

УДК 575.1:[616.11/.14+616.16]

# Моногенные аритмические синдромы: от молекулярно-генетических аспектов к постели больного

Е. З. Голухова, О. И. Громова\*, Р. А. Шомахов, Н. И. Булаева, Л. А. Бокерия

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева МЗ РФ, 121552, Москва, Рублевское шоссе, 135

\*E-mail: gromova3112@gmail.com

Поступила в редакцию 17.10.2015

Принята к печати 03.12.2015

**РЕФЕРАТ** Резкое прекращение эффективной сердечной деятельности, как правило, аритмической природы, способное при достаточной продолжительности привести к смерти в любом возрасте, относят к синдрому внезапной сердечной смерти (ВСС). Ежегодно только в США регистрируется около 400 000 случаев ВСС, причем после реанимационных мероприятий выживает не более 5% пациентов. Частота ВСС в популяции закономерно увеличивается с возрастом пропорционально распространенности ишемической болезни сердца – наиболее частой причины внезапной остановки сердца. Однако некоторое повышение встречаемости ВСС наблюдается в возрасте до 5 лет и составляет 17 случаев на 100 000 населения. Этот пик приходится на долю врожденных моногенных аритмогенных каналопатий, и случаи эти, несмотря на их относительную редкость, безусловно, наиболее трагичны. Непосредственные причины или механизмы ВСС универсальны. Как правило, это аритмическая смерть, в основе которой лежат желудочковые тахикардии – устойчивая желудочковая тахикардия (ЖТ) или фибрилляция желудочков (ФЖ). Брадиаритмии и электромеханическая диссоциация составляют не более 40% всех регистрируемых остановок сердца и чаще являются исходом названных аритмий. Современные представления о механизмах ВСС основаны на десятилетиях фундаментальных исследований в области нормальной электрофизиологии сердца, молекулярной физиологии ионных каналов миокарда, патофизиологии аритмий на клеточном и тканевом уровне, в том числе при острой ишемии миокарда, молекулярной генетики моногенных расстройств, лежащих в основе злокачественных нарушений ритма сердца (например, при врожденном синдроме удлиненного QT). Эти работы формируют патофизиологическую основу, позволяющую при тщательном обследовании выявлять предрасположенность к развитию фатального события задолго до его возникновения. Настоящий обзор отражает современное представление о молекулярно-генетических основах ВСС. Подробно рассмотрены врожденные каналопатии: синдром удлиненного QT, синдром Бругада, синдром укороченного интервала QT, катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия, идиопатическая фибрилляция желудочков, а также аритмогенная дисплазия правого желудочка, стратификация риска и пути профилактики этого фатального осложнения с помощью современных технологий (в том числе имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов).

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА** аритмогенная дисплазия правого желудочка, внезапная сердечная смерть, имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, моногенные каналопатии, синдром удлиненного интервала QT, синдром Бругада.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ** АДПЖ – аритмогенная дисплазия правого желудочка; ВСС – внезапная сердечная смерть; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИКВД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; КПЖТ – катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия; ЛЖ – левый желудочек; МРТ – магнитно-резонансная томография; ЖТ – желудочковая тахикардия; СБ – синдром Бругада; СПР – саркоплазматический ретикулум; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФЖ – фибрилляция желудочков; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЭКГ – электрокардиография; ЭМД – электромеханическая диссоциация; ЭФИ – электрофизиологическое исследование; HCN-каналы – hyperpolarization-activated channels – каналы, активируемые гиперполяризацией; LQTS – long QT syndrome – синдром удлиненного интервала QT; SQTs – short QT syndrome – синдром укороченного интервала QT.

**ВВЕДЕНИЕ**

Термин внезапная сердечная смерть (ВСС) используют для обозначения летального исхода, наступившего предположительно от кардиальных причин в течение 1 ч после начала острых симптомов [1]. Как правило, непосредственной причиной такого исхода являются нарушения ритма сердца: желудочковая тахикардия (ЖТ), фибрилляция желудочков (ФЖ), которые нарушают насосную функцию сердца, приводя к острому нарушению кровообращения и, при достаточной продолжительности, к необратимым последствиям с летальным исходом. Ежегодная частота ВСС в США по данным американских регистров составляет 50–100 на 100 тыс. населения [2] или около 350–400 тыс. случаев в год [3]. В России число регистрируемых ежегодно ВСС составляет 200–250 тыс. случаев [4].

Большая часть ВСС (75–80%) регистрируется среди взрослых людей и связана с ишемической болезнью сердца (ИБС). Острый период инфаркта миокарда наиболее уязвим в отношении развития желудочковых нарушений ритма. Согласно популяционным исследованиям, частота ВСС изменяется с возрастом пропорционально распространенности ИБС. Так, до 35 лет встречаемость ВСС минимальна (до шести случаев на 100 тыс.), постепенно увеличиваясь в средней и старшей возрастной группе и достигая максимума – 346 случаев на 100 тыс. – среди лиц в возрасте 75–84 года. Среди детей младше 5 лет наблюдается дополнительный пик встречаемости ВСС – 17 на 100 тыс. населения, что обусловлено семейными формами аритмогенных каналопатий [5].

Вторая по частоте встречаемости причина ВСС – кардиомиопатии: гипертрофическая кардиомиопатия и неишемическая дилатационная кардиомиопатия, на долю которой приходится около 10–15% всех внезапных аритмических смертей [6]. Инfiltrативные, воспалительные, клапанные заболевания сердца различной этиологии составляют большую часть оставшихся причин. Дети и молодые люди также подвержены ВСС, как правило, в рамках генетических заболеваний, так называемых каналопатий, которые составляют лишь незначительную часть причин ВСС (не более 1–2%) [6].

Несмотря на различную этиологию внезапной смерти, причины этого события весьма универсальны. Как уже сказано, наиболее часто в основе внезапной остановки сердца лежат устойчивая ЖТ или ФЖ. Первичная электромеханическая диссоциация (ЭМД) или брадиаритмии встречаются реже, составляя не более 40% всех случаев ВСС [5], гораздо чаще являясь исходом желудочковых тахиаритмий. Наибольшей потенциальной обратимостью обладают именно ЖТ и/или ФЖ – только в течение этого ко-

роткого периода, пока не произошел переход в ЭМД или асистолию, нормальный сердечный ритм может быть восстановлен при помощи электрической дефибрилляции. Именно стремление попасть в «терапевтическое окно» диктует необходимость максимально быстрой диагностики и немедленной дефибрилляции.

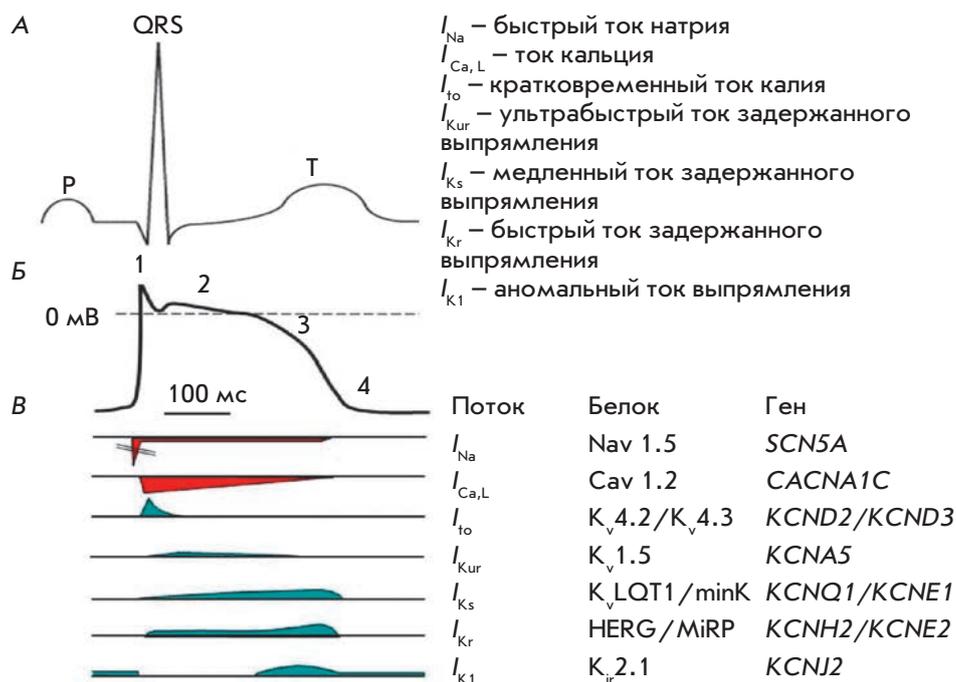
Широкое применение имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКВД) как для первичной, так и для вторичной профилактики ВСС позволило значительно снизить летальность среди пациентов высокого риска. Тем не менее встречаемость ВСС остается высокой. Даже сейчас – в эру высоких скоростей и новейших способов передачи информации – выживаемость после реанимационных мероприятий в развитых странах не превышает 5% [6].

Настоящий обзор посвящен наиболее редким врожденным причинам внезапной смерти – моногенным аритмическим расстройствам, а также аритмогенной дисплазии правого желудочка и современным подходам к стратификации риска внезапной смерти у этой категории больных.

**КЛЕТОЧНЫЕ ОСНОВЫ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИИ**

Физиологические процессы формирования и распространения электрического импульса в сердечной мышце, так же как и процесс «возбуждение–сокращение», замечательно слажены и происходят под влиянием гармоничной работы ионных каналов согласовано с множеством регуляторных биоактивных веществ. Ионные каналы представляют собой белки, обеспечивающие избирательную проницаемость клеточной мембраны для того или иного иона. Потенциал-чувствительные ионные каналы открываются и закрываются под влиянием мембранного потенциала, лиганд-чувствительным каналам для открытия ионной поры требуется связывание с внутри- или внеклеточной молекулой. Помимо ионных каналов, в поддержании внутриклеточного гомеостаза ионов принимают участие ионные насосы и обменники, которые осуществляют трансмембранный перенос строго определенного числа ионов с использованием энергии АТФ (насосы) или без него (обменники).

Потенциал действия кардиомиоцита инициируется локальным изменением мембранного потенциала, что активирует потенциал-зависимые натриевые ( $\text{Na}^+$ ) каналы и запускает быстрый, но транзиторный натриевый ток ( $I_{\text{Na}}$ ), формирующий типичное восходящее колено кривой потенциала действия, известное как фаза 0 деполяризации (рис. 1). Быстрая фаза 1 ранней реполяризации обусловлена несколькими ионными потоками: кратковременным выходящим током калия ( $\text{K}^+$ ) –  $I_{\text{to}1}$  (transient outward) и активи-



**Рис. 1.** Схематические временные взаимоотношения между поверхностной ЭКГ (А), типичным потенциалом действия желудочков (Б) и ионными потоками через мембрану кардиомиоцита (В). 0 – фаза деполяризации; 1 – фаза быстрой реполяризации; 2 – фаза плато; 3 – фаза реполяризации; 4 – состояние покоя (объяснение в тексте). Красным цветом обозначены ионные потоки, направленные внутрь клетки, синим – направленные из клетки

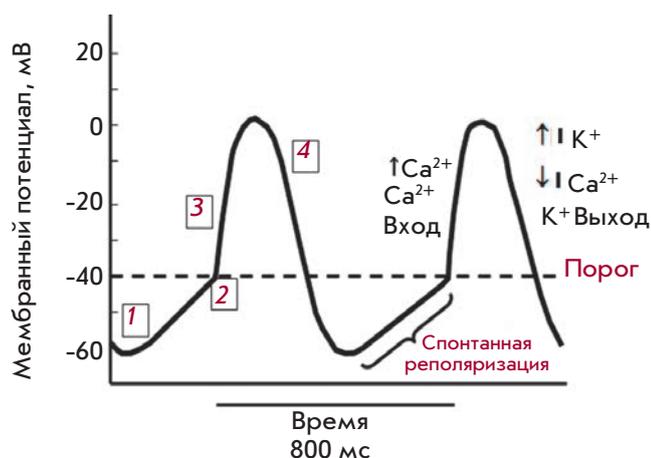
руемого кальцием током хлора (Cl<sup>-</sup>) –  $I_{to2}$  [7]. Во время фазы 0 и 1 Na<sup>+</sup>-каналы быстро инактивируются, тогда как потенциал-зависимые кальциевые (Ca<sup>2+</sup>) каналы (L-типа) активируются и участвуют в формировании длительного плато деполяризации мембраны. Фаза плато (фаза 2) осуществляется на фоне delicateго баланса между входящим током Ca<sup>2+</sup> ( $I_{Ca}$ ) через каналы L-типа, при небольшом резидуальном токе Na ( $I_{Na}$ ), и появляющемся выходящем токе K<sup>+</sup>. Активация K<sup>+</sup>-каналов совместно с инактивацией Ca<sup>2+</sup>-каналов сдвигает этот баланс в сторону выходящих токов, инициируя тем самым фазу 3 реполяризации.

Выходящий калиевый ток (так называемый ток задержанного выпрямления) состоит как минимум из трех компонентов: ультрабыстрого ( $I_{Kur}$  – ultrarapid), быстрого ( $I_{Kr}$  – rapid) и медленного ( $I_{Ks}$  – slow), которые различаются по скорости активации и фармакологической чувствительности [7]. Эти различия обуславливают неодинаковую продолжительность потенциала действия в различных участках миокарда в зависимости от уровня экспрессии каналов [8]. Экспрессия генов, кодирующих субъединицы быстрых K<sup>+</sup>-каналов (ток  $I_{Kr}$ ) – *KCNH2*, подвержена выраженной суточной изменчивости, играя роль своеобразных «молекулярных часов». Нарушения механизма циркадных часов могут быть связаны с повышенным риском внезапной смерти [9].

Наконец, аномальный входящий ток выпрямления ( $I_{K1}$ ) завершает процесс реполяризации мембраны

кардиомиоцита. Аномальным этот ток назван потому, что формирующие его K<sup>+</sup>-каналы активируются только при отрицательном значении мембранного потенциала и обеспечивают в основном именно входящий ток.

Особым механизмом формирования потенциала действия обладают пейсмекерные клетки миокарда (рис. 2), способные самопроизвольно генерировать потенциал действия. Даже отграниченные от всех окружающих тканей кардиомиоциты сино-атриального узла продолжают спонтанную диастолическую деполяризацию [7]. Подобную способность обеспечивает особый ионный ток, названный funny (от англ. забавный) –  $I_f$  – из-за его необычных свойств. Ток  $I_f$  является входящим смешанным кальциево-натриевым током, который постепенно инициируется во время гиперполяризации (после завершения фазы 4 реполяризации) при трансмембранном потенциале -40/-50 мВ и полностью активируется при потенциале около -100 мВ, запуская потенциал действия. Пейсмекерный ток осуществляется через семейство ионных каналов, открытых в 1990-х годах и названных HCN-каналы (hyperpolarization-activated channels). Вегетативная модуляция работы пейсмекерного тока имеет несомненное значение для нормальной физиологии сердечной деятельности и осуществляется посредством cAMP. Выделяют четыре изоформы HCN-каналов, которые отличаются по скорости активации и инактивации, а также по чувствительности к cAMP. Экспериментально показано, что адре-



**Рис. 2.** Схема потенциала действия пейсмекерной клетки. 1 – фаза спонтанной деполяризации,  $I_f$ -каналы открыты; 2 – мембранный потенциал достигает порогового значения – открытие транзитных кальциевых каналов (Т-типа); 3 – открытие кальциевых каналов медленного типа (L-типа) – деполяризация; 4 – закрытие кальциевых каналов L-типа, открытие калиевых каналов, гиперполяризация

нергические и холинергические нейротрансмиттеры вызывают повышение или снижение уровня внутриклеточного cAMP соответственно. Тогда как cAMP непосредственно связывается с HCN-каналом, усиливая или ослабляя ток  $I_f$ , приводя к ускорению или замедлению спонтанной деполяризации.

В утилизации избытка ионов, возникающего при формировании каждого потенциала действия, а также в поддержании строго определенной концентрации ионов внутри клетки решающую роль играют ионные насосы и обменники. Наиболее изучены два ионных насоса: мембранная  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -АТФ-аза и  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-аза, и два ионных обменника: мембранный  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Na}^+$ - $\text{H}^+$ .

$\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -АТФ-аза – активируемый магнием ( $\text{Mg}^{2+}$ ) фермент мембраны кардиомиоцита. В физиологических условиях насос поддерживает нормальный потенциал покоя, обеспечивая перенос трех ионов  $\text{Na}^+$  из клетки в обмен на поступление двух ионов  $\text{K}^+$  в клетку. Работа  $\text{Na}^+$ -насоса имеет решающее значение в поддержании уровня внутриклеточного  $\text{Na}^+$ , а следовательно, влияет на возбудимость и сократимость кардиомиоцита [7].

Мембранный  $\text{Ca}^{2+}$ -насос (АТФ-аза) совместно с  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{2+}$ -обменником выводит внутриклеточный  $\text{Ca}^{2+}$ . Однако роль ее в утилизации  $\text{Ca}^{2+}$ , по-видимому, невелика. Гораздо большее значение имеет  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-аза саркоплазматического ретикулума. Первостепенная роль в выведении избытка внутри-

клеточного  $\text{Ca}^{2+}$  принадлежит  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{2+}$ -обменнику. Выключение гена, кодирующего этот белок сарколеммы, приводит к гибели эмбриона на 9–10 день после зачатия [7].  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{2+}$ -обменник относится к количественным белкам-переносчикам, обеспечивая транспорт  $\text{Na}^+$  в обмен на  $\text{Ca}^{2+}$  (3 : 1). При этом работа  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{2+}$ -обменника согласована с постоянно меняющимся входящим потоком  $\text{Ca}^{2+}$  – система выводит столько же  $\text{Ca}^{2+}$ , сколько вошло в клетку во время текущего кардиального цикла. Во время релаксации миокарда в выведении  $\text{Ca}^{2+}$  из цитоплазмы участвуют две системы:  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{2+}$ -обменник и саркоплазматический ретикулум (СПР). При этом экспериментально доказано, что каждая из систем способна полностью обеспечить миокардиальную релаксацию.  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-аза саркоплазматического ретикулума может привести к быстрому расслаблению сердечной мышцы, однако не способна работать самостоятельно в течение нескольких последовательных сокращений. Работа  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{2+}$ -обменника, напротив, обеспечивает повторный выход  $\text{Ca}^{2+}$  от сокращения к сокращению. В зависимости от электрохимических градиентов  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{2+}$ -обменник способен обеспечивать не только поток выходящего  $\text{Ca}^{2+}$ , но и ток  $\text{Ca}^{2+}$  в клетку для повышения или поддержания сократимости миокарда.

$\text{Na}^+$ - $\text{H}^+$ -обменник также относится к количественным белкам-переносчикам, он заменяет один внутриклеточный протон на один внеклеточный ион натрия и играет важнейшую роль в поддержании внутриклеточного рН.

Работа ионных каналов регулируется различными интра- и экстракардиальными факторами, наиболее значимый из которых –  $\beta$ -адренергическая стимуляция. Так, при физиологической активации симпатической нервной системы – физической нагрузке или эмоциональном стрессе, называемой в англоязычной литературе реакцией «fight or flight», увеличение частоты сердечных сокращений требует немедленного укорочения потенциала действия кардиомиоцита, что осуществляется за счет усиления  $I_{\text{Ks}}$  посредством  $\beta$ -адренергической стимуляции [7]. Кроме того, симпатическая стимуляция усиливает сократимость миокарда, в основном за счет возрастания входящего тока  $\text{Ca}^{2+}$  и повышенного накопления  $\text{Ca}^{2+}$  саркоплазматическим ретикулумом для последующего большего выброса его внутрь клетки.

Внутриклеточный гомеостаз  $\text{Ca}^{2+}$  во многом зависит от нормальной работы СПР. Потенциал-зависимые  $\text{Ca}^{2+}$ -каналы в мембране СПР регулируются так называемыми рианодиновыми рецепторами –  $\text{RyR2}$ , нарушение функции которых способно привести к перегрузке клетки  $\text{Ca}^{2+}$  и повышению тем самым триггерной активности миокарда.

## МОНОГЕННЫЕ ПРИЧИНЫ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ

Симфония работы ионных каналов нарушается при генетически детерминированных ионных каналапатиях. Такие дефекты способны спровоцировать фатальные аритмии, возникающие, как правило, в детском или молодом возрасте. Несмотря на редкую встречаемость, эти заболевания поддаются молекулярной диагностике, поэтому почти за два десятилетия были раскрыты причины наиболее частых из подобных генетических аномалий. К настоящему времени известны более 25 генов, нарушение экспрессии которых способно вызывать склонность к желудочковым тахикардиям. Клинически при этом выделяют всего несколько нозологических форм. Основные из них – синдром удлиненного интервала QT (LQTS – long QT syndrome), синдром укороченного интервала QT (SQTS – short QT syndrome), синдром Бругада (СБ), катехоламинергическая полиморфная ЖТ (КПЖТ) и идиопатическая ФЖ. В основе этих заболеваний лежат три патофизиологических механизма: нарушение реполяризации (LQTS, SQTS, синдром Бругада), замедленное желудочковое проведение (синдром Бругада) и нарушение внутриклеточного гомеостаза  $Ca^{2+}$  (КПЖТ).

### Врожденный синдром удлиненного QT (LQTS)

Наиболее частый вариант LQTS встречается при синдроме Романо–Уорда, который наследуется по аутосомно-доминантному типу (частота около 1 на 2500 живорождений) [10]. Менее частый, аутосомно-рецессивный, сочетающийся с глухотой вариант, – синдром Джервелла–Ланге–Нильсена. LQTS генетически весьма гетерогенен – выделяют по меньшей мере 8 его вариантов. Наиболее частый генетический подтип – LQTS1 – обусловлен мутацией гена *KCNQ1*, кодирующего субъединицу потенциал-зависимого  $K^+$ -канала, ответственного за медленный выходящий ток  $K^+$  ( $I_{Ks}$ ). Мутации гена *KCNH2*, ответственного за структуру другого варианта  $K^+$ -канала, обеспечивающего быстрый выходящий ток  $K^+$  ( $I_{Kr}$ ), приводят к развитию второго большого подтипа – LQTS2. Гетерозиготные мутации генов *KCNQ1* и *KCNH2* вызывают потерю функции соответствующих каналов, снижая  $I_{Ks}$  или  $I_{Kr}$  соответственно, что замедляет реполяризацию и удлиняет потенциал действия желудочков. Повышение частоты сердечного ритма во время симпатической активации вызывает неспособность кардиомиоцитов таких людей к увеличению  $I_{Ks}$ . Это объясняет тот факт, что физические упражнения и эмоциональный стресс провоцируют развитие угрожающих жизни аритмий у пациентов с LQTS1. В то же время у пациентов с LQTS2 триггерным фактором служат резкие акустические

стимулы (крик, звонок будильника и т.д.) [11]. На выборке из 700 пациентов с известным генотипом LQTS показана генетическая специфичность аритмогенных триггеров. Так, 99% аритмических событий во время плавания, произошли у пациентов с LQTS1. Тогда как 80% событий, спровоцированных внезапными звуками, – у пациентов с LQTS2 [12].

Около 10% всех LQTS вызваны мутациями гена *SCN5A* (LQTS3), кодирующего  $\alpha$ -субъединицу  $Na^+$ -канала, обеспечивающего быстрый входящий ток  $Na^+$  в фазу 0 деполяризации. Как правило, это мутации приобретения функции, приводящие к нарушению инактивации канала и увеличению постоянного  $I_{Na}$  [13]. Такой же фенотип обнаружен и при мутациях в других генах (в том числе *CAV3*, *SCN4B* и *SNTA1*), кодирующих белки, прямо или косвенно влияющие на натриевые каналы. Постоянно повышенный ток  $Na^+$  нарушает физиологический баланс между входящим и выходящим потоками ионов во время фазы плато, что становится причиной отсроченной реполяризации, удлинения потенциала действия и предрасположенности к re-entry аритмии. Селективная блокада постоянного  $Na^+$ -тока некоторыми антиаритмиками (например, мексилетином) или ангиоангиальным препаратом ранолазином может служить патофизиологически обоснованным способом лечения LQTS3 [14, 15]. Следует отметить, что именно гены *KCNQ1*, *KCNH2* и *SCN5A*, мутации в которых вызывают LQTS 1, 2 и 3 соответственно, относятся к так называемым «большим» генам LQTS, и идентификация мутаций в них с большой долей вероятности свидетельствует о врожденном LQTS и имеет значение при стратификации риска (см. ниже).

Приобретенные LQTS встречаются чаще, чем врожденные, и имеют весьма схожие патофизиологические механизмы. Наиболее частый вариант приобретенных LQTS – медикаментозное удлинение интервала QT – происходит при блокаде кардиальными или некардиальными препаратами  $K^+$ -каналов, обеспечивающих  $I_{Kr}$  (HERG-каналы), что вызывает замедление реполяризации желудочков. Описаны также варианты генетической предрасположенности к медикаментозному удлинению интервала QT [16]. Такие состояния связаны с частичной потерей функции в отношении  $I_{Ks}$ , что приводит к снижению так называемого резерва реполяризации, который может проявиться при медикаментозном ингибировании  $I_{Kr}$ . Описаны также отдельные наблюдения манифестации латентного врожденного LQTS на фоне приема препаратов, блокирующих HERG-каналы (например, таких антиаритмиков, как амиодарон, соталол, дофетилид, пропafenон) [13], или других патологических состояний, например, при инфаркте миокарда [17].

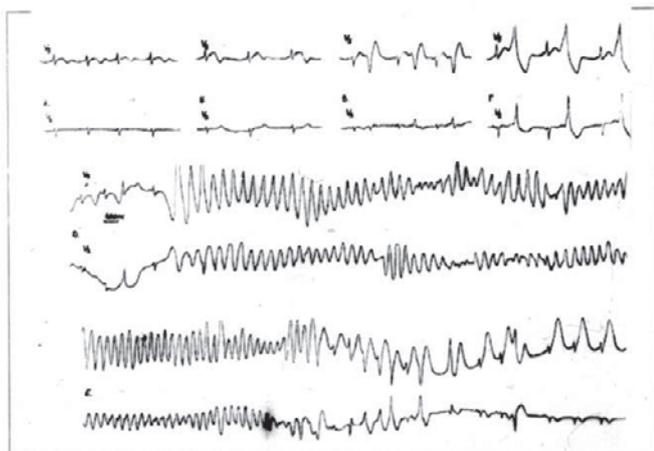


Рис. 3. Фрагмент холтеровского мониторинга ЭКГ у пациентки 13 лет с диагнозом врожденный синдром удлиненного QT. Пароксизм желудочковой тахикардии «пируэт» (собственное наблюдение)

Помимо синдрома Джервелла–Ланге–Нильсена, описано еще два типа LQTS, имеющих экстракардиальные проявления. Синдром Андерсена – аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся желудочковыми аритмиями, периодическим параличом и костными проявлениями [12]. Для синдрома Андерсена характерна фенотипическая гетерогенность, зачастую с одним или двумя клиническими признаками. Несмотря на то что желудочковые аритмии можно отнести к главным проявлениям заболевания, они редко заканчиваются внезапной смертью [13]. Синдром Андерсена ассоциирован с мутацией гена *KCNJ2*, кодирующего  $K^+$ -канал, который обеспечивает аномальный входящий ток выпрямления –  $I_{K1}$  – важную составляющую фазы 3 реполяризации. Нарушение работы канала приводит к удлинению потенциала действия и повышенной склонности к re-entry.

Синдром Тимоти связан с мутацией гена *CACNA1C*, кодирующего субъединицу потенциал-чувствительного  $Ca^{2+}$ -канала. Симптомокомплекс при синдроме Тимоти включает нарушения ритма сердца, синдактилию и аутизм [13]. Мутация вызывает выраженное нарушение инактивации  $Ca^{2+}$ -канала, избыточный ток  $Ca^{2+}$  во время фазы плато.

Для LQTS характерна особая электрокардиографическая картина непосредственно перед началом желудочковой тахикардии – так называемая последовательность short–long–short (SLS), или феномен «каскада», включающая чередование укорочения интервала RR вследствие наджелудочковой экстрасистолы (short), затем следует постэкстрасистолическая пауза (long) и повторная желудочковая экстрасистола (short), после чего запускается тахикардия «пируэт» (рис. 3) [12, 18].

Таблица 1. Диагностические критерии синдрома удлиненного QT. Шкала P. Schwartz (2011) [19]

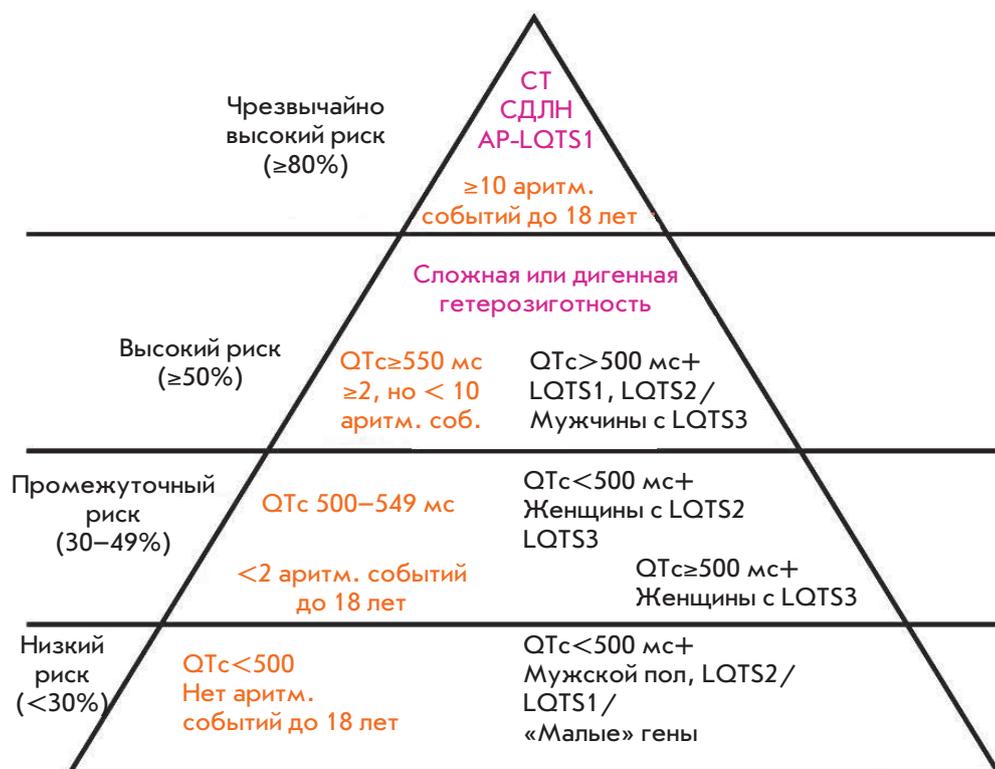
Критерии	Баллы
QTc > 480 мс	3
QTc = 460–470 мс	2
QTc = 450 мс (у мужчин)	1
QTc через 4 мин после теста с нагрузкой $\geq 480$ мс	1
ЖТ типа «пируэт»	2
Альтернация Т-волны	1
Зазубрина Т-волны в трех отведениях	1
Брадикардия, не соответствующая возрасту	0.5
Стресс-индуцированные синкопе	2
Спонтанные синкопе	1
Врожденная глухота	0.5
Члены семьи с LQTS	1
ВСС по неизвестной причине у членов семьи в возрасте до 30 лет	0.5

В 2011 году P. Schwartz представил обновленные диагностические критерии LQTS (табл. 1). При сумме баллов  $\geq 3.5$  правомочен диагноз LQTS (при отсутствии вторичных причин) [19–21]. Кроме того, диагноз LQTS может быть установлен при обнаружении характерной генетической мутации, вне зависимости от продолжительности QT на ЭКГ [21].

Для стратификации риска аритмических событий у пациентов с LQTS важен как генетический статус, так и клинические данные. Исследователи из клиники Mayo Giudicessi J.R. и соавт. [22] разработали схему стратификации риска первичных или повторных кардиальных событий, в том числе синкопе, внезапной остановки сердца или внезапной сердечной смерти в возрасте до 40 лет, на основании последних исследований, изучавших неблагоприятные события у пациентов LQTS (рис. 4).

В настоящее время единственный класс медикаментозных препаратов, рекомендованный пациентам с LQTS, – бета-блокаторы [22, 23]. Они особенно эффективны у больных LQTS1, у которых триггерными факторами выступают физические нагрузки, а тонус симпатической нервной системы значительно повышен. Протективный эффект бета-блокаторов ниже при LQTS2 и LQTS3.

Помимо медикаментозного лечения, для снижения частоты аритмических событий у пациентов LQTS применяют экстраплевральную или торакоскопическую левостороннюю сердечную симпатэктомию, включающую удаление нижней половины звездчатого ганглия (T1) и грудных ганглиев (T2–T4). Schwartz



**Рис. 4.** Классификация риска у пациентов с синдромом удлиненного QT в зависимости от генотипа и фенотипа (Giudicessi J.R. и соавт.) [22]. Оранжевым цветом обозначены рекомендации, основанные на фенотипе; черным – рекомендации, основанные на фенотипе и генотипе; фиолетовым – рекомендации, основанные на генотипе. LQTS – long QT syndrome – синдром удлиненного QT; Аритм. соб. – аритмические события; AP-LQTS1 – аутосомно-рецессивный синдром удлиненного QT; CDLN – синдром Джервелла–Ланге–Нильсена; CT – синдром Тимоти

и соавт. показали снижение частоты аритмических событий более чем на 90% в течение 8 лет после хирургической денервации в группе из 147 пациентов LQTS высокого риска (средний QTc 563 ± 65 мс; 99% – симптоматичные) [24]. Согласно современным представлениям, выполнение левосторонней кардинальной симпатэктомии следует рассматривать у пациентов с непереносимостью или неэффективностью β-блокаторов [22].

Решение об имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКВД) следует принимать индивидуально. Согласно наблюдению 233 пациентов LQTS в течение <5 лет после имплантации ИКВД 28% всех больных перенесли эффективную электротерапию. В то же время, по крайней мере, у 31% пациентов отмечено хотя бы одно осложнение после имплантации [25]. В 2012 году Schwartz и соавт. разработали клиническую шкалу M-FACT для идентификации больных, нуждающихся в ИКВД (табл. 2). По мнению авторов, имплантация КВД оправдана при наличии ≥ 1 балла.

**Синдром укороченного интервала QT (SQTS)**

Синдром укороченного интервала QT (SQTS) впервые был описан не так давно – в 2000 году. Это расстройство реполяризации характеризуется укорочением QT до 320 мс и менее, высокими зубцами T и относительным увеличением интервала между

**Таблица 2.** Шкала риска M-FACT для решения об имплантации кардиовертера-дефибриллятора у пациентов с синдромом удлиненного QT (Schwartz и соавт., 2012) [26]

Критерий	- 1 балл	0 баллов	1 балл	2 балла
Отсутствие событий на терапии > 10 лет	Да			
QTc, мс		≤ 500	> 500 ≤ 550	> 550
Остановка сердца в анамнезе		Нет	Да	
Аритмические события на терапии		Нет	Да	
Возраст на момент имплантации, годы		> 20	≤ 20	

Примечание. M-FACT означает: M – Minus – минус 1 балл за отсутствие событий в течение 10 лет; F – Five hundred and fifty – 550 мс QTc; A – Age – возраст менее 20 лет на момент имплантации; C – Cardiac arrest – остановка сердца; T – Therapy – аритмические события на фоне терапии.

пиком и окончанием Т-волны [27]. Однако, согласно популяционным исследованиям, не всегда укорочение интервала QT свидетельствует об истинном врожденном SQTS и сопровождается склонностью к жизнеугрожающим аритмиям [28]. Помимо стойкого укорочения QT, для пациентов с врожденным SQTS характерно укорочение сегмента ST вплоть до полного отсутствия с началом Т-волны непосредственно из S-зубца.

Укорочение интервала QT, как и его удлинение, ассоциированы с жизнеугрожающими аритмиями и ВСС, часто в детском возрасте. Описаны мутации шести различных генов, кодирующих субъединицы  $K^+$  (*KCNQ1*, *KCNH2*, *KCNJ2*) или  $Ca^{2+}$  (*CACNA1C*, *CACNB2*, *CACNA2D1*) каналов, ответственные за этот фенотип. Многие из этих генов те же, что и при LQTS, однако функциональный исход мутации противоположный. Мутации приобретения функции генов  $K^+$ -каналов приводят к усилению реполяризации и укорочению потенциала действия. Мутации генов  $Ca^{2+}$ -каналов, напротив, приводят к потере функции.

Диагноз SQTS может быть установлен при QTc  $\leq 340$  мс. Если QTc  $\leq 360$  мс, диагноз правомочен при наличии характерной генетической мутации, семейного анамнеза SQTS, семейных случаев внезапной смерти в возрасте  $< 40$  лет или эпизодов ЖТ/ФЖ без кардиальной патологии [21].

Имплантация кардиовертера-дефибриллятора, согласно последним Европейским рекомендациям, показана только в качестве вторичной профилактики. В качестве антиаритмической терапии возможно применение соталола или хинидина (класс рекомендаций IIb) [21].

### Синдром Бругада (СБ)

Пациенты с синдромом Бругада склонны к развитию фатальных аритмий преимущественно во сне, при отсутствии ишемии миокарда, электролитных нарушений и структурных заболеваний сердца [13]. Хорошо известны характерные для СБ изменения ЭКГ покоя: подъем сегмента ST в правых грудных отведениях, признаки блокады правой ножки пучка Гиса при нормальной продолжительности интервала QT (рис. 5). Назначение блокаторов  $Na^+$ -каналов (прокаиамида, флекаида, аймалина), а также лихорадка могут выявить скрытые ЭКГ-нарушения. Типичны случаи необъяснимой внезапной смерти в семейном анамнезе. Распространенность синдрома Бругада в Европе и Америке составляет примерно 1 : 10 000 населения [13].

На сегодняшний день описано около 350 различных вариантов генных мутаций, лежащих в основе СБ [29], [30]: в 30% случаев это мутации гена *SCN5A*, кодирую-

щего  $\alpha$ -субъединицу быстрых  $Na^+$ -каналов, в 5% – мутации остальных генов, в том числе, кодирующих белки  $Ca^{2+}$ - и  $K^+$ -каналов, в 65% генетический субстрат не выявляется [31, 32]. Мутации гена *SCN5A* приводят к снижению числа  $Na^+$ -каналов и ускорению их инактивации в клетках эпикарда правого желудочка, что снижает  $I_{Na}$  локально в эпикарде. Возникающая при этом дисперсия реполяризации стенки желудочка приводит к трансмуральному градиенту напряжения, который проявляется на ЭКГ элевацией сегмента ST и служит субстратом для формирования re-entry в миокарде желудочков [33].

По мнению других исследователей, угнетение входящего натриевого тока замедляет проведение импульса в правом желудочке, вызывая отсроченную активацию миокарда выводного отдела правого желудочка. Это приводит к асинхронной реполяризации и электрической нестабильности в этом отделе сердца с возможным развитием желудочковых аритмий по механизму re-entry [13, 34]. Пока неясно, являются ли эти две гипотезы взаимоисключающими, или все варианты СБ подчинены единому патофизиологическому механизму.

Генетический анализ с целью выявления мутаций типичных генов при СБ полезен для верификации диагноза, однако не имеет самостоятельного значения в стратификации риска. Кроме того, отсутствие мутаций не исключает диагноза.

Стратификация риска у бессимптомных пациентов с синдромом Бругада представляет наиболее важную и вместе с тем противоречивую проблему. Ежегодная частота остановки сердца или синкопальных состояний у пациентов СБ, перенесших в анамнезе устойчивую ЖТ или ФЖ, составляет от 1.9 [35] до 8.8 [36], 7.7 [37] и 13.8% [38] соответственно. Имплантация ИКВД таким больным является единственным по настоящему эффективным способом лечения [37]. Однако большинство пациентов (64% по данным крупного исследования FINGER) [35] не имеют клинических проявлений заболевания на момент верификации диагноза. Частота же аритмических событий у таких больных значительно ниже и составляет от 0 до 0.8% (0.5% по данным FINGER) [37]. С другой стороны, молодой возраст этих пациентов и отсутствие структурных заболеваний сердца позволяют предположить, что низкий ежегодный риск кардиальных событий лишь временное явление и в течение нескольких последующих десятилетий будет расти.

Роль программируемой желудочковой стимуляции при инвазивном ЭФИ для стратификации риска у бессимптомных пациентов СБ оживленно обсуждается с момента первых описаний СБ. Последние исследования, в том числе наиболее крупные – FINGER и PRELUDE – не обнаружили независимого влияния

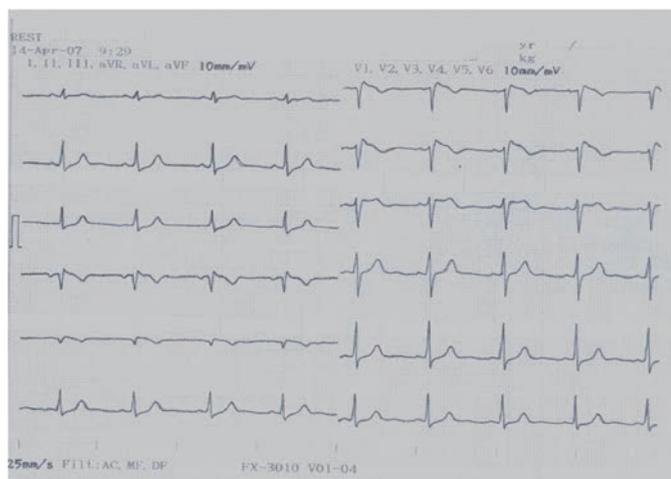


Рис. 5. Электрокардиограмма пациента с синдромом Бругада (собственное наблюдение)

инвазивного ЭФИ на аритмические события в течение в среднем 32 и 18 месяцев [35, 38]. Тем не менее, согласно недавно опубликованному метаанализу 14 исследований, включившему 3536 бессимптомных пациентов с фенотипом синдрома Бругада, спонтанный типичный паттерн ЭКГ типа 1 (т.е. элевация ST в правых грудных отведениях более 2 мм с инверсией зубца Т и J-волной) (рис. 5), а также индукция желудочковых тахиаритмий при программированной желудочковой стимуляции повышали риск аритмических событий в будущем. Срок наблюдения составил от 20 до 77 месяцев [39]. Таким образом, в настоящее время имплантация ИКВД на основании данных ЭФИ относится к классу рекомендаций IIb, т.е. «может быть рассмотрена» при индукции ФЖ во время программируемой желудочковой стимуляции двумя-тремя экстрастимулами в двух точках (Клинические рекомендации по диагностике и лечению желудочковых аритмий, Европейское общество кардиологов, 2015) [21].

В других случаях имплантация ИКВД пациентам с СБ рекомендована в качестве вторичной профилактики (класс рекомендаций I), а также должна быть рассмотрена при спонтанной картине типа I на ЭКГ и синкопе неясного генеза в анамнезе (класс рекомендаций IIa) [21]. В качестве профилактической антиаритмической терапии рекомендованы хинидин и изопротеренол, в том числе для лечения «электрического шторма» (класс рекомендаций IIa). Кроме того, пациентам с СБ рекомендуется соблюдать ряд правил, позволяющих минимизировать известные факторы, провоцирующие аритмию, такие, как исключать прием препаратов, способных усугубить элевацию ST в правых грудных отведениях; избегать

чрезмерного употребления алкоголя и обильной еды; как можно раньше использовать жаропонижающие при лихорадке любого генеза [21].

### Катехоламинергическая полиморфная ЖТ (КПЖТ)

Нарушение внутриклеточного гомеостаза  $Ca^{2+}$  приводит к серьезным аритмогенным эффектам. Мутации гена *RyR2*, кодирующего рианодиновые рецепторы, ответственные за высвобождение кальция из саркоплазматического ретикулула кардиомиоцита, вызывают развитие аутосомно-доминантного варианта катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии. Аутосомно-рецессивные типы расстройства обусловлены нарушениями функции гена *CASQ2*, кодирующего белок кальсеквестрин, связывающий  $Ca^{2+}$  саркоплазматического ретикулула, или мутациями гена *TRDN*, кодирующего триадин, который соединяет кальсеквестрин и *RyR2*-рецепторы [13]. Эти три белка располагаются в терминальной цистерне СПР, где внутриклеточная мембрана находится в непосредственной близости к области поперечных трубочек (Т-трубочек) плазматической мембраны. В норме электрические импульсы поступают в систему Т-трубочек и активируют  $Ca^{2+}$ -каналы L-типа, вызывая колебание концентрации  $Ca^{2+}$ , достаточное для того, чтобы вызвать  $Ca^{2+}$ -индуцированный выход  $Ca^{2+}$  посредством рианодиновых рецепторов. Выход  $Ca^{2+}$  из СПР вызывает сокращение миоцита, которое завершается удалением  $Ca^{2+}$  из цитозоля, в основном при помощи  $Ca^{2+}$ -АТФ-азного и  $Na^{+}/Ca^{2+}$ -насосов. Нарушение функции этих рецепторов приводит к перегрузке кардиомиоцита  $Ca^{2+}$ , электрической нестабильности клеток и формированию потенциалов постдеполяризации. Катехоламины, попадающие в кровь в момент стресса и/или физической нагрузки, вызывают сокращение сердечной мышцы за счет фосфорилирования протеинкиназы рианодинового рецептора [40–42].

Выделены также другие гены, ассоциированные с полиморфной ЖТ. Считается, что мутация в гене *KNJ2*, связанная с развитием синдрома Андерсена, может быть причиной семейной катехоламинергической ЖТ. Описаны мутации в гене анкирина В, которые также находят при LQTS4. В последнее время высказываются предположения, что идиопатическая фибрилляция желудочков может быть одной из форм семейной полиморфной ЖТ [43].

Диагноз катехоламинергической полиморфной ЖТ фактически является диагнозом исключения, при котором двунаправленная ЖТ или ФЖ в ответ на физическую или эмоциональную нагрузку возникает у лиц без структурных заболеваний сердца и изменений на ЭКГ покоя.

Медикаментозная терапия заключается в назначении  $\beta$ -блокаторов. Имеется ряд сообщений об эффективности антагонистов кальция (верапамил) при семейной полиморфной ЖТ. В целом, всем пациентам показано изменение образа жизни – отмена физических нагрузок и занятий спортом.

### Идиопатическая фибрилляция желудочков

Идиопатическая фибрилляция желудочков – редкое заболевание неизвестной этиологии, манифестирующее синкопальными состояниями и ВСС в отсутствие данных за органическое заболевание сердца или каналопатии. Для идиопатической ФЖ характерно спонтанное развитие фатальной аритмии вне связи с нагрузками, часто во сне. Запуск ФЖ осуществляется желудочковой экстрасистолией с очень коротким интервалом сцепления. На сегодня доказано участие волокон Пуркинье в индукции и поддержании аритмии, протекающей по механизму re-entry [44].

### Аритмогенная дисплазия правого желудочка (АДПЖ)

Аритмогенная дисплазия (или кардиомиопатия) правого желудочка (АДПЖ) относится к редким наследственным заболеваниям, характеризуется желудочковыми аритмиями, внезапной сердечной смертью и дисфункцией правого желудочка. С момента первого подробного описания АДПЖ в 1982 году прошло более 30 лет. За это время опубликовано множество клинических и экспериментальных исследований, посвященных этому заболеванию. В том числе установлено, что наиболее частой генетической причиной АДПЖ являются мутации белков десмосом – основных элементов межклеточных структур адгезии, присутствующих в многослойном эпителии и в миокарде. Так, результаты недавно опубликованного исследования, включившего 577 пациентов из американского (Johns Hopkins registry) и Датского регистров АДПЖ, показали, что 80% больных имели мутацию в гене *PKP2*, кодирующего плакофилин – один из белков десмосом. У остальных участников исследования найдены мутации других генов десмосомных белков: *DSG2* (десмоглеин), *PLN* (плакофилин), *DSP* (десмоплакин), *DSC2* (десмоколлин), *JUP* (соединительный плакоглобин), *TMEM43* (трансмембранный белок 43) [45].

Эту дисплазию миокарда можно назвать «кардиомиопатией межклеточных контактов» [11]. Дефект десмосомных белков вызывает нарушение механического соединения соседних миоцитов, что приводит к их разъединению, особенно в условиях растяжения миокарда. Наблюдающиеся при этом воспаление, фиброз и адипоцитоз могут быть неспецифическим ответом на повреждение, аналогичном тому,

что происходит при любом повреждении миокарда [46]. Такая патогенетическая модель объясняет тот факт, что длительное чрезмерное напряжение, сопровождающееся растяжением миокарда, значительно увеличивает риск ранней клинической манифестации заболевания и повышает риск ВСС. Кроме того, это объясняет, почему в патологический процесс при АДПЖ чаще вовлечен более растяжимый и тонкостенный правый желудочек, особенно на ранних стадиях заболевания. Безусловно, механическое разъединение приводит и к электрической неоднородности, формируя идеальный субстрат для развития желудочковых re-entry тахикардий [11].

Для диагностики АДПЖ в 1994 году были выдвинуты критерии Рабочей группы – Task Force Criteria (TFC), в 2010 году TFC были подвергнуты пересмотру [47]. Диагностические критерии АДПЖ включают характерные изменения деполяризации/реполяризации на электрокардиограмме, данные эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии (МРТ) (рис. 6) в отношении нарушений морфологии и функции правого желудочка, характерные

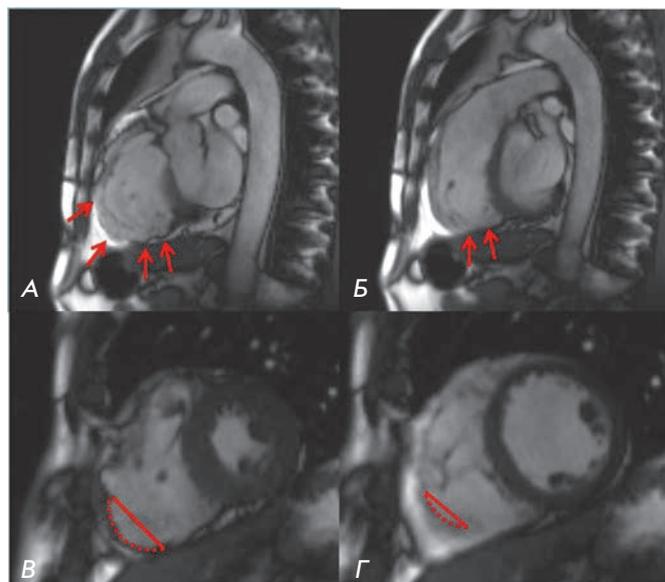


Рис. 6. Магнитно-резонансная томография сердца у пациента с АДПЖ (собственное наблюдение). На изображениях в проекции выводного отдела правого желудочка (ВОПЖ) в конечно-систолической (А) и конечно-диастолической (Б) фазах сердечного цикла видны микроаневризмы свободной стенки правого желудочка (обозначены стрелками), некоторые видны в обе фазы. Изображения по короткой оси, полученные в конечно-систолическую (В) и конечно-диастолическую (Г) фазы, показывают дискинез верхушки правого желудочка

изменения ткани миокарда при эндомиокардиальной биопсии, а также наличие желудочковых аритмий, данные семейного анамнеза и генетического тестирования (табл. 3). Диагноз АДПЖ считается правомочным при наличии четырех баллов, при этом один большой критерий соответствует двум баллам, один малый – одному баллу. При наличии трех баллов диагноз АДПЖ считается вероятным, тогда как при числе баллов от одного до двух следует считать, что у пациента АДПЖ нет [47].

Правильное лечение пациентов с АДПЖ в небольшой степени зависит от адекватной диагностики. Лечение же определяется следующими стратегиями: стратификация риска ВСС и решение вопроса об имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКВД), минимизация частоты разрядов ИКВД и профилактика прогрессирования заболевания. Согласно общим рекомендациям по профилактике ВСС, имплантация ИКВД показана пациентам АДПЖ, перенесшим фибрилляцию желудочков, устойчивую желудочковую тахикардию или синкопальные состояния. В исследовании Bhonsale A. и соавт. вошли 84 пациента с АДПЖ, наблюдавшихся в течение  $4.7 \pm 3.4$  лет после имплантации ИКВД с целью первичной профилактики. Предикторами эффективной электротерапии послужили: симптомы заболевания (т.е. статус обследуемого, а не члена семьи), индукция ЖТ при электрофизиологическом исследовании, наличие неустойчивой ЖТ, число желудочковых экстрасистол (ЖЭС) более 1000 в сутки. Индукция желудочковых тахикардий при ЭФИ была независимым фактором риска эффективных разрядов ИКВД [48].

Таким образом, в настоящее время имплантация ИКВД показана пациентам, отвечающим критериям ТФС, особенно если в анамнезе у них имеется ВСС, устойчивая ЖТ или аритмогенное синкопе, большое число ЖЭС и/или неустойчивая ЖТ [46]. Клиницистам следует быть особенно внимательными относительно стратификации риска ВСС у лиц, у которых АДПЖ выявлена в результате семейного скрининга. Как правило, такие пациенты находятся на более ранней стадии заболевания. Ограничение физической нагрузки и применение  $\beta$ -блокаторов, вероятно, позволяют снизить риск ВСС у таких лиц. Однако, если принимается решение о неимплантации ИКВД, требуется тщательный мониторинг состояния больного.

Всем пациентам с АДПЖ показаны  $\beta$ -блокаторы. В качестве дополнительной антиаритмической терапии рекомендованы амиодарон или соталол. В редких случаях применяют и другие антиаритмические средства. При неэффективности антиаритмиков, повторяющихся разрядах ИКВД рекомендовано

выполнение радиочастотной абляции аритмогенных очагов. Следует отметить, что роль катетерной абляции у пациентов с АДПЖ сводится к возможному снижению числа разрядов дефибриллятора и повышению качества жизни. Согласно нескольким исследованиям, посвященным эффективности катетерной абляции у пациентов с АДЖП, свобода от ЖТ составляет от 25 до 47% в течение первого года наблюдения, 21 и 15% за 5 и 10 лет после операции [46]. Эффективность эпикардиальной абляции несколько выше и составляет 64% в течение первого года и 45% в течение 5 лет [46]. Согласно данным Philips B. и соавт., свобода от эффективных разрядов ИКВД после эпикардиальной радиочастотной абляции у 30 пациентов с АДПЖ составила 83, 76 и 70% в течение 6, 12 и 24 месяцев соответственно [49].

Единственным эффективным способом замедления прогрессирования заболевания в настоящее время является ограничение физических нагрузок.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение нам хотелось бы привести опубликованные в 2014 году данные опроса Европейской ассоциации сердечного ритма (European Heart Rhythm Association), проведенного среди кардиологов 50 клиник в 23 странах [50]. Опрос был посвящен диагностике и лечению пациентов с врожденными аритмическими синдромами. Согласно результатам этого исследования, большинство пациентов с каналопатиями проходят генетическое тестирование: от 70% при LQTS до 36% – среди пациентов с идиопатической ФЖ. Хотя лишь треть клиницистов обсуждают результаты тестирования с пациентами и генетиками, для диагностики врожденных каналопатий относительно часто применяют фармакологические пробы. Так, для диагностики синдрома Бругада 89% опрошенных используют блокаторы натриевых каналов, а для подтверждения катехоламинергической желудочковой тахикардии 36% пользуются изопроterenолом. Для диагностики остальных каналопатий 80–92% врачей фармакологическую провокацию не используют. В большинстве клиник (82–98%) не прибегают к внутрисердечному ЭФИ для индукции желудочковых аритмий, за исключением случаев СБ (39% клиник используют ЭФИ). От 27 до 54% участников исследования включают МРТ в диагностический протокол пациентов с СБ и идиопатическими желудочковыми аритмиями, реже у пациентов с LQTS и SQTS (11–17% участников). Коронарография выполняется в 62% случаев идиопатических ФЖ/ЖТ. Эндомиокардиальная биопсия включается в протокол исследования у 8% больных идиопатической ФЖ. В большинстве опрошенных клинических центров среди пациентов с врожден-

Таблица 3. Диагностические критерии аритмогенной дисплазии правого желудочка (АДПЖ) (F. Marcus и соавт., 2010) [47]

Группа	Большие критерии	Малые критерии
Глобальная и/или региональная дисфункция и структурные нарушения	<p><b>По данным 2D ЭхоКГ:</b> локальная акинезия, дискинезия или аневризма ПЖ И один из следующих параметров, измеренных в конце диастолы: ППДО ВОПЖ <math>\geq 32</math> мм ППКО ВОПЖ <math>\geq 36</math> мм <b>ИЛИ</b> относительное изменение площади <math>\leq 33\%</math>;</p> <p><b>По данным МРТ:</b> локальная акинезия, дискинезия или аневризма ПЖ либо диссинхрония ПЖ И один из следующих параметров: отношение КДО ПЖ к BSA <math>\geq 110</math> мл/м<sup>2</sup> (мужчины) или <math>\geq 100</math> мл/м<sup>2</sup> (женщины) ФВ ПЖ <math>\leq 40\%</math></p> <p><b>По данным правой вентрикулографии:</b> локальная акинезия, дискинезия или аневризма ПЖ</p>	<p><b>По данным 2D ЭхоКГ:</b> локальная акинезия, дискинезия, диссинхрония ПЖ И один из следующих параметров, измеренных в конце диастолы: ППДО ВОПЖ <math>\geq 29</math> и <math>&lt; 32</math> мм; ППКО ВОПЖ <math>\geq 32</math> и <math>&lt; 36</math> мм <b>ИЛИ</b> относительное изменение площади <math>&gt; 33</math> и <math>\leq 40\%</math>;</p> <p><b>По данным МРТ:</b> локальная акинезия, дискинезия или диссинхрония ПЖ И один из следующих параметров: отношение КДО ПЖ к BSA и <math>\geq 110</math> мл/м<sup>2</sup> (мужчины) или <math>\geq 100</math> мл/м<sup>2</sup> (женщины); ФВ ПЖ <math>&gt; 40 \leq 45\%</math></p>
Особенности строения ткани стенки желудочков сердца	Менее 60% резидуальных миоцитов при морфометрическом анализе (или менее 50%, если определяется) с фиброзным замещением ткани свободной стенки ПЖ (с или без замещения жировой тканью) в одном и более образцах, полученных при ЭМБ	От 60 до 75% резидуальных миоцитов при морфометрическом анализе (или менее 50–65%, если определяется) с фиброзным замещением ткани свободной стенки ПЖ (с или без замещения жировой тканью) в одном и более образцах, полученных при ЭМБ
Аномалии реполяризации	Инверсия Т-волны в правых прекардиальных отведениях (V1–V3) или более у лиц старше 14 лет при отсутствии полной БПНПГ	Инверсия Т-волны в отведениях V1–V2 у лиц старше 14 лет (без полной БПНПГ) или в отведениях V4–V6. Инверсия Т-волны в отведениях V1–V4 у лиц старше 14 лет при наличии полной БПНПГ
Аномалии деполяризации/нарушения проведения	Эпсилон-волна в отведениях V1–V3 (воспроизводимые низкоамплитудные сигналы между окончанием QRS и началом Т-волны)	Поздние потенциалы при ЭКГ высокого разрешения ( $\geq 1$ из 3 параметров при отсутствии QRSd $\geq 110$ мс при стандартной ЭКГ: fQRS $\geq 114$ мс Продолжительность низкоамплитудных ( $< 40$ мВ) сигналов $\geq 38$ мс Среднеквадратичная амплитуда последних 40 мс комплекса QRS $\leq 20$ мс Продолжительность поздней активации $\geq 55$ мс, измеренной от самой нижней точки окончания QRS, в том числе R' в V1–V3 при отсутствии полной БПНПГ
Аритмии	Неустойчивая или устойчивая ЖТ с морфологией блокады ЛНПГ с «северной» осью	Неустойчивая или устойчивая ЖТ из ВОПЖ с морфологией блокады ЛНПГ с «южной» или неизвестной осью $> 500$ ЖЭС за 24 ч ХМ
Семейный анамнез	АДПЖ-критерии у родственников первой линии АДПЖ у родственников первой линии, подтвержденная данными аутопсии или во время хирургического вмешательства Выявление генетических мутаций, ассоциированных или возможно ассоциированных с АДПЖ	Семейный анамнез АДПЖ при невозможности определения соответствия представленным критериям Случаи ВСС (в возрасте до 35 лет), вероятно обусловленные АДПЖ у родственников первой линии Диагноз АДПЖ подтвержден гистологически или согласно представленным критериям у родственников второй линии

BSA (body surface area) – площадь поверхности тела; БПНПГ – блокада правой ножки пучка Гиса; ВОПЖ – выводной отдел правого желудочка; ЖЭС – желудочковая экстрасистолия; КДО ПЖ – конечно-диастолический объем правого желудочка; ЛНПГ – левая ножка пучка Гиса; ПЖ – правый желудочек; ППДО – парастернальная позиция по длинной оси; ППКО – парастернальная позиция по короткой оси; ФВ ПЖ – фракция выброса правого желудочка; ХМ – холтеровское мониторирование ЭКГ; ЭхоКГ – эхокардиография; ЭМБ – эндомикардиальная биопсия.

ными каналопатиями имплантация ИКВД для первичной профилактики выполняется лишь в 0–5% случаев, тогда как для вторичной профилактики частота использования ИКВД возрастает до 90–100%. Лечение повторных желудочковых аритмий, приводящих к множественным разрядам ИКВД, проводят при помощи усиления проводимой терапии, применения  $\beta$ -блокаторов, различных антиаритмиков (инфузия изопроterenолола, хинидин при SQTS), кардинальной симпатической денервации. Радиочастотная абляция (РЧА) считается предпочтительным методом при идиопатической фибрилляции желудочков (20%), тогда как при остальных каналопатиях частота применения РЧА не превышает 8%.

Авторы опроса делают вывод об общей приверженности участников исследования к настоящим ре-

комендациям, однако подчеркивают, что более 50% всех центров, участвовавших в опросе, не участвуют в каких-либо регистрах (местных институтских, национальных или международных), что, безусловно, усложняет задачу изучения течения, эффективности терапии, стратификации риска и прогноза среди пациентов с первичными аритмогенными синдромами. ●

*Работа поддержана грантом Правительства Российской Федерации для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих ученых в российских научных учреждениях и государственных научных центрах Российской Федерации «Молекулярные механизмы фибрилляции предсердий» (№ 14.Z50.31.0026).*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Zipes D.P., Rubart M. // Heart Rhythm. 2006. V. 3. P. 108–113.
- Fishman G.I., Chugh S.S., Dimarco J.P., Albert C.M., Anderson M.E., Bonow R.O., Buxton A.E., Chen P.S., Estes M., Jouven X., et al. // Circulation. 2010. V. 122. P. 2335–2348.
- Ревишвили А.Ш., Ардашев А.В., Бойцов С.А., Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Давтян К.В., Зенин С.А., Кузнецов В.А., Купцов В.В., Лебедев Д.С. и др. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. М.: МАКС Пресс, 2013. 596 с.
- Бокерия Л.А., Ревишвили А.Ш., Неминуший И.М. Внезапная сердечная смерть. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 272 с.
- Chugh S.S., Reinier K., Teodorescu C., Evanado A., Kehr E., Al Samara M., Mariani R., Gunson K., Jui J. // Prog. Cardiovasc Dis. 2008. V. 51(3). P. 213–228. doi: 10.1016/j.pcad.2008.06.003.
- Nichol G., Thomas E., Callaway C.W., Hedges J., Powell J.L., Aufderheide T.P., Rea T., Lowe R., Brown T., Dreyer J., et al. // JAMA. 2008. V. 300. P. 1423–1431.
- Zipes D.P., Jalife J. Cardiac electrophysiology: from cell to bedside. 4-th ed. Philadelphia. WB Saunders, 2004. 1155 p.
- Бокерия О.Л., Ахобеков А.А. // Анналы аритмологии. 2014. № 3. С. 176–184. doi: 10.15275/annaritm.2014.3.6.
- Schroder E.A., Burgess D.E., Zhang X., Lefta M., Smith J.L., Patwardhan A., Bartos D.C., Elayi C.S., Esser K.A., Delisle B.P. // Heart Rhythm. 2015. pii: S1547-5271(15)00198-8. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.02.019.
- Schwartz P.J., Stramba-Badiale M., Crotti L., Pedrazzini M., Besana A., Bosi G., Gabbarini F., Goulene K., Insolia R., Mannarino S., et al. // Circulation. 2009. V. 120. № 18. P. 1761–1767.
- Бокерия Л.А., Голухова Е.З. Клиническая кардиология: диагностика и лечение. Т. 3. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2011. 598 с.
- Schwartz P.J., Ackerman M.J., George Jr. A.L., Wilde A. // J. Am. Coll. Cardiol. 2013. V. 62. № 3. P. 169–180. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.044.
- Alfred L. George Jr. // J. Clin. Invest. 2013. V. 123. № 1. P. 75–83. doi: 10.1172/JCI62928.
- Moss A.J., Zareba W., Schwarz K.Q., Rosero S., McNitt S., Robinson J.L. // J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2008. V. 19. № 12. P. 1289–1293.
- Kannankeril P., Roden D.M., Darbar D. // Pharmacol. Rev. 2010. V. 62. № 4. P. 760–781.
- Roden D.M. // J. Intern. Med. 2006. V. 259. № 1. P. 59–69.
- Crotti L., Hu D., Barajas-Martinez H., De Ferrari G.M., Oliva A., Insolia R., Pollevick G.D., Dagradi F., Guerchicoff A., Greco F., et al. // Heart Rhythm. 2012. V. 9. № 7. P. 1104–1112.
- Бокерия Л.А., Ревишвили А.Ш., Проницева И.В. // Анналы аритмологии. 2005. № 4. С. 7–17.
- Schwartz P.J., Crotti L. // Circulation. 2011. V. 124. P. 2181–2184.
- Mizusawa Y., Horie M., Wilde A. // Circulation J. 2014. V. 78. P. 2827–2833.
- Priori S., Blomstrom-Lunqvist C., Mazzanti A., Blom N., Borggrefe M., Camm J., Elliott P.M., Fitzsimons D., Hatala R., Hindricks G., et al. // Eur. Heart J. 2015. V. 36. № 41. P. 2793–2867. doi: 10.1093/eurheartj/ehv316.
- Giudicessi J.R., Ackerman M.J. // Curr. Probl. Cardiol. 2013. V. 38. № 10. P. 417–455. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2013.08.001.
- Priori S.G., Wilde A.A., Horie M., Cho Y., Behr E.R., Berul C., Blom N., Brugada J., Chiang C.E., Huikuri H., Kannankeril P., Krahn A., Leenhardt A., et al. // Europace. 2013. V. 15. P. 1389–1406.
- Schwartz P.J., Priori S.G., Cerrone M., Spazzolini C., Odero A., Napolitano C., Bloise R., De Ferrari G.M., Klersy C., Moss A.J., et al. // Circulation. 2004. V. 109. P. 1826–1833.
- Schwartz P.J., Spazzolini C., Priori S.G., Crotti L., Vicentini A., Landolina M., Gasparini M., Wilde A.A., Knops R.E., Denjoy I., et al. // Circulation. 2010. V. 122. P. 1272–1282.
- Schwartz P.J., Crotti L., Insolia R. // Circ. Arrhythm. Electrophysiol. 2012. V. 5. P. 868–877.
- Adeniran I., Hancox J.C., Zhang H. // Front. Physiol. 2013. V. 4. Art. 166. P. 1–16. doi: 10.3389/fphys.2013.00166.
- Crotti L., Taravelli E., Girardengo G., Schwartz P. // Indian Pacing Electrophysiol. J. 2010. V. 10. № 2. P. 86–95.
- Nielsen M.W., Holst A.G., Olesen S.P., Olesen M.S. // Front. Physiol. 2013. V. 15. № 4. Art. 179. P. 1–11.
- Brugada R., Campuzano O., Sarquella-Brugada G., Brugada J., Brugada P. // Methodist Debaquey Cardiovasc. J. 2014. V. 10. № 1. P. 25–28.
- Kaplinger J.D., Tester D.J., Alders M., Benito B., Berthet M., Brugada J., Brugada P., Fressart V., Guerchicoff A., Harris-Kerr C., et al. // Heart Rhythm. 2010. V. 7. № 1. P. 33–46.

32. Baroudi G., Pouliot V., Denjoy I., Guicheney P., Shrier A., Chahine M. // *Circ. Res.* 2001. V. 88. P. E78–E83.
33. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Киртбая Л.Н. // *Анналы аритмологии.* 2010. № 3. С. 16–30.
34. Laitinen P.J., Brown K.M., Piippo K., Swan H., Devaney J.M., Brahmbhatt B., Donarum E.A., Marino M., Tiso N., et al. // *Circulation.* 2001. V. 103. P. 485–490.
35. Probst V., Veltmann C., Eckardt L., Meregalli P.G., Gaita F., Tan H.L., Babuty D., Sacher F., Giustetto C., Schulze-Bahr E., et al. // *Circulation.* 2010. V. 121. № 5. P. 635–643.
36. Brugada J., Brugada R., Antzelevitch C., Towbin J., Nademanee K., Brugada P. // *Circulation.* 2002. V. 105. № 1. P. 73–78.
37. Naseef A., Behr E.R., Batchvarov V.N. // *J. Saudi Heart Assoc.* 2015. V. 27. P. 96–108.
38. Priori S.G., Gasparini M., Napolitano C., Della Bella P., Ottoneilli A.G., Sassone B., Giordano U., Pappone C., Mascioli G., Rossetti G., et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012. V. 59. № 1. P. 37–45.
39. Letsas K.P., Liu T., Shao Q., Korantzopoulos P., Giannopoulos G., Vlachos K., Georgopoulos S., Trikas A., Efremidis M., Deftereos S., et al. // *Am. J. Cardiol.* 2015. V. 116. № 1. P. 98–103. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.03.044.
40. Priori S.G., Napolitano C., Memmi M. // *Circulation.* 2002. V. 106. P. 69–74.
41. Liu N., Colombi B., Memmi M., Zissimopoulos S., Rizzi N., Negri S., Imbriani M., Napolitano C., Lai F.A., Priori S.G. // *Circ. Res.* 2006. V. 99. № 3. P. 292–298.
42. Бокерия Е.Л. // *Анналы аритмологии.* 2005. № 4. С. 30–35.
43. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Заварина А.Ю., Кудзоева З.Ф. // *Анналы аритмологии.* 2010. № 4. С. 5–16.
44. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Киртбая Л.Н. // *Анналы аритмологии.* 2009. № 4. С. 7–20.
45. Bhonsale A., Groeneweg J.A., James C.A., Dooijes D., Tichnell C., Jongbloed J.D., Murray B., te Riele A.S., van den Berg M.P., Bikker H., et al. // *Eur. Heart J.* 2015. V. 36. № 14. P. 847–855. doi: 10.1093/eurheartj/ehu509.
46. Calkins H. // *Circ. J.* 2015. V. 79. № 5. P. 901–913. doi: 10.1253/circj.CJ-15-0288.
47. Marcus F.I., McKenna W.J., Sherrill D., Basso C., Bauce B., Bluemke D.A., Calkins H., Corrado D., Cox M.G., Daubert J.P., et al. // *Circulation.* 2010. V. 121. P. 1533–1541.
48. Bhonsale A., James C.A., Tichnell C., Murray B., Gagarin D., Philips B., et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011. V. 58. P. 1485–1496.
49. Philips B., Te Riele A.S., Sawant A., Karedy V., James C.A., Murray B., et al. // *Heart Rhythm.* 2015. V. 12. P. 716–725.
50. Hocini M., Pison L., Proclemer A., Larsen T.B., Madrid A. // *Europace.* 2014. V. 16. P. 600–603. doi: 10.1093/europace/euu074.