данной категории больных. Прежде всего, это более высокая вероятность перфорации измененного миокарда ПЖ трансвенозными электродами во время операции. К тому же структурно и электрически измененный миокард генерирует низкоамплитудные электрические сигналы и характеризуется более высокими порогами стимуляции и дефибрилляции. Все это отрицательно сказывается на эффективности работы ИКД.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бокерия Л. А., Базаев В. А., Кабаев У. Т.* Аритмогенная дисплазия правого желудочка // Бюлл. НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. – 2003. – Т. 4, № 8.
2. *Голицин С. П., Бакалов С. А., Нестеренко Л. Ю., Харлап М. С.* Аритмогенная дисплазия правого желудочка: современные подходы к диагностике и лечению // Сердце. – 2004. – Т. 3, № 4.
3. *Джанашия П. Х., Круглов В. А, Назаренко В. А., Николенко С. А.* Кардиомиопатии и миокардиты. – М., 2000. – С. 66–69.
4. *Фомина И. Г., Синицын В. Е., Синицына М. Г.* и др. Аритмогенная дисплазия правого желудочка // Вестн. аритмол. – 2003. – № 31.
5. *Alizad A., Seward J. B.* Echocardiographic features of genetic diseases. Part 1. Cardiomiopathy // J. Amer. Soc. Echocardiogr. – 2000. – Vol. 13. – P. 73–86.
6. *Angelini A., Thiene G., Boffa G. M.* et al. Endomyocardial biopsy in right ventricular cardiomiopathy // Int. J. Cardiol. – 1993. – Vol. 40. – P. 273–282.
7. *Angelini A., Thiene G., Boffa G.* et al. Endocardial biopsy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (abstract) // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1993. – Vol. 21. – P. 259a.
8. *Basso C., Thiene G., Corrado D.* et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomiopathy: Dysplasia, dystrophy or myocarditis? // Circulation. – 1996. – Vol. 94. – P. 983–991.
9. *Bharati S., Feld A. W., Bauernfeind R. A.* et al. Hypoplasia of the right ventricular myocardium with ventricular tachycardia // Arch. Pathol. Lab. Med. – 1983. – Vol. 107. – P. 249–253.
10. *Boffa G. M., Thiene G., Nava A.* et al. Cardiomyopathy: A necessary revision of the WHO classification // Int. J. Cardiol. – 1991. – Vol. 30. – P. 1–7.
11. *Brugada J., Brugada P.* Further characterization of the syndrome of right bundle branch block, ST segment elevation, and sudden death // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 1997. – Vol. 8. – P. 325–331.
12. *Burke A. P., Farb A., Tashko G., Virmani R.* Right ventricular cardiomiopathy and fatty infiltration of the right ventricular myocardium: Are they different diseases // Circulation. – 1998. – Vol. 97. – P. 1571–1580.
13. *Corrado D., Buja G., Basso C.* et al. Clinical diagnosis and management strategies in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // J. Electrocardiol. – 2000. – Vol. 33. – P. 49–55.
14. *Corrado D., Basso C., Thiene G.* Arrhythmogenic right ventricular cardiomiopathy: Diagnosis, prognosis, treatment // Heart. – 2000. – Vol. 83. – P. 588–595.
15. *Corrado D., Fontaine G., Marcus F.* et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: Need for an international registry // Circulation. – 2000. – Vol. 101. – P. e101–106.
16. *Corrado D., Basso C., Thiene G.* Spectrum of clinicopathologic manifestation of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: A multicenter study // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1997. – Vol. 30, № 6. – P. 1512–1520.
17. *Fauchier J.-P., Fauchier L., Babuty D.* et al. Time-domain signal-averaged electrocardiogram in non-ischemic ventricular tachycardia // PACE. – 1996. – Vol. 19. – P. 231–244.
18. *Foale R. A., Nihoyannopoulos P., Ribeiro P.* et al. Right ventricular abnormalities in ventricular tachycardia of right ventricular origin: Relation to electrophysiological abnormalities // Brit. Heart J. – 1986. – Vol. 56. – P. 45–54.
19. *Fontaine G., Fontaliran F., Frank M. D.* Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathies clinical forms and main differential diagnoses // Circulation. – 1998. – Vol. 97. – P. 1532–1535.
20. *Fontaine G., Protonotarios N., Fontaliran F.* Pathology of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathies, dysplasia and naxos disease: clinical, pathological and nosological classification. Cardiac arrhythmias pacing and electrophysiology / The expert view, ed. Panos E. Vardas. – 1998. – Vol. 13. – P. 97–104.

21. *Fontaine G., Fontaliran F., Herbert J. L.* et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia // Ann. Rev. Med. – 1999. – Vol. 50. – P. 17–35.
22. *Fontaine G., Guiraudon G., Frank R.* et al. Arrhythmogenic right ventricular dispolasia: A previously unrecognized syndrome (abstract) // Circulation. – 1979. – Vol. 59 (Suppl. II). – P. 65.
23. *Fontaine G., Sohal P. S., Pioto O.* et al. Parietal block superimposed on right bundle branch block: A new ECG marker of right ventricular dysplasia (abstr.) // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1997. – Vol. 29. – P. 110A.
24. *Fontaine G., Tonet J., Gallais Y.* et al. Ventricular tachycardia catheter ablation in arrhythmogenic right ventricular dysplasia: A 16-year experience // Curr. Cardiol. Rep. – 2000. – P. 498–506.
25. *Fornes P., Ratel S., Lecomte D.* Pathology of arrhythmogenic right ventricular dysplasia: An autopsy study of 20 forensic cases // J. Forensic. Sci. – 1998. – Vol. 43. – P. 777–783.
26. *Franz W., Muller O. J., Katus H. A.* Cardiomyopathies: From genetics to the prospect of treatment // Lancet. – 2001. – Vol. 358. – P. 1627–1637.
27. *Grumbach I. M., Heim A., Vonhof S.* et al. Coxsackievirus genome in myocardium of patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomiopathy // Cardiology. – 1998. – Vol. 89. – P. 241–245.
28. *Gallo P., Amati G., Pellicia F.* Pathologic evidence of extensive left ventricular involvement in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // Hum. Pathol. – 1992. – Vol. 10. – P. 948–952.
29. *Giacca M., Severini G. M., Mestroni L.* et al. Low frequency of detection by nested polymerase chain reaction of enterovirus ribonucleic acid in endomyocardial tissue of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1994. – Vol. 24. – P. 1033–1040.
30. *Guiraudon G.* et al. Total disconnection of the right ventricular free wall: Surgical treatment of right ventricular tachycardia associated with right ventricular dysplasia // Circulation. – 1983. – Vol. 67. – P. 463–470.
31. *Iliceto S., Izzi M. De Martino G., Rizzon P.* Echo Doppler evaluation of right ventricular dysplasia // Eur. Heart J. – 1989. – Vol. 10 (Suppl. D). – P. 29–32.
32. *Jaoude S. A., Leclercq J. F., Coumel P.* Progressive ECG changes in arrhythmogenic right ventricular disease: Evidence for an evolving disease // Ibid. – 1996. – Vol. 17. – P. 1717–1722.
33. *Kinoshita O., Fontaine G., Rosas F.* et al. Time and frequency-domain analysis of the signal-averaged ECG in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia // Circulation. – 1995. – Vol. 91. – P. 715–721.
34. *Kisslo J. A.* Two-dimensional echocardiography in arrhythmogenic right ventricular dysplasia // Eur. Heart J. – 1989. – Vol. 10 (Suppl. D). – P. 22–26.
35. *Mallat Z., Tedjin A., Fontaliran F.* et al. Evidence of apoptosis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia // N. Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 335. – P. 1190–1196.
36. *Marcus F., Fontaine G.* Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: A review // Pacing Clin. Electrophysiol. – 1995. – Vol. 318. – P. 1298–1314.
37. *Marcus F. I., Fontaine G., Guiraudon G.* Right ventricular dysplasia: A report of 24 cases // Circulation. – 1982. – Vol. 65. – P. 384–399.
38. *Marcus F., Towbin J., Zareba W.* et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomiopathy (ARVD/C). A multidisciplinary study: Design and protocol // Ibid. – 2003. – Vol. 107. – P. 2975–2978.
39. *Maron B. J., Shirani J., Poliac L. C.* et al. Sudden death in young competitive athletes: Clinical, demographic, and pathological profiles // JAMA. – 1996. – Vol. 276. – P. 199–204.
40. *McKenna W. J., Thiene G.* et al. Diagnosis of arrythmogenic right ventricular dysplasial cardiomyopathy // Brit. Heart J. – 1994. – Vol. 71, № 3. – P. 215–218.
41. *Melberg A., Oldfors A., Blomstrom-Lundqvist C.* et al. Autosomal dominant myofibrillar myopathy with arrhythmogenic right ventricular cardiomiopathy linked to chromosome 10q // Ann. Neurol. – 1999. – Vol. 46. – P. 684–692.
42. *Molinari G., Sardanelli F., Gaita F.* et al. Right ventricular dysplasia as a generalized cardiomiopathy? Findings of magnetic resonance imaging // Eur. Heart J. – 1995. – Vol. 16. – P. 1619–1624.
43. *Naccarella F.* Malignant ventricular arrhythmias in patients with right bundle branch block and persistent ST segment elevation in V1–V3; a probable arrhythmogenic cardiomyopathy of right ventricle (Editorial comment) // G. Ital. Cardiol. – 1993. – Vol. 23. – P. 1219–1222.
44. *Nimrhedkar K., Hilton C.* et al. Surgery for ventricular tachycardia associated with right ventricular dysplasia // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1992. – Vol. 19. – P. 1079–1084.
45. *Peters S., Peters H., Thierfelder L.* Risk stratification of sudden cardiac death and malignant ventricular arrhythmias in right ventricular dysplasia/cardiomyopathy // Int. J. Cardiol. – 1999. – Vol. 71. – P. 243–250.
46. *Rampazzo A., Nava A., Danieli G. A.* et al. The gene for arrhythmogenic right ventricular cardiomiopathy maps to chromosome 14q23q24 // Hum. Mol. Genet. – 1994. – Vol. 3. – P. 959–962.
47. Report of the WHO/ISFC Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathy // Brit. Heart J. – 1980. – Vol. 44. – P. 672–673.
48. *Schmidt T., Gerckens U., Ortmeyer D.* et al. Brugada syndrome or ARVD (arrhythmogenic right ventricular dysplasia) or both? Significance and value of right precordial ECG changes // Z. Kardiol. – 2002. – Vol. 91, № 5. – P. 416–422.
49. *Srivastra D., Thomos T., Lin Q.* et al. Regulation of cardiac mesodermal and neural crest development by the bHLH transcription factor, dHAND // Nat. Genet. – 1997. – Vol. 16. – P. 154–160.
50. *Tada H., Shimizu W., Ohe T.* et al. Usefulness of electron-beam computed tomography in arrhythmogenic right ventricular dysplasia: Relationship to electrophysiological abnormalities and LV involvement // Circulation. – 1996. – Vol. 94. – P. 437–444.
51. *Tiso N., Stephan D. A., Nava A.* et al. Identification of mutations in the cardiac ryanodine receptor gene in families affected with arrhythmogenic right ventricular cardiomiopathy type 2 (ARVD2) // Hum. Mol. Genet. – 2001. – Vol. 10. – P. 189–194.
52. *Tonet J. L., Castro-Miranda R., Iwa T.* et al. Frequency of supraventricular tachyarrhythmias in arrhythmogenic right ventricular dysplasia // Amer. J. Cardiol. – 1991. – Vol. 67. – P. 1153.
53. *Turrini P., Angelini A., Thiene G.* et al. Late potencials and ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // Amer. J. Cardiol. – 1999. – Vol. 83. – P. 1214–1219.
54. *Virmani R., Robinowitz M., Clark M. A.* et al. Sudden death and partial absense of the right ventricular myocardium // Arch. Pathol. Lab. Med. – 1982. – Vol. 106. – P. 163–167.
55. *Wesslen L., Pahlson C., Lindquist O.* et al. An increase in sudden unexpected cardiac deaths among young Swedish orienteers during 1979–1992 // Eur. Heart J. – 1996. – Vol. 17. – P. 902–910.
56. *Wichter T., Borggrefe M., Haverkamp W.* et al. Efficacy of antiarrhythmic drugs in patients with arrhythmogenic right ventricular disease // Circulation. – 1992. – Vol. 86, № 1. – P. 29–36.
57. *Williams G. T., Smith C. A.* Molecular regulation of apoptosis: Genetic controls on cell death // Cell. – 1993. – Vol. 74. – P. 777–779.

УДК 616.12:616-008+575.22

ПЕРВИЧНЫЕ (ГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННЫЕ) ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРОВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ СЕРДЦА И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ С НАРУШЕНИЯМИ ФУНКЦИИ НАТРИЕВОГО КАНАЛА

А. Г. Андерсон

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (дир. – академик РАМН Л. А. Бокерия) РАМН, Москва

В последнее время большое внимание уделяется наследственным заболеваниям, не сопровождающимся выраженными структурными изменениями миокарда и проявляющимся преимущественно или исключительно электрофизиологическими нарушениями в кардиомиоците. Для этой группы состояний характерным является высокий риск внезапной смерти вследствие развития жизнеугрожающих нарушений ритма и/или проводимости. В основе этих заболеваний лежат мутации генов, кодирующих белки ионных каналов, экспрессирующихся в миокарде, а также их модуляторов. Это стало основанием для объединения этих заболеваний в группу каналопатий.

К первичным каналопатиям относят синдромы удлиненного интервала *QT (LQTS),* укороченного интервала *QT (SQTS),* синдромы Бругада и Лева–Ленегра, семейные формы синдрома Вольфа–Паркинсона–Уайта, идиопатическую и катехоламинергическую желудочковые тахикардии, семейные формы фибрилляции предсердий и синдрома слабости синусного узла, синдром детской внезапной смерти [1].

Нормальные амплитуда и продолжительность сердечного потенциала действия обеспечиваются тонко сбалансированным взаимодействием многих ионных каналов (рис. 1) и регуляторов их активности, каждый из которых кодируется отдельным геном. Поэтому количество белков и кодирующих их генов, способных привести к нарушениям электрогенеза, потенциально оценивается несколькими десятками. В настоящее время известны около 15, по-видимому, ключевых генов, мутации в которых приводят к развитию типичных клинических проявлений этих заболеваний. Разные мутации в пределах одного гена по-разному изменяют электрофизиологические свойства считываемого белка, что приводит к появлению нескольких аллельных форм заболевания. Аллельные серии заболеваний описаны для большинства генов, ответственных за первичные нарушения сердечного ритма.

Центральную роль в проведении сердечного импульса в кардиомиоцитах предсердий и желудочков и в клетках системы Гиса играет натриевый канал. Натриевый канал обеспечивает быстрый поток ионов натрия внутрь клетки в фазу 0 трансмембранного потенциала действия, в результате чего происходит деполяризация мембраны кардиомиоцита. Как только величина трансмембранного потенциала действия (ТМПД) достигнет +20 мВ (рис. 2), проницаемость мембраны для натрия уменьшается, а для хлора – увеличивается. Это приводит к возникновению небольшого потока отрицательных ионов хлора внутрь клетки, что частично нейтрализует избыток положительных ионов натрия внутри клетки и

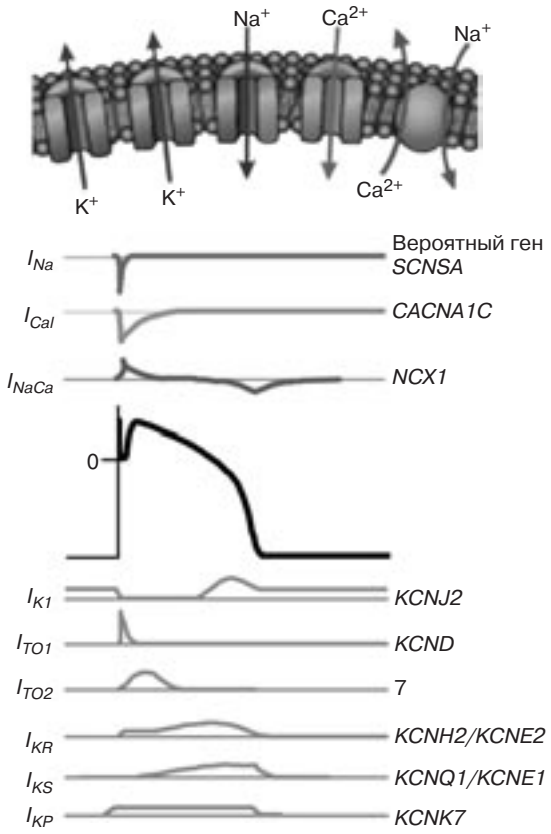


Рис. 1. Ионные потоки во время трансмембранного потенциала действия.

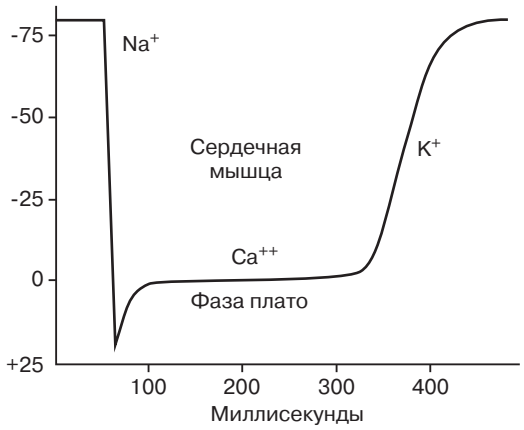


Рис. 2. Трансмембранный потенциал действия.

ведет к некоторому падению ТМПД до 0 или ниже (фаза начальной быстрой реполяризации – фаза 1). Затем величина ТМПД поддерживается за счет медленного входящего потока кальция и натрия внутрь клетки и тока калия из клетки примерно на одном уровне, что приводит к формированию плато. Продолжительность этой фазы составляет примерно 200 мс. В течение этой фазы клетка остается в возбужденном состоянии, начало ее характеризуется деполяризацией, а окончание – реполяризацией мембраны (фаза 2). К началу фазы 3 резко уменьшается проницаемость мембраны для натрия и кальция и значительно возрастает для ионов калия. Начинает преобладать перемещение ионов калия из клетки, что приводит к восстановлению прежней поляризации клеточной мембраны, имевшей место в состоянии покоя. Наружная поверхность кардиомиоцита оказывается вновь заряжена положительно, а внутренняя – отрицательно (фаза конечной быстрой реполяризации – фаза 3). Во время 4-й фазы потенциала действия, называемой фазой диастолы, происходит восстановление исходной концентрации ионов внутри и вне клетки благодаря действию натрий-калиевого насоса. Клетки проводящей системы сердца и клетки синусного узла обладают способностью к спонтанному медленному увеличению потенциала покоя – уменьшению отрицательного заряда внутренней поверхности мембраны во время фазы 4. Этот процесс получил название спонтанной диастолической деполяризации и лежит в основе автоматической активности клеток синусного узла и проводящей системы сердца. Поток натрия внутрь клетки в фазу 0 и в фазу плато обеспечивается натриевым каналом [3].

Натриевый канал – это сложный мембранный белок, обеспечивающий открытие и закрытие быстрого потока натрия в зависимости от изменения ТМПД.

Взаимоотношение структуры и функции натриевого канала становится понятным при воспроизведении белка этого канала (рис. 3). Тетродотоксиннечувствительный натриевый канал сердца (hH 1) кодируется геном *SCN5A,* расположенным на коротком плече 3-й хромосомы (3p21-24). hH 1 состоит из главной α-субъединицы, включающей 4 одинаковых домена (I, II, III и IV), соединенных между собой цепочками аминокислот, расположенных в цитоплазме, и β-субъединиц, регулирующих активность канала. Белок α-субъединицы имеет кольцевидную структуру. С помощью современных методов удалось определить изменение структуры канала в ответ на изменение ТМПД. Четвертые субъеди-

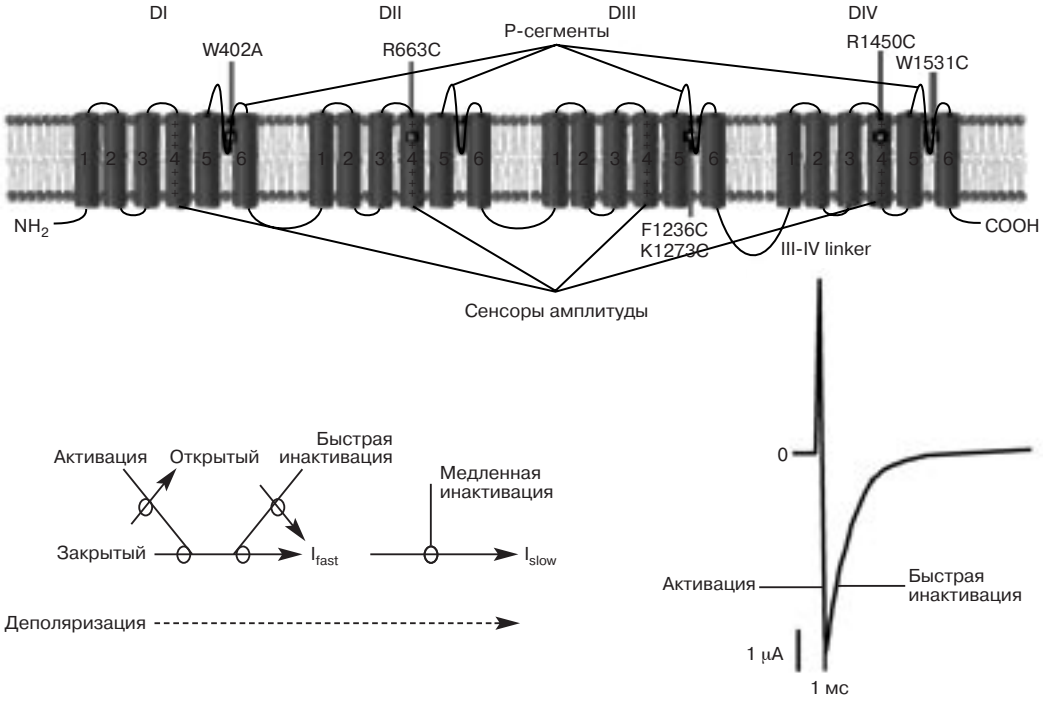


Рис. 3. Структура натриевого канала и изменение его активности во время трансмембранного потенциала действия.

ницы каждого домена (S4) содержат положительно заряженные аминокислоты лизин и аргинин, которые воспринимают изменение трансмембранного заряда. В ответ на деполяризацию положительно заряженные S4 выдвигаются наружу, что открывает поры канала для ионов натрия [23]. Аминокислотные цепочки, связывающие III и IV домены, поддерживают S4 в приподнятом состоянии. Однако эти же цепочки закрывают собой внутреннее отверстие поры, перекрывая натриевый поток и вызывая процесс быстрой инактивации канала. Таким образом, процесс открытия канала может быть замедлен или остановлен быстрой инактивацией, которая также вызвана движением наружу S4 всех доменов, но особенно III и IV. Быстрая инактивация канала незначительно отсрочена во времени относительно активации, что дает возможность натриевым ионам быстро войти в клетку. Однако некоторая часть каналов инактивируется, не успевая открыться. Натриевые каналы, инактивирующиеся без открытия, существуют только в клетках сердца [21, 30]. Быстро инактивированные каналы быстро восстанавливаются – в течение 10 мс. Во время фазы плато потенциала действия натриевые каналы прогрессивно вступают в состояние медленной инактивации. Это более стабильное состояние, при котором канал закрыт для ионов. Фаза медленной реполяризации канала имеет различную продолжительность – от 100 мс до нескольких секунд [15, 17]. В то время как быстрая инактивация обеспечивается в основном цитоплазматическими структурами, главную роль в медленной инактивации играют Р-сегменты – аминокислотные цепочки, связывающие S5 и S6 каждого домена [7, 10, 27, 29]. Р-сегменты лежат внутри клеточной мембраны и выстилают пору канала. Содержащиеся в структуре Р-сегмента цистеины соединяются, формируя дисульфидные мостики, и закрывают наружное отверстие канала [11]. Скорость формирования дисульфидных мостиков зависит от степени поляризации мембраны и наиболее высока в фазу плато потенциала действия, вероятнее всего потому, что в этой фазе цистеины 2-х разных Р-сегментов максимально приближены друг к другу [10].

Врожденный синдром удлиненного *QT*-интервала представляет собой сочетание увеличения длительности *QT*-интервала на обычной ЭКГ с пароксизмами желудочковой тахикардии типа «пируэт», клинически проявляющимися синкопальными состояниями и нередко заканчивающимися внезапной смертью у детей и подростков, как с нейросенсорной патологией слуха, так и без нее [4].

Ключевой признак синдрома удлиненного интервала *QT* – увеличение продолжительности корригированного интервала *QT* более 440 мс на ЭКГ покоя – может явиться результатом около 180 мутаций, которые локализуются в шести генах, расположенных преимущественно на 3, 7 и 11 хромосомах. Мутации нарушают структуру натриевого (*LQT3*), калиевого канала (*LQT1, LQT2, LQT7*) или его регуляторов (*LQT5, LQT6*) [6, 25].

При мутациях в гене *SCN5A* (*LQT3*) наблюдается наибольший процент летальных исходов во время острых кардиогенных эпизодов. В отличие от других форм заболевания, при *LQT3* риск внезапной смерти возрастает в покое или во время сна.

Мутации гена натриевого канала, связанные с аутосомно-доминантной формой синдрома удлиненного интервала *QT* (*LQT3*), приводят к удлинению *QT*-интервала и приступам полиморфной желудочковой тахикардии. Эти мутации (рис. 4) нарушают быструю инактивацию и приводят к повторяющемуся открытию натриевого канала во время деполяри-

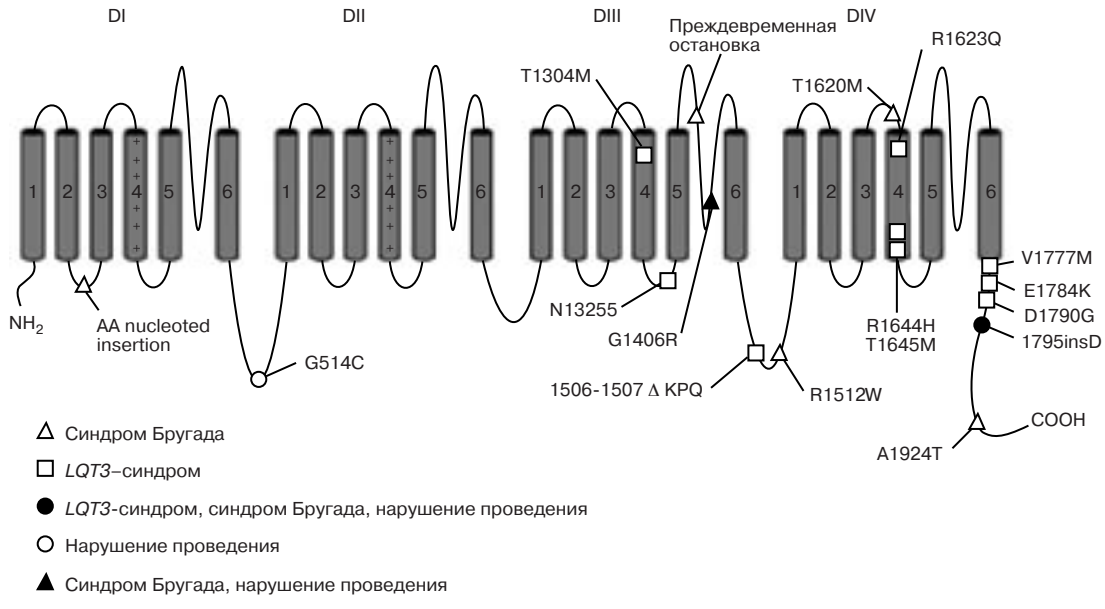


Рис. 4. Локализация мутаций в структуре натриевого канала при наследственных заболеваниях.

зации, поддерживая небольшой постоянный поток натрия в клетку во время плато потенциала действия. Этот повышенный поток ионов является проявлением избыточной функции натриевого канала, задерживает реполяризацию клетки и является предрасполагающим фактором для развития полиморфной желудочковой тахикардии. Удивительно, что объем этого дополнительного потока ионов натрия минимален – 0,5–2% от пикового потока натрия в фазу «0» потенциала действия. Однако связь между этим дополнительным потоком натрия, удлинением потенциала действия и электрической нестабильностью сердца продемонстрирована экспериментальными исследованиями. Учитывая высокую роль связывающей III и IV домены цепочки в быстрой инактивации канала, первыми опубликованными данными о мутации при *LQT3* было сообщение о потере трех аминокислот в этом регионе (1505–1507 ΔKPQ). Три другие мутации, вызывающие замены аминокислот, расположенных рядом с внутренней, цитоплазматической поверхностью канала – N 1325S, R 1644 H, T 1645 M, также могут нарушать функцию цепочки, связывающей III и IV домены во время быстрой инактивации канала [12, 18, 31].

В быстрой инактивации натриевого канала участвуют различные структуры канала, поэтому мутации других регионов также приводят к *LQT3,* например, замены аминокислот в S4 доменов III и IV – T 1304 M, R 1623 Q. При *LQT3* встречаются также мутации в хвостовой части (COOH) белка натриевого канала (V 1777M, E 1784K, D 1790G), однако механизм влияния этого участка на процесс быстрой инактивации остается неясным [32].

Другим наследственным заболеванием, приводящим к желудочковым нарушениям ритма и связанным с мутацией гена *SCN5A,* является синдром Бругада. Братья P. и J. Brugada впервые описали новый клинико-электрокардиографический синдром в 1992 г. [14]. Синдром характеризуется блокадой правой ножки пучка Гиса, стойкой элевацией сегмента *ST* в правых грудных отведениях и внезапной сердечной смертью в результате приступов идиопатической желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков. Синдром Бругада наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Ионным механизмом синдрома Бругада при мутации *SCN5A* является уменьшение количества или ускоренная инактивация натриевых каналов в клетках эпикарда правого желудочка [19, 33], что приводит к уменьшению плотности потока натрия и преждевременной реполяризации эпикарда. Кроме того, при этом синдроме было обнаружено перемещение натриевых каналов с поверхности клеток в эндоплазматический ретикулум, что также нарушает их функцию [9]. Потеря вершины ПД на некоторых участках эпикарда при его нормальной величине в эндокарде создает дисперсию реполяризации стенки желудочка, приводящую к трансмуральному градиенту напряжения, который проявляется на ЭКГ подъемом сегмента *ST*. Вероятно, вследствие указанных выше процессов образуется «уязвимое окно», во время которого может возникнуть механизм риентри, запускающий ЖТ и ФЖ [2]. Таким образом, мутация в гене приводит к потере функции каналов, что создает гетерогенность рефрактерных периодов – идеальный субстрат для механизма риентри и желудочковых аритмий. Возникновению ЖТ и ФЖ у таких больных, как правило, предшествует преждевременное сокращение желудочков с интервалом сцепления 388±28 мс [20]. Однако далеко не всегда синдром Бругада сопровождается выявлением при генетическом анализе мутации в *SCN5A*. По данным некоторых исследователей [8], этот ген обусловливает около 20% случаев заболевания. В связи с этим предполагается, что синдром Бругада может быть вызван и другими мутациями, которые еще не идентифицированы.

Несмотря на повреждение одного гена – *SCN5A*, в отличие от синдрома *LQT3* мутации при синдроме Бругада приводят к снижению функции натриевого канала. Сочетание синдрома удлиненного интервала *QT* и синдрома Бругада кажется парадоксальным, так как генетические мутации, вызывающие эти заболевания, разнонаправленно действуют на функцию натриевых каналов, однако совсем недавно описаны семьи [16] и обнаружена мутация *1795insD,* которая может вызывать одновременно оба синдрома. Как и много других *LQT3*-мутаций, *1795insD* нарушает быструю инактивацию, вызывая продолжающийся поток натрия во время фазы плато потенциала действия, замедляющий реполяризацию при медленном сердечном ритме. В то же время эта мутация усиливает компонент медленной инактивации, происходящий во время плато потенциала действия при быстром сердечном ритме. Этот эффект замедляет восстановление натриевого канала между стимулами, вызывая снижение его функции и проявляясь относительным удлинением диастолического интервала во время тахикардии [28]. В исследовании [24] на фоне введения больным с *LQT3* флекаинида произошло укорочение интервала *QT*, при этом у 6 пациентов на ЭКГ неожиданно появились признаки синдрома Бругада.

Изучение мутации *T1620M* при синдроме Бругада показало усиление начального компонента медленной инактивации, что также приводит к снижению функции натриевого канала.

Не все мутации гена *SCN5A,* приводящие к снижению функции натриевого канала, проявляются синдромом Бругада. Была описана голландская семья с синдромом Ленегра, несущая мутацию *G 514 C*

в цепочке, соединяющей I и II домены, с нарушением проводимости по предсердиям, желудочкам и проводящей системе, потребовавшим имплантации электрокардиостимулятора [26]. У всех членов семьи было нормальное по структуре сердце и не отмечалось эпизодов желудочковых тахиаритмий. При исследовании функции натриевых каналов при данной мутации обнаружили, что для открытия натриевого канала в этом случае требуется большая степень деполяризации мембраны, что сопровождается снижением функции натриевых каналов. Однако параллельное нарушение инактивации канала на фоне сдвига деполяризации частично компенсирует дефект и приводит к небольшому уменьшению натриевого потока через канал. В результате этой мутации не происходит значимых изменений процессов реполяризации и появления очагов риентри, а наблюдается замедление проводимости.

Болезнь Ленегра – это первичное неишемическое дегенеративное (кальцифицирующее) двухстороннее поражение ветвей пучка Гиса. Она проявляется в основном сочетанием полной блокады правой ножки пучка Гиса и блокады передневерхнего разветвления левой ножки пучка Гиса, поражает преимущественно мужчин молодого и среднего возраста.

При болезни Лева имеет место такое же поражение, но с захватом фиброзного остова сердца. Встречается она чаще у пожилых женщин. Это прогрессирующий склероз и обызвествление левой половины фиброзного остова сердца, захватывающие кольца аортального и митрального клапанов с распространением на основания их створок и полулуний, центральное фиброзное тело, мембранозный отдел межжелудочковой перегородки и верхнюю часть ее мышечного отдела.

При обоих этих заболеваниях наблюдается прогрессирование процесса и возникновение со временем дистальной (трехпучковой) атриовентрикулярной блокады, при которой обычно требуется имплантация электрокардиостимулятора [5].

Представления об этиологии синдрома слабости синусного узла (СССУ) за последние годы также претерпели значительную эволюцию. M. Ferrer, явившаяся одним из первых исследователей СССУ, в 1973 г. наиболее частой причиной этой патологии назвала ИБС, затем – изолированный склеродегенеративный фиброз синусного узла (СУ) и синоатриальной зоны. Пересмотру представлений о структуре этиологических факторов, вызывающих СССУ, способствовали накопленные к началу 80-х годов патоморфологические данные. Наибольшее значение имела работа C. Thery и соавт., которые в 1977 г. опубликовали результаты патоморфологического исследования 111 пациентов, при жизни страдавших СССУ. Лишь у 2 из них был найден инфаркт миокарда (ИМ), у 5 – перикардит и карциноматоз. В остальных случаях обнаружен локальный фиброз СУ неясной этиологии, при котором количество клеток в СУ было значительно уменьшено. Одновременно наблюдался тяжелый фиброз вокруг СУ и в предсердиях. Но при этом следует оговориться, что фиброз и дегенерация СУ – это субстрат заболевания, а не его причина. В то же время сама первичность процесса, отсутствие очевидной связи его с ишемией, воспалением, токсическими влияниями давали основание думать о генетической детерминированности заболевания. Такое представление иллюстрировалось в литературе описанием единичных семей, в которых прослеживалось несколько случаев СССУ.

Одно из самых масштабных исследований было предпринято D. Benson и соавт., исследовавшими 10 пациентов первых 10 лет жизни с СССУ и членов их семей [13]. Синдром наследовался по аутосомно-рецессивному типу с полной пенетрацией признака. Гетерозиготные носители мутаций были асимптоматичны, но некоторые из них имели субклинические проявления скрытого нарушения проводимости, например атриовентрикулярную блокаду I степени. У пациентов с СССУ также было обнаружено нарушение деполяризации желудочков – удлиненный *QRS* и задержка проведения от пучка Гиса к желудочкам. У пробандов были обнаружены 6 различных мутаций, приводящих к уменьшению функции натриевого канала. Авторы предполагают, что в основе формирования синдрома лежат нарушения проводимости от синусного узла к подлежащим тканям, так как потенциал действия и автоматическая активность синусного узла формируются преимущественно кальциевыми и тетродотоксин-зависимыми натриевыми каналами. Рецессивное наследование может быть объяснено различной экспрессией регуляторных β-субъединиц натриевого канала в предсердиях и желудочках, что может компенсировать дефект α-субъединицы канала.

Мутации гена, кодирующего натриевый канал, наблюдаются при первичных (наследственных) аритмиях и реализуются по одному из двух механизмов, приводящих к снижению или повышению функции канала. В то же время один и тот же механизм может проявляться различным электрофизиологическим фенотипом. На функцию канала влияют также регуляторные белки. Вышесказанное позволяет предположить мультифакторный тип наследования многих идиопатических нарушений ритма, что требует дальнейшего изучения проблемы для точного определения прогноза и адекватной терапии такого рода заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Заклязьминская Е. В., Козлова С. И., Поляков А. В.* Генетическое разнообразие сердечно-сосудистых заболеваний и возможности молекулярной диагностики // Вестн. аритмол. – 2005. – № 37. – С. 69–76.

2. *Иванов Г. Г., Сметнев А. С., Сыркин А. Л.* и др. Основные механизмы, принципы прогноза и профилактики внезапной сердечной смерти // Кардиология. – 1998. – № 12. – С. 64–73.
3. *Мурашко В. В., Струтынский А. В.* Электрокардиография. – М.: Медицина, 1991.
4. *Школьникова М. А., Чупрова С. Н.* Клинический и генетический полиморфизм наследственного синдрома удлиненного интервала QT, факторы риска синкопе и внезапной смерти // Вестн. аритмол. – 2002. – № 26. – С. 35.
5. *Шульман В., Никулина С., Матюшин Г., Иваницкая Ю.* Первичные (генетически детерминированные) заболевания проводящей системы сердца // Врач. – 2001. – № 1. – С. 27–31.
6. *Antzelevich C., Francis J.* Congenital Short QT syndrome // Ind. Pacing Electroph. J. – 2004. – Vol. 4, № 2. – P. 46–49.
7. *Balser J. R., Nuss H. B., Chiamvimonvat N.* et al. External pore residue mediates slow inactivation in m1 rat skeletal muscle sodium channels // J. Physiol. – 1996. – Vol. 494. – P. 431–442.
8. *Baroudi G., Acharfi S., Larouche Ch., Chahine M.* Expression and intracellular localization of an SCN5A double mutant R1232W/T1620M implicated in Brugada syndrome // Circ. Res. – 2002. – Vol. 90. – P. 11.
9. *Baroudi G., Pouliot V., Denjoy I.* et al. Novel mechanism for Brugada syndrome: Defective surface localization of an SCN5A mutant (R1432G) // Ibid. – 2001. – Vol. 88. – P. E78–E83.
10. *Benitah J. P., Chen Z., Balser J.* et al. Molecular dynamics of the sodium channel pore vary with gating: Interactions between P-segment motions and inactivation // J. Neurosci. – 1999. – Vol. 19. – P. 1577–1585.
11. *Benitah J. P., Ranjan R., Yamagishi T.* et al. Molecular motions within the pore of voltage-dependent sodium channels // Biophys. J. – 1997. – Vol. 73. – P. 603–613.
12. *Bennett P. B., Yazawa K., Naomasa M.* et al. Molecular mechanism for an inherited cardiac arrhythmia // Nature. – 1995. – Vol. 376. – P. 683–685.
13. *Benson D. W., Wang D. W., Macaira D.* et al. Congenital sick sinus syndrome caused by recessive mutations in the cardiac sodium channel gene (SCN5A) // J. Clin. Invest. – 2003. – Vol. 112. – P. 1019–1028.
14. *Brugada P., Brugada J.* Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: A distinct clinical and electrocar-diographic syndrome // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1992. – Vol. 20. – P. 1391–1396.
15. *Cannon S. C.* Slow inactivation of sodium channels: More than just a laboratory curiosity // Biophys. J. – 1996. – Vol. 71. – P. 5–7.
16. *Clancy C. E., Rudy Y.* Na(+) channel mutation that causes both Brugada and long-QT syndrome phenotypes: A simulation study of mechanism // Circulation. – 2002. – Vol. 105. – P. 1208–1213.
17. *Cummins T. R., Sigworth F. J.* Impaired slow inactivation in mutant sodium channels // Biophys. J. – 1996. – Vol. 71. – P. 227–236.
18. *Dumaine R., Wang Q., Keating M. T.* et al. Multiple mechanisms of Na+ channel-linked long-QT syndrome // Circ. Res. – 1996. – Vol. 78. – P. 916–924.
19. *Gima K., Rudy Y.* Ionic current basis of electrocardiographic waveforms: A model study // Ibid. – 2002. – Vol. 90. – P. 889–896.
20. *Kakishita M., Kurita T., Matsuo K.* et al. Mode of onset of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome detected by implantable cardioverter defibrillator therapy // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2000. – Vol. 36. – P. 1646–1653.
21. *Kambouris N. G., Nuss H. B., Johns D. C.* et al. A revised view of cardiac sodium channel blockade in the long-QT syndrome // J. Clin. Invest. – 2000. – Vol. 105. – P. 1133–1140.
22. *Kellenberger S., Scheuer T., Catterall W. A.* Movement of the Na+ channel inactivation gate during inactivation // J. Biol. Chem. – 1996. – Vol. 271. – P. 30971–30979.
23. *Kontis K. J., Rounaghi A., Goldin A. L.* Sodium channel activation gating is affected by substitutions of voltage sensor positive charges in all four domains // J. Gen. Physiol. – 1997. – Vol. 110. – P. 391–401.
24. *Priori S. C., Napolitano C., Schwartz P. J.* et al. The elusive link between LAT3 and Brugada syndrome // Circulation. – 2000. – Vol. 102. – P. 945–947.
25. *Splawski I., Shen J., Timothy K. W.* et al. Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes. KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1 and KCNE2 // Ibid. – 2000. – Vol. 102, № 10. – P. 1178–1185.
26. *Tan H. L., Bink-Boelkens M. T. E., Bezzina C. R.* et al. A sodium channel mutation causes isolated cardiac conduction disease // Nature. – 2001. – Vol. 409. – P. 1043–1047.
27. *Todt H., Dudley S. C. Jr, Kyle J. W.* et al. Ultra-slow inactivation in mu1 Na+ channels is produced by a structural rearrangement of the outer vestibule // Biophys. J. – 1999. – Vol. 76. – P. 1335–1345.
28. *Veldkamp M. W., Viswanathan P. C., Bezzina C.* et al. Two distinct congenital arrhythmias evoked by a multidysfunctional Na+ channel // Circ. Res. – 2000. – Vol. 86. – P. E91–E97.
29. *Vilin Y. Y., Makita N., George A. L. Jr* et al. Structural determinants of slow inactivation in human cardiac and skeletal muscle sodium channels // Biophys. J. – 1999. – Vol. 77. – P. 1384–1393.
30. *Viswanathan P. C., Bezzina C. R., George A. L.* Jr et al. Gatingdependent mechanisms for flecainide action in SCN5A-linked arrhythmia syndromes // Circulation. – 2001. – Vol. 15. – P. 542–544.
31. *Wang Q., Shen J., Splawski I.* et al. SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome // Cell. – 1995. – Vol. 80. – P. 805–811.
32. *Wei J., Wang D. W., Alings M.* et al. Congenital long-QT syndrome caused by a novel mutation in a conserved acidic domain of the cardiac Na+ channel // Circulation. – 1999. – Vol. 99. – P. 3165–3171.
33. *Yan G.-X., Antzelevitch C.* Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation // Ibid. – 1999. – Vol. 100. – P. 1660–1666.

УДК 616.12-008.318:616.8]-07

АРИТМИИ ПРИ НЕЙРОМЫШЕЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ – ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Э. С. Полякова

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (дир. – академик РАМН Л. А. Бокерия) РАМН, Москва

Нейромышечные заболевания, несмотря на сравнительно невысокую распространенность в популяции, несомненно, представляют большой интерес для кардиологии. Поражение миокарда является неотъемлемой частью клинической картины этих заболеваний, во многом определяя

прогноз. Более того, достижения молекулярной биологии и генетики за последние десятилетия наглядно продемонстрировали тесную взаимосвязь между патогенезом большинства наследственных мышечных дистрофий и привычными в практике каждого кардиолога кардиомиопатиями – как показывают результаты последних исследований, и те, и другие имеют схожие механизмы наследуемых мутаций цитоскелета [22].

В данном обзоре хотелось бы подробнее остановиться на кардиологических и аритмологических аспектах различных групп мышечных дистрофий, митохондриальных болезней, атаксии Фридрейха и синдроме Гиейна–Барре.

Среди всех нейромышечных заболеваний преобладающей является группа мышечных дистрофий, включающая в себя мышечные дистрофии Дюшенна и Беккера, миотоническую мышечную дистрофию, дистрофию Эмерли–Дрейфусса и некоторые другие крайне редкие разновидности [6]. Общим свойством всей этой группы заболеваний является наличие мутаций генов, кодирующих специфические белки цитоскелета и ассоциированных с ним миофиламентов (в большинстве случаев преобладает Х-сцепленный вариант наследования). Интересно, что степень фенотипической экспрессии (а следовательно, и клинической выраженности признаков заболевания) при мышечных дистрофиях может значительно варьировать.

МЫШЕЧНАЯ ДИСТРОФИЯ ДЮШЕННА

Мышечная дистрофия Дюшенна (далее – МДД) обусловлена frame-shift мутацией гена, отвечающего за синтез мышечного белка дистрофина [19]. МДД наследуется по Х-сцепленному рецессивному типу, и частота встречаемости этой патологии составляет примерно 1:350 новорожденных. Около трети всех выявленных случаев являются следствием новых мутаций. Функции дистрофина заключаются в образовании связи между сократительными белками мышечного волокна и его мембраной. Интересно, что при МДД дистрофин фактически не синтезируется, тогда как при мышечной дистрофии Беккера имеется его дефицит [13]. Клинические проявления МДД весьма характерны: заболевание проявляется обычно в возрасте от 2 до 5 лет. Ранними признаками являются двигательная неловкость, неустойчивость, частые спотыкания и падения при ходьбе, что обусловливает у таких детей выраженную двигательную пассивность, нежелание ходить из-за страха падения и быстро развивающейся утомляемости. Одним из наиболее характерных симптомов данного заболевания является псевдогипертрофия различных групп мышц, наиболее часто поражаются икроножные мышцы, что проявляется высокой плотностью и увеличенными размерами этих мышц даже в состоянии покоя. Псевдогипертрофия развивается уже к возрасту 5–6 лет и по мере дальнейшего прогрессирования болезни имеет тенденцию к уменьшению.

Лабораторным критерием МДД является значительное повышение уровня креатинфосфокиназы в плазме крови. Биопсия мышц обычно выявляет дегенерацию миофибрилл, их замещение жировой и соединительной тканью и отсутствие специфической окраски на дистрофин. Течение заболевания крайне неблагоприятно – в возрасте 10–11 лет больные утрачивают способность самостоятельно ходить. Летальный исход наступает в возрасте до 20–25 лет [13]. Причиной смерти больных чаще всего является развитие дыхательной недостаточности вследствие респираторных и торакодиафрагмальных нарушений.

Вовлечение в патологический процесс сократительного миокарда и проводящей системы является неотъемлемой частью патогенеза МДД. Симптомы сердечной недостаточности прогрессируют с возрастом, неизбежно приводя к кардиомегалии и декомпенсации. Наряду с генетически обусловленным поражением миокарда немаловажная роль отводится гиповентиляции в результате слабости дыхательных мышц, что в свою очередь утяжеляет течение и без того существующей легочной гипертензии. Интересно, что прогрессирование кардиомиопатии по мере развития заболевания происходит неравномерно в различных отделах миокарда: сначала патологическим процессом поражаются заднебазальные и боковые стенки левого желудочка, и лишь позже – остальные отделы сердечной мышцы [9]. Гистологически в миокарде выявляется вакуольная дистрофия и жировая дегенерация кардиомиоцитов и проводящей системы. Постепенно в патологический процесс вовлекаются и папиллярные мышцы, что в свою очередь приводит к появлению митральной недостаточности. Патологические изменения на электрокардиограмме выявляются к 10 годам жизни у 60% пациентов с МДД, и к 18-летнему возрасту отклонения от нормы на ЭКГ обнаруживаются у 100% больных [17]. Характерными для МДД считаются высокие зубцы *R* с увеличением отношения *R/S*-амплитуд в прекордиальных отведениях (рис. 1) и глубокие *Q*-зубцы в боковых отведениях [10]. Ранним признаком вовлечения миокарда у больных МДД является синусовая тахикардия. Нарушения проводимости в основном заключаются в предсердной эктопии и укорочении *PR*-интервала при отсутствии дельта-волны [23]. Тем не менее описаны случаи атриовентрикулярных блокад, в том числе и полной поперечной блокады [14]. У ряда больных выявляется устойчивая желудочковая тахикардия [20], однако преобладающим типом желудочковой эктопической активности является частая желудоч-

Рис. 1. ЭКГ 9-летнего ребенка, больного МДД (отведение V_1). Характерна высокая амплитуда *R*-зубца, синусовая тахикардия и нарушение предсердной проводимости (цит. по [12]).

Частота встречаемости ЭКГ-отклонений у больных МДД (цит. по [9, 12])

ЭКГ-признак	Частота встречаемости, %
Высота зубца *R* более 4 мм в отведении V_1	93
Зубец *Q* в боковых отведениях	30
Отношение R/S более 1 в отведении V_1	77
Отношение R/S более 1 в отведении V_2	33
АВ-блокада I степени	10
Желудочковая эктопия	30
Синусовая тахикардия	77

ковая экстрасистолия, встречающаяся примерно у 30% пациентов [9]. Частота встречаемости наиболее репрезентативных ЭКГ-аномалий при МДД приведена в таблице. Кардиальные осложнения выступают как непосредственная причина смерти примерно в 10% случаев, и сердечная недостаточность в клинически развернутой форме проявляется лишь на финальных стадиях заболевания. Стоит отметить, что в связи с Х-сцепленным типом наследования развернутая клиническая картина наблюдается только у пациентов мужского пола, в то время как у женщин – носителей гена заболевания также могут выявляться схожие ЭКГ-аномалии [11].

К сожалению, возможности терапии кардиальных осложнений при мышечной дистрофии Дюшенна на сегодняшний день ограничиваются стандартными методами фармакотерапии сердечной недостаточности. Тем не менее первые экспериментальные данные об использовании генной терапии (применение гена дистрофина) позволяют надеяться на появление более действенных методов лечения этого тяжелого заболевания.

МЫШЕЧНАЯ ДИСТРОФИЯ БЕККЕРА

Мышечная дистрофия Беккера (далее – МДБ) была выделена в самостоятельную нозологию (ранее она входила в группу МДД) P. E. Becker и F. Kiener в 1955 г. [3]. Это заболевание имеет много общего с прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна, однако отличается более поздним дебютом и доброкачественным течением; ген заболевания картирован на Х-хромосоме, в локусе Xp21. Как и миодистрофия Дюшенна, МДБ обусловлена мутациями гена дистрофина [16]. При отсутствии синтеза дистрофина болезнь фенотипически проявляется формой Дюшенна, при нарушении синтеза дистрофина с изменением длины его молекулы или снижением количества синтезируемого белка развивается форма Беккера. Частота встречаемости от 3 до 5 случаев на 100 000 живорожденных мальчиков. Первые признаки заболевания возникают позднее, чем при миопатии Дюшенна – в конце первого десятилетия жизни, и отличаются вариабельным течением. Первыми симптомами заболевания являются слабость и утомляемость при ходьбе и физических нагрузках, выраженные миалгии в ногах, характерно изменение походки по типу утиной, атрофии мышц тазового пояса и бедер (верхние конечности долгое время не вовлекаются в процесс). Облигатным признаком заболевания является наличие псевдогипертрофий различных (преимущественно икроножных) групп мышц. На поздних стадиях заболевания присоединяются костно-суставные деформации. Способность к самостоятельной ходьбе нередко сохраняется до сорока лет. В отличие от миопатии Дюшенна, при которой большинство летальных исходов наступает в результате респираторных осложнений, при мышечной дистрофии Беккера смерть наступает чаще всего от сердечной недостаточности, нередки случаи внезапной сердечной смерти. Длительно сохраняющаяся двигательная активность у пациентов с МДБ является фактором, компрометирующим спровоцированный дефицитом дистрофина миокард, что определяет именно сердечную декомпенсацию как основной клинический симптомокомплекс. Поэтому в отличие от больных с миопатией Дюшенна кардиомиопатии различных типов можно наблюдать у самостоятельно передвигающихся больных с миопатией Беккера зачастую на самых ранних стадиях заболевания. Именно приоритет поражения сердечной мышцы в клинике МДБ заставляет нас внимательно отнестись к одному из наиболее простых, и в то же время важных методов исследования в кардиологии – ЭКГ. Спектр электрокардиографических отклонений, характерных для пациентов с миопатией Беккера, характеризуется наличием «псевдоинфарктных» изменений (рис. 2), преимущественно заднебазальной и/или боковой локализации [23]. Также часто выявляется высокий зубец *R* в отведении V_1; отмечается, что часто регистрируются патологические зубцы *Q* в отведениях II, III и aVF, а сумма амплитуд зубцов *Q* в отведениях V_5, V_6, I и aVL превышает 8 мм при стандартном усилении [1].

Патоморфологически вышеописанные изменения на ЭКГ могут быть обусловлены диффузным

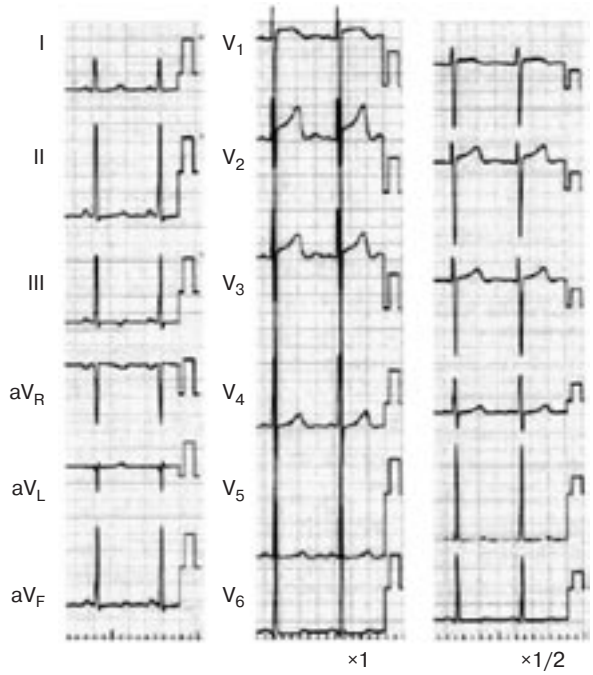


Рис. 2. ЭКГ пациента 28 лет с диагнозом прогрессирующей мышечной дистрофии Беккера.

миокардиальным фиброзом с преимущественным вовлечением заднебазальной и боковой стенки левого желудочка, выявляемым при гистологическом исследовании сердечной мышцы [21]. Из нарушений проводимости наиболее часто регистрируются аномальная морфология *QRS*-комплекса в отведении V_1 (по типу неполной блокады правой ножки пучка Гиса), атриовентрикулярные блокады различных степеней, нарушения внутрижелудочковой проводимости и нарушения реполяризации [25]. В ретроспективном исследовании G. Nigro, посвященном дисперсии интервала *QT* у больных МДБ, было показано, что индексы *QTc, QTd* были достоверно выше, чем у пациентов контрольной группы. Особенно интересны сравнительные данные *QT*-дисперсии (рис. 3) [18]. Стоит отметить, что из 30 включенных в данное исследование пациентов

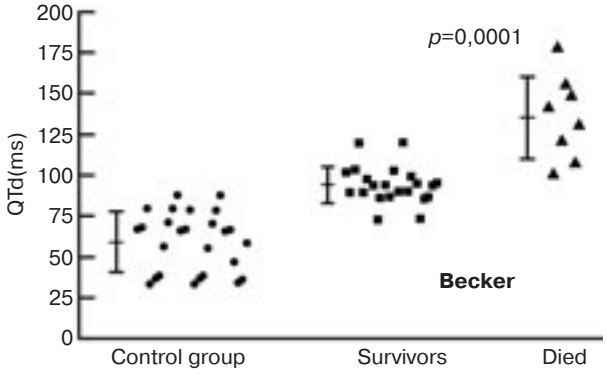


Рис. 3. Сравнение *QT*-дисперсии у пациентов с мышечной дистрофией Беккера, умерших внезапно, выживших и группы контроля (здоровые лица мужского пола) (цит. по [18]).

8 умерли внезапно в течение 12 недель от начала наблюдения. Несомненный интерес представляют данные отечественных авторов [1]: так, по результатам обследования у пациентов с диагнозом МДБ в стадии начальных проявлений миопатического процесса нарушения ритма сердца (синусовая тахиаритмия, суправентрикулярная экстрасистолия, миграция водителя ритма) выявлены в 75% случаев, нарушения сердечной проводимости (синоатриальная блокада II степени, нарушение проведения по ножкам пучка Гиса) – у 67% больных, косвенные признаки фибротических изменений в предсердиях (прогрессирующее укорочение интервала *PQ*), миокарде (патологический *Q*-зубец), эндокарде (прогрессирующее удлинение интервала *QT*) – в 58% случаев, ишемические нарушения в миокарде левого желудочка (зональное уплощение зубца *T* или отрицательный зубец *T,* зональная элевация или депрессия сегмента *ST*) – у 66% больных.

Методы лечения кардиальных осложнений мышечной дистрофии Беккера остаются симптоматическими. Описаны несколько случаев успешной трансплантации сердца.

МЫШЕЧНАЯ ДИСТРОФИЯ ЭМЕРИ–ДРЕЙФУСА

Мышечная дистрофия Эмери–Дрейфуса наследуется по рецессивному, сцепленному с Х-хромосомой типу, однако известны и случаи аутосомно-доминантного варианта наследования. Ген заболевания располагается в дистальном отделе длинного плеча Х-хромосомы, в локусе Xq28. В отличие от МДД и МДБ, данная разновидность мышечных дистрофий связана с мутацией гена, кодирующего эмерин – белок, находящийся на внутренней стороне мышечной мембраны [5]. Первые признаки заболевания проявляются в возрасте 4–15 лет. Ранними проявлениями болезни являются ретракции ахилловых сухожилий (больные вынуждены ходить, опираясь на пальцы и наружные края стоп). В дальнейшем развиваются контрактуры локтевых суставов, люмбальный лордоз и атрофии мышц тазового пояса и бедер; позже вовлекаются мышцы плечевого пояса. Характерно медленно прогрессирующее течение. У большой части больных в патологический процесс вовлекается сердце с развитием кардиомиопатий, нарушений ритма и проводимости, которые неуклонно прогрессируют [15]. Принято считать, что при дистрофии Эмери–Дрейфуса именно нарушения проводимости служат основной причиной летальных осложнений. Вероятным объяснением может служить тот факт, что эмерин задействован в процессе клеточной адгезии и межклеточных взаимодействиях, столь важных для проведения импульсов [8]. Наиболее ранними электрокардиографическими симптома-

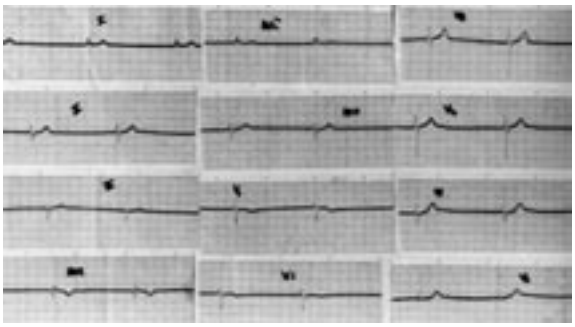


Рис. 4. ЭКГ при мышечной дистрофии Эмери–Дрейфуса – узловой ритм с ЧЖС 37 в минуту.

ми являются синусовая брадикардия и атриовентрикулярная блокада 1 степени, которые в дальнейшем прогрессируют в узловой ритм (рис. 4) [4]. Финалом этих нарушений проводимости является, как правило, фибрилляция предсердий. Интересно, что по данным некоторых авторов [7], миокард предсердий поражается при дистрофии Эмери–Дрейфуса значительно раньше миокарда желудочков. Зачастую феномен atrial steandstill предшествует возникновению фибрилляции предсердий. Согласно результатам исследования J. Bensaid и соавт. [2], у 33% пациентов с данным специфическим видом мышечной дистрофии присутствовал феномен изолированной остановки предсердий.

По мере прогрессирования фиброзно-жировой инфильтрации миокарда процесс распространяется на желудочки с последующим развитием прогрессирующей кардиомегалии и сердечной недостаточности. Синдром внезапной сердечной смерти наблюдается примерно у 50% пациентов и чаще всего связан с брадиаритмиями [15]. Именно поэтому столь важной представляется ранняя диагностика нарушений ритма сердца у данных пациентов. Своевременно предпринятая имплантация электрокардиостимулятора может улучшить прогноз и качество жизни больных мышечной дистрофией Эмери–Дрейфуса.

МИОТОНИЧЕСКАЯ ДИСТРОФИЯ

Миотоническая дистрофия – заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся высокой степенью пенетрантности мутантного гена. Ген мышечной дистрофии располагается в локусе 19q13.2. Признаки заболевания возникают в возрасте 16–20 лет и характеризуются клиникой миотонического синдрома, миопатического синдрома и внемышечных нарушений с частым нарушением сердечно-сосудистой системы, нейроэндокринной патологией, костно-суставными деформациями и расстройствами зрительного анализатора. Миотонические симптомы проявляются в виде миотонических спазмов, главным образом в жевательных мышцах и сгибателях пальцев, появляются при начале движения (при попытке сжать руку в кулак, начать движение, открыть рот). В поздних стадиях заболевания из-за прогрессирования мышечных атрофий выраженность активной миотонии снижается. Особенности поражения сердца при миотонической дистрофии заключаются в преимущественном преобладании аритмий и нарушений проводимости, в то время как кардиомиопатия обнаруживается редко (рис. 5). Нарушения проведения начинаются с АВ-блокады I степени, и далее, как правило, возникает трепетание или фибрилляция предсердий. Еще одной особенностью поражения сердца при миотонической дистрофии является нарушенная релаксация миокарда, что приводит в большей степени и к диастолической дисфункции при нормальных размерах и объемных показателях обоих желудочков. Что касается лечения кардиальных осложнений миотонической дистрофии, оно, как и для большинства нейромышечных заболеваний, остается на сегодняшний день симптоматическим.

В заключение этого обзора хотелось бы еще раз обратить внимание наших читателей на важность проблемы кардиальных осложнений нейромышечных заболеваний. Ведь обширная их группа является не чем иным, как наглядной молекулярной моделью нередко встречающейся на сегодняшний день дилатационной кардиомиопатии

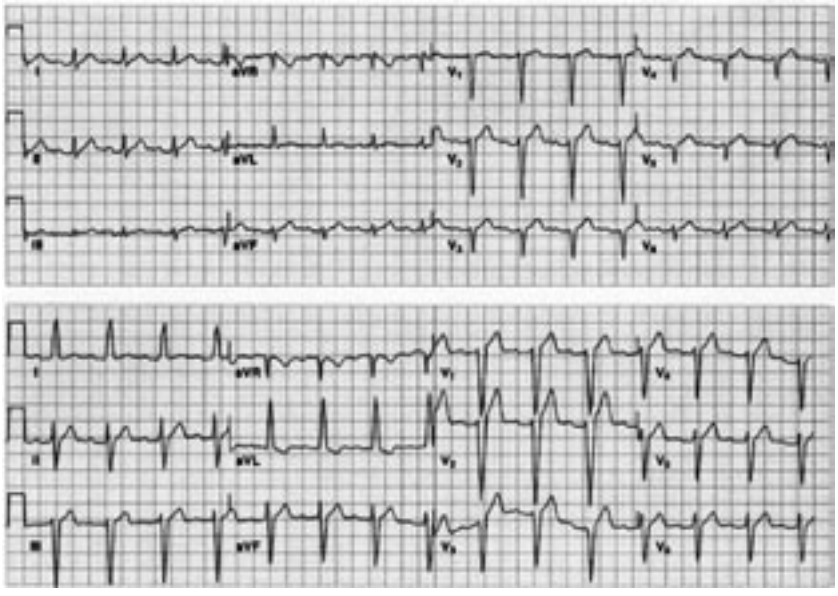


Рис. 5. ЭКГ (зарегистрированная с разницей в 1 год) у больной миотонической дистрофией.

Обращает на себя внимание удлинение интервала *PQ* и уширение комплекса *QRS*, что отражает ухудшение проводимости за 12 месяцев наблюдения (цит. по [2]).

(ДКМП). Вероятно, именно дезинтеграция цитосклета может служить пусковым механизмом развития ДКМП. В этом отношении крайне интересны работы C. Badorff и соавт. [2], которые продемонстрировали возможность существования молекулярно-генетической модели ДКМП, показав, что инфекция coxsackievirus B3 структурно разрушает дистрофин-ассоциированные белки цитоскелета миокарда. В свою очередь, взаимосвязь между патологией белков цитоскелета (таких, как винилин, талин, дистрофин и др.) и развитием таких заболеваний, как мышечные дистрофии и ДКМП, может послужить ключом к поиску новых возможностей терапии эти заболеваний [24].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Страхова О. С., Белозеров Ю. М., Темин П. А.* Кардиомиопатия при прогрессирующей мышечной дистрофии Беккера (собственные исследования и обзор литературы) // Кардиология детского возраста. – М.: НИИ педиатрии и дет. хирургии МЗ РФ, 1999.
2. *Badorff C., Lee G. H., Lamphear B. J.* Enteroviral protease 2A cleaves dystrophin: Evidence of cyto-skeletal disruption in an acquired cardiomyopathy // Nat. Med. – 1999. – Vol. 5. – P. 320–326.
3. *Becker P. E., Kiener F.* Eine neue x-chromosomale Muskeldystrophie // Archiv Psychiatrie Nervenkrankheiten (Berlin). – 1955. – Bd. 193. – S. 427–448.
4. *Bensaid J., Vallat J. M., Ansallam D.* Total permanent auricular paralysis. Review of the literature apropos 109 cases // Ann. Cardiol. Angeiol. – 1995. – Vol. 44. – P. 139–145.
5. *Bione S., Maestrini E., Rivella S.* Identification of a novel X-linked gene responsible for Emery-Dreifuss muscular dystrophy // Nat. Genet. – 1994. – Vol. 8. – P. 323–327.
6. *Braunwald E.* Heart disease: A text book of cardiovascular medicine. VI ed. – NY.: W.B. Saunders Co., 2001. – P. 2222–2227.
7. *Buckley A., Dean J., Mahy L.* Cardiac involvement in Emery Dreifuss muscular dystrophy: A case series // Heart. – 1999. – Vol. 82. – P. 105–108.
8. *Cartegni L., Di Barletta R. M., Barresi R.* Heart specific localzation of emerin: New insights into Emery-Dreifuss muscular dystrophy // Hum. Mol. Genet. – 1997. – Vol. 6. – P. 2257–2264.
9. *Chenard A. A., Becane H. M., Tertrain F.* et al. Ventricular arrhythmia in Duchenne muscular dystrophy: Prevalence, significance and prognosis // Neuromusc. Disord. – 1993. – Vol. 3. – P. 201–206.
10. *Cziner D. G., Levin R. I.* The cardiomyopathy of Duchenne's muscular dystrophy and the function of dystrophin // Med. Hypoth. – 1993. – Vol. 40. – P. 169–173.
11. *Grain L., Cortina-Borja M., Forfar C.* Cardiac abnormalities and skeletal muscle weakness in carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophies and controls // Nuromusc. Disord. – 2001. – Vol. 11. – P. 186–191.
12. *Gulati Sh., Saxena A., Kumar V., Duchenne V. K.* Muscular Dystrophy: Prevalence and Patterns of Cardiac Involvement // Indian J. Pediatr. – 2005. – Vol. 72 (May).
13. *Matsumura K., Nonaka I., Tome F. M.* et al. Mild deficiency of dystrophin-associated proteins in Becker muscular dystrophy patients having in-frame deletions in the rod domain of dystrophin // Amer. J. Hum. Genet. – 1993. – Vol. 53. – P. 409–416.
14. *Melacini P., Fanin M., Danieli G. A.* et al. Cardiac involvement in Becker muscular dystrophy // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1993. – Vol. 22. – P. 1927–1934.
15. *Merlini L., Granata C., Dominici P.* Emery-Dreifuss muscular dystrophy: Report of five cases in a family and review of the literature // Muscle Nerve. – 1986. – Vol. 9. – P. 481–485.
16. *Monaco A. P., Bertelson C. J., Liechti-Gallati S.* An explanation for phenotypic differences between patients bearing partial deletions of DMD locus // Genomics. – 1988. – Vol. 2. – P. 90–95.
17. *Nigro G., Comi L. I., Politano L.* et al. The incidence and evolution of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy // Int. J. Cardiol. – 1990. – Vol. 26. – P. 271–277.
18. *Nigro G., Politano L.* et al. Is the value of QT dispersion a valid method to foresee the risk of sudden death? A study in Becker patients // Heart. – 2002. – Vol. 87. – P. 156–157.
19. *Ortiz-Lopez R., Li H., Su J.* et al. Evidence for a dystrophin missense mutation as a cause of X-linked dilated cardiomyopathy // Circulation. – 1997. – Vol. 95. – P. 2434–2440.
20. *Perloff J. K.* et al. The cardiomyopathy of progressive muscular dystrophy // Ibid. – 1966. – Vol. 33. – P. 625.
21. *Perloff J. K., Roberts W. C., De Leon A. C., O'Doherty D.* The distinctive electrocardiogram of Duchenne's progressive muscular dystrophy // Amer. J. Med. – 1967. – Vol. 42. – P. 179–188.
22. *Sachdev Bh., Elliott P. M., McKenna W. J.* Cardiovascular Complications of Neuromuscular Disorders // Curr. Treatment Opt. Cardiovasc. Med. – 2002. – Vol. 4. – P. 171–179.
23. *Steare S. E., Dubowitz V., Benatar A.* Subclinical cardiomyopathy in Becker muscular dystrophy // Brit. Heart J. – 1992. – Vol. 68. – P. 304–308.
24. *Towbin J. A., Hejtmancik F., Brink P.* X-Linked cardiomyopathy (XLCM): Molecular evidence of linkage to the Duchenne muscular dystrophy (dystrophin) gene at the Xp21 locus // Circulation. – 1993. – Vol. 87. – P. 1854–1865.
25. *Yokota R., Shirotani M.* et al. Subclinical Becker's muscular dystrophy presenting with severe heart failure // Int. Med. – 2004. – Vol. 43, № 3. – P. 204–208.

УДК 616.12-008.318:575+616-056.7

ПРОАРИТМИИ – ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ?

Е. З. Голухова, Н. Г. Кочладзе

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (дир. – академик РАМН Л. А. Бокерия) РАМН, Москва

Нарушения ритма являются одной из главных причин смерти у больных с заболеваниями сердца. В последние годы при лечении аритмий все чаще применяются антиаритмические препараты, увеличивающие продолжительность потенциала действия. Это обусловлено накоплением данных о росте смертности при применении блокаторов натриевых каналов, особенно у больных со структурными поражениями сердца. Наибольший риск проаритмий характерен для так

Таблица 1

Побочные эффекты некоторых «некардиальных» препаратов (Meyer F. P., Geller J. C., 2004)

Препарат	Побочные эффекты
Антипсихотики/нейролептики	
Chlorpromazin (propaphenin)	Удлинение *QTc* и дисперсия *QTc*
Haloperidol	Удлинение *QTc*
Primozid	Двунаправленная ЖТ и др. жизнеугрожающие аритмии
Thioridazin, droperidol	*QTc*>456 мс у пациентов старше 65 лет
Антидепрессанты	
Desipramin, doxepin	Желудочковые аритмии
Maprotilin	Удлинение *QTc* (700 мс), двунаправленная ЖТ преимущественно у пожилых пациентов с сердечной недостаточностью
Антигистаминные средства	
Cetirizin (alerid, zyrtec), fexofenadin (telfast), loratadin, promethazin	Увеличение *QTc,* желудочковые аритмии (дозозависимые эффекты)
Антибиотики	
Clarithromycin (cylinid, klacid и др.)	Удлинение *QT* и двунаправленная ЖТ
Erytromycin	346 наблюдений желудочковых аритмий
Levoflaxin (tavanic)	Единичные случаи удлинения *QT*
Moxiflocxacin (avalox)	Нарушения ритма у пациентов с электролитными нарушениями и/или брадикардией
Ofloxacin, levofloxacin и enoxacin	Единичные наблюдения нарушений ритма сердца
Агонисты бета-2-адренорецепторов	
Fenoterol (berotec, partsisten)	Выраженное дозозависимое удлинение *QT*
Salbutamol, terbutalin	Увеличение *QTc* при применении наивысших доз; гипокалиемия
Прочие	
Cyclophosphamid (endoxan и др.)	Дозозависимое увеличение *QT*-дисперсии (43,2–83,2 мс) с развитием острой левожелудочковой недостаточности

называемых чистых антиаритмиков, большинство из которых являются представителями I класса по классификации Vaughan Williams [9]. Но и для препаратов, действующих путем блокады калиевых каналов (класс III), характерен некоторый риск проаритмий. Препараты III класса считаются одними из самых эффективных антиаритмиков, основным их представителем является амиодарон. Однако широкое использование амиодарона ограничивается особенностями его фармакокинетики (длительный период насыщения и выведения препарата) и высокой частотой многочисленных побочных эффектов. В подобной ситуации чрезвычайно привлекательным для клинициста представляется применение соталола, сочетающего в себе основные свойства амиодарона и β-блокатора и практически лишенного побочных эффектов и сложной фармакокинетики. Однако и при его использовании у 6,5% больных развивается тахикардия типа «пируэт» и устойчивая желудочковая тахикардия [9].

Типы проаритмогенности при лечении фибрилляции или трепетания предсердий различными антиаритмическими препаратами по классификации Vaughan Williams (Fuster V. и соавт., 2001):

Желудочковая проаритмия

Torsades de pointes (классы IA и III)

Продолжающаяся мономорфная желудочковая тахикардия (класс IC)

Продолжающаяся полиморфная желудочковая тахикардия/фибрилляция желудочков без удлинения *QT* (IA, IC и III)

Предсердные проаритмии

Провокация рецидивов (IA, IC, и III)

Преобразование фибрилляции предсердий в трепетание (IC)

Увеличение порога дефибрилляции (IC)

Аномалии проведения или формирования импульса

Ускорение ЧЖС при фибрилляции предсердий (IA и IC)

Ускорение проведения по дополнительному пути (дигоксин, верапамил, дилтиазем)

Дисфункция синусного узла, атриовентрикулярные блокады (почти все антиаритмики).

К развитию тяжелых нарушений ритма сердца может приводить также использование лекарственных агентов других групп (табл. 1) [11].

Результаты крупных исследований, посвященных профилактике жизнеугрожающих нарушений ритма, изменили представления о целесообразности применения целой группы препаратов, заставив уделять более пристальное внимание безопасности антиаритмических средств. Все это обусловило поиск новых подходов к назначению лекарственных средств. С позиций концепции «Сицилианского гамбита» в изучении данного вопроса можно выделить три этапа:

1. Определение субстрата аритмогенеза в миокарде.

2. Оценка генетических факторов и влияния среды, определяющих электрофизиологическое и структурное ремоделирование.

3. Использование принципов рационального применения лекарственных средств с определе-

Таблица 2

Факторы риска развития лекарственно-индуцированной желудочковой проаритмии

Пол	Женский
Возраст	Пожилой
Электролитные нарушения	Гипокалиемия, гипомагнезиемия, гипокальциемия
Электрокардиографические показатели	*QT*-интервал >460 мс (для препаратов IA и III классов), *QRS*>120 мс (IC), уширение QRS более 150% после начала приема препарата (IC)
Нарушения обмена веществ	Гипотиреоз, гиперпаратиреоидизм, гиперальдостеронизм, феохромоцитома, диабет (нейропатия)
Некардиальные нарушения	ЦНС: интракраниальные, субарахноидальные кровоизлияния, острый синус-тромбоз, энцефалит, ранения головы; почечная, печеночная недостаточность
Кардиальные нарушения	Дисфункция ЛЖ, кардиопатии, миокардит, опухоли сердца, АВ-блокада высокой степени, дисфункция синусного узла, брадикардия <50/мин
Нарушения питания	Голодание, «жесткие» диеты
Режим дозирования	Быстрое увеличение дозы, высокие дозы, накопление препарата, взаимодействие с другими препаратами, в том числе диуретиками, другими антиаритмиками, препаратами с отрицательным инотропным действием
Проаритмии в анамнезе	

нием потенциальных точек приложения антиаритмической терапии [10].

Факторы риска развития проаритмий можно разделить на две основные группы: общие причины, способствующие аритмогенезу (электролитный дисбаланс, ишемия, гормональные нарушения), и факторы, изменяющие фармакодинамику и фармакокинетику лекарственных средств (пожилой возраст, нейроэндокринные нарушения, метаболические изменения, дополнительные стрессовые воздействия, сопутствующая патология) (табл. 2).

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПРОАРИТМИЙ

Большинство сердечно-сосудистых заболеваний являются мультифакторными. В формирование фенотипа при этих заболеваниях приблизительно равный вклад вносят наследственность и среда [2]. При этом родственники с одинаковыми мутациями могут иметь различные фенотипические проявления: от асимптомных до жизнеугрожающих. Этот феномен может быть следствием неполной пенетрации (отсутствие проявления болезни у носителя мутации в семье с наследуемой болезнью) или различной экспрессивности (различная тяжесть или спектр проявления болезни).

В основе заболеваний, характеризующихся первичными электрофизиологическими нарушениями, лежат мутации генов, кодирующих белки ионных каналов, а также их модуляторов [14], что привело к объединению этих состояний в группу каналопатий. К первичным каналопатиям относят синдромы удлиненного интервала *QT (LQTS),* укороченного интервала *QT (SQTS),* синдромы Бругада и Лева–Ленегра, семейные формы синдрома Вольфа–Паркинсона–Уайта, идиопатическую и катехоламинергическую желудочковые тахикардии, семейные формы фибрилляции предсердий и синдрома слабости синусного узла, синдром внезапной детской смерти [3, 5, 6, 18]. Хотя наследуемые аритмии встречаются редко, генетическая предрасположенность может обусловливать более распространенные приобретенные нарушения ритма сердца.

Основным пусковым фактором проаритмогенеза является *удлинение QT-интервала,* которое, с одной стороны, оказывает антиаритмический эффект, а с другой стороны, способствует развитию ранних постдеполяризаций и возникновению желудочковых нарушений ритма. Удлинение *QT*-интервала более 500 мс ассоциируется с повышенным риском внезапной сердечной смерти. Удлинение интервала *QT* и двунаправленная желудочковая тахикардия отчасти дозозависимы и возникают преимущественно на ранней стадии терапии. Ключевой компонент развития приобретенного синдрома удлиненного *QT*, являющегося результатом действия лекарств различных классов, – неспецифическая лекарственная блокада калиевых каналов. Необходимо отметить, что только небольшая группа людей (менее 10%) подвержена удлинению интервала *QT* и аритмиям под действием лекарственных соединений. Интерпретация результатов изучения врожденного и приобретенного синдрома удлиненного интервала *QT* привела к появлению гипотезы «множественных ударов» в развитии аритмий при данной патологии [12]. Согласно ей, удлинение интервала *QT* – это лишь один из компонентов множественных генетических отклонений. Эти отклонения и являются «начальным генетическим ударом», предрасполагающим к развитию аритмий. Люди, имеющие такие мутации, в основном не страдают от нарушений ритма, но в условиях действия дополнительных стрессовых факторов для них характерен высокий риск аритмий. Данные нарушения могут выявляться только под действием лекарственно-индуцированной блокады калиевых каналов.

Таблица 3

Некоторые гены, полиморфизм которых обусловливает вариабельный ответ на прием кардиальных препаратов (Roden D. M., 2003, 2004; Evans W. E. и соавт., 2003)

Ген	Эффект
KCNH2, KCNE2, KCNQ1, KCNE1, SCN5A	Развитие синдрома удлиненного интервала *QT,* вызванного приемом ряда лекарственных препаратов
ACE	Снижение чувствительности к ингибиторам АПФ, повышенная чувствительность к β-блокаторам
β1- и β2-адренорецепторы	Различия в чувствительности к β-блокаторам
CYP3A4	Накопление/сверхбыстрая инактивация β-блокаторов, антидепрессантов, нейролептиков (около 30 препаратов)
CYP2D6	Накопление/сверхбыстрая инактивация β-блокаторов, антидепрессантов, нейролептиков (около 30 препаратов)
CYP2C9	Значительное снижение АД при приеме лозартана, ирбезартана; повышенная чувствительность к варфарину

Таким образом, для развития аритмии наряду с генетическими нарушениями, обусловливающими аномалии реполяризации, необходимо влияние дополнительных провоцирующих факторов, таких как электролитный дисбаланс, структурные поражения сердца и лекарственные влияния.

При отсутствии генетических отклонений проаритмии могут развиваться под влиянием *ремоделирования* сердечного фенотипа. Существует множество стрессорных факторов (воспаление, острая и хроническая ишемия, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия и другие), обусловливающих адаптацию сердца, называемую ремоделированием. Несколько улучшая функции сердца на ранних стадиях своего развития, на заключительных этапах ремоделирование сопровождается выраженными нарушениями всех функций, в том числе аритмогенезом. Профилактика ремоделирования, по-видимому, способна замедлить прогрессирование заболеваний сердца и, следовательно, аритмий. Например, лечение сердечной недостаточности может предотвратить развитие аритмий, возникающих вследствие активации рецепторов механического стресса, катехоламинового ответа и других факторов, приводящих к острому или хроническому развитию аритмий. Другим примером профилактики аритмии с помощью обратного развития ремоделирования является эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в снижении частоты развития фибрилляции предсердий у пациентов с дисфункцией левого желудочка после инфаркта миокарда [13].

При лечении сердечно-сосудистых заболеваний важно учитывать не только влияние мутаций в генах, напрямую ответственных за то или иное заболевание, но и генетически детерминированные особенности метаболизма лекарственных препаратов [8]. Известно, что влияние лекарственных средств на разных индивидов может быть различным [16]. Например, около 20% людей в европейской популяции резистентны к терапии β-блокаторами, около 50% – β-агонистами; для некоторых больных характерна повышенная чувствительность к определенным лекарственным препаратам. Причинами различной чувствительности могут быть особенности метаболизма лекарств, различная способность препаратов связываться с мишенями, различия в патогенезе заболевания у разных людей, ремоделирование ионных каналов, нарушающее связывание и отделение лекарственных агентов; и каждая из причин может быть в большей или меньшей степени детерминирована генетически. Для некоторых лекарственных препаратов характерен моногенный контроль их метаболизма, для большей части лекарств их превращения в организме подвержены влияниям значительного числа генов. В настоящее время известны варианты генов, определяющие резистентность или повышенную чувствительность, а также нетипичные клинические эффекты многих лекарственных препаратов, используемых при лечении сердечно-сосудистых заболеваний (табл. 3) [4, 17]. Выявление у больных определенных аллельных вариантов генов, ответственных за метаболизм фармакологических препаратов, позволяет прогнозировать эффективность проводимой терапии и избегать нежелательных эффектов лекарств. Так, при синдроме удлиненного *QT*-интервала для больных с мутациями в генах, кодирующих большие и малые субъединицы калиевых каналов (*KCNQ1, KCNH2, KCNE1, KCNE2*), наиболее эффективна терапия β-блокаторами [7, 15]. Но если причиной синдрома являются мутации в гене *SCN5A,* приводящие к увеличению входящего натриевого тока (*LQT3*), то препараты этой группы могут являться пусковыми факторами для развития полиморфной ЖТ. Нормализуют процессы реполяризации при этом типе заболевания антиаритмические препараты класса IB (мексилетин, лидокаин, флекаинид) [7]. Описан эффект снижения продолжительности интервала *QT* у пациентов с *LQT2* при комбинированной терапии β-блокаторами и длительным приемом препаратов, увеличивающих концентрацию K^+ в плазме [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Единственным достоверным методом установления генетического варианта заболевания является проведение ДНК-диагностики. Но даже при полном скрининге всех известных генов, приводящих к развитию наследственных нарушений ритма и проводимости, приблизительно в 30–40% случаев не удается установить первичный генетический дефект. Это связано с тем, что идентифицированы еще не все гены, приводящие к нарушению электрогенеза кардиомиоцита. Идентификация новых генов на материале больших семей позволит выявить новые молекулярно-генетические варианты заболеваний и ляжет в основу этиологического подхода к лечению.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Аверков О. В., Ваулин Н. А.* Новые тенденции в медикаментозном лечении и профилактике пароксизмальных тахикардий // Рус. мед. журнал. – 1997. – Т. 5, № 18.
2. *Заклязьминская Е. В., Козлова, С. И., Поляков, А. В.* Генетическое разнообразие сердечно-сосудистых заболеваний // Вестн. аритмол. – 2005. – № 37. – С. 69–76.
3. *Antzelevitch C., Francis J.* Congenital Short QT syndrome // Ind. Pacing Electroph. J. – 2004. – Vol. 4, № 2. – P. 46–49.
4. *Chen J., Chien K. R.* Complexity in simplicity: Monogenic disorders and complex cardiomyopathies // J. Clin. Invest. – 1999. – Vol. 103. – P. 1483–1485.
5. *Chen Y.-H., Xu S.-J., Bendahhou S.* et al. KCNQ1 gain-of function mutation in familial atrial fibrillation // Science. – 2003. – Vol. 299. – P. 251–299.
6. *Doevendans P. A., Wellens H. J.* Wolff-Parkinson-White syndrome – a genetic disease? // Circulation. – 2001. – Vol. 104. – P. 3014–3019.
7. *Etheridge S. P., Compton S. J., Tristani-Firouzi M.* et al. A new oral therapy for long QT syndrome // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 42, № 10. – P. 1777–1782.
8. *Evans W. E., McLeod H. L.* Pharmacogenomics – drug disposition, drug targets, and side effects // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 348, № 6. – P. 538–549.
9. *Fuster V.* et al. // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2001. – Vol. 38. – P. 1266.
10. Members of Sicilian Gambit. New approaches to antiarrhythmic therapy. Part I // Circulation. – 2001. – Vol. 104. – P. 2865–2873.
11. *Meyer F. P., Geller J. C.* QT-Intervall-Verlangerung durch Pharmaka. Kardiotoxizitat von Arzneimitteln // Monatsschr Kinderheilkd, 2004. – http://info@medafarm.ru
12. Molecular mechanism of serious adverse drug reaction: Drug induced cardiac arrhythmias // Pharmaceutical discovery and development 2002/03. – Pharma Ventures Ltd., 2002.
13. *Pedersen O. D., Bagger H., Kober L., Pedersen C. T.* Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction // Circulation. – 1999. – Vol. 100. – P. 376–380.
14. *Pedersen O. D., Kober L., Torp-Pedersen C.* Atrial fibrillation and atrial cardiomyopathy – Two sides of the same coin? // Amer. Heart J. – 2004. – Vol. 147. – P. 953–955.
15. *Priori S. G., Schwartz P. J., Napolitano C.* et al. Risk Stratification in the Long-QT Syndrome // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 348. – P. 1866–1874.
16. *Roden D. M.* Cardiovascular Pharmacogenomics // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P. 3071–3074.
17. *Roden D. M.* Drug-induced prolongation of the QT Interval // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 350, № 4. – P. 1013–1022.
18. *Towbin J. A., Vatta M.* Molecular Biology and the prolonged QT syndromes // Amer. J. Med. – 2001. – Vol. 110. – P. 385–398.

УДК 616.12-008.318:616-053.31-036.886

АРИТМИИ СЕРДЦА В СТРУКТУРЕ СИНДРОМА ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ МЛАДЕНЦЕВ

Л. А. Бокерия, Н. М. Неминущий

Кафедра сердечно-сосудистой хирургии № 2 Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова

Синдром внезапной смерти младенцев (СВСМ) (sudden infant death syndrome, SIDS) проявляется смертью практически здорового ребенка во сне, при полном отсутствии признаков какого-либо заболевания. Впервые синдром был описан в 50-х годах прошлого столетия и назывался поначалу «Смерть в колыбели» [1, 47]. Свое окончательное название синдром получил в 1969 г., а в 1978 г. был введен в международную классификацию заболеваний [29]. На долю СВСМ приходится более 40% смертей среди новорожденных и младенцев в экономически развитых странах. В структуре общей детской смертности синдром занимает третье место (8,9%) после врожденных аномалий (22,0%) и неонатальной смертности вследствие патологии беременности и преждевременных родов (14,0%) [11]. Несмотря на тщательное изучение обстоятельств гибели ребенка, его истории жизни и развития, квалифицированную аутопсию, в большинстве случаев причины смерти остаются неизвестными и необъяснимыми. Около 80% случаев СВСМ приходится на период от 1 до 6 месяцев жизни, причем частота случаев невелика на протяжении первого месяца жизни, увеличивается ко второму, достигая своего пика между вторым и четвертым месяцами, с последующим снижением

к концу первого года жизни. В США в период с 1978 по 1994 г. частота СВСМ составляла около 1,4 на 1000 младенцев, а к 1998 г. составила 0,69 на 1000 [10–12]. В настоящее время младенческая смертность в США, обусловленная СВСМ, колеблется от 2500 до 3000 смертей ежегодно, при показателе общей детской смертности 6,6/1000 [13, 17].

Значительное снижение показателя смертности при СВСМ за 90-е годы произошло благодаря началу активного изучения проблемы, проведению различных исследований и специальных программ по снижению смертности среди младенцев. Поскольку многие исследования выявили, что значимым фактором риска СВСМ является положение младенца на животе во время сна, одним из основных направлений профилактики СВСМ была компания по исключению данного фактора [4, 6, 7, 15, 16, 27, 43, 48].

В соответствии с Директивами Американской педиатрической академии, положение ребенка во сне ничком, на животе, лицом вниз является потенциально опасным и значительно увеличивает риск внезапной смерти [2]. Кроме того, были определены другие, связанные непосредственно с уходом за ребенком, факторы риска СВСМ (перегревание, сон на мягкой поверхности и т. д.) и даны соответствующие рекомендации для их исключения [8, 14, 18, 23, 30]. Достоверно доказана сезонность синдрома – в осенне-зимний период риск возникновения СВСМ возрастает по сравнению с летним периодом [14, 25]. Основные факторы риска СВСМ, подтвержденные исследованиями и признаваемые большинством авторов, приведены в таблице.

Различные гипотезы и теории предлагались в качестве попыток объяснения этиологии и механизмов развития СВСМ. Однако ни одна из них на сегодняшний день не является доминирующей. Более того, многие из них в процессе накопления информации были отвергнуты. Теория внезапного апноэ, как причины СВСМ, предложенная в 1972 г. A. Steinschneider, долгое время была основной [41],

Факторы риска синдрома внезапной смерти младенцев

Факторы риска	Степень увеличения риска
Мужской пол	≈50%
Низкий вес при рождении	<2500 г – в 2 раза
Недоношенная беременность	?
Множественные роды (двойня, тройня и т. д.)	?
Осложнения при родах и низкий показатель по шкале APGAR	?
Возраст матери менее 18 лет	?
Менее 18 месяцев между родами	?
Курение матери в период беременности	в 3 раза
Вдыхание табачного дыма младенцем (пассивное курение)	в 2,5 раза
Положение младенца во сне ничком	в 2–13 раз

но исследования по мониторированию дыхательной активности у младенцев не подтвердили ее состоятельность. Установлено, что эпизоды апноэ даже не являются предикторами СВСМ. Отвергнуты также гипотезы, связывавшие СВСМ с удушьем, рвотой и аспирацией [10, 14]. Не оправдались надежды на использование домашних систем мониторинга дыхательной и сердечной активности младенцев в профилактике СВСМ и определении его причин. Изучение более чем 25-летнего опыта применения домашних систем мониторинга показало их неэффективность в предупреждении СВСМ [3].

В основной современной теории, объясняющей причины возникновения и механизмы развития синдрома, последний представлен как мультифакторное явление, на возникновение которого влияют развитие младенца, окружающая среда и наличие факторов биологического риска. Патогенез СВСМ связан с триадой факторов, сочетание которых приводит к внезапной смерти: а) уязвимый период в развитии младенца; б) экзогенные триггерные факторы; в) предрасполагающие факторы или факторы биологического риска [24]. К последним могут быть отнесены врожденные анатомо-физиологические и генетические изменения, которые при наличии первых двух групп факторов становятся непосредственными причинами возникновения жизнеугрожающих аритмий и СВСМ.

Жизнеугрожающие аритмии у новорожденных и младенцев могут быть осложнением различных заболеваний сердца, приводящих к морфологическим и функциональным изменениям проводящей системы сердца и миокарда. Такими заболеваниями могут быть: миокардиты, кардиомиопатии, фиброэластоз [9, 20, 28]. Другой группой причин нарушений сердечного ритма являются аномалии проводящей системы сердца и наличие дополнительных путей проведения. Кроме того, аритмии могут развиться вследствие патологических изменений центров ствола мозга, контролирующих сердечную деятельность и дисбаланса автономной нервной системы [32–34].

С конца 70-х годов в качестве основной кардиальной причины СВСМ рассматривается синдром удлиненного интервала *QT* [21, 39]. На сегодняшний день известно, что синдром QT – заболевание, обусловленное генными мутациями, которые вызывают изменения в структуре протеинов, ответственных за работу ионных каналов в мембранах кардиомиоцитов. Эти нарушения приводят к негомогенности процессов реполяризации и электрической нестабильности миокарда. ЭКГ-картина синдрома характеризуется удлинением интервала *QT,* изменением *T*- и *U*-волн, уменьшением ЧСС до возникновения пауз в синусовом ритме. Для младенцев представляет опасность возникновение функциональной блокады проведения, или так называемой псевдоАВ-блокады, вслед-

ствие удлинения желудочкового цикла (интервала *QT*). В этом случае не все потенциалы предсердной активности (*P*-волны) проводятся на желудочки, так как попадают в рефрактерный период последних. В случаях значительного удлинения интервала *QTc* до 700 мс и более может наблюдаться АВ-блокада 2:1, что, кроме угрозы развития тахиаритмий, негативно влияет на гемодинамику в целом [31].

Желудочковые нарушения ритма представлены пароксизмами неустойчивых желудочковых тахикардий (ЖТ), имеющих двунаправленный веретенообразный полиморфизм, получивший названия: «torsades de pointes», «пируэт», «сердечный балет». Приступы ЖТ могут прекращаться спонтанно либо переходят в фибрилляцию желудочков (ФЖ), реже в устойчивую мономорфную ЖТ. Возникновение тахикардии чаще связано с эмоциональной или физической нагрузкой, однако для младенческого возраста синдром *QT* ассоциируется с внезапной смертью во время сна.

В 1982 г. P. J. Schwartz и соавт. [35] сообщили о трех случаях СВСМ среди 4205 обследованных ранее младенцев и обнаружили достоверную связь с удлинением интервала *QT*. Однако подобная зависимость не была подтверждена другими исследователями [40, 46], что явилось причиной научных дискуссий. В 1998 г. группа исследователей под руководством P. J. Schwartz вновь опубликовала результаты 18-летнего исследования по изучению значимости удлинения интервала *QT* как причины СВСМ [37]. Исследование включило 34 442 новорожденных ребенка обоих полов, которым в течение первой недели жизни выполнялось электрокардиографическое исследование с анализом интервала *QT*. Период наблюдения за каждым ребенком составил 12 месяцев, за время которого было зарегистрировано 34 летальных случая, из которых 24 были отнесены к СВСМ. Среднее значение корригированного интервала *QTc* у умерших от СВСМ было достоверно больше, чем у живых младенцев (435±45 против 400±20 мс; $p<0,01$) и у умерших от других причин (393±24 мс; $p<0,05$). Кроме того, у 12 из 24 умерших от СВСМ были отмечены значения *QTc,* превышающие 440 мс. Результаты исследования показали, что риск СВСМ при нормальных значениях *QTc* составляет 0,037%, в то время как при более высоких значениях *QTc* риск СВСМ увеличивается до 1,53%. Главный вывод исследования – удлинение интервала *QT* на первой неделе жизни связано с высоким риском СВСМ, а электрокардиография в неонатальном периоде является скрининговым методом, позволяющим выявить группу риска СВСМ.

Комбинированные результаты исследований P. J. Schwartz (1998) [37] и D. P. Southall (1986) [40] включают данные более чем 40 000 младенцев, которые показывают, что у 30–35% детей, погибших от СВСМ, на первой неделе жизни регистрировался удлиненный интервал *QT,* то есть можно говорить об ответственности синдрома *QT* в 1/3 случаев СВСМ.

Распространенность синдрома *QT* составляет от 1/3000 до 1/5000. Внезапная сердечная смерть может быть первой манифестацией синдрома *QT* в 12% случаев, и в 4% случаев это может произойти на первом году жизни [36]. Сегодня известно, что синдром *QT* обусловлен мутациями в генах *KVLQT1, HERG, SNC5A, KCNE1* и *KCNE2.* Зачастую синдром *QT* не имеет проявлений в фенотипе, поэтому нормальные показатели *QT* у родителей не исключают наличие заболевания у детей. Кроме того, примерно в 30% случаев синдром связан с вновь появившимися мутациями («de novo» mutations), что было продемонстрировано в ряде сообщений [24, 44, 45].

Поскольку синдром *QT* связан с высоким риском СВСМ, встает вопрос о необходимости назначения профилактического лечения. Препаратами выбора являются бета-блокаторы, эффективность которых в предупреждении развития жизнеугрожающих аритмий достигает 80%. Если приема бета-блокаторов недостаточно для профилактики эпизодов ЖТ, необходимо назначение дополнительной лекарственной терапии либо решение вопроса о симпатической денервации сердца, имплантации кардиостимулятора и/или кардиовертера-дефибриллятора, если позволяют размеры тела и вес пациента. Нуждаются ли все новорожденные и младенцы с синдромом *QT* без спонтанных эпизодов ЖТ/ФЖ в назначении профилактической терапии? Ответ на этот вопрос содержится в Директивах по интерпретации электрокардиограмм (ЭКГ) новорожденных Европейского Кардиологического Общества [38]. Прежде всего, наличие удлиненного интервала *QTc* должно побуждать к выявлению причин, сбору семейного анамнеза и внимательному наблюдению за пациентом.

Если первая ЭКГ новорожденного свидетельствует о превышении верхней границы нормальных значений интервала *QTc* (440 мс), необходимо исключить преходящие причины удлинения *QT,* начать сбор семейного анамнеза: наличие синдрома *QT,* внезапной смерти, обмороков, в том числе эпилептических припадков, и ЭКГ близких родственников. Повторное ЭКГ-исследование производится через несколько дней. Если ЭКГ покажет удлинение *QTc* от 440 до 470 мс, при наличии положительного семейного анамнеза необходимо назначение профилактической терапии и выполнение дополнительных диагностических процедур: холтеровского мониторирования, ЭхоКГ, генетического исследования. При выполнении холтеровского мониторирования необходимо обратить внимание на альтернацию *T*-волны, желудочковую эктопическую активность и изменения показателя *QTc.* В слу-

чаях, когда вторая ЭКГ демонстрирует значения *QTc* от 470 до 500 мс, выполняются все дополнительные диагностические тесты и рассматривается возможность назначения терапии вне зависимости от результатов сбора семейного анамнеза. Если значения *QTc* на второй ЭКГ превышают 500 мс –вероятность появления симптомов значительно возрастает. В этом случае назначается терапия и проводится вся дополнительная диагностика. К группе самого высокого риска внезапной смерти относятся пациенты с *QTc* 600 мс и более, и/или альтернацией *T*-волны, и/или 2:1 функциональной АВ-блокадой, и/или отсутствием слуха. В последнем случае необходимость тщательного контроля и назначения терапии не вызывает сомнений.

Синдром WPW, обусловленный наличием дополнительных путей проведения импульса между предсердиями и желудочками, обычно является электрокардиографической находкой. Зачастую его диагностика у новорожденных затруднена, поскольку предвозбуждение носит интермиттирующий характер, кроме того, его признаки могут появляться только в некоторых отведениях ЭКГ [26]. Распространенность синдрома WPW в педиатрической практике составляет 0,15–0,3%, при ежегодной выявляемости 4/100 000. Внезапная смерть среди детей с синдромом предвозбуждения встречается в 0,5% случаев, причем часто это может быть первым и единственным проявлением синдрома. В одном исследовании наблюдали за 90 новорожденными с синдромом WPW, из которых двое (2,2%) в последующем внезапно умерли, однако, к сожалению, оба младенца получали дигоксин [5]. Как секционные находки дополнительные пути проведения у младенцев, погибших от СВСМ, встречаются в 28,6% случаев [19]; 12,7% [42]; 21,7% [22].

Врожденная полная АВ-блокада также ассоциируется с высоким риском внезапной сердечной смерти среди новорожденных. Распространенность изолированной полной АВ-блокады составляет 1 случай на 15–20 тыс. новорожденных. Кроме того, данная патология достаточно часто (около 35%) встречается в сочетании с врожденными пороками сердца, что в значительной степени определяет прогноз для данных пациентов [38]. Определение положения патологии проводящей системы сердца в структуре СВСМ прежде всего связано с секционными находками, которые, в свою очередь, в большой степени зависят от методики и техники гистологического исследования.

В заключение следует отметить, что хотя теория аритмогенного генеза СВСМ была и остается наиболее привлекательной, до сих пор окончательно не определена доля аритмий в структуре СВСМ. Значительные усилия сегодня направлены на поиск генетических маркеров СВСМ, результаты которых позволят предупреждать внезапную смерть у младенцев. В целом, анализ современной литературы по СВСМ показывает следующее. Во-первых, данный синдром в значительной степени – явление не только медицинское, но и социальное, поскольку его распространенность среди социально неблагополучных слоев населения выше. Во-вторых, синдром мало изучен, и существующие гипотезы только сейчас получают свое научное подтверждение или опровержение, а также появляются новые гипотезы, выявляются новые факторы риска и нозологические причины. В-третьих, поскольку СВСМ находится на стыке многих отраслей медицинской науки, отношение врачей различных специальностей к этой проблеме неоднозначное, а зачастую имеются явно противоречивые мнения, особенно относительно этиологических факторов синдрома и степени их значимости. Кроме существующего огромного интереса к этой проблеме и ее активного изучения, требуется тесное сотрудничество специалистов различных направлений, что позволит в ближайшем будущем дать ответы на ряд вопросов, касающихся СВСМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Adelson L., Kinney E. R.* Sudden and unexpected death in infancy and childhood // Pediatrics. – 1956. – Vol. 17. – P. 663–697.
2. American Academy of Pediatrics, Task Force on Infant Sleep Position and Sudden Infant Death Syndrome // Ibid. – 2000. – Vol. 105. – P. 650–656.
3. *Blackmon L. R., Batton D. G., Bell E. F.* et al. Apnea, Sudden Infant Death Syndrome, and Home Monitoring. Committee on Fetus and Newborn // Ibid. – 2003. – Vol. 111. – P. 914–917.
4. *Chiodini B. A., Thach B. T.* Impaired ventilation in infants sleeping face down: Potential significance for sudden infant death syndrome // J. Pediatr. – 1993. – Vol. 123. – P. 686–692.
5. *Deal B. J., Keane J. F., Gillette P. C., Garson A.* WPW syndrome and supraventricular tachycardia during infancy: Management and follow-up // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1985. – Vol. 5. – P. 130–135.
6. *Dwyer T., Ponsonby A.-L., Blizzard L.* et al. The contribution of changes in prevalence of prone sleeping position to the decline in sudden infant death syndrome in Tasmania // JAMA. – 1995. – Vol. 273. – P. 783–789.
7. *Dwyer T., Ponsonby A.-L., Newman N. M., Gibbons L. E.* Prospective cohort study of prone sleeping position and sudden infant death syndrome // Lancet. – 1991. – Vol. 337. – P. 1244–1247.
8. *Fleming P. J., Blair P. S., Bacon C.* et al. Environment of infants during sleep and risk of the sudden infant death syndrome: Results of 1993–5 case-control study for confidential inquiry into stillbirths and deaths in infancy // Brit. Med. J. – 1996. – Vol. 313. – P. 191–195.
9. *Fried K., Beer S., Vure E.* et al. Autosomal recessive sudden unexpected death in children probably caused by a cardiomyopathy associated with myopathy // J. Med. Genet. – 1979. – Vol. 16. – P. 341–346.
10. *Gerhardt T.* Sudden Infant Death Syndrome Revisited // Intern. Pediatrics. – 1999. – Vol. 14, № 4. – P. 199–203.
11. *Guyer B., Hoyert D. L., Martin J. A.* et al. Annual summary of vital statistics – 1998 // Pediatrics. – 1999. – Vol. 104. – P. 1229–1246.
12. *Guyer B., MacDorman M. F., Martin J. A.* et al. Annual summary of vital statistics 1997 // Ibid. – 1998. – Vol. 102. – P. 1333–1349.
13. *Hammill S., Antzelevitch C.* Heart Rhythm Society Statement to the Subcommittee on Labor, Health and Human Services, Education, and Related Agencies U.S. Senate for

Fiscal Year 2006, Washington, March 31, 2005. –http://www.hrsonline.org/uploadDocs/HRS_TestimonyNIH_Funding_FY06_Senate.pdf
14. *Hoffman H. J., Hillman L. S.* Epidemiology of the sudden infant death syndrome: Maternal, neonatal, and post neonatal risk factors // Clin. Perinatol. – 1992. – Vol. 19. – P. 717.
15. *Hunt C. E, Shannon D. C.* Sudden infant death syndrome and sleeping position // Pediatrics. – 1992. – Vol. 90. – P. 115–118.
16. *Kemp J. S., Nelson V. E., Thach B. T.* Physical properties of bedding that may increase risk of sudden infant death syndrome in prone-sleeping infants // Pediatr. Res. – 1994. – Vol. 36. – P. 7–11.
17. *MacDorman M. F., Atkinson J. O.* Infant Mortality Statistics from the 1997 Period Linked Birth/Infant Death Data Set // National Vital Statistics Reports from the Centers for Disease Control and Prevention. – 1999, July 30. – P. 47.
18. *MacDorman M. F., Cnattingius S., Hoffman H. J.* et al. Sudden infant death syndrome and smoking in the United States and Sweden // Amer. J. Epidemiol. – 1997. – Vol. 146. – P. 249–257.
19. *Marino T. A., Kane B. M.* Cardiac atrioventricular janctional tissues in hearts from infants who died suddenly // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1985. – Vol. 5. – P. 1178–1184.
20. *Maron B. J., Fisher R. S.* Sudden infant death syndrome (SIDS): Cardiac pathologic observations in infants with SIDS // Amer. Heart J. – 1977. – Vol. 93. – P. 762–766.
21. *Maron B. J., Clark C. E., Goldstein R. E., Epstein S. E.* Potential role of QT interval prolongation in sudden infant death syndrome // Circulation. – 1976. – Vol. 54. – P. 423–430.
22. *Matturri L., Ottaviani G., Ramos S. G., Rossi L.* Sudden infant death syndrome (SIDS): A study of cardiac conduction system // Cardiovasc. Pathol. – 2000. – Vol. 9. – P. 137.
23. *Mitchell E. A., Thompson J. M. D., Ford R. P. K.* et al. Sheepskin bedding and the sudden infant death syndrome // J. Pediatr. – 1998. – Vol. 133. – P. 701–704.
24. *Opdal S. H., Rognum T. O.* The Sudden Infant Death Syndrome Gene: Does It Exist? // Pediatrics. – 2004. – Vol. 114. – P. 506–512.
25. *Osmond C., Murphy M.* Seasonality in the sudden infant death syndrome // Pediatr. Perinat. Epidemiol. – 1988. – Vol. 2. – P. 337–345.
26. *Perry J. C., Giuffre R. M., Garson A.* Clues to the electrocardiographic diagnosis of subtle WPW syndrome // J. Pediatr. – 1990. – Vol. 117. – P. 871–875.
27. *Ponsonby A. L., Dwyer T., Gibbons L. E.* et al. Factors potentiating the risk of sudden infant death syndrome associated with prone position // N. Engl. J. Med. – 1993. – Vol. 329. – P. 377–382.
28. *Rambaud C., Campbell P., Guilleminault C.* Interpretation of autopsy findings and definition of S1DS // Sudden infant death syndrome (SIDS), Third S1DS International Conference. – Stavanger, Norway. – 31.07.–04.08.1994. – Programme and abstracts. – P. 82.
29. *Sawaguchi T., Nishida H.* Sudden Infant Death Syndrome (SIDS) Doesn't Exist // Amer. J. Forens. Med. Pathol. – 2001. – Vol. 22, № 2. – P. 211–212.
30. *Schoendorf K. C., Kiely J. L.* Relationship of sudden infant death syndrome to maternal smoking during and after pregnancy // Pediatrics. – 1992. – Vol. 90. – P. 905–908.
31. *Schulze-Bahr E., Fenge H., Etzrodt D.* et al. Long QT syndrome and life threatening arrhythmia in a newborn: Molecular diagnosis and treatment response // Heart. – 2004. – Vol. 90. – P. 13–16.
32. *Schwartz P. J.* Cardiac sympathetic innervation and the sudden infant death syndrome. A possible pathogenic link // Amer. J. Med. – 1976. – Vol. 60. – P. 167–172.
33. *Schwartz P. J.* The cardiac theory and sudden infant death syndrome // Sudden infant death syndrome. Medical aspects and physiological management / J. L. Culbertson, H. K. Krous, R. D. Bendell (eds). – London: Edward Arnold, 1989. – P. 121–138.
34. *Schwartz P. J.* The quest for the mechanisms of the sudden infant death syndrome: Doubts and progress // Circulation. – 1987. – Vol. 75. – P. 677–683.
35. *Schwartz P. J., Montemerlo M., Facchini M.* et al. The QT interval throughout the first 6 months of life: A prospective study // Ibid. – 1982. – Vol. 66. – P. 496–501.
36. *Schwartz P. J., Priori S. G., Napolitano C.* The long QT syndrome // Cardiac electrophysiology: From cell to bedside / D. P. Zipes, J. Jalife (eds.). – Philadelphia: WB Saunders, 2000. – P. 597–615.
37. *Schwartz P. J., Stramba-Badiale M. D., Segantini A.* et al. Prolongation of the QT interval and the sudden infant death syndrome // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 338. – P. 1709–1714.
38. *Schwartz P. J., Garson A. Jr, Paul T.* et al. Guidelines for the interpretation of the neonatal electrocardiogram // Eur. Heart J. – 2002. – Vol. 23. – P. 1329–1344.
39. *Southall D. P., Arrowsmith W. A., Oakley J. R.* et al. Prolonged QT interval and cardiac arrhythmias in two neonates: Sudden infant death syndrome in one case // Arch. Dis. Child. – 1979. – Vol. 62. – P. 721–726.
40. *Southall D. P., Arrowsmith W. A., Stebbins V., Alexander J. R.* QT interval measurements before sudden infant death syndrome // Ibid. – 1986. – Vol. 61. – P. 327–333.
41. *Steinschneider A.* Prolonged apnea and the sudden infant death syndrome: Clinical and laboratory observations // Pediatr. – 1972. – Vol. 50. – P. 646–654.
42. *Suarez-Mier P. M., Aguilera B.* Histopathology of the conduction system in sudden infant death // Fonensic. Sci. Int. – 1998. – Vol. 93. – P. 143–154.
43. *Taylor J. A., Drieger J. W., Reay D. T.* et al. Prone sleep position and the sudden infant death syndrome in King County Washington: A casecontrol study // J. Pediatr. – 1996. – Vol. 128. – P. 626–630.
44. *Towbin J. A., Ackerman M. J.* Cardiac Sodium Channel Gene Mutations and Sudden Infant Death Syndrome Confirmation of Proof of Concept? // Circulation. – 2001. – Vol. 104. – P. 1092–1093.
45. *Wedekind H., Smits J. P., Shulze-Bahr E.* et al. De Novo Mutation in the *SCN5A* gene associated with early onset of sudden infant death // Ibid. – 2001. – Vol. 104. – P. 1158–1164.
46. *Weinstein S. L., Steinschneider A.* QTc and R-R intervals in victims of the sudden infant death syndrome (SIDS) // Amer. J. Dis. Child. – 1985. – Vol. 139. – P. 987–990.
47. *Werne J., Garrow I.* Sudden apparently unexplained death during infancy: Pathological findings in infants found dead // Amer. J. Pathol. – 1953. – Vol. 29. – P. 633–652.
48. *Willinger M., Hoffman H. J., Wu K.-T.* et al. Factors associated with the transition to nonprone sleep positions of infants in the United States: The National Infant Sleep Position Study // JAMA. – 1998. – Vol. 280. – P. 329–335.

УДК 616.12-008.318:575.224.234

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕННЫХ И КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА

Л. А. Бокерия, Е. З. Голухова, Т. Т. Какучая

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (дир. – академик РАМН Л. А. Бокерия) РАМН, Москва

Нарушения ритма сердца продолжают оставаться одними из наиболее частых причин заболеваемости и смертности во всем мире. Так, от внезапной сердечной смерти вследствие желудочковых тахиаритмий в США ежегодно умирает около 300 тыс. человек, а фибрилляция предсердий, от которой страдает более 2-х млн. американцев, является ведущей причиной возникновения ишемических инсультов среди взрослого населения. Современные методы лечения аритмий направлены на модификацию патологического электрофизиологического субстрата и включают следующие направления: фармакотерапию, имплантацию различных устройств и хирургические методы лечения или катетерную аблацию. Фармакотерапия являлась опорой антиаритмического лечения в течение многих десятилетий. Традиционно антиаритмические препараты классифицируют по их электрофизиологическим эффектам на клеточном уровне, в частности, по их способности воздействовать на возбудимость, длительность потенциала действия и автоматизм. Несмотря на хорошую результативность многих антиаритмических препаратов в лечении различных аритмий, их применение может быть ограничено вследствие неблагоприятного воздействия на функцию сердца в целом, относительно низкую эффективность, часто возникающие и трудно переносимые системные побочные эффекты и, что наиболее важно, из-за проаритмогенных эффектов, ведущих к парадоксальному возрастанию уровня смертности.

Радиочастотная катетерная аблация революционизировала клиническую электрофизиологию, дав возможность с 90%-ной эффективностью устранять целый ряд тахиаритмий – большинство суправентрикулярных аритмий и некоторые виды желудочковых тахикардий (за исключением полиморфной желудочковой тахикардии/фибрилляции желудочков), существенно превосходя таким образом эффективность антиаритмических препаратов. Однако такие часто встречающиеся нарушения ритма сердца, как фибрилляция предсердий и вышеуказанные формы желудочковой тахикардии, в меньшей степени поддаются такому виду лечения.

Что касается имплантируемых устройств – ежегодно в США имплантируют около 250 тыс. электрокардиостимуляторов и 60 тыс. кардиовертеров-дефибрилляторов. Имплантация электрокардиостимуляторов (ЭКС) является современным методом паллиативного лечения брадиаритмий, а кардиовертеры-дефибрилляторы успешно используются вот уже более 20 лет также для паллиативного лечения только жизнеугрожающих желудочковых аритмий. Положительная результативность подобной тактики у пациентов с высоким риском – а именно у пациентов со сниженной сократительной функцией левого желудочка, переживших внезапную сердечную смерть и т. д., была отчетливо продемонстрирована в целом ряде масштабных рандомизированных исследований. Однако, будучи спасительным, подобный вид лечения не предотвращает возникновение жизнеугрожающих нарушений ритма в последующем. Кроме того, у пациентов с низким риском – сохранной сократительной функцией левого желудочка – необходима тщательная оценка соотношения пользы и риска при имплантации кардиовертеров-дефибрилляторов.

Таким образом, вышесказанное побуждает стремиться к разработке новых методов, альтернативных имеющимся методам лечения аритмий, на основе современных достижений молекулярной и клеточной биологии, генетики и биоинженерии, которые являлись бы не паллиативными, а радикальными – позволяющими предотвращать и устранять аритмии.

Понимание молекулярно-генетических механизмов, лежащих в основе аритмий, позволило начать применение *генных препаратов* в лечении этих заболеваний. Соматическая генная терапия позволяет манипулировать генной экспрессией соматических клеток, что дает возможность противодействовать болезни по аналогии с фармакотерапией, но в отличие от последней однократное введение нужного гена в орган-мишень может обратить патологию и действовать в течение всего жизненного цикла организма без системного воздействия на него, однако данное корригирующее действие не передается следующим поколениям. При этом следует отметить, что селективная доставка необходи-

мого функционирующего терапевтического гена может быть направлена как на стимуляцию, так и на торможение секреции определенных белков с целью регресса патофизиологии заболевания.

Гипотетически клеточные технологии могут использоваться в лечении аритмий для того, чтобы: 1) заменить отсутствующие или патологически измененные клетки проводящей системы сердца; 2) модифицировать измененный электрофизиологический субстрат миокарда донора с помощью имплантации клеток, трансфецированных генетическими конструкциями, экспрессирующими специфические ионные каналы (токи); 3) изменить микроокружение в миокарде путем локальной секреции специфических рекомбинантных белков.

Важным шагом в подтверждении возможностей антиаритмической терапии с использованием генных и клеточных технологий при *брадиаритмиях* явились экспериментальные исследования, показавшие возможность создания потенциальных триггеров-инициаторов сердечных сокращений и возбудимого субстрата для их дальнейшего проведения, иными словами, создание так называемого *биологического стимулятора*. Современные электрокардиостимуляторы, использующиеся для уменьшения смертности и заболеваемости при полных атриовентрикулярных блокадах и дисфункциях синусного узла, имеют ряд ограничений: 1) несмотря на усовершенствование технологий, ЭКС не могут замещать автономную модуляцию сердечного ритма – то есть обеспечить адекватный ответ на физические и эмоциональные нагрузки; 2) у детей по мере роста организма требуется замена стимулятора; 3) выбор места фиксации стимулирующего электрода имеет большое значение, так как результирующий путь активации может оказать положительное или отрицательное действие на электрофизиологию или сократительную функцию миокарда; 4) разрядка батареи через определенные промежутки времени требует ее замены; 5) могут возникнуть инфекционные осложнения, требующие замены стимулятора; 6) и наконец, электрокардиостимуляторы могут выйти из строя под воздействием различных металлодетекторов, нейростимуляторов, магнитно-резонансной томографии. В отличие от ЭКС, использование биологических стимуляторов в идеале может дать целый ряд преимуществ: 1) позволит создать стабильный физиологичный ритм пожизненно; 2) не потребует батареи или электрода и соответственно их замены; 3) не будет риска инфекционно-воспалительных осложнений и неоплазий; 4) обеспечит соответствующие изменения сердечного ритма в ответ на физиологические потребности организма; 5) позволит максимизировать эффективность сокращений и сердечный выброс, способствуя проведению возбуждения и активации соответственно индивидуальной анатомии; 6) будет обладать ограниченным аритмогенным потенциалом, или последний будет вовсе отсутствовать; 7) будет представлять собой радикальный, а не паллиативный метод лечения. С целью создания биологического стимулятора в настоящее время прошли экспериментальные исследования (как in vitro, так и in vivo, на различных животных – крысах, морских свинках, свиньях, собаках, с созданием моделей синдрома слабости синусного узла и полной атриовентрикулярной блокады) три концепции: 1) регуляция нейрогуморальных воздействий (путем повышения экспрессии β-адренергических рецепторов с помощью внедрения плазмидной конструкции гена, несущего β-адренергический рецептор) [3, 7]; 2) уменьшение ионных токов, участвующих в реполяризации миокарда; идея заключалась в том, что сокращение гиперполяризующих ионных потоков фиксировало бы мембранные потенциалы на уровне отрицательных значений и способствовало увеличению вклада входящих ионных токов в процесс деполяризации и тем самым потенцированию стимуляции [8–11]; 3) увеличение входящих ионных токов во время диастолы, то есть повышение экспрессии входящих деполяризующих ионных токов; исследования в этом направлении сконцентрированы на токе I_f, так как это единственный ионный ток, который функционирует только в диастолу, и, таким образом, он не будет удлинять потенциал действия, и он хорошо регулируется автономной нервной системой; исследовалась возможность влияния повышенной экспрессии гена *HCN2,* кодирующего I_f-ток, на инициацию последнего и соответственно индукцию сердечных сокращений [15, 16]. Из трех вышеуказанных концепций пока только последняя показала явную эффективность с точки зрения безопасности, отсутствия побочных эффектов, физиологичности и автономной адаптации. Что касается применения клеточных технологий с целью создания биологического стимулятора, наиболее обнадеживающими оказались исследования с использованием взрослых мезенхимальных стволовых клеток человека (благодаря их низкой антигенности, свойствам ионных каналов и способности переносить красители и передавать ионные токи друг другу, другим клеточным линиям, в том числе и миоцитам), трансфецированных нужными генами (*HCN*); в отличие от изолированной генной терапии *HCN*-экспрессирующие взрослые мезенхимальные стволовые клетки синхронизированно взаимодействовали с кардиомиоцитами хозяина и таким образом давали возможность избежать спорадической активации сердечного ритма [5, 19].

Механизмы возникновения тахиаритмий (риентри, триггерная активность и анормальный автоматизм) могут быть результатом патологических изме-

нений электрофизиологии и/или структурного субстрата в миокарде. Эти изменения могут быть врожденными (например, различные генные мутации ионных каналов при врожденном синдроме удлиненного интервала *QT*, синдроме Бругада и т. д.) или приобретенными (например, желудочковые аритмии, возникающие при ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности, или развитие фибрилляции предсердий при этих или других заболеваниях). Патологический субстрат, лежащий в основе возникновения этих аритмий, может быть анатомическим или функциональным и может локализоваться в специфическом участке миокарда или затрагивать весь миокард. Генная терапия при тахиаритмиях может преследовать следующие цели: 1) изменение глобальных электрофизиологических свойств миокарда для уменьшения длительности потенциала действия при приобретенном или врожденном синдроме удлиненного интервала *QT* (сердечная недостаточность рассматривается в качестве прототипа приобретенного синдрома удлиненного *QT*); для этого проводились следующие экспериментальные исследования: а) повышение экспрессии гена *KV4,3,* кодирующего исходящий калиевый ток I_{to}, приводило к значительному уменьшению длительности потенциала действия (экспериментальные исследования H. B. Nuss [13] с гиперэкспрессией гена *Drosophila shaker B,* кодирующего калиевый канал, в кардиомиоциты желудочка на моделях собак с сердечной недостаточностью); б) повышение экспрессии гена человека *HERG,* кодирующего калиевый канал, обеспечивающего быстрый компонент тока с задержанным выпрямлением (Ikr) фазы реполяризации в миокарде, приводило к выраженному уменьшению продолжительности потенциала действия, увеличению относительного рефрактерного периода и уменьшению частоты ранних постдеполяризаций [14]; в) повышение экспрессии добавочной субъединицы *KCNE3* для усиления активности *KCNQ1* канала, способствовало увеличению активности калиевого канала обеспечивающего медленный компонент тока с задержанным выпрямлением (Iks) фазы реполяризации в миокарде, и таким образом приводило к уменьшению продолжительности потенциала действия и интервала *QT* [17]; г) повышение экспрессии кальциевой АТФ-азы саркоплазматического ретикулума (SERCA) изолированно или в сочетании с геном, кодирующим Kir2,1 компонент калиевого тока с задержанным выпрямлением, приводило не только к уменьшению продолжительности потенциала действия, но и увеличению контрактильности миокарда [18]; 2) локальное изменение электрофизиологических свойств: а) D. Y. Burton и соавт. исследовали эффект гиперэкспрессии миссенс-мутации гена *Q9E-hMiRP1,* кодирующего калиевый ток. Установлено, что данная мутация является причиной синдрома удлиненного интервала *QT* и может приводить к уменьшению калиевого тока после введения кларитромицина. In vitro трансфекция мутантного гена *Q9E-hMiRP1* способствовала кларитромицин-индуцированному снижению исходящего калиевого тока в трансфецированных клетках по сравнению с результатами трансфекции другого типа мутантного гена *hMiRP1.* Доставка плазмидной конструкции гена Q9E-*hMiRP1* в миокард предсердий свиньи (15% предсердных миоцитов оказались трансфецированными этим геном) приводила к удлинению потенциала действия предсердий. Исследователи пришли к выводу, что этот мутантный ген может оказывать локальное действие на ткань предсердий, подобное антиаритмическому препарату III класса, и таким образом использоваться в будущем для лечения предсердных риентри аритмий [1]; б) J. K. Donahue и соавт. [2] в эксперименте осуществили «модификацию» АВ-узла при фибрилляции предсердий путем селективной доставки в область АВ-узла гена с повышенной экспрессией ингибирующего Gα12 белка, который подавил проводимость АВ-узла без его блокады, уменьшив тем самым частоту желудочкового ритма (своеобразная имитация эффекта бета-адреноблокаторов).

Относительно применения клеточных технологий для лечения тахиаритмий следует отметить, что необходимо выделение и создание разных подтипов человеческих кардиомиоцитов (с фенотипом пейсмейкерных, предсердных, желудочковых клеток, клеток системы Гиса–Пуркинье), поддающихся генетическим манипуляциям, способных структурно и функционально интегрироваться в ткань-мишень реципиента; таким требованиям отвечают кардиомиоциты, полученные из эмбриональных стволовых клеток человека – они успешно интегрируются в ткань сердца ex vivo, образуя единый функционирующий синтиций сердца [6]. Оказалось, что фибробласты также могут образовывать щелевые контакты с кардиомиоцитами хозяина и генерировать электрические взаимодействия с последними – так, с целью изменения возбудимости желудочков сердца крысы были имплантированы фибробласты, трансфецированные для экспрессии специфических калиевых каналов (Kv1,3), что привело к выраженному уменьшению амплитуды внеклеточного сигнала и появлению множественных локальных участков с блокадой проведения; данные изменения исчезли после введения специфического блокатора Kv1,3 [4].

Несмотря на значительный прогресс в понимании соматической генной терапии и ее потенциальной роли в радикальном лечении аритмий, мы должны реально осознавать, что находимся лишь в самом начале пути к ее изучению в эксперименте.

Для внедрения в клиническую электрофизиологию необходимо, чтобы генные технологии доказали свою безопасность, высокую и длительную эффективность, возможность целенаправленного воздействия на ткани-мишени без индукции реакций со стороны иммунной системы, словом, значительное превосходство над традиционными методами терапии. На пути применения генных технологий в лечении аритмий есть определенные сложности: 1) все еще недостаточные знания молекулярных механизмов, лежащих в основе многих аритмий, и пространственное и временное разнообразие экспрессии ионных каналов в различных участках миокарда могут препятствовать использованию единичных трансгенов ионных каналов; 2) для успешного антиаритмического лечения необходима устойчивая и длительная экспрессия трансгена (месяцы и годы), что труднодостижимо с использованием современных векторных технологий; 3) главным недостатком используемых в настоящее время технологий является невозможность адекватного контроля уровня или степени трансгенной экспрессии внутри клеток, невозможность определения точного количества трансфецированных миоцитов, их трансмурального и регионального распределения в сердце. В целом в настоящее время миокардиальная экспрессия in vivo с использованием современных вирусных векторов непредсказуема, дает относительно кратковременный эффект, не гомогенна, может способствовать повышенной дисперсии различных электрофизиологических свойств и тем самым спровоцировать возникновение аритмий. Таким образом, на сегодняшний день не изученными остаются множество важных вопросов: каковы оптимальные дозы и пути введения генных препаратов, возникают ли при их применении какие-либо нежелательные эффекты в отдаленном периоде наблюдения, каковы особенности их фармакокинетики и фармакодинамики в организме человека, является ли их действие продолжительным, и если да, то насколько?

Использование клеток (фибробластов, различных дериватов стволовых клеток и т. д.), которые могут быть подвергнуты генетическим манипуляциям ex vivo для инициации определенных электрофизиологических свойств, а затем имплантированы в сердце in vivo, может иметь ряд преимуществ перед изолированной генной терапией: большую эффективность и лучший контроль над процессом трансфекции ex vivo, возможность проводить фенотипический скрининг клеток перед их трансплантацией и более пролонгированный эффект (последнее было продемонстрировано в исследовании [12]), а также позволит снизить аритмогенный риск, обусловленный негомогенностью реполяризации за счет гетерогенной экспрессии генов. Так же, как и с генными препаратами, остаются открытыми множество вопросов: мигрируют ли имплантированные клетки или остаются на месте, дифференцируются ли они в другие виды клеток, как они функционируют в организме человека (так же, как в моделях различных животных, или нет), какова гарантия отсутствия развития злокачественных осложнений, тератогенности, инфекционных осложнений, реакции отторжения? Нет полных ответов на вопросы о предпочтительном типе клеток, их оптимальном количестве, наилучшем времени и пути введения и, главным образом, о способности этого метода заменить существующие ныне традиционные методы терапии.

Решение вышеизложенных проблем не является легкой задачей. Однако с учетом того, что конечной целью терапии больных является в большей степени их радикальное излечение, чем симптоматическое лечение, попытка нахождения возможных путей решения этих проблем оправданна.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Burton D. Y., Song C., Fishbein I.* et al. The incorporation of an ion channel gene mutation associated with the long QT syndrome (Q9E-hMiRP1) in a plasmid vector for site-specific arrhythmia gene therapy: In vitro and in vivo feasibility studies // Hum. Gene. Ther. – 2003. – Vol. 14. – P. 907–922.
2. *Donahue J. K., Heldman A. W., Fraser H.* et al. Focal modification of electrical conduction in the heart by viral gene transfer // Nat. Med. – 2000. – Vol. 6. – P. 1395–1398.
3. *Edelberg J. M., Aird W. C., Rosenberg R. D.* Enhancement of murine cardiac chronotropy by the molecular transfer of the human beta2adrenergic receptor cDNA // J. Clin. Invest. – 1998. – Vol. 101. – P. 337–343.
4. *Feld Y., Melamed-Frank M., Kehat I.* et al. Electrophysiological modulation of cardiomyocytes tissue by transfected fibroblasts expressing potassium channels: A novel strategy to manipulate excitability // Circulation. – 2002. – Vol. 105. – P. 522–529.
5. *Huebach J. F., Graf E. M., Leutheuser J.* et al. Electrophysiological properties of human mesenchymal stem cells // J. Physiol. – 2003. – Vol. 554, № 3. – P. 659–672.
6. *Kehat I., Amit M., Gepstein A.* et al. Functional integration of human embryonic stem cell derived cardiomyocytes with preexisting cardiac tissue: Implication for myocardial repair // Circulation. – 2001. – Vol. 104 (Suppl. II). – P. 618.
7. *Martin E. T., Coman J. A., Shellock F. G.* et al. Magnetic resonance imaging and cardiac pacemaker safety at 1.5-Tesla // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 43, № 7. – P. 1315–1324.
8. *Miake J., Marban E., Nuss H.* B. Biological pacemaker created by gene transfer // Nature. – 2002. – Vol. 419. – P. 132–133.
9. *Miake J., Marban E., Nuss H. B.* Functional role of inward rectifier current in heart probed by Kir2.1 overexpression and dominant-negative suppression // J. Clin. Invest. – 2003. – Vol. 111, № 10. – P. 1529–1536.
10. *Miake J., Nuss H. B.* Mechanism of automacity induced by dominant-negative suppression of IK1 in guinea pig ventricular myocytes // Biophys. J. – 2003. – Vol. 84, № 2. – P. 1529 (Part 2 of 2).
11. *Miake J., Nuss H. B.* Multiple ionic conductances sustain IK1-suppressed biopacemaking // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P. IV-35.
12. *Muller-Ehmsen J., Peterson K. L., Kedes L.* et al. Rebuilding a damaged heart: Long-term survival of transplanted neonatal rat cardiomyocytes after myocardial infarction and effect on cardiac function // Ibid. – 2002. – Vol. 105. – P. 1720–1726.

13. *Nuss H. B., Johns D. C., Kaab S.* et al. Reversal of potassium channel deficiency in cells from failing hearts by adenoviral gene transfer: A prototype for gene therapy for disorders of cardiac excitability and contractility // Gene Ther. – 1996. – Vol. 3. – P. 900–912.
14. *Nuss H. B., Marban E., Johns D. C.* Overexpression of a human potassium channel suppresses cardiac hyperexcitability in rabbit ventricular myocytes // J. Clin. Invest. – 1999. – Vol. 103. – P. 889–896.
15. *Plotnikov A. N., Sosunov E. A., Qu J.* et al. A biological pacemaker implanted in the canine left bundle branch provides ventricular escape rhythms having physiologically acceptable rates // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 506–512.
16. *Qu J., Plotnikov A. N., Danilo P. Jr* et al. Expression and function of a biological pacemaker in canine heart // Ibid. – 2003. – Vol. 107. – P. 1106–1109.
17. *Schroeder B. C., Waldegger S., Fehr S.* et al. A constitutively open potassium channel formed by KCNQ1 and KCNE3 // Nature. – 2000. – Vol. 403. – P. 196–199.
18. *Terraciano C. M., Hajjar R. J., Harding S. E.* Overexpres-sion of SERCA2a accelerates repolarisation in rabbit ventricular myocytes // Cell Calcium. – 2002. – Vol. 31. – P. 299–305.
19. *Valiunas V., Doronin S., Valiuniene L.* et al. Human mesenchymal setm cells make cardiac connexins and form functional gap junctions // J. Physiol. – 2004. – Vol. 555, № 3. – P. 617–626.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.12-008.318:612.172.2-08

КЛИНИЧЕСКАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ И ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПОДТВЕРЖДЕННЫМ ГЕНЕТИЧЕСКИ СИНДРОМОМ УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА *QT*, ТИП 1

Л. А. Бокерия, А. Ш. Ревишвили, Е. А. Пантелеева, И. В. Проничева, Е. В. Заклязьминская*, А. В. Поляков*

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (дир. – академик РАМН Л. А. Бокерия) РАМН, *ГУ Медико-генетический научный центр (дир. – академик РАМН Е. К. Гинтер) РАМН, Москва

В статье представлены результаты клинического и молекулярно-генетического обследования 13 больных с синдромом удлиненного интервала QT из 8 неродственных семей. В 5 семьях диагноз первичного синдрома удлиненного интервала QT был подтвержден молекулярно-генетическими методами. Проведен анализ клинической вариабельности синдрома, а также оценка эффективности различных методов лечения.

Ключевые слова: желудочковые аритмии, синкопе, генетическая гетерогенность, вариабельность фенотипа.

We present the results of clinical and molecular-genetic investigation of 13 patients with long QT syndrome from 8 non-related families. In 5 families diagnosis of inherited long QT syndrome was confirmed by molecular-genetic tests. We have analyzed clinical variability of this syndrome and assessed the efficacy of different treatment methods.

Key words: ventricular arrhythmias, syncope, genetic heterogeneity, phenotype variability.

Синдром удлиненного интервала *QT* (СУQT) – заболевание, характеризующееся увеличением продолжительности интервала *QT,* синкопальными состояниями и высоким риском внезапной смерти вследствие перехода полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ) типа «пируэт» («torsades de pointes») в фибрилляцию желудочков (ФЖ). Внезапная сердечная смерть возможна при первом синкопальном эпизоде в отсутствие должного лечения. Выделяют две клинические формы заболевания: синдром Романо–Уорда (Romano–Ward) с аутосомно-доминантным типом наследования и синдром Джервелла–Ланге–Нильсена (Jervell–Lange– Nielsen) с аутосомно-рецессивным типом наследования. В последнем случае удлинение интервала *QT* сочетается с врожденной нейросенсорной глухотой. Этиология и патогенез заболевания длительное время были неясны. Все эти дан-

Таблица 1

Гены, ответственные за синдром удлиненного интервала *QT* (частота 1:5–7 тыс. населения)

Вариант СУQT	Локус	Ген	Белок
СУQT1	11p15.5	*KCNQ1 (KvLQT1)*	α-субъединица калиевого канала (IKs)
СУQT2	7q35-36	*KCNH2 (HERG)*	α-субъединица калиевого канала (IKr)
СУQT3	3p21-24	*SCN5A*	натриевый канал
СУQT4	4q25-27	*ANKB*	анкирин В
СУQT5	21q22.1-22	*KCNE1 (MinK)*	β-субъединица калиевого канала (IKs)
СУQT 6	21q22.1-22	*KCNE2 (MiRP1)*	β-субъединица калиевого канала (IKr)
СУQT 7	17q23	*KCNJ2*	α-субъединица калиевого канала (IKir2.1)

ные послужили основанием для активной разработки генетической теории и поиска гена, ответственного за развитие заболевания. Развитие молекулярно-генетических методов исследования позволило достоверно установить наследственный характер заболевания и сделать важные шаги в понимании клеточных и молекулярно-генетических основ формирования потенциала действия клеток миокарда. В настоящее время известно не менее 7 различных генов, мутации в которых ответственны за развитие синдрома удлиненного интервала *QT* (табл. 1). Белковыми продуктами этих генов являются α- и β-субъединицы трансмембранных ион-селективных каналов, экспрессирующихся в миокарде. Нарушение их функционирования может привести к появлению постдеполяризаций по типу ранней триггерной активности и, следовательно, к желудочковой тахикардии [9]. Удлинение интервала *QT* на ЭКГ является признаком нарушения фазы реполяризации в кардиомиоцитах. Калиевые исходящие ионные токи участвуют в реполяризации, вовлекаясь практически во все фазы потенциала действия. Изменение проницаемости каналов меняет форму сердечного потенциала действия, что отображается электрокардиографически (рис. 1). Калиевый канал, обеспечивающий медленный компонент тока с задержанным выпрямлением (IKs) фазы реполяризации, и калиевый канал, обеспечивающий быстрый компонент тока с задержанным выпрямлением (IKr) фазы реполяризации

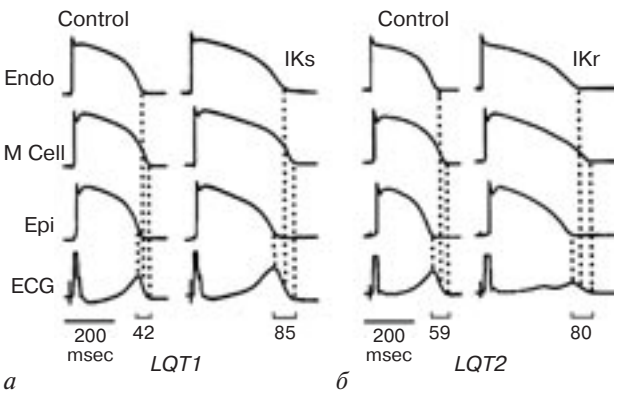


Рис. 1. Трансмембранные потенциалы и ЭКГ при *СУQT*.
а – изменения, происходящие в форме потенциала действия и ЭКГ при *СУQT,* тип 1; *б* – при *СУQT,* тип 2.

в миокарде необходимы для поддержания адекватной продолжительности потенциала действия по отношению к частоте сердечных сокращений [4]. Калиевые каналы, формирующие исходящие реполяризующие ионные токи, являются гетеротетрамерами, образованными в результате взаимодействия α- и β-субъединиц, кодируемых разными генами. Белковым продуктом *KCNQ1* является α-субъединица калиевого канала, которая состоит из 6 трансмембранных доменов (S1–S6). Субъединицы ориентированы таким образом, что образуют центральное отверстие (пору) с обращенными внутрь поры доменами S5 и S6. Мутации в генах, которые кодируют белки, образующие трансмембранные ионселективные каналы, ответственны за развитие клинических проявлений. Выявление мутации в конкретном гене напрямую свидетельствует о наличии заболевания, независимо от степени выраженности клинических симптомов, и даже при их отсутствии.

Среди методов лечения общепринятой является длительная, нередко пожизненная фармакотерапия, препаратами выбора которой являются бета-блокаторы. В то же время значение бета-блокаторов, по-видимому, не стоит переоценивать, поскольку, по данным S. Priory и соавт. [6, 8, 11], около 20% больных резистентны к терапии максимально допустимыми дозами бета-блокаторов. У них не прекращаются синкопе, некоторые пациенты погибают внезапно. У части пациентов назначение этой группы препаратов затрудняется выраженной брадикардией. Высокая смертность больных в отсутствие лечения и недостаточная эффективность фармакотерапии или ее отсутствие у ряда больных стимулируют поиск других эффективных методов лечения, в том числе и хирургических [1]. В патогенезе жизнеугрожающих аритмий при СУQT существенную роль играют брадикардия и постэкстрасистолические паузы, возникающие перед развитием феномена «каскада», предшествующего фатальной аритмии. В соответствии с этим имеются предположения о возможной эффективности имплантации электрокардиостимулятора, способного предотвратить развитие брадиаритмий. Другим методом хирургического интервенционного вмешательства является имплантация кар-

диовертера-дефибриллятора, проводящего электрошок после регистрации начала фибрилляции желудочков. Но единого мнения относительно предпочтения терапевтических или хирургических методов лечения в зависимости от генетического варианта СУQT на сегодняшний день нет.

Целью настоящего исследования явилось изучение клинической вариабельности синдрома удлиненного интервала *QT,* тип 1, вызванного мутациями в гене *KCNQ1,* а также оценка эффективности различных методов лечения на основании особенностей клинико-генетического полиморфизма.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С 1997 по 2004 г. под нашим наблюдением находились 13 пациентов (женщин – 11, мужчин – 2) из 8 неродственных семей с СУQT, в возрасте от 11 до 36 лет (в среднем 17,5 года), из них 7 пациентов были оперированы (к концу 2004 г.)*. Обследование включало в себя помимо традиционных клинико-инструментальных методов ряд специальных молекулярно-генетических методов исследования. Диагноз был установлен на основании критериев, предложенных P. Schwartz (1993).

Клинико-инструментальное обследование включало стандартное и многоканальное электрокардиографическое исследование (ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру (в том числе по 12 каналам), инвазивное электрофизиологическое обследование по показаниям, сбор генеалогического анамнеза с оценкой электрокардиограмм всех членов семьи, включая доступных дальних родственников, с выявлением случаев внезапной смерти в семье. Оценивались следующие параметры: частота базисного ритма, продолжительность интервала *QT* по отношению к текущей частоте сердечного ритма, наличие альтернации зубца *T,* динамика длительности интервала *QT,* корригированный интервал *QTc* (рассчитывался по формуле Базетта (1918): $QTc=QT/\sqrt{RR}$), дисперсия интервала *QT* (*QTd*) (рассчитывалась в мс как разность максимального и минимального значений интервала в каждом из 12 стандартных отведений: $QTd=QTmax-QTmin$), корригированная дисперсия интервала *QT* (*QTcd*) определялась как разница между максимальным и минимальным значением корригированного интервала *QTc* ($QTcd=QTcmax-QTcmin$). Во время проведения суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру также оценивались длительность интервала *QT,* динамика продолжительности интервала *QT,* признаки электрической нестабильности миокарда, наличие желудочковых аритмий. Желудочковый генез аритмии был подтвержден данными холтеровского мониторирования, регистрацией ЭКГ во время приступа в ряде случаев, при проведении инвазивного электрофизиологического исследования.

Молекулярно-генетическое исследование проводилось на образцах ДНК больных, выделенной из лейкоцитов венозной крови стандартным методом с использованием набора реагентов и протокола для выделения ДНК фирмы DIAtom™ DNAPrep100 (Россия). Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) проводили с помощью термоциклера «МС2» производства фирмы «ДНК-технология» (Россия) с использованием Taq-полимеразы фирмы «Биомастер» (Россия). Была проанализирована кодирующая последовательность гена *KCNQ1* с прилегающими интронными областями. Поиск мутаций в экзоне 1А проводился методом прямого секвенирования, в экзонах 1–15 – методом PCR-SSCP с последующим прямым секвенированием фрагментов с аномальной электрофоретической подвижностью на автоматическом секвенаторе ABI™ 3100 фирмы «Applied Biosystems». Наличие нуклеотидных замен у кровных родственников пробандов выявляли методом рестрикционного анализа. Использованные эндонуклеазы произведены фирмами «СибЭнзим» (Россия) и НПО «Fermentas» (Латвия).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе анализировались клинические проявления СУQT, вызванного различными мутациями в гене *KCNQ1,* проводилось сравнение тяжести клинических проявлений у больных с разными мутациями, оценивалось значение конкретной мутации для определения тактики ведения больных. Полученные нами результаты ДНК-диагностики подтвердили наличие СУQT, тип 1, у 10 (76,9%) больных, в пяти из 8 обследованных неродственных семей доля выявленных мутаций составила 62,5%. В двух неродственных семьях у 4 больных заболевание было обусловлено мутацией A341V. В трех семьях мутации были разными. Мутация G306R идентифицирована у 4 родственных больных, пациенты с мутациями G314S и G589D были единственными больными в своих семьях. Мутации по-разному затрагивают структуру белка калиевого канала: мутации G314S и G306R затрагивают порообразующую область белка, а A341V – мембраносвязанный домен S6 (рис. 2). Мутации представляют собой аминокислотные замены: мутация G306R – замена глицина на аргинин в положении 306, G314S – замена глицина на серин в положении 314, A341V – замена аланина на валин в положении 341, G589D – замена глицина на аспарагиновую кислоту в положении 589. Каждая из мутаций приводит к изменению свойств белка и, следовательно, к нарушению калиевой проводимости. В пяти семь-

*Исследования в данной области были поддержаны Научным центром сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева РАМН (отделением хирургического лечения тахиаритмий) и грантом РФФИ № 04-0589/04.

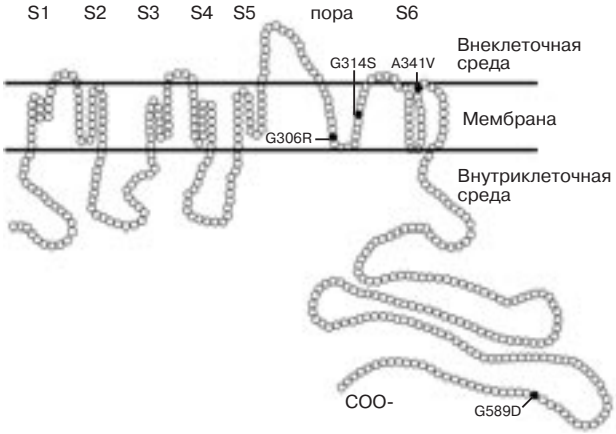


Рис. 2. Схема белка калиевого канала, кодируемого геном *KCNQ1* (СУQT, тип 1), с указанием мутаций, выявленных у наших пациентов.

ях прослеживалось наследование заболевания более чем в одном поколении, в трех семьях пробанд был единственным больным. У трех больных мутаций в гене *KCNQ1* выявлено не было.

У 12 из 13 (92,3%) больных на электрокардиограмме была увеличена продолжительность интервала *QT*. Среднее значение интервала *QT* на электрокардиограмме покоя составило 458±59 мс, значение корригированного интервала *QT* (*QTc*) составило в среднем 464±87 мс. Следует отметить, что у 3 из 13 (23%) больных подобные изменения сегмента *QT* были выявлены только при проведении холтеровского мониторирования, а на электрокардиограммах покоя длительность интервала *QT* находилась в пределах нормы или на верхней ее границе.

Клинические проявления заболевания у больных с выявленными мутациями в гене *KCNQ1* (СУQT, тип 1) характеризовались вариабельностью в неродственных и родственных семьях. В клинической картине доминировали приступы потери сознания (синкопе), для которых характерна связь с провоцирующим фактором. Универсального фактора, вызывающего синкопе, не удалось выделить, так как приступы возникали на разном фоне. Факторы, провоцирующие синкопе, были представлены психоэмоциональным возбуждением (60%), физической нагрузкой (50%), в части случаев были связаны с пробуждением от ночного сна (20%). Пятеро (50%) больных пережили клиническую смерть с последующими реанимационными мероприятиями. Данные ЭКГ показали различную морфологию зубца *T* у больных с подтвержденным генетически СУQT, тип 1. В четырех (40%) из 10 случаев морфология зубца *T* была обычной, зубец *T* с широким основанием был представлен в 5 (50%) случаях, двухфазный *T*-зубец встретился в 1 случае (10%). На электрокардиограммах в данной группе больных выявлялись и другие признаки электрической нестабильности миокарда, такие, как альтернация зубца *T*, а также сопутствующие нарушения ритма и проводимости. Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру оказалось более информативным, чем стандартная ЭКГ, в плане выявления стойкой синусовой брадикардии в половине случаев (50%), альтернации зубца *T* в 6 (60%) случаях и особой формы ЖТ с хаотическим изменением электрической оси эктопических комплексов – полиморфной ЖТ типа «пируэт», которая регистрировалась в период приступа – в 8 (80%) случаях. В 3 случаях из 8 полиморфная ЖТ была зарегистрирована в сочетании с ФЖ, мономорфная ЖТ была представлена единичным случаем (10%), частая желудочковая экстрасистолия высоких градаций по Лауну отмечалась в 3 (30%) случаях. Сопоставление данных, полученных при одновременной регистрации ЭКГ в 12 отведениях, и данных 12-канального суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру выявило электрическую негомогенность миокарда, а именно наличие дисперсии интервала *QT* различной степени выраженности. Мы оценивали: *QT* min, *QT* max, дисперсию интервала *QT* (*QTd*), корригированный интервал *QT* (*QTc*), дисперсию корригированного интервала *QT* (*QTcd*). В зависимости от степени тяжести клинических проявлений пациенты были разделены на две группы, для каждой из которых характерны свои электрокардиографические особенности. Первую группу составили больные с редкими синкопе и хорошим ответом на β-блокаторы (1 больной с мутацией G314S и 4 больных с мутацией G306R). Во вторую группу вошли больные с более тяжелым течением: частыми синкопе, клинической смертью в анамнезе и сохранением приступов синкопе на фоне лечения бета-блокаторами (4 больных с мутацией A341V и 1 больная с мутацией G589D). Показатели дисперсии достоверно выше во второй группе больных ($p<0,05$), чем в первой (табл. 2).

Учитывая частые синкопе, в ряде случаев приведшие к состоянию клинической смерти, потребовавшей проведения реанимационных мероприятий, а также данные ЭКГ, трое больных из второй

Таблица 2

Сравнение значений дисперсии интервала *QT* по двум группам больных с различной степенью тяжести клинических проявлений

Группы	*QTmin,* мс	*QTmax,* мс	*QTc min,* мс	*QTc max,* мс	*QTd,* мс	*QTcd,* мс
1-я группа (*n*=5) (G314S – 1 б., G306R – 4 б.)	456±47	492±42	469±65	504±68	36±7	35±5
2-я группа (*n*=5) (A341V – 4 б., G589D – 1 б.)	462±81	533±82	471±68	550±76	71±15	79±18

Таблица 3

Сравнительная характеристика клинических особенностей течения заболевания у пациентов с подтвержденным генетически СУQT, тип 1

Показатели	1-я группа		2-я группа	
	G306R	G314S	A341V	G589D
Число пробандов	1	1	2	1
Общее число пациентов	4	1	4	1
QTc, мс (II ст. отведение)	459±54,1	457,43±31,5	522±35,8	514±34,2
Наличие синкопальных состояний до лечения	3	1	4	1
Пациенты, сохраняющие синкопе на фоне терапии	1	0	4	1
Клиническая смерть	0	0	4	1
Внезапная смерть в семье пробанда	0	0	2	1
Пациенты с удаленным левым звездчатым ганглием	1	0	2	0
ИКД	0	0	0	1
ЭКС	1	0	2	0
ААТ	2	1	4	1

группы и один больной из первой группы были прооперированы. Одному пациенту был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор, трем пациентам был имплантирован электрокардиостимулятор и назначены адекватные дозы бета-блокаторов.

Полиморфизм заболевания в нашей группе больных представлен на молекулярно-генетическом уровне в виде разных мутаций в одном гене. Клиническая картина заболевания характеризуется межсемейным и внутрисемейным полиморфизмом на фенотипическом уровне. Совокупность генетической гетерогенности и фенотипической вариабельности диктует особенности ведения и тактики лечения у больных с генетически подтвержденным СУQT, тип 1 (табл. 3).

Трое пациентов, у которых не были выявлены мутации в гене *KCNQ1,* учитывая клинические данные, также были оперированы. В двух случаях был имплантирован электрокардиостимулятор, в одном случае кардиовертер-дефибриллятор.

Согласно многочисленным клиническим и молекулярно-генетическим исследованиям, клинические особенности СУQT, а также эффективность различных подходов к лечению в значительной степени определяются пораженным геном. Кроме того, тяжесть состояния больных с одним молекулярно-генетическим вариантом зависит от конкретной мутации, приводящей к заболеванию.

Собственные данные позволяют считать, что заболевание, обусловленное мутацией A341V в гене *KCNQ1,* характеризуется тяжелым течением. Эти данные согласуются с опубликованными в зарубежной литературе результатами клинических наблюдений [5, 13]. Учитывая высокую частоту внезапных смертей в семьях больных, сохранение синкопе на фоне терапии бета-блокаторами у всех носителей мутации A341V, только медикаментозное лечение нельзя считать достаточным. Мы считаем, что выявление этой мутации у больных с СУQT может рассматриваться как показание к более агрессивному лечению. В группе с тяжелым течением заболевания также наблюдалась пациентка с заболеванием, обусловленным «финской» мутацией G589D. Эта мутация является причиной не менее трети всех случаев СУQT в Финляндии [7]. Обычно эта мутация приводит к мягкому течению заболевания. У 50% носителей этой мутации наблюдается продолжительность *QTc* менее 460 мс, и 8% гемодинамически значимых приступов ЖТ и/или ФЖ ассоциируется с приемом различных групп лекарственных препаратов (так называемый вторичный синдром СУQT), в спектр побочных действий которых, по мнению K. Piippo и соавт. [7], входит нарушение процессов реполяризации. Такие данные диктуют особенности анализа клинических и анамнестических данных у наших больных. Очень важным является генетическое обследование всех кровных родственников больных и выявление группы высокого риска развития полиморфной ЖТ. В семье больной с мутацией G589D нам неизвестно о других больных с СУQT, однако при этой мутации, как указано выше, в 50% случаев характерно скрытое течение заболевания, когда без применения молекулярно-генетических методов диагностировать СУQT практически невозможно. Также необходим более тщательный анализ факторов, предшествующих манифестации заболевания, на предмет выявления ассоциации с возможным фармакологическим провоцирующим фактором. В случае выявления этой мутации у других членов семьи будет необходимо, по меньшей мере, регулярное обследование у кардиолога всех выявленных лиц и ознакомление их со списком лекарственных препаратов, способных привести к манифестации заболевания. Тяжелое течение заболевания у нашей пациентки может быть обусловлено не только модифицирующими влияниями среды, но и генетическими влияниями. По данным лаборатории ДНК-диагностики ГУ МГНЦ РАМН не менее 3–5% случаев СУQT обусловлены наличием более чем одной мутации в генах, ответственных за заболевание

[18]. Во всех этих случаях клиническая картина заболевания у больного с двумя мутациями является более тяжелой, чем у родственников с одной мутацией. Эти данные также обсуждаются в работах P. Westenskow и соавт. [15]. Поэтому представляется целесообразным продолжение для данной больной молекулярно-генетического скрининга в других генах, ответственных за СУQT, для выявления или исключения дополнительных мутаций, что позволит лучше понять молекулярную природу заболевания, уточнить прогноз и провести более эффективное медико-генетическое консультирование в данной семье. Благоприятное течение заболевания наблюдалось у пациентов с мутациями G314S и G306R, что согласуется с имеющимися в литературе клиническими описаниями больных с указанными генетическими дефектами по данным Wang и соавт. (1996), Jongbloed и соавт. (1999) (цит. по [18]).

Диагностика СУQT в настоящее время остается сложной, поскольку возможны различные варианты течения, особенно трудно выявить скрытое течение заболевания, с минимальными электрокардиографическими проявлениями, при этом риск развития жизнеугрожающих аритмий остается высоким [4, 14]. Клиническая гетерогенность СУQT проявляется, например, в различии провоцирующих факторов, ведущих к синкопальному эпизоду. В литературе отмечается стабильная связь между физической и психоэмоциональной нагрузками и развитием аритмогенных синкопальных состояний у пациентов с СУQT, тип 1 [16]. Для пациентов с СУQT, тип 2 наиболее характерным триггерным фактором является резкий звуковой раздражитель [16]. Среди наших пациентов с синкопальной формой заболевания, у которых были выявлены мутации в гене *KCNQ1,* этот фактор не был отмечен ни разу. Эти наблюдения согласуются с данными G. Vincent (1992), I. Splawski (1998), J. Lupoglazoff (2001), описывающих этот провоцирующий фактор преимущественно у пациентов с СУQT, тип 2 [13, 14, 16]. Однако этот признак может быть использован в качестве дифференциально-диагностического критерия с большой осторожностью, так как J. Wei (2000) описал пациента с делецией 504delG в гене *KCNQ1* и синкопальными состояниями, вызванными резким звонком будильника. На основании комплексных клинико-генетических исследований в литературе описывается различная морфология зубца *T* для различных вариантов синдрома, что нередко имеет определяющее значение в диагностике основных клинических вариантов синдрома. По мнению A. J. Moss и соавт. (1995) (цит. по [4]), одинаковые генетические нарушения повлекут за собой схожие клинико-электрокардиографические проявления, и для каждого молекулярно-генетического варианта характерен определенный электрографический паттерн. Так, мутации в гене *KCNQ1,* ответственном за СУQT, тип 1, фенотипически проявляются изменениями на ЭКГ в виде *T*-зубца с широким основанием. Генетически детерминированная электрическая нестабильность миокарда электрокардиографически проявляется в виде удлинения интервала *QT,* альтернации зубца *T,* дисперсии интервала *QT*. Считается, что альтернация зубца *T* (изменение его формы, полярности или амплитуды в течение коротких промежутков времени) увеличивает вариабельность интервала *QT,* нарушается синхронизация между базовой ЧСС и длительностью интервала *QT,* что в целом отражает высокий уровень электрической нестабильности миокарда. W. Shimizu, C. Antzelevitch и соавт. в своих работах показывают, что повышенный риск развития желудочковых аритмий ассоциируется не только с увеличением продолжительности фазы реполяризации (показатели *QTmax, QTcmax,* отражающие продолжительность процесса реполяризации в миокарде), но и с увеличением показателей дисперсии интервала *QT* (*QTd*), отражающих выраженную неоднородность (негомогенность) процесса реполяризации и готовность миокарда к аритмогенезу [12, 17]. Поэтому считают, что дисперсия интервала *QT* является важным показателем, отражающим риск развития внезапной смерти [2, 3, 9], и больным, у которых этот показатель достаточно высок, требуется более агрессивное лечение.

Изучение клинического и генетического полиморфизма заболевания позволило получить возможность ассоциативной оценки фенотипических и молекулярно-генетических проявлений в рамках одного патологического состояния. Благодаря работам зарубежных исследователей и нашим исследованиям в этой области получена возможность прогнозирования вероятности развития жизнеугрожающих аритмий и внезапной смерти, притом, что тяжесть течения заболевания значительно варьирует даже в пределах одной семьи. В большинстве случаев точно поставить диагноз можно только при помощи молекулярно-генетических методов исследования. Внутрисемейный клинический полиморфизм может быть обусловлен как наличием более одной мутации в генах, ответственных за заболевание, так и влиянием на проявление мутаций модифицирующих факторов в виде других генов или воздействий среды [10]. Таким образом, выраженная генетическая гетерогенность обусловливает выраженный клинический полиморфизм заболевания. Одним из факторов, определяющих тяжесть течения заболевания, является степень функциональной недостаточности мутантного белка.

ВЫВОДЫ

1. Синдром удлиненного интервала *QT* – заболевание с выраженным межсемейным и внутрисемейным полиморфизмом клинической картины. Вследствие этого все описанные закономерности не имеют характера четких дифференциально-диагностических критериев. Однако на основании сопряжения тяжелого течения заболевания, увеличенных показателей дисперсии интервала *QT* с наличием мутации A341V выделяют группу больных, которым наряду с медикаментозными показаны и интервенционные методы лечения, в частности имплантация кардиовертера-дефибриллятора.

2. Учитывая тяжесть прогноза, представляется важным дальнейший поиск корреляции между генетической этиологией и клиническими особенностями заболевания для уточнения прогноза и выбора наиболее адекватного метода лечения. ДНК-диагностика синдрома удлиненного интервала *QT* является наиболее информативным методом исследования, позволяющим решать вопросы дифференциальной диагностики, а также осуществлять подбор оптимальных хирургических и медикаментозных методов лечения для разных молекулярно-генетических вариантов синдрома удлиненного интервала *QT*.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бокерия Л. А., Ревишвили А. Ш., Ардашев А. В.* и др. Желудочковые аритмии. – М., 2002.
2. *Бокерия Л. А., Голухова Е. З., Полякова И. П.* Электрофизиологическая негомогенность миокарда у больных с желудочковыми аритмиями различного генеза // Кардиология. – 1997. – Т. 2. – С. 22–26.
3. *Бокерия Л. А., Голухова Е. З., Полякова И. П., Павлович Е. Р.* О клинико-морфофункциональных особенностях и механизмах аритмогенеза при синдроме удлиненного интервала QT // Вестник РАМН. – 1996. – Т. 5. – С. 3–9.
4. *Школьникова М. А.* Синдром удлиненного интервала QT. – М.: Медпрактика, 2001.
5. *Donger C., Denjoy I., Berthet M.* et al. KVLQT1 C-terminal missense mutation causes a forme fruste long-QT syndrome // Circulation. – 1997. – Vol. 96. – P. 2778–2781.
6. *Moss A. J., Zareba W., Hall W. J.* et al. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome // Ibid. – 2000. – Vol. 15 (101), № 6. – P. 616–623.
7. *Piippo K., Swan H., Pasternack M.* et al. A founder mutation of the potassium channel KCNQ1 in long QT syndrome: Implications for estimation of disease prevalence and molecular diagnostics // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2001. – Vol. 37, № 2. – P. 562–802.
8. *Priori S. G., Schwartz P. J., Napolitano C.* et al. Risk stratification in the long-QT syndrome // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 348, № 19. – P. 1866–1874.
9. *Priori S. G., Barhanin J., Hauer R. W.* et al. Genetic and molecular basic of cardiac arrhythmias. Impact on clinical management // Eur. Heart J. – 1999. – Vol. 20. – P. 174–195.
10. *Priori S. G., Napolitano C.* Mini-symposium: Long QT syndrome and torsade de pointes – is the doctor or the patient at fault? Genetic defects of cardiac ion channels. The hidden substrate for torsades de pointe // Cardiovasc. Dr. and Ther. (Molec. Cardiol. Labor. Univers. of Pavia, Italy). – 2002. – Vol. 16. – P. 89–92.
11. *Priory S. G., Napolitano C., Schwartz P. J.* et al. Association of long QT syndrome loci and cardiac events among the patients treated with β-blockers // JAMA. – 2004. – Vol. 292 (15), № 11. – P. 1341–1344.
12. *Shimizu W., Antzelevitch C.* Cellular basis for long QT, transmural dispersion of repolarization and torsade de pointes in the long QT syndrome // J. Electrocardiol. – 1999. – Vol. 32. – P. 177–184.
13. *Splawski I., Shen J., Timothy K. W.* et al. Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes. KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1, and KCNE2 // Circulation. – 2000. – Vol. 102, № 10. – P. 1178–1188.
14. *Vincent G. M.* The molecular basis of the long QT syndrom. Genes causing fainting and sudden death // Ann. Rev. Med. – 1998. – Vol. 49. – P. 257–263.
15. *Westenskow P., Splawski I., Timothy K. W.* et al. Compound mutations – a common case of severe long QT syndrome // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 1834–1841.
16. *Wilde A. M., Jongbloed R. J. E., Doevendas P. A.* Auditory stimuly as a trigger for arrhythmic events differentiate herg-related (LQTS2) patients from KVLQT1-related patients (LQTS1) // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1999. – Vol. 33, № 2. – P. 327–332.
17. *Yan G. X., Antzelevitch C., Shimizu W., Sicouri S.* Cellular basis for QT dispersion // J. Electrocardiol. – 1998. – Vol. 30. – P. 168–175.
18. *Zaklyazminskaya E., Chuprova S., Kovalevskaya T., Polyakov A.* Molecular genetic analysis of long QT syndrome in 67 russian families // Eur. Heart J. – 2003. – Vol. 24 (Abstr. Suppl.). – P. 44.

К сведению авторов

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила

1. *Статьи, присылаемые в редакцию, должны иметь визу научного руководителя и сопроводительное письмо руководства учреждения в редакцию журнала.*
2. *Статья должна быть напечатана на лазерном принтере на одной стороне листа с двойным интервалом между строками (на странице 30 строк, 60 знаков в строке). Распечатка текста статьи представляется в 2-х экземплярах, к ней прикладывается дискета или CD.*
3. *Объем статьи не должен превышать 10–12 страниц машинописного текста, включая список литературы, резюме и таблицы. Отдельные казуистические сообщения и заметки должны быть не более 3–4 страниц.*
4. *В начале 1-й страницы пишутся: 1) инициалы и фамилии авторов, 2) название статьи, 3) учреждение, из которого вышла работа, с указанием инициалов и фамилии руководителя учреждения.*

   В статье должны быть разделы: материал и методы, результаты и обсуждение, заключение или выводы по пунктам.

   В конце статьи обязательно наличие собственноручной подписи автора с полностью указанными именем, отчеством и точным адресом (домашний телефон и служебный), шестизначным почтовым индексом.

   Коллективные статьи должны иметь собственноручные подписи всех авторов.
5. *Статья должна быть тщательнейшим образом проверена автором.*

   При наличии в статье цитат в сноске обязательно указывается источник цитаты (наименование, издание, год, том, выпуск, страница).
6. *Количество графического материала должно быть минимальным. Фотографии должны быть контрастными, рисунки четкими, чертежи и диаграммы выполнены тушью. Тоновые (рентгенограммы, бронхограммы, микрофото и т. д.) рисунки нужно присылать размером 9×12 см.*

   На каждом рисунке (на обороте) мягким карандашом ставится номер рисунка, фамилия автора, а также обозначаются верх и низ рисунка.

   Подписи к ним обязательны и делаются на отдельном листе с указанием номеров рисунков и страниц текста, также дается объяснение значения всех кривых, букв, цифр и других условных обозначений.

   В подписях к микрофотографиям указывать увеличение окуляра и объектива, метод окраски (или импрегнации срезов).

   Рисунки могут быть представлены на дискете или CD с разрешением 1200 dpi.

   Рисунки вкладываются в конверт, на котором пишутся фамилия автора и название статьи.

   Место, где в тексте дается ссылка на рисунок или таблицу, следует отметить квадратом на левом поле; в квадрате ставится номер рисунка или таблицы.
7. *Таблицы представляются в напечатанном виде, полностью оформленные: название таблицы и заголовки граф – с прописной буквы, подзаголовки – со строчной, сноски (если есть) – под таблицей.*
8. *Фамилии отечественных авторов в тексте статьи даются обязательно с инициалами, фамилии зарубежных авторов в тексте должны быть даны только в иностранной транскрипции также с инициалами (в указателе литературы они даются в иностранной транскрипции).*

   Библиографические ссылки в тексте даются в квадратных скобках номерами в соответствии с пристатейным списком литературы.
9. *Сокращения слов, имен, названий (кроме общепринятых сокращений мер, физических, химических и математических величин и терминов) не допускаются. В статьях следует использовать систему СИ.*
10. *Специальные термины следует приводить в тексте в русской транскрипции.*
11. *В конце статьи должен быть приведен библиографический указатель работ (в оригинальных статьях не более 25 источников, в обзорных – до 50) с соблюдением правил библиографического описания: название источника, где напечатана статья, том, номер, страницы (от и до), полное название книги, место и год издания. Сначала приводятся отечественные авторы, а затем зарубежные, те и другие в алфавитном порядке (каждое название с новой строки).*
12. *Каждая оригинальная статья должна сопровождаться* ***кратким*** *резюме (с ключевыми словами), в котором были бы отражены существо излагаемого вопроса, методика исследования и материал автора.*

    Объем резюме не должен превышать 1/2 страницы машинописного текста (через 2 интервала).
13. *Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять присланные статьи.*
14. *На статьях, принятых к печати без переработки, ставится дата первоначального поступления в редакцию. На статьях, принятых в печать после переработки, ставится дата поступления после переработки.*
15. *Направление в редакцию работ, которые уже напечатаны в других изданиях или же присланы для напечатания в другие редакции, не допускается.*
16. *Не принятые к печати рукописи авторам не возвращаются. Статьи направлять по адресу редакции журнала:*

119991, Москва, Ленинский пр., 8,
НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН
Отдел интеллектуальной собственности
Журнал «Анналы аритмологии»
E-mail: IZDINSOB@gagarino.ru
http: // www.bakulev.ru