



Библиотека  
врача-специалиста

Кардиология



Л.А. Бокерия, А.Ш. Ревшвили,  
Н.М. Неминуший, И.В. Проничева

# Внезапная сердечная смерть

2-е издание, переработанное и дополненное



Москва  
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»  
2020

# ОГЛАВЛЕНИЕ

Авторский коллектив . . . . .	5
Предисловие ко второму изданию . . . . .	6
Предисловие к первому изданию . . . . .	8
Список сокращений и условных обозначений . . . . .	13
<b>Глава 1. Внезапная сердечная смерть: механизм и профилактика . . . . .</b>	<b>16</b>
1.1. Внезапная сердечная смерть: определение, эпидемиология, стратификация риска, патофизиология . . . . .	16
Эпидемиология. . . . .	21
Стратификация риска. . . . .	26
Патофизиология. . . . .	35
1.2. Лечебные и профилактические мероприятия. . . . .	52
Спасение при внезапной остановке кровообращения. . . . .	55
Профилактика внезапной сердечной смерти . . . . .	67
Список литературы . . . . .	89
<b>Глава 2. Внезапная сердечная смерть и жизнеугрожающие желудочковые аритмии. . . . .</b>	<b>103</b>
2.1. Желудочковые аритмии: определение, классификация, стратификация риска внезапной сердечной смерти . . . . .	103
2.2. Коронарогенные желудочковые тахиаритмии . . . . .	110
2.3. Желудочковые тахиаритмии и внезапная смерть при наследственных аритмогенных заболеваниях с высоким риском внезапной смерти без структурной патологии сердца (первичные каналопатии). . . . .	115
Синдром удлиненного интервала $Q-T$ . . . . .	119
Синдром Бругада . . . . .	132
Синдром короткого интервала $Q-T$ . . . . .	145
Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия. . . . .	149
Синдром ранней реполяризации . . . . .	156
2.4. Желудочковые тахиаритмии и внезапная смерть при наследственных аритмогенных заболеваниях с высоким риском внезапной смерти и структурной патологией сердца (первичные кардиомиопатии) . . . . .	164
Аритмогенная кардиомиопатия/дисплазия сердца . . . . .	164

Гипертрофическая кардиомиопатия . . . . .	168
Дилатационная кардиомиопатия . . . . .	177
2.5. Синдром внезапной смерти младенцев . . . . .	194
Список литературы . . . . .	201
<b>Глава 3. Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы как метод профилактики внезапной сердечной смерти . . . . .</b>	<b>219</b>
3.1. История развития дефибрилляции сердца . . . . .	219
3.2. Общие принципы работы имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора . . . . .	246
Восприятие и детекция. . . . .	247
Терапия имплантируемым кардиовертером-дефибриллятором . . . . .	258
3.3. Результаты клинических исследований и развитие метода . . . . .	266
3.4. Собственный опыт применения терапии имплантируемым кардиовертером-дефибриллятором. . . . .	279
3.5. Современные показания для терапии имплантируемым кардиовертером-дефибриллятором. . . . .	292
3.6. Психосоциальные аспекты применения имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора . . . . .	297
3.7. Имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор у детей . . . . .	299
3.8. Проблемы и ограничения в применении имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов . . . . .	307
3.9. Перспективы в развитии концепции профилактики внезапной сердечной смерти с помощью имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов . . . . .	310
3.10. Профилактика внезапной сердечной смерти при применении сердечной ресинхронизирующей терапии . . . . .	315
Список литературы . . . . .	330
Заключение . . . . .	341
Предметный указатель . . . . .	342

# Глава 2

---

## Внезапная сердечная смерть и жизнеугрожающие желудочковые аритмии

*Возникновение фибрилляции — результат несоответствия функциональной подвижности сердца частоте падающих на него раздражений.*

*Н.Л. Гурвич*

### **2.1. ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ АРИТМИИ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, КЛАССИФИКАЦИЯ, СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ**

Желудочковая тахикардия (ЖТ) — патологический частый ритм (>100 в минуту), исходящий из миокарда желудочков, иногда с вовлечением участков проводящей системы сердца, расположенных ниже пучка Гиса. Используя термины «желудочковые аритмии» или «желудочковые тахиаритмии», обычно объединяют понятия: ЖТ, фибрилляция и трепетание желудочков. **Желудочковые тахиаритмии** относят к наиболее

опасным из всех тахикардий ввиду выраженности гемодинамических изменений и потенциальной опасности развития остановки кровообращения. Классификация ЖТ, их клинических проявлений и исходов представлена в табл. 2.1. Среди всех нарушений ритма сердца ЖТ встречаются в 10–12% случаев, занимая по количеству койко-дней в году (>400 на 1 млн населения) второе место, уступая первенство фибрилляции предсердий.

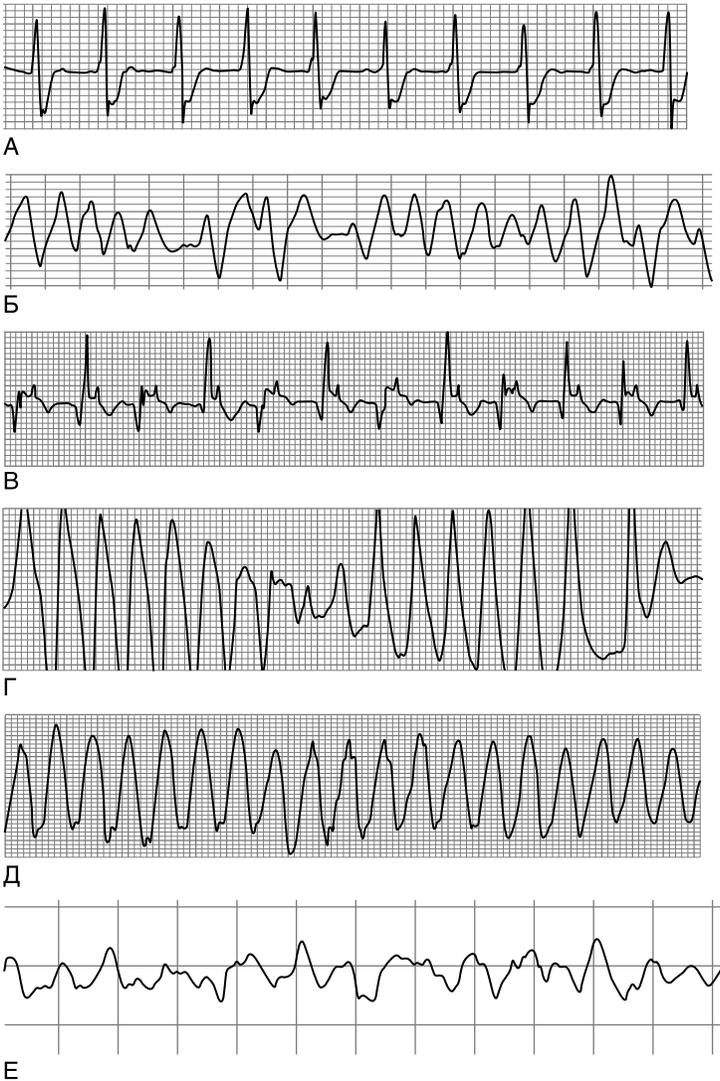
**Таблица 2.1.** Классификация желудочковых тахикардий, их клинических проявлений и исходов

<b>Классификация по клиническим проявлениям</b>		
Гемодинамически стабильная ЖТ	Бессимптомная	Отсутствие симптомов, причиной которых может быть аритмия
	С минимальной симптоматикой	Пациент указывает на наличие сердцебиения и учащенной пульсации в груди, горле или шее, которые описываются следующим образом: ощущение сердцебиения в виде сильных или учащенных ударов в области сердца; неприятное ощущение работы сердца; ощущение пропусков ударов, перебоев в работе сердца
Гемодинамически нестабильная ЖТ	Предобморочное состояние	Пациенты сообщают о предобморочном состоянии, которое описывается следующим образом: головокружение; слабость; пелена перед глазами
	Обморок	Внезапная потеря сознания с потерей тонуса мышц, не связанная с анестезией. Восстановление самостоятельное. Состояние может быть описано пациентом или наблюдателем. Потеря сознания возможна и в положении лежа
<b>Классификация по клиническим исходам</b>		
	ВСС	Смерть вследствие ВОК, обычно вследствие аритмии сердца в течение часа после появления симптомов
	ВОК или ВОС	Остановка кровообращения и дыхания, обычно вследствие аритмии сердца, в течение часа после появления симптомов, когда медицинское вмешательство (прежде всего дефибрилляция) может восстановить сердечную деятельность и дыхание
<b>Классификация по данным электрокардиографии</b>		
Желудочковой тахикардией являются три последовательных комплекса и более, исходящих из желудочков сердца, с частотой >100 в минуту (продолжительность цикла <600 мс)		
Неустойчивая ЖТ		Продолжительность эпизода составляет 3 или более желудочковых сокращений с самостоятельным прекращением в течение не более 30 с
	Мономорфная	Неустойчивая ЖТ с постоянной формой <i>QRS</i>
	Полиморфная	Неустойчивая ЖТ с изменяющейся формой <i>QRS</i> с длительностью цикла от 600 до 180 мс

Окончание таблицы 2.1

Классификация по данным электрокардиографии		
Устойчивая ЖТ		ЖТ продолжительностью более 30 с и/или требующая прерывания в пределах 30 с вследствие нарушений гемодинамики
	Мономорфная	Устойчивая ЖТ с постоянной формой <i>QRS</i> (рис. 2.1)
	Полиморфная	Устойчивая ЖТ с изменяющейся формой <i>QRS</i> с длительностью цикла от 600 до 180 мс (см. рис. 2.1)
Тахикардия типа <i>re-entry</i> с участием ножки пучка Гиса		<i>Re-entry</i> ЖТ с участием системы Гиса–Пуркинье, обычно с морфологией <i>QRS</i> по типу блокады левой ножки пучка Гиса; обычно возникает при кардиомиопатии
Двунаправленная ЖТ		ЖТ с последовательными альтернациями <i>QRS</i> комплекса во фронтальной плоскости. ЖТ часто связана с дигиталисной интоксикацией (см. рис. 2.1)
Torsades de pointes (ЖТ типа пируэт)		ЖТ ассоциирована с удлинённым интервалом <i>Q–T</i> или <i>Q–Tc</i> . Электрокардиографически характеризуется постепенным изменением направленности комплексов <i>QRS</i> относительно изолинии во время аритмии: типичные, начинающиеся после серии интервалов короткий–длинный–короткий. Короткий спаренный вариант — после интервалов нормальный–короткий (см. рис. 2.1)
Трепетание желудочков		Желудочковая аритмия с регулярным ритмом (колебания длительности цикла не более 30 мс) с частотой около 300 в минуту (продолжительность цикла — 200 мс) с одинаковой морфологией комплексов <i>QRS</i> , без участков изозлектрической линии между комплексами (см. рис. 2.1)
Фибрилляция желудочков		Быстрый, обычно >300 в минуту (в большинстве случаев продолжительность цикла 180 мс или менее), нерегулярный желудочковый ритм с выраженной вариабельностью комплексов по продолжительности, морфологии и амплитуде (см. рис. 2.1)
Аритмический (электрический) (ЖТ/ФЖ) шторм	Мономорфная Полиморфная Фибрилляция	Три и более устойчивых эпизодов ЖТ/ФЖ в течение суток вследствие электрической нестабильности миокарда

Для стратификации риска ВСС огромный интерес представляет работа J.T. Vigger, опубликованная в 1984 г., где автор классифицировал желудочковую эктопию, связав ее прогностическое значение с выраженностью сердечной патологии и клинической картиной заболевания (табл. 2.3). Как указал автор, доброкачественные желудочковые аритмии с низкой вероятностью развития ВСС обычно не являются следствием выраженной сердечной патологии, в то время как потенциально злокачественные и злокачественные желудочковые аритмии, ас-



**Рис. 2.1.** Паттерны желудочковых аритмий: А — мономорфная желудочковая тахикардия; Б — полиморфная желудочковая тахикардия; В — двунаправленная желудочковая тахикардия; Г — желудочковая тахикардия типа *Torsades de pointes* (веретенообразная или пируэт); Д — трепетание желудочков; Е — фибрилляция желудочков

социированные с высоким риском ВСС, являются следствием таковой. В другой своей работе J.T. Bigger описывает выраженную зависимость между ФВЛЖ и смертностью постинфарктных больных. Автор считает, что ФВЛЖ  $<30\%$  — наилучший предиктор смертности в ближайшие 6 мес, а наличие желудочковых аритмий служит фактором, определяющим смертность в более отдаленном периоде. Все упомянутые работы внесли значительный вклад в стратификацию риска внезапной и невнезапной смерти среди постинфарктных больных. В дальнейшем большие рандомизированные исследования подтвердили правильность данного подхода и определили вклад каждого из факторов, где ключевые роли отведены нозологии и дисфункции левого желудочка. По современным представлениям прогностическая значимость комплексной желудочковой эктопии на отдаленный период практически полностью зависит от наличия и выраженности основного заболевания сердца. Появление данной аритмии должно побуждать к поиску заболевания сердца, а определение риска внезапной смерти должно быть основано на диагнозе и наличии структурных изменений сердца. Для постинфарктных больных увеличение риска внезапной смерти от комплексной желудочковой эктопии безотносительно к функции левого желудочка в среднем составляет около 5% в год. При этом нарушение функции левого желудочка (ФВЛЖ  $\leq 30\text{--}35\%$ ) может увеличивать этот показатель до 15–30%. Кроме того, наличие устойчивых жизнеугрожающих аритмий (ЖТ/ФЖ), ассоциированных со структурными изменениями сердца, будет сопровождаться высокой частотой их рецидивов, которые могут возникать в 30–50% случаев в течение последующих 2 лет. Существенное значение для прогноза имеет гемо-

**Таблица 2.2.** Стратификация риска внезапной смерти (по J.T. Bigger)

Факторы риска	Желудочковые аритмии		
	доброкачественные	потенциально злокачественные	злокачественные
Клинические проявления	Перебои (могут отсутствовать)	Перебои (могут отсутствовать)	Перебои, сердцебиения, обмороки
Желудочковая эктопическая активность	Экстрасистолия (преимущественно одиночная)	Экстрасистолия (любых градаций)	Экстрасистолия средних и высоких градаций, приступы ЖТ/ФЖ
Органическое поражение сердца	Отсутствует	Есть	Есть
Риск внезапной смерти	Низкий	Существенный	Высокий

динамическая значимость аритмии: для больных, терявших сознание во время пароксизма аритмии, риск смерти при следующем пароксизме составляет 75–80%, в то время как для тех, кто перенес приступ в сознании, вероятность смерти при рецидиве ограничивается 10%.

Клинические проявления ЖТ весьма разнообразны и прежде всего зависят от нарушений гемодинамики, вызванных пароксизмом. В свою очередь, выраженность гемодинамических нарушений зависит от частоты желудочковых сокращений (длительности цикла ЖТ), устойчивости или продолжительности пароксизма и от компенсаторных возможностей организма. Поэтому клиническая картина тахикардий весьма индивидуальна — от малосимптомных до крайне выраженных вариантов. Последние характеризуются как жизнеугрожающие ЖТ. Трудно переоценить диагностическую значимость ЭКГ с записью приступа ЖТ, особенно если тахикардия зарегистрирована в нескольких отведениях. Анализ морфологии *QRS*-комплексов, длительности цикла, его постоянства, некоторых других ЭКГ-признаков при сопоставлении с клиническими данными значительно облегчит постановку диагноза и выбор метода лечения. Однако по многим причинам далеко не всегда удается зарегистрировать пароксизм или пробежку ЖТ на ЭКГ, что в дальнейшем потребует выполнения других методов исследования, прежде всего холтеровского мониторирования и ЭФИ. Использование суточного мониторирования сердечного ритма по методу, предложенному в 1961 г. N. Holter, с помощью современной компьютерной обработки позволяет значительно расширить возможности диагностики нарушений ритма сердца, и желудочковых аритмий в частности. Электрофизиологическое исследование в преобладающем большинстве случаев позволяет индуцировать ЖТ, изучить ее электрофизиологические и клинические особенности, определить локализацию аритмического субстрата. В 1971 г., используя возможности длительного мониторирования сердечного ритма, В. Lown и М. Wolf предложили использовать показатели желудочковой эктопической активности для определения риска внезапной смерти у постинфарктных больных. Авторы изучили результаты 12-часового мониторирования сердечного ритма у 220 постинфарктных пациентов. Из них у 136 пациентов была выявлена желудочковая эктопическая активность различной степени. На основании распределения результатов исследования по количественным и качественным характеристикам желудочковой эктопии была создана известная классификация, цель которой — возможность оценки риска ВСС. По замыслу авторов в данной классификации гра-

дации желудочковых аритмий должны были отражать их потенциальную опасность (табл. 2.3). Действительно, желудочковая экстрасистолия высоких градаций (в том числе с частотой более 10 в час, залповые, полиморфные и ранние —  $R$  на  $T$ ), «пробежки» или неустойчивая ЖТ существенно увеличивают вероятность развития устойчивой тахикардии и возникновения ФЖ. Однако, как стало известно, в комплексной оценке риска смерти и в построении прогноза эти данные не являются определяющими. В результате данной работы долгие годы желудочковая эктопия рассматривалась как основной (а иногда и единственный) фактор оценки риска ВСС, а концепция ее профилактики базировалась на стремлении к полному подавлению желудочковой эктопии как ишемического, так и неишемического генеза. По современным представлениям лечение желудочковой экстрасистолии с помощью антиаритмических препаратов в малой степени влияет на прогноз для таких пациентов.

**Таблица 2.3.** Градации желудочковой эктопии по В. Lown и М. Wolf

Градации	Регистрируемая эктопия
0	Отсутствие эктопии
1	Редкие изолированные желудочковые эктопии
2	Частые желудочковые эктопии (>1 в минуту или 30 в час)
3	Полиморфные желудочковые эктопии
4	Повторяющиеся
4 (а)	Парные (куплеты)
4 (в)	Групповые
5	Ранние желудочковые эктопии ( $R$ на $T$ )

Начало 1980-х годов ознаменовано рядом работ, способствовавших развитию идеи стратификации риска смерти в кардиологии. **Стратификация риска** подразумевает изучение влияния совокупности факторов риска на определенный клинический исход с установлением доли ответственности каждого из указанных факторов. Необходимость в стратификации риска обусловлена построением прогнозов и оценкой распространенности исхода на популяционные группы. В одной из первых таких работ было показано решающее значение дисфункции ЛЖ и выраженности СН в оценке риска смертности среди постинфарктных больных. По результатам исследования 866 больных было выявлено 4 независимых фактора риска смертности: ФВЛЖ <0,4 (радионуклидный метод), желудочковая эктопия — 10 и более экстрасистол в час,

симптомная СН до инфаркта, хрипы в верхних 2/3 легких при госпитализации. Различные комбинации данных факторов определили четыре подгруппы риска с различной двухлетней смертностью от 3 до 60%.

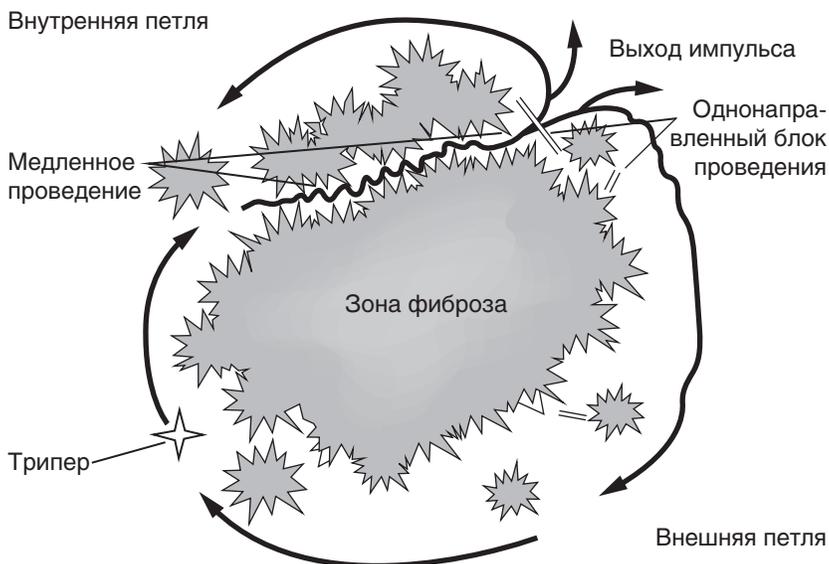
## 2.2. КОРОНАРОГЕННЫЕ ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ ТАХИАРИТМИИ

Около 80% приобретенных устойчивых ЖТ приходится на больных ИБС, когда тахикардия выступает следствием перенесенного ИМ. Среди всех постинфарктных пациентов данные аритмии возникают в 3–5% случаев и развиваются, как правило, в течение первого года, в дальнейшем вероятность их появления составляет от 2 до 5% в течение ближайших 15 лет. В случаях когда постинфарктный период осложняется развитием аневризмы ЛЖ, вероятность развития ЖТ существенно возрастает и они могут выявляться у 15–22% пациентов.

Электрофизиологический механизм возникновения желудочковой аритмии вследствие острой ишемии миокарда связан с гетерогенностью электрофизиологических свойств ишемической и окружающей ее неишемической зон, которые обеспечивают субстрат для образования *re-entry* и развития ЖТ/ФЖ. Ишемия также нарушает трансмембранную кинетику ионных каналов и клеточный метаболизм. Выделяются катехоламины, провоцирующие биохимические изменения, способствующие аномальному автоматизму, который может служить триггером для возникновения аритмии. Электрическая нестабильность миокарда, связанная с острой ишемией, является обратимым состоянием, когда своевременное восстановление коронарного кровотока может полностью устранить причину развития ЖТ/ФЖ. Выраженность проаритмического эффекта ишемии модулируется генетическими факторами, что объясняет наследственную предрасположенность к внезапной коронарной смерти, которая часто становится первым проявлением острой миокардиальной ишемии. Иногда подобные пациенты могут вначале проявлять неаритмические симптомы острой ишемии, такие как стенокардия, одышка и т.д., а затем развивается желудочковая аритмия, иногда последняя развивается без предшествующих симптомов.

**Электрофизиологический механизм возникновения ЖТ** вследствие перенесенного инфаркта обусловлен электрической неоднородностью миокарда в зоне постинфарктного рубца. Переплетение здоровых кардиомиоцитов и коллагеновых (либо измененных) миокардиальных волокон в пограничной зоне между рубцом и здоровым миокардом создает условия для формирования повторного входа возбуждения (*re-entry*)

(рис. 2.2). Появление какого-либо триггерного фактора, каковыми могут быть нарушения нейроэндокринной регуляции, острая ишемия, изменение электролитного состава, может провоцировать возникновение приступа тахикардии.



**Рис. 2.2.** Схематическое изображение аритмического субстрата в области постинфарктного рубца. Серым цветом показана рубцовая ткань, стрелками — круги повторного входа (*re-entry*). Коллагеновые волокна образуют препятствия на пути движения импульса. Поврежденные миокардиальные волокна образуют зоны замедленного проведения, что приводит к гетерогенности проведения и способствует вращению импульса вокруг зон фиброза, формируя механизм повторного входа (*re-entry*) импульса. Под триггером в данном случае следует понимать любую эктопическую активность, которая будет приводить к запуску тахикардии. Ключевым компонентом в механизме аритмии является перешеек (*isthmus*), состоящий из измененных миокардиальных волокон, способных к проведению импульса. Обычно распространение возбуждения идет по внешней и внутренней петле. Внешняя петля образована миокардом — вне зоны рубца, внутренняя — миокардом в области рубца. Для устранения тахикардии необходимо воздействие радиочастотной абляции в области перешейка

**Прогноз** для пациентов с желудочковыми аритмиями, связанными с ИМ, основывается на данных о времени их возникновения. Наблюдения за постинфарктными пациентами и за подгруппой выживших после остановки сердца в острую фазу ИМ показывают, что жизне-

угрожающие желудочковые тахикардии, возникшие в течение первых 24–48 ч ИМ, незначительно увеличивают риск ВСС в отдаленном периоде. В преобладающем большинстве случаев такие пациенты имеют хороший прогноз. Для пациентов, у которых желудочковые аритмии развились в более поздний госпитальный период, риск повторного их развития, как и риск внезапной смерти, существенно возрастает, а прогноз значительно ухудшается. Это наглядно показано в исследовании GUSTO (Global Use of Strategies to Open occluded coronary arteries), где наблюдались 4188 больных, перенесших эпизоды желудочковых аритмий (ЖТ/ФЖ) в связи с ИМ. В одном из фрагментов исследования оценивали показатель летальности за первый год среди выживших в течение первых 30 дней после ИМ (табл. 2.4). Смертность среди пациентов с ранней госпитальной ЖТ (до 48 ч) была почти в 2,5 раза выше, чем среди пациентов без желудочковых аритмий. Однако среди пациентов с поздней госпитальной ЖТ (после 48 ч) увеличение летальности превысило девятикратный порог, что составило 24,7% случаев против 2,7% у пациентов без аритмий. В группе пациентов с эпизодами поздней ФЖ также отмечался повышенный показатель однолетней смертности (6,1%), но не столь выраженный, как среди пациентов с поздней ЖТ. По другим данным, устойчивая ЖТ, возникшая в сроки от 8 до 60 дней после перенесенного ИМ, в 50–80% случаев приводит к смерти в течение первого года, а смертность в течение 3 последующих лет составляет от 43 до 47%. По результатам обследования 390 больных возникновение ЖТ в первые 6 нед после ИМ приводило к 30 и 40% смертности в течение 1 и 2 лет соответственно.

**Таблица 2.4.** Прогностическое значение постинфарктных желудочковых аритмий, по данным исследования GUSTO

Показатель	ЖТ		ФЖ		ЖТ/ФЖ		Без ЖТ/ФЖ
	Ранняя	Поздняя	Ранняя	Поздняя	Ранняя	Поздняя	
Время возникновения							
Смертность, % по Каплану–Мейеру	7,1	24,7	2,7	6,1	6,4	4,7	2,7

**Примечание.** Адаптировано из К.Н. Newby и соавт.

Таким образом, желудочковая тахикардия, и прежде всего устойчивая ЖТ, возникшая на позднем госпитальном этапе течения ИМ, связана с высоким риском внезапной смерти и не может рассматриваться в качестве преходящего явления, так как ее развитие обусловлено появлением анатомического субстрата, сохраняющего вероятность по-

вторного эпизода. Кроме того, следует учитывать, что и ранняя устойчивая ЖТ увеличивает риск внезапной смерти и не является такой же доброкачественной, как ранняя ФЖ.

Методы лечения постинфарктных ЖТ в настоящее время включают: лекарственную антиаритмическую терапию, катетерную абляцию и имплантацию ИКД. Показания для выполнения хирургического вмешательства на открытом сердце, особенно при наличии аневризмы левого желудочка, позволяют использовать соответствующие хирургические методики: резекцию, эпикардальную деструкцию, целью которых является устранение аритмического фокуса — источника ЖТ. Очевидно, что в первую очередь всегда следует рассматривать возможность адекватного восстановления коронарного кровотока, что само по себе может привести к устранению тахикардии. Однако в большинстве случаев наличие постинфарктной ЖТ требует имплантации ИКД. В соответствии с современными клиническими рекомендациями данный вид лечения имеет IIa класс показаний для пациентов с нормальной функцией левого желудочка и I класс показаний для пациентов со сниженной функцией левого желудочка (ФВЛЖ  $\leq 35\%$ ). Следует отметить, что эффективная лекарственная терапия и даже эффективная катетерная абляция ЖТ не являются поводом к отказу от ИКД-терапии, так как они практически не снижают риск внезапной смерти у данной категории пациентов, а наличие ИКД также не отменяет необходимость попытки радикального устранения тахикардии или назначения профилактической лекарственной терапии. Последняя для данной категории пациентов обычно ограничивается амиодароном (Кордарон<sup>®</sup>) и соталолом, причем антиаритмическая и профилактическая эффективность амиодарона (Кордарон<sup>®</sup>) будет усиливаться при сочетании с  $\beta$ -адреноблокаторами.

Хирургическая коррекция постинфарктных ЖТ в первую очередь связана с возможностью полноценной реваскуляризации миокарда, идентификации и устранения аритмического фокуса. Первые успехи применения **аортокоронарного шунтирования** в устранении ЖТ были отмечены у больных ишемически зависимыми тахикардиями. Однако в дальнейшем было отмечено, что группа этих пациентов среди страдающих коронарогенными ЖТ невелика, и среди них достаточно часто отмечалось рецидивирование аритмий. Впоследствии работами М. Josephson и соавт. было доказано участие аритмического субстрата и механизма *re-entry* в возникновении желудочковых аритмий у больных ИБС, что дало возможность поиска путей его устранения как

хирургическими, так и эндоваскулярными методами. На современном этапе хирургический метод в основном используют для устранения ЖТ, обусловленных постинфарктной аневризмой ЛЖ. По выражению М. Josephson, «хирургический метод для таких пациентов остается наилучшим методом устранения тахикардии при условии, что подобные операции выполняют опытные специалисты».

Первые попытки эндокардиального устранения ЖТ были связаны с использованием электроимпульсной деструкции, когда для воздействия применялся электрический разряд, наносимый с дефибриллятора посредством эндокардиального электрода. Методика использовалась во многих клиниках до начала 1990-х годов и исчерпала себя в связи с большим количеством осложнений и появлением метода РЧА. Последний за истекшие два десятилетия получил широкое распространение в устранении большинства нарушений сердечного ритма. Однако применение РЧА у больных ИБС с ЖТ требует тщательного отбора пациентов ввиду существования многих ограничений для использования метода у этой категории пациентов. Потребность в проведении реваскуляризации, устранении аневризмы ЛЖ обуславливает выполнение этих операций первым этапом, и только в случае если ЖТ сохраняется, затем возможно проведение РЧА. Идентификация аритмической зоны прежде всего будет связана с необходимостью индукции ЖТ либо с наличием частой мономорфной экстрасистолии для выполнения полноценного эндокардиального картирования, что ограничивается как возможностью воспроизведения тахикардии, так и гемодинамическими свойствами последней. Кроме того, эффективность воздействия будет зависеть от топики субстрата в толще миокарда, так как интрамуральная или эпикардиальная локализация снижает эффективность метода.

Вследствие различных причин возможность индукции и эндокардиального картирования коронарогенных ЖТ при ЭФИ/РЧА составляет 67–81% случаев, что изначально ограничивает группу пациентов, подходящих для катетерной абляции. Непосредственно после выполнения РЧА тахикардия не индуцируется у 68–90% пациентов, что свидетельствует об эффективности процедуры, однако в отдаленном периоде рецидивы ЖТ отмечаются у 20–44% пациентов. К сожалению, сохраняется достаточно высокий процент осложнений и интраоперационной летальности, показатели которых существенно варьируют от клиники к клинике (0–2,7%), что, вероятно, связано с различным опытом подобных вмешательств и оснащением клиник. Учитывая сказанное

выше, авторы хотели бы еще раз подчеркнуть мысль о том, что при всей приоритетности методов радикального устранения коронарогенных ЖТ возможности их использования у данной категории пациентов существенно ограничены и группа успеха среди этих пациентов в настоящее время, к сожалению, невелика. Поэтому для многих подобных пациентов ИКД являются основным средством как для профилактики внезапной смерти, так и для лечения ЖТ. Кроме того, устранение ЖТ у больных со структурным поражением миокарда существенно не улучшает прогноз, а значит, не снижает риск ВСС или снижает его только частично.

### **2.3. ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ ТАХИАРИТМИИ И ВНЕЗАПНАЯ СМЕРТЬ ПРИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ АРИТМОГЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ С ВЫСОКИМ РИСКОМ ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ БЕЗ СТРУКТУРНОЙ ПАТОЛОГИИ СЕРДЦА (ПЕРВИЧНЫЕ КАНАЛОПАТИИ)**

Ряд заболеваний сердца характеризуется выраженной аритмогенностью. Зачастую исходом таких заболеваний является ВСС, вызванная желудочковой аритмией (ЖА). Последняя в данном случае служит не только основным механизмом развития остановки кровообращения, но и первопричиной (триггером) развития фатального эпизода. По данным разных исследований (Wellens H.J., 2013; Wei D., 2016), до 65–85% случаев ВСС регистрируется у лиц с сохранной контрактильной функцией ЛЖ при отсутствии воспалительных или ишемических поражений миокарда. Только недавно благодаря открытиям в области молекулярной генетики и патофизиологии нам стало известно о возможности наследственных (первичных) форм ЖА, помимо хорошо известных приобретенных (вторичных) форм ЖА, обусловленных структурными заболеваниями сердца (хроническая ИБС, постинфарктный кардиосклероз, воспалительные заболевания миокарда, пороки клапанов и др.). В основе наследственных ЖА у лиц, не имеющих признаков органической патологии сердечно-сосудистой системы, могут лежать изменения (мутации) в генах, кодирующих синтез белков клеточных мембран, ответственных за трансмембранные ионные токи, которые играют важнейшую роль в процессах деполяризации и реполяризации в миокарде.

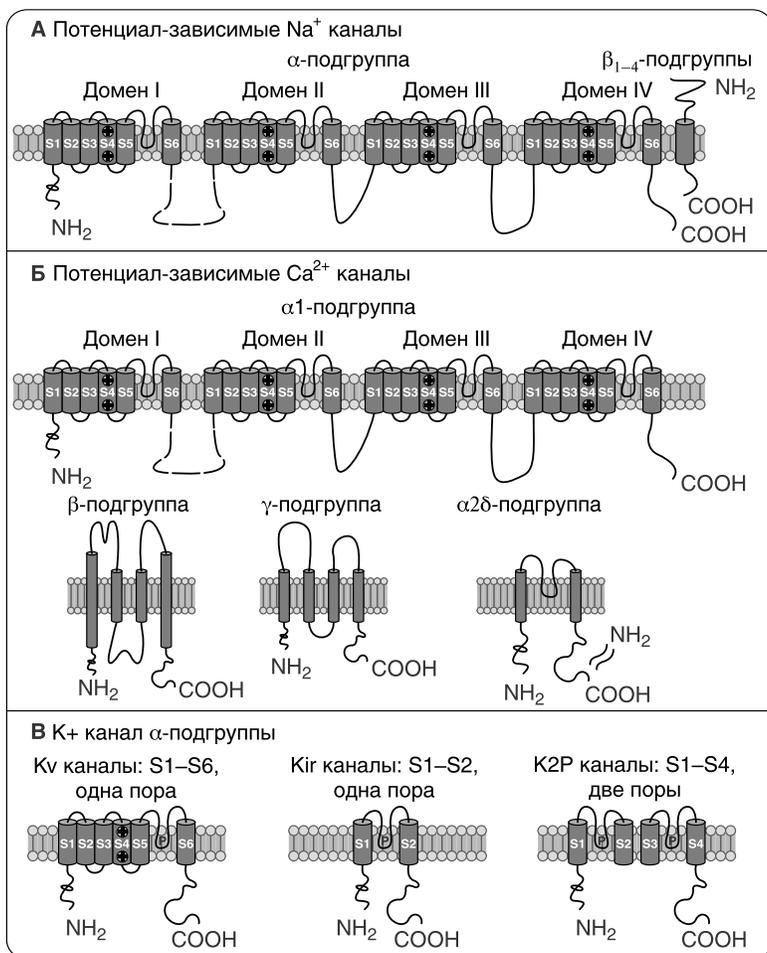
Все этиологические и патогенетические процессы, влияющие на электрофизиологические параметры функционирования миокардиальной клетки и проводящей системы сердца в целом, опосредуются тремя главными механизмами аритмий: изменением формирования импульса, изменением его проведения или сочетанием этих факторов. Генетически детерминированное нарушение функций ионных каналов может лежать в основе практически всего спектра электрофизиологических механизмов аритмии.

Нормальная амплитуда и продолжительность сердечного потенциала действия (ПД) являются результатом координации разнообразных входящих и выходящих ионных токов, каждый из которых обладает своей уникальной длительностью и интенсивностью. Натриевые токи обеспечивают быструю деполяризацию, а также участвуют на стадии плато во время ПД. Калиевые исходящие ионные токи поддерживают мембранный потенциал покоя и участвуют в реполяризации, вовлекаясь практически во все фазы ПД. Быстрый ( $I_{Kr}$ ), медленный ( $I_{Ks}$ ) и сверхбыстрый компоненты ( $I_{Kur}$ ) тока задержанного выпрямления проявляют себя в 2-ю и 3-ю фазы ПД. Максимальная амплитуда тока внутреннего выпрямления ( $I_{K1}$ ) регистрируется в 4-ю фазу ПД, что важно для поддержания адекватной продолжительности ПД по отношению к частоте сердечного ритма.

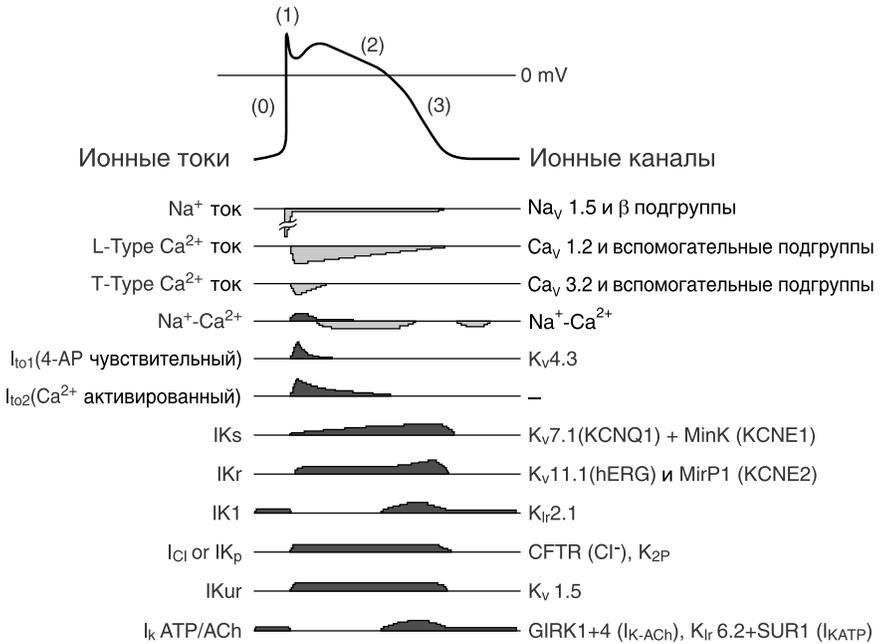
Постоянный транспорт ионов через мембрану и баланс между различными ионными потоками обеспечиваются тонко сбалансированным взаимодействием соответствующих ионных каналов, активирующихся и инактивирующихся в разные фазы ПД, при этом только небольшая часть ионных каналов должна быть открыта одновременно. Ионные каналы представляют собой сложные белковые комплексы, состоящие из одной основной (большой)  $\alpha$ -субъединицы и дополнительных (малых)  $\gamma$ -,  $\beta$ -,  $\delta$ -субъединиц (рис. 2.3).

Для полноценной работы каналов  $\alpha$ -субъединицам нужны малые субъединицы. Четыре  $\alpha$ -субъединицы калиевого канала объединяются в тетрамер, тесно связанный с соответствующими  $\beta$ -субъединицами. Субъединицы  $\alpha$  и  $\beta$  ориентированы таким образом, что образуют пору с обращенными внутрь сегментами S5 и S6. При деполяризации происходит перемещение потенциалзависимого чувствительного центра наружу, что вызывает конформационные изменения и приводит к открытию «ворот» канала и его активации. При этом регистрируется выходящий  $K^+$ -ток.

Каждый ионный канал или регулятор его активности кодируется соответствующим геном (рис. 2.4). Нуклеотидные дефекты в генах



**Рис. 2.3.** Трансмембранные потенциал-зависимые ионные каналы. Альфа-подгруппа натриевого и кальциевого каналов состоит из 4 доменов. Каждый домен состоит из 6 трансмембранных сегментов (S1–S6). Альфа-подгруппа калиевого канала может состоять из 6, 2 или 4 трансмембранных сегментов (S1–S6). Важной частью канала является потенциал-зависимый чувствительный центр, образованный сегментами S1–S4. Каждая третья аминокислота, входящая в состав сегмента S4, положительно заряжена, что обеспечивает чувствительному центру суммарный положительный заряд. Сегменты S5 и S6 участвуют в образовании центрального отверстия (поры) (Huang H. et al. Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. 2017)



**Рис. 2.4.** Схема потенциала действия кардиомиоцитов желудочков миокарда и ионных токов, участвующих в его формировании. Светло-серым обозначены входящие ионные токи, темно-серым — исходящие (Antzelevitch С.Ж., 2003)

приводят к синтезу аномальных белков, которые не могут обеспечить нормальную работу ионного канала и вызывают спектр генетически-детерминированных аритмий.

Группа наследственных аритмогенных заболеваний без структурных изменений миокарда, обусловленная нарушениями функционирования трансмембранных сердечных ионных каналов, вследствие генетических дефектов естественным образом получила название «первичные каналопатии». Кроме того, так как эти заболевания проявляются преимущественно или исключительно нарушениями образования и/или распространения электрического импульса в миокарде, их также называют болезнями электрогенеза или «первичными электрическими болезнями сердца» (англ. *primary electric heart disease*). Эта достаточно молодая, стремительно расширяющаяся гетерогенная группа заболеваний на текущий момент включает в себя синдром удлиненного интервала Q–T (англ. *Long Q–T syndrome — LQTS*), синдром Бругада,

синдром короткого интервала  $Q-T$  (англ. *Short QT syndrome — SQTS*), катехоламинергическую полиморфную желудочковую тахикардию (англ. *Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia — CPVT*) и синдром ранней реполяризации.

Клиническая значимость первичных каналопатий обусловлена высоким риском развития ВСС, в том числе в момент первого синкопального эпизода. Сохранная контрактильная функция ЛЖ при отсутствии воспалительных или ишемических поражений миокарда значительно затрудняет диагностику и проведение мероприятий по предупреждению ВСС у этой группы больных. Даже использование современных диагностических возможностей ЭКГ, систем суточного мониторирования ЭКГ, электрофизиологических исследований не всегда позволяет своевременно их диагностировать. Это связано с существованием значительного процента скрытых форм заболевания.

Современные подходы к диагностике этих заболеваний, оценка риска ВСС у таких пациентов и выбор тактики лечения в значительной степени базируются на информации о молекулярно-генетической природе заболевания. При отсутствии адекватного лечения выживаемость больных с генетически детерминированными ЖА не превышает 50% в течение 5 лет после первого синкопального эпизода, причем, как правило, погибают люди репродуктивного и трудоспособного возраста (в основном 20–45 лет). Как показывает большое число проведенных исследований, наиболее эффективными мерами по предупреждению ВСС является имплантированный кардиовертер-дефибрилятор (ИКД). В настоящее время показана различная эффективность антиаритмических препаратов (ААП) при различных генетических формах заболеваний. В ряде случаев при так называемом бессимптомном течении заболевания постановка диагноза возможна только при использовании молекулярно-генетических методов диагностики, так как рутинные методы обследования могут не выявлять до 30% носителей мутаций в генах, приводящих к заболеванию. Эти индивидуумы также имеют высокий риск ВСС даже при отсутствии явных клинических проявлений заболевания. Выявление таких лиц позволяет снизить смертность в данной группе пациентов.

## **Синдром удлиненного интервала $Q-T$**

Наибольшую историю изучения из этой группы заболеваний имеет *LQTS*, который встречается в популяции с частотой не менее 1:5000 населения (Priori S.G., 2013).

Синдром удлиненного интервала  $Q-T$  характеризуется увеличением продолжительности интервала  $Q-T$  на ЭКГ покоя (при отсутствии других вызывающих это изменение причин), рецидивирующими синкопальными и пресинкопальными состояниями и особой формой полиморфной ЖТ — двунаправленной веретенообразной ЖТ, также называемой ЖТ типа «пируэт» (от франц. *torsades de pointes* — скрученные шнуры), а также случаями ВСС. Не вся полиморфная ЖТ — это *torsade de pointes*. Для ЖТ типа «пируэт» характерно периодическое изменение («скручивание») электрической оси желудочковых комплексов вокруг изоэлектрической линии (смена полярности), что и обуславливает появление положительно и отрицательно направленных по отношению к изолинии комплексов  $QRS$ . Наблюдаемое в результате волнообразное нарастание и снижение амплитуды комплексов  $QRS$  по форме напоминает веретено. Одна из самых опасных форм ЖТ ввиду тяжелых клинических проявлений — гемодинамическая нестабильность, которая нередко переходит в ФЖ, хотя, в отличие от нее, часто спонтанно прекращается.

В патогенезе *LQTS* ведущая роль принадлежит генам, кодирующим трансмембранные ион-селективные каналы. При *LQTS* мутации найдены в 17 генах, кодирующих калиевые, натриевые и кальциевые каналы, мембранные переносчики, а также некоторые структурные белки, локализованные на хромосомах 3, 4, 7, 11, 12, 17, 20 и 21 (табл. 2.5).

По данным M.J. Ackerman и соавт. (2011), около 90% всех генетически подтвержденных случаев *LQTS* вызваны мутациями в трех основных генах: *KCNQ1* (*LQTS1*), *KCNH2* (*LQTS2*) и *SCN5A* (*LQTS3*).

50% всех причинно-следственных мутаций *LQTS* обнаружены в гене *KCNQ1*, который кодирует  $\alpha$ -субъединицу калиевого канала ( $KvLQT1$ ) и вызывает *LQTS*, тип 1. Канал  $KvLQT1$  (также называемый  $Kv7.1$ ) представляет собой белок, который образует тетрамеры вместе с белком  $minK$  ( $\beta$ -субъединица калиевого канала, кодируется геном *KCNE1*) и обеспечивает медленно активирующийся компонент тока задержанного выпрямления ( $I_{Ks}$ ). Быстрый компонент этого тока ( $IKr$ ) обеспечивается каналом, состоящим из  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц, кодируемых генами *KCNH2* и *KCNE2*, соответственно проявляя свою максимальную интенсивность в 2-ю и 3-ю фазы ПД. На долю патогенных мутаций в гене *KCNH2*, кодирующем  $\alpha$ -субъединицу белка *HERG* (канал  $Kv11.1$ ) и являющемся причиной *LQTS2*, приходится 35–40%. Полная АВ-блокада, осложняющая течение *LQTS2*, обнаруживается у 17% взрослых пациентов с мутацией в гене *KCNH2*. Гомозиготные мутации в *KCNH2* редки, и, когда они присутствуют, пациенты страдают

Таблица 2.5. Гены, ответственные за развитие синдрома удлиненного интервала  $Q-T$ 

Вариант LQTS	Ген	Белковый продукт	Ионный ток
LQT1	<i>KCNQ1</i>	$\alpha$ -Субъединица калиевого канала $K_v$ LQT1/ $K_v$ 7.1	$I_{Ks} \downarrow$
LQT2	<i>KCNH2</i>	$\alpha$ -Субъединица калиевого канала HERG/ $K_v$ 11.1	$I_{Kr} \downarrow$
LQT3	<i>SCN5A</i>	$\alpha$ -Субъединица натриевого канала $Na_v$ 1.5	$I_{Na} \uparrow$
LQT4	<i>ANK2</i>	Анкирин В (Ank-B)	$Na^+/K^+ \downarrow$
LQT5	<i>KCNE1</i>	$\beta$ -Субъединица калиевого канала MinK	$I_{Ks} \downarrow$
LQT6	<i>KCNE2</i>	$\beta$ -Субъединица калиевого канала MiRP1	$I_{Kr} \downarrow$
LQT7 (синдром Андерсена)	<i>KCNJ2</i> ( <i>ATS1</i> )	$\alpha$ -Субъединица калиевого канала $K_{v2.1}/K_{ir2.1}$	$I_{K1} \downarrow$
LQT8 (Синдром Тимоти)	<i>CACNA1C</i>	$\alpha$ -Субъединица кальциевого канала L-типа $Ca_{v1.2}$	$I_{Ca-L} \uparrow$
LQT9	<i>CAV3</i>	Кавеолин-3	$I_{Na} \uparrow$
LQT10	<i>SCN4B</i>	$\beta$ -Субъединица натриевого канала $Navb4$	$I_{Na} \uparrow$
LQT11	<i>AKAP9</i>	$\alpha$ -Киназа центросомы и комплекса Гольджи (Yotiao)	$I_{Ks} \downarrow$
LQT12	<i>SNTA1</i>	$\alpha$ -1-субъединица синтрофина	$I_{Na} \uparrow$
LQT13	<i>KCNJ5</i>	G-белок-связанные калиевые каналы внутреннего выпрямления $K_{v3.4}/K_{ir3.4}$ ( <i>GIRK4</i> )	$I_{K1} \downarrow$
LQT14	<i>CALM1</i>	Высококонсервативный кальций-связывающий белок (Calmodulin 1)	Через $I_{Ca-L} \downarrow$ и поздний $I_{Na} \uparrow$
LQT15	<i>CALM2</i>	Высококонсервативный кальций-связывающий белок (Calmodulin 2)	Через $I_{Ca-L} \downarrow$ и поздний $I_{Na} \uparrow$
LQT16	<i>CALM3</i>	Высококонсервативный кальций-связывающий белок (Calmodulin 3)	Через $I_{Ca-L} \downarrow$ и поздний $I_{Na} \uparrow$
LQT17	<i>TRDN</i>	Триадинин	$I_{Ca-L} \uparrow$

Примечание. LQTS — long QT syndrome — синдром удлиненного интервала  $Q-T$

от тяжелой формы LQTS, АВ-блокады 2:1 и тяжелых ЖА сразу после рождения.

Мутации в гене *SCN5A* нарушают быструю инактивацию  $\alpha$ -субъединицы натриевого канала  $Nav1.5$  и приводят к появлению позднего персистирующего натриевого тока, отсутствующего в норме, вызывая проявления LQTS3.  $\beta$ -Субъединица натриевого канала  $Nav\beta4$ , кодируемая

геном *SCN4B*, локализуется на интеркалированных дисках миоцитов (Dhar Malhotra et al., 2001; Maier et al., 2004) и взаимодействует с различными изоформами сердечного натриевого канала Nav1.5 дискретно различными способами в разных областях сердца (Catterall, Goldin, 2003). Мутации гена *SCN4B* нарушают это сложное взаимодействие и приводят к LQTS10.

Первую неканальную форму LQTS представляет 4-й тип, обусловленный мутациями Анкирин-В, адаптерного белка. Мутации в гене *ANK2*, кодирующем Анкирин-В, помимо нарушения обмена натрия и калия, приводят к внутриклеточной перегрузке кальцием. В дополнение к пролонгации  $Q-T$  у пациентов с этим типом синдрома могут быть синусовая брадикардия, пароксизмальная фибрилляция предсердий (ФП) и катехоламинергическая полиморфная ЖТ (CPVT).

Синдром Андерсена–Тавила (LQTS7) развивается вследствие мутаций в гене *KCNJ2*, кодирующем  $\alpha$ -субъединицу калиевых каналов Kir2.1, который обеспечивает калиевый ток внутреннего выпрямления ( $I_{K1}$ ). Синдром Андерсена–Тавила — редкая форма заболевания, при которой удлинение интервала  $Q-T$  сопровождается появлением высокоамплитудной волны U. Этот синдром также проявляет экстракардиальные признаки, такие как аномалии развития костной системы (низкорослость, микрогнатия, большое расстояние между глазницами, низкое расположение ушных раковин, сколиоз, клинодактилия). В редких случаях отмечаются гипокалиемия и периодический калий-зависимый паралич. Синдром Андерсена–Тавила — заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, однако семейный характер заболевания прослеживается далеко не всегда в связи с трудностями диагностики, неспецифическими клиническими проявлениями заболевания и неполной пенетрантностью мутантных генов. До 50% случаев заболевания обусловлены мутациями *de novo*.

Синдром Тимоти (LQTS8) назван в честь К. Тимоти, описавшего это заболевание. Вызван мутацией гена *CACNA1C*, который располагается на хромосоме 12. Этот ген кодирует альфа-1-субъединицу кальциевого канала L-типа. Крайне редкая форма LQTS. При данном синдроме отмечают наиболее выраженное удлинение интервалов  $Q-T$  и  $Q-Tc$  (до 700 мс), сопровождающееся крайне высоким риском ВСС (средняя продолжительность жизни составляет 2,5 года). До 60% больных имеют различные врожденные пороки сердца и различные нарушения проводимости. Среди экстракардиальных проявлений заболевания описаны когнитивные нарушения, гипогликемия, иммунодефициты, аномалии

строения лица, частичное или полное сращение пальцев кистей и стоп (синдактилия). Синдром Тимоти наследуется по аутосомно-доминантному типу, однако преобладающее большинство случаев заболевания также обусловлено мутациями *de novo*.

Кавеолы были описаны Engelman и соавт. как «маленькие пещеры» в плазматической мембране и рассматриваются в качестве места важных динамических и регуляторных событий на плазматической мембране. Мутации в гене *CAV-3*, кодирующем кавеолин-3, отвечают за клинические проявления LQTS9.

В сердце симпатическая регуляция продолжительности ПД опосредуется активацией  $\beta$ -адренергического рецептора, которая требует сборки  $\alpha$ -субъединицы (KvLQT1) канала  $I_{Ks}$  со специфическим белком — А-киназой центросомы и комплекса Гольджи (Yotiao). Функции этого протеина, кодируемого геном *AKAP9*, расположенного на хромосоме 7, в настоящее время изучены недостаточно. Однако мутации в гене *AKAP9* ассоциируют с LQTS11.

Синдром удлинённого интервала Q–T тип 12 (LQT12) обусловлен мутацией гена *SNTA1*, локализованного на хромосоме 20. Он кодирует альфа-1-субъединицу белка синтрофина ( $\alpha$ -1-Syntrophin), участвующего в регуляции деятельности натриевых каналов кардиомиоцитов. Мутация в гене *SNTN1* приводит к усилению функции сердечного натриевого канала Nav1.5, который является патологической основой LQTS12.

Связанная с G-белком субъединица калиевого канала внутреннего выпрямления (Kv3.4/Kir3.4) кодируется геном *KCNJ5*. Мутация потери функции в этом гене может вызвать LQTS13.

Большинство идентифицированных генетических дефектов при LQTS относится к мутациям, нарушающим структуру кодируемого белка ( $\alpha$ - и  $\beta$ - субъединицы), изменяющим нормальные ионные потоки, что увеличивает продолжительность фазы реполяризации. При исследовании электрофизиологических свойств мутантных субъединиц ионных каналов было показано, что функциональные эффекты мутаций в калиевых, кальциевых и натриевых каналах, приводящие к LQTS, различны. Увеличение времени, необходимого для реполяризации, может быть результатом как усиления входящего кальциевого тока (фаза 2 ПД) и деполяризующего натриевого тока *INa* (фаза 1 ПД), так и снижения реполяризующих калиевых токов (фазы 2 и 3 ПД). Мутации в генах, кодирующих большие и малые субъединицы калиевых каналов, реализуются по механизму снижения функции (англ. *loss*



*of function*) и приводят к снижению калиевой проводимости (уменьшают исходящие калиевые ионные токи), тем самым удлинняя реполяризацию (рис. 2.5). Мутации в генах натриевых и кальциевых каналов реализуются по механизму усиления функции (англ. *gain of function*) и приводят к увеличению продолжительности реполяризации за счет усиления входящих натриевых и кальциевых токов путем различных нарушений инактивации каналов.

Тяжесть течения заболевания зависит от выраженности функциональной недостаточности мутантного белка. Степень снижения функции зависит от характера замены и числа мутантных субъединиц, включенных в тетрамер. Если мутация проявляет доминант-негативный эффект, то наличие даже одной мутантной субъединицы в составе канала может тотально заблокировать его функцию. В этом случае пропускать ионы калия будут только каналы, не содержащие ни одной мутантной субъединицы. Поскольку калиевые каналы являются тетрамерами, то у гетерозиготных пациентов лишь около 1/16 каналов будут состоять из субъединиц такого типа. В целом доминант-негативные мутации оказывают более выраженное влияние на уровень ионных токов.

Основным электрофизиологическим механизмом ЖТ типа пируэт является триггерный автоматизм, обусловленный ранней постдеполяризацией (начало 3-й фазы ПД). Для синхронизации сокращения миокарда, контроля и ограничения сердечной возбудимости необходима значительная продолжительность фазы реполяризации ПД. Увеличение времени, необходимого для реполяризации, может быть результатом как усиления деполяризующего натриевого тока, так и снижения реполяризующих калиевых и кальциевых токов (Antzelevitch С., 2003). При LQTS генетически детерминированная негомогенность реполяризации проявляется особенно ярко и лежит в основе удлинения интервала QT на ЭКГ. Ионный дисбаланс, существующий при LQTS, приводит к замедлению и асинхронизму процесса реполяризации в миокарде желудочков, что облегчает появление аномальных осцилляций ПД — ранних следовых деполяризаций. Частые повторные постдеполяризации по типу ранней триггерной активности могут генерировать внеочередные сокращения, что проявляется в виде одиночной или множественной экстрасистол, и приводит к возникновению ЖТ.

Механически индуцировать запуск аритмии может *short-long-short* (SLS) последовательность (дословно в переводе — «короткий-длинный-короткий»), или феномен «каскада». В основе SLS последовательности лежат чередование внезапного укорочения и удлинения вре-

менных интервалов вследствие суправентрикулярной экстрасистолы (*short*), постэкстрасистолическая пауза (*long*) и повторная желудочковая экстрасистолия (*short*), после которой запускается тахикардия «пируэт» (Duggal P., 1998).

Согласно описаниям, существуют две наследственные формы LQTS с разными типами наследования: синдром Романо–Уорда (Romano–Ward) с удлинением интервала  $Q-T$  на ЭКГ, нормальным слухом и аутосомно-доминантным типом наследования и синдром Джервелла–Ланге–Нильсена (Jervell and Lange-Nielsen) с более тяжелым течением, врожденной двусторонней нейросенсорной глухотой и аутосомно-рецессивным типом наследования. Наиболее изучены клинические и электрокардиографические проявления первых трех (основных) типов синдрома с аутосомно-доминантным типом наследования (табл. 2.6).

**Таблица 2.6.** Фенотипическая характеристика трех наиболее известных типов LQTS

Характеристика	LQTS1	LQTS2	LQTS3
Мутантный ген	<i>KCNQ1</i>	<i>KCNH2</i>	<i>SCN5A</i>
Изменение ионного тока	Снижение $I_{Ks}$	Снижение $I_{Kr}$	Усиление $I_{Na}$
ЭКГ: форма <i>T</i> -зубца	<i>T</i> -зубец с широким основанием	<i>T</i> -зубец низко-амплитудный с <i>U</i> -зубцом или раздвоенный	Поздно появляющийся зубец <i>T</i> (отдаленный) сегмент <i>ST</i>
Факторы, провоцирующие индукцию TdP	Физическая нагрузка, эмоциональный стресс	Резкий громкий звук (звонок будильника), эмоциональный стресс (испуг)	Брадикардия (в покое, во сне)
Чувствительность к катехоламинам	Высокая	Средняя	Отсутствует
Динамика <i>QTc</i> на нагрузке	Удлинение	Укорочение (нормальная динамика)	Значительное укорочение
Эффективность терапии ББ	Высокая (>80%)	Умеренная (около 50%)	Низкая (неизвестна)
Динамика <i>QTc</i> при приеме ААП I класса	Нет	Нет	Укорочение

Установление факторов, провоцирующих ЖТ, особенно необходимо у молодых пациентов, не имеющих структурного заболевания сердца, потому что позволяет предположить наличие генетически детерминированного заболевания. Для ЖТ, обусловленных LQTS 1-го типа, характерна связь синкопальных состояний с физической нагрузкой

или стрессом (Wilde А.М., 1999). Резкий звуковой раздражитель является характерным триггерным фактором развития синкопе у пациентов с LQTS 2-го типа, а риск синкопе, внезапной смерти в покое или во время сна значительно выше у пациентов с LQTS 3-го типа (Schwartz P.J., 1997). При сборе анамнеза больных с синдромом LQTS рекомендуется особое внимание уделять принимаемым пациентом лекарственным препаратам, так как появление ЭКГ-паттерна, характерного для этих заболеваний, может быть спровоцировано приемом некардиологических лекарственных средств (Schwartz P.J., 1993; Crotti L., 2011).

Клиническая диагностика синдрома основана на критериях, впервые предложенных в 1985 г. Р. Schwartz и пересмотренных автором в 1993 и 2011 гг. (табл. 2.7).

**Таблица 2.7.** Диагностические критерии, применяемые для постановки диагноза LQTS, предложенные J.P. Schwarz, в соответствии с изменениями 2011 г.

Критерий	Баллы
Электрокардиографические критерии:	
Q-Tc >480 мс	3
Q-Tc 460–470 мс (у женщин)	2
Q-Tc 450 мс (у мужчин)	1
ЖТ типа «пируэт»	2
Альтернация зубца Т	1
Двугорбый зубец Т как минимум в трех отведениях	1
Брадикардия ниже возрастной нормы	0,5
Клинические критерии:	
обмороки, провоцируемые физической нагрузкой или эмоциональным стрессом	2
потеря сознания в покое	1
врожденная глухота	0,5
Семейный анамнез:	
• случаи регистрации LQTS в семье	1
• случаи внезапной необъяснимой смерти в семье больного в возрасте <30 лет	0,5

Согласно рекомендациям Общества сердечного ритма (Heart Rhythm Society — HRS), Европейской ассоциации сердечного ритма (European Heart Rhythm Association — EHRA) и Азиатско-Тихоокеанского общества сердечного ритма (Asia Pacific Heart Rhythm Society — APHRS), 2013, LQTS диагностируется: а) при наличии >3,5 балла (по шкале Шварца) и отсутствии вторичных причин удлинения интервала Q–T; б) при наличии определенной патогенетической мутации одного из генов, ответственных за развитие синдрома удлиненного интервала Q–T; в) при наличии Q–Tc (по формуле Базетта) >500 мс на повторных ЭКГ и отсутствии вторичных причин удлинения интервала Q–T.

Рабочая группа Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) в 2015 г. предложила диагностировать заболевание при меньших пороговых значениях  $Q-Tc$  ( $\geq 460$  мс), что более целесообразно, особенно у асимптомных пациентов при отсутствии семейного анамнеза данного заболевания (табл. 2.8).

В зависимости от клинического варианта течения LQTS выделяют (Школьникова М.А.):

- 1) синкопе + удлинение интервала  $Q-T$  (38%);
- 2) изолированное удлинение интервала  $Q-T$  без синкопе в анамнезе (40%);
- 3) синкопе при отсутствии удлинения интервала  $Q-T$  (11%);
- 4) скрытая форма — «немое», латентное течение синдрома — синкопе и удлинение интервала  $Q-T$  не регистрируются (11%).

**Таблица 2.8.** Рекомендации ESC (2015) по диагностике LQTS (при отсутствии вторичных причин пролонгации  $Q-T$ )

Рекомендации	Класс	Уровень
LQTS диагностируется: • при $Q-Tc \geq 480$ мс на повторных 12-канальных ЭКГ; • баллы по шкале риска LQTS $>3$	I	C
LQTS диагностируется: • при подтверждении наличия патогенетических мутаций вне зависимости от продолжительности $Q-T$	I	C
Диагноз LQTS может быть рассмотрен: • при наличии $Q-Tc \geq 460$ мс на повторных 12-канальных ЭКГ у пациентов с синкопе неясного генеза при отсутствии вторичных причин удлинения $Q-T$	IIa	C

Несмотря на внушительные успехи, достигнутые в понимании механизмов заболевания, и выделение клинико-электрокардиографических критериев, выявление пациентов, несущих мутацию, все еще представляет определенные трудности. В значительной степени это объясняется клиническим полиморфизмом и возможностью бессимптомного течения (отсутствие синкопе,  $Q-Tc < 440$  мс на ЭКГ покоя). Зачастую анализ электрокардиографических и клинических особенностей заболевания не позволяет достоверно предсказать генетический вариант заболевания. Фенотипы различных типов LQTS могут перекрываться, что диктует необходимость использования молекулярно-генетических методов.

Таким образом, полиморфизм клинических проявлений заболевания делает проблематичным не только его своевременное диагностирование, но и затрудняет оценку степени риска развития ВСС, что яв-

ляется ключевым моментом в определении тактики ведения больного и необходимости имплантации ИКД.

Оценить риск развития ВСС в каждом конкретном случае помогают независимые неблагоприятные фенотипические предикторы. Первые предикторы были выделены в 1993 г. основоположником изучения синдрома итальянским физиологом Петером Шварцем (P. Schwartz) и включали в себя синкопе в анамнезе, женский пол и документированные эпизоды ФЖ/ЖТ.

В дальнейшем были выделены дополнительные факторы риска ВСС:

- политопные и ранние ЖЭС (IV и V градации по Лауну);
- удлинение интервала  $Q-T$  более 440 мс;
- $Q-Tc$  больше 460 мс (Moss A., Schwartz P., 1987);
- альтернация зубца Т (Mitsutake, 1981);
- $Q-Tc$  больше 500 мс (Priori et al., 2003);
- ригидность циркадного ритма;
- синусовая брадикардия (Школьникова М.А., 2001);
- семейный анамнез внезапной смерти;
- АВ-блокада 2:1;
- LQTS3-генотип (Priori et al., 2003).

В 2003 г. Сильвия Приори (S. Priori) предложила новый подход к стратификации риска трех наиболее распространенных типов (мажорных форм) LQTS на основании двух простых клинических характеристик: пола и величины  $Q-Tc$  (табл. 2.9).

**Таблица 2.9.** Стратификация факторов риска внезапной сердечной смерти для пациентов с LQTS1, LQTS2 и LQTS3 (Priori et al., 2003, NEJM)

Риск ВСС	QTc, II отв. ЭКГ в покое	Молекулярно-генетический вариант заболевания	Пол
Высокий	>500 мс	LQTS1 LQTS2 LQTS3	м/ж м/ж м
Средний	> или <500 мс <500 мс	LQTS3 LQTS3 LQTS2	ж м ж
Низкий	<500 мс	LQTS2 LQTS1	м м/ж

Однако, учитывая все возрастающее количество генетически детерминированных форм синдрома, многие вопросы организации и тактики лечения, способного эффективно защитить пациента от развития ВСС, остаются сложными и требуют дальнейшего разрешения. Особые

трудности представляет выявление пациентов с бессимптомным течением заболевания, которые не имеют типичных клиничко-электрокардиографических симптомов и считаются практически здоровыми. Около 1/3 пациентов с LQTS1, более половины с фенотипом LQTS2 и 82% с фенотипом LQTS3 длительное время остаются бессимптомными. Особенно важно то, что у 6% членов семьи пробанда, несущего мутацию в генах *LQTS*, которые не имеют типичных клиничко-электрокардиографических симптомов и считаются практически здоровыми, существует риск ВСС, что требует генотипирования всех членов семьи пробанда для идентификации бессимптомных носителей мутаций в генах *LQTS*. В основе бессимптомного течения и нормальной продолжительности интервала  $Q-T$  на ЭКГ, а также возможности течения заболевания с длительными межприступными периодами лежит неполная пенетрантность мутаций.

Более половины пациентов при отсутствии адекватного лечения умирают до достижения возраста 15 лет. Риск развития ВСС наиболее высок у лиц молодого возраста, особенно у детей, в момент дебюта аритмии. Летальность в случаях нелеченых форм LQTS составляет около 20% в первый год после первого приступа потери сознания и достигает величины более 50% к концу 5-го года. Постоянный прием  $\beta$ -адреноблокаторов является основой лечения LQTS, включая подтвержденных бессимптомных носителей мутации, даже при отсутствии у них на ЭКГ удлинения интервалов  $Q-T/Q-T_c$  (за исключением абсолютных противопоказаний к приему препаратов, например тяжелого течения бронхиальной астмы). Бессимптомное носительство патогенных мутаций сопряжено с умеренным риском сердечных событий, ~10% от рождения и до 40 лет; в таких случаях следует рассмотреть терапию  $\beta$ -адреноблокаторами (Goldenberg I., 2011). Выбор лекарственного препарата, подбор его дозы и определение режима приема осуществляются индивидуально. Известно, что у пациентов, которым адекватно подобрана терапия, риск ВСС снижается до 4% за такой же период времени. В качестве критерия, указывающего на потенциальную эффективность планируемого долгосрочного лечения, предложено уменьшение длительности интервала  $Q-T_c$  на 40 мс и более после перорального приема ААП I класса. Согласно последним исследованиям, некоторые блокаторы натриевых каналов, главным образом мексилетин (Класс IB) и флекаинид<sup>®</sup> (Класс IC), в значительной степени подавляют как натриевый ток быстрой деполяризации, так и поздний реполяризирующий компонент натриевого тока (Moss A.J., 2005; Zareba W.,

2008). Благодаря такому эффекту эти препараты способны укорачивать интервал  $Q-T$  у пациентов с LQTS 3-го типа, причиной которого являются мутации, способствующие усилению позднего натриевого тока (Belardinelli L., 2015). Таким образом, мексилетин и флекаинид<sup>®</sup> могут быть использованы для укорочения интервала  $Q-T$  у пациентов с LQTS3. Вместе с тем другие блокаторы натриевых каналов, например хинидин и дизопирамид (Класс IA), блокируют также и быстрый компонент калиевого тока задержанного выпрямления (одного из токов реполяризации), удлиняя тем самым интервал  $Q-T$ . Поэтому опасно использовать ААП IA класса у пациентов с наследственным LQTS. Таким образом, на текущий момент в качестве дополнительной терапии с целью уменьшения длительности интервала  $Q-T$  у пациентов с LQTS3 и увеличением  $Q-Tc > 500$  мс доказана эффективность только таких блокаторов натриевых каналов, как мексилетин, флекаинид<sup>®</sup> или ранолозин (в РФ зарегистрирован под торговым названием Ранекса<sup>®</sup> Berlin-Chemie/Menarini).

Однако около 20% больных резистентны к терапии максимально допустимыми дозами  $\beta$ -адреноблокаторов. У другой части пациентов прием адекватных доз антиаритмической терапии сопровождается брадиаритмиями вплоть до развития полной поперечной блокады сердца. Высокая смертность больных в условиях недостаточной эффективности фармакотерапии стимулирует поиск других эффективных методов лечения, в том числе и хирургических.

Учитывая брадизависимый характер ЖТ типа пируэт и роль пост-экстрасистолической паузы, возникающей перед развитием феномена каскада, предшествующего фатальной аритмии, предложено использование физиологического режима электрокардиостимуляции, способного предотвратить развитие брадиаритмий. Показано, что имплантация электрокардиостимулятора (ЭКС) предотвращает паузы и SLS-последовательность, сокращает длительность реполяризации и уменьшает дисперсию интервала  $Q-T$ .

Для пациентов, переживших остановку сердца, характерен высокий риск повторной остановки сердца, даже на фоне терапии  $\beta$ -адреноблокаторами (14% в течение 5 лет на фоне терапии), в связи с чем таким пациентам показан ИКД. Имплантация ИКД не избавляет больного с LQTS от необходимости приема  $\beta$ -адреноблокаторов и не должна рассматриваться в качестве альтернативы консервативной медикаментозной терапии в таких случаях.

У симптомных пациентов с LQTS без остановки сердца в анамнезе проводить имплантацию ИКД для профилактики ВСС рекомендуется

только после оценки эффективности  $\beta$ -блокирующей терапии, т.е. в тех случаях, когда симптомы на фоне терапии сохраняются.

К профилактическому применению ИКД следует подходить индивидуально у всех пациентов группы высокого риска, в частности у женщин с генотипом LQT2 и  $Q-Tc > 500$  мс, у пациентов с  $Q-Tc > 500$  мс и признаками электрической нестабильности миокарда (сохраняющаяся на фоне приема  $\beta$ -адреноблокаторов альтернация зубцов T на ЭКГ), а также у пациентов с генетическим профилем высокого риска (носительство двух мутаций, в том числе синдром Джервелла–Лангеландт-Нильсена и синдром Тимоти, обнаружение генетических мутаций, сопряженных с более высоким риском ЖТ/ФЖ и ВСС). Имплантацию ИКД рекомендовано рассмотреть в дополнение к медикаментозной терапии у асимптомных носителей патологической мутации в генах *KCNH2* или *SCN5A* при увеличении  $Q-Tc > 500$  мс.

К выполнению грудной левосторонней симпатической денервации сердца у пациентов с LQTS и симптомными ЖТ/ФЖ прибегают в следующих случаях:

- а) прием  $\beta$ -адреноблокаторов неэффективен, плохо переносится либо имеются противопоказания;
- б) ИКД-терапия противопоказана или имеется отказ пациента;
- в) пациенты с ИКД на фоне приема  $\beta$ -адреноблокаторов продолжают испытывать множественные разряды дефибриллятора (Schwartz P.J., 2004; Schwartz P.J., Spazzolini C., Priori S.G., 2010).

## Синдром Бругада

Высоким риском развития ВСС отличается синдром Бругада — заболевание, ключевым звеном в генезе жизнеугрожающих ЖА которого является выраженная дисперсия характеристик параметров рефрактерности в миокарде желудочков. Синдром Бругада является достаточно молодой нозологией в современной медицине. Впервые охарактеризован в 1992 г. испанскими кардиологами Педро Бругадой и Джозефом Бругадой как клинико-электрокардиографический симптомокомплекс, проявляющийся блокадой правой ножки пучка Гиса, постоянным повышением сегмента ST в правых грудных отведениях и ВСС. Частота синдрома Бругада у взрослых составляет приблизительно 0,05–0,60%, а средний возраст при установлении диагноза — 41 год. Распространенность ниже в Северной и Южной Америке и Европе и выше в Азии, особенно в странах Юго-Восточной Азии, таких как

Таиланд и Филиппины. Примечательно, что признаки органической патологии миокарда при этом заболевании, как и во всей группе каналопатий, отсутствуют (Antzelevitch С., 2005; Wilde А.А., Antzelevitch С., 2002; Brugada Р., Brugada J., 1992).

Один из фундаментальных механизмов возникновения аритмий — возникновение циркулирующей волны электрического импульса, или риентри (*re-entry*). Для возникновения и поддержания волны риентри требуется наличие субстрата — морфологического или электрического. Волна риентри может возникать и циркулировать вокруг анатомического препятствия нормального пути импульса (например, постинфарктного рубца или очагов фиброзно-жирового замещения миокарда) либо в участках миокарда с выраженным электрическим градиентом. Ионные каналы обнаруживают разный уровень экспрессии в различных участках миокарда в норме и при патологии. Таким образом, генетически обусловленная дисфункция ионных каналов приводит к пространственной вариабельности нарушений возбудимости миокарда.

Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу, при этом характерна неполная пенетрантность генетических изменений.

Первое генетическое изменение, которое связали с развитием синдрома Бругада, было обнаружено в гене *SCN5A*. Этот ген был выявлен с помощью подхода «ген-кандидат» после признания синдрома Бругада наследственным заболеванием. Ген *SCN5A* кодирует синтез сердечной  $\alpha$ -субъединицы потенциалзависимого натриевого канала Nav1.5. Также этот канал обеспечивает поздний входящий натриевый ток ( $I_{NaL}$ ), который влияет на реполяризацию и рефрактерность. Электрофизиологический эффект мутаций в гене *SCN5A* при синдроме Бругада противоположен эффектам мутаций, приводящих к развитию LQTS3. Синдром Бругада развивается в результате снижения суммарного натриевого тока  $I_{Nav1.5}$  через ионный канал. Эффект *loss of function* (снижение функции) может развиваться путем ускоренной инактивации канала, по механизму гаплонедостаточности и т.д. Это основополагающее открытие обеспечило критическое понимание механизма синдрома Бругада и выделило снижение плотности  $I_{Na}$  как краеугольный камень патофизиологии, лежащий в основе этого состояния. С момента идентификации гена *SCN5A* в качестве первого генетического виновника было выявлено более 450 патогенных вариантов в 24 генах, ответственных за развитие синдрома Бругада (*ABCC9*, *CACNA1C*, *CACNA2D1*, *CACNB2*, *FGF12*, *GPD1L*, *HCN4*, *HEY2*, *KCND2*,

Таблица 2.10. Гены, ответственные за синдром Бругада

Ионный канал	Ген	Белок	Ионный ток	Функциональный эффект	Авторы
Натриевые каналы	<i>SCN5A</i>	$\alpha$ -Субъединица $Na_v1.5$	$\downarrow I_{Na}$	LOF	Chen et al., 1998
	<i>SCN1B</i>	$\beta$ -Субъединица $Na_v\beta1$	$\downarrow I_{Na}$	LOF	Watanabe et al., 2008
	<i>SCN2B</i>	$\beta$ -Субъединица $Na_v\beta2$	$\downarrow I_{Na}$	LOF	Riuro et al., 2013
	<i>SCN3B</i>	$\beta$ -Субъединица $Na_v\beta3$	$\downarrow I_{Na}$	LOF	Hu et al., 2009
	<i>SCN10A</i>	$\alpha$ -Субъединица $Na_v1.8$	$\downarrow I_{Na}$	LOF	Fukuyama et al., 2015, Behr et al., 2015
	<i>RANGRF</i>	RAN-фактор высвобождения гуанинового нуклеотида	$\downarrow I_{Na}$	LOF	Kattugnarath et al., 2001
	<i>GPD1L</i>	Глицерол-3-фосфат-подобная дегидрогеназа-1	$\downarrow I_{Na}$	LOF	London et al., 2007
	<i>SLMAP</i>	Белок, ассоциированный с сарколеммальной мембраной	$\downarrow I_{Na}$	LOF	Ishikawa et al., 2012
	<i>PKP2</i>	Плакофилин-2	$\downarrow I_{Na}$	Вызывает дефицит натриевого тока	Cerrone et al., 2014
	<i>TRPM4</i>	Катионный канал с транзиторным рецепторным потенциалом, подсемейство M (меластатин-4)	*	LOF/ GOF	Liu et al., 2013
Кальциевые каналы	<i>FGF12</i>	Фактор роста фибробластов-12	$\downarrow I_{Ca-L}$	LOF	
	<i>CACNA1C</i>	$\alpha$ -Субъединица Cav1.2	$\downarrow I_{Ca-L}$	LOF	Antzelevitch et al., 2007
	<i>CACNB2</i>	$\beta$ -Субъединица Cav $\beta2$	$\downarrow I_{Ca-L}$	LOF	Antzelevitch et al., 2007
	<i>CACNA2D1</i>	$\delta$ -Субъединица Cav $\alpha2\delta1$	$\downarrow I_{Ca-L}$	LOF	Burashnikov et al., 2010

Окончание таблицы 2.10

Ионный канал	Ген	Белок	Ионный ток	Функциональный эффект	Авторы
Калиевые каналы	ABCC9	SUR2A (рецептор к сульфонилмочевине-2A)	$\uparrow I_{K-ATP}$	GOF	Hu et al., 2014
	KCNJ2	$\alpha$ -Субъединица $K_v4.2$	$\uparrow I_{to}$	GOF	
	KCNJ3	$\alpha$ -Субъединица $K_v4.3$	$\uparrow I_{to}$	GOF	Giudicessi et al., 2011
	KCNJ3	$\beta$ -Субъединица $K_v7.1$ (MiRP2)	$\uparrow I_{to}$	GOF	Delpon et al., 2008
	KCNJ5	$\beta$ -Субъединица (MiRP4)	$\uparrow I_{to}$	GOF	Ohno et al., 2011
	KCNJ8	$\alpha$ -Субъединица аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ)-зависимого калиевого канала Kir6.1	$\uparrow I_{K-ATP}$	GOF	Medeiros-Domingo et al., 2010
	KCNH2	$\alpha$ -Субъединица $K_v11.1$ (hERG)	$\uparrow I_{kr}$	GOF	Itoh et al., 2009
	SEMA3A	Семафорин 3A	$\uparrow I_{to}$	GOF	Boczek N.J. et al., 2014
	HEY2	Сердечно-сосудистый фактор с доменином спираль-петля-спираль 1 (CHF1)	$\downarrow I_{Na}$	LOF	Bezzina et al., 2013
	HCN4	Управляемый циклическими нуклеотидами гиперполяризационно-активируемый (HCN) канал 4	*	Не изучено	Grotti et al., 2012
Натриевый канал					
Неселективный лигандзависимый катионный канал					

*KCND3*, *KCNE3*, *KCNE5*, *KCNH2*, *KCNJ8*, *PKP2*, *RANGRF*, *SCN10A*, *SCN1B*, *SCN2B*, *SCN3B*, *SCN5A*, *SEMA3A*, *SLMAP* и *TRPM4*). Однако только два из них (*SCN5A* и *CACN1Ae*) встречаются с частотой >5% среди всех потенциально-позитивных генотипов (табл. 2.10).

Большинство генов кодируют сердечные ионные каналы (натриевые, калиевые и кальциевые), участвующие в формировании ПД в миокарде, что позволяет рассматривать синдром Бругада как врожденную ионную каналопатию с аутосомно-доминантным типом наследования (Askerman M.J., 2011). Остальные гены кодируют белки, которые, хотя и не являются компонентами ионных каналов, непосредственно вовлеченных в сердечный ПД, были предложены в качестве участников предрасположенности людей к синдрому Бругада, так как выступают вторичными модуляторами одного из ионных токов, описанных выше.

Приблизительно у 20–25% пациентов с синдромом Бругада диагностируются патогенные мутации в гене *SCN5A*. Однако известные гены, предрасполагающие к синдрому Бругада, могут объяснить только 30–35% клинически диагностированных случаев, что указывает на то, что 65–70% пациентов с синдромом Бругада остаются генетически неразгаданными. Около 10 лет назад были идентифицированы мутации в гене *GPD1L*, кодирующем белок глицерол-3-фосфат-подобную дегидрогеназу-1, который может влиять на транспорт сердечного натриевого канала к клеточной поверхности и регулировать сердечный натриевый ток, но связан только с небольшим числом случаев синдрома Бругада (Shy D., Gillet L., Abriel H. 2013). Важно отметить, что, за исключением *SCN5A* и *GPD1L*, большинство генов были идентифицированы только у отдельных пациентов, у нескольких неродственных пациентов или в небольших семьях с помощью анализа генов-кандидатов и могут быть охарактеризованы скорее как варианты восприимчивости к болезни, а не мутации, вызывающие синдром Бругада. Следовательно, необходимы дальнейшие исследования, прежде чем гены будут вовлечены в патогенез синдрома Бругада и во избежание ложноположительных сообщений о причинно-следственной связи в контексте генетического консультирования. Поэтому современные клинические руководства и текущие рекомендации ESC по лечению ЖА и профилактике ВСС рекомендуют только генетический анализ гена *SCN5A*. После появления секвенирования «нового поколения» (англ. *next-generation sequencing*, NGS) и последующего создания больших популяционных когорт экзоста и генома стало очевидно, что общая распространенность мутаций, связанных с синдромом Бругада, в этих дополнительных генах

намного выше, чем ожидалось для высокопенетрантных моногенных виновников. Примечательно, что в рамках проекта «Grand Opportunity» по секвенированию экзома (англ. *Exome Sequencing Project, ESP*), проведенного Национальным институтом сердца, легких и крови США (англ. *National Heart, Lung, and Blood Institute's, NHLBI*), у каждого из 23 человек был обнаружен генетический вариант, классифицированный как патогенный для синдрома Бругада. Эти данные подчеркивают, что выявленные генетические варианты могут предрасполагать определенных людей к синдрому Бругада; тем не менее дополнительные генетические или экзогенные влияния, вероятно, необходимы для развития фенотипа.

В качестве дополнительной поддержки процесса полигенного заболевания в рамках полногеномного поиска ассоциаций (англ. *genome-wide association studies, GWA study, GWAS*) были выявлены три однонуклеотидных полиморфизма вблизи генов *SCN5A*, *SCN10A* и *HEY2*, которые связаны с повышенным риском развития этого заболевания. Интересно, что отношения шансов для этих вариантов, варьирующие от 1,58 до 2,55, согласуются с представлением о том, что хотя варианты и предрасполагают к синдрому Бругада, но их изолированного влияния недостаточно, чтобы вызвать фенотип заболевания. Вполне вероятно, что развитие фенотипа синдрома Бругада зависит от комбинации общих и редких вариантов, учитывая сложные паттерны наследования, наблюдаемые в клинической картине, и сложный характер открытия генов.

Основной электрофизиологический субстрат, который вызывает аномальную картину ЭКГ и ЖТ/ФЖ у пациентов с синдромом Бругада, локализуется в выводном тракте правого желудочка (ВТПЖ). Однако консенсус в отношении основного электрофизиологического механизма, который вызывает клиническую картину заболевания, пока не достигнут. Дискутируется несколько теорий о том, что электрофизиологический механизм является расстройством деполяризации, расстройством реполяризации или и тем и другим.

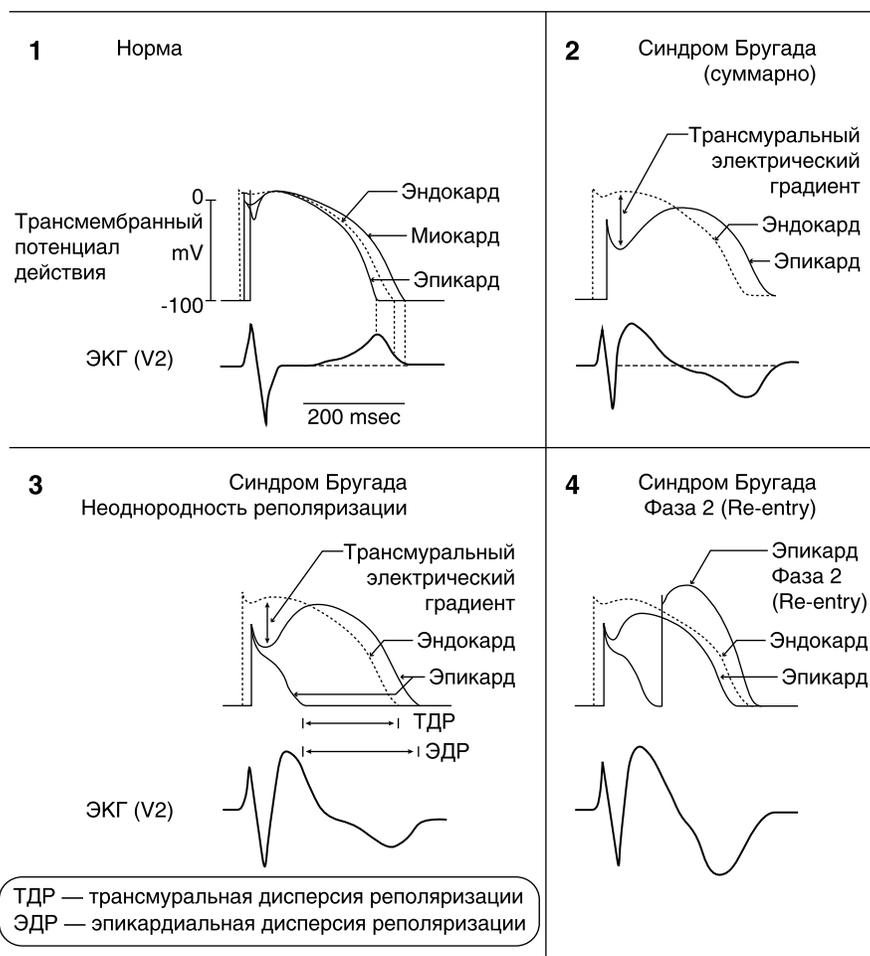
Гипотеза аномальной реполяризации считает, что аритмогенный субстрат развивается вторично по отношению к патологическому снижению суммарного входящего натриевого тока  $I_{Na}$ , увеличению транзитного исходящего тока  $I_{Jo}$  или к обоим. Основная физиологическая роль входящего натриевого тока — быстрая деполяризация мембраны и запуск ПД. Согласно этой гипотезе, при нарушении нормальной работы натриевых каналов нарушаются также процессы реполяризации,

что служит ключевым звеном в генезе ряда аритмий. Натриевые каналы быстро инактивируются, за это время они инициируют плато-фазу ПД и поддерживают ее несколько миллисекунд, в течение которых срабатывают калиевые каналы. Каналы, формирующие калиевый ток  $I_{to}$ , одновременно активируются и противодействуют реполяризации (в норме образуя «западение» на кривой ПД). Таким образом, раннее плато представляет собой результат противоположных деполяризующих и реполяризующих влияний со стороны натриевых токов и тока  $I_{to}$ . Снижение плотности натриевых каналов по отношению к значительной плотности  $I_{to}$  или ускоренная инактивация натриевых каналов может вести к преждевременной реполяризации и слишком короткому ПД в клетках эпикарда преимущественно правого желудочка (ПЖ), тогда как в эндокарде ПЖ реполяризация внутренних слоев мембраны протекает нормально. Так создается трансмуральная дисперсия реполяризации, т.е. субэндокардиальные отделы имеют большую длительность ПД по сравнению с субэпикардиальными отделами ВТПЖ.

Возникший градиент voltaжных значений в разных слоях ВТПЖ в начале реполяризации отражается на ЭКГ в виде подъема сегмента *ST* (Kurita T., Shimizu W., 2002). Характерные изменения в правых грудных отведениях ( $V_1-V_2$ ) отражают более значимое укорочение длительности фазы реполяризации в субэпикардиальном слое миокарда ПЖ по сравнению с левым, что объясняется меньшим вкладом тока  $I_{to}$  в формирование ПД последнего.

Дальнейшее смещение баланса между  $I_{Na}$  и  $I_{to}$  в сторону преобладания выходящих токов может реполяризовать мембрану во время I фазы ПД ниже диапазона напряжений для активации кальциевых каналов L-типа ( $I_{Ca-L}$ ). Когда  $I_{Ca-L}$  не активируется, ПД в эпикарде ПЖ теряет свое плато (купол) в II фазу, в то время как в эндокарде реполяризация протекает обычно. В результате в толще сократительного миокарда желудочков создается электрический градиент, и деполяризованный эндокард может стать источником повторного возбуждения преждевременно реполяризованного эндокарда. Такой механизм формирования аритмогенных очагов был показан при синдроме Бругада (рис. 2.6). С. Antzelevitch и соавт. назвали такой механизм развития аритмий «риентри II фазы».

Другая основная конкурирующая гипотеза утверждает, что фенотип синдрома Бругада развивается вторично по отношению к нарушению деполяризации, связанному с замедлением проводимости в ВТПЖ (Nademanee K., Veerakul G., 2011). Ослабление тока  $I_{Na}$  в структурно



**Рис. 2.6** Схематическое изображение изменений потенциала действия эндокарда правого желудочка, лежащих в основе синдрома Бругада (Antzelevitch С., Brugada P., Borggrefe M. et al., 2005)

поврежденной ткани (фиброз) вызывает медленное прерывистое распространение ПД, обуславливая задержку проводимости и дисперсию скорости проводимости в ВТПЖ в конце деполяризации желудочков. Асинхронная активация может способствовать аритмиям по механизму риентри и создавать градиенты напряжения, приводящие к элева-

ции сегмента *ST* на ЭКГ. Гипотеза деполаризации была подкреплена интригующими находками Nadamanee и соавт., которые с помощью картирования идентифицировали на эпикардимальной поверхности ВТПЖ области низкого напряжения, которые обладали поздними потенциалами и фракционированными аномальными электрограммами (отражающими медленную прерывистую проводимость) у пациентов с синдромом Бругада. Последующие исследования, проведенные при аутопсии целых сердец, а также биопсии, полученных во время абляции с помощью торакотомии, показали, что у больных синдромом Бругада в ВТПЖ имеются повышенное отложение коллагена и фиброз в сочетании со сниженной экспрессией коннексина-43 по сравнению с контрольной группой (Nadamanee K., Raju H., de Noronha S.V., 2015).

Несмотря на очевидную прямую противоположность друг другу, не исключено, что в патогенезе синдрома Бругада участвуют как аномалии деполаризации, так и аномалии реполаризации. Используя технологию неинвазивной ЭКГ-визуализации, которая регистрирует поверхностные ЭКГ-потенциалы с помощью 250 электродов, J. Zhang и соавт. в своем исследовании выявили задержку активации в ВТПЖ наряду с низкоамплитудными и фракционированными электрограммами у пациентов с синдромом Бругада, что согласуется с гипотезой аномальной деполаризации (Zhang J., Sacher F., 2015). Одновременно у пациентов также наблюдалось пролонгированное время восстановления и чрезмерный градиент реполаризации в ВТПЖ.

Таким образом, как нарушения реполаризации, так и нарушения проводимости могут формировать электрофизиологический субстрат в ВТПЖ у пациентов с синдромом Бругада, что приводит к трансмуральной дисперсии реполаризации и задержанной активации и способствует развитию фенотипа заболевания.

Типичным электрокардиографическим проявлением синдрома Бругада считается особая форма конечной части желудочкового комплекса, регистрируемая в правых грудных отведениях ( $V_1-V_2$ ). Всего описаны три возможных типа ЭКГ-изменений, определяющих синдром Бругада (табл. 2.11). Тип 1, описанный в 1992 г., характеризуется значительной элевацией сегмента *ST* с амплитудой J-волны или элевацией сегмента *ST*  $>2$  мм либо 0,2 милливольт на пике, с последующей негативной направленностью *T*-зубца с небольшим изоэлектрическим разделением, что обуславливает «сводчатую» конфигурацию сегмента *ST* (*coved*). Такая форма элевации сегмента *ST* с амплитудой точки

$J \geq 2$  мм считается патогномоничной для заболевания и часто обозначается как Бругада-паттерн 1-го типа (или ЭКГ 1-го типа). Тип 2 также имеет высокое начало элевации  $ST$ , но в этом случае амплитуда  $J$ -волны дает начало постепенному убыванию элевации сегмента  $ST$ , застывающем на уровне  $>1$  мм выше изолинии, в сопровождении положительной или двухфазной  $T$ -волны, что в результате приводит к седловидной конфигурации (*saddleback*). Тип 3 характеризует элевация сегмента  $ST < 1$  мм, которая может быть обеих конфигураций, но чаще отмечают седловидную.

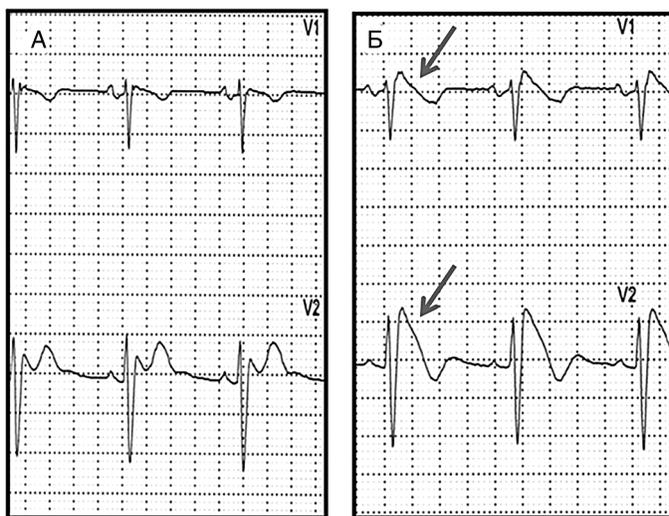
**Таблица 2.11.** Типы электрокардиографических изменений при синдроме Бругада

	Тип 1	Тип 2	Тип 3
Амплитуда волны $J$	$\geq 2$ мм	$\geq 2$ мм	$\geq 2$ мм
$T$ -зубец	Отрицательный	Положительный или двухфазный	Положительный
Конфигурация $ST$	Сводчатая ( <i>coved</i> )	Седловидная ( <i>saddleback</i> )	Седловидная ( <i>saddleback</i> )
Конечная часть $ST$	Постоянно отрицательная	Элевация $\geq 1$ мм	Элевация $< 1$ мм

Согласно текущим рекомендациям, для постановки диагноза необходима регистрация на ЭКГ спонтанного или индуцированного блокаторами натриевых каналов характерных ЭКГ-изменений, включающих в себя полную или неполную блокаду правой ножки пучка Гиса с элевацией сегмента  $ST$  морфологии 1-го типа  $\geq 2$  мм в одном или больше в правых прекардиальных отведениях ( $V_1 - V_2$ ) «сводчатой конфигурации». Таким образом, наличие Бругада-паттерна 1-го типа достаточно для постановки диагноза, в случае ЭКГ 2-го и 3-го типа требуется проведение провоцирующих медикаментозных проб с введением блокаторов натриевых каналов. Проба считается положительной в случае преобразования ЭКГ-изменений в 1-й тип или достижения  $J$ -волной абсолютной амплитуды  $> 2$  мм в  $V_1$  и/или  $V_2$ . Электрофизиологический эффект провоцирующих проб объясняется усугублением генетически детерминированного поражения натриевых каналов при введении антиаритмических препаратов, подавляющих быстрый деполярирующий натриевый ток  $I_{Na}$ , направленный внутрь клетки. Предполагается, что чем менее выражено снижение натриевого тока, особенно у бессимптомных пациентов, требующего большего введения блокаторов натриевых каналов для положительной пробы, тем меньше у пациента готовность к развитию жизнеугрожающих аритмий.

Для верной интерпретации J-волны необходимо правильное расположение электродов на грудной поверхности. Не следует также рассматривать морфологические изменения на ЭКГ для диагностирования синдрома Бругада сразу после проведения дефибрилляции и в течение нескольких часов после клинической смерти.

Изменения сегмента *ST* могут носить динамичный характер, и в этом случае длительное мониторирование ЭКГ по Холтеру позволяет выявить интермиттирующий ЭКГ-паттерн 1-го типа (рис. 2.7). Кроме того, у одного пациента могут последовательно наблюдаться все типы ЭКГ, характерные для синдрома Бругада.



**Рис. 2.7.** Возможности суточного электрокардиографического мониторирования по Холтеру в диагностике синдрома Бругада. Выявление интермиттирующего электрокардиографического паттерна 1-го типа у 56-летнего мужчины (Б), отсутствующего на электрокардиограмме покоя (А) (Crotti L.J., 2012)

Непосредственной причиной ВСС и синкопе больных с синдромом Бругада является быстрая ЖТ (преимущественно полиморфная, крайне редко — мономорфная), характеризующаяся высоким риском трансформации в ФЖ. ЖТ может провоцироваться внезапным усилением парасимпатической стимуляции, поэтому чаще развивается в покое, во время ночного сна, при входе в воду (Priori S.G., 2013; Postema P.G., 2009). Может также провоцироваться лихорадочными состояниями и рядом лекар-

ственных препаратов (перечень представлен на сайте <http://brugadadrugs.org>). Развитие полиморфной ЖТ в фазе «быстрого сна», занимающего всю вторую половину ночи, делает более вероятной ее выявление с помощью суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру, а не при стандартной записи ЭКГ. Одним из клинических проявлений, сопровождающих ЖА, могут быть эпизоды хриплого (агонального) дыхания во сне. Симптомы заболевания проявляются обычно у взрослых, чаще у лиц мужского пола, а средний возраст ВСС составляет  $41 \pm 15$  лет (Shimizu W., 2007).

Помимо классического фенотипа, включающего в себя типичные клиничко-электрокардиографические проявления, выделяют скрытое течение, характеризующееся типичными изменениями на ЭКГ у асимптоматичных пациентов, которые либо имеются постоянно, либо индуцируются во время проведения фармакологических проб. Фенотип также зависит от возраста; следовательно, взрослые проявляют больше аномалий, чем подростки, вероятно, также в результате гормональных различий. В целом риск развития жизнеугрожающих аритмий наиболее высок у лиц мужского пола, особенно в возрасте 30–40 лет, в момент дебюта аритмии. Причины таких связанных с полом различий долго оставались неизвестными, пока не было показано, что у мужчин наличествует более выраженный ток  $I_{to}$ , лежащий в основе их предрасположенности к развитию клинического фенотипа синдрома Бругада. В педиатрической популяции, несмотря на скудную информацию, опубликованную в настоящее время, заболеваемость очень низкая и не имеет гендерных различий, возможно, из-за низкого уровня тестостерона, обнаруженного у детей обоих полов.

Принято считать, что надлежащее применение ИКД у пациентов высокого риска с прерванной ВСС и гемодинамически значимыми аритмиями является жизненно важным. В 2013 г. экспертное соглашение HRS/ЕНРА/APHRS (Priori S.G., Wilde A.A., 2013) предложило показания к ИКД в зависимости от имеющихся клинических факторов риска (спонтанный Бругада-паттерн 1-го типа на ЭКГ, остановка сердца, документированная ФЖ или личная история обморока). Кроме того, в этом консенсусном заявлении впервые прозвучала рекомендация о возможности рассмотрения катетерной субстратной абляции у пациентов с синдромом Бругада с электрическим штормом в анамнезе или повторными срабатываниями ИКД с нанесением мотивированных шоков (класс Ib).

Для купирования и предупреждения непрерывно рецидивирующих ЖА, приводящих к частому срабатыванию ИКД («электрическому

шторму»), рекомендовано применение хинидина или изопротеренола<sup>6)</sup> (Maury P., 2005). В настоящее время медикаментозное лечение при синдроме Бругада может быть использовано только в качестве дополнительной меры. Лекарственные препараты, подавляющие калиевый ток  $I_{K0}$  или активирующие токи  $I_{Na}$  и  $I_{Ca}$ , потенциально могут быть эффективны у больных с синдромом Бругада.

Рабочая группа ESC в 2015 г. также предложила показания к ИКД у пациентов с синдромом Бругада: остановка сердца или документированная спонтанная устойчивая ЖТ (класс I, уровень C), спонтанный Бругада-паттерн 1-го типа на ЭКГ и эпизоды синкопе (класс IIa, уровень C), положительные результаты программированной стимуляции желудочков (класс IIb, уровень C). Эти рекомендации основаны на нескольких исследованиях, которые продемонстрировали более высокий риск аритмических событий у пациентов с синдромом Бругада со спонтанным типом ЭКГ 1-го типа и вероятным аритмическим обмороком (последний сильно зависит от качества истории синкопе) по сравнению с теми, у кого нет этих двух факторов (Priori S.G., Napolitano C., 2002; Probst V., 2010; Priori S.G., Gasparini M., 2012; Eckardt L., 2005). Однако вопрос о том, являются ли какие-либо клинические факторы лучшими предикторами или способствуют более точной стратификации риска, прежде чем разовьется любое аритмическое событие, все еще остается предметом дискуссий. Действительно, недавнее исследование SABRUS (Survey on Arrhythmic Events in BRUGADA Syndrome), в котором специально сравнивались профили пациентов с летальными аритмическими событиями, обнаружило, что только 75% пациентов с синдромом Бругада, у которых первое аритмическое событие регистрировалось после получения профилактической имплантации ИКД, соответствовало показаниям класса II для имплантации ИКД, установленные экспертным соглашением HRS/EHRA/APHRS в 2013 г., тогда как остальные 25% пациентов им не соответствовали (Milman A., 2018). Кроме того, в группе пациентов с первичной профилактикой ВСС отмечалась более высокая частота семейного анамнеза ВСС и носительства мутаций *SCN5A* по сравнению с группой пациентов, у кого была остановка сердца до имплантации ИКД. В связи с этим стратификация риска при синдроме Бругада остается клинической проблемой, потому что частота событий низкая, а первым проявлением заболевания часто бывает остановка сердца. В отличие от пациентов с синдромом удлиненного интервала  $Q-T$ , которые часто имеют предупреждающие симптомы в виде рецидивирующего синкопе, прежде чем у них разовьется

остановка сердца, у пациентов с синдромом Бругада аритмии часто приводят к летальному исходу, когда они впервые возникают. Вместе с тем абсолютный риск развития спонтанной ФЖ среди бессимптомных пациентов ниже, чем предполагалось ранее, а риск долгосрочных осложнений, связанных с имплантацией ИКД, общепринятой терапии, является значительным. Все это свидетельствует о том, что все еще необходимы дальнейшие усилия для улучшения стратификации риска пациентов с синдромом Бругада.

В 2015 г. ESC, вслед за HRS/ЕHRA/APHRS, повторили рекомендации о выполнении эпикардиальной абляции в области ВТПЖ и свободной стенки ПЖ пациентам с электрическим штормом и мотивированными срабатываниями ИКД (класс IIb, уровень C). Рекомендации АНА/ACC/HRS 2017 г. повысили класс этой рекомендации до I, с уровнем доказательности В. Такое доверие к процедуре связано с ее эффективностью, продемонстрированной у пациентов с синдромом Бругада, у которых имеются тяжелые аритмические проявления, частые мотивированные шоки ИКД и одновременно непереносимость медикаментозной терапии. Продemonстрировано, что наилучшие результаты достигнуты у тех пациентов, у которых эпикардиальная абляция проводится на фоне инфузии флекаинида<sup>®</sup>, что дает возможность обнаружить скрытые удлиненные и фрагментированные потенциалы. После проведения эпикардиальной абляции ни у одного из наблюдаемых пациентов не отмечено фенотипических проявлений синдрома Бругада, а также не индуцировалась ЖТ/ФЖ. Эти ошеломительные результаты были подтверждены в нескольких последующих испытаниях (Brugada J., Brugada S., 2015; Nademanee K., 2011; Zhang P., 2016; Al-Khatib S.M., 2017).

## Синдром короткого интервала Q-T

Синдром короткого интервала Q-T (*short QT syndrome, SQTS*) — наследственное аритмогенное заболевание, ассоциированное с высокой частотой развития ФЖ, синкопе и ВСС, сопровождающееся специфическим ЭКГ-паттерном в виде укорочения интервала Q-T  $\leq 340$  мс и высоких (заостренных) симметричных зубцов T в правых прекардиальных отведениях. Как самостоятельное заболевание с высоким риском ВСС был описан I. Gussak и соавт. в 2002 г. на примере семьи с пароксизмальной ФП и постоянным укорочением интервала Q-T. Частота встречаемости — 1:3000 населения.

*SQTS* является генетически гетерогенным заболеванием, наследуемым по аутосомно-доминантному типу (табл. 2.12). В настоящее время известно о 6 генах, его детерминирующих.

**Таблица 2.12.** Молекулярно-генетические варианты синдрома короткого интервала *Q–T*

Вариант <i>SQTS</i>	Ген	Белковый продукт	Ионный ток	Авторы
<i>SQTS1</i>	<i>KCNH2</i>	$\alpha$ -Субъединица калиевого канала	$I_{Kr} \uparrow$	Brugada et al., 2004; Gussak, Brugada et al., 2005
<i>SQTS2</i>	<i>KCNQ1</i>	$\alpha$ -Субъединица калиевого канала	$I_{Kr} \uparrow$	Belloq et al., 2004
<i>SQTS3</i>	<i>KCNJ2</i>	$\alpha$ -Субъединица калиевого канала	$I_{K1} \uparrow$	Priori et al., 2005
<i>SQTS4</i>	<i>CACNA1C</i>	$\alpha 1$ -Субъединица кальциевого канала L-типа	$I_{Ca-L} \downarrow$	Antzelevitch et al., 2007
<i>SQTS5</i>	<i>CACNB2b</i>	$\beta 2$ -Субъединица кальциевого канала L-типа	$I_{Ca-L} \downarrow$	Antzelevitch et al., 2007
<i>SQTS6</i>	<i>CACNA2D1</i>	Ca(v) $\alpha(2)\delta$ -1	$I_{Ca-L} \downarrow$	Templin et al., 2011

Как видно из табл. 2.11, причиной заболевания служат нарушения в тех же генах, которые ответственны за частые формы *LQTS*. Однако функциональные эффекты мутаций, приводящих к *SQTS*, диаметрально противоположны. Измененные калиевые каналы при *SQTS* генотипов 1–3 характеризуются увеличением калиевых токов, а значит, реализуются по механизму *gain-of-function* (избыточная функция калиевых каналов). Это приводит к увеличению скорости реполяризации. Синдром короткого интервала *Q–T* генотипов 4–6 детерминируется мутациями в генах кальциевых каналов (*CACNA1C*, *CACNB2b* и *CACNA2D1*), связанных также с синдромом Бругада. Мутации в больших  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединицах, образующих кальциевый канал L-типа ( $I_{Ca-L}$ ), обуславливают потерю функции последнего с уменьшением притока кальция во время фазы плато ПД, что ведет к менее значимому укорочению интервала *Q–T* (<360 мс), чем при *SQTS* генотипов 1–3. Они реализуются по механизму *loss-of-function* (потеря функции кальциевых каналов L-типа), что ведет не только к укорочению *Q–T*, но и к изменению *QRS* сложной морфологии наподобие синдрома Бругада.

Таким образом, при избыточной функции любого из 3 калиевых каналов или гипофункции кальциевых каналов сердечный ПД сокра-

щается и укорачивается длительность фазы реполяризации ПД, что на ЭКГ отражается в виде уменьшения продолжительности интервала  $Q-T$  (Brugada R., Hong K., 2012).

Прибегая к комплексному или целевому генетическому тестированию, следует учитывать, что, несмотря на идентификацию шести генов, связанных с возникновением *SQTS*, диагностическая польза генетического скрининга все еще невелика (около ~20%).

Так же как и при *LQTS*, нарушение нормальной продолжительности процессов реполяризации в миокарде желудочков ведет к значимой негомогенности электрических процессов, что является субстратом для развития жизнеугрожающих ЖА и, следовательно, причиной синкопальных состояний и ВСС у больных этим заболеванием. Аритмии при *SQTS* развиваются в результате резкого укорочения эффективных рефрактерных периодов миокарда предсердий и желудочков, что предрасполагает к возникновению аритмий по механизму *re-entry*.

В связи с высокой частотой жизнеугрожающих ЖТ наиболее распространенным симптомом заболевания является остановка сердца, также характерны жалобы на сердцебиение или обмороки, развивающиеся на фоне часто сопутствующих предсердных аритмий или ФП. Диагностические критерии для постановки диагноза *SQTS* были разработаны Gollob, Redpath и Roberts в 2011 г. (табл. 2.13).

**Таблица 2.13.** Диагностические критерии короткого интервала  $Q-T$

Критерии	Баллы
Электрокардиографические критерии	
$Q-T_c$ , мс <370.	1
$Q-T_c$ , мс <350.	2
$Q-T_c$ , мс <330.	3
Интервал точка J–T пик <120 мс	1
Клинические критерии	
ВСС в анамнезе.	2
Документированная ЖТ/ФЖ.	2
Необъяснимый обморок.	1
Фибрилляция предсердий	1
Семейный анамнез	
Высокая вероятность <i>SQTS</i> среди кровных родственников.	2
Случай необъяснимой ВСС среди кровных родственников.	1
Синдром внезапной детской смертности в семье	1
Генотип	
Позитивный.	2
Мутация неизвестного значения в ответственных генах	1

Ранее большее внимание уделяли лишь увеличению продолжительности интервала  $Q-T$ , тогда как о прогностическом значении его укорочения и нижних допустимых границах было известно немного. Нормальной продолжительностью интервала  $Q-T_c$  считаются значения от 340 до 440 мс. Значения  $Q-T_c = 320-340$  мс являются пограничными и нередко представляют трудности для интерпретации. Укорочение интервала  $Q-T$  наблюдается также в физиологических условиях при росте ЧСС. Однако у больных с первичным укорочением  $Q-T$  часто наблюдают парадоксальное поведение интервала  $Q-T$  при ускорении ритма. При росте ЧСС продолжительность интервала  $Q-T$  увеличивается и даже может достигать нормальных величин.

При программируемой электрической стимуляции у пациентов с *SQTS* наблюдается выраженное укорочение эффективного рефрактерного периода предсердий и желудочков. В 80–90% случаев при проведении ЭФИ у больных индуцируются ЖТ, фибрилляция (трепетание) желудочков. Другой частой находкой у больных *SQTS* являются предсердные тахикардии, которые отмечаются у 70% больных. Показано, что пароксизмальные и/или постоянные формы ФП могут манифестировать с 3–4-го десятилетия жизни, а также выявляться в подростковом возрасте и быть первым симптомом заболевания.

Высокий риск развития жизнеугрожающих ЖА делает актуальным вопрос о хирургическом и профилактическом антиаритмическом лечении заболевания. Проводились исследования эффективности различных групп ААП. К настоящему времени получены данные о том, что применение хинидина (класс IA) достоверно увеличивает длительность  $Q-T_c$  и, вероятно, уменьшает частоту аритмических событий. Предполагается, что удлинение интервала  $Q-T$  происходит благодаря средству хинидина к *IKr*-компоненту калиевого канала в открытом состоянии и его способности блокировать *IKs*-компонент калиевого канала (Rudic B., 2014). Хинидин также оказывается полезным в предотвращении немотивированных разрядов (в связи с гиперчувствительностью высокоамплитудных зубцов *T*) у пациентов с *SQTS* и имплантированными ИКД (Schimpf R., 2003). Согласно рекомендациям HRS/ENRA/APHRs 2013 г., использование хинидина или соталола обосновано у асимптомных пациентов с диагностированным *SQTS*, имеющих положительный семейный анамнез ВСС (класс рекомендаций Ib). Кроме того, данные препараты используются у пациентов с ЖТ, у которых диагностирован *SQTS* и есть показания к ИКД-терапии, но данная процедура противопоказана или имеется отказ пациентов.

Терапия ИКД является терапией выбора для пациентов с SQTs, направленной на первичную или вторичную профилактику ВСС. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по лечению ЖА и профилактике ВСС (2015), применение ИКД обосновано у симптоматических пациентов с установленным диагнозом SQTs, которые выжили после остановки сердца или имеют документированные эпизоды спонтанной устойчивой ЖТ. Всем больным SQTs, перенесшим остановку сердца, показана вторичная профилактика ВСС, так как частота повторных эпизодов остановки сердца у них составляет 10% в год. Оптимальной стратегии предотвращения остановки сердца при SQTs не существует, учитывая отсутствие независимых предикторов ВСС, — даже обмороки в этом случае не являются независимым фактором риска.

Имеются данные о высокой частоте гиперчувствительности ИКД и неоправданной шоковой терапии при SQTs. Причиной немотивированных разрядов является увеличенная амплитуда  $T$ -зубца, постоянно сопутствующая укороченному интервалу  $Q-T$  и, соответственно, гиперчувствительность зубцов  $T$ . Несмотря на существующие методы защиты от детекции  $T$ -волны, пара быстро следующих друг за другом высокоамплитудных  $R$  и  $T$  зачастую провоцирует срабатывание устройства. В ряде случаев требуется перепрограммирование ИКД с индивидуальной адаптацией параметров чувствительности — двойная чувствительность  $R$ - и  $T$ -зубцов должна быть меньше и наименьшая чувствительность в ранней фазе алгоритма чувствительности после распознавания зубца  $R$ , чтобы избежать подобных эпизодов.

## Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия

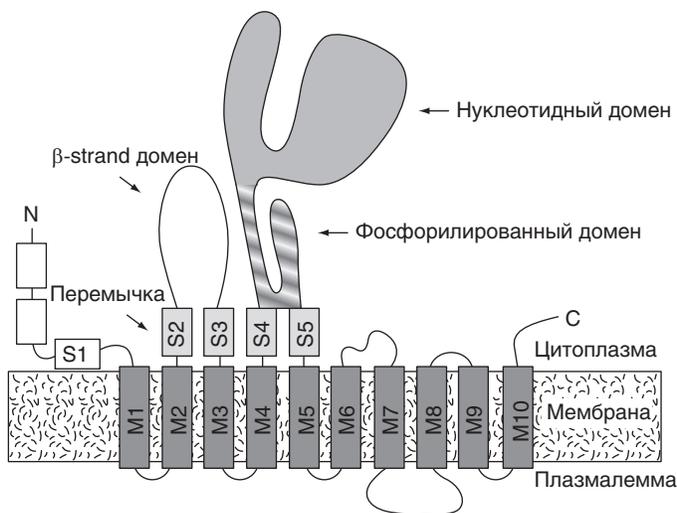
**Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия (CPVT)** — наследственное нарушение сердечного ритма, самое трудное для диагностики в данной группе заболеваний в связи с полным отсутствием каких-либо изменений на ЭКГ в покое. Единственным клиническим проявлением бывает развитие ЖТ не менее двух морфологий комплекса  $QRS$  в залпе или типичной двунаправленной ЖТ (комплекс имеет форму блокады правой ножки пучка Гиса с меняющейся слева направо осью  $QRS$ ), вызываемой физической нагрузкой или стрессом, нередко протекающей с потерей сознания. Характеризуется злокачественным течением с ранним началом и высоким риском ВСС при ма-

нифестации заболевания. Первые симптомы могут появиться в возрасте от 2 до 36 лет (в среднем 8 лет). При отсутствии адекватного лечения прогноз крайне неблагоприятный (Priori S.G., 2000). Истинная распространенность заболевания в общей популяции неизвестна, так как вне приступа на ЭКГ отсутствуют какие-либо специфические изменения. Предположительно она может быть равна 0,1:1000 (Priori S.G., 2013).

Первое описание полиморфной желудочковой экстрасистолии с потерями сознания, развивающимися на высоте физической нагрузки, было сделано K.J. Berg в 1960 г. Термин «катехоламинергическая» ввел Ph. Coumel в 2002 г., после того как в его же клинике A. Leenhardt и соавт. в 1995 г. представили результаты 7-летнего наблюдения за стресс-индуцированной двунаправленной ЖТ у пациентов без структурных изменений миокарда и сохранной контрактильной способностью (Leenhardt A., 1995). N. Sumitomo и соавт. в 2003 г. описали 29 пациентов, в нашей стране Л.М. Макаров и соавт. в 2003–2004 гг. первыми описали наблюдение за 20 детьми с CPVT.

Заболевание связывают с мутациями генов, контролирующих обмен кальция. Мутации в гене рианодинового рецептора 2-го типа (*RyR2*), расположенного на хромосоме 1q42–43, детерминируют развитие доминантной формы заболевания и составляют около 60% всех случаев CPVT. Рианодиновый рецептор является ключевым внутриклеточным кальциевым каналом, располагающимся на мембране саркоплазматического ретикулума и регулирующим высвобождение кальция, в результате чего возникает сокращение сердечной мышцы (рис. 2.8). S. Priori и соавт. в 2002 г. верифицировали миссенс-мутации в гене *RyR2* в половине семейных случаев CPVT. Было показано, что случаи выявления мутаций в гене *RyR2* чаще наблюдались у мальчиков, при этом манифестация синкопальных состояний возникала преимущественно в детском возрасте. Напротив, CPVT без подтвержденной мутации гена *RyR2*, чаще наблюдалась у женщин, заболевание манифестировало во взрослом возрасте. Ранее начало CPVT, ассоциированное с геном *RyR2* связывают в первую очередь с незрелостью рецепторов рианодина, а также с более высокой, чем у взрослых, физической активностью.

В 2001 г. H. Lahat и соавт. определили, что аутосомно-рецессивная форма заболевания связана с геном кальсеквестрина (*CASQ2*), локализованным на хромосоме 1p23–21, который кодирует сердечную изоформу кальсеквестрина. Мутации в гене *CASQ2* описаны в небольшом количестве семей, обуславливая от 2 до 5% случаев CPVT. Белок каль-

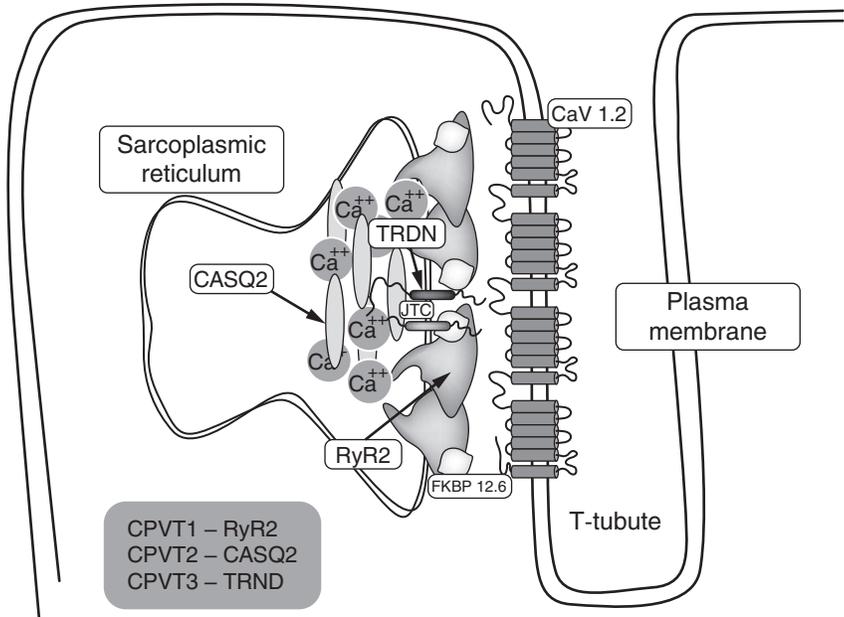


**Рис. 2.8.** Схема рианодинового рецептора: сердечная изоформа (*hRyR2*) (Priori S.G., Napolitano C. и соавт.)

секвестрин является главным регуляторным белком, отвечающим за накопление кальция внутри саркоплазматического ретикулума. Триадин, кодируемый геном *TRDN*, расположенным на хромосоме 6q22–6q23, является трансмембранным белком саркоплазматического ретикулума и взаимодействует с рианодиновыми рецепторами, с которыми он физически и функционально связан в регулировании внутриклеточного потока кальция. Рианодиновый рецептор, кальсеквестрин и триадин идут от мембраны саркоплазматического ретикулума по направлению к Т-трубочкам, образуя макромолекулярный комплекс по высвобождению кальция, который заполняет пространство между саркоплазматическим ретикулумом и Т-трубочками (рис. 2.9). Кальсеквестрин концентрирует  $\text{Ca}^{2+}$  около кальциевых каналов, увеличивая тем самым скорость его освобождения.

Развитие CPVT также связывают с мутациями в генах *ANK2*, *CALM1* и *KCNJ2* (табл. 2.14). Не всегда удается с точностью установить тип наследования этого заболевания в семье. Пенетрантность заболевания в среднем составляет 70–80%, как правило, у мальчиков риск синкопальных состояний выше.

Одним из пусковых факторов в развитии аритмии являются увеличение обратного захвата кальция саркоплазматическим ретикулумом



**Рис. 2.9.** Ассоциация в саркоплазматическом ретикулуме возле кальциевых каналов рианодинового рецептора (*RyR2*), кальсеквестрина (*CASQ2*) и триадина (*TRDN*), которые отвечают за освобождение кальция из депо в ответ на активацию потенциалчувствительного кальциевого канала *CaV1.2* (Priori S.G., Napolitano C., 2015)

**Таблица 2.14.** Молекулярно-генетические варианты катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии

Ген	Белковый продукт	Тип наследования	Частота встречаемости
hRyR2	Рианодиновый рецептор, сердечная изоформа	Аутосомно-доминантный	60%
CASQ2	Кальсеквестрин	Аутосомно-рецессивный	1–5%
TRDN	Триадин	Аутосомно-рецессивный	Редко
KCNJ2	$\alpha$ -Субъединица калиевого канала внутреннего выпрямления ( <i>Kir 2.1</i> )	Аутосомно-доминантный	Редко
CALM1	Калмодиум-1	Аутосомно-доминантный	Неизвестна
ANK2	Анкирин-2	Аутосомно-доминантный	Неизвестна

и переполнение его кальцием. Подпороговые колебания мембранного потенциала, которые в норме могут присутствовать, но никогда себя не проявляют, в случае, когда саркоплазматический ретикулум переполнен кальцием, возрастают по амплитуде, достигая порога возбуждения. Вследствие мутаций в гене *hRyR2* и *CASQ2* возможно чрезмерное высвобождение ионов кальция из саркоплазматического ретикулума в цитозоль в ответ на триггерные ионы кальция в момент «кальций-индуцируемого выброса». Реализация электрофизиологического механизма аритмии происходит путем поздней постдеполяризации, вызывая триггерную активность и ЖТ вследствие перегрузки кардиомиоцита ионами кальция.

Катехоламинергическая полиморфная ЖТ является причиной не менее 15% ВСС молодых людей, для которых патоморфологическое исследование не позволяет удовлетворительно объяснить причины летального исхода, что делает особенно актуальной пресимптоматическую диагностику и профилактическое лечение. Однако клиническое и инструментальное обследование больных не выявляет никаких изменений. Как сказано выше, в отличие от остальных каналопатий, CPVT не имеет характерных изменений на ЭКГ покоя.

Более чем в половине случаев первым симптомом заболевания являются синкопальные состояния, вызванные физической нагрузкой. У больных с мутациями в гене *RyR2* наиболее частым фактором, провоцирующим развитие ЖТ, является плавание. У детей обмороки провоцируются испугом, страхом. Отмечена тесная взаимосвязь возраста первого возникновения синкопе с тяжестью CPVT. Чем раньше возникали синкопальные состояния, тем хуже прогноз. Чаще всего обмороки рассматриваются как проявление эпилепсии или вазовагальные, что задерживает начало лечения.

Важную роль в диагностике заболевания играет длительное мониторирование ЭКГ с помощью переносных устройств и имплантируемых петлевых регистраторов, позволяющее зарегистрировать пароксизм ЖТ на фоне благополучия в момент действия триггерного фактора. Вначале регистрируются одиночные преждевременные желудочковые комплексы, впоследствии переходящие в тригеминию, бигеминию, короткие или более длинные залпы двунаправленной тахикардии, переходящие в залпы быстрой, нерегулярной полиморфной ЖТ. В зависимости от интенсивности адренергического возбуждения указанные электрокардиографические характеристики исчезают в обратном порядке. Поздние потенциалы желудочков, характерные для ЖТ, развивающихся по механизму *re-entry*, редко выявляются у больных CPVT.

Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру обладает довольно низкой чувствительностью в отношении CPVT и позволяет зарегистрировать залпы ЖТ на фоне повышенной физической нагрузки не более чем у 9–20% больных. Однако при анализе особенностей суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру можно отметить увеличение циркадного индекса более 1,5. Как правило, увеличение циркадного индекса отмечают у больных с повышением чувствительности ритма сердца к симпатическим влияниям. Интересно отметить, что возраст клинической манифестации (25–35 лет) совпадает с возрастной инволюцией симпатических нервных волокон в миокарде, начинающейся в этот период, а десимпатизация ведет к повышению чувствительности к катехоламинам, что может являться пусковым фактором жизнеугрожающих аритмий.

ЖТ у больных CPVT можно индуцировать инфузией катехоламинов, программируемая электрическая стимуляция, как правило, не дает положительного результата, что связано с преимущественно триггерным механизмом. А.Е. Vuxton и соавт. (1984) выявили, что у 11 из 23 больных с идиопатической ЖТ (48%) развивалась спонтанная аритмия после введения изопротеренола<sup>69</sup>. Особенности регуляции ритма сердца у больных CPVT (брадикардия, высокая вариабельность ритма сердца и повышение циркадного индекса) полностью согласуются с результатами исследований, в которых у больных CPVT не выявлено исходное повышение уровня катехоламинов в плазме и моче, однако в реакции на физическую нагрузку может быть резкий подъем уровня катехоламинов (эпинефрина).

Молекулярно-генетические методы исследования позволяют выявить носителей мутаций среди кровных родственников больных, которые составляют группу высокого риска по ВСС. S.G. Priori и соавт. подчеркивают, что если в детском возрасте заболевание не распознано и не назначено лечение, то к 20 годам жизни оно становится летальным.

Первой линией лечения у пациентов с документированной спонтанной или стресс-индуцированной ЖТ, у которых установлен клинический диагноз CPVT, является постоянный прием β-адреноблокаторов без внутренней симпатомиметической активности. Для предупреждения рецидивов аритмии обычно требуются большие дозы препаратов, подбор которых должен осуществляться индивидуально. Наиболее часто из β-адреноблокаторов для лечения CPVT назначают надолол, несмотря на отсутствие сравнительных данных по различным типам β-адреноблокаторов (Priori S.G., 2002). Для оценки эффективности

проводимого лечения целесообразны повторные провокационные пробы с дозированной физической нагрузкой. На эффективность проводимого лечения указывает невозможность повторной индукции пароксизмов ЖТ и других проявлений желудочковой эктопической активности высоких градаций (парной желудочковой экстрасистолии, желудочковой бигеминии и «пробежек» ЖТ).

В случае если больной пережил остановку сердца до назначения  $\beta$ -адреноблокаторов, учитывая злокачественное течение заболевания, ему рекомендованы имплантация ИКД и продолжение приема  $\beta$ -адреноблокаторов. Если такое лечение не позволяет достичь полного контроля аритмии, следует рассмотреть терапию флекаинидом<sup>®</sup>. По последним данным, флекаинид<sup>®</sup> значительно уменьшает желудочковую эктопическую активность у больных CPVT и может рассматриваться в качестве первого дополнения к терапии  $\beta$ -адреноблокаторами, если не удастся достичь эффективного контроля аритмии.

Для лечения/острой профилактики электрического шторма или повторных срабатываний ИКД также применяется верапамил. Для CPVT характерен очень короткий интервал сцепления первой желудочковой экстрасистолии (<300 мс), запускающей тахикардию. В большинстве случаев двунаправленная ЖТ с коротким интервалом сцепления трансформируется в ФЖ. Эффективное подавление аритмии у таких больных достигается только при внутривенном введении верапамила, но такое лечение не снижает риск ВСС. В связи с этим после успешного купирования пароксизма ЖТ/ФЖ верапамилем всем пациентам без ИКД рекомендована его установка дополнительно к приему  $\beta$ -адреноблокаторов в сочетании или без флекаинида<sup>®</sup>.

Следует отметить, что нанесение разрядов ИКД может быть болезненным, что способствует повышению симпатического тонуса и провоцирует повторные эпизоды аритмии, что в конечном итоге ведет к возникновению порочного круга с непрерывно-рецидивирующими ЖТ, вплоть до смертельного исхода, поэтому целесообразно программирование более длительных временных интервалов между наносимыми устройством разрядами.

Выполнение грудной левосторонней симпатической денервации сердца рекомендуется в случае рецидивирующих синкопальных состояний или полиморфной/двунаправленной ЖТ/нескольких мотивированных срабатываний ИКД с нанесением разрядов на фоне изолированного приема  $\beta$ -адреноблокаторов или в сочетании с флекаинидом<sup>®</sup>, а также при наличии непереносимости или противопо-

казаний к их приему. Симпатическая денервация левых отделов сердца оказывает определенный эффект при CPVT у пациентов, которые не переносят  $\beta$ -адреноблокаторы, однако необходимы дополнительные данные и более длительное наблюдение для количественной оценки этого эффекта.

## Синдром ранней реполяризации

Синдром ранней реполяризации — редкое заболевание, но это не уменьшает его опасности. Относительно недавно стало отдельной патологией, которая пристально изучается и детально исследуется.

Электрокардиографическая картина ранней реполяризации желудочков характеризуется наличием J-волны  $\geq 1$  мм в точке соединения (англ. *junction point*, *J-point*) нисходящего колена зубца R с изолинией и псевдокоронарной элевацией сегмента ST в двух или более смежных нижних и/или боковых отведениях. Длительное время наличие ранней реполяризации считали обычной электрокардиографической находкой и относили к доброкачественным явлениям.

Первыми на связь между ранней реполяризацией и идиопатической ФЖ обратили внимание Y. Aizawa и соавт. в 1993 г. Затем в 2000 г. I. Gussak и С. Antzelevitch в экспериментальных исследованиях установили, что этот ЭКГ-феномен является маркером повышенной трансмуральной гетерогенности реполяризации желудочков, которая может увеличить уязвимость к ФЖ. В 2008 г. исследование М. Haissaguerre и соавт. показало, что паттерн ранней реполяризации достоверно чаще встречается у пациентов с идиопатической ФЖ (31 против 5% в контрольной группе,  $p < 0,001$ ) и регистрируется в основном в нижних и боковых отведениях. При этом J-волны большей амплитуды (2 мм) ассоциировались с более высоким аритмическим риском по сравнению с низкоамплитудными (1,2 мм). В дальнейшем исследования типа «случай—контроль» достоверно связали присутствие паттерна ранней реполяризации в нижних и/или боковых отведениях ЭКГ со значительным риском идиопатической ФЖ и ВСС.

В недавних эпидемиологических исследованиях изучалась связь между ранней реполяризацией и долгосрочным сердечно-сосудистым риском в общей популяции. В 2016 г. Cheng Yun-Jiu и соавт. провели метаанализ, в котором приняли участие 334 524 человека из 16 исследований. Метаанализ выявил повышенный риск развития остановки сердца [отношение шансов (*odds ratio* — ОР) 2,18; 95% доверитель-

ный интервал (ДИ) 1,29–3,68], сердечной смерти (ОР 1,48; 95% ДИ 1,06–2,07) и смерти от любой причины (ОР 1,21; 95% ДИ 1,02–1,42) у пациентов с ранней реполяризацией по сравнению с лицами без этого ЭКГ-феномена.

В крупном проспективном популяционном тематическом исследовании MONICA/KORA, состоящем из лиц центрального европейского происхождения, определяли распространенность ранней реполяризации и ее связь со смертью от сердечно-сосудистых проблем (сердечная смертность) и от любой причины (смертность от всех причин). Проект MONICA (англ. *Monitoring of Cardiovascular Diseases and Conditions* — Мониторинг тенденций и детерминант сердечно-сосудистых заболеваний) изучал сердечно-сосудистые заболевания у 10 млн человек в 21 стране; KORA (англ. *Cooperative Health Research in the Region of Augsburg* — Совместные исследования здоровья в регионе Аугсбург) обозначает исследование, проведенное в Аугсбургском регионе Германии. Исследователи отобрали и проанализировали ЭКГ 1945 участников MONICA/KORA в возрасте 35–74 лет из исходной популяции, насчитывающей около 6000 человек, с использованием схемы исследования «случай–когорта». Средний период наблюдения составил 18,9 года. Распространенность ранней реполяризации в исследовании MONICA/KORA составила 13,1% и была связана с сердечной и общей смертностью, наиболее выраженной среди лиц молодого возраста и мужского пола ( $p=0,005$ ). Стратифицированный по возрасту анализ показал отношение рисков (HRs) для сердечной смертности 1,96 (95% ДИ 1,05–3,68,  $p=0,035$ ) среди обоих полов и 2,65 (95% ДИ 1,21–5,83,  $p=0,015$ ) среди мужчин в возрасте 35–54 лет. Локализация ранней реполяризации в нижних отведениях дополнительно увеличивала обусловленную ею сердечную смертность до HRs от 3,15 (95% ДИ 1,58–6,28,  $p=0,001$ ) для обоих полов и до 4,27 (95% ДИ 1,90–9,61,  $p < 0,001$ ) для мужчин между 35 и 54 годами. Таким образом, исследование MONICA/KORA показало, что распространенность ранней реполяризации среди людей среднего возраста высока (и несколько выше, чем сообщалось ранее). Паттерн ранней реполяризации был связан примерно с 2–4-кратным повышением риска сердечной смертности у лиц в возрасте от 35 до 54 лет. Наличие паттерна в нижних отведениях было связано с повышенным риском сердечной смерти среди обоих полов более чем в 3 раза, а среди мужчин — более чем в 4 раза в этой возрастной группе.

Традиционно паттерн ранней реполяризации рассматривали только как идиопатический ЭКГ-феномен без каких-либо клинических про-

явлений. В настоящее время в связи с получением новых научных данных эта позиция пересмотрена. Консенсусное заключение экспертов HRS/ЕНRА/АPHRS по лечению первичных аритмий в 2013 г. определило синдром ранней реполяризации как наследственный первичный аритмический синдром и предложило клинико-электрокардиографические критерии постановки диагноза.

Пациенты с паттерном ранней реполяризации на ЭКГ, которые были реанимированы после документированного эпизода ФЖ и/или полиморфной ЖТ, — это пациенты с диагнозом «синдром ранней реполяризации». Точно так же у жертв ВСС с отрицательными результатами аутопсии, которые на прижизненных ЭКГ демонстрировали картину ранней реполяризации, также диагностируется «синдром ранней реполяризации», когда наличие других диагнозов было исключено. Таким образом, необходимо понимать различия терминов «синдром ранней реполяризации» и «ЭКГ-феномен ранней реполяризации». Во всех случаях «синдрома» диагноз подразумевает клинические проявления. ЭКГ-паттерн ранней реполяризации может быть диагностирован у здоровых асимптоматичных лиц при наличии элевации J-волны  $\geq 1$  мм в двух или более смежных нижних и/или боковых отведениях ЭКГ, при этом другие изменения на ЭКГ должны отсутствовать.

Согласно данным метаанализа, абсолютный риск аритмической смерти у пациентов с клинически диагностированным синдромом ранней реполяризации составляет 70:100 000 (Wu и др., 2013). Аритмические события чаще развиваются у пациентов старше 55 лет. Распространенность ЭКГ-феномена ранней реполяризации варьирует от 3 до 24% общей популяции, в зависимости от возраста, пола и высоты J-точки (0,05 мВ — 0,1 мВ), являющихся основными детерминантами, т.е. распространенность зависит от исследуемой популяции и методов, используемых для интерпретации ЭКГ (Jones R.L., 2015). Среди пациентов с идиопатической ФЖ встречается в 15–70% случаев. Мужской пол тесно связан с ЭКГ-картиной ранней реполяризации (>70% пациентов — мужчины). Паттерн ранней реполяризации чаще встречается у молодых физически активных людей, спортсменов и афроамериканцев (Quattrini F.M., 2014).

Семейные формы синдрома, как сообщается, соответствуют аутосомно-доминантному типу наследования с неполной пенетрантностью. Два независимых популяционных исследования также предложили некоторую степень наследования паттернов ранней реполяризации в общей популяции (Noseworthy P.A., 2011; Reinhard W., 2011).

Синдром ранней реполяризации чаще встречается у родственников пациентов с необъяснимой аритмической внезапной смертью, что предполагает возможные проаритмические наследственные мутации. Сейчас генетическая основа синдрома ранней реполяризации продолжает активно исследоваться. По большей части данную патологию вызывают генетические мутации, которые ускоряют эпикардиальную реполяризацию (уменьшение входящих токов натрия и кальция и увеличение выходящего тока калия). Это объясняет, как блокаторы натриевых каналов могут увеличить или выявить элевацию сегмента *ST* в скрытых J-волнах и как хинидин, который ингибирует ток *I<sub>to</sub>*, уменьшает амплитуду J-волны и сегмента *ST*.

Вначале в экспериментальных работах были получены данные, что активация АТФ-чувствительного калиевого тока вызывает картину ранней реполяризации у собак. В дальнейшем у пациентов с синдромом ранней реполяризации были обнаружены мутации в генах *KCNJ8* и *ABCC9* (ответственны за АТФ-чувствительные калиевые каналы), гене *KCNE5* и редкий полиморфизм гена *DPP10* (оба влияют на транзиторный исходящий ток *I<sub>to</sub>*), генах *CACNA1C*, *CACNB2*, *CACNA2D1* (ответственны за сердечные кальциевые каналы L-типа) и в генах натриевых каналов *SCN5A* и *SCN10A* (табл. 2.15). Мутации гена *KCNJ8*, реализующиеся по биофизическому фенотипу усиления функции (англ. *gain of function mutations*) приводят к увеличению выходящего калиевого тока, связанного с синдромом ранней реполяризации и идиопатической ФЖ, в то время как мутации генов, ответственных за сердечные кальциевые

**Таблица 2.15.** Молекулярно-генетические варианты синдрома ранней реполяризации

Ген	Белок	Ионный ток	Лocus
<i>KCNJ8</i>	K <sub>v</sub> 6.1	↑ I <sub>КАТР</sub>	12p11.23
<i>KCND3</i>	K <sub>v</sub> 4.3	↑ I <sub>to1</sub>	1p13.2
<i>ABCC9</i>	SUR2	↑ I <sub>КАТР</sub>	12p12.1
<i>KCNE5</i>	MiRP4	↑ I <sub>to</sub>	Xq22.3
<i>DPP10</i>	DPL2	↑ I <sub>to</sub> (полиморфизм E5D)	2q14.1
<i>CACNA1C</i>	Ca <sub>v</sub> 1.2 α <sub>1c</sub>	↓ I <sub>Ca,L</sub>	12p13.33
<i>CACNB2B</i>	Ca <sub>v</sub> 1.2β <sub>2b</sub>	↓ I <sub>Ca,L</sub>	10p12.33–p12.31
<i>CACNA2D1</i>	Ca <sub>v</sub> 1.2 α2δ1	↓ I <sub>Ca,L</sub>	7q21.11
<i>SCN5A</i>	Na <sub>v</sub> 1.5α	↓ I <sub>Na</sub>	3p21
<i>SCN10A</i>	Na <sub>v</sub> 1.8	↓ I <sub>Na</sub>	3p22.2

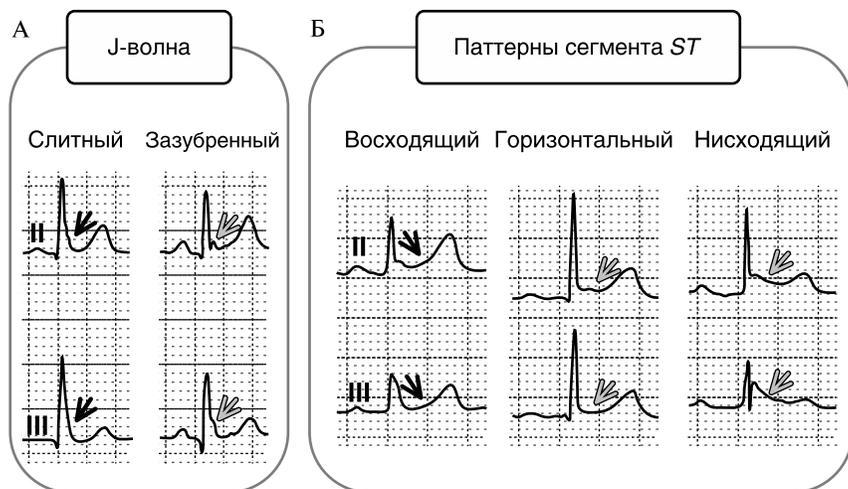
каналы L-типа и натриевые каналы, связанные с ранней реполяризацией, вызывают потерю функции каналов (англ. *loss of function mutations*).

Лица с ранней реполяризацией имеют некоторую степень градиентов напряжения из-за дисбаланса деполяризующих и реполяризующих токов, что проявляется на ЭКГ в виде подъема J-точки или сегмента ST. Этот дисбаланс токов является неоднородным, вызывает дисперсию реполяризации, которая может быть региональной или трансмуральной, и приводит к локальному трансмуральному повторному входу в фазу 2 ПД и тесно связанным преждевременным желудочковым комплексам, что обуславливает полиморфную ЖТ и/или ФЖ, особенно при наличии дополнительных проаритмических факторов или триггеров. Опасные для жизни ЖА часто являются первым и неожиданным проявлением синдрома ранней реполяризации.

Различают несколько видов ЭКГ-паттернов ранней реполяризации: либо нечеткий, слитный (*slur*), когда часть J-волны скрыта внутри нисходящей части комплекса QRS, либо зубчатый (*notched*) подъем, последний имеет большую амплитуду и продолжительность J-точки над изоэлектрической линией (рис. 2.10). Необходимо указать, что величина подъема J-точки имеет прогностическое значение. Хорошо выраженный (высокоамплитудный) подъем J-точки  $\geq 0,2$  мВ относительно редко встречается в общей популяции, но связан с повышенным риском развития ФЖ (Tikkanen J.T., 2009). Также горизонтальная или нисходящая элевация сегмента ST после подъема J-точки связана с худшим исходом в общей популяции. Это наблюдение очень помогло отличить пациентов с идиопатической ФЖ от контрольной группы и является ключевым помощником в принятии клинических решений.

Большинство популяционных исследований также показали, что лица с ЭКГ-паттерном ранней реполяризации в нижних отведениях (II, III, aVF) подвержены более высокому риску смертности от всех причин, сердечной смертности и, особенно, неожиданной внезапной смерти (Rosso R., 2011, Naruta D., 2011).

На этой стадии нашего понимания синдрома ранней реполяризации существует необычная дилемма, при которой паттерн ЭКГ широко распространен, наследование не является явно моногенным в большинстве случаев, а генетический субстрат не является четко определенным. Особенности высокого риска, включая степень семейного анамнеза ВСС, аритмический обморок, а также амплитуду и морфологию паттерна ранней реполяризации, могут привести к рассмотрению профилактической терапии ИКД.



**Рис. 2.10.** Различная манифестация ранней реполяризации желудочков: А — J-волна может быть хорошо выраженной поздней положительной волной в виде зазубрины (*notched*), следующей за комплексом *QRS* (указана красными стрелками), или проявляться неотчетливо, слитно (*slur*), в виде смазанного пятна (указана синими стрелками). Зубчатый подъем J-точки над изоэлектрической линией связан с повышенным аритмическим риском; Б — подъем сегмента *ST* может быть восходящим/наклонным (указан синей стрелкой), горизонтальным или нисходящим, два последних (указаны красными стрелками) ассоциированы с высоким риском внезапной сердечной смерти (Antzelevitch С. *Heart Rhythm*, 2016)

Клинические последствия наблюдения картины ранней реполяризации на ЭКГ у бессимптомного субъекта до конца не установлены. Присутствие паттерна ранней реполяризации на ЭКГ связано с трехкратным риском развития ФЖ, но общий риск все еще незначителен, учитывая редкость ФЖ среди населения в целом (Rosso R., 2011; Wu S.H. et al., 2013).

Поэтому наличие ЭКГ-паттерна ранней реполяризации у лиц, не имеющих других признаков сердечно-сосудистых заболеваний, в настоящее время рассматривается как повод для наблюдения, так как согласно текущим рекомендациям терапия ИКД не рекомендуется бессимптомным пациентам с изолированным ЭКГ-паттерном ранней реполяризации.

Электрический шторм является относительно распространенным явлением после имплантации ИКД у пациентов с синдромом ранней реполяризации. Таким образом, I класс рекомендаций для постанов-

ки ИКД пациентам с диагнозом «синдром ранней реполяризации», которые пережили остановку сердца, оправдан. Кроме того, текущие рекомендации рассматривают имплантацию ИКД у симптоматических членов семьи пациентов с синдромом ранней реполяризации при наличии подъема сегмента  $ST > 1$  мм в двух или более нижних либо боковых отведениях (класс показаний Ib).

Серии случаев доказывают эффективность применения изопротеренола<sup>®</sup> для острого купирования рецидивирующей ФЖ и хинидина для долгосрочного подавления аритмогенной активности (Nam G.V., 2008; Haissaguerre M., 2009).

Применение изопротеренола<sup>®</sup> обычно начинают с дозы 1,0 мкг/мин с целью уменьшения частоты сердечных сокращений на 20% или абсолютной частоты сердечных сокращений  $> 90$  в минуту, титруемой до гемодинамического ответа и подавления рецидивирующей ЖА.

В конце хотелось бы отметить определенную схожесть двух каналопатий — синдрома Бругада и синдрома ранней реполяризации, как электрокардиографическую, так и фенотипическую. Это преимущественная распространенность среди лиц мужского пола, молодой или средний возраст пациентов, спонтанный характер ЖТ/ФЖ, а также общность ответа на антиаритмические препараты — улучшение реполяризации при введении изопротеренола<sup>®</sup>, снижение элевации сегмента  $ST$  и предотвращение ФЖ при введении хинидина. Оба синдрома характеризуются наличием J-волны, только при синдроме Бругада J-волна присутствует в правых грудных отведениях ( $V_1 - V_2$ ), а при синдроме ранней реполяризации J-волна чаще наблюдается в нижних и/или боковых отведениях (в правых грудных отведениях только в 9% случаев). Кроме того, эти синдромы имеют общих генетических виновников, обуславливающих различную плотность  $I_{to}$  в эпикарде. Сказанное выше позволило С. Antzelevitch и G.X. Yan в 2010 г. объединить два этих первичных аритмических синдрома в «синдром J-волны».

Клинические проявления первичных каналопатий отличаются вариабельностью: от головокружения и кратковременной потери сознания до клинической смерти с последующими реанимационными мероприятиями, что зависит от степени нарушения гемодинамики, вызванной пароксизмом ЖТ или ФЖ. Данный показатель подчинен длительности цикла ЖТ, его стабильности, устойчивости или продолжительности пароксизма. Иногда пароксизмы могут не ощущаться, прекращаться спонтанно или носить кратковременный характер. У части пациентов отмечается бессинкопальная форма заболевания.

Однако имеется опасная тенденция к повторению аритмических эпизодов в будущем, которые могут привести к развитию ВСС. У больных с подозрением на первичные аритмогенные заболевания тщательный сбор семейного анамнеза, нацеленный на выявление случаев внезапных и необъяснимых смертей кровных родственников молодого возраста (до 40 лет), является обязательным. При этом важно обратить внимание на наличие в семье родственников, страдающих ЖА, уже имеющих имплантируемые кардиоустройства.

У больных с первичными аритмическими синдромами следует проводить дифференциальную диагностику между синкопальными состояниями аритмогенного и иного генеза, например синкопе с судорожным компонентом и большим эпилептическим припадком. Причины синкопе не диагностируются в 38–47% случаев. Нередко синкопе являются первым и единственным симптомом жизнеугрожающих ЖА и при отсутствии своевременной диагностики повышают риск ВСС. Поэтому дифференциальная диагностика обмороков чрезвычайно важна и требует активного взаимодействия кардиологов, неврологов, специалистов по функциональной диагностике и проведения многоплановых исследований.

На данный момент установлено, что мутации в генах, кодирующих белки, образующие трансмембранные ион-селективные каналы, ответственны за развитие клинических проявлений моногенных аритмогенных заболеваний без структурных изменений миокарда. Практически все известное разнообразие клинических форм первичных нарушений сердечного ритма может быть объяснено с единых позиций. В основе большинства наследственных аритмий лежат мутации в генах ионных каналов, приводящие к нарушению генерации или распространения электрических импульсов. При этом разные мутации в одном и том же гене могут иметь разные функциональные эффекты, что приводит к различным клиническим проявлениям и появлению аллельных серий заболеваний. Один и тот же клинический эффект может быть и результатом мутаций в разных генах.

Генетические исследования в области аритмологии значительно расширили представления о механизмах аритмогенеза, взаимодействиях мембранных белков, избирательности и проницаемости ионных каналов. Исследования, направленные на изучение генетических основ редких аритмических синдромов, привели к идентификации многих генов, ответственных за нарушения сердечного ритма, которые раньше относили к идиопатическим. Параллельно накапливалось большое количество данных о частых одиночных полиморфизмах в дезоксирибо-

нуклеиновой кислоте (ДНК), часть из которых способна модулировать экспрессию генов или функциональные свойства транслируемых с них белков, а значит, влиять на возникновение и течение болезни. В настоящее время не вызывает сомнения, что вариабельность различных участков генома, а не только генов, ответственных за семейные формы заболеваний, их взаимные влияния детерминируют клинический полиморфизм моногенных нарушений сердечного ритма и риск развития ВСС.

Картирование и идентификация генов, ответственных за заболевания, выявление в них мутаций, приводящих к нарушениям формирования и распространения импульса, предоставили новые данные для фундаментальной и клинической электрофизиологии, понимания природы электрофизиологических нарушений, привели к расширению диагностических возможностей, разработке новых подходов к терапии. Изучение тонких механизмов развития нарушений сердечного ритма, их генетических основ помогает ответить на вопросы о том, как возникает аритмия, что поддерживает ее существование и как выбрать наиболее эффективные и безопасные методы профилактики ВСС.

## **2.4. ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ ТАХИАРИТМИИ И ВНЕЗАПНАЯ СМЕРТЬ ПРИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ АРИТМОГЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ С ВЫСОКИМ РИСКОМ ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ И СТРУКТУРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ СЕРДЦА (ПЕРВИЧНЫЕ КАРДИОМИОПАТИИ)**

Существует целый ряд наследственных структурных заболеваний сердца, проявляющихся тяжелыми ЖА и случаями ВСС, наличие которых может быть ведущим клиническим симптомом заболевания, определяющим прогноз жизни пациента. Наиболее распространенными из них являются аритмогенная кардиомиопатия/дисплазия сердца, наследственные формы гипертрофической и дилатационной кардиомиопатии, а также некомпактный миокард левого желудочка.

### **Аритмогенная кардиомиопатия/дисплазия сердца**

Одним из наиболее частых наследственных заболеваний, проявляющихся структурными изменениями миокарда и нарушениями сердечного ритма, является аритмогенная дисплазия (кардиомиопатия)

ПЖ. Аритмогенная дисплазия ПЖ (АДПЖ) или аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия (АПЖК) — генетически детерминированное заболевание сердца, характеризующееся фиброзно-жировым замещением миокарда, преимущественно ПЖ, которое может быть как минимальным, выявляемым только при гистологическом исследовании, так и выраженным, с разной степенью вовлеченности в процесс межжелудочковой перегородки и миокарда ЛЖ. В половине случаев заболевание носит семейный характер и является частой причиной ВСС.

Распространенность АДПЖ, по разным данным и в разных популяциях, оценивается от 1:1000 до 1:10 000 человек, при этом следует отметить неоднородность географического распределения (Van der Zwaag, 2012; Lahtinen А.М.). Наиболее распространено в популяции северо-восточной Италии. Заболевание несколько чаще встречается у мужчин, чем у женщин (соотношение 2,7:1). Популяционные исследования, оценивающие частоту встречаемости генных мутаций, детерминирующих АДПЖ, проводились в ряде стран Запада, ЮАР и Китае. В Российской Федерации до настоящего времени подобных исследований не проводилось, сведения о частоте заболевания и распространенности мутаций отсутствуют.

Чаще всего АДПЖ наследуется по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью. У носителей мутаций возможен вариант бессимптомного течения заболевания, при котором первым и, к несчастью, единственным клиническим проявлением может быть ВСС. В настоящее время развитие АДПЖ ассоциируют с мутациями в 14 генах: *PKP2*, *DSP*, *DSC2*, *DSG2*, *FLNC*, *JUP*, *PLN*, *TMEM43*, *LMNA*, *DES*, *CTNNA3*, *RYR2*, *TGFB3*, *TTN*. К основным генам, связанных с развитием АДПЖ в 70% случаев и/или указанных в клинических рекомендациях, относят *DSC2*, *DSG2*, *DSP*, *FLNC*, *JUP*, *PKP2*, *PLN*, *TMEM43*. Наиболее частой причиной АДПЖ являются мутации в гене десмосом плакофиллине-2 (*PKP2*), ответственном за 41,6% всех патогенных вариантов. Далее по частоте выявленных мутаций также следуют гены десмосомальных белков: десмоплакина (*DSP*) — 21,2%, десмоглеина-2 (*DSG2*) — 12,2%, десмоколлина-2 (*DSC2*) — 9,7% и плакоглобина (*JUP*) — 3,6% [*Gene Tests. ARVC tests*. <http://www.genetests.org/> (дата обращения 15.07.2019)]. Это позволяет объединить генетически гетерогенные формы АДПЖ в группу десмосомных заболеваний. Нарушения десмосомальных контактов снижает устойчивость кардиомиоцитов к механическим воздействиям (сокраща-

щение и растяжение) и потенцирует гибель клеток. Тестирование трех наиболее распространенных генов *PKP2*, *DSP* и *DSG2* позволяет выявлять генетическую причину заболевания приблизительно в 60% случаев заболевания. Мутации в генах десмосом обнаруживаются также у 5% больных ДКМП (Elliott P., 2010).

У меньшего количества пациентов выявляют мутации в не-десмосомных генах (*TGFB3*, *TMEM43*, *LMNA*, *DES*, *CTNNA3*, *PLN*, *TTN*) (Quarta G., 2011). Например, ген *TMEM43* кодирует высококонсервативный трансмембранный белок 43 (Transmembrane protein 43), также называемый LUMA, который участвует в регуляции транскрипции других генов и организации пространственной структуры клеточного ядра (Franke W.W., 2014). Несмотря на то что в гене *TMEM43* на данный момент найдено целых 80 различных мутаций как патогенных, описаны только три замены — две миссенс-мутации p.Pro111Leu (с.332C>T) и p.Ser358Leu (с.1073C>T) и одна мутация сплайсинга (с.705+7G>A). Наибольшее количество клинических отчетов зарегистрировано по поводу выявления мутации p.Ser358Leu, связанной с важным участком белка LUMA — третьим трансмембранным доменом. Мутантный ген *TMEM43* обладает высокой пенетрантностью, фенотипически проявляется быстро прогрессирующей сердечной недостаточностью и увеличивает риск развития ВСС у носителей патогенетических мутаций мужского пола в 6,8 раза по сравнению с женским (Haywood A.F., 2013; Merner N.D., 2008). Описаны также аутосомно-рецессивные типы наследования АДПЖ, для которых характерно сочетание кардиомиопатии с пальмарно-плантарной кератодермией и изменениями волос, которые обусловлены гомозиготными мутациями в гене *DSP*, кодирующем белок десмоплакин (синдром Карвахаль), и гене *JUP*, кодирующем белок плакоглобин (синдром Наксоса). Гомозиготные мутации приводят к синтезу укороченного белка с нарушением его функций, что вызывает развитие болезни и ее фенотип.

Клинически заболевание проявляется нарушениями ритма сердца — желудочковыми экстрасистолиями и ЖТ, развитие которых протекает с высоким риском ВСС, особенно у лиц молодого возраста, а также прогрессирующей сердечной недостаточностью. Известно, что АДПЖ является одной из ведущих причин ВСС в возрасте до 30 лет (Dewilde W., 2008; Marcus F.I., 2010). Желудочковые аритмии развиваются, как правило, по механизму риентри с циркуляцией волны возбуждения вокруг анатомического препятствия — очага фиброзно-жирового замещения.

Рекомендации ESC (2015) по профилактике ВСС предлагают показание к ИКД у больных с установленным диагнозом АДПЖ в зависимости от имеющихся клинических факторов риска. Для пациентов, переживших эпизод ВСС или имеющих в анамнезе гемодинамически значимые ЖТ и обмороки, характерен самый высокий риск ВСС (до 10% в год), в связи с чем им рекомендована имплантация ИКД (класс I, уровень B).

Другими факторами риска ВСС или повторных мотивированных срабатываний ИКД являются документированная устойчивая ЖТ, необъяснимые обмороки, частые эпизоды неустойчивых пробежек ЖТ, семейный анамнез ВСС в молодом возрасте у одного члена семьи и более или наличие у членов семьи эпизодов синкопе неясной этиологии (в случаях когда ЖТ или ФЖ не были исключены как причина синкопе), тяжелое поражение ПЖ, выраженное удлинение *QRS*, наличие позднего гадолиниевого усиления на магнитно-резонансной томографии (МРТ) (в том числе с вовлечением в патологический процесс ЛЖ), дисфункция ЛЖ и индукция ЖТ во время электрофизиологического исследования (класс IIa, уровень C). При невозможности или нецелесообразности имплантации ИКД для лечения устойчивой ЖТ или ФЖ (основные факторы риска) могут быть эффективны амиодарон или соталол (класс IIa, уровень C). Более чем у 15% носителей мутаций генов десмосомных белков отмечают сложную или дигенную гетерозиготность, которая может быть фактором риска больших аритмических событий и ВСС. Учитывая разнородность исследований по АДПЖ, сложно говорить о каких-либо определенных рекомендациях по применению ИКД для первичной профилактики в этой группе пациентов. По общему заключению на основании имеющихся данных имплантация ИКД показана пациентам с необъяснимыми обмороками.

У пациентов с АДПЖ и ЖТ, рефрактерной к медикаментозной терапии, возможно проведение катетерной РЧА с целью уменьшения симптомов и снижения числа разрядов ИКД соответственно. Необходимо отметить, что катетерная абляция не обеспечивает надежной профилактики ВСС и применяется только для уменьшения частоты эпизодов ЖТ, но не позволяет улучшить общий прогноз у таких пациентов. В ряде случаев у больных АДПЖ оказывается эффективной РЧА эпикардиальным доступом, что может быть связано с большей глубиной наносимых воздействий и большей толщиной формирующегося рубца, а также с тем, что у больных АДПЖ циклы *re-entry* чаще локализованы в субэпикардиальных слоях миокарда.

## Гипертрофическая кардиомиопатия

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) является хорошо известным первичным заболеванием миокарда и имеет распространенность в общей популяции 1:500, или 0,2% (по результатам эхокардиографических обследований взрослого населения). В настоящее время отмечают рост числа зарегистрированных случаев заболевания, вероятно, связанный с совершенствованием диагностической техники, методик исследования, а также с увеличением количества больных ГКМП.

ГКМП характеризуется комплексом специфических морфофункциональных изменений (дизорганизация миоцитов и фиброзом) и гипертрофией миокарда (>15 мм) преимущественно ЛЖ и в редких случаях также ПЖ. Гипертрофия часто носит асимметричный характер за счет утолщения межжелудочковой перегородки с развитием обструкции выходного тракта ЛЖ. Диагноз ГКМП основан на демонстрации гипертрофии ЛЖ с помощью методов визуализации сердца (чаще всего эхокардиографии, хотя МРТ и КТ сердца еще более показательны) при отсутствии других заболеваний или состояний, способных привести к такому же увеличению толщины стенки ЛЖ (артериальная гипертензия, клапанные пороки сердца, хроническая почечная недостаточность, болезни накопления гликогена, болезнь Фабри, атаксия Фридрейха, амилоидоз). Ясно, что некоторые из этих состояний могут иметь экстракардиальные проявления, которые должны помочь врачу поставить правильный диагноз. Гипертрофия может быть очевидна в любом возрасте; однако у большинства пациентов гипертрофия выявляется после наступления юности, а у некоторых она может отсутствовать до четвертого или пятого десятилетия жизни.

Заболевание характеризуется прогрессирующим течением с высоким риском развития тяжелых жизнеугрожающих аритмий и ВСС. ЖТ — один из самых ранних симптомов ГКМП. Пробежки неустойчивой ЖТ встречаются у 1/4 взрослых больных, они нередко асимптоматичны, но прогностически неблагоприятны. Источником жизнеугрожающих состояний могут быть не только ЖА, но и ФП, особенно при наличии добавочных проводящих путей. Примечательно, что ГКМП является наиболее частой причиной ВСС в подростковом и молодом возрасте (до 30 лет), особенно у спортсменов, зачастую у пациентов с минимальной выраженностью собственно гипертрофических процессов.

ГКМП является генетически гетерогенным заболеванием, которое наследуется по аутосомно-доминантному типу с переменной экспрес-

сивностью и возрастной пенетрантностью. Благодаря достижениям современной генетики в 1990 г. впервые была выявлена патогенная миссенс-мутация (Arg403Gln) в гене тяжелой цепи бета-миозина (*MYH7*). Некоторое время этот ген (*MYH7*) считался единственной причиной развития заболевания. Последующие интенсивные исследования на протяжении более двух десятилетий показали огромную и ошеломляющую неоднородность генетического субстрата ГКМП. К настоящему моменту наши представления о генетической природе заболевания расширились от 7 мутаций в одном гене (*MYH7*) до 19 или более причинных генов с более чем 1500 мутациями.

Гены, вызывающие эту форму кардиомиопатии, экспрессируются преимущественно или исключительно в миокарде. Они кодируют основные сократительные белки миокарда (белки толстых и тонких миофиламентов саркомера) или прилегающих Z-дисков (табл. 2.16). Белки внутрисаркомерного цитоскелета (титин, альфа-актин, миозин-связывающий С-белок и др.) удерживают миофиламенты и их саркомерные единицы и регулируют перемещения миофиламентов во время каждого сократительного цикла. В настоящее время структура и функция отдельных белков кардиомиоцитов, участвующих в процессах сокращения и расслабления, достаточно хорошо изучены. Это относится прежде всего к миозину, содержащему две тяжелые и четыре легкие цепи. Тяжелые цепи существуют в двух изоформах — альфа ( $\alpha$ ) и бета ( $\beta$ ). Гены тяжелых цепей локализуются в хромосоме 14. Тропонин Т — регуляторный белок, который связывает сердечные тропонины I и С с тропомиозином и играет роль в регуляции чувствительности к кальцию миофибриллярной АТФазы. При систолической дисфункции изменения экспрессии легких цепей миозина и тропонина Т коррелируют с миофибриллярной АТФазной активностью и скоростью укорочения миоцитов. АТФазная активность миозина регулируется легкими цепями, которые существуют в предсердной и желудочковой формах. Функциональные исследования миокарда показывают уменьшение сократительной способности саркомеров при ГКМП. Поэтому существует предположение, что гипертрофические явления в миокарде носят компенсаторный характер. Однако первичный механизм формирования интерстициального и замещающего фиброза, а также дезорганизации структуры миокарда пока не ясен.

У пациентов с положительными результатами генотипирования примерно в 70% случаев находят мутации (доказанной или неопределенной патогенности) в двух наиболее распространенных генах — тяжелой цепи  $\beta$ -миозина (*MYH7*) и миозин-связывающем С-белке

**Таблица 2.16.** Гены, ответственные за развитие гипертрофической кардиомиопатии

<b>Сильнейшее доказательство патогенности</b>	
<i>Толстый филамент</i>	
1. Тяжелая цепь $\beta$ -миозина	MYH7
2. Регуляторная легкая цепь миозина	MYL2
3. Основная легкая цепь миозина	MYL3
<i>Тонкий филамент</i>	
4. Сердечный тропонин Т	TNNT2
5. Сердечный тропонин I	TNNI3
6. Сердечный тропонин С	TNNC1
7. $\alpha$ -Тропомиозин	TPM1
8. Сердечный $\alpha$ -актин	ACTC
<i>Промежуточный филамент</i>	
9. Сердечный миозин-связанный С-белок	MYBPC3
<i>Z-диск</i>	
10. $\alpha$ -Актинин 2	ACTN2
11. Миозенин 2	MYOZ2
<b>Меньше доказательств патогенности</b>	
<i>Толстая нить</i>	
12. Тяжелая цепь $\alpha$ -миозина	MYH6
13. Титин	TTN
<i>Z-диск</i>	
14. Мышечный LIM-белок	CSRP3
15. LIM-связывающий домен 3	LDB3
16. Телетонин	TCAP
17. Винкулин/метавинкулин	VCL
<i>Регуляция кальция</i>	
18. Кальсекестрин	CASQ2
19. Соединительный белок 2 (юнктофилин)	JPH2

**Примечание.** Адаптировано из Maron V.J. et al. (2012).

(*MBPC3*), тогда как мутации других генов, включая тропонин Т и I,  $\alpha$ -тропомиозин и  $\alpha$ -актин вызывают заболевание у небольшой доли пациентов (от 1 до 5%). Мутации остальных генов ГКМП встречаются реже, с частотой менее 1%. Кроме того, описаны семьи с ГКМП, в которых исключено сцепление со всеми известными локусами заболевания.

Были предложены мутации в нескольких дополнительных генах саркомера и генах, регулирующих обмен кальция, но с меньшим количеством доказательств, подтверждающих патогенность (табл. 2.15). Такое межгенетическое разнообразие усугубляется значительной внутригенетической гетерогенностью с рядом различных мутаций, идентифицируемых в каждом гене.

Остальные причины гипертрофии миокарда включают другие генетические синдромы (в основном наследственные метаболические и нервно-мышечные расстройства) и негенетические факторы, имитирующие генетическую форму ГКМП.

Недавние исследования выявили гены, кодирующие несаркомерные белки, участвующие в метаболизме миокарда и приводящие к его гипертрофии. Например, при мутациях регуляторной  $\gamma 2$ -субъединицы АМФ-активируемой протеинкиназы (ген *PRKAG2*), когда в сердце детей старшего возраста и молодых людей наблюдается отложение гликогена, клинические проявления похожи на саркомерный вариант ГКМП. В случае болезни Данон, мультисистемного заболевания, причиной которого являются сцепленные с X-хромосомой мутации лизосомального мембранного белка (ген *LAMP2*), отмечается выраженная гипертрофия желудочков сердца, наряду с вовлечением нервной системы, скелетных мышц, миокарда, печени. При гистопатологическом исследовании миокарда больных с этими первичными кардиомиопатиями обнаруживаются миоциты, заполненные вакуолями, в которых содержится гликоген (при мутациях гена *PRKAG2*) или остатки лизосом (при мутациях гена *LAMP2*). При болезни Фабри, X-сцепленном рецессивном заболевании, вызванном мутациями в гене галактозидазы  $\alpha$  (*GLA*) и дефицитом  $\alpha$ -галактозидазы А (лизосомальной гидролазы), приводящем к многоорганному внутриклеточному отложению глико-сфинголипидов, главным клиническим признаком является концентрическая гипертрофия миокарда, несмотря на проявления системных нарушений, включающих нефропатию, нейросенсорную глухоту, поражения кожи и дисфункцию вегетативной нервной системы. Были идентифицированы и другие причины гипертрофии миокарда. Так, у новорожденных аномалии митохондриальной функции, связанные с мутацией митохондриальной ДНК, приводят к мутации метаболических генов, связанных с механизмом окисления жирных кислот, как, например, гены ацетилдегидрогеназы. Данные мутации являются важной причиной кардиомиопатий наряду с синдромом Барта, который вызывается мутацией в гене *G4.5 (TAZ)*, расположенном на X-хромосоме.

Эти аномалии могут наблюдаться также у взрослых, но со значительно меньшей частотой.

Диагностическое различие между саркомерными вариантами ГКМП и ее фенокопиями имеет решающее значение, учитывая различия в естественном течении и тактике лечения. Например, мутации гена *LAMP2* обычно связаны с быстрым и потенциально смертельным клиническим течением в течение первых трех десятилетий жизни, что требует раннего рассмотрения пересадки сердца. При болезни Фабри доказана эффективность заместительной терапии ферментами рекомбинантной  $\alpha$ -галактозидазы А, включая регрессию гипертрофии ЛЖ, улучшение функции миокарда и физической работоспособности. Таким образом, точная диагностика первичных кардиомиопатий метаболического генеза обязательна.

При ГКМП наблюдается большой спектр фенотипов, определяющих возраст, в котором манифестирует заболевание, клинические признаки, риск ВСС и продолжительность жизни пациента. До сих пор непонятно, почему, несмотря на наследственный тип кардиомиопатии, не во всех случаях выявленных генетических дефектов и не у всех прямых родственников больных наблюдается развитие ГКМП. Более того, невыясненным остается вопрос времени и факторов, определяющих клинические проявления заболевания в случаях выявления генетически мутированных белков саркомера при рождении и в течение жизни. Отмечено, что у генотип-позитивных лиц гипертрофия ЛЖ может развиваться к шестой или седьмой декаде жизни, а у части носителей мутаций ГКМП вообще не возникает. Вероятнее всего, характерное разнообразие фенотипа ГКМП даже у близких родственников зависит от конкретных мутаций, а также от влияния генов-модификаторов и факторов окружающей среды. Тем не менее, по общему мнению, более тяжелое течение кардиомиопатии, оцениваемое по частоте сердечно-сосудистой летальности, нарушений мозгового кровообращения, прогрессированию заболевания и выраженности систолической дисфункции ЛЖ, чаще наблюдается у больных ГКМП с мутациями саркомеров, чем среди пациентов без выявленных генетических дефектов.

Преобладающее большинство (около 90%) патогенных мутаций, изменяющих физические и функциональные свойства белков, представляют собой миссенс-мутации, при которых одна нормальная аминокислота заменяется другой (например, замена аргинина на глутамин). Альтернативно более радикальные мутации со сдвигом рамки считывания влияют на многие аминокислоты в белке, что приводит к появлению

нию совершенно другого белкового продукта и, как правило, вызывает более существенные клинические последствия. Мутации со сдвигом рамки считывания обусловлены вставкой или делецией  $\geq 1$  нуклеиновой кислоты в кодирующей последовательности, индуцируя продукцию укороченного усеченного белка (часто встречаются в гене *MYBPC*) или аномальный сплайсинг рибонуклеиновой кислоты (мРНК). В любом случае образующиеся вследствие мутаций аномальные белки запускают процесс дезорганизации саркомера и приводят к нарушению его структуры и функции.

Общая частота ВСС среди пациентов с ГКМП составляет приблизительно 1% в год. Несколько маркеров риска были использованы, чтобы помочь идентифицировать пациентов с ГКМП с более высоким, чем обычно, риском, для которых может быть рекомендована терапия ИКД. У всех пациентов должна проводиться стратификация риска при первичной оценке и каждые 1–2 года после нее.

К факторам риска, которые необходимо оценить, относятся:

- личная история остановки сердца или устойчивой ЖА;
- семейная история ВСС у родственников первой степени;
- максимальная толщина стенки ЛЖ (высокий риск произвольно определяется как более или равный 30 мм);
- недавний необъяснимый обморок;
- неустойчивая ЖТ на 24-часовой амбулаторной ЭКГ;
- гипотензивный ответ на физические упражнения.

Некоторые генетические дефекты сопровождаются более высоким риском ВСС. Были изучены генофенотипические корреляции тяжелой цепи  $\beta$ -миозина,  $\alpha$ -тропомиозина, миозин-связанного С-белка и сердечного тропонина Т. Были также найдены различия в возрасте начала болезни, выраженности гипертрофии и выживаемости. Установлено, что с плохим прогнозом и высокой частотой ВСС при ГКМП ассоциированы определенные мутации: замены Arg403Gln, Arg453Cys, Arg719Trp, Arg719Gln, Arg249Gln в гене тяжелой цепи  $\beta$ -миозина, InsG791 в гене миозин-связывающего С-белка и Asp175Asn в гене  $\alpha$ -тропомиозина. В случае мутаций в гене тропонина Т отмечают умеренную гипертрофию миокарда, однако прогноз заболевания остается неблагоприятным, так как высок риск развития внезапной остановки сердца. Кроме того, благодаря крупномасштабному секвенированию генов в ГКМП появились данные, свидетельствующие о том, что двойные (или тройные) или сложные патогенные мутации могут быть связаны с более тяжелой экспрессией заболевания и неблагоприятным

прогнозом (например, прогрессирующей СН или ВСС), даже при отсутствии общепринятых маркеров риска.

Сила мутационного анализа ГКМП, хотя и более ограниченная, чем первоначально предполагалось, играет важную роль в скрининге членов семьи, подверженных риску развития заболевания, и исключении незатронутых родственников, что в ином случае невозможно. Генетическое тестирование также позволяет расширить широкий спектр вариантов ГКМП и диагностировать ее фенокопии с различным естественным течением и вариантами лечения, но не является надежной стратегией для прогнозирования исхода заболевания. Сопоставление гетерогенного заболевания, такого как ГКМП, с обширной генетической изменчивостью генома человека и высокой частотой новых мутаций создало непредвиденные трудности при переводе сложных научных открытий в клиническую практику. Совсем недавно поразительные научные достижения в области молекулярной генетики привели к доступности комплексного коммерческого генетического тестирования для практикующего сердечно-сосудистого сообщества, в то же время парадоксальным образом создавая множество вопросов без ответа и пробелов в коммуникации, связанных с трансляцией генетической информации в определение тактики лечения. Действительно, диагностическое тестирование пробанда часто выражается в вероятностной шкале, которая часто несовместима с принятием решений в клинической практике. Основные проблемы заключаются в том, чтобы провести надежные различия между патогенными мутациями и доброкачественными вариантами и теми вариантами, которые, как считается, имеют неопределенное значение.

Многие аминокислотные замены в последовательности ДНК не вызывают заболевания и рассматриваются как доброкачественные полиморфизмы (т.е. варианты, которые, как правило, не должны быть патогенными), встречаемые в популяции с частотой 0,5–1%. Тем не менее актуальность возникновения заболевания, связанного со значительным меньшинством таких идентифицированных вариантов, остается неясной даже после применения всех критериев патогенности. В результате эти мутации приписываются отчетами генетических исследований к неоднозначной категории (т.е. варианты неопределенной значимости) практически без клинической пользы для скрининга семьи. Эта проблема стала особенно актуальной на данный момент, так как сниженная стоимость технологии теперь позволяет проводить комплексное секвенирование ДНК экзона и даже всего генома.

Действительно, различие патогенных мутаций и вариантов неопределенной значимости или редких непатогенных вариантов все чаще становится дилеммой для интерпретации результатов генетического тестирования пробандов с ГКМП. Тот факт, что генетические дефекты неопределенной значимости встречаются в контрольных популяциях человека чаще, чем предполагалось ранее (генетические вариации именуются фоновым шумом), подчеркивает необходимость в более четких критериях для дифференциации патогенных мутаций от доброкачественных генетических «шумов». Конечно, порог ожидания, возможно, был изначально установлен слишком высоким для генотипирования ГКМП, учитывая разнообразие клинических вариантов, возникающих при заболевании, с патогенностью вариантов последовательности, которую часто трудно с уверенностью установить. Молекулярная диагностика и отнесение мутаций к патогенному статусу часто делаются на вероятностной основе, а этот принцип трудно объединить с определением риска ВСС и четких показаний для терапии ИКД. В результате перевод сложной молекулярной науки в уход за пациентами оказался более сложным, чем первоначально предполагалось.

Тем не менее проникновение генетического тестирования в клиническую практику создало новую и быстро расширяющуюся категорию пациентов «генотип-положительный—фенотип-отрицательный» (G+P–). В то время как консенсусные рекомендации не исключают пациентов G+P– из спорта, недостаток доказательств того, что негипертрофированный ЛЖ на самом деле электрически нестабилен, может затруднить принятие клинических решений. Учитывая относительно короткий период времени, в течение которого было доступно генетическое тестирование, точная доля популяции G+P–, у которой будет развиваться явная экспрессия заболевания, остается неопределенной, хотя и считается низкой. До тех пор пока не будут получены точные данные по пенетрантности, целесообразно расширить стандартное наблюдение за гипертрофией миокарда с помощью методов визуализации сердца, по крайней мере до середины жизни, чтобы обнаружить развитие фенотипа.

Генетическое тестирование для постановки окончательного диагноза и определения риска ВСС следует предлагать всем больным ГКМП, так как мутации генов, кодирующих протеины саркомеров, идентифицируют у 60% больных с семейным анамнезом и у 40% — в спорадических случаях заболевания. Многие авторы считают обоснованным проведение генетического тестирования всех членов семьи

больного ГКМП, даже без гипертрофии ЛЖ, но имеющих риск развития заболевания. В случае выявления у больного патогенной мутации с фенотипическими признаками кардиомиопатии однозначно необходимо определение генетического статуса остальных членов семьи. Неспособность идентифицировать причинную мутацию у пробанда является неопределенным результатом, который не дает никакой полезной информации и исключает возможность прогностического тестирования у членов семьи.

Следует подчеркнуть, что вероятность положительного генотипирования пробанда с клинически выраженной ГКМП составляет около 50%, так как все гены, вызывающие ГКМП, еще не идентифицированы и отсутствуют в группах тестирования. Кроме того, многие из обнаруженных мутаций не будут оцениваться как патогенные, тем самым исключаются более 50% семей из возможности идентификации родственников, подверженных риску ГКМП. Следовательно, только у небольшого количества пробандов ГКМП результат генетического теста пригоден для скрининга семьи.

Лечение пациентов с ГКМП включает терапевтические и хирургические подходы. Медикаментозное лечение направлено на устранение или уменьшение признаков диастолической дисфункции ЛЖ, недостаточности кровообращения, купирование стенокардии и нарушений ритма. Наиболее эффективны для этих целей  $\beta$ -адреноблокаторы, уменьшающие обструкцию, внутрижелудочковый градиент давления, особенно на фоне физической нагрузки, улучшающие диастолическое расслабление ЛЖ, предупреждающие развитие ФП. Также применяются антагонисты кальция. Верапамил (Изоптин<sup>®</sup>) улучшает диастолическое расслабление ЛЖ, увеличивает толерантность к физической нагрузке, обладает антиаритмическим действием. При появлении признаков недостаточности кровообращения к лечению присоединяются диуретики, ингибиторы АПФ. Определенные надежды связывают с препаратом Юперо<sup>®</sup> (Entresto), действие которого опосредовано комбинацией сакубитрила, подавляющего активность неприлизина (нейтральной эндопептидазы), и валсартана, являющегося антагонистом рецепторов ангиотензина II. При развитии жизнеугрожающих нарушений ритма препаратом выбора является амиодарон, не только улучшающий качество жизни, но и уменьшающий риск ВСС.

Если пациенты не реагируют на фармакологическую терапию или имеют непереносимые побочные эффекты, то рекомендуется хирургическое лечение, направленное на удаление гипертрофированных

участков миокарда и устранение обструкции выходного тракта ЛЖ, — хирургическая миэктомия или перегородочная абляция (класс IIa). Алкогольная абляция гипертрофированной межжелудочковой перегородки проводится с помощью введения этанола (Этилового спирта<sup>▲</sup>) в перегородочную артерию. Имплантация ИКД рекомендована пациентам с ГКМП, пережившим остановку сердца вследствие ЖТ или ФЖ либо имеющим спонтанные устойчивые ЖТ, сопровождающиеся развитием синкопальных состояний или ухудшением гемодинамики, при условии ожидаемой продолжительности жизни >1 года (класс I).

## Дилатационная кардиомиопатия

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) рассматривается в настоящее время как гетерогенная группа заболеваний, характеризующаяся тяжелым поражением мышцы сердца, прогрессирующей дилатацией и снижением систолической функции одного (преимущественно левого) или обоих желудочков (Hosenpud J.D., Greenberg B.H., 2007). Для ДКМП характерно развитие прогрессирующей сердечной недостаточности, нарушений сердечного ритма и проводимости, тромбоэмболий и ВСС. Критерием заболевания считаются снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) ниже 45% и увеличение размера полости ЛЖ в диастолу более 6 см. Доля ВСС в структуре смертности больных ДКМП составляет 35–40%, она может наступить у пациентов с далеко зашедшей или, наоборот, легкой формой болезни. Наиболее частой причиной ВСС являются злокачественные ЖА или полная поперечная блокада сердца. В популяции ДКМП встречается с частотой около 1:2500–1:2700 населения. В педиатрической популяции ДКМП диагностируется ежегодно с частотой 0,57 на 100 тыс. детей и характеризуется быстрым прогрессированием и высокой летальностью.

Выделяют наследственную (первичную) и приобретенную (вторичную) формы ДКМП. Причинами вторичного (негенетического) поражения сердечной мышцы могут служить метаболические расстройства вследствие экзогенных причин (сердечные токсины, алкоголизм, энтеровирусы), воспаление (миокардит), эндокринные нарушения, алиментарные факторы (дефицит селена, карнитина), тахиаритмии, нарушения функции коронарных артерий, стресс (*takotsubo*), некоторые системные заболевания.

Наследственные (первичные) формы ДКМП развиваются под влиянием мутаций целого ряда генов, приводящих к синтезу функционально

неполноценных белков кардиомиоцитов. Генетические исследования ДКМП начались относительно поздно, так как поначалу не предполагалась генетическая причина этой патологии. С идентификацией первого гена — дистрофина, являющегося причиной кардиомиопатии, связанной с X-хромосомой, стало известно, что в основе ДКМП могут лежать изменения цитоскелета и связи между сарколеммой и саркомером. В настоящее время установлено более 50 генов, для которых была показана роль в развитии первичной ДКМП (табл. 2.17). Выявленные на протяжении последнего десятилетия гены кодируют очень широкий спектр различных белков.

*I. Гены, кодирующие структурные белки:*

- 1) саркомерные белки: актин (*ACTC1*),  $\beta$ -изоформа тяжелых цепей миозина (*MYH7*), тропонин Т (*TNNT2*), тропонин I (*TNNI3*), тропонин С (*TNNC1*), миозин-связывающий С-белок (*MYBPC3*);  $\alpha$ -тропомиозин (*TPM1*), титин (*TTN*);
- 2) белки сарколеммы/цитоскелета: дистрофин (*DMD*), винкулин (*VCL*) и его изоформа метавинкулин, десмин (*DES*), ламинин [альфа-цепочки (*LAMA1–5*), бета-цепочки (*LAMB1–4*) и гамма-цепочки (*LAMC1–3*)], небуллетт (*NEBL*), LIM-белок (*LDB3*),  $\delta$ -саркогликан (*SGCD*), телетонин (*TCAP*), фукутин-связанный белок (*FKRP*);
- 3) белки ядерной мембраны: ламины А и С (*LMNA*) — вызывающие наиболее частый аутосомно-доминантный вариант, эмерин (*EMD*), тимопозитин, пресенилин 1 и 2.

*II. Гены, кодирующие транскрипционные факторы: CREB, EYA4, PRDM16, ZBTB17 и т.д. Многие дополнительные факторы транскрипции в последние годы также были связаны с ДКМП, такие как GATA5, TBX20, TBX5, GATA6, GATA4 и NKX2–5. Некоторые из этих генов четко связаны с фенотипами врожденных пороков сердца.*

*III. Гены-модификаторы, кодирующие белки, принимающие участие в сигнальной трансдукции, репарации ДНК, регуляции метаболизма и ионного гомеостаза: гемомхроматозассоциированный ген (HFE), регуляторы содержания кальция и ионных каналов (PLN, SCN5A), белок-шаперон теплового шока (BAG3) и др.*

Считается, что примерно 40% семейных случаев ДКМП имеют первичную моногенную основу (Hershberger R.E., 2013). Чаще всего моногенные формы заболевания наследуются по аутосомно-доминантному типу (74–80%) с неполной пенетрантностью, зависящей от возраста. На долю аутосомно-рецессивных форм приходится около 16% всех случаев

**Таблица 2.17.** Гены, ответственные за моногенную дилатационную кардиомиопатию и их клеточный компонент

Ген	Белок	Функция	Предполагаемый вклад у пациентов с ДКМП <sup>1</sup> и фенотипические комментарии
<i>Саркомер</i>			
<i>MYH7*</i>	Миозин-7 (тяжелая цепь б-миозина)	Сокращение мышц	Неусеченные варианты: 5%
<i>TNNI2*</i>	Тропонин Т, сердечная мышца (тропонин Т2)	Сокращение мышц	Неусеченные варианты: 3%
<i>TNN*#</i>	Титин	Молекулярная пружина/поддержка структуры саркомера (соединяет свободные концы миозиновых нитей с Z-линией)	Усеченные варианты: 15–25%
<i>TPM1*</i>	$\alpha$ -1-Цепь тропомиозина	Сокращение мышц	<2%
<i>MYBPC3</i>	Миозинсвязывающий С-белок, сердечный тип	Сокращение мышц	Главный ген ГКМП; предполагаемая связь с ДКМП теперь менее вероятна в свете данных об изменениях численности населения
<i>TNNC1</i>	Тропонин С, медленные скелетные и сердечные мышцы	Сокращение мышц	Мутации, также связанные с ГКМП
<i>TNNI3</i>	Тропонин I, сердечная мышца	Сокращение мышц	Мутации, также связанные с ГКМП
<i>MYL2#</i>	Регуляторная легкая цепь миозина 2, желудочковая/сердечная мышечная изоформа	Регуляция активности миозин-АТФазы	Мутации, также связанные с ГКМП
<i>FHOD3#</i>	FN1/FN2-содержащий белок 3	Организация саркомера	
<i>Цитоскелет</i>			
<i>DES</i>	Десмин	Связывает соседние миофибриллы, соединяя Z-диски/поддерживает структурную и механическую целостность клетки во время сокращения	<1%
<i>DMD</i>	Дистрофин	Преобразование сократительной силы	У пациентов с дистрофинопатиями. X-сцепленный
<i>VCL</i>	Винкулин	Клеточно-матричная и межклеточная адгезия	

<sup>1</sup> Здесь и далее: ДКМП — дилатационная кардиомиопатия

Продолжение таблицы 2.17

Ген	Белок	Функция	Предполагаемый вклад у пациентов с ДКМП и фенотипические комментарии
<i>Ядерная оболочка</i>			
<i>LMNA*</i>	Преламин — A/C	Структура ядерной мембраны	4%
<i>Митохондриальная</i>			
<i>WWTR1 (TAZ)</i>	Тафаззин (WW-домен-содержащий транскрипционный регуляторный белок 1)		Ассоциирован с синдромальной ДКМП (например, синдром Барта). X-сцепленный
<i>Сплайсомная</i>			
<i>RBM20</i>	РНК-связывающий белок 20	Регулирует сплайсинг сердечных генов	2%
<i>Саркоплазматический ретикулум</i>			
<i>PLN</i>	Сердечный фосфоламбан	Кальциевый регулятор саркоплазматического ретикулума; ингибирует насос SERCA2a	<1% Связан с аритмогенным фенотипом
<i>Десмосомная</i>			
<i>DSP*</i>	Десмоплакин	Десмосомный соединительный белок	Усеченные варианты: 3%. Связан с аритмогенной кардиомиопатией ПЖ и ЛЖ
<i>DSC-2<sup>#</sup></i>	Десмоколлин-2	Десмосомный соединительный белок	Связан с аритмогенной кардиомиопатией ПЖ и ЛЖ
<i>DSG2<sup>#</sup></i>	Десмоглеин 2	Десмосомный соединительный белок	Связан с аритмогенной кардиомиопатией ПЖ и ЛЖ
<i>PKP2<sup>#</sup></i>	Плакофилин-2	Десмосомный соединительный белок	Связан с аритмогенной кардиомиопатией ПЖ и ЛЖ. Недавние исследования ставят под сомнение участие в ДКМП
<i>JUP</i>	Плакоглобин	Десмосомный соединительный белок	Связан с аритмогенной кардиомиопатией ПЖ и ЛЖ
<i>Ионные каналы</i>			
<i>SCN5A</i>	$\alpha$ -Субъединица натриевого канала 5	Обеспечивает входящий натриевый ток	<2%. Связан с предсердными аритмиями и нарушениями проводимости. Ассоциация с ДКМП при отсутствии сегрегации менее сильна в свете данных о вариациях в популяции

Продолжение таблицы 2.17

Ген	Белок	Функция	Предполагаемый вклад у пациентов с ДКМП и фенотипические комментарии
<i>Z-диск</i>			
<i>FLNC</i> <sup>‡</sup>	Филамин-С	Обеспечение структурной целостности миоцита; связывает соседние саркомеры друг с другом, сшивает актиновые филаменты белков	
<i>NEBL</i>	Небулетт	Связывается с актином и играет важную роль в сборке Z-диска	
<i>NEXN</i>	Нексилин	Кодирует нитевидный актин-связывающий белок	
<i>CSRP3</i>	Цистеин и глицин-богатый белок 3	Чувствительность к механическому растяжению	
<i>TCAP</i>	Телетонин	Чувствительность к механическому растяжению	
<i>LDB3</i>	LIM-домен-содержащий белок 3	Структурная целостность Z-диска	Ассоциирован с фенотипами некомпактного миокарда левого желудочка
<i>CRYAB</i>	Альфа-кристаллин В-цепь	Белок теплового шока	
<i>Другие</i>			
<i>BAG3</i> <sup>‡</sup>	Регулятор семейства молекулярных шаперонов BAG 3	Ингибирует апоптоз	
<i>ANKRD1</i>	Белок, содержащий домен анкиринового повтора 1	Кодирует CARP, коингибитор транскрипции	<2%
<i>RAF1</i> <sup>‡</sup>	RAF протоонкогенная серин/треонин-протеинкиназа	MAP3-киназа, часть сигнального каскада Ras-MAPK	~9% в ДКМП с детства (одно исследование)
<i>Транскрипционные факторы</i>			
<i>PRDM16</i> <sup>‡</sup>	PR-домен цинковых пальцев белка 16	Транскрипционный фактор	Мутации вызывают кардиомиопатию при синдроме делеции 1p36; также связаны с изолированной ДКМП и синдромом некомпактного миокарда левого желудочка

Ген	Белок	Функция	Предполагаемый вклад у пациентов с ДКМП и фенотипические комментарии
<i>Транскрипционные факторы</i>			
<i>ZBTB17<sup>#</sup></i>	Цинковый палец и ВТВ-домен, содержащий белок 17	Транскрипционный фактор	
<i>TBX5<sup>#</sup></i>	T-box транскрипционный фактор TBX5	Транскрипционный фактор	Ассоциируется с врожденными пороками сердца; также связан с ДКМП у взрослых
<i>NKX2-5<sup>#</sup></i>	Гомеобоксный белок Nkx-2.5	Транскрипционный фактор	Ассоциируется с врожденными пороками сердца; также связан с ДКМП у взрослых
<i>GATA4<sup>#</sup></i>	Фактор транскрипции GATA-4 (GATA-связывающий белок 4)	Транскрипционный фактор	Связан со спорадической и семейными формами ДКМП
<i>TBX20<sup>#</sup></i>	T-box транскрипционный фактор TBX20	Транскрипционный фактор	Ассоциируется с врожденными пороками сердца; также связан с ДКМП у взрослых

**Примечание.** Содержание таблицы адаптировано из Hershberger et al. (2013) и Walsh et al. (2017). Выделены гены с наиболее убедительными доказательствами, связывающими их с ДКМП (отмечены звездочкой) или с самыми последними идентифицированными генами с 2011 г. (отмечены знаком хеша).

наследственной ДКМП. В более редких случаях возможны случаи наследования, сцепленного с X-хромосомой (2–5%). Также сообщалось о митохондриальном наследовании, особенно в педиатрических популяциях (Mestroni L., 2014).

Мутации саркомерных белков часто ассоциированы с ДКМП, что позволяет предположить общность патогенетических механизмов, лежащих в основе ДКМП и ГКМП. Первым ГКМП-геном, ассоциированным с ДКМП, был сердечный актин. Актин связывает саркомер с цитоскелетным аппаратом, вовлекаясь как в генерацию, так и в передачу силы сокращения. Вследствие этого он стал геном-кандидатом для обоих заболеваний, несмотря на низкую частоту мутаций актина при ДКМП. Другими частыми генами, идентифицированными в этой группе, выступают сердечные изоформы тропонина.

Большое разнообразие генов и отсутствие частых мутаций стали причинами того, что генетическая структура ДКМП мало изучалась

и доли мутаций в каждом гене не были определены. Только с развитием методов секвенирования «нового поколения» (англ. *next-generation sequencing*, NGS) стали проводиться по-настоящему масштабные генетические исследования этого заболевания. Совсем недавно технологии NGS сделали возможным изучение гигантского гена *TTN* (содержащего 363 экзона) в больших когортах. Это привело к открытию, что укороченные варианты в *TTN* (*TTNtv*) обнаруживаются примерно в 15–25% случаев ДКМП (Herman D.S., 2015). До внедрения методов NGS ген *TTN* изучался слабо в связи с его размерами. Ген *TTN* кодирует гигантский (2,5–3,7 МДа) саркомерный протеиновый филамент — титин, непрерывно простирающийся на полсаркомера от Z-диска до M-линии и соединяющий свободные концы миофибрилл с Z-линией. Таким образом, титин отвечает за расположение миофибрилл в центре саркомера и регулирует растяжение саркомера более чем на 4 мкм (Granzier H., Labeit S., 2002; Gregorio C.C. et al., 1999).

Субстратом для титина служит телетонин — небольшой белок, располагающийся в Z-дисках саркомера, где он действует как управитель сборки саркомера, обеспечивая пространственно-ориентированные сайты связывания для других саркомерных белков. После активации (фосфорилирования и связывания кальция/калмодулина) титин фосфорилирует C-концевой домен телетонина в стадии ранней дифференцировки миоцитов. Телетонин кодируется геном *TCAP*, мутации которого представляют собой очень редкую причину дилатации и сердечной недостаточности (см. табл. 2.17).

Известно несколько генов, кодирующих белки цитоскелета, мутации которых могут приводить к развитию ДКМП. Среди них наиболее распространены десмин и дистрофин (см. табл. 2.17). Десмин является мышечно-специфическим белком класса промежуточных филаментов цитоскелета и служит для фиксации и стабилизации саркомера. Он окружает Z-диски и соединяет между собой миофибриллы. Также он образует связь между актином и дистрофин-саркогликановым комплексом. Дистрофин является большим цитоскелетным белком, частью дистрофин-ассоциированного гликопротеинового комплекса, который включает в себя также синтрофин, кавеолин-3, дистробревин, саркопан и несколько субкомплексов: дистрогликановый ( $\alpha$ -дистрогликан и  $\beta$ -дистрогликан), саркогликановый ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - и  $\delta$ -саркогликаны). Дистрофин-ассоциированный гликопротеиновый комплекс обеспечивает трансмембранную связь между актином, сарколеммой и вне-

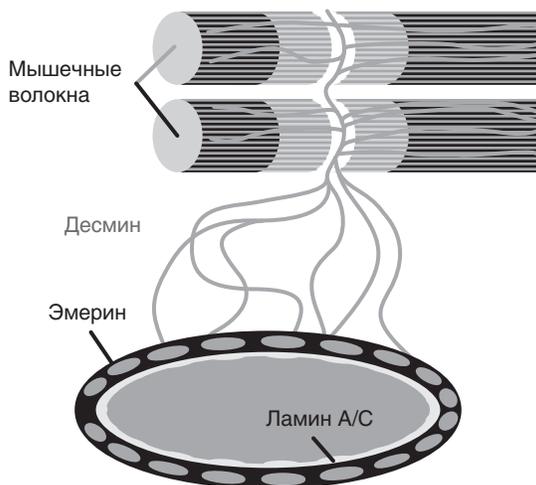
клеточным матриксом миоцитов через ламинин- $\alpha 2$ . Имеется ряд экспериментальных моделей на мышах, морских свинках, на которых, в частности, показана возможность мутации гена саркогликана (трансмембранный гликопротеин, функционирующий в комплексе с дистрофином). Скринируя ген дельта-саркогликана (*SGCD*) с помощью SSCP-анализа и прямого секвенирования у пациентов с ДКМП, S. Tsubata идентифицировал ряд мутаций: 3-нуклеотидную делецию, обуславливающую потерю лизина (238-й кодон), и миссенс-мутацию SER-151-ALA (T-G) (Tsubata S., 2000). A. Sakamoto и V. Nigro рассматривают ДКМП, вызванную мутациями гена *SGCD*, как заболевание цитоскелета и сарколеммы.

С развитием десмин-обусловленных ДКМП также связывают мутации гена  $\alpha$ -,  $\beta$ -кристаллина (*CRYAB*).  $\alpha$ -,  $\beta$ -кристаллины образуют растворимые мультимеры, которые функционируют как шаперон, обеспечивая фолдинг и транслокацию белков.

Мутации гена *NEBL*, кодирующего небулетт, были идентифицированы у пациентов ДКМП совсем недавно. Семейство актин-связывающих цитоскелетных белков небулина включают небулин, небулетт, N-RAP (связанный с небулином якорный белок), LASP-1 (Lim и Src гомологии 3 (SH3) белка-1) и LASP-2 (Lim и Sh3 белка-2/LIM-Nebulette), вариант сплайсинга небулетты. Основной представитель семейства, длинный нерастяжимый белок небулин, связан с Z-диском и идет параллельно актиновым филаментам. Около 90% первичной структуры небулина состоит из примерно 35 остатков  $\alpha$ -спиральных доменов, которые образуют суперповторы. Каждый повтор небулина связывается с актином с высоким сродством, при этом суперповторы небулина соответствуют архитектуре тонкой нити с одним комплексом тропомиозин/тропонин на каждые 7 субъединиц актина и взаимодействуют с тропомином Т и тропомиозином по длине тонкой нити. При разного рода мутациях в гене небулина образовавшийся белок либо не связывается с актином и тропомиозином, либо связывается, но не выполняет своих функций в полной мере. В связи с этим возможны дефекты мышечного сокращения. Члены семейства актин-связывающих цитоскелетных белков небулина содержат различное количество повторов небулина и связываются с актином, но в остальном гетерогенны в отношении размера, паттерна экспрессии и функции. Небулетт похож по строению на область С-концевой Z-линии небулина (содержит до 23 повторов) и специфически выражен в сердце. Четыре гетерозиготных миссенс-мутации (K60N, Q128R, G202R, A592E) с различными местоположениями

в пределах гена *NEBL* были идентифицированы у пациентов с ДКМП и отсутствовали у 300 этнически подобранных контрольных субъектов (Purevjav E., 2010).

Пять белков ядерной мембраны: ламин А/С, эмерин, тимопоэтин, пресенилин 1 и пресенилин 2 — ассоциированы с ДКМП (рис. 2.11). Мутации гена *LMNA*, кодирующего ламин А и С, обуславливают самый частый аутосомно-доминантный вариант ДКМП, связанной с мутациями генов белков ядерной мембраны. С помощью основного домена ламины формируют димер и взаимодействуют с хроматином и с другими ключевыми белками внутренней ядерной мембраны. Ген *LMNA* также связан с мышечной дистрофией Эмери–Дрейфуса.



**Рис. 2.11.** Схема белков ламина и десмина, кодируемых генами *LMNA* и *DES* соответственно

ДКМП может также развиваться вследствие мутаций генов, кодирующих белки плотных щелевых контактов, которые являются компонентами макромолекулярного комплекса, соединяющего цитоскелет соседних клеток. Метавинкулин является результатом миокард-специфичного сплайсинга гена винкулина (*VCL*). Он взаимодействует с  $\alpha$ -актинином для соединения цитоскелета с сарколеммой на уровне плотных щелевых контактов, участвуя, таким образом, в процессе межклеточной адгезии. У пациентов с мутациями *VCL* наблюдается нарушение процессов взаимодействия метавинкулина и актина.

Были идентифицированы также некоторые гены, кодирующие разнообразные по структуре и функции белки, не относящиеся ни к белкам цитоскелета, ни к саркомерным белкам, мутации в которых приводят к развитию редких форм ДКМП. Эти генетические варианты включают в себя не только структуры, вовлеченные в контроль передачи силы сокращения (*DSP*), белки-шапероны (*CRYAB*), но также регуляторы скорости потребления  $\text{Ca}^{2+}$  сердечным саркоплазматическим ретикулумом (фосфоламбан) и субъединицы трансмембранных ионных каналов (*ABCC9*, *SCN5A*). Последнее наблюдение недавно было подтверждено двумя независимыми исследованиями, в которых в 6 семьях с ДКМП, сердечной недостаточностью и ФП были обнаружены мутации гена *SCN5A*, кодирующего  $\alpha$ -субъединицу сердечного натриевого канала. Выявлен ряд других форм ДКМП, таких как аномалии митохондриальной функции, вследствие мутаций митохондриальной ДНК, мутации в метаболических белковых генах, в особенности тех, которые связаны с механизмом окисления жирных кислот, как, например, гены ацетилдегидрогеназы (*MCAD*, *LCAD*, *VLCAD*), являющиеся важной причиной кардиомиопатии.

Описаны также формы ДКМП, сцепленные с полом. Одна из них — синдром Барта — развивается в детстве, проявляется также нейтропенией, миопатией, замедленным ростом, ацидурией. Больные умирают рано, нередко от сепсиса. При синдроме Барта заинтересованный ген (*TAZ*) находится на длинном плече X-хромосомы — Xq28 (Gedeon A.K., 1995). Этот ген состоит из 11 экзонов и экспрессируется на высоком уровне в сердечной и скелетной мускулатуре. Ген *TAZ* посредством механизма альтернативного сплайсинга кодирует белок тафаззин, входящий в состав структурных белков мембран. Ген тафазина (ген *TAZ*) впоследствии назван геном G4.5 (D'Adamo P., 1997).

Другая форма ДКМП, сцепленная с полом, возникает в более зрелом возрасте (иногда у молодых мужчин) и быстро прогрессирует, обычно с повышением креатинфосфокиназы и нетяжелой миопатией. Установлена связь этой формы с Xq21 в локусе дистрофина. В дополнение к этому было выявлено отсутствие или низкое содержание белка дистрофина в миокарде у тех же больных, а также сниженное содержание 156 kD гликопротеина, ассоциированного с дистрофином ( $\alpha$ -дистрогликан).

Отдельную группу среди наследственных ДКМП составляют заболевания, обусловленные мутациями в митохондриальных ДНК (7,7–10% случаев). Сообщение о мутации в гене *TAZ* в семье со злокачественной

формой миопатии, косегрегировавшейся с X-сцепленным типом наследования, стало подтверждением того, что данный вариант ДКМП является аллельным заболеванием по отношению к синдрому Барта. Еще один аллельный вариант заболевания, ассоциированный с геном *TAZ*, — некомпактный миокард ЛЖ.

Несмотря на большое разнообразие генов, связанных с ДКМП, наиболее достоверными являются доказательства участия саркомерных генов: *MYH7* (который кодирует тяжелую цепь  $\beta$ -миозина), *TNNT2* (который кодирует тропонин T2) и *TTN* (кодирующий титин) и гена *LMNA*, кодирующего белок ядерной оболочки. Недавний крупномасштабный анализ редких генетических вариаций в случаях кардиомиопатии по сравнению с нормальными вариациями в популяции также позволил получить представление о генетике ДКМП. В исследовании проверялось избыточное количество редких вариантов в 46 генах, секвенированных в 1315 случаях ДКМП по сравнению с более чем 60 000 эталонных образцов каталога ExAC (англ. *Exome Aggregation Consortium* — проект по секвенированию экзомов). Усеченные варианты в *TTN* были наиболее распространенным редким вариантом ДКМП (14,6%) (Walsh R., 2017). Наблюдалось умеренное статистически значимое обогащение только в шести других генах (*MYH7*, *LMNA*, *TNNT2*, *TPM1*, *DSP* и *TCAP*) (см. табл. 2.17). Основываясь на имеющихся данных, ген *RBM20* также, вероятно, окажется значимым генетическим дефектом. Ген *RBM20* кодирует белок сплайсосомы, который регулирует сплайсинг пре-мРНК для многих генов, включая *TTN*, поэтому варианты в этом гене могут иметь особое значение для ДКМП как изолированно, так и в комплексной гетерозиготности с *TTN*.

Большинство ДКМП-ассоциированных генов играют важную физиологическую роль в поддержании формы, механической устойчивости и морфологической целостности клетки. Будучи связанным с десмосомами и фиксируя внутриклеточные структуры, цитоскелет в значительной степени определяет стабильность клетки, таким образом участвуя в обеспечении функции межклеточных контактов. Патология саркомерных белков и, возможно, митохондриальной ДНК может приводить к ДКМП путем нарушения способности генерировать силу сокращения. Учитывая важную физиологическую роль ДКМП-ассоциированных генов, неудивительно, что их мутации часто приводят к очень тяжелому фенотипу с мультиорганным поражением.

Моногенные формы ДКМП характеризуются ранним дебютом, обычно в 2–3-й декаде жизни, и тяжелым течением, часто заканчиваю-

щимся внезапным летальным исходом. Наиболее тяжелыми являются врожденные и детские формы болезни. ДКМП с аутосомно-доминантным наследованием возникает чаще в возрасте 30–40 лет и проявляется прогрессирующей сердечной недостаточностью и аритмиями. Развитие симптоматики чаще постепенное. Многие пациенты не предъявляют никаких жалоб в течение длительных периодов времени (месяцев и даже лет). У таких людей ДКМП может выявляться лишь на поздних этапах, при развитии клинических проявлений сердечной недостаточности. У части больных ДКМП выявляют случайно, например кардио-мегалию выявляют при проведении рутинного рентгенографического исследования органов грудной клетки. В последующем дилатация ЛЖ и умеренные клинические проявления сердечной недостаточности могут прогрессировать.

Причиной значительной доли аутосомно-доминантных форм ДКМП являются мутации в генах, кодирующих структурные белки, которые обеспечивают правильную локализацию различных внутриклеточных компонентов друг относительно друга и относительно клеточной и ядерной мембран. ДКМП, связанная с мутациями в генах структурных белков, клинически проявляется симптомами хронической сердечной недостаточности (ХСН), тяжесть и быстрота развития которой может быть связана с типом наследования, а также с жизнеугрожающими нарушениями ритма и проводимости.

Формы ДКМП, ассоциированные с мутациями белков ядерной оболочки, отличаются неблагоприятным прогнозом, обусловленным высоким риском ВСС из-за нарушений проводимости (жизнеугрожающие блокады) или желудочковой тахикардии (фатальные ЖТ/ФЖ). Мутации в генах ламина (*LMNA*) и эмерина (*EMD*) детерминируют развитие неуклонно прогрессирующей ДКМП с нарушениями сердечного ритма при относительно сохранной сократительной способности миокарда. Представляется целесообразным рассматривать больных с верифицированными мутациями в этих генах как кандидатов на имплантацию ИКД.

Необходимо отметить, что только для мутаций в генах *SCN5A* и *LMNA* была показана небольшая, но стабильно выявляемая доля мутаций в случае особого клинического варианта ДКМП, сопровождающегося нарушением АВ-проведения (5–10%). Первыми признаками ДКМП, ассоциированной с нарушениями ритма и проводимости, как правило, являются нарушения проводимости, которые постепенно прогрессируют и через несколько лет могут привести к полной АВ-блокаде.

В основном заболевание сопровождается наджелудочковыми и/или желудочковыми нарушениями ритма. Дилатация камер сердца обычно выявляется несколько позже, степень ее выраженности не всегда пропорциональна нарушениям проводимости.

В дальнейшем для пациентов с ДКМП с мутацией гена ламина А/С было доказано определяющее значение молекулярно-генетических методов в стратификации риска ВСС (Barsheshet A., 2012; Moss A.J., Zareba W., 2002; van Rijsingen I.A., 2012). Это было связано с накоплением наибольшего объема данных относительно этой генетической формы ДКМП по сравнению с другими наследственными кардиомиопатиями (Naas J., 2015). Учитывая значимость гена *LMNA* в злокачественном течении ДКМП с нарушениями проводимости, последние рекомендации включили подтвержденную патологическую мутацию гена *LMNA* в качестве показания к имплантации ИКД у больного ДКМП при наличии клинических факторов риска. К факторам риска у пациентов с подтвержденной мутацией *LMNA* относят неустойчивую ЖТ во время амбулаторного мониторирования ЭКГ, исходное снижение ФВЛЖ менее 45%, мужской пол и не миссенс-мутации (вставка, делеция, укорочение или мутации, влияющие на механизм сплайсинга).

Принято считать, что семейная ГКМП является генетической болезнью саркомера, в то время как ДКМП — это заболевание белков цитоскелета. Однако с течением времени накапливается все большее количество данных, свидетельствующих об отсутствии жестких границ в патогенезе различных типов кардиомиопатий. Установлено, что мутации в генах, кодирующих некоторые саркомерные белки миокарда, могут приводить к развитию как ГКМП, так и ДКМП. Это относится, в частности, к тяжелой форме ДКМП, часто сопровождающейся сердечной недостаточностью с тромбозом коронарных артерий и внезапной смертью, обусловленной специфическими мутациями в гене *MYH7* (см. табл. 2.16, 2.17). У некоторых пациентов с ДКМП найдены мутации в гене сердечного миозин-связывающего белка С, детерминирующего ГКМП. Мутации в гене титина чаще приводят к клинической картине не гипертрофической, а ДКМП, характеризующейся ранним дебютом, расширением полости ЛЖ в подростковом возрасте и остановкой сердца в третьей декаде жизни. В каждом из генов тропонинов найдены мутации у больных ДКМП с синдромом внезапной смерти и рестриктивной формой с диастолической дисфункцией, расширением предсердий без дилатации желудочков. У больных изолированной ДКМП найдены мутации в гене  $\alpha$ -актина. В целом разнообразие генетических вариан-

тов ДКМП более велико по сравнению с ГКМП. До сих пор остается неясным, по какой причине различные мутации в одном и том же гене могут приводить к двум различным фенотипам (ДКМП и ГКМП). Интересно, что в моделях нокаутных мышей с ДКМП-мутациями гена тяжелых цепей миозина отмечается снижение силы сокращения, в то время как ГКМП-ассоциированные мутации часто вызывают усиление силы сокращения. В клинической практике не так редко можно наблюдать больных ГКМП, которые прогрессируют с исходом в ДКМП. Таким образом, некоторые случаи ДКМП могут представлять собой финальную стадию ГКМП. В результате можно предположить вероятность развития различных клинических проявлений, ассоциированных с мутациями саркомерных белков по типу «утраты функции» и «приобретения функции».

Хотелось бы еще раз отметить крайне неблагоприятный прогноз ДКМП как заболевания в целом. После клинической манифестации ДКМП обычно характеризуется неуклонным прогрессированием сердечной недостаточности. Около 25% больных ДКМП погибают в течение первого года после появления первых симптомов сердечной недостаточности, до 50% погибают в течение первых 5 лет. Дилатационная кардиомиопатия занимает первое место в числе причин трансплантаций сердца. Своевременное диагностирование позволяет как можно раньше рассмотреть вопрос о поиске HLA-совместимого донора и, по возможности, предвосхитить сложную операцию постановкой сердечного ресинхронизатора, а также дает возможность пресимптоматической и пренатальной диагностики в отягощенных семьях. Учитывая сказанное выше, необходимость ранней диагностики с помощью молекулярно-генетических методов исследования вряд ли вызывает сомнение.

### **Некомпактный миокард левого желудочка**

В последнее время в связи с углубленным исследованием сердца лиц, нуждающихся в трансплантации, все чаще стали диагностировать некомпактный миокард (НМЛЖ). Некомпактный, или «губчатый», миокард ЛЖ — редкая кардиомиопатия, которая характеризуется выделяющимися трабекулами с глубокими межтрабекулярными лакунами, выстланными эндокардом (некомпактный слой), с резким истончением истинной стенки ЛЖ (компактный слой) и соотношением некомпактного и компактного слоев более 2. В основе заболевания лежит изменение естественного хода эндомиокардиального морфогенеза, когда нарушено формирование нормального миокарда из эмбрионального губчатого, который на этом этапе кровоснабжается из полостей сердца.

По данным разных авторов, распространенность заболевания варьирует от 0,02 до 0,24% в общей популяции. По данным С. Lilje и соавт., в популяции детей от 1 мес до 17 лет признаки НМЛЖ были отмечены у 66 (1,26%) из 5220 обследованных.

НМЛЖ имеет преимущественно аутосомно-доминантный тип наследования, который впервые был описан S. Sasse-Klassen и соавт. при мутации хромосомы 11p15. Описаны как спорадические, так и семейные формы данной патологии.

Установлена связь заболевания с мутациями в генах, кодирующих ряд белков митохондриальных, цитоскелетных, саркомерных и клеточных соединений: *ACTC1* (актина), *MYH7* (тяжелых цепей миозина), *MYBPC3* (белка, связывающего миозин), *TNNT2* и *TNNI3* (тропоминов), *TPM1* (тропомиозина), *TAZ* (тафаззина), *DTNA* (дистробревина), *CYPHER/ZASP* (белка Z-диска саркомера), *LMNA* (ламина), *DMD* (дистрофина). Результаты генетических исследований позволили Американской ассоциации сердца (англ. *American Heart Association*) в 2006 г. классифицировать НМЛЖ как первичную кардиомиопатию. Вместе с тем мутации генов, кодирующих саркомерные белки (*ACTC*, *MYH7*, *MYBPC3*, *TNNT2*, *TNNI3*, *TPM1*), могут быть причиной развития наряду с НМЛЖ ГКМП, ДКМП и рестриктивной кардиомиопатии. Существует мнение, что различные кардиомиопатии фенотипически могут проявляться в варианте «некомпактного миокарда». В пользу этого представления свидетельствует отсутствие специфических генофенотипических ассоциаций для НМЛЖ. Поэтому в рекомендациях Европейского общества кардиологов НМЛЖ рассматривается как «неклассифицируемая кардиомиопатия».

В клинических проявлениях НМЛЖ лидирует следующая триада: СН, желудочковые нарушения ритма и системные тромбоэмболии. Наличие глубоких межмышечных трабекул образует благоприятные условия для замедленного и турбулентного движения крови в них, что способствует формированию внутрижелудочковых тромбов, обуславливает высокую частоту тромбоэмболических осложнений и требует соответствующей профилактики в случае их выявления на ЭхоКГ. Причиной ВСС у больных НМЛЖ являются жизнеугрожающие нарушения ритма — ЖТ и ФЖ. Главным предиктором возникновения жизнеугрожающих ЖТ и развития ВСС является состояние насосной функции сердца. Снижение ФВ до 30% считается критическим, а присоединение клинических признаков СН увеличивает риск ВСС. ЭКГ — недостаточно чувствительное исследование для диагностики НМЛЖ

и оценки прогноза ВСС, так как отклонение электрической оси сердца влево, гипертрофия миокарда ЛЖ, различные блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) — частые признаки ДКМП и ГКМП. Интересно, что механизм нарушения внутрижелудочковой проводимости окончательно не установлен. Принято считать, что причиной как полной АВ-блокады, так и БЛНПГ служит прогрессирование эндокардиального фиброза, а так как эти изменения развиваются постепенно, нарушения проводимости чаще наблюдаются у взрослых пациентов. Также часто встречаются признаки миокардиальной ишемии с изменениями конечной части желудочкового комплекса.

При ЭхоКГ и МРТ можно визуализировать двухслойную структуру утолщенной стенки преимущественно ЛЖ, многочисленные чрезмерно выдающиеся трабекулы с глубокими межтрабекулярными пространствами, не связанными с коронарным кровотоком. В 2005 г. S. Petersen и соавт. предложили критерий для диагностики НМЛЖ с помощью МРТ: соотношение некомпактного к компактному миокарду должно быть больше чем 2,3 в течение диастолы (чувствительность — 86%, специфичность — 99%). Позднее A. Jasquier и соавт. описали другой диагностический критерий: масса трабекулярного миокарда должна составлять более 20% всей массы миокарда. Этот предиктор имеет чувствительность 91,6% и специфичность 86,5%. В 40% случаев в процесс может вовлекаться и ПЖ.

Неблагоприятный прогноз и высокий риск ВСС определяют необходимость распознавания заболевания на ранних стадиях, дифференцированного подхода к лечению в зависимости от тяжести состояния больного и решения вопроса о целесообразности имплантации ИКД. Естественное течение заболевания зависит от объема пораженных сегментов, общей сократительной способности миокарда, времени возникновения и скорости нарастания симптомов сердечной недостаточности. Полагают, что прогноз больных НМЛЖ может быть сходен с таковым при ДКМП. E. Oechslin и соавт. выделили признаки неблагоприятного прогноза при НМЛЖ: большой конечно-диастолический размер ЛЖ; III–IV функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA; постоянная форма ФП, полная БЛНПГ. Частота пересадки сердца или смерти при 6-летнем наблюдении больных НМЛЖ может достигать 59%. Особенно агрессивной должна быть стратегия ведения больных с клиническими признаками плохого прогноза, нуждающихся в более раннем внесении в лист ожидания трансплантации. В то же время исследование последних лет показали, что эта аномалия может

иметь широкий спектр клинических проявлений, и отдаленный прогноз у асимптомных лиц с признаками НМЛЖ может быть разным. С учетом высокого риска системных эмболий всем больным с установленным диагнозом показано рутинное применение антикоагулянтной терапии в профилактических дозах, а при наличии внутрисердечных тромбов — назначение антикоагулянтов в лечебных дозах.

В настоящее время в мире молекулярно-генетическая диагностика занимает важное место для подтверждающей и дифференциальной диагностики первичных наследственных кардиомиопатий с нарушениями ритма и проводимости. Направленное молекулярно-генетическое исследование проводится при подозрении на конкретное наследственное аритмогенное заболевание на основании клинических данных. В случае верификации у больного патогенетической мутации в ответственных генах молекулярная диагностика должна проводиться всем его кровным родственникам, даже при отсутствии характерных для этого заболевания клинических проявлений и изменений на ЭКГ.

Проблема успешной диагностики и лечения больных первичными кардиомиопатиями — это не только проблема выбора стратегии лечения, предусматривающего эффективную профилактику синкопе и фатальных осложнений, но и в первую очередь проблема своевременного выявления пациентов с высоким риском развития ВСС, имеющая жизненно важное значение. Диагностика данных заболеваний в настоящее время остается сложной, так как возможны различные варианты течения заболевания, в том числе практически бессимптомные, с минимальными электрокардиографическими и эхокардиографическими проявлениями, при которых остается высоким риск развития жизнеугрожающих аритмий. При отсутствии синкопальных состояний у больных высока вероятность гиподиагностики. Учитывая преимущественно аутосомно-доминантный тип наследования заболеваний, особое внимание должно уделяться диагностике среди родственников впервые выявленного больного, так как тип наследования заставляет ожидать высокой частоты случаев болезни среди кровных родственников пробанда. Современные подходы к диагностике таких заболеваний, прогноз выживаемости и оценка риска ВСС у таких пациентов, выбор тактики лечения в значительной степени базируются на информации о молекулярно-генетической природе заболевания. Однако внутрисемейный полиморфизм заболевания зачастую не позволяет точно выяснить статус членов семьи больного, что приводит к задержкам в постановке диагноза, начале лечения, а при ряде состояний — накоплению случа-

ев ВСС в семье. В таких случаях идентификация гена, ответственного за развитие известного заболевания, будет прямо указывать на генетическую предрасположенность к ВСС. Своевременное выявление генетических предвестников ВСС позволит провести профилактику ВСС, что отразится на сохранении трудоспособности и социальной активности пациентов репродуктивного и трудоспособного возраста и улучшит качество их жизни.

Как лечебно-профилактические меры по предупреждению ВСС для пациентов с выявленными мутациями можно рекомендовать имплантируемые устройства. Пожизненность лечения имплантируемыми устройствами, дискомфорт, связанный с перспективой постоянного ожидания срабатывания ИКД, оказывают определенное негативное влияние на психоэмоциональную сферу деятельности пациентов, особенно детей и пациентов молодого возраста, составляющих основной контингент больных, — все это обуславливает важность определения четких показаний к имплантации. Отсутствие у врача информации о патогенетической основе нарушений ритма сердца, вызванных данными заболеваниями, делает невозможными адекватную оценку степени риска развития ВСС и долгосрочный прогноз, а в ряде случаев и выбор метода лечения, что особенно актуально для пациентов молодого возраста среди этой категории больных. В случаях бессимптомного течения заболевания точно поставить диагноз, верифицировать молекулярно-генетический вариант можно только с помощью ДНК-диагностики, которая является наиболее информативным методом исследования, формирующим правильный подход и стандарты в лечении.

Таким образом, применение молекулярно-генетических и инструментальных методов исследования повышает прогностическую ценность определения риска развития ВСС, что может быть использовано в клинической практике для отбора кандидатов на применение ИКД с целью профилактики ВСС.

## 2.5. СИНДРОМ ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ МЛАДЕНЦЕВ

Как было отмечено в главе 1 (см. рис. 1.1, А), первый пик случаев внезапной смерти приходится на младенческий возраст, что обусловлено существованием так называемого синдрома внезапной смерти младенцев (СВСМ), причины которого в настоящее время остаются

до конца неясными. В контексте данной работы авторы считают необходимым определить долю возможных кардиальных причин, повинных в развитии данного синдрома.

**СВСМ** (*sudden infant death syndrome, SIDS*) проявляется смертью практически здорового ребенка во сне при полном отсутствии признаков какого-либо заболевания. Впервые синдром был описан в 1950-х годах и назывался поначалу «смерть в колыбели». Свое окончательное название синдром получил в 1969 г., а в 1978 г. — был введен в МКБ-10. На долю СВСМ приходится более 40% смертей среди новорожденных и младенцев в экономически развитых странах. В структуре общей детской смертности синдром занимает третье место (8,9%) после врожденных аномалий (22,0%), неонатальной смертности вследствие патологии беременности и преждевременных родов (14,0%). Несмотря на тщательное изучение обстоятельств гибели ребенка, его истории жизни и развития, квалифицированную аутопсию, в большинстве случаев причины смерти остаются неизвестными и необъяснимыми. Около 80% случаев СВСМ приходится на период от 1 до 6 мес жизни, причем частота случаев невелика на протяжении 1-го месяца жизни, увеличивается ко второму, достигая своего пика между 2-м и 4-м месяцами, с последующим снижением к концу первого года жизни. В США в период с 1978 по 1994 г. частота СВСМ составляла около 1,4 случая на 1000 младенцев, а к 1998 г. составила 0,69:1000. В настоящее время младенческая смертность в США, относящаяся к СВСМ, колеблется в пределах от 2500 до 3000 смертей ежегодно при показателе общей детской смертности 6,6:1000.

Значительное снижение показателя смертности при СВСМ за 1990-е годы произошло благодаря началу активного изучения проблемы, проведению различных исследований и специальных программ по снижению смертности среди младенцев. Поскольку многие исследования выявили значимый фактор риска СВСМ — положение младенца на животе во время сна, одним из основных направлений профилактики СВСМ была кампания по исключению данного фактора.

В соответствии с Директивами Американской педиатрической академии положение ребенка во сне ничком является потенциально опасным и значительно увеличивает риск внезапной смерти. Кроме того, были определены другие факторы риска СВСМ, связанные непосредственно с уходом за ребенком (перегревание, сон на мягкой поверхности и др.), и даны соответствующие рекомендации для их исключения. Достоверно доказана сезонность синдрома — в осенне-зимний период

риск возникновения СВСМ возрастает по сравнению с летним периодом. Основные факторы риска СВСМ, подтвержденные исследованиями и признаваемые большинством авторов, приведены в табл. 2.18.

**Таблица 2.18.** Факторы риска внезапной смерти младенцев

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

Различные гипотезы и теории предлагались в качестве попыток объяснения этиологии и механизмов развития СВСМ. Однако ни одна из них в настоящее время не является доминирующей. Более того, многие из них в процессе накопления информации были отвергнуты. Теория внезапного апноэ как причины СВСМ, предложенная в 1972 г. А. Steinschneider, долгое время была основной, но исследования по мониторингованию дыхательной активности у младенцев не подтвердили ее состоятельность. Установлено, что эпизоды апноэ даже не являются предикторами СВСМ. Отвергнуты также гипотезы, связывавшие СВСМ с удушьем, рвотой и аспирацией. Не оправдались надежды на использование домашних систем мониторинга дыхательной и сердечной активности младенцев в профилактике СВСМ и определении его причин. Изучение более чем 25-летнего опыта применения домашних систем мониторинга показало их неэффективность в предупреждении СВСМ.

В основе современной теории, объясняющей причины возникновения и механизмы развития синдрома, последний представлен как мультифакторное явление, на возникновение которого влияют: развитие младенца, окружающая среда и наличие факторов биологического риска.

Патогенез СВСМ связан с триадой факторов, сочетание которых приводит к внезапной смерти:

- уязвимый период в развитии младенца;
- экзогенные триггерные факторы;
- предрасполагающие факторы, или факторы биологического риска.

К последним могут быть отнесены врожденные анатомо-физиологические и генетические изменения, которые при наличии первых двух групп факторов становятся непосредственными причинами возникновения СВСМ, в том числе и жизнеугрожающих аритмий.

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

С конца 1970-х годов в качестве основной кардиальной причины СВСМ рассматривается **синдром удлинённого интервала  $Q-T$**  (синдром  $Q-T$ ). Как было сказано выше, синдром  $Q-T$  — заболевание, обусловленное генными мутациями, которые вызывают изменения в структуре протеинов, ответственных за работу ионных каналов в мембранах кардиомиоцитов. Эти нарушения приводят к неомогенности процессов реполяризации и электрической нестабильности миокарда.

ЭКГ-картина синдрома характеризуется удлинением интервала  $Q-T$ , изменением  $T$ - и  $U$ -волн, уменьшением ЧСС до возникновения пауз в синусовом ритме. Для младенцев представляет опасность возникновение функциональной блокады проведения или так называемые псевдо-АВ-блокады вследствие удлинения желудочкового цикла (интервала  $Q-T$ ). В этом случае не все потенциалы предсердной активности ( $P$ -волны) проводятся на желудочки, так как попадают в рефрактерный период последних. В случаях значительного удлинения интервала  $Q-T$ : до 700 мс и более может наблюдаться АВ-блокада 2:1, что, кроме угрозы развития тахиаритмий, негативно влияет на гемодинамику в целом.

**Желудочковые нарушения ритма** представлены пароксизмами неустойчивых ЖТ, имеющих двунаправленный веретенообразный полиморфизм, получивший названия: *torsades de pointes*, «пируэт», «сердечный балет». Приступы ЖТ могут прекращаться спонтанно либо переходить в фибрилляцию желудочков, реже в устойчивую мономорфную ЖТ. Возникновение тахикардии чаще связано с эмоциональной

или физической нагрузкой, однако для младенческого возраста синдром  $Q-T$  ассоциируется с внезапной смертью во время сна.

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

Комбинированные результаты исследований P.J. Schwartz и D.P. Southall включают данные более чем 40 000 младенцев, которые показывают что у 30–35% детей, погибших от СВСМ, на 1-й неделе жизни регистрировался удлиненный интервал  $Q-T$ , т.е. можно говорить об ответственности синдрома  $Q-T$  в 1/3 случаев СВСМ. Внезапная сердечная смерть может быть первой манифестацией синдрома  $Q-T$  в 12% случаев, и в 4% случаев это может произойти на первом году жизни.

Поскольку синдром  $Q-T$  связан с высоким риском внезапной смерти, встает вопрос о необходимости назначения профилактического лечения. Препаратами выбора являются  $\beta$ -адреноблокаторы, эффективность которых в предупреждении развития жизнеугрожающих аритмий достигает 80%. Если данный генотип синдрома является злокачественным и характеризуется высоким риском внезапной смерти либо если приема  $\beta$ -адреноблокаторов недостаточно для

профилактики эпизодов ЖТ, необходима имплантация кардиовертера-дефибриллятора, а в некоторых случаях может потребоваться симпатическая денервация сердца. Нуждаются ли все новорожденные и младенцы с синдромом  $Q-T$  без спонтанных эпизодов ЖТ/ФЖ в назначении профилактической терапии? Ответ на этот вопрос содержится в Директивах по интерпретации электрокардиограмм новорожденных Европейского кардиологического общества. Прежде всего наличие удлиненного интервала  $Q-Tc$  должно побуждать к выявлению причин, сбору семейного анамнеза и внимательному наблюдению за пациентом. Если первая ЭКГ новорожденного свидетельствует о превышении верхней границы нормальных значений интервала  $Q-Tc$  (440 мс), необходимо исключить преходящие причины удлинения  $Q-T$ , начать сбор семейного анамнеза: наличие синдрома  $Q-T$ , внезапной смерти, обмороков, в том числе эпилептических припадков и ЭКГ близких родственников. Повторное ЭКГ-исследование производится через несколько дней. Если ЭКГ покажет удлинение  $Q-Tc$  от 440 до 470 мс, при наличии положительного семейного анамнеза необходимо назначение профилактической терапии и выполнение дополнительных диагностических процедур: холтеровское мониторирование, ЭхоКГ, генетическое исследование. При выполнении холтеровского мониторирования необходимо обратить внимание на альтернацию Т-волны, желудочковую эктопическую активность и изменения показателя  $QTc$ . В случаях когда вторая ЭКГ демонстрирует  $Q-Tc >470$  и  $<500$  мс, выполняются все дополнительные диагностические тесты и рассматривается возможность назначения терапии вне зависимости от результатов сбора семейного анамнеза. Если значения  $Q-Tc$  на второй ЭКГ превышают 500 мс, вероятность появления симптомов значительно возрастает. В этом случае назначают лечение и проводят всю дополнительную диагностику. К группе самого высокого риска внезапной смерти относятся пациенты с  $Q-Tc$  600 мс и более, и/или альтернативой 7 волны, и/или 2:1 функциональной АВ-блокадой, и/или отсутствием слуха. В последнем случае необходимость тщательного контроля и назначения терапии не вызывает сомнений.

Синдром WPW, обусловленный наличием дополнительных путей проведения импульса между предсердиями и желудочками, обычно является электрокардиографической находкой. Зачастую его диагностика у новорожденных затруднена, так как предвозбуждение носит интермиттирующий характер, кроме того, его признаки могут появляться только в некоторых отведениях ЭКГ. Распространенность синдрома

WPW в педиатрической практике составляет 0,15–0,3% при ежегодной выявляемости 4:100 000 в год. Внезапная смерть среди детей с синдромом предвозбуждения встречается в 0,5% случаев, причем часто это может быть первым и единственным проявлением синдрома. В одном исследовании велось наблюдение за 90 новорожденными с синдромом WPW, из которых двое (2,2%) в последующем внезапно умерли, однако, к сожалению, оба младенца получали дигоксин. Как секционные находки дополнительные проводящие пути у младенцев, погибших от СВСМ, встречаются в 28,6; 12,7 и 21,7% случаев.

Врожденная полная АВ-блокада также ассоциируется с высоким риском внезапной сердечной смерти среди новорожденных. Распространенность изолированной полной АВ-блокады составляет 1 случай на 15 000–20 000 новорожденных. Кроме того, данная патология достаточно часто (около 35%) встречается в сочетании с врожденными пороками сердца, что в значительной степени определяет прогноз для данных пациентов. Определение положения патологии проводящей системы сердца в структуре СВСМ прежде всего связано с секционными находками, которые, в свою очередь, в большой степени зависят от методики и техники гистологического исследования.

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