

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

ГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННЫЕ НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА

Школьникова М.А.^{1*}, Харлап М.С.^{1,2}, Ильдарова Р.А.¹

ФГУ Московский Институт педиатрии и детской хирургии МЗ и СР РФ – Детский научно – практический центр нарушений сердечного ритма¹; ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ и СР РФ – Институт клинической кардиологии им.А.Л.Мясникова² (отдел клинической электрофизиологии и рентгено-хирургических методов лечения нарушений ритма сердца), Москва

Резюме

Генетические факторы играют важную роль в патогенезе большого числа болезней. Показано, что потенциал-зависимые натриевые, калиевые и кальциевые каналы проявляют общие свойства молекулярной структуры, что важно учитывать при оценке их физиологической функции. Наследственные заболевания, обусловленные изменениями этих свойств, относятся к “каналопатиям” или первичным **электрическим** заболеваниям сердца (синдром удлиненного интервала QT, синдром укороченного интервала QT, синдром Бругада, катехоламин – зависимая желудочковая тахикардия, идиопатическая фибрилляция желудочков, болезнь Ленегре, наследственный синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, наследственная форма фибрилляции предсердий). Ведущей причиной внезапной сердечной смерти (ВСС) после коронарной болезни сердца являются вторичные наследственные **электрические** заболевания, к которым относятся кардиомиопатии (гипертрофическая кардиомиопатия, дилатационная кардиомиопатия, аритмогенная дисплазия правого желудочка, изолированная некомпактность миокарда левого желудочка). Генетически детерминированные нарушения ритма сердца (НРС) как при отсутствии, так и при наличии структурной патологии сердца, как правило, манифестируют в молодом возрасте (за исключением синдрома Бругада) и имеют определенные фенотипические и генотипические черты. Основой своевременной диагностики этих состояний является ЭКГ-скрининг, который оптимально должен быть выполнен в возрасте до 3-х лет (выявление патологических ЭКГ- феноменов), и ЭхоКГ. Кроме того, большое диагностическое значение имеет обследование семей из группы высокого риска по ВСС. Высокий суммарный уровень риска ВСС у больных с генетически детерминированными НРС на фоне терапии является показанием к имплантации искусственного кардиовертера-дефибриллятора (ИКД). Оптимальная стратегия профилактики ВСС у больных с генетически детерминированными НРС – это определение базового риска и последующий мониторинг больных в соответствии с индивидуальным профилем риска. В обзоре приводится описание клинических проявлений, молекулярно-генетических особенностей, критериев риска ВСС и современных подходов к диагностике и лечению генетически детерминированных НРС.

Ключевые слова: нарушения ритма сердца, генетическая этиология, критерии риска, клинические проявления, диагностика, лечение.

Генетические факторы играют важную роль в патогенезе большого числа болезней. По данным проекта расшифровки генома человека в организме существует около 350 000 генов. В последние годы прогресс в молекулярной биологии и генной инженерии позволил клиницистам на новом уровне подойти к изучению молекулярных механизмов развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе НРС [2].

В сердце экспрессировано около 30 000 генов. Идентифицированы гены, функция которых имеет непосредственное отношение к процессам, происходящим в миокарде человека [21]. Наибольшее число сердечно-сосудистых болезней являются полигенными. К моногенным заболеваниям, ассоциированным с поражением сердца, относится ряд синдромов и болезней, сопровождающихся злокачественными НРС и высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС). Причиной наследственных НРС считают аномалии следующих основных классов белков: сократительных и цитоскелетных; ионных каналов и межкле-

точных контактов; трансмембранных переносчиков, а также их модуляторов [7].

В норме потенциал действия кардиомиоцитов характеризуется активацией потенциал-зависимых ионных каналов, деполяризующих мембрану с последующей активацией выходящих реполяризующих токов. Показано, что потенциал-зависимые натриевые, калиевые и кальциевые каналы проявляют общие свойства молекулярной структуры, что важно учитывать при оценке их физиологической функции. Наследственные заболевания, обусловленные изменениями этих свойств относятся к “каналопатиям” или первичным **электрическим** заболеваниям сердца. К генетически детерминированным заболеваниям, которые также могут приводить к злокачественным НРС и ВСС относят группу болезней с врожденной структурной патологией сердца [23]. В табл. 1 представлены известные к настоящему времени и подтвержденные молекулярно-генетическим анализом наследственные синдромы и нозологические формы, проявляющиеся НРС [12, 23].

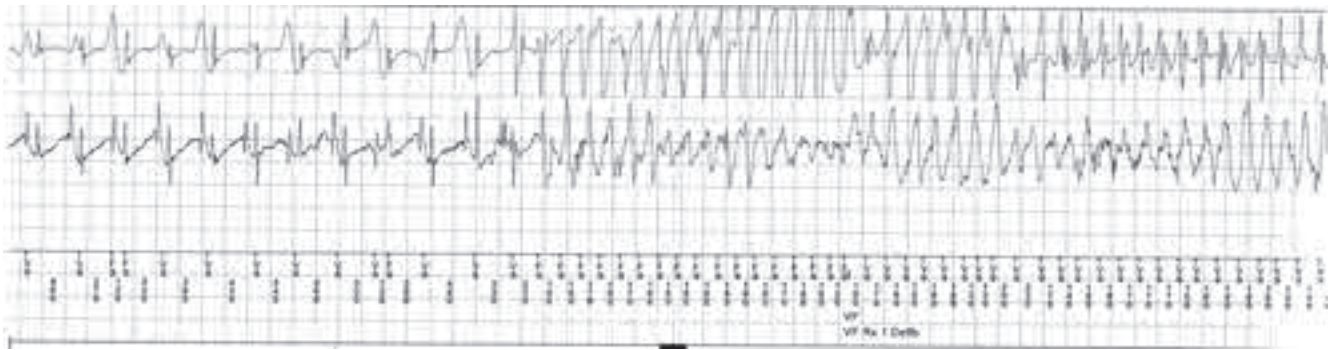


Рис. 1. Ребенок 6 лет с предположительно первым молекулярно-генетическим вариантом синдрома удлиненного интервала QT. ИКД зарегистрирован эпизод неустойчивой желудочковой тахикардии типа пируэт, купированный самопроизвольно.

Первичные электрические заболевания сердца.

Наследственный синдром удлиненного интервала QT (СУИQT) служит уникальной моделью для изучения всех первичных электрических заболеваний сердца, влияния различных средовых факторов на генетически обусловленные изменения электрофизиологических свойств миокарда, а также анализа влияния пола и возраста на степень риска ВСС. Распространенность синдрома в популяции составляет 1:2500 – 1:5000 при пенетрантности до 90% [11].

СУИQT характеризуется удлинением интервала QT на ЭКГ и предрасположенностью к злокачественным желудочковым аритмиям и ВСС. Измерение интервала QT на стандартной ЭКГ осуществляется в грудных отведениях V2 и V5, продолжительность скорректированного интервала QT (QTc) вычисляют по модифицированной формуле Базетта ($QTc (s) = QT / \sqrt{R-R (s)}$) [5]. Удлинение интервала QTc более 450 мс у мужчин и более 470 мс у женщин с высокой вероятностью свидетельствует о наличии синдрома.

Основным клиническим проявлением СУИQT являются приступы потери сознания, обусловленные рецидивами желудочковой тахикардии (ЖТ) типа “пируэт” (TdP) (рис.1). В табл. 2 представлены диагностические критерии СУИQT, разработанные и дополненные P.Schwartz et al. [28]. Диагноз основывается на анализе предшествующей истории синкопальных эпизодов; семейном анамнезе (подтвержденные случаи СУИQT и/или случаи ВСС в семье в возрасте менее 40 лет); оценке специфических ЭКГ проявлений. Еще до получения доказательства генетической природы заболевания были выделены четыре варианта клинического течения: 1) синкопальный с удлинением интервала QT, 2) бессинкопальный с удлинением интервала QT, 3) синкопальный с нормальной продолжительностью интервала QT и 4) немая (латентная) форма [3].

Генетическая природа СУИQT, впервые идентифицирована M.Keating et al. в 1991 г. [15]. С этого времени открыто более 500 мутаций в 12 различных генах, описаны аутосомно-доминантная и аутосомно-рецессивная формы и 12 генетических вариантов данного синдрома (табл. 3) [6, 22, 23].

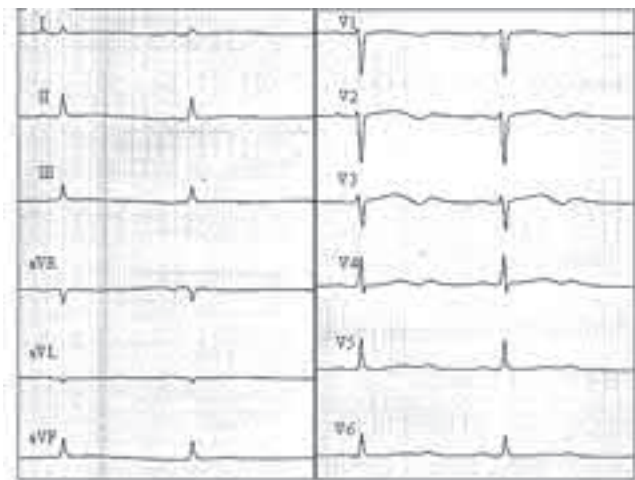


Рис. 2. Ребенок 10 лет с синдромом Джервела-Ланге-Нильсена (синдром удлиненного интервала QT, синкопальная форма, состояние после имплантации ИКД, двусторонняя нейросенсорная тугоухость). Синусовый ритм, ЧСС 57 уд/мин, PQ=140 мс; QRS=70 мс; QT=520 мс; RR=1040 мс; QTc=510 мс. ST-T нарушения во всех отведениях.

Таблица 1

Наследственные заболевания сердечно-сосудистой системы, проявляющиеся нарушениями ритма и проводимости сердца

<i>Первичные электрические заболевания.</i>
• Синдром удлиненного интервала QT
• Синдром укороченного интервала QT
• Синдром Бругада
• Катехоламин – зависимая желудочковая тахикардия
• Идиопатическая фибрилляция желудочков
• Болезнь Ленегре
• Наследственный синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта
• Наследственная форма фибрилляции предсердий
<i>Наследственные заболевания со структурной патологией сердца, сопровождающиеся злокачественными нарушениями ритма сердца.</i>
• Гипертрофическая кардиомиопатия
• Дилатационная кардиомиопатия
• Аритмогенная дисплазия правого желудочка
• Изолированная некомпактность миокарда левого желудочка

Таблица 2
Диагностические критерии СУИQT 1993-2006.

Критерий	баллы
ЭКГ – характеристика	
QTс > 480 мс	3
QTс 460 – 470 мс	2
QTс 450 – 459 мс (у мужчин)	1
Зарегистрированная тахикардия типа “пируэт”	2
Альтернация волны Т	1
Наличие зазубренной волны Т в III отв.	1
Редкий ритм сердца для соответствующего возраста	0.5
Анамнез	
Синкопальный эпизод после стресса	2
Синкопальный эпизод в покое	1
Врожденная глухота	0.5
Семейный анамнез	
Наличие подтвержденного СУИQT у члена семьи	1
Наличие ВС в семье в возрасте менее 30 лет	0.5

Примечание: ≤ 1 балла = низкая вероятность наличия СУИQT; > 1 – 3 балла = промежуточная вероятность наличия СУИQT; ≥ 3.5 балла = высокая вероятность наличия СУИQT.

Аутосомно-рецессивная форма – синдром Джервелла-Ланге-Нильсена (JLN) – была открыта в 1957 году. Она встречается редко (с частотой 1:25000), а удлинение интервала QT и риск ВСС вследствие развития жизнеопасных аритмий ассоциируются не только с удлинением интервала QT и синкопальными состояниями, но и с врожденной глухотой [29]. Значительно более распространена аутосомно-доминантная форма – синдром Романо-Уорда, которая описана в 1963 и 1964 гг и имеет изолированный “сердечный” фенотип [11].

В настоящее время мутации, объясняющие механизм аритмогенеза при СУИQT, выявляются в 75% клинически подтвержденных случаев [11]. Таким образом, генетическая гетерогенность синдрома до настоящего времени еще не полностью изучена. Трудности диагностики синдрома обусловлены неспецифической клинической картиной заболевания (сходство с эпилепсией), невозможностью диагностировать синдром в отсутствие данных ЭКГ и высокой частотой скрытой формы, при которой диагностика возможна только при помощи молекулярно-генетического анализа. В связи с этим часты случаи поздней диагностики, при которых заболевание выявляется только на основании неоднократных синкопальных состояний, каждое из которых может закончиться внезапной смертью больного. Пациенты с СУИQT нередко длительно наблюдаются невропатологами с диагнозом “эпилепсия”, без эффекта получают противосудорожную терапию, оставаясь в группе высокого риска по ВСС. До настоящего времени выявляются семьи с СУИQT только после ВСС одного из членов семьи [11].



Рис. 3. ЭКГ ребенка 9 лет. Синдром удлиненного интервала QT, I молекулярно-генетический вариант. Определена мутация в гене KCNQ1 – A341V. Синусовый ритм с ЧСС 67-73 уд/мин, QT=410 мс, RR=760 мс, QTc=471 мс; зубец Т с широким основанием.

Синдром Джервелла-Ланге-Нильсена является одной из самых тяжелых клинических форм СУИQT. Большинство случаев обусловлено мутациями в гене KCNQ1 (рис.2, табл.3). По данным наиболее полного описания, включающего в том числе и российские данные, P.Schwartz с соавторами, около 15% больных развивают кардиогенные синкопе уже в течение первого года жизни, 50% – в течение первых 3-х лет жизни и практически 90% – в возрасте до 18 лет [29]. Синкопе провоцируются физической нагрузкой, плаванием и эмоциональным стрессом, но чрезвычайно редко наступают в покое. Прогноз у больных с этим вариантом СУИQT крайне неблагоприятный, бета-блокаторы недостаточно эффективны в профилактике жизнеугрожающих аритмий, вследствие чего практически во всех случаях требуется безотлагательная имплантация кардиовертера-дефибрилятора (ИКД).

Синдром Романо-Уорда – наиболее распространенная форма СУИQT. Риск ВСС в отсутствие адекватного лечения достигает при синдроме Романо-Уорда 71%. По данным самого большого проспективного исследования синдрома “International LQTS Registry” в 57% случаев внезапной смерти она наступает в возрасте до 20 лет [34]. У детей в отсутствие лечения риск ВСС спустя 3-5 лет после появления первого приступа потери сознания достигает 32% и максимален в пубертатном периоде [4]. Продолжительность потери сознания составляет, как правило, 1-2 минуты, но в отдельных случаях может достигать и 20 минут. У 50% больных с синкопальной формой приступ сопровождается судорогами тонико-клонического характера с непроизвольным мочеиспусканием, реже – дефекацией. Частота и количест-

Таблица 3

Молекулярно-генетические варианты первичных электрических заболеваний сердца

Вариант	Локус хромосомы	Ген/белковый продукт	Тип наследования	Изменение ионного тока	% лиц/ детей с данным генотипом
Синдром Романо-Урда					
LQT1	11p15.5	KCNQ1 α	АД	$I_{Ks} \downarrow$	30-35
LQT2	7q35-36	KCNH2 (HERG) α	АД	$I_{Kr} \downarrow$	25-30
LQT3	3p21-p24	SCN5A α	АД	$I_{Na} \uparrow$	5-10
LQT4	4q25-q27	ANKB анкирин-В	АД	$I_{Na,K} \downarrow$ $I_{Nex} \downarrow$	<1
LQT5	21q22.1	KCNE1 β	АД	$I_{Ks} \downarrow$	<1
LQT6	21q.22.1	KCNE2 β	АД	$I_{Kr} \downarrow$	<1
LQT9	3p25	CAV3 кавеолин 3	АД	$I_{Na} \uparrow$	-
LQT10	11q23.3	SCN4B $\beta 4$ -субъединица натриевого канала	АД	$I_{Na} \uparrow$	-
LQT11	7q21-22	AKAP9/Yotiao	АД	$I_{Ks} \downarrow$	-
LQT12	20q11.2	SNTA1 синтропин	АД	$I_{Na} \uparrow$	-
Синдром Джервелла-Ланге-Нильсена					
JLN1	11p15.5	KCNQ1 α	АР	$I_{Ks} \downarrow$	-
JLN2	21q22.1	KCNE1 β	АР	$I_{Ks} \downarrow$	-
Синдром Андерсена-Тавила					
ATS1 (LQT7)	17q23	KCNJ2 (Kir2.1) α	АД	$I_{K1} \downarrow$	50
Синдром Тимоти					
TS1 (LQT8)	12p13.3	CACNA1c (CaV1.2) α	*	$I_{CaL} \uparrow$	50
Синдром укороченного интервала QT					
SQT1	7q35-q36	KCNH2 (HERG) α	АД	$I_{Kr} \uparrow$	-
SQT2	11p15.5	KCNQ1 α	*	$I_{Ks} \uparrow$	-
SQT3	17q23.1-24.2	KCNJ2 α	АД	$I_{K1} \uparrow$	-
SQT4	12p13.3	CACNA1c (CaV1.2) α	*	$I_{CaL} \uparrow$	-
SQT5	10p12.33	CACNB2b $\beta 2$ -субъединица кальциевого канала	АД	$I_{CaL} \uparrow$	-
Синдром Бругада					
BrS1	3p21	SCN5A α	АД	$I_{Na} \downarrow$	15-30
BrS2	3p22.3	GPD1L глицерол-3-фосфатдегидрогеназа- подобный	АД	$I_{Na} \downarrow$	-
BrS3	12p13.3	CACNA1c (CaV1.2) α	*	$I_{CaL} \downarrow$	-
BrS4	10p12	CACNB2b $\beta 2$ -субъединица кальциевого канала	*	$I_{CaL} \downarrow$	-
BrS5	19q13.1	SCN1B β -субъединица натриевого канала	*	$I_{Na} \downarrow$	-
BrS6	11q13-q14	KCNE3 β	*	$I_{Ks} \uparrow$	-
Катехоламин-зависимая полиморфная желудочковая тахикардия					
CPVT1	1q42.1-q43	RyR2 рианодиновый рецептор	АД	$I_{CaL} \uparrow$	65
CPVT2	1p13.3-p11	CASQ2 кальсиквестрин 2	АР	$I_{CaL} \uparrow$	5
Врожденный синдром слабости синусового узла					
CCCU1	3p21-p24	SCN5A α	АР	$I_{Na} \downarrow$	-
CCCU2	15q24-q25	HCN4 активируемый гиперполяризацией калиевый канал 4	АД	If \downarrow	-
Прогрессирующее поражение проводящей системы сердца					
ПППС1	3p21-p24	SCN5A α	АД	$I_{Na} \downarrow$	-
Наследственная форма фибрилляции предсердий					
ФП1	11p15.5	KCNQ1 α	АР	$I_{Ks} \uparrow$	-
ФП2	10q22-q24	не известен	АД	-	-
ФП3	6q14-16	не известен	АД	-	-
ФП4	21q22.1-q22.2	MIRP β	АД	$I_{Kr} \uparrow$	-

Примечание: АД – аутомно-доминантный; АР – аутомно-рецессивный; LQT – синдром удлиненного интервала QT; JLN – синдром Джервелла-Ланге-Нильсена; SQT – синдром укороченного интервала QT; ATS – синдром Андерсена-Тавила; TS – Тимоти синдром; BrS – синдром Бругада; CPVT – катехоламин-зависимая желудочковая тахикардия; CCCU – синдром слабости синусового узла; ПППС1 – прогрессирующее поражение проводящей системы сердца; ФП – фибрилляция предсердий; * – спорадические случаи; I_{Ks} – медленный калиевый ток задержанного выпрямления; I_{Kr} – быстрый калиевый ток задержанного выпрямления; I_{K1} – входящий калиевый ток; I_{Na} – натриевый ток; $I_{Na,K}$ – натриево-калиевый ток; I_{CaL} – медленный кальциевый ток; If – активируемый гиперполяризацией калиевый ток, ток Ди Франческо; \downarrow – снижение; \uparrow – повышение.

Таблица 4

Сравнительная клинико-электрокардиографическая характеристика трех наиболее распространенных вариантов СУИQT

Вариант/Ген	LQT1/KCNQ1	LQT2/KCNH2	LQT3/SCN5A
Эффект мутации на ионный ток	снижение тока I _{Ks}	снижение тока I _{Kr}	усиление плато I _{Na}
Факторы, провоцирующие жизнеопасные НРС	эмоциональный или физический стресс, плавание	резкий звуковой сигнал, эмоциональный или физический стресс	на фоне брадикардии (в покое, во сне)
Особенности реполяризации на синусовом ритме	широкая, симметричная Т волна	низкая амплитуда волны Т, двуфазная Т – волна	удлиненный изоэлектрический сегмент ST
Наличие пауз ритма при индукции жизнеопасных НРС	нет	характерны	нет
Динамика QTc на нагрузке	удлинение (нарушение адаптации к ЧСС)	укорочение (нормальная динамика)	значительное укорочение
Динамика QTc при введении ААП I класса	нет	нет	укорочение
Эффективность терапии β-адреноблокаторами	есть более 80%	меньше, чем при LQT1 около 50%	не известно

Сокращения: ААП – антиаритмический препарат; НРС – нарушения ритма сердца

во синкопе являются критериями тяжести заболевания, однако, обращает на себя внимание тот факт, что смерть может наступить и во время первого приступа потери сознания. Это диктует необходимость определения степени риска ВСС у больных как с синкопальной так и с бессинкопальной формами синдрома. Синкопальные состояния с судорожным компонентом при СУИQT следует дифференцировать от эпилептических приступов. Для больных с СУИQT типичны предсинкопальные состояния; после окончания синкопе сознание восстанавливается очень быстро; не отмечается нарушений памяти и сонливости в послеприступный период; психологические

и неврологические исследования не выявляют у детей с СУИQT изменений личности, типичных для больших эпилепсией [4].

В последние годы исследованы корреляции между выраженностью фенотипических проявлений при СУИQT и генетическими вариантами синдрома. Выявлены специфические ЭКГ-фенотипы, характерные для основных молекулярно-генетических вариантов – LQT1, LQT2 и LQT3, на долю которых приходится до 90% от всех генетически подтвержденных случаев (табл. 4, рис. 3, рис. 4, рис. 5). Обращает внимание более высокий риск ВСС у лиц мужского пола, а именно – у мальчиков в препубертатном и пубертатном периодах при LQT1 [4]. Синкопе возникают на высоте психоэмоциональной или физической нагрузок (LQT1, LQT2), в воде, реже во сне (LQT3) и во время резкого звука (LQT2). В настоящее время на основании клинико-электрокардиографического анализа возможно предположить вероятность одного из трех наиболее изученных и распространенных генетических вариантов синдрома (LQT1, LQT2, LQT3). Это позволяет еще до получения результатов молекулярно-генетического исследования принять решение о патогенетической терапии [11, 34].

Лечение больных с СУИQT заключается в максимальном исключении триггеров жизнеугрожающих аритмий, специфических для каждого пациента, а также исключении препаратов, способных удлинять интервал QT (список выдается пациентам при выписке из стационара). Обязательно длительное (пожизненное) назначение антиаритмического препарата. Препаратом выбора является бета-блокатор – пропранолол, атенолол, метопролол или надолол. Данная группа препаратов особенно эффективна при LQT1 (81%), при котором риск ВСС напрямую связан

Таблица 5
Заболевания, ведущие к элевации сегмента ST в правых прекардиальных отведениях ЭКГ

Блокада правой или левой ножек пучка Гиса
Гипертрофия миокарда левого желудочка
Острый миокардит
Острый инфаркт миокарда или ишемия миокарда
Расслаивающаяся аневризма аорты
Острая тромбоэмболия легочной артерии
Передозировка гетероциклических антидепрессантов
Мышечная дистрофия Дюшенна
Атаксия Фридрейхса
Недостаточность тиамина
Гиперкальциемия
Гиперкалиемия
Инттоксикация кокаином
Опухоль средостения с обструкцией выходного тракта правого желудочка
Аритмогенная дисплазия правого желудочка
Синдром удлиненного интервала QT, третий молекулярно-генетический вариант
Синдром ранней реполяризации
Вариант нормы, особенно у лиц мужского пола

с реакцией на симпатическую стимуляцию. При LQT2 и LQT3 бета-блокаторы менее эффективны (53% и 50% соответственно) [26]. При этом у больных с LQT3 бета-блокаторы должны применяться с осторожностью под контролем ЧСС, так как выраженное снижение частоты сердечного ритма повышает дисперсию реполяризации и может облегчать последующее возникновение тахикардии типа “пируэт” при этом варианте синдрома. Терапию пациентов с LQT2 предложено усиливать назначением препаратов калия (содержания электролита в плазме крови желательно поддерживать на максимально допустимом уровне) в сочетании с калий-сберегающими диуретиками. При LQT3 хороший эффект получен от назначения мексилетина (антиаритмический препарат IV класса) – блокатора натриевых каналов [30]. Экспериментально было подтверждено, что антиаритмический эффект мексилетина в отношении предупреждения развития тахикардии типа “пируэт” при всех трех вариантах синдрома (LQT1-3). В настоящее время рекомендовано дополнительно к базовой терапии бета-блокаторами назначение блокатора натриевых каналов у больных с третьим вариантом синдрома. В комбинированной антиаритмической терапии при сохранении синкопе на фоне монотерапии антиаритмическим препаратом у детей может быть эффективно дополнительное назначение противосудорожного препарата карбамазепина. Препарат также оказывает влияние на инактивацию натриевых каналов – механизм реализации третьего варианта синдрома [4]. Препараты магния у больных с СУИQT улучшают адаптацию QT к повышению ЧСС при проведении стресс-тестов [4].

Имплантация электрокардиостимулятора (ЭКС) рассматривалась как дополнительный ресурс профилактики повторных аритмических событий у больных с LQT3, LQT2 при выявлении пауз-зависимой тахикардии типа “пируэт”. Подчеркивался положительный эффект сглаживания частоты сердечного ритма при имплантации ЭКС [21]. В настоящее время приоритет среди имплантируемых антиаритмических устройств в этой группе больных отдается ИКД, включающего функцию дефибриллятора и электрокардиостимуляции, показана пациентам с высоким риском ВСС (клиническая смерть в анамнезе или повторные синкопе на фоне антиаритмической терапии). Еще одним ресурсом терапии является левосторонняя симпатэктомия [31].

Среди всех генетических синдромов, ассоциированных с удлинением интервала QT на ЭКГ, особое место принадлежит тем, при которых наряду с удлинением интервала QT и кардиогенными приступами потери сознания на фоне жизнеугрожающих аритмий, имеет место поражение других органов и систем. К ним относится описанный ранее синдром Джервелла-Ланге-Нильсена [29], а также синдромы Андерсена-Тавила



Рис. 4. ЭКГ ребенка 12 лет, синдром удлиненного интервала QT II молекулярно-генетический вариант. Определена мутация в гене KCNH2 - L586M. Синусовый ритм с ЧСС 85-95 уд/мин, QT=440 мс, RR=640 мс, QTc=550 мс. Зубец Т отрицательный в отведениях II, III, aVF «двугорбый», «двухфазный» в отведениях V2-V6.

[13] и Тимоти [18].



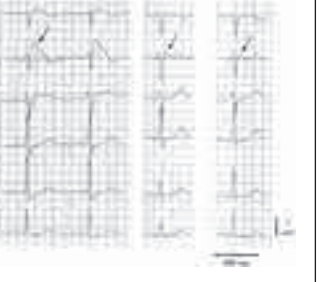
Синдром Андерсена-Тавила (LQT7) – редкая патология, характеризующаяся периодическим параличом (гипер- или гипокалиемическим), желудочковыми НРС и дисморфическими чертами. Такой специфический фенотип объясняется сочетанием аномалий скелетной мускулатуры и миокарда. Лицевой дисморфизм часто является ключом к диагностике синдрома. С возрастом эпизоды паралича становятся реже и короче во времени [25].

Синдром Андерсена-Тавила – заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, ассоциируется с мутацией в гене KCNJ2, кодирующем калиевый канал Kir 2.1., ответственный за входящий калиевый ток I_{K1} [13]. У большинства пациентов имеют место множественные особенности реполяризации на ЭКГ: специфическая волна Т с покатым растянутым нисходящим коленом, широкая волна TU, и двухфазная широкая волна U (рис. 6). Такая особенность TU волны обусловлена уменьшением входящего калиевого тока в результате мутации в гене KCNJ2. Специфическая волна U является дифференциально-диагностическим признаком, позволяющим в ряде сложных для диагностики случаев, отличить синдром Андерсена от катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии, которая ассоциируется с мутациями в каналах RyR2 и CASQ2 (табл.3).

Описаны как доброкачественное течение заболевания, так и случаи ВСС у этих больных [14]. Лечение должно быть согласовано между невропатологами и кардиологами, оно нацелено на уменьшение частоты и выраженности приступов периодического паралича и контроль НРС. С целью профилактики повторных атак периодического паралича применяют ингибиторы карбоангидразы (ацетазоламид или

Таблица 6

ЭКГ – типы Синдрома Бругада

ЭКГ критерии	Тип 1	Тип 2	Тип 3
элевация точки J	≥ 2 мм	≥ 2 мм	≥ 2 мм
Волна T	отрицательная	положительная или двухфазная	положительная
конфигурация S-T – T	типа “свода” 	типа “спинки седла” 	типа “спинки седла” 
Конечная часть сегмента S-T	постепенное снижение	элевация ≥ 1мм	элевация < 1мм

Примечание: 1мм = 0.1 мВ.

дихлорфенамид), а также калий сберегающие диуретики – спиронолактон или триамтерен. С целью профилактики жизнеугрожающих аритмий необходимо, как и при других вариантах удлинения интервала QT избегать триггеров (эмоциональных и физических стрессов), препаратов, способных удлинять интервал QT. Стандартное антиаритмическое лечение заключается в длительном приеме бета-блокаторов. Считается оптимальным держать верхнее значение частоты сердечного ритма в пределах до 130 в мин. Блокаторы кальциевых каналов, такие как амлодипин и нифедипин также показали свою эффективность у ряда пациентов. Имплантация ИКД показана пациентам с высоким риском ВСС, при этом терапия бета-блокаторами остается необходимым элементом терапии.

Синдром Тимоти (LQT8) наследуется по аутосомно-рецессивному типу, проявляется сочетанием синдактилии (врожденным полным или неполным сращением пальцев кисти, стопы) (рис.7, табл.3), когнитивных аномалий и аутизма, иммунной недостаточности, АВ-блокады, экстремального удлинения интервала QT с высокоамплитудным зубцом U и жизнеопасной ЖТ. Характерно особенно злокачественное течение с крайне высоким риском развития ВСС, что наряду с пожизненной антиаритмической терапией требует имплантации ИКД у всех больных. С 1989 года по настоящее время в мире описано только 23 пациента с этим заболеванием, 10 из которых умерли в возрасте до 2,5 лет [32]. В 2004 г была идентифицирована мутация в гене Cav1.2 (CACNA1C), ответственном за L-тип кальциевого канала при данном варианте синдрома и предложено выделить его как LQTS-8 (табл. 3) [2].

Синдром укороченного интервала QT (SQTS) относится к генетически гетерогенным заболеваниям с изменениями калиевых каналов. ЭКГ критерием его является уменьшение продолжительности QTc ≤ 300 мс с высоким, симметричным, в форме пика зубцом T (рис.8). SQTS известен относительно недавно, с 2000 г, когда была описана первая семья с пароксизмальной фибрилляцией предсердий и укорочением интервала QT [14]. Больные страдают приступами потери сознания и имеют повышенный риск ВСС, особенно в период новорожденности [27]. Одним из основных этапов диагностики синдрома, относящегося к первичным электрическим заболеваниям сердца, является обнаружение на стандартной ЭКГ устойчивого укорочения по сравнению с нормой, продолжительности интервала QT. Важное значение в диагностике имеют программы популяционного ЭКГ-скрининга, включая диспансеризацию населения. Далее диагноз уточняется на основе комплексных критериев [21]. При спорадических бессимптомных случаях своевременный правильный электрокардиографический диагноз является единственным шансом для больного на получение адекватной медицинской помощи.

Мутации, приводящие к укорочению потенциала действия, патогномичные для данного синдрома были выявлены в различных генах (табл. 3). Таким образом, также как и СУИQT, синдром укороченного интервала QT является генетически гетерогенным заболеванием. Корреляции между фенотипическими проявлениями и генетическими вариантами изучаются. При всех подтипах SQTS происходит усиление калиевого тока, реализующееся в укорочении ПД, что соответствует пропорциональному уменьшению времени реф-



Рис. 5. ЭКГ ребенка 13 лет. Синдром удлиненного интервала QT, III молекулярно-генетический вариант. Определена мутация в гене SCN5A – R190G. Синусовый ритм с ЧСС 55-65 уд/мин, QT=460 мс, RR=900 мс, QTc=484 мс. Регистрируется характерное удлинение сегмента ST; «двухфазный» зубец T в отведениях V2-V4.

рактерного периода и провоцирует формирование волн “re-entry”. Патологическое укорочение интервала QT с ускоренной клеточной реполяризацией потенцирует развитие предсердных и желудочковых НРС.

Интервал QT варьирует при SQTs от 220 до 360 мс. К другим ЭКГ-характеристикам относится высокая, заостренная волна T в прекардиальных отведениях, относительно длинный интервал Tpeak-Tend, укороченный сегмент ST, а также нарушение адаптации интервала QT к ЧСС. При SQT4 и SQT5 интервал QTc относительно длинный в сравнении с другими вариантами синдрома укороченного интервала QT и достигает значений около 330 и 360 мс. Электрофизиологические исследования показали снижение рефрактерности предсердий и желудочков и повышенную уязвимость желудочков к возникновению аритмий у большинства пациентов.

Клинические проявления синдрома гетерогенны – выявлен выраженный межсемейный и внутрисемейный полиморфизм. В одном из самых больших описаний, представленном в 2006 г С. Guistetto с соавт. речь идет о 29 пациентах с синдромом укороченного интервала QT, из которых характерные для SQT1 мутации были выявлены только в 25% случаев. Клиническая манифестация заболевания варьировала от 1 мес жизни до 62 летнего возраста. Самому старшему члену семьи, имеющему укорочение интервала QTc менее 300 мс, было 80 лет. Около 62% пациентов с укороченным интервалом QT имели симптомы, наиболее часто – остановку сердца (31%). При этом клиническая смерть была первым клиническим проявлением заболевания более, чем у ¼ пациентов. У двух детей с данным синдромом клиническая

смерть была зарегистрирована в очень раннем возрасте – на первом месяце жизни, что позволяет предположить значение синдрома укороченного интервала QT в генезе синдрома внезапной смерти у детей грудного возраста. Сердцебиения были вторым по частоте симптомом заболевания и отмечались у 31% больных, в 24% случаев они сопровождались синкопе. У 17% пациентов первым клиническим симптомом была фибрилляция предсердий. По мнению ряда исследователей, частота ее выявления при данном синдроме достигает 31%. Из других клинических проявлений часто имела место желудочковая экстрасистолия. Симптомы не отмечались в 38% случаев, все эти пациенты были выявлены в связи с обнаружением симптоматического течения заболевания у других членов семьи, в рамках семейного целенаправленного ЭКГ скрининга [8, 9, 24].

Стратификация риска и медикаментозное лечение при синдроме укороченного интервала QT разрабатываются. Показано, что только хинидин способен достоверно удлинять интервал QT до нормальных значений, восстанавливать адаптацию QT/RR, повышать эффективный рефрактерный период желудочков и снижать риск развития фибрилляции желудочков у этих больных. Препараты IC и III классов оказались не эффективны. Другим перспективным препаратом считается дизопирамид, который также удлиняет интервал QT, повышает рефрактерность желудочков и сокращает интервал Tpeak-Tend. Некоторые пациенты с синдромом укороченного интервала QT страдают только пароксизмами фибрилляции предсердий, в отношении которых эффективен пропafenон [22].

Таблица 7

Наследственные заболевания со структурным поражением сердца, сопровождающиеся нарушениями ритма и проводимости

Фенотип	Тип наследования	Локус	Ген	Белок	Скелетная миопатия
Гипертрофическая кардиомиопатия					
<i>С поражением:</i> гигантского миофиламента	АД	2q24.3	Титин (TTN)	Титин	?
толстого миофиламента	АД	14q11.2-q12	Тяжелая цепь β-миозина (MYH7)	Тяжелая цепь β-миозина	?
	АД	14q11.2-q12	Тяжелая цепь α-миозина (MYH6)	Тяжелая цепь α-миозина	?
	АД	12q23-q24.3	MYL2	Регуляторная легкая цепь миозина желу- дочков	?
	АД	3p21.2-p21.3	MYL3	эссенциальная легкая цепь миозина желу- дочков	?
промежуточного миофиламента	АД	11p11.2	MYBPC3	Сердечный миозин-связывающий протеин С	?
тонкого миофиламента	АД	1q32	Тропонин Т (TNNT2)	Сердечный тропонин Т	?
	АД	19p13.4	Тропонин I (TNNI3)	Сердечный тропонин I	
	АД	15q22.1	α-тропомиозин (TPM1)	α-тропомиозин	Немалин- миопатия
	АД	15q14	α-актин (ACTC)	Сердечный α-актин	?
Z-диска	АД	11p15.1	CSRP3	Мышечный LIM-белок	?
	АД	17q12-q21.1	Телетонин (TCAP)	телетонин	?
	АД	10q22.1-q23	Винкулин (VCL)	Винкулин/ метавинкулин	?
	АД	10q22.2-q23.3	ZASP/LBD3	LIM-связывающий домен 3	?
	АД	1q42-q43	α-актинин (ACTN2)	α- -актинин 2	?
Кальциевого обмена	АД	1q42.1-q43	Рианодиновый рецептор (RyR2)	Рианодиновый рецептор	?
	АД	20q12	Джанктофиллин 2 (JPH2)	Джанктофиллин 2	?
	АД	6q22.1	Фософоламбан (PLN)	Фософоламбан	?
Болезнь накопления с ГКМП	АД	7q35-q36.36	PRKAG2	АМФ-активируемая протеинкиназа	Сочетание с ВПУ
	X-сцеплен-ное	Xq24	LAMP2		?
	X-сцеплен-ное	Xq22	GLA	α-галактозидаза А	?
Митохондриальная ГКМП	митохондриальное	9q13	mtДНК	фратаксин	?
Смешанная ГКМП	АД	3p25	Caveolin-3	кавеолин	?
Дилатационная кардиомиопатия					
ДКМП	X-сцепленное	Xp21	Дистрофин (DYS)	Дистрофин	мышечная дистро- фия Дюшенна, Бекера
ДКМП	X-сцепленное	Xq28	G4.5 (TAZ)	Тафазин	Барт-синдром
ДКМП	АД	15q14	Актин (ACTC)	Актин	Немалин-миопатия

В настоящее время имплантация ИКД рекомендуется всем пациентам с диагностированным SQT в качестве первичной профилактики так как риск ВСС в семьях крайне высок и остановка сердца может стать первым клиническим симптомом заболевания, а также учитывая широкий возрастной диапазон манифестации клинических проявлений. В связи с высокой частотой обнаружения высокой заостренной Т волны, при имплантации у этих пациентов особенно высок риск немотивированных шоков, что диктует необходимость применения специальной программы антиаритмических устройств, чтобы избежать повышенной чувствительности устройства (“oversensing”) на амплитуду волны Т [22].

Катехоламин-зависимая желудочковая тахикардия – гетерогенное наследственное заболевание,

характеризующееся индуцируемой физическим или эмоциональным стрессом двунаправленной или полиморфной ЖТ (рис.9), быстро переходящей в фибрилляцию желудочков, с высоким риском ВСС, при котором обнаружены генетические дефекты кальциевого канала [6, 23]. Наиболее характерным ее признаком является стресс-индуцируемая ЖТ, возникающая у 80% больных на фоне предшествующей синусовой тахикардии [17].

Симптомы чаще манифестируют в возрасте 7-8 лет [17]. Эти больные также как и пациенты с СУИQT нередко длительно наблюдаются невропатологами и получают без эффекта противосудорожную терапию. На ЭКГ вне приступа, как правило, регистрируется брадикардия и нормальные значения QTc. Реакция на стресс-тест в виде развития полиморфной ЖТ является в высокой степени воспроизводимой,

Фенотип	Тип наследования	Локус	Ген	Белок	Скелетная миопатия
ДКМП	АД	2q35	Десмин (DES)	Десмин	Десмин-миопатия
ДКМП	АД	5q33	Δ-Саркогликан (SGCD)	Δ-Саркогликан	Мышечная дистрофия LGMD
ДКМП	АД	1q32	Тропонин Т (TNNT2)	Тропонин Т	?
ДКМП	АД	14q11	Тяжелая цепь β-миозина (MYH7)	Тяжелая цепь β-миозина	?
ДКМП	АД	10q22	Метавинкулин (VCL)	Метавинкулин	?
ДКМП	АД	15q2	α – тропомиозин (TPM1)	α – тропомиозин	Немалин-миопатия
ДКМП	АД	2q31	Титин (TTN)	Титин	Тибиальная мышечная дистрофия
ДКМП	Митохондри-альное	4q21	β –Саркогликан (SGCB)	β –Саркогликан	Мышечная дистрофия LGMD2E
ДКМП	Митохондри-альное	mtДНК	mtДНК	Митохондриальная дыхательная цепь	Митохондриальная миопатия
ДКМП+ нарушение проводимости	Х-сцепленное	Xq28	Эмерин	Эмерин	Мышечная дистрофия Эмери-Дрейфуса
ДКМП+ нарушение проводимости	АД	1q21	Lamin A/C (LMNA)	Lamin A/C	Мышечная дистрофия Эмери-Дрейфуса
Аритмогенная дисплазия правого желудочка					
АДПЖ1	АД	14q24.3	Рианодинорный рецептор (RyR2)	Рианодинорный рецептор	-
АДПЖ2	АД	1q42.1-43	Рианодинорный рецептор (RyR2)	Рианодинорный рецептор	Мышечная дистрофия
АДПЖ3	АД	14q12-q22	неизвестный	-	-
АДПЖ4	АД	2q32.1-q32.3	неизвестный	-	-
АДПЖ5	АД	3p21.3-3p25	TMEM43	-	-
АДПЖ6	АД	10p12-p14	неизвестный	-	-
АДПЖ7	АД	10q22.3	неизвестный	-	-
АДПЖ8	АД	6p24	Десмоплакин (DES)	Десмоплакин	-
АДПЖ9	АД	12p11	Плакохилин-2	Плакохилин-2	-
АДПЖ10	АД	18q12.1-q12.2	Десмоглеин-2 (DSG2)	Десмоглеин-2	-
АДПЖ11	АД	18q12.1	Десмоколлин-2 (DSC2)	Десмоколлин-2	-
АДПЖ	АР	17q21	Плакоглобин (PLAK)	Плакоглобин	-
АДПЖ	АР	14q-24q	неизвестный	-	-
АДПЖ	АР	6p24	Десмоплакин (DES)	Десмоплакин	-
Naxos болезнь	АР	17q21	Плакоглобин (JUP)	Плакоглобин	-
Изолированная некомпактность миокарда левого желудочка					
ИНМЛЖ1	АД	18q12.1-q12.2	α-дистробревин (DTNA)	α-дистробревин	Мышечная дистрофия
ИНМЛЖ	Х-сцепленное	Xq28	G4.5	тафазин	Барт-синдром

Сокращения: АД – аутосомно-доминантный, АР – аутосомно-рецессивный, АДПЖ – аритмогенная дисплазия правого желудочка, ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия, ИНМЛЖ – изолированная некомпактность миокарда левого желудочка, ВПУ – Синдром Вольфа – Паркинсона – Уайта, ДКМП – дилатационная кардиомиопатия.

а сам тест служит ключевым в диагностике заболевания. Характерно прогрессивное нарастание аритмических симптомов – от единичной мономорфной желудочковой экстрасистолии к бигимении, полиморфной экстрасистолии и полиморфной ЖТ.

В настоящее время идентифицировано два генетических типа, ответственных за более чем 50% случаев данного заболевания [14, 23]. Первый тип – с аутосомно-доминантным типом наследования, вызываемый мутацией в гене, расположенном на хромосоме 1 (1q42–q43), ответственном за рианодинорный рецептор. Второй тип – заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, при котором выявлены мутации в гене *CASQ2*, расположенном на 1 хромосоме (1p11–13.3), кодирующем кальсиквестрин (табл.3). Клинически оба типа не различаются, но при

аутосомно-рецессивном типе манифестация симптомов и случаи ВСС происходят в более раннем возрасте – до 7 лет, имеется склонность к синусовой брадикардии [15, 23].

В отсутствие лечения смертность очень высока и достигает 30-50% к возрасту 30 лет [17]. При этом, чем раньше клиническая манифестация заболевания, тем более высок риск ВСС. Бета-блокаторы (надолол, конкор, атенолол, пропранолол) являются обязательным компонентом медикаментозной терапии больных с полиморфной ЖТ, они существенно снижают риск ВСС. Эффективные дозы этих препаратов, как правило, в 2 раза выше таковых у больных с СУИQT. Наиболее эффективным препаратом является надолол (коргард), к сожалению, не зарегистрированный для применения в нашей стране.

Таблица 8

Критерии диагноза АДПЖ

<p>I. Глобальная или региональная дисфункция и структурные изменения*</p> <p>БОЛЬШИЕ</p> <ul style="list-style-type: none"> - Значительная дилатация и снижение фракции выброса ПЖ при отсутствии (или незначительном) вовлечения ЛЖ. - Локальные аневризмы ПЖ (акинетичные или дискинетичные области с диастолическим выбуханием). - Значительная сегментарная дилатация ПЖ. <p>МАЛЫЕ</p> <ul style="list-style-type: none"> - Умеренная дилатация ПЖ или снижение фракции выброса ПЖ при нормальном ЛЖ. - Умеренная сегментарная дилатация ПЖ. - Региональная дискинезия ПЖ.
<p>II. Характеристика ткани стенок</p> <p>БОЛЬШОЙ</p> <ul style="list-style-type: none"> - Фиброзно-жировое замещение миокарда по данным эндокардиальной биопсии.
<p>III. Нарушения реполяризации</p> <p>МАЛЫЙ</p> <ul style="list-style-type: none"> - Инверсия Т волны в правых прекардиальных отведениях (V2 и V3) (для лиц старше 12 лет; при отсутствии блокады правой ножки п. Гиса).
<p>IV. Нарушения деполяризации/ проведения</p> <p>БОЛЬШОЙ</p> <ul style="list-style-type: none"> - Эпсилон волны или расширение комплекса QRS (>110 мс) в правых прекардиальных отведениях (V1 – V3). <p>МАЛЫЙ</p> <ul style="list-style-type: none"> - Поздние потенциалы желудочков (сигнал-усредненная ЭКГ).
<p>V. Аритмии</p> <p>МАЛЫЕ</p> <ul style="list-style-type: none"> - Желудочковая тахикардия с ЭКГ морфологией блокады левой ножки п. Гиса (устойчивая и неустойчивая) (ЭКГ, мониторинг ЭКГ по Холтеру, нагрузочные пробы). - Частая желудочковая экстрасистолия (>1000/24 ч.) (мониторинг ЭКГ по Холтеру).
<p>VI. Семейный анамнез</p> <p>БОЛЬШОЙ</p> <ul style="list-style-type: none"> - Наследственный характер патологии, подтвержденный аутопсией или при операции. <p>МАЛЫЕ</p> <ul style="list-style-type: none"> - Семейный анамнез внезапной смерти в молодом возрасте (<35 лет) предположительно вследствие АДПЖ. - Семейный анамнез (клинический диагноз, основанный на представленных критериях)

Примечание: * определяются с помощью ЭхоКГ, ангиографии, магнитно-резонансной томографии или радионуклидной вентрикулографии. ПЖ – правый желудочек, ЛЖ – левый желудочек. О наличии АДПЖ свидетельствуют выявление 2-х больших критериев, 1-го большого и 2-х малых критериев, или 4-х малых критериев.

Как правило, у таких больных эффективна только комбинированная антиаритмическая терапия, при этом к бета-блокатору добавляется еще один антиаритмический препарат с учетом его возможного воздействия на триггерные факторы, такие как суправентрикулярные аритмии. В качестве второго антиаритмического препарата у лиц молодого возраста эффективными могут быть мексилетин, пропafenон, амиодарон, верапамил или этацинин. Поддержи-

вающая доза антиаритмического препарата определяется индивидуально. При увеличении интервала QT более, чем на 25% от исходных значений препараты III класса отменяются. Все больные с полиморфными ЖТ как и пациенты с СУИQT должны находиться на мониторинге с контролем числа и выраженности индивидуальных факторов риска развития синкопе и ВСС. Комплексная терапия считается эффективной, если она позволяет избежать рецидивов ЖТ, понизить класс желудочковой аритмии, уменьшить число модифицируемых факторов риска синкопе и ВСС. С целью доказательства контроля за эффективностью антиаритмической терапии рекомендуется мониторить дневные и ночные параметры ЧСС (включая максимальные, минимальные и средние значения ЧСС), длительность пауз ритма, изменение циркадности аритмии под действием антиаритмических препаратов, другие нарушения ритма и проводимости. Проводится динамический контроль параметров центральной гемодинамики по данным ЭхоКГ на синусовом ритме и в залпах аритмии. Развитие на фоне терапии синкопальных атак, наличие критической синусовой брадикардии, ограничивающей возможности последующей антиаритмической терапии, а также сохранение на фоне лечения высокой степени риска развития ВСС (желудочковые и предсердные аритмии, другие признаки электрической нестабильности миокарда) служат показаниями к имплантации ИКД. При выявлении триггерных факторов развития ЖТ подключаются режимы их контроля в имплантированных устройствах (режим антитахикардической стимуляции и др.). Имплантация ИКД не проводится больным с частыми эпизодами ЖТ или при развитии у больных с ЖТ частых эпизодов суправентрикулярной аритмии с высокой частотой ритма (более 200 в мин), так как в этом случае неизбежны частые срабатывания антиаритмического имплантированного устройства. Необходимо в этих случаях максимально использовать дополнительные ресурсы антиаритмической терапии, в последние годы доказана эффективность левосторонней симпатэктомии [35].

Синдром Бругада относится к первичным электрическим заболеваниям сердца с высоким риском ВСС. Синдром описан в 1992 г, наследуется по аутосомно-доминантному типу, проявляется рецидивирующими синкопальными состояниями и ВСС, с изменениями на ЭКГ в виде блокады правой ножки пучка Гиса и элевации сегмента ST в правых прекардиальных отведениях (V1-V3). Клинические проявления обнаруживаются чаще у лиц мужского пола в возрасте 30-40 лет. Принято считать, что синдром ответствен за 4-12% всех случаев ВСС. Эпидемиологическими исследованиями в Японии показано, что частота встречаемости синдрома Бругада от 0,12 до 0,14% в общей популяции [10].



Рис. 6. ЭКГ ребенка 15 лет. Синдром Андерсена – полиморфная желудочковая тахикардия непрерывно-рецидивирующая. Определена мутация в гене *KCNJ2* – nt1063delC (Leu355). На фоне синусового ритма регистрируется частая одиночная и парная полиморфная желудочковая экстрасистолия по типу бигемении.

ЭКГ – признаками синдрома Бругада являются: блокада правой ножки пучка Гиса с усиленной (акцентированной) волной J в виде наличия элевации сегмента ST в правых прекардиальных отведениях (V1-V3), часто с последующим отрицательным зубцом T; желудочковые экстрасистолы с коротким интервалом сцепления; эпизоды полиморфной ЖТ, с переходом в ФЖ в части случаев. Выявление большинства признаков требует мониторингового контроля ЭКГ. При обнаружении элевации сегмента ST в правых грудных отведениях ЭКГ, безусловно, необходимо проводить дифференциальную диагностику с состояниями, вызывающими сходные электрокардиографические изменения (табл. 5) [14]. На основании характера изменений конечной части желудочкового комплекса синдром Бругада подразделяется на три ЭКГ – типа (табл. 6). Интервал QT при синдроме Бругада может быть как нормальным так и удлинённым [7]. Одним из методов уточнения диагностических ЭКГ критериев является перенос электрода V1 из третьего межреберья во второе, однако чувствительность этого метода не установлена. Также было предложено регистрировать ЭКГ после обильной еды, что позволяет подтвердить наличие синдрома в сомнительных случаях у половины пациентов.

Установление точного диагноза у пациентов с идиопатической фибрилляцией желудочков и предполагаемым синдромом Бругада возможно, в ряде случаев, только после проведения провокационных лекарственных тестов с внутривенным введением препаратов из группы блокаторов натриевых каналов (аймалин, дизопирамид, флекаинид, прокаинамид) [10]. Диагностическими критериями являются: появление

желудочковых тахикардий; уширение QRS комплекса более чем на 30 % от исходной величины; трансформация морфологии 2 и 3 ЭКГ – типов в морфологию 1 ЭКГ – типа; появление волны J амплитудой более 2 мм в отведениях V1 и/или V2 и/или V3 с наличием или отсутствием блокады правой ножки пучка Гиса. Такие ЭКГ-изменения в ответ на введение препарата служат основанием для постановки диагноза синдрома Бругада с отсутствием типичных критериев на исходной ЭКГ. В ходе теста возможно развитие угрожающих жизни желудочковых НРС, включая ФЖ, что требует немедленного прекращения введения препарата, проведения реанимационных мероприятий и начала инфузии изопроterenола (1-3 мкг/мин) [4].

Синкопальные эпизоды или случай ВСС могут быть единственным клиническим проявлением синдрома Бругада. Холтеровское мониторирование ЭКГ у этих больных в ряде случаев выявляет неустойчивые эпизоды полиморфной ЖТ. Характерным является их возникновение в ночное время. Случаи ВСС чаще всего развиваются во время сна или в предутренние часы. Среди больных с синдромом Бругада возникновение пароксизмальных наджелудочковых тахикардий регистрируются чаще, чем в общей популяции. Прогностическая ценность положительного результата инвазивного ЭФИ составляет 37-50%, отрицательного – 46-97% [10].

В ходе проведения молекулярно-генетического анализа синдрома Бругада выявлено сцепление заболевания с геном *SCN5A*, кодирующим α – субъединицу натриевого канала (табл.3) [6]. В настоящее время идентифицировано более 100 различных мута-

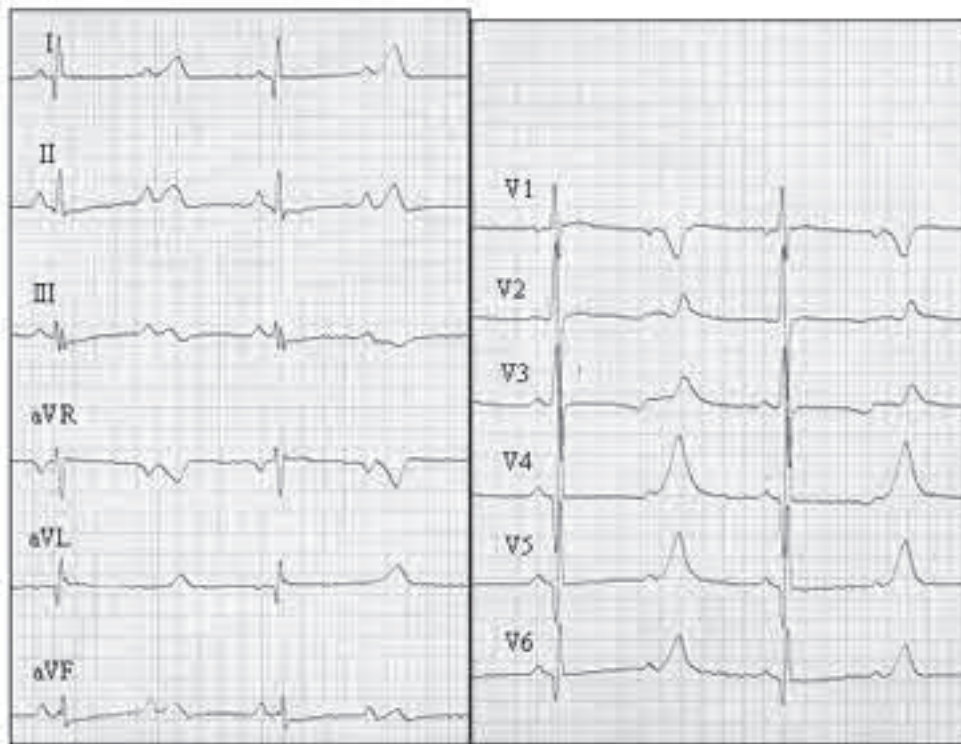


Рис. 7. ЭКГ ребенка 2 лет с синдромом Тимоти. Синусовый ритм с ЧСС 55 уд/мин, функциональная АВ блокада II степени, выраженное удлинение интервала QT – 620 мс, RR=1030 мс, QTc=614 мс.

ций, имеющих значение для развития синдрома, в данном гене. Помимо генетически детерминированного нарушения функции натриевых каналов, выявлены мутации в генах, модулирующих функцию натриевых каналов и кодирующих L-тип сердечных кальциевых каналов. Однако генетическая природа патологии у большинства пациентов с фенотипом синдрома Бругада все еще остается невыясненной.

G. Yan и С. Antzelevitch предложили обоснование изменений ЭКГ и развития желудочковых тахикардий при этом синдроме. В основу была положена клеточная теория региональной гетерогенности характеристик ПД, определяемая внутри стенок желудочков сердца, как между правым и левым желудочками, так и в толще миокарда между эпикардом, внутренними слоями миокарда и эндокардом [7, 15]. Наличие трех преобладающих типов клеток: эпикардальных, М – клеток и эндокардиальных, является основой различий морфологии ПД в разных слоях и отделах сердца.

Существующие в настоящее время рекомендации по лечению включают назначение высоких доз хинидина. Изопроterenол также показан как эффективный препарат, способный подавить электрический шторм у больных с синдромом Бругада. Имплантация ИКД является единственным эффективным методом профилактики ВСС. У бессимптомных пациентов показаниями к имплантации являются: 1) индуцированное ФЖ при проведении ЭФИ в сочетании со спонтанным или зарегистрированным на пробе с блокато-

ром натриевых каналов 1 типом ЭКГ феномена Бругада; 2) индуцированный на пробе феномен 1 типа Бругада в сочетании с наличием в семье случаев ВСС у лиц молодого возраста. Лица, имеющие ЭКГ феномен Бругада (1 тип), индуцированный на пробах, в отсутствие симптомов и случаев ВСС в семье должны наблюдаться. Проведение ЭФИ и имплантация ИКД в этих случаях не показаны.

Некоторые локусы и мутации в гене SCN5A ответственны одновременно за несколько наследственных аритмогенных заболеваний: LQT3, синдром Бругада и Болезнь Ленегра [6, 22]. Обсуждается также, что феномен “внезапной необъяснимой смерти в ночное время” и синдром Бругада имеют в своей основе сходные генетические аномалии. Синдром ВСС в ночное время встречается у практически здоровых молодых мужчин и описан как заболевание в Юго-Восточной Азии, чаще в Таиланде, Японии и на Филиппинах. Его частота составляет 26-38 случаев на 100 000 населения в год, в Лаосе – 1 на 1 000 в год. В Таиланде давно известно заболевание – “смерть во время сна” [10].

Болезнь Ленегра (изолированное нарушение проводимости сердца) представляет собой первичное дегенеративное заболевание, затрагивающее преимущественно проводящую систему сердца с прогрессирующим нарушением проводимости сердца. Заболевание характеризуется снижением скорости проведения по системе Гиса – Пуркинье, что отражается на поверхностной ЭКГ удлинением интервала

PR и уширением комплекса QRS. Появление полной АВ блокады приводит к синкопальным состояниям и ВСС. Встречается семейная форма с аутосомно-доминантным типом наследования и манифестацией симптомов в детском возрасте.

Первое описание мутации в гене *SCN5A* было сделано в 1999 г. при исследовании большой французской семьи с прогрессирующей Болезнью Ленегре. Следствием данной мутации является снижение функции натриевого канала. У каждого члена этой семьи с возрастом происходило удлинение интервалов P, PR, QRS, что приводило к необходимости имплантации ЭКС [15, 35].

“Идиопатическая фибрилляция желудочков” диагностируется на основании выявления жизнеугрожающих желудочковых аритмий и исключения других заболеваний с риском ВС, имеющих четкие фенотипические признаки ЖТ. В нескольких семьях с “идиопатической фибрилляцией желудочков” выявлены мутации в гене, кодирующем Na канал *SCN5A*, приводящие к уменьшению количества функционирующих натриевых каналов со снижением их активности [23, 35].

Первичный синдром слабости синусового узла (СССУ), характеризующийся синусовой брадикардией и периодами ареста синусового узла, относится к первичным аритмогенным заболеваниям и является генетически гетерогенным. В 2003 г описана семейная форма заболевания с аутосомно-рецессивным типом наследования, при которой выявлена мутация в гене *SCN5A*, приводящая к снижению функции натриевого канала [1]. Наряду с этим, в двух случаях найдены мутации в гене *HCN4*, кодирующем α – субъединицу активируемого гиперполяризацией, АТФ – зависимого катионного канала, преимущественно экспрессирующегося в синусовом узле, ответственного за пейсмекерный ток – I_f – ток Ди-Франческо. Это приводит к снижению пейсмекерного тока, следствием чего является выраженная синусовая брадикардия, в ряде случаев сочетающаяся с удлинением интервала QT и TdP. В качестве основной тактики лечения является имплантация ЭКС на основании принятых рекомендаций [15].

Семейная форма фибрилляции предсердий. Фибрилляция предсердий (ФП) сопровождается рядом органических заболеваний сердца. На долю идиопатической изолированной формы приходится от 5 до 15 % случаев в популяции. Анализ данных, полученных при проведении Фрамингемского исследования, выявил, что наличие ФП у родителей повышает риск развития ФП у детей, определяя ее наследственную предрасположенность. Впервые семейная форма заболевания описана в 1943 г. С 1996 г. до настоящего времени P. Brugada с коллегами описали 10 семей с аутосомно-доминантным типом наследования и выявили сцепление семейной формы ФП с локусом



Рис. 8. Фрагмент холтеровского мониторинга ребенка 10 лет с катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардией. На фоне синусовой тахикардии регистрируются залпы неустойчивой полиморфной желудочковой тахикардии, одиночные и парные желудочковые экстрасистолы.

на хромосоме 10 (10q22), однако, ген, ответственный за заболевание еще не найден. Также описана семья из 34 человек, при проведении молекулярно-генетического исследования в которой, выявлено сцепление с локусом на 6 хромосоме. При исследовании одной семьи в Китае с изолированной формой ФП найдена мутация в гене *KCNQ1 (KvLQT1)*, которая приводит к усилению функции медленного калиевого канала, вызывая укорочение продолжительности ПД и эффективного рефрактерного периода предсердия, характерных для ФП. Отмечено исходное удлинение интервала QT на ЭКГ у этих больных. Недавно появились работы с указанием на наличие мутаций в генах *KCNE2* и *HERG* в семьях с ФП. Специфического лечения для семейной формы не разработано. Подходы к терапии аналогичны таковым при приобретенной форме ФП [15, 35].

Наследственный синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (ВПУ).

Классическим признаком синдрома ВПУ являются ЭКГ изменениями в виде предвозбуждения желудочков: укорочения интервала PR, уширения комплекса QRS более 100 мс и наличия дельта волны; а также предрасположенностью к наджелудочковым

НРС. Обсуждается наследственный характер синдрома. Молекулярно – генетический диагноз как при спорадической, так и при семейной форме с аутосомно-доминантным типом наследования синдрома ВПУ в настоящее время уточняется (табл. 7) [35]. Описана также редкая форма синдрома ВПУ с аутосомно-рецессивным типом наследования, при которой клинический фенотип характеризовался наличием предвозбуждения на ЭКГ, частыми пароксизмами НЖТ и ФП, прогрессирующим нарушением АВ проводимости в сочетании с гипертрофией миокарда.

Наследственные заболевания со структурной патологией сердца, сопровождающиеся злокачественными нарушениями ритма сердца.

Вторичные наследственные электрические заболевания и синдромы, к которым относится группа кардиомиопатий (гипертрофическая, дилатационная, аритмогенная дисплазия правого желудочка, изолированная некомпактность миокарда левого желудочка) являются ведущей причиной ВСС после коронарной болезни сердца (табл.7) [19, 23].

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – наиболее изученное заболевание данной группы, наследуется преимущественно по аутосомно-доминантному типу, характеризуется выраженной гипертрофией миокарда левого желудочка (ЛЖ), фиброзом в сочетании с поражением мелких сосудов. В табл.7 объединены основные молекулярно-генетические варианты. Распространенность ГКМП составляет 1:500, ежегодная смертность достигает 2-3% у взрослых и более 6% у детей с данной патологией. Пенетрантность заболевания среди генотипированной популяции находится в пределах 55% в возрасте от 10 до 29 лет и 75% у лиц старше 50 лет. Клиническая симптоматика наиболее часто развивается в пубертатном периоде. Сердцебиения и перебои в сердечной деятельности, обусловленные, как правило, нарушениями ритма, отмечают около 50% больных. Причинами синкопальных состояний, помимо проходящей артериальной гипотензии вследствие нарушения барорецепторного механизма, служат также тахи- и брадиаритмии. По данным суточного мониторинга ЭКГ аритмии выявляют у 75-90% больных [20]. Суправентрикулярные аритмии встречаются с частотой до 50% и нередко усугубляют нарушения гемодинамики. Наиболее неблагоприятные в прогностическом плане суправентрикулярные аритмии – мерцание и трепетание предсердий развиваются у больных с распространенной гипертрофией левого желудочка, субаортальной обструкцией и увеличением размеров левого предсердия. Суправентрикулярные тахикардии могут приводить к повышенному риску ВСС, создавая в ряде случаев реальную угрозу синкопе и фибрилляции желудочков. Желудочковые нарушения ритма еще более распространены у больных с ГКМП, при этом их частота

и комплексность нарастают по мере прогрессирования заболевания. Доказано прогностически неблагоприятное значение желудочковой тахикардии у больных с ГКМП. Для развития желудочковой аритмии имеют значение как степень обструкции, так и распространенность морфологических изменений в миокарде, приобретающих диффузный характер. Предполагается, что аритмогенным субстратом являются очаги дезорганизации кардиомиоцитов и фиброза, кроме того, характерная для этого заболевания дистрофия миокарда. Внезапная смерть является наиболее грозным осложнением и основной причиной смерти больных с ГКМП. Установлено, что ГКМП – одно из наиболее распространенных заболеваний сердца, выявляемых у внезапно умерших профессиональных спортсменов. На основании данных ЭхоКГ выделяют обструктивную, необструктивную и латентную формы ГКМП. Лечение ГКМП направлено на первичную и вторичную профилактику ВСС и компенсацию явлений недостаточности кровообращения. К основным факторам риска ВСС при ГКМП относятся: наличие в анамнезе как устойчивых, так и неустойчивых пароксизмов ЖТ или ФЖ; случаи ВСС в семье; синкопальные состояния; толщина стенки ЛЖ ≥ 30 мм; парадоксальная реакция артериального давления (АД) на физическую нагрузку (отсутствие подъема АД ≥ 25 мм рт ст при достижении максимума нагрузки). К возможным факторам риска ВСС также относят: пароксизмы фибрилляции предсердий; наличие ишемии миокарда, обструкции выходного отдела ЛЖ, а также спортивные нагрузки [19, 24, 35].

С целью уменьшения уровня обструкции и в качестве профилактической антиаритмической терапии применяются антагонисты кальция (верапамил), бета-адреноблокаторы и амиодарон. Хирургическое лечение ГКМП (чрезаортальная септальная миэктомия или транкатетерная септальная алкогольная абляция) применяются в тяжелых случаях при выраженной асимметричной гипертрофии межжелудочковой перегородки (градиент в покое более 50 мм рт ст). Имплантация ИКД показана всем пациентам с ГКМП в качестве вторичной профилактики ВСС [1].

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) – хроническое заболевание, характеризующееся расширением камер сердца и значительным снижением глобальной систолической функции. Распространенность ДКМП в популяции оценивается как 1:2500. Наследственные формы имеют место в 40-60% случаях ДКМП (табл.7). Часто наблюдается сочетание ДКМП с нейромышечными заболеваниями (табл.7). К факторам, вовлеченным в патогенез ДКМП относятся: вирусная инфекция, действие токсинов, аутоиммунные и инфильтративные процессы. Первыми клиническими симптомами заболевания является слабость, чувство нехватки воздуха, снижение толерантности к физической нагрузке.

рантности к физическим нагрузкам. В патогенезе возникновения как наджелудочковых (ФП), так и желудочковых НРС при ДКМП ведущую роль играют фибротические изменения. В качестве профилактической антиаритмической терапии применяется амиодарон. Причинами смерти при ДКМП являются легочные и системные эмболии, брадиаритмии, электромеханическая диссоциация, и в 30% — ВСС. Последние годы наряду с комплексной медикаментозной терапией, направленной на компенсацию явлений недостаточности кровообращения и профилактику тромбоэмболических осложнений, развиваются интервенционные подходы к лечению. С целью ресинхронизирующей терапии применяются трехкамерные имплантируемые антиаритмические устройства, которые показали свою эффективность в плане компенсации механической диссинхронии при ДКМП. Показаниями к ресинхронизирующей терапии является наличие полной блокады левой ножки пучка Гиса, $QRS > 120$ мс. ИКД имплантируются с целью первичной профилактики ВСС при фракции выброса ЛЖ $< 30\%$ [19, 23, 35].

Аритмогенная дисплазия правого желудочка (АДПЖ) или аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия — генетически гетерогенное наследственное заболевание сердца, характеризующееся фиброзно-жировым замещением миокарда преимущественно правого желудочка (ПЖ), клинически манифестирующее НРС в виде желудочковой экстрасистолии (ЖЭ) и правожелудочковой тахикардии с высоким риском ВСС у лиц молодого возраста, а также спортсменов [35].

Аритмогенной дисплазией правого желудочка в 1977 г. G. Fontaine et al. назвал заболевание, выявившееся у группы пациентов, страдавших резистентной к медикаментозной терапии ЖТ без явной сердечно-сосудистой патологии. Позже была выявлена связь АДПЖ с необъяснимой ВСС в молодом возрасте у лиц, не имеющих признаков коронарной болезни. На основании рекомендаций Всемирной организации здравоохранения АДПЖ была отнесена к кардиомиопатиям [19]. Наследственная этиология подтверждается в 30% случаев заболевания. Гены, ответственные за АДПЖ, не до конца идентифицированы. В табл.7 представлены молекулярно-генетические варианты АДПЖ, известные к настоящему времени, в зависимости от генетического дефекта. В большинстве случаев наследование осуществляется по аутосомно-доминантному типу [15, 23]. В семьях с аутосомно-рецессивным типом наследования АДПЖ сочетается с пальмаплантарной кератодермией и другими изменениями со стороны соединительной ткани в виде “шерстяных волос”. Данная форма заболевания носит название — болезнь Naxos. Она была описана среди лиц, проживающих на греческом острове Naxos. Молекулярно-генетический анализ показал

дефект в гене, ответственном за плакоглобин в одной семье и за десмоглобин в трех семьях (табл.7). По клинической картине выделяют 4 типичные формы АДПЖ [35]:

- скрытая форма, при которой ВСС вследствие ФЖ является первым проявлением заболевания;
- аритмическая форма, характеризующаяся наличием документированных желудочковых тахикардий (ЖЭС и ЖТ) с конфигурацией комплекса QRS по типу блокады левой ножки пучка Гиса;
- с симптомами средней степени тяжести, такими как приступы сердцебиения, боль в области сердца;
- проявляющаяся сердечной недостаточностью, преимущественно правожелудочковой, с наличием или отсутствием НРС.

Наиболее частыми проявлениями АДПЖ являются желудочковые аритмии с ЭКГ-морфологией по типу блокады левой ножки пучка Гиса; на ЭКГ имеются изменения деполяризации и реполяризации миокарда желудочков, выявляемые в правых прекардиальных отведениях; нарушения глобальной и/или локальной сократимости правого желудочка и изменения структуры его миокарда по данным ЭхоКГ и магнитно-резонансной томографии (МРТ). Диагностические критерии АДПЖ представлены в табл. 8 [35].

Как и другие сходные наследственные аритмогенные заболевания, АДПЖ генетически гетерогенна. Мутация в гене *RyR2* обнаружена также и при другой вышеописанной патологии — катехоламин-зависимой желудочковой тахикардии [15]. Не исключено, что катехоламин-зависимая желудочковая тахикардия — аутосомно-рецессивная форма АДПЖ — аллельное или одно и то же заболевание.

Лечение АДПЖ складывается из симптоматической терапии сердечной недостаточности, предотвращения тромбоэмболических осложнений и ВСС, а также катетерной аблации аритмогенной зоны в правом желудочке [35].

Изолированная некомпактность миокарда левого желудочка — это редкое заболевание сердца, наследственный генез которого уточняется. В настоящее время ее относят к кардиомиопатиям и определяют как “неклассифицированная кардиомиопатия” [19]. В основе патологии лежат нарушения эндомиокардиального эмбриогенеза, приводящие к развитию трабекулярности сердца с глубокими межтрабекулярными пространствами. Клиническая симптоматика варьирует от бессимптомного течения до развития тяжелой степени сердечной недостаточности. Частой манифестацией являются желудочковые аритмии, тромбоэмболии и как следствие ВСС [14, 33].

По данным M.Ritter с соавторами на основании результатов ЭхоКГ ИНМЛЖ встречается в 0.05% случаев в популяции. Встречаются как спорадические, так и семейные формы, которые выявляются в 40-50%

случаев детской популяции и в 18% – среди взрослых. Показано, что прогноз при манифестации синдрома в раннем детском возрасте значительно хуже. В 42% случаев дети не доживали до 5-летнего возраста. По результатам некоторых исследований был сделан вывод, что изолированная некомпактность миокарда левого желудочка у взрослых пациентов является в большинстве случаев заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования (табл. 7) [14]. Обнаружены мутации в гене G4.5 в локусе Xq28, ответственном за структурный белок тафазин. Молекулярно-генетический анализ проводился преимущественно у пациентов детского возраста. У взрослых больных выявляются сходные аномалии развития левого желудочка, но вклад генетических факторов, в том числе мутаций в гене G4.5 не до конца изучен. Мутации в гене *Lamin A/C*, кодирующем структурный белок мембраны кардиомиоцитов и гене *Cypher/ZASP*, кодирующем протеин, являющийся компонентом Z-полоски как в скелетных, так и в сердечных миоцитах, были найдены в семейных случаях ИНМЛЖ, также как и при семейных формах ДКМП [33].

Четких ЭКГ критериев синдрома не описано. Встречаются ЭКГ – особенности, в том числе вольтажные критерии гипертрофии миокарда ЛЖ и критерии предвозбуждения. Основой диагностики является эхокардиография (ЭхоКГ). В зависимости от ЭхоКГ изменений по степени вовлечения отделов сердца в патологический процесс выделяется несколько форм ИНМЛЖ. Диагностические критерии ИНМЛЖ разработаны R. Jenni с соавторами в 2001 г., к ним относятся: отсутствие других нарушений структуры сердца; 2-х слойная структура стенки ЛЖ с тонким компактным эпикардиальным и более толстым эндокардиальным слоем в виде трабекулярной сети с глубокими межтрабекулярными пространствами. Максимальное соотношение некомпактного слоя к компактному в систолу >2; преимущественная локализация патологии в средних сегментах боковой стенки, в области верхушки и средних сегментах нижней стенки ЛЖ; межтрабекулярные пространства сообщаются с полостью ЛЖ на основании результатов цветного доплеровского картирования [14, 33].

Лечение ИНМЛЖ является симптоматическим, включающем профилактику тромбоэмболических осложнений, комплексную терапию сердечной недо-

статочности, а также профилактику ВСС. Методом выбора считается имплантация ИКД. Описаны случаи успешной трансплантации сердца при развитии тяжелой сердечной недостаточности у больных ИНМЛЖ.

С целью первичной профилактики ВСС всем пациентам с кардиомиопатиями запрещено занятие соревновательными видами спорта [35].

Заключение

Таким образом, генетически детерминированные НРС ответственны за большую часть случаев ВСС у лиц как в отсутствие, так при наличии структурной патологии сердца. Данные заболевания и синдромы, как правило, манифестируют в молодом возрасте (за исключением синдрома Бругада) и имеют определенные фенотипические и генотипические черты. Основой своевременной диагностики этих состояний является ЭКГ-скрининг, который оптимально должен быть выполнен в возрасте до 3-х лет (выявление патологических ЭКГ-феноменов) и ЭхоКГ. Кроме того, большое диагностическое значение имеет обследование семей из групп риска и углубленное обследование больных с повторными синкопе. Рекомендуется обязательное обследование всех прямых родственников I-II степени родства пробандов с первичными электрическими заболеваниями сердца и проведение стресс-тестов при наличии в анамнезе у пациента ассоциированных с физической нагрузкой жалоб – головокружений, синкопе или сердцебиений.

Частота встречаемости многих из этих заболеваний сердца в настоящее время уже установлена, что должно служить ориентиром для полноты их выявляемости в популяции на уровне первичного звена. Пол и возраст нередко оказывают модулирующий эффект на клиническую манифестацию и вероятность ВСС этих больных. Высокий суммарный уровень риска ВСС у больных с генетически детерминированными НРС на фоне терапии является показанием к имплантации ИКД. Акцент антиаритмической и интервенционной терапии также должен быть сделан на контроль триггеров. Оптимальная стратегия профилактики ВСС у больных с генетически детерминированными НРС – это определение базового риска (модифицируемые и немодифицируемые факторы и маркеры риска) и последующий мониторинг больных в соответствии с индивидуальным профилем риска.

Литература

1. Габрусенко С. А. Современные подходы к лечению больных гипертрофической кардиомиопатией/ С. А. Габрусенко, Ю. В. Сафрыгина, В. Г. Наумов и др. Лечащий врач. 2004; № 2: 32-37.
2. Школьников М. А. Первичные электрические заболевания сердца как причина внезапной смерти. Доктор.ru. 2008; 3: 25-32.
3. Школьников М. А. Прогнозирование риска развития жизнеугрожающих состояний и внезапной смерти при нарушениях сердечного ритма у детей, принципы профилактики. Автореферат докт. дисс. М.-1993.-106с.
4. Школьников М. А. Жизнеугрожающие аритмии у детей. Москва, Нефтяник, 1999.
5. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram Part IV: The ST Segment, T and U Waves, and the QT Interval A Scientific Statement From the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. Pentti M, Rautaharju, MD, PhD; Borys Surawicz, MD, FAHA, FACC; Leonard S. Gettes, MD, FAHA, FACC. J.Am.Coll.Cardiol. published online Feb 19, 2009.

6. Ankerman M. Cardiac causes of sudden unexpected death in children and their relationship to seizures and syncope: genetic testing for cardiac electropathies. *Semin. Pediatr. Neurol.* 2005; 12:52-58.
7. Antzelevitch C., Burashnikov A., Di Diego J. Mechanisms of cardiac arrhythmia. 2008. pp 65-133.
8. Antzelevitch C., Pollevick G., Cordeiro J., et al. Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death. *Circulation.* 2007; 115:442-449.
9. Bellocq C., Van Ginneken A., Bezzina C., et al. Mutation in KCNQ1 gene leading to the short QT-interval syndrome. *Circulation.* 2004; 109:2394-2397.
10. Chen P., Priori S. The Brugada Syndrome. *JACC.* 2008; 51(12): 1176-1180.
11. Crotti L., Celano G., Dagradi F., et al. Congenital long QT syndrome. *Orphanet J Rare Diseases* 2008, 3:18.
12. Denjoy I, Lupoglazoff J., Guicheney P., et al. Arrhythmic sudden death in children. *Archives of Cardiovascular Diseases.* 2008; 101:121-125.
13. Donaldson M, R., Yoon G., Fu Y. H. et al. Andersen-Tawil syndrome: a model of clinical variability, pleiotropy, and genetic heterogeneity. *Ann Med.* 2004; 36 (Suppl 1): 92-7.
14. Engberding R., Stollberger C., Ong P. et al. Isolated Non-Compaction Cardiomyopathy *Dtsch Arztebl Int.* 2010 March; 107(12): 206-213.
15. Gussak I., Antzelevitch C. Electrical diseases of the heart. Genetics, mechanisms, treatment, prevention. Springer. 2008. pp.461-654, 705-719.
16. Keating M., Atkinson D., Dunn C., et al. Linkage of a cardiac arrhythmia, the long QT syndrome, and the Harvey ras-1 gene. *Science.* 1991 May 3; 252(5006):704-706.
17. Leenhard A., Lucet V., Denjoy I. et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow up of 21 patients. *Circulation.* 1995; 91: 1512-1519.
18. Marks M. L., Trippel D. L., Keating M. T. Long QT syndrome associated with syndactyly identified in females. *Am J Cardiol.* 1995; 76:744-745.
19. Maron B. J., Towbin J. A., Thiene G., et al. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement From the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 8722; 2006; 113: 1807-1816.
20. McKenna W. J., Behr E. R. Hypertrophic cardiomyopathy: management, risk stratification, and prevention of sudden death. *Heart.* 2002; 87:169-176.
21. Moss A. J. Liu J. E. Gottlieb S. et al. Efficacy of permanent pacing in the management of high-risk patient with long QT syndrome. *Circulation* 1991; 84: 1524-1529.
22. Patel Ch., Antzelevitch Ch. Pharmacological approach to the treatment of long and short QT syndromes. *Pharmacology and Therapeutics,* 2008; 3(118): 138-151.
23. Priori S. G., Antzelevitch C.: Inherited arrhythmogenic diseases. In *Sudden Cardiac Death / Ed. by Silvia G. Priori, Douglas P. Zipes.* 2006.
24. Priori S., Pandit S., Rivolta I., et al. A novel form of short QT syndrome (SQT3) is caused by a mutation in the KCNJ2 gene. *Circ Res.* 2005; 96: 800-807.
25. Sansone V., Tawil R. Management and treatment of Andersen-Tawil syndrome. *Neurotherapeutics.* 2007; 4(2):233-237.
26. Sauer A., Moss A., McNitt S., et al. Long QT syndrome in adults. *J Am Coll Cardiol,* 49: 329-337, 2007.
27. Schimpf R., Wölpert Ch., Gaita F. et al. Short QT syndrome. *Cardiovascular research.* 2005; 67: 357-364.
28. Schwartz P.J., Moss A.J., Vincent G.M., et al. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation.* 1993; 88: 782-784.
29. Schwartz P. J., Spazzolini C., Crotti L., et al. The Jervell and Lange-Nielsen Syndrome. Natural history, molecular basis, and clinical outcome. *Circulation* 2006; 113:783-790.
30. Schwartz P.J., Priori S.G., Locati E.H., et al. Long QT syndrome patients with mutations on the SCN5A and HERG genes have differential responses to Na⁺ channel blockage and to increases in heart rate. Implications for gene-specific therapy. *Circulation.* 1995; 92: 3381-6.
31. Schwartz P.J., Priori S.G., Cerrone M., et al. Left cardiac sympathetic denervation in the management of high-risk patients affected by the long QT syndrome. *Circulation* 2004, 109: 1826-1833.
32. 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; 119:19-31.
33. Weisz S.H., Limongelli G., Pacileo G. et al. Left ventricular non compaction in children. *Congenit Heart Dis.* 2010; 5(5):284-297.
34. Zareba W., Moss A.J., Schwartz P.J. et al. Influence of genotype on the clinical course of the long-QT syndrome. International Long-QT Syndrome Registry Research Group. *N Engl J Med.* 1998; 339: 960-5.
35. Zipes D.P., Jalife J. Cardiac electrophysiology. From cell to bedside. Elsevier. Fifth edition. 2009. Ventricular arrhythmias: mechanisms, features, and, management. pp 675-699, 723-779.

Abstract

Genetic factors play an important role in pathogenesis of many diseases. It has been shown that potential-dependent Na, K, and Ca channels have common characteristics in their molecular structure, which should be taken into account when assessing physiological functioning of these channels. Hereditary diseases due to channel pathology are called channelopathies, or primary electrical heart disorders (long QT interval syndrome, short QT interval syndrome, Brugada syndrome, catecholamine-dependent ventricular tachycardia, idiopathic ventricular fibrillation, Lenegre disease, hereditary Wolf-Parkinson-White syndrome, hereditary atrial fibrillation). The second leading cause of sudden cardiac death (SCD), after coronary heart disease, is secondary hereditary electrical disorders (hypertrophic cardiomyopathy, dilated cardiomyopathy, right ventricular arrhythmogenic dysplasia, isolated left ventricular non-compaction). Genetically determined cardiac arrhythmias (CA), with or without structural heart pathology, manifest in young age (with an exception of Brugada syndrome) and have specific phenotypic and genotypic characteristics. Timely diagnostics of these diseases should be based on ECG screening (ideally performed before 3 years of age) and EchoCG. In addition, examination of families with high SCD risk has an important diagnostic value. High total SCD risk in treated patients with genetically determined CA is an indication for cardioverter-defibrillator implantation. Optimal strategy of SCD prevention in patients with genetically determined CA includes baseline risk assessment and ongoing monitoring, according to the individual risk profile. This review describes clinical and molecular features of genetically determined CA, SCD risk criteria, and modern views on diagnostics and treatment of these patients.

Key words: Cardiac arrhythmias, genetic etiology, risk criteria, clinical manifestation, diagnostics, treatment.

Поступила 20/11 – 2010

© Коллектив авторов, 2011

Тел.: (495) 483-21-01; факс: (495) 483-21-01; e-mail: arcentr@mail.ru

[Школьникова М.А. (*контактное лицо) — д.м.н., профессор, руководитель центра, Президент Всероссийской общественной организации “Ассоциация детских кардиологов России”, главный детский кардиолог Москвы, Харлап М.С. — к.м.н., врач-кардиолог рентген-операционного кабинета на базе Отдела клинической электрофизиологии и рентген-хирургических методов лечения нарушений ритма сердца Института, врач функциональной диагностики Отделения функциональной диагностики центра, Ильдарова Р.А. — врач-кардиолог консультативного отделения со стационаром дневного пребывания].