Искендеров Б.Г.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ СИНДРОМЫ АРИТМИЙ СЕРДЦА (каналопатии)

Искендеров Б.Г.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ СИНДРОМЫ АРИТМИЙ СЕРДЦА (каналопатии)

Пенза – 2024

УДК 616.12.-008.318:575

ББК 54.1
И 86

Издание рекомендовано Ученым Советом Пензенского института усовершенствования врачей – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России»

Искендеров Б.Г. – профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой терапии, кардиологии, функциональной диагностики и ревматологии Пензенского института усовершенствования врачей – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России».

И 86 **Наследственные синдромы аритмий сердца (каналопатии):** Монография. – Пенза, 2024. – 330 с.: 39 ил., 29 табл.

В монографии подробно изложены наследственные синдромы аритмий сердца с позиций современных достижений кардиогенетики и внедрения методов эффективной борьбы с внезапной аритмической смертью. При этом особое внимание уделено изучению генетических дефектов, лежащих в основе развития наследственных аритмий, описанию фенотипических кардиальных и мультисистемных проявлений, а также широкому анализу современных наиболее адекватных методов их лечения.

Монография предназначена специалистам, занимающимся в области кардиологии, интервенционной аритмологии, кардиогенетики, а также врачам педиатрам, терапевтам, неврологам.

Светлой памяти моих дорогих Родителей посвящаю.

Предисловие

За последние три десятилетия было описано все большее число наследственных аритмогенных заболеваний. Первичные электрические нарушения сердца или наследственные каналопатии, являющиеся частой причиной внезапной сердечной смерти у лиц молодого возраста и при отсутствии структурных поражений сердца, возникают в результате мутаций в генах, кодирующих ионные каналы или их регуляторные белки.

Определение истинной распространенности этих наследственных синдромов аритмий остается трудной задачей, в том числе из-за их редкости в популяции. Распространенность синдрома удлиненного интервала QT была установлена в ходе проспективных исследований, тогда как распространенность других заболеваний основана на особенностях электрокардиограммы. Большинство синдромов аритмий наследуются по аутосомно-доминантному типу, и таким образом, члены семьи первой степени родства имеют 50% шанс унаследовать болезнь.

Генетическое тестирование стало важным инструментом для определения молекулярного субстрата у пациентов, пораженных или предположительно затронутых наследственным аритмогенным заболеванием. Исследования последних лет продемонстрировали важные генотип-фенотипические корреляции, которые в настоящее время востребованы в клинической практике для определения тактики лечения пациентов с наиболее распространенными наследственными синдромами аритмий. Современные технологии геномного секвенирования и новые научные открытия приводят к тому, что алгоритмы клинической оценки и критерии патогенности генетических вариантов нуждаются в постоянном пересмотре.

Растущее количество генов, мутации которых ассоциированы с большим количеством наследственных синдромов аритмий, способно дезориентировать клиницистов и вызывать сомнения молекулярных генетиков в отношении патогенности многих зарегистрированных генетических вариантов. Также явление переменной экспрессии и неполная пенетрантность мутаций генов, ответственных за развитие наследственных синдромов аритмий, представляют дополнительные трудности в генетической идентификации и выборе адекватной терапии у данной категории пациентов. Растет генетическая и фенотипическая гетерогенность и появляется все больше свидетельств того, что некоторые наследственные аритмические синдромы являются олигогенными заболеваниями.

С учетом неблагоприятного прогноза, обусловленного эпизодами рецидивирующих желудочковых тахиаритмий, актуальной является

разработка терапевтических стратегий, направленных на устранение проаритмических факторов риска, выбор рациональной фармакотерапии и, особенно, использование имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов. Также разрабатываются методы генной терапии и трансплантации модифицированных эмбриональных стволовых клеток.

Автор надеется, что данное издание позволит повысить профессиональный интерес к знаниям вопросов диагностики, лечения и профилактики, включая генетические аспекты диагностики наследственно-детерминированных аритмий сердца, и окажется полезным в повседневной практике врачей – кардиологов, терапевтов, врачей общей практики, педиатров и неврологов, а также специалистов, занимающихся вопросами диагностики и лечения нарушений сердечного ритма.

Автор

Принятые сокращения

АВ	– атриовентрикулярное (ая)
ВАС	– внезапная аритмическая смерть
ВСС	– внезапная сердечная смерть
ДСУ	– дисфункция синусового узла
ЖТ	– желудочковая тахикардия
ЖЭ	– желудочковая экстрасистолия
ИКД	– имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор
КА	– катетерная аблация
ЛЖ	– левый желудочек
ПД	– потенциал действия
ПЖ	– правый желудочек
ПНПС	– прогрессирующее нарушение проводимости сердца
РЧА	– радиочастотная аблация
САТ	– синдром Андерсена-Тавила
СДЛН	– синдром Джервелла-Ланге-Нильсена
СДС	– симпатическая денервация сердца
СР	– саркоплазматический ретикулум
СССУ	– синдром слабости синусового узла
СУ	– синусовый узел
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ФЖ	– фибрилляция желудочков
ФП	– фибрилляция предсердий
ЭКГ	– электрокардиограмма
ЭКС	– электрокардиостимулятор
ЭМО	– электромеханическое окно
ЭРП	– эффективный рефрактерный период
ЭФИ	– электрофизиологическое исследование
BrS	– синдром Бругада
CPVT	– катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия
ERS	– синдром ранней реполяризации (желудочков)
LQTS	– синдром удлиненного интервала QT
SQTS	– синдром укороченного интервала QT
TdP	– torsades de pointes (желудочковая тахикардия типа пируэт)

Раздел 1. Синдром удлиненного интервала QT

Врожденный синдром удлиненного интервала QT (long QT syndrome – LQTS) – это первая описанная и наиболее распространенная наследственная аритмия при отсутствии структурной болезни сердца. LQTS является генетически и фенотипически гетерогенное нарушение реполяризации сердца, характеризующееся непрерывно рецидивирующей полиморфной желудочковой тахикардией (ЖТ) типа *TdP*, являющейся отличительной чертой LQTS.

Среди вторичных факторов риска возникновения LQT следует отметить влияние радиочастотной аблации (РЧА) устьев легочных вен по поводу ФП, как было обнаружено нередко вызывает удлинение интервала QTc >500 мс и/или дисперсию QTc ≥60 мс, преходящее примерно через 1 месяц после процедуры. Поэтому этим пациентам рекомендуются антиаритмические лекарства и регулярный мониторинг ЭКГ, особенно при наличии желудочковых аритмий.

Эпидемиология LQTS

Распространенность врожденного LQTS в популяции точно неизвестна, но предполагаемая распространенность составляет от 1:2500 до 1:5000 [199]. Если учесть, что до 2/3 пациентов не выявляются и от 10% до 35% пациентов имеют нормальный QTc, вероятно, что фактическая распространенность LQTS значительно выше [5, 266].

Значения 99,5-го перцентиля QTc, зависящие от пола, обычно используются в качестве порогового значения для лиц, нуждающихся в генетическом тестировании [101]: более 460 мс для препубертатных мужчин и женщин; более 470 мс для мужчин в постпубертатном периоде и более 480 мс для женщин в постпубертатном периоде. Известно, что по данным скрининга ЭКГ, 5-10% людей в общей популяции имеют QTc >460 мс [199]. Для оценки риска ВСС «пограничный QTc» у мужчин составляет 431-450 мс и у женщин – 451-470 мс.

Schwartz PJ. et al. [235] изучали записей ЭКГ у более чем 44 тыс. младенцев. При этом у 0,41% младенцев наблюдали QTc от 451 до 460 мс, у 0,06% младенцев – от 461 до 470 мс и у 0,07% младенцев – более 470 мс, в том числе у 4 младенца диагностирован QTc >500 мс. С учетом генотип-отрицательных младенцев с QTc в диапазоне 451-470 мс распространенность LQTS может быть близка к 1: 2000. Кроме того, широкое использование секвенирование экзома значительно улучшило представление о нормальной генетической изменчивости [218]. Так, были идентифицированы 33 редких варианта ранее связанных с LQTS.

Если бы все эти варианты действительно вызывали болезнь, то распространенность LQTS была бы 1:31.

Пенетрантность LQTS важна как для определения распространенности данного заболевания, так и для своевременной диагностики, включая генетическое тестирование, и выбора терапевтических стратегий. Так, пенетрантность LQTS низкая и у разных типов синдрома различается – LQT1<LQT2<LQT3. В целом, для всех генетических типов клиническая пенетрантность LQTS колеблется в широком диапазоне – от 25% до 100% и в среднем составляет около 40% [36, 267]. Однако пенетрантность существенно увеличивается под влиянием дополнительных факторов, удлиняющих интервал QT [238].

Патогенные варианты в генах KCNH2, KCNQ1 и SCN5A (LQTS1-3) различаются по генотип-фенотип ассоциациям [278]. LQTS также показал сниженную пенетрантность ЭКГ-признаков. Так, 25-40% людей с патогенными вариантами имеют нормальный интервал QTc [6, 137]. Число генетически затронутых лиц с нормальным интервалом QTc было выше при LQT1 (36%), чем в группах LQT2 (19%) и LQT3 (10%) [103].

Приблизительно у 50% нелеченных лиц с патогенным вариантом одного из генов, связанных с LQTS, наблюдаются симптомы/синкопальные явления [227]. Также выявлено снижение пенетрантности симптомов в зависимости от генетического типа: 37% людей с LQT1, 54% с LQT2 и 82% с LQT3 остаются бессимптомными.

Методики определения интервала QT/QTc

Интервал QT на ЭКГ – расстояние от начала комплекса QRS до завершения зубца T, с точки зрения электрофизиологии отражает сумму процессов деполяризации и последующей реполяризации желудочков. Существует значительная вариабельность в оценке клиницистами интервала QT и корригированного интервала QT (QTc) [6, 190].

Для того чтобы избежать ошибок при определении интервала QT, эксперты рекомендуют выбрать 3 последовательных комплекса в стабильном периоде сердечного ритма без выраженной синусовой аритмии. Кроме того, необходимо анализировать ЭКГ, снятой в покое, и желательно при частотном диапазоне от 60 до 100 ударов в минуту, особенно для вычисления QTc. Интервал QT чаще всего измеряется в отведение II для оценки серийных ЭКГ, при этом отведения I и V5 являются альтернативами отведению II. Отведения III, aVL и V1 не рекомендованы для измерения интервала QT из-за вариабельности морфологии ST-T (двухфазные, низкоамплитудные или инвертированные T). Кроме того, наличие фибрилляции предсердий

(ФП), желудочковой аллоритмии, полной блокады левой или правой ножки пучка Гиса и атриовентрикулярной блокады 2:1 затрудняют точную оценку QT [190].

Анализ интервала QT может быть проведен автоматически с помощью холтеровского мониторирования ЭКГ и прецизионных компьютерных программ [6]. Несмотря на некоторые удобства автоматического измерения, оно также может привести к определенным неточностям, особенно в нестандартных условиях: сигнал с шумами, более высокая ЧСС (особенно во время стресс-теста), изменения зубца Т. Кроме того, автоматический метод измерения интервала QT проводится при усредненной частоте, что вызывает дополнительные неточности.

Поэтому большинство экспертов рекомендуют ручные измерения QT на ЭКГ в 12 отведениях [190]. Однако, известно, что даже эксперты измеряют интервал QTc у пациентов с LQTS с колебанием от 10 до 70 мс [6]. Оптимальным вариантом является измерение QT с использованием лупы или с увеличением в несколько раз при компьютерной обработке ЭКГ. Интервалы QT на ЭКГ могут быть измерены вручную различными способами (рис. 1): 1) пороговый метод предполагает определение конечной части волны Т точкой, в которой зубец Т сливается с изоэлектрической линией; 2) касательный метод (или тангенциальный), когда конец зубца Т определяется пересечением касательной линии, проведенной от самой крутой точки наклона зубца Т, с изоэлектрической линией. При сравнении этих методов у пациентов без LQT касательный метод показал более короткие интервалы QT, чем пороговый метод.

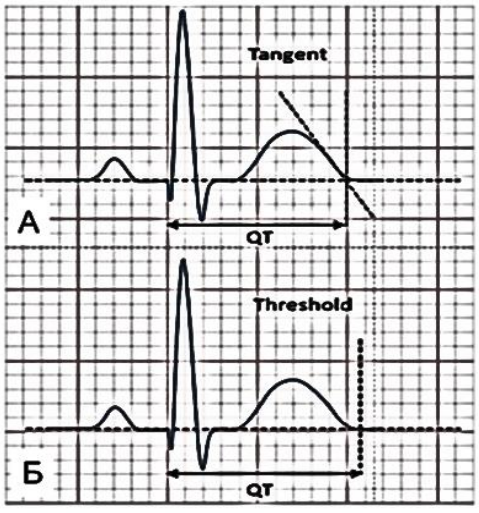


Рис. 1. Определение и сравнение касательного **(А)** и порогового **(Б)** методов измерения интервала QT.

Продолжительность интервала QT зависит от разных факторов: ЧСС, пол, возраст, этническая принадлежность и генетические дефекты

[173, 190]. Гендерная разница интервала QT появляется в подростковом возрасте, когда у мальчиков под влиянием тестостерона, усиливающего быстрый калиевый ток I_{Kr}, интервал QT укорачивается в среднем на 12-15 мс. Эта разница сохраняется в молодом и среднем возрасте, а в пожилом возрасте практически нивелируется [216].

По мере увеличения ЧСС интервал QT укорачивается, и поэтому затрудняется сравнение интервалов QT, измеренных при разной ЧСС. Для нивелирования влияния ЧСС проводят коррекцию интервала QT в зависимости от ЧСС (QTc) с помощью различных математических формул: Базетта (Bazett), Фредерика (Fredericia), Саги (Sagie) и Ходжеса (Hodges) [22]. Наиболее часто используется формула Базетта, рассчитывающая интервал QT с поправкой на ЧСС (QTcB):

$$QTcB = \frac{QT}{\sqrt{\frac{RR}{1\ c}}}$$

Любая формула нелинейной коррекции QT, в том числе формула Базетта, имеет чрезмерную коррекцию при высокой ЧСС и недостаточно корригирована при низкой ЧСС. Это формула наиболее подходит для коррекции QT у новорожденных.

При ЧСС менее 60, но более 100 уд/мин наиболее предпочтительной является формула Фредерика:

$$QTcF = \frac{QT}{\sqrt[3]{\frac{RR}{1\ c}}}$$

При наличии ФП интервал QTc определяют с помощью формулы Саги:

$$QTlc = 1000\left(\frac{QT}{1000} + 0.154(1 - RR)\right)$$

Формула Саги, основанная на данных Фрамингемского исследования сердца, считается лучшим методом.

При вычислении QTc у лиц с ФП также используют формулу Ходжеса:

$$QTc = QT+1,75(ЧСС - 60)$$

В формулах Базетта и Фредерика интервал RR выражается в секундах, в формуле Саги – в миллисекундах; интервал QT выражается в

секундах для формул Базетта и Фредерика и миллисекундах для формул Саги и Ходжеса, ЧСС в уд/мин для формулы Ходжеса.

Допустимая минимальная ЧСС для корректного определения интервала QTc, по формулам Базетта и Фредерика, считается 60 уд/мин. Приблизительно, интервал QT можно оценить, взяв QT = QTc при ЧСС 60 уд/мин, и вычитая 20 мс из величины QT на каждые 10 уд/мин увеличения ЧСС. Для оценки риска ВСС «пограничный QTc» у мужчин составляет 431-450 мс и у женщин – 451-470 мс.

Таким образом, корректное определение интервала QTc важно для правильной диагностики синдромов удлиненного и укороченного интервала QT, оценки их распространенности, для обоснования проведения генетических исследований, включая генетическое тестирование членов семьи пробанда, а также при разработке терапевтических стратегий.

Молекулярно-генетические механизмы LQTS

LQTS – это первая описанная и распространенная наследственная аритмия. Выявление мутаций в генах, ответственных за LQTS, способствовало пониманию патофизиологии и дало возможности для генетической стратификации риска и выбора терапии [36]. Генетический анализ стал важным инструментом для определения молекулярного субстрата у пациентов, пораженных или предположительно затронутых наследственным аритмогенным заболеванием [13, 181].

Независимо от механизма LQT (приобретенный или врожденный LQTS), повышенная рефрактерность кардиомиоцитов генерирует электрический субстрат, который может вызывать частые ранние постдеполяризации, необходимые для возникновения и поддержания непрерывно рецидивирующей полиморфной ЖТ типа *TdP*, являющейся отличительной чертой LQTS [279].

Интервал QT отражает процессы деполяризации и реполяризации миокарда желудочков, электрофизиологической основой которого является баланс между трансмембранными кальциевыми, калиевыми и натриевыми ионными каналами кардиомиоцитов [235]. В случае нарушений этих ионных каналов, вызванных мутациями в генах восприимчивости к LQT, происходит снижение реполяризационных калиевых токов (I_{Ks}; I_{Kr}; I_{K1}) или увеличение деполяризующих входящих натриевых или кальциевых токов (I_{Na} и I_{CaL}). При этом наиболее выраженное замедление реполяризации происходит в М-клетках среднего слоя миокарда, далее в субэндокардиальном и эпикардиальном слоях, что усиливает трансмуральную дисперсию реполяризации [225].

В результате этого возникает замедление реполяризации желудочков, удлиняются продолжительность потенциала действия (ПД) и интервал QT, что представляют собой патофизиологический субстрат для LQTS (рис. 2). В случае значительного замедления реполяризации желудочков возникают ранние постдеполяризации, которые выступают в качестве триггерной активности из субэндокардиальной сети Пуркинье и инициируют развитие *TdP*, являющейся специфическим аритмическим событием при LQT [277]. В некоторых случаях *TdP* трансформируется в ФЖ, которая прекращается дефибрилляцией либо приводит к ВСС.

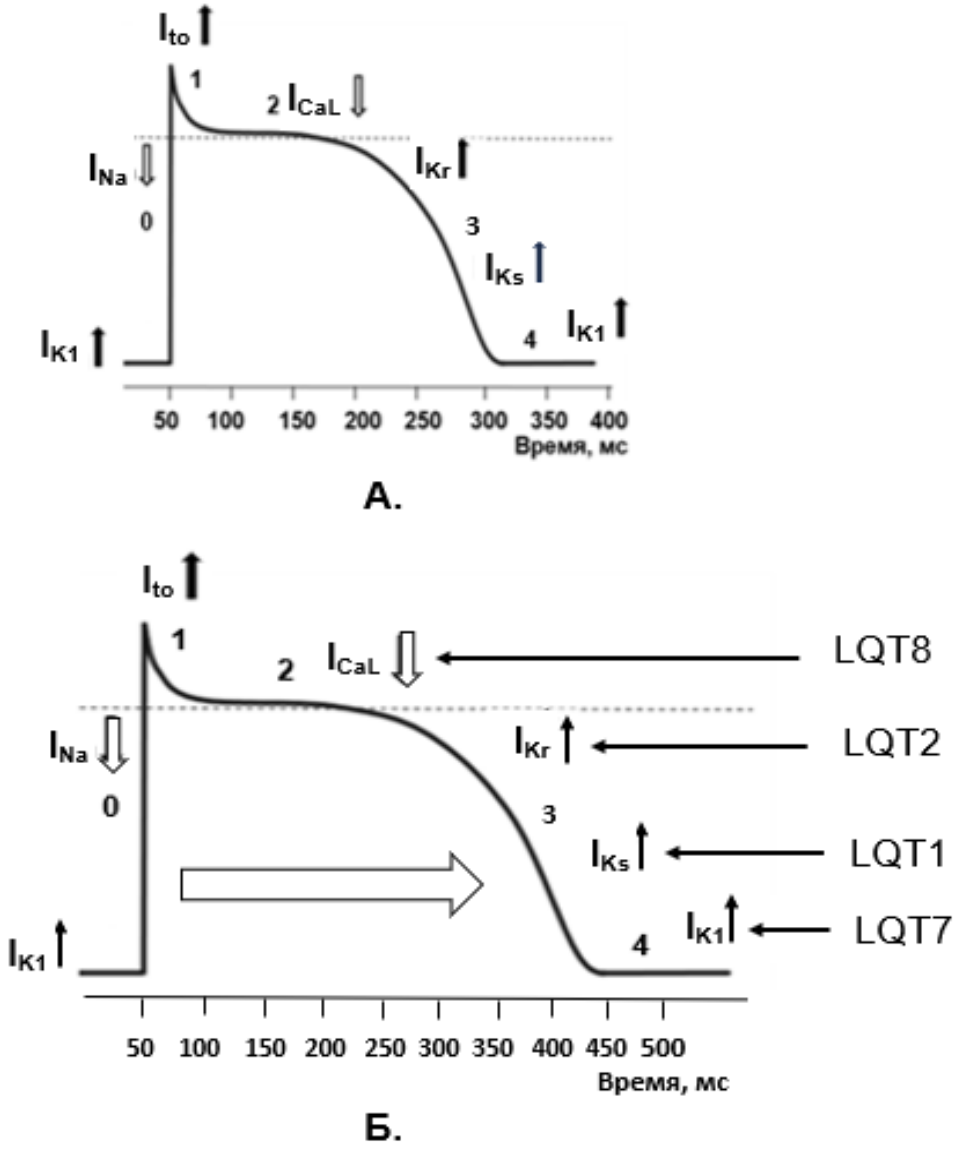


Рис. 2. Структура ПД и ионные токи в кардиомиоцитах в норме (**А**) и при различных подтипах LQTS (**Б**).

Стрелками вниз и вверх указаны входящие и выходящие ионные токи соответственно. I_{K1} – калиевый ток внутреннего выпрямления; I_{Na} – быстрый входящий натриевый ток; I_{to} – ранний транзиторный выходящий калиевый ток; I_{CaL} – входящий кальциевый ток L-типа; I_{Kr} и I_{Ks} – быстрый и медленный калиевые токи задержанного выпрямления. 0, 1, 2, 3, 4 – фазы ПД.

Относительный вклад каждого из ионных токов в длительность ПД зависит от адренергического тонуса. Катехоламины активируют адренергические рецепторы, вызывая увеличение внутриклеточного цАМФ и активацию сложного каскада фосфорилирования белков [237]. Фосфорилирование белков, управляющих кальцием, таких как кальциевые каналы L-типа и рецепторы рианодина (RyR2), приводит к увеличению внутриклеточного Ca^{2+} [279].

Как правило, активность I_{Ks} усиливается адренергической стимуляцией, что позволяет сократить продолжительность ПД при физической нагрузке. При снижении тока I_{Ks}, связанном мутацией потери функции в гене *KCNQ1*, не происходит соответствующего сокращения продолжительности ПД во время физических нагрузок, что является вероятным объяснением того, почему физические упражнения выступают в качестве триггера ВСС при LQTS [238]. Влияние вегетативного тонуса на I_{Kr} менее очевидно.

Желудочковая тахикардия *torsades de pointes*

Правильное лечение и изменение образа жизни пациентов могут помочь предотвратить осложнения, связанные с LQTS:

1) Torsades de pointes (*TdP*) или ЖТ типа пируэт является вариантом полиморфной ЖТ. Это опасная для жизни форма полиморфной ЖТ. Вследствие частого ритма сердца, падения АД и гипоперфузии головного мозга возникает внезапно и часто без предупреждения потеря сознания. Если приступ длится долго, за обмороком могут последовать судороги тела и/или трансформация в ФЖ.

2) Фибрилляция желудочков (ФЖ). Если разряд имплантируемого или наружного дефибриллятора не купирует ФЖ, то наступает ВСС.

3) Внезапная сердечная смерть (ВСС). Синдром удлиненного интервала QT может объяснить некоторые случаи внезапной смерти молодых людей, которые в остальном выглядят здоровыми.

4) Необъяснимые обмороки, судороги, другие несчастные случаи. LQTS может быть причиной необъяснимой смерти у детей и молодых людей.

TdP является специфичным проявлением LQTS. Аритмогенез *TdP* заключается в следующем [235]: лекарство, способное удлинять интервал QT блокирует канал *KCNH2/hERG* и/или другие калиевые каналы и/или усиливает натриевые каналы миоцитов, что вызывает замедление реполяризации желудочков, т. е. удлиняет ПД и интервал QT

[225]. Более выраженное замедление реполяризации происходит в М-клетках среднего слоя миокарда, что усиливает трансмуральную дисперсию реполяризации. В норме в условиях *in vitro* показано, что реполяризация различных слоев стенки сердца различается: субэпикардиальный слой имеет самую короткую продолжительность ПД; субэндокардиальный – промежуточную продолжительность ПД, а средний слой миокарда (М-клетки) – наибольшую продолжительность ПД. Однако такая физиологическая трансмуральная дисперсия реполяризации обычно не приводит к *TdP*. В случае замедления реполяризации возникают ранние постдеполяризации, которые вступают в качестве триггерной активности из субэндокардиальной сети Пуркинье и инициируют развитие *TdP*.

Следует отметить, что *TdP* имеет характерные ЭКГ критерии:

1) комплексы QRS уширены и деформированы, отмечается постепенное изменение электрической оси сердца, т.е. смена преобладающих положительных отклонений на преобладающие отрицательные, и наоборот. Однако «форма веретена» выявляется не во всех отведениях ЭКГ, в некоторых отведениях ЖТ напоминает «мономорфную»;

2) эпизоду *TdP* предшествует феномен «короткий-длинный-короткий» («short-long-short pattern») – типичная последовательность RR-интервалов (рис. 3): короткий RR между сокращением основного ритма и желудочковой экстрасистолой (ЖЭ); длинный RR, соответствующий компенсаторной паузе; короткий RR вследствие ЖЭ, преимущественно по типу R на T. Характерен «пауза-зависимый» феномен: следующий за компенсаторной паузой ЖЭ синусовый комплекс имеет более длинный QT и расширенный, деформированный зубец T. Феномен «короткий-длинный-короткий» специфичен для лекарственно-индуцированного LQTS, и реже регистрируется у пациентов с врожденным LQTS [137].

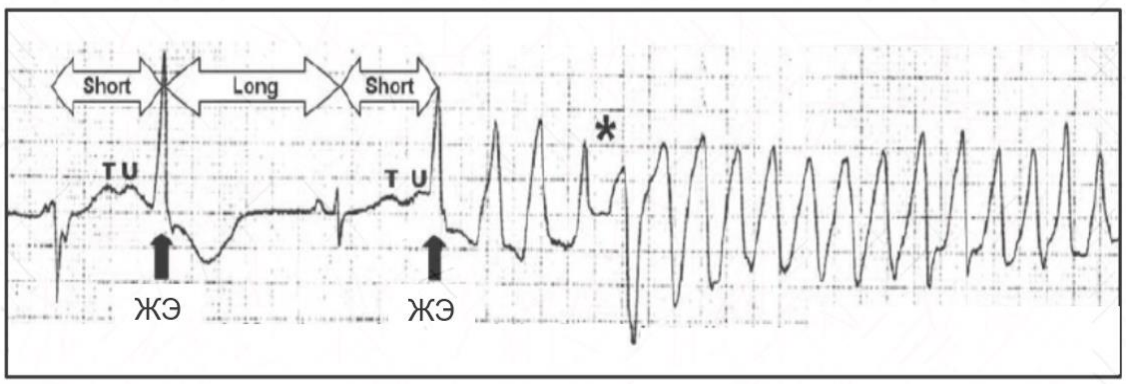


Рис. 3. Желудочковая тахикардия типа *TdP*.
Феномен «короткий-длинный-короткий» («short-long-short pattern»).
ЖЭ – желудочковая экстрасистолия.

3) *TdP* начинается с периода «разогрева»: первые циклы ЖТ более длинные, чем последующие. ЧСС при *TdP* составляет 160-240 уд/мин.

4) *TdP* часто прекращается спонтанно, последние 2-3 цикла отражают замедление аритмии. В некоторых случаях *TdP* трансформируется в ФЖ, которая прекращается дефибрилляцией либо приводит к ВСС.

Генетика LQTS: генотип-фенотипические ассоциации

В настоящее время идентифицированы около 17 генов восприимчивости к синдрому LQT и более 760 мутаций [34, 238], свидетельствующее о генетически гетерогенном заболевании, что привело к классификации LQTS на генетические типы [13, 36, 218].

LQTS связан с мутациями в 6 генах калиевых каналов (*KCNQ1, KCNH2, KCNE1, KCNE2, KCNJ2, KCNJ5*), 2 генах натриевых каналов (*SCN5A, SCN4B*), одном гене кальциевых каналов (*CACNA1C*) и 4 генах специфических связывающих и строительных белков (*AKAP9, ANK9, CAV3, SNTA1*). Вклад генов, участвующих в клеточном гомеостазе кальция, все чаще признается: например, *CACNA1C* лежит в основе мультисистемного синдрома Тимоти, в то время как три гена кальмодулина (*CALM1, CALM2, CALM3*) и триадин (*TRDN*) могут вызывать очень злокачественные формы LQTS.

LQTS наследуется преимущественно аутосомно-доминантным путем, а типы LQT1 и LQT5 еще и аутосомно-рецессивным. Выявлено, что 5-10% случаев LQTS развивается вследствие спонтанных спорадических мутаций. Кроме того, 20-25% случаев LQTS являются генетически «неуловимыми», что требует поиска новых причинных мутаций. В ряде случаев фиксируются мутации сразу в нескольких генах (синдром «перекрытия»), что приводит к более выраженным фенотипам.

За последние два десятилетия накопленный большой клинический опыт создал предпосылки для пересмотра генетической архитектуры LQTS (реклассификации) и возможного понижения статуса около 40% генов восприимчивости к LQTS. В связи с этим считается обоснованным принятие новой системы, в которой канонические, неопровержимые и распространенные гены восприимчивости к LQTS сохраняют свои исторические обозначения LQT1-3, а для обозначения несиндромальных минорных генов восприимчивости к LQTS следует принять соглашение. Такая система позволяет генам в зависимости от силы доказательств и/или преобладающих парадигм в отношении генетической архитектуры LQTS плавно переходить из одной категории в другую [36].

Генотип-фенотипические ассоциации, которые в настоящее время востребованы в клинической практике для определения тактики лечения пациентов, имеются только у пациентов с типами LQT1-8 [102]. Выявлено, что 2 из 5 носителей мутантных аллелей не имеют удлинения QT. Бессимптомные носители патологических аллелей имеют низкий риск фатальных аритмий, но риск существенно повышается в случае приема лекарств, удлиняющих QT. С другой стороны, около 20% пациентов, имеющих вторичное (приобретенное) удлинение QT, демонстрируют специфические для LQTS мутации.

Несиндромальные LQTS с каноническими или «мажорными» генами

Наиболее распространенные 3 генотипа LQTS вызываются мутациями в канонических генах – *KCNQ1* (LQT1), *KCNH2* (LQT2) и *SCN5A* (LQT3), которые составляют 85-95% всех ген-позитивных случаев LQTS [36]. Генотип LQT1 самый распространенный, встречается в 35-50% случаев всех вариантов LQTS и в 90% случаев проявляется синдромом Джервела-Ланге-Нильсона [10, 18]. Генотип LQT2 встречается в 25-40%, а генотип LQT3 – в 5-10% случаев. Остальные генотипы LQTS встречаются менее чем в 1,5% случаев.

При LQT1 ген в локусе на хромосоме 11 является *KCNQ1*, кодирующий α-субъединицу калиевого канала, который отвечает за медленный калиевый ток внутреннего выпрямления (I_{Ks}). Мутации в *KCNQ1*, снижающие функцию канала, вызывают уменьшение I_{Ks}, способствуя удлинению реполяризации и интервала QT, особенно при физической нагрузке, и частым аритмическим событиям [41].

При LQT2 ген в локусе на хромосоме 7 – это *KCNH2*, который кодирует α-субъединицу потенциал-зависимого калиевого канала и опосредует быстрый калиевый ток замедленного выпрямления (I_{Kr}) [61]. Мутации гена *KCNH2* с потерей функции приводят к снижению тока I_{Kr}, замедленной реполяризации и удлинению интервала QT. Мутации в области пор этого канала с большей вероятностью связаны с сердечными событиями и ВСС [62]. При LQT3 ген в локусе на хромосоме 3 – *SCN5A*, кодирует натриевый канал ($Na_V1.5$) [238]. Мутации этого канала с усилением функции *SCN5A* приводят к увеличению медленного натриевого тока (I_{NaL}) и замедлению реполяризации.

Несмотря на общие признаки LQTS, наблюдается значительная гетерогенность в клинических проявлениях, триггерах аритмий и изменениях зубца Т среди неродственных лиц (табл. 1) [2, 267].

Таблица 1.

Сравнительная клинико-электрокардиографическая характеристика трех наиболее распространенных вариантов LQTS

Вариант/Ген	LQT1/*KCNQ1*	LQT2/*KCNH2*	LQT3/*SCN5A*
Эффект мутации на ионный ток	снижение тока I_{Ks}	снижение тока I_{Kr}	усиление плато I_{Na}
Факторы, провоцирующие жизнеопасные НРС	эмоциональный или физический стресс, плаванье	резкий звук, эмоциональный или физический стресс	на фоне брадикардии (в покое, во сне)
Особенности реполяризации на синусовом ритме	широкий, симметричный зубец Т	низкоамплитудный или двухфазный Т	удлиненный изоэлектрический сегмент ST
Пауза в ритме при индукции опасных аритмий	нет	характерны	нет
Динамика QTc при нагрузке	удлинение	укорочение	значительное укорочение
Динамика QTc на прием ААП IB класса	нет	Нет	укорочение
Эффективность β-адреноблокаторов	есть более 80%	меньше, чем при LQT1 около 50%	не известно

Примечание: ААП – антиаритмические препараты; НРС – нарушения ритма сердца.

М.А. Школьниковой [31] были предложены 4 варианта клинического течения LQTS: 1) синкопальный с удлинением интервала QT (38%); 2) изолированное (без синкопе) удлинение интервала QT (40%); 3) синкопальный с нормальным интервалом QT (11%); 4) скрытая форма (11%) – латентное течение, которое предполагает наличие высокого риска синкопе и ВСС без каких-либо очевидных фенотипических проявлений. Этот вариант можно с высокой вероятностью диагностировать только ретроспективно, после ВСС родственников пробанда, считавшихся ранее практически здоровыми. Анализ ЭКГ вместе с личным и семейным анамнезом может помочь в определении показаний для генотипирования [137]. Вероятность положительного результата генотипирования наиболее высока у лиц с самой высокой фенотипической пенетрантностью LQTS [267].

Показано, что у пациентов с LQT1 интервал QTc при физической нагрузке удлиняется (нарушение адаптации к ЧСС), при типе LQT2 укорачивается (т. е. нормальная адаптация к ЧСС), а при типе LQT3 значительно укорачивается. Также выявлено влияние генетического дефекта на вероятность индукции «пауза-зависимой» ЖТ, что характерно для типа LQT2. Пациенты с типом LQT1 наиболее чувствительны к терапии β-адреноблокаторами, эффективность которых составляет около 80%, при LQT2 эти препараты менее эффективны (50%), а при LQT3 неэффективны или даже противопоказаны [35].

Выделяют паттерны зубца Т при вариантах LQT1-3 (рис. 4). Так, для LQT1 характерно широкое основание зубца Т, в то время как при LQT2 зубец Т, как правило, раздвоенный и низкоамплитудный. При LQT3 удлинение интервала QT объясняется удлинением сегмента ST, а зубец Т имеет обычную конфигурацию. С учетом личного и семейного анамнеза это может помочь в определении показаний к генотипированию [5, 36].

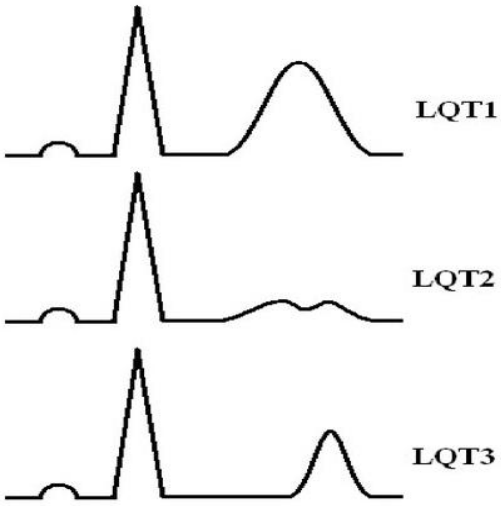


Рис. 4. Морфология зубца Т при различных типах LQTS.

Кроме того, наиболее распространенные типы LQT1-3 имеют четко выраженные триггеры аритмии. Эпизоды ЖТ при LQT1 обычно возникают при повышенной ЧСС, т. е. при физических нагрузках. Это объясняется функцией тока I_{Ks}, активность которого увеличивается при адренергической стимуляции [6, 61]. Пациенты с LQT2 восприимчивы к аритмии как во время физических нагрузок, так и во время сна, а также к резким слуховым стимулам. Наоборот, при LQT3 аритмические события возникают редко при нагрузках и чаще всего во время сна.

Исследования генотип-фенотип ассоциаций выявили важную информацию о влиянии локализации, типа кодирования и биофизической функции мутаций канала по фенотипическим проявлениям LQTS [102]. На основании этих данных существует

консенсус, что генотипы LQT2 и LQT3 показывают худший прогноз и относительно плохой ответ на терапию β-адреноблокаторами.

Несиндромальные LQTS с «минорными» генами и их переоценка

Прогресс в технологии секвенирования генома способствовал обнаружению новых генов восприимчивости к болезням в сценариях (т.е. при одиночных и маленьких родословных), которые невозможно подтвердить с помощью классического анализа сцепления. В результате, почти половина существующих ассоциаций «ген-болезнь» [249], включая большинство минорных генов восприимчивости к LQTS, была обнаружена в основном путем мутационного анализа вероятных генов и кодируемых ими белков [36]. Это означает, что сила доказательств существующих ассоциаций «ген-болезнь» сильно различается [62]. Поэтому, возникла необходимость изучения несиндромальных минорных генов LQTS в качестве прототипа для оценки достоверности ассоциаций «ген-болезнь» и пользы от генотипирования (табл. 2) [278].

Ген анкирин-B оказался редким, с чрезвычайно низкой частотой мутаций и с функциональными признаками, нехарактерными для LQTS: наличие ФП и нарушения проводимости, и нормальный интервал QT [133]. Такой фенотип обозначен синдромом Анкирина-B (LQT4) [36]. Однако большинство вариантов с потерей функции анкирина-B, кодируемых *ANK2*, которые ранее считались причиной синдрома Анкирина-B (ABS) [133], наблюдаются с неприемлемо высокими частотами минорных аллелей в общедоступных экзомах. Позже выяснилось, что удлинение интервала QT не является постоянным признаком сердечного фенотипа синдрома Анкирина B. Хотя нарушение ионных каналов и предрасположенность к аритмиям, вызванные потерей функции *ANK2*, неоспоримы, высокая частота вариантов ABS и природа сердечного фенотипа ABS, ставят под сомнение обозначение *ANK2* как самодостаточного гена чувствительности к LQTS [36].

Варианты в гене *KCNE1* вызывают LQT5 только в сочетании с другими вариантами, и самый распространенный вариант был назван «LQT5-Lite» чтобы отразить эту особенность [36]. Выявлено, что редкие варианты гена *KCNE2* с потерей функции, первоначально считавшиеся причиной LQT6, тесно связаны с лекарственно-индуцированным удлинением QT и не вызывают врожденного LQTS изолированно. Совокупная частота этих вариантов составляет всего 1,4% общедоступных экзомов и редко связаны с удлинением QT,

полиморфной ЖТ или ВСС в отсутствие вторичных провоцирующих факторов [224]. Мультисистемный тип LQT7 обусловлен вариантами в *KCNJ2*, которые вызывают синдром Андерсена-Тавила и миопатию при нормальном интервале QT [184, 204].

Варианты гена *CACNA1C*, кодирующий канал I_{CaL}, обычно связаны с очень редким и тяжелым синдромом Тимоти, проявляющимся лицевым дисморфизмом, аутизмом, синдактилией и ранним семейным анамнезом ВСС. Интервал QT может быть нормальным или удлиненным. Однако новые мутации *CACNA1C* с усилением функции в кальциевом канале $Ca_V1.2$ вызывают несиндромальный LQT, т. е. вариант сердечного фенотипа, но не синдром Тимоти с мультисистемным поражением [238].

Скрининг генов-кандидатов в когортах LQTS без мутаций ни в одном из распространенных генов LQTS выявил следующие гены – *CAV3*-LQTS, *SCN4B*-LQTS, *AKAP9*-LQTS и *SNTA1*-LQTS (LQT9, LQT10, LQT11 и LQT12), которые изменяют функцию ионных каналов сердца [102]. Показано, что эти типы LQTS связаны с мутациями в структурных белках кавеолин-3 (CAV3), β4-субединицы канала $Na_V1.5$ (SCN4B), α1-субединицы белка синтрофина (SNTA1) и якорного белка α-киназы 9-го типа центросом и комплекса Гольджи, соответственно, соответственно [21, 36]. Аномалии генов *CAV3, SCN4B* и *SNTA1* вызывают усиление активности канала $Na_V1.5$, увеличивают ток I_{NaL} и приводят к фенотипу, аналогичному LQT3. Аномалия гена *AKAP9* вызывает снижение тока I_{Ks} и фенотип, аналогичный при LQT1 и LQT5 [61].

KCNJ5 является одним из несиндромальных минорных генов восприимчивости к LQT13, обнаруженных с помощью анализа сцепления, который кодирует калиевый канал внутреннего выпрямления (I_{Kir}), что вызывает снижение мембранной экспрессии белка. В настоящее время *KCNJ5* выявляется в 0,005% восточноазиатских общедоступных экзомах/геномах, и доказательства о решающей роли $I_{K,ACh}$ в реполяризации желудочков, отсутствуют [36]. Поэтому, неясно, является ли *KCNJ5* как самодостаточный, но слабо пенетрантный ген восприимчивости к LQT13 или вызывает предрасположенность к аритмии в присутствии дополнительных факторов удлинения QT [6].

Недавно было установлено вовлечение в LQTS механизмов передачи кальциевых сигналов [258]. С помощью секвенирования всего экзома были идентифицированы мутации в генах *CALM1* и *CALM2*, которые вызывали нарушение функции кальмодулина и продлению реполяризации. В частности, нарушения кальций-зависимой инактивации кальциевых каналов L-типа или нарушение регуляции потенциал-зависимых натриевых каналов может привести к увеличению деполяризующего тока во время 2-й фазы ПД [101].

Таблица 2.

Классификация, предложенная на генетической основе несиндромальных и мультисистемных типов LQTS

Историческое соглашение	Подтипы LQTS	Ген	Протеин	Эффект мутации	Наследование	(%)
Несиндромальные LQTS с «мажорными» или каноническими генами:						
LQT1	LQT1	*KCNQ1*	K_V7.1	Снижение I_{Ks}	А/Д, А/Р	30–35
LQT2	LQT2	*KCNH2*	K_V11.1	Снижение I_{Kr}	А/Д	25–30
LQT3	LQT3	*SCN5A*	Na_V1.5	Усиление I_{Na}	А/Д	5–10
Несиндромальные LQTS с минорными генами:						
LQT11	*AKAP9*-LQTS	*AKAP9*	Yotiao	Снижение I_{Ks}	А/Д	< 1
LQT8	*CACNA1C*-LQTS	*CACNA1C*	Ca_V1.2	Усиление I_{CaL}	А/Д	~ 1-2
LQT14	*CALM1*-LQTS	*CALM1*	Кальмодулин-1	Усиление I_{CaL} (кальций-зависимая инактивация)	Спорадически	~ 1-2
LQT15	*CALM2*-LQTS	*CALM2*	Кальмодулин-2			~ 1
LQT16	*CALM3*-LQTS	*CALM3*	Кальмодулин-3			< 1
LQT9	*CAV3*-LQTS	*CAV3*	Кавеолин-3	Усиление I_{Na}	А/Д	< 1
LQT5	*KCNE1*-LQTS	*KCNE1*	MinK	Снижение I_{Ks}	А/Д	< 1
LQT6	*KCNE2*-LQTS	*KCNE2*	MiRP1	Снижение I_{Kr}	А/Д	< 1
LQT13	*KCNJ5*-LQTS	*KCNJ5*	Kir 3,4	Снижение $I_{K,Ach}$	А/Д	< 1

LQT10	*SCN4B*-LQTS	*SCN4B*	$Na_v1.5/\beta4$-субединица	Усиление I_{Na}	А/Д	
LQT12	*SNTA1*-LQTS	*SNTA1*	Синтрофин-α1	Усиление I_{Na}	А/Д	< 1
Сердечный фенотип синдрома Тимоти (cardiac-only Timothy phenotype/syndrome – **COTS)**						
Не объявлено	COTS	*CACNA1C*	$Ca_v1.2$	Усиление I_{CaL}	А/Д	~ 1
Синдромальные LQTS с мультисистемным поражением:						
Анкирин-В синдром (ABS)						
LQT4	ABS	*ANKB*	Анкирин-В	Снижение	А/Д	< 1
Синдром Андерсена-Тавила (ATS)						
LQT7	ATS	*KCNJ2*	$Kir2.1$	Снижение I_{K1}	А/Д	< 1
Синдром Джервелла-Ланге-Нильсена (JLNS)						
JLNS1	JLNS1	*KCNQ1*	$K_v7.1$	Снижение I_{Ks}	А/Р	Очень редко
JLNS2	JLNS2	*KCNE1*	MinK	Снижение I_{Ks}	А/Р	
Синдром Тимоти (TS)						
LQT8	TS1	*CACNA1C*	$Ca_v1.2$	Усиление I_{CaL}	Спорадически, А/Д мозаика	Очень редко
Синдром триадинового нокаута (TKOS)						
Не объявлено	TKOS	*TRDN*	Триадин	Возможно усиление I_{CaL}	А/Р, спорадически	~ 2

Примечание: А/Д – аутосомно-доминантный, А/Р – аутосомно-рецессивный тип наследования.

На фенотипическую экспрессию LQTS также могут влиять гены-модификаторы, которые могут быть обычными генетическими вариантами в общей популяции, но могут иметь важное влияние на интервал QT и, возможно, на клинический фенотип. Некоторые модификаторы представляют собой однонуклеотидные полиморфизмы в генах, кодирующих сигнальные белки, как в *NOS1AP*. Другие представляют собой варианты внутри самих генов LQTS, которые могут влиять на интервал QT в дополнение к идентифицированной патогенной мутации в любом другом гене LQTS.

Таким образом, ряд минорных генов восприимчивости к LQTS могут быть понижены до статуса гена с ограниченными или оспариваемыми доказательствами или могут быть отнесены к олигогенным/полигенным вариантам, которые ранее считались ответственными за 5-10% несиндромальных типов LQTS.

Синдромальные LQTS с мультисистемным поражением

С учетом синдромальных LQTS была предложена новая «посиндромная» генетическая классификация LQTS [6, 132]. Синдромальные LQTS, кроме сердечного фенотипа, характеризуются мультисистемным поражением других органов или систем, экспрессирующих аномальные гены. В 5-10% случаев LQTS, включая пациентов, у которых может наблюдаться удлинение QTc при различных мультисистемных синдромах (например, синдромы Тимоти, Андерсена-Тавила, триадинового нокаута), выявляется патогенный вариант в одном из дополнительных минорных генов восприимчивости к LQTS.

Синдром Анкирина-В (LQT4), вызванный мутацией в *ANK2*, является заболеванием сердца, проявляющимся различными фенотипами аритмий, возникающих вследствие нарушения клеточного гомеостаза кальция, и представляет собой новый класс каналопатий [133]. Выделяют Анкирин-В и анкирин-G, являющиеся признанными составными частями кардиомиоцитов, которые прикрепляют различные ионные каналы, насосы, переносчики к физиологическим сайтам воздействия [89].

Наличие мутаций с потерей функции в *ANK2* ведет к развитию спектра аритмий, включающих дисфункцию синусного узла, катехоламинергическую полиморфную ЖТ, идиопатическую ФЖ и ВСС в ответ на адренергические стимулы [65]. Удлинение интервала QTc не

является постоянным признаком, указывая на то, что дисфункция анкирина-В представляет собой самостоятельную клиническую форму, отличающуюся от классического LQTS. Особенно после исключения аномального зубца U из расчета интервала QT почти всегда наблюдаются нормальные интервалы QT (<440 мс) [6, 36]. Тем не менее, описаны варианты *ANK2*, которые продемонстрировали тесные связи с истинным удлинением QTc в общей популяции [133].

Синдром Андерсена-Тавила (CAT), по классической классификации LQT7 – аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся триадой специфических признаков: 1) периодический калий-чувствительный паралич; 2) кранио-фациальный и скелетный дисморфизм; 3) удлинение интервала QT с высоким риском полиморфной ЖТ [134].

Известны 2 генетических типа CAT. В 80-90% случаев выявляются мутации в гене *KCNJ2* (I тип), который кодирует белок Kir2.1 входящего калиевого канала аномального выпрямления (ток I_{K1}), являющийся важным регулятором мембранного потенциала покоя сердечной мышцы [2, 36, 204]. Ток I_{K1} участвует в фазе поздней реполяризации ПД (3-я фаза). В результате мутации в *KCNJ2*, снижается функция калиевого канала и реполяризующего тока I_{K1}, который необходим для завершения реполяризации и поддержания потенциала покоя. В свою очередь, удлинение ПД способствует перегрузке миоцитов Ca^{2+}, активирует входящий Na^{+}/Ca^{2+} обменный ток, что вызывает раннюю деполяризацию и удлиняет следовую деполяризацию 4-й фазы ПД, приводя к ЖТ или трепетанию желудочков [2]. Удлинение 3-й фазы ПД первоначально приводит к умеренному удлинению интервала QT.

Однако в 10-20% случаев CAT связан с мутацией в гене *KCNJ5* (II тип), кодирующий чувствительные к G-белку калиевые каналы Kir3.4, которые переносят ацетилхолин-зависимый калиевый ток $I_{K,Ach}$ [218]. Экспрессия данных ионных каналов в различных тканях лежит в основе мультисистемных поражений: нарушение сосудистого тонуса, водно-солевого обмена в почках и продукции инсулина [1, 248].

Сердечные симптомы при CAT варьируют от бессимптомного удлинения интервала QT до фатальных аритмий, которые являются наиболее распространенным симптомом болезни [1, 205]. Удлинение интервала QT может быть различной степени выраженности со специфическим зубцом T с растянутым нисходящим коленом. После исключения выраженных зубцов U в прекардиальных отведениях из расчета интервала QT, которые имитируют удлинение интервала QT-U на ЭКГ, у пациентов с CAT почти всегда наблюдаются нормальные или пограничные интервалы QT [6, 89]. Кроме того, ЖЭ в покое и

полиморфная ЖТ или ФЖ, встречаемые при CAT, нехарактерны для LQTS. Поэтому, до сих пор возникает дискуссия о том, являются ли синдромы Анкирина-В и Андерсена-Тавила «типичными» формами LQTS и следует ли оставить *KCNJ2* или *ANK2* на диагностических панелях генетического тестирования LQTS [134].

Периодический паралич встречается почти всегда (100%) [267], и часто возникает на фоне длительной общей слабости и протекает без миотонических проявлений [1, 227]. Мышечная слабость манифестирует, обычно до 10 лет или в подростковом возрасте, и на его долю приходится до 10% от всех случаев периодических параличей [205]. При осмотре пациента выявляются черепно-лицевые аномалии (маленькая нижняя челюсть, низко посаженные уши, широко расставленные глаза, формирование складки у внутреннего угла глаза, широкий лоб и корень носа), синдактилия и сколиоз позвоночника (рис. 5).

Рис. 5. Лицо пациентки с синдромом Андерсен-Тавила.
[источник Katz J.S. et al. *Arch. Neurol. 1999; 56:352*].

Предложены клинические диагностические критерии, которые предполагают, что диагноз может быть установлен при наличии двух из следующих 4 критериев [1]: 1) периодический паралич; 2) желудочковые аритмии (частые ЖЭ или ЖТ), удлиненный интервал QTc и/или выраженный зубец U; 3) наличие, по крайней мере, двух из следующих дисморфических признаков: низко посаженные уши, широко расставленные глаза, маленькая нижняя челюсть, клинодактилия 5-го пальца и синдактилия; 4) член семьи с подтвержденным диагнозом CAT.

Синдром Тимоти (LQT8) – генетическое заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному типу, проявляющееся удлинением интервала QT, синдактилией, врожденными пороками сердца, иммунодефицитными состояниями, транзиторной гипогликемией, когнитивными нарушениями, аутизмом, и поражением других органов [1]. Синдром Тимоти вызывается мутациями в *CACNA1C*, кодирующем α-субъединицу $Ca_V1.2$/кальциевого канала L-типа. В результате генетического дефекта усиливается кальциевый ток I_{CaL}, который вызывает удлинение ПД за счет 2-й фазы.

Выделяют два молекулярно-генетических варианта синдрома Тимоти [2, 36]: «атипичный» вариант – сердечный фенотип синдрома Тимоти (значительно реже) и «классический» вариант с мультисистемным фенотипом. «Классический» вариант обусловлен мутацией в экзоне 8а гена *CACNA1C* и полиморфизмом клинических проявлений, связанных с экспрессией данного участка гена в различных тканях (табл. 3).

Таблица 3.

Наиболее часто встречающиеся фенотипические признаки классического синдрома Тимоти

Поражения систем	**Признаки**	**Выявление, %**
Поражение сердечно-сосудистой системы	Удлинение интервала QT	100%
	Брадикардия, АВ-блокада	94%
	Желудочковая тахиаритмия	71%
	Открытый артериальный проток	59%
	Гипертрофическая КМП	50%
	Открытое овальное окно	29%
	Дефекты межжелудочковой перегородки	18%
Неврологические расстройства	Аутичные расстройства	80%
	Аутизм	60%
	Мышечная гипотония	40%
	Задержка психического развития	25%
	Эпилептические припадки	21%
Бронхолегочные заболевания	Пневмонии/бронхиты	47%
	Легочная гипертензия	21%
Эндокринные нарушения	Гипогликемия	36%
	Гипокальциемия	33%
Другие признаки	Синдактилия	100%

	Отсутствие волос при рождении	100%
	Маленькие зубы	100%
	Лицевой дисморфизм	53%
	Кариозные полости	50%
	Иммунодефицитные состояния	43%
	Гипотермия	33%
	Синуситы	29%
	Миопия	25%
	Повышенный рвотный рефлекс	31%

Существенно реже встречается «атипичный» вариант с максимальной экспрессией 8а экзона гена *CACNA1C* в ткани сердца и головного мозга, и не всегда типична синдактилия [1]. На ЭКГ наблюдаются выраженное удлинение интервала QT/QTc, желудочковые аритмии, большинство из которых является лекарственно-индуцированными [8, 36].

Синдром Джервелла-Ланге-Нильсена (СДЛН) связан с гомозиготным или сложным гетерозиготным мутациями в генах *KCNQ1* (I тип СДЛН) или *KCNE1* (II тип СДЛН), кодирующих α- и β-субъединицы калиевого канала I_{Ks}, соответственно [36]. Для этого синдрома характерна нейросенсорная тугоухость III-IV степеней, удлинение QTc обычно более 550 мс и возникновение ЖТ или ФЖ. Сердечные признаки чаще всего наследуются по аутосомно-доминантному типу, а нейросенсорная глухота требует мутаций в обеих копиях аллелей, что и объясняет исходную характеристику синдрома как аутосомно-рецессивного [10, 36].

Аутосомно-рецессивная (сурдокардиальная) форма СДЛН является одной из самых тяжелых клинических форм LQTS. Распространенность СДЛН составляет от 1 до 6 на 1 млн. населения, а в скандинавских странах – 1 случай на 200 000 населения. Примерно у 15% пациентов синкопе возникает уже в течение первого года жизни, у 50% – в течение первых 3-х лет жизни и почти у 90% – в возрасте до 18 лет [10, 235]. Синкопе возникает во время стресса и физической нагрузки. Также характерна высокая частота жизнеугрожающих аритмий, более ранняя их манифестация и недостаточная эффективность β-адреноблокаторов.

Показано, что пациенты с патогенными вариантами в гене *KCNE1* имеют более доброкачественное течение, чем при патогенных вариантах в гене *KCNQ1*. Показано, что в шведской когорте клинический фенотип доброкачественного синдрома Романа-Уорда и СДЛН существенно различались: интервал QTc – 462±34 мс против 576±61 мс

соответственно; совокупная частота прерванной остановки сердца без медикаментозной терапии – 47% против 1%. Экспрессия гена *KCNQ1* в нервной ткани может вызвать сочетание каналопатии с эпилепсией. Поэтому при СДЛН эпизоды синкопе могут сопровождаться тоническими и тонико-клоническими судорогами, являющимися причиной гипердиагностики эпилепсии. При СДЛН (75%) также является железодефицитная анемия.

Значительно распространена аутосомно-доминантная форма LQTS (синдром Романо-Уорда), который имеет изолированный сердечный фенотип. Распространенность в общей популяции составляет 1:10 000, а у детей – от 1: 5000 до 1:7000 [53].

Согласно базе данных «Онтология фенотипов человека» (The Human Phenotype Ontology – HPO), у разных пациентов с СДЛН частота симптомов широко варьирует (табл. 4).

Таблица 4.

Частота регистрации симптомов СДЛН, по данным HPO

Имеются у 80-99% людей
Двустороннее нейросенсорное нарушение слуха
Глубокие нейросенсорные нарушения слуха
Удлиненный интервал QTc
Имеются у 30-79% людей
Потеря (отключение) сознания
Постнагрузочное недомогание
Обморок
Приступ ЖТ типа *torsades de pointes*
Имеются у 5-29% людей
Железодефицитная анемия
Апоплексический удар (припадок)
Фибрилляция желудочков
Люди, имеющие эти симптомы, но не доступные через HPO
Аутосомно-рецессивное наследование
Врожденная нейросенсорная тугоухость
Удлиненный интервал QTc
Внезапная сердечная смерть

В подавляющем большинстве случаев СДЛН либо имеет спорадический характер, либо пораженных членов семьи выявляют уже после диагностики СДЛН у пробанда. Поэтому, несмотря на отсутствие

выявленной патологии в семье, именно ЭКГ-скрининг у детей раннего возраста имеет решающее значение для выявления СДЛН.

Аллели функционального риска и «патогенные» слабо пенетрантные генетические варианты

В рекомендациях Американского медицинского колледжа генетики и геномики и ассоциации молекулярной патологии (ACMG/AMP, 2015) специально не указано, как и должны ли общие генетические варианты, которые могут изменять фенотипическую тяжесть врожденного LQTS и/или служить в качестве генетических факторов риска для приобретенного LQTS, классифицированы и включены в диагностические отчеты о генетическом тестировании LQTS [34].

Идентификация генетических вариантов, популяционная частота которых превышает распространенность врожденного LQTS, могут вызывать проаритмическое состояние на фоне приема лекарств, удлиняющих QT, электролитных аномалий, структурных заболеваний сердца и генетического фона с дефицитом реполяризационного резерва. Эти распространенные проаритмические варианты, вероятно, не являются доброкачественными, скорее, они представляют собой новый класс вариантов, называемых «аллелями функционального риска», способными имитировать последствия ультра-редких пенетрантных патогенных вариантов, вызывающих врожденный LQTS, включая предрасположенность к полиморфной ЖТ и ВСС [37].

Таким образом, указанные варианты не являются самодостаточной мутацией, вызывающей заболевание изолированно, но наличие этого аллеля риска может увеличить у пациента риск желудочковой аритмии. Учитывая ограниченную информацию об аллелях функционального риска в приложениях ACMG / AMP (2015 г.), следует рассмотреть возможность интерпретации этих вариантов в отчете генетического тестирования в отдельной категории [34]. Это позволяет дифференцировать аллели функционального риска от патогенных или вероятно патогенных вариантов и от вариантов неопределенной значимости и ограничивает риск неправильной интерпретации результата генотипирования.

Необходимо отметить, что между аллелями функционального риска и ультра-редкими пенетрантными патогенными вариантами, вызывающими врожденный LQTS (например, вариант, вызывающий LQT1) находится класс функциональных редких вариантов, которые ранее считались причиной LQTS, но частота встречаемости в

общедоступных экзомах превышают ожидаемую распространенность типов врожденного LQTS [102]. Более того, аритмогенный потенциал этих вариантов дополнительно подчеркивается их частым вкладом в тяжелый фенотип LQTS, наблюдаемый при СДЛН или лекарственно-обусловленным риском LQTS. Таким образом, эти слабо пенетрантные, но функциональные, редкие варианты представляют собой известные примеры формирующегося класса вариантов, вызывающих LQTS, которые в совокупности приводят к латентной и более распространенной форме LQTS, именуемой «LQTS-Lite».

Основываясь на общедоступных данных экзома, предполагается, что варианты, вызывающие LQTS-Lite, будут среди тех вариантов, которые наиболее часто встречаются во время диагностического генотипирования LQTS [195]. В то же время критерии вариантов, вызывающих LQTS-Lite, с учетом различия в силе/пенетрантности патогенных вариантов, не разработаны. В результате, лица с крайне низким риском бессимптомных заболеваний с вариантами, вызывающими LQTS-Lite, могут подвергаться чрезмерно агрессивному лечению на основе «положительного» генетического теста [227].

LQTS действительно ли моногенная болезнь?

Учитывая современные представления о спектре генетических вариантов, способных вносить вклад в генетическую архитектуру LQTS, данное заболевание не может рассматриваться как моногенная патология [15, 36]. Это подтверждается наличием общих потенциально проаритмических вариантов или аллелей функционального риска и слабо проникающих редких вариантов, вызывающих LQTS-Lite, а также вариантов в канонических генах восприимчивости к LQTS.

При этом, на «тяжелом полюсе» генетического спектра LQTS находятся крайне редкие, патогенные/вероятно патогенные варианты, которые существенно снижают резерв реполяризации и лежат в основе проникающих моногенных типов врожденного LQTS (рис. 6) [101]. Они наблюдаются в частотах, превышающих предполагаемую распространенность врожденного LQTS в популяции: 1:2500 или частота минорных аллелей менее 0,0004%. Наоборот, на «доброкачественном полюсе» генетического спектра LQTS расположены распространенные генетические варианты (частота минорных аллелей >1%), часто идентифицируемые с помощью GWAS, и связанных с длительностью интервала QT в популяции.

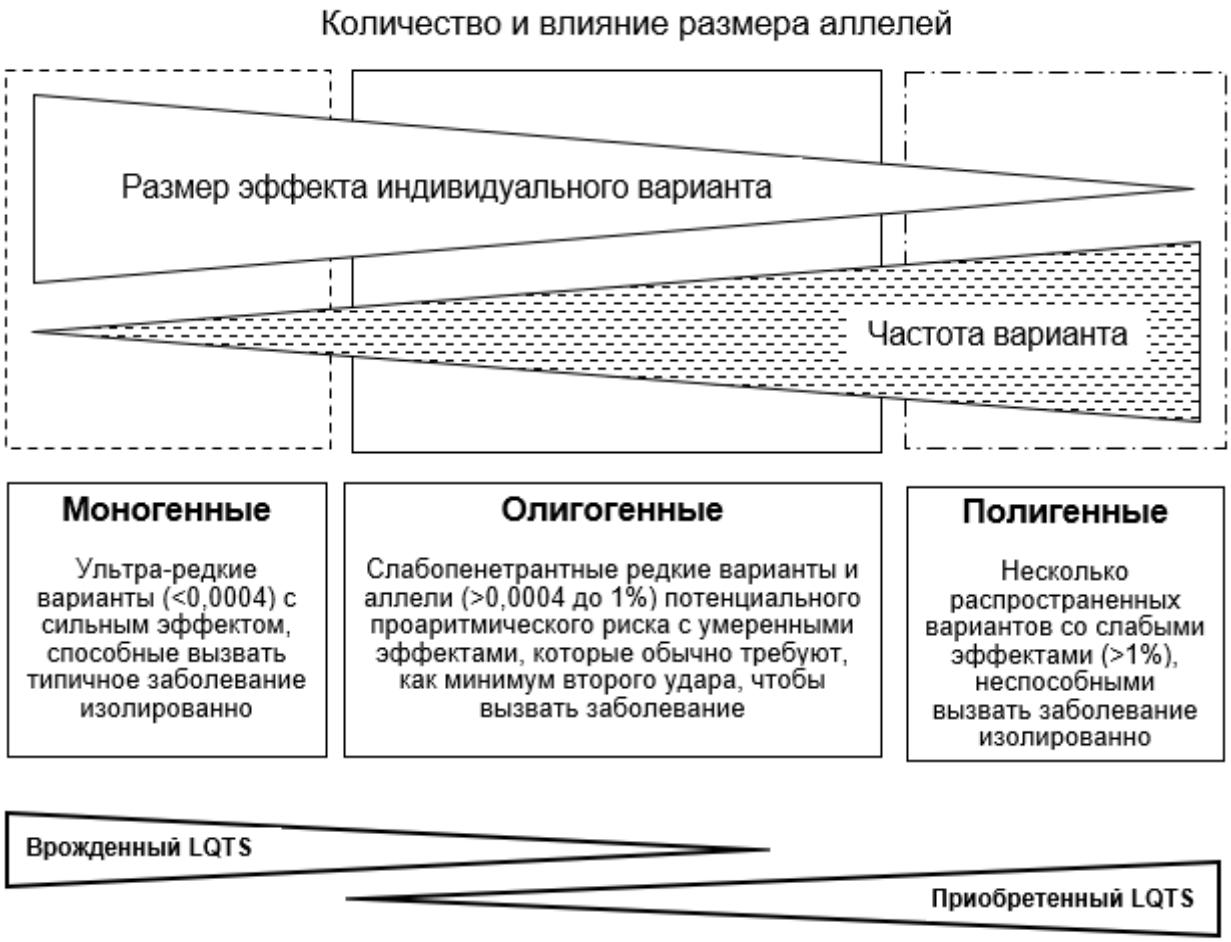


Рис. 6. Спектр генетической изменчивости, лежащей в основе приобретенных и врожденных форм LQTS.
Адаптировано из Giudicessi JR, et al. [102].

Эти генетические варианты неспособны вызывать болезнь изолированно, но повышают риск приобретенного LQT или полиморфной ЖТ, когда в геноме человека присутствуют несколько распространенных вариантов, удлиняющих QT, с дополнительными эндогенными и/или экзогенными факторами риска, удлиняющими QT [36]. Теоретически, общие генетические варианты, удлиняющие интервал QT, в пределах генетического фона индивидуума (с широким или недостаточным резервом реполяризации) также может вносить свой вклад в неполную пенетрантность и переменную экспрессию, наблюдаемые во многих родословных LQTS, а также около 20% случаев LQTS, которые остаются отрицательными по генотипу.

Наконец, в середине спектра генетической изменчивости LQTS находятся относительно редкие и сравнительно более распространенные варианты (частота минорных аллелей в диапазоне от >0,0004% до <1%), которые обозначены как редкие варианты, вызывающие LQTS-Lite, или как аллели функционального риска. Эти варианты приводят к

умеренному снижению резерва реполяризации сердца, редко вызывают обмороки или ВСС, обусловленные LQTS, при отсутствии дополнительных генетических вариантов, удлиняющих интервал QT. Как таковые, эти варианты могут служить основными драйверами олигогенных вариантов врожденного LQTS [275], если присутствуют в генетических фонах, которые содержат другие связанные с QT генетические модификаторы, такие как общие варианты в *NOS1AP*.

Генетическое тестирование на LQTS

Концепция патогенного варианта гена, кодирующего ионный канал сердца, ведущего к высоко аритмогенному субстрату, стала основой для патофизиологии всех наследственных аритмогенных синдромов и сделала LQTS прототипом «каналопатий». Эти основополагающие открытия позволили генетическому тестированию стать рутинной частью обследования пациентов с подозрением на LQTS [278].

Стремясь повысить достоверность генов, включенных в клинические генетические тесты, был разработан полуколичественный механизм – ресурс «Клинический геном» (ClinGen – Clinical Genome Resource), предназначенный для стандартизации силы генетических и функциональных доказательств, подтверждающих ассоциации «ген-болезнь» [249].

Необходимо отметить, что из 17 генов, вызывающих LQTS, 6 генов классифицированы как «определенные»/дефинитивные (*KCNQ1, KCNH2, SCN5A, CALM1, CALM2, CALM3*), 1 ген – *TRDN* с сильными доказательствами и 1 ген – *CACNA1C* с умеренными доказательствами. Поэтому, следует рассмотреть возможность генетического тестирования этих генов у пациентов, клинические наблюдения которых соответствуют специфической фенотипической экспрессии [8].

Применение схемы ассоциации «ген-болезнь» ресурса ClinGen показало, что большинство идентифицированных генов восприимчивости к LQTS (*ANK2, KCNE1, KCNE2, KCNJ2, KCNJ5, SNTA1, AKAP9, SCN4B, CAV3*) имеет оспариваемые или ограниченные доказательства [249]. Эти гены не должны рутинно тестироваться при оценке пациентов и семей с LQTS, поскольку интерпретация любых идентифицированных вариантов не может быть надлежащим образом классифицирована по отношению к заболеванию. Таким образом, более половины генов, которые вызывают LQTS, имеют ограниченные или оспариваемые доказательства, подтверждающие их причинную связь.

Вероятность положительного генетического теста наиболее высока у лиц с самой высокой фенотипической пенетрантностью [267]. Диагноз

LQTS ставится на клинических основаниях, но включение генетического тестирования в оценку LQTS может быть важным вспомогательным инструментом, так как его результаты могут помочь в стратификации риска, выборе терапии и облегчении семейного скрининга [36].

Выявлено, что среди клинически установленных случаев LQTS (QTc ≥ 480 мс и по шкале Шварца ≥3,5) около 75% несут патогенный вариант в одном из трех канонических генов, восприимчивых к LQTS: *KCNQ1*, *KCNH2* и *SCN5A* [36]. Кроме того, проспективное исследование показало, что у младенцев, у которых удлиненный интервал QT регистрируется в течение первого года жизни, LQTS-связанная мутация была выявлена в 92% случаев [235].

Согласно российским клиническим рекомендациям по определению риска и профилактике ВСС, генетическое тестирование на LQTS [32] рекомендуется всем детям и подросткам с удлинением интервала QT на ЭКГ покоя (QTc >460 мс у женщин и QTc >440 мс у мужчин), имеющим основные факторы риска ВСС (необъяснимые синкопе, остановка сердца в анамнезе, семейный анамнез ВСС), а также детям, страдающим эпилепсией без эффекта от специфической терапии (класс рекомендации I, уровень доказанности B).

Генетическое тестирование также рекомендовано всем пациентам, имеющим высоковероятный диагноз LQTS, основанный на данных анамнеза и ЭКГ: на основании записи 12 отведений ЭКГ в покое и/или в ходе проведения стресс-теста с физической нагрузкой, или инфузией катехоламинов (класс рекомендации IIa, уровень доказанности C).

Всем бессимптомным пациентам, у которых на ЭКГ покоя выявляется QTc >480 мс (у детей) или QTc >500 мс (у взрослых) в отсутствии заболеваний или состояний, способных вызвать удлинение интервала QT (электролитные нарушения, гипертрофия миокарда, блокада ножек пучка Гиса и т. д.) следует рекомендовать генетическое тестирование (класс рекомендации IIa, уровень доказанности C).

Если генетическое тестирование у пробанда выявляет мутации, ответственной за LQTS, родственникам первой и второй степени родства, независимо от клинического фенотипа, показано селективное генетическое тестирование (класс рекомендации IIa, уровень доказанности C). При выявлении лекарство-индуцированного удлинения интервала QT, генетическое тестирование предоставляет возможность выявить носительство мутаций, ответственных за врожденные формы LQTS (класс IIb, уровень доказанности B). Наконец, если отсутствует возможность тестирования всех известных мутаций, возможно проведение селективного анализа генов (*KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A*), ответственных за LQT1-3 (класс IIb, уровень доказанности C). Для

родственников пациентов 1-2-й степени с приобретенным LQTS рекомендуется регистрация ЭКГ покоя в 12 отведениях.

Также важно определение приемлемости проведения генетического тестирования для постановки диагноза и круга участников его (табл. 5)

Таблица 5.

Показания к молекулярно-генетическому тестированию при LQTS

Генетическое тестирование LQTS	**Показание**	**Цель исследования**
Полное генетическое тестирование LQTS включает скрининг генов, участие которых ранее выявлено при наследственных вариантах LQTS		
Пробанд с клинически идентифицированным диагнозом LQTS	Обязательно	Определение генетического варианта синдрома, назначение генотип-специфической терапии
Пробанд с предположительным диагнозом LQTS и синкопе в анамнезе	Обязательно	Уточнение диагноза, определение генетического варианта синдрома
Пробанд с предположительным диагнозом LQTS	Возможно	Подтверждение диагноза, определение генетического варианта синдрома
Прицельное генетическое тестирование на ранее выявленную семейную мутацию LQTS		
Член семьи пациента с диагнозом синдрома Джервелла-Ланге-Нильсена	Обязательно	Уточнение диагноза, выявление скрытых форм синдрома
Член семьи пациента с LQTS с пограничными значениями QTc	Обязательно	Подтверждение диагноза
Член семьи пациента с LQTS с QTc >480 мс	Возможно	Подтверждение диагноза
Член семьи пациента с LQTS с QTc <480 мс	Возможно	Подтверждение диагноза

Интерпретация результатов генетических тестов не всегда понятна; часто неясно клиническое значение новых генетических вариантов. Анализ мутаций, связанных с LQT1-3, выявил важные особенности, которые используются для дифференциации патогенных и доброкачественных вариантов. Например, хотя нон-миссенс мутации

составляют менее 5% мутаций, их вероятность быть патогенными, независимо от их локализации в ионном канале, превышает 99% [36].

Учитывая, что LQTS является распространенной каналопатией, при которой ВСС нередко может быть первым проявлением болезни, клиническое значение генетического тестирования велико [267]. В то же время неверная интерпретация его результатов может вызвать ненужные изменения образа жизни, неоправданные медицинские вмешательства, включая установку ИКД [270].

Также важно определить размер панели генетического тестирования LQTS [218]. С самого начала клинического генетического тестирования на LQTS и другие менделевские болезни специалисты в значительной степени придерживались парадигме «чем больше, тем лучше», которые часто включают в себя сотни генов с очень вариабельными ассоциациями «ген-болезнь» [36, 101]. С учетом изначально высокой частоты фоновых генетических вариантов использование этих больших и относительно неспецифических панелей генетического тестирования привело к идентификации огромного количества вариантов неопределенной значимости [34].

Таким образом, генетическое тестирование канонических (*KCNQ1, KCNH2* и *SCN5A*) и минорных генов восприимчивости к LQTS от умеренных до сильных доказательств (*CACNA1C, CALM1-3, CAV3, KCNE1* и *TRDN*) являются приоритетными для исследований. Пациенты с вариантами неопределенной значимости или вариантами, ранее помеченными как патогенные/вероятно патогенные в генах с ограниченными или оспариваемыми доказательствами должны направляться в клинику кардиогенетики.

Эпилепсия и синдром удлиненного интервала QT

Известно, что синдром LQT маскируется под другие состояния, симптомы приписывают альтернативным диагнозам, чаще всего судорожному расстройству. В связи с этим нередко имеет место отсроченная диагностика LQTS, в том числе при наличии в анамнезе приступов синкопе. Ретроспективный анализ у пациентов с генетически подтвержденным LQTS выявил частоту отсроченного распознавания LQTS, а также причины и возможные последствия поздней диагностики. Первичной конечной точкой было время от первого эпизода внезапной необъяснимой потери сознания до постановки диагноза LQTS. При этом у 31 пробанда были идентифицированы мутации, связанные с LQT1-3. Из них у 13 пациентов (39%) отмечена диагностическая задержка с медианой 2,4 года (от 2 месяцев до 23 лет). По данным

электроэнцефалограммы (ЭЭГ), у 5 пациентов из 10 была диагностирована эпилепсия. Для пациентов с эпилепсией диагностическая задержка была значительно больше и составила в среднем 9,75 года, чем с другими ошибочными диагнозами. В период задержки с диагнозом произошло 4 случая синкопе необъяснимого генеза. До постановки диагноза 10 пациентов из 13 имели ЭКГ с нераспознанным удлинением QTc от 470 мс до 650 мс.

Приступообразные припадки, вызванные сердечными аритмиями, часто встречаются у людей с LQTS, и может быть ошибочно диагностирована как эпилепсия. Так, у 71% в когорте пациентов с LQTS были выявлены аномальные ЭЭГ по сравнению с 13% в контрольной группе ($p < 0,01$) [283], а в более крупной базе данных из 343 пациентов выявлена связь LQTS с фенотипом припадок/судорог [283].

Первое сообщение, документирующее эпилепсию у пациента с LQT1 и эпилептогенной активностью на ЭЭГ, было сделано A. González et al., [283]. У пробанда был диагностирован синдром Джервелла-Ланге-Нильсена с глухотой и рецидивирующими эпизодами ЖТ, а у матери и брата – синдром Романо-Уорда с рецидивами аритмии. У двух пациентов с эпилепсией тщательное обследование не выявило какой-либо другой возможной этиологии, кроме мутации *KCNQ1* (LQT1). Как известно, ген *KCNQ1*, кодирующий калиевый канал, экспрессируется не только в сердце, но и в переднем мозге и стволе мозга [283]. Кроме того, различия в фенотипах между членами семьи, несущими одну и ту же мутацию, отражают хорошо известную фенотипическую гетерогенность, которая часто наблюдается при каналопатиях [36].

Необъяснимая внезапная смерть при эпилепсии затрагивает около 1,2 человека на 1000 пациентов-лет в общей популяции эпилепсии [283]. Показано, что большинство наблюдаемых случаев внезапной смерти происходит в связи с приступами генерализованных тонико-клонических судорог. Выявлено, что сердечные аритмии, в диапазоне от незначительных до потенциально опасных для жизни, встречаются в значительной части этих припадков [227] и, как полагают, представляют собой возможный патофизиологический механизм в причинно-следственной связи необъяснимой внезапной смерти при эпилепсии. Следовательно, люди с эпилепсией и LQTS могут подвергаться особенно высокому риску фатальной аритмии, связанной с припадками. Интересно, что в недавнем исследовании, включавшем 61 жертву необъяснимой внезапной смерти при эпилепсии, 7% имели мутации в генах LQTS и 15% в других генах сердечной аритмии [283].

Таким образом, отдельные пациенты с правильным диагнозом эпилепсии могут иметь сопутствующий LQTS. Это подтверждает тезис о

том, что мутации в генах, кодирующих сердечные ионные каналы, могут быть связаны с аномальной функцией мозга, проявляющейся эпилептическими припадками. Пациентов с этой двойной патологией сложно идентифицировать среди большинства пациентов с эпилепсией. Однако информация о внезапной смерти в семье пациента с необычными припадками должна побудить к тщательному кардиологическому обследованию. Диагностика LQTS у членов семьи с эпилепсией и начало антиаритмического лечения имеет жизненно важное значение.

LQTS у женщин во время беременности и после родов

LQTS встречается примерно у 1 из 2000 живорождений [227]. Однако существует ограниченное количество обзоров, посвященных ведению беременных женщин с LQTS. Повышенная передача от матери патогенных мутаций генов восприимчивости к LQTS дочерям способствует преобладанию женщин с LQTS в популяции [85, 225].

Влияние беременности на электрофизиологию сердца мало изучено. Предполагается, что растяжение миокарда во время беременности из-за увеличения объема циркулирующей крови, измененных циклов сна и циркулирующих гормонов, влияет на функцию ионных каналов сердца. Это явление, называемое как стресс стенок сердца (wall-stress) влияет на сердечные механозависимые ионные токи. Половые гормоны модулируют клиническое течение LQTS у женщин на протяжении всей их жизни, а беременность является важным модулятором исхода LQTS. Изменение уровня половых гормонов во время беременности и после родов влияет на реполяризацию и риск сердечных событий при LQTS.

Большинство исследований показывает, что риск сердечных событий, связанных с LQTS, снижается во время беременности по сравнению с периодом до зачатия женщины. Гиперэстрогенное состояние во время беременности может обеспечить защиту от аритмий. Было показано, что эстроген подавляет экспрессию сердечных β1-адренорецепторов и снижает риск *TdP* при LQTS [251]. Однако в 9-месячный послеродовой период риск сердечных событий значительно возрастает. Это связано с быстрым снижением уровня эстрогена после родов, что необходим для лактации, а также увеличением адренергической реакции [103]. Сами роды не связаны с повышенным риском развития симптомов у женщин с диагнозом LQTS [251]. Показано, что женщины с типами LQT1 и LQT2, находящиеся в постпубертатном периоде, подвержены более высокому риску сердечных

событий, чем мужчины с той же мутацией, тогда как оба пола одинаково уязвимы для сердечных событий с типом LQT3 [227].

Пренатальные рекомендации при LQTS. Как только беременность подтверждена у женщины с LQTS, план ведения беременности и 9-месячного послеродового периода должен быть составлен совместно с акушером и кардиологом с постоянным наблюдением на протяжении всего периода. Женщин следует информировать и консультировать о возможных триггерах сердечных событий, включая недопущение гипокалиемии и приема препаратов, удлиняющих интервал QT.

ЭКГ следует выполнять при каждом посещении для оценки интервала QTc. Уровни электролитов и витамина D следует контролировать, увеличение потребления калия и магния является разумным. Точно так же раннее направление к детскому кардиологу поможет ускорить скрининг новорожденного и профилактическую терапию в случае, если у ребенка диагностирован врожденный LQTS.

Ведение женщин с LQTS во время беременности. Лечение женщин с LQTS предпочтительно β-адреноблокаторами в оптимальных дозах показано для снижения риска сердечных событий, которое продолжается во время беременности и в послеродовой период [251]. Необходимо отметить, что не все β-адреноблокаторы одинаково эффективны при LQTS [33]. В целом, неселективные β-адреноблокаторы, такие как надолол и пропранолол, предпочтительнее, чем β1-селективные блокаторы. Однако недостаточно доказательств для сравнения конкретных препаратов при LQTS во время беременности.

Надолол, титрованный до рекомендуемой дозы 1-1,5 мг/кг/день, назначается большинством врачей, поскольку он является наиболее эффективным β-адреноблокатором при LQTS [35]. Более пролонгированное действие надолола по сравнению с другими β-адреноблокаторами также дает ему преимущество при LQTS. Надолол в значительной степени выделяется с грудным молоком, и поэтому эти младенцы должны наблюдаться на предмет побочных эффектов.

Пропранолол и бисопролол, по-видимому, имеют приемлемые профили эффективности и безопасности при LQTS во время беременности и кормления грудью. Метопролол не рекомендуется, так как он менее эффективен [33]. Атенолол противопоказан при беременности из-за задержки внутриутробного развития плода. Титрация дозы препаратов должна обеспечить контроль ЧСС в покое от 60 до 100 уд/мин и адекватность β-адренергической блокады во время нагрузки.

Существуют некоторые опасения относительно безопасности применения β-адреноблокаторов во время беременности по отношению к плоду. Однако в крупном исследовании не было отмечено значительного

увеличения частоты врожденных аномалий сердца у потомства беременных женщин, получавших β-адреноблокаторы [33]. В некоторых исследованиях наблюдался повышенный риск преждевременных родов. Использование β-адреноблокаторов во время родов не препятствует сокращению матки и вагинальным родам.

В целом, β-адреноблокаторы безопасны при беременности и обеспечивают защиту от ВСС и обмороков у матерей с LQTS, особенно у женщин из группы высокого риска, имеющих QTc >500 мс в покое, внезапную остановку сердца в анамнезе и большое количество желудочковых аритмий или ИКД.

Антиаритмические препараты других классов обычно избегают при беременности, за исключением крайней необходимости. Учитывая, что β-адреноблокаторы менее эффективны при LQT3, иногда этим пациентам назначают блокаторы натриевых каналов – флекаинид [282] или мексилетин [62]. Флекаинид имеет долгую историю безопасного применения при беременности для лечения наджелудочковой тахикардии у матери или плода. Ограниченные данные позволяют предположить, что и мексилетин безопасен при беременности.

Тактика ведения женщин с LQTS во время родов. Надлежащее медицинское ведение женщин с LQTS во время родов включает непрерывный телеметрический мониторинг ЭКГ на предмет желудочковых аритмий. При QTc ≥500 мс следует обсудить тактику ведения с кардиологом или электрофизиологом. Прием β-адреноблокаторов следует продолжать при поступлении в родильный дом, поскольку они снижают риск серьезных аритмий. Большинство родов происходят без серьезных аритмических событий. Однако реанимационное оборудование должно быть легко доступно во время родов. Инактивация ИКД не рекомендуется женщинам с ИКД. Во время Кесарева сечения над ИКД следует поместить круглый магнит, чтобы избежать неадекватных разрядов ИКД во время электрокоагуляции.

Также следует избегать препаратов, удлиняющих интервал QT, в частности, некоторых анестетиков, таких как севофлуран [235]. Окситоцин, используемый для индукции родов и уменьшения кровотечения, также следует избегать при LQTS [36]. По возможности следует избегать применения этих препаратов у женщин с высоким риском LQT или использовать с осторожностью под контролем ЭКГ. Если проводится индукция наркоза, то следует профилактически вводить 2-4 г магния внутривенно, чтобы снизить риск *TdP*, даже несмотря на то, что магний может замедлить роды [251].

Лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT

Как известно, большинство случаев приобретенного LQT связано с влиянием лекарств, удлиняющих интервал QT (список на сайте www.qtdrug.org), которые ответственны за 5-7% всех случаев ВСС. В международной базе данных нежелательных реакций лекарственных препаратов VigiBase наиболее часто указываются следующие группы лекарств, удлиняющих интервал QT: антиаритмики, антипсихотики, антидепрессанты, антибиотики, противогрибковые, петлевые диуретики и др. [22]. По эпидемиологическим данным, выявляемость лекарственно-индуцированного LQT была 2,5 на миллион человеко-лет для мужчин и 4,0 на миллион человеко-лет для женщин [199].

Наиболее часто лекарственно-индуцированный LQT диагностируется при лечении антиаритмическими препаратами IA и III классов, для которых блокада натриевых и калиевых каналов являются основой терапевтического действия [8]. Препараты III класса – ибутилид, дофетилид и соталол называют препаратами высокого риска лекарственно-индуцированного LQT [225].

Наиболее серьезным осложнением лекарственно-индуцированного LQT может стать *TdP*, которая нередко проявляется обмороком, а в 20% случаев трансформируется в ФЖ. Факторы риска TdP условно делятся на пациент-связанные, лекарство-связанные и клинические ситуации.

К факторам риска TdP, связанным с пациентом, относят: женский пол (у мужчин тестостерон стимулирует токи I_{Kr}, I_{Ks}, I_{k1}); возраст старше 65 лет; афроамериканское происхождение; брадикардия (менее 45 уд/мин); паузы в ритме сердца; перенесенный инфаркт миокарда; гипертрофическая КМП; сахарный диабет; дефицит калия, магния и кальция; гипотермия; гипотиреоз; гипертрофия ЛЖ; хроническая сердечная недостаточность; аутоиммунные заболевания (интерлейкин-1 и интерлейкин-6 и TNF-a, способствуют снижению калиевых токов); недавно выполненная кардиоверсия по поводу ФП; субклинический врожденный LQTS и др.

Факторы риска TdP, связанные с лекарственным средством. Помимо различий в способности лекарств блокировать ионные каналы кардиомиоцитов, имеют значение любые факторы, повышающие концентрацию лекарств в крови: быстрое введение лекарств; применение их максимальных доз; нарушение метаболизма лекарств при ингибировании функции изоформ цитохрома P450; нарушение элиминации лекарств из организма; генетические варианты, влияющие на метаболизм лекарств. Антиаритмические препараты IA класса

вызывают *TdP* даже в низких дозах, и увеличение дозы препарата не увеличивает риск аритмии. Антиаритмические препараты III класса значительно удлиняют QTc; однако частота *TdP* на фоне лечения амиодароном значительно ниже (0,7%), чем соталолом [225]. Назначение нескольких лекарств, удлиняющих интервал QT, является распространенным фактором риска лекарственно-индуцированного LQT.

Факторы риска TdP, связанные с клинической ситуацией. Пациенты могут длительно принимать лекарство, удлиняющее QT, а *TdP* может развиться после изменений в их клиническом состоянии или тактике ведения [8]. Например, пациенты с ХСН могут длительно принимать препараты, удлиняющие QTc, пока под воздействием высоких доз диуретиков не разовьется гипокалиемия.

Международный консорциум по тяжелым побочным эффектам применения лекарств определил 3 критерии фенотипа лекарственно-индуцированного LQT: классический, вероятный и возможный [225]. «Классический» фенотип возможен при регистрации полиморфной ЖТ с феноменом «короткий-длинный-короткий», вызванной удлинением интервала QT, вне зависимости от исхода (спонтанное прекращение или переход в ФЖ). «Вероятный» фенотип определяется, когда возникает лишь полиморфная ЖТ и/или ФЖ, ставшие причиной обморока, внезапной остановки сердца или ВСС, но без регистрации феномена «короткий-длинный-короткий», несмотря на удлинение QTc. «Возможный» фенотип диагностируется, когда на фоне значительного удлинения QTc (QTc >550 мс) возникают обмороки, однако отсутствует желудочковая аритмия. В этих случаях неврологический генез обморока должен быть исключен. Для всех фенотипов характерна причинно-следственная связь между приемом лекарств, удлиняющих интервал QT, удлинением QTc, аритмией и обмороком/ВСС. Отмена этих лекарств должна сопровождаться уменьшением или нормализацией длительности QT и прекращением аритмии или обмороков.

Стратификация риска удлинения интервала QT. Американская ассоциация сердца (AHA) рекомендует госпитальным пациентам проводить мониторинг интервала QT при наличии факторов риска удлинения QT [103]. Tisdale JE, et al. [255], с целью выявления пациентов, которым показан мониторинг QT, а также для оценки прогностической ценности факторов риска в отношении реального удлинения интервала QT проводили наблюдения у 1039 госпитальных пациентов. Интервал QT >500 мс в течение 15 минут и более считался удлиненным. В целом, 70% пациентов имели 1 и более показаний для мониторинга интервала QT. У 24% пациентов выявлено удлинение QT >500 мс в течение ≥15 минут.

Выявлено, что удлинение интервала QTc в группах низкого (балл <7), среднего (7-10) и высокого (балл ≥11) риска составило 15%, 37 % и 73% соответственно. Вероятность удлинения интервала QTc увеличивается с количеством присутствующих факторов риска: при наличии 1 фактора риска относительный риск (ОР) равен 3,2 (2,1-5,0); 2 фактора риска – 7,3 (4,6-11,7); 3 и более факторов риска – 9,2 (4,8-17,4). Положительная предсказательная ценность предложенных факторов риска удлинения QT, составила 31,2% и отрицательная предсказательная ценность – 91,3%.

Необходимо отметить, что при сопоставимой эффективности рекомендуемых препаратов следует отдавать предпочтение тому препарату, который не удлиняет интервал QT. Если польза явно превышает риск, то удлинение интервала QT не должно ограничивать необходимую терапию. Удлинение интервала QT не обязательно означает аритмогенность. Единственный класс препаратов, для которого известны обоснованные данные о частоте *TdP*, – это антиаритмические препараты I и III классов, которая составляет от 1% до 10%.

Генетическая предрасположенность к LQTS при лекарственно-индуцированном удлинении QT. Получены доказательства о тесной взаимосвязи лекарственно-индуцированного LQT и латентно протекающего (фенотип-негативного) врожденного LQTS. Это подтверждается сходством клинических проявлений приобретённого и врожденного LQTS. Кроме того, период времени или ситуации повторения сердечных событий, например, во время плавания, в послеродовом периоде, может указывать на наличие врожденного LQTS. В свою очередь, индуцированный лекарством удлиненный QT и развитие *TdP* могут сигнализировать о наличии генетического дефекта LQTS. Выявлено, что исходные значения QTc при лекарственно-индуцированном LQT значительно превышают значения QTc у лиц контрольной группы, однако короче, чем у пациентов с врожденным LQTS. У пациентов с лекарственно-индуцированным LQT преобладают мутации гена *KCNH2* и *KCNQ1*, далее наблюдаются редкие мутации, вызывающие врожденный LQTS, или функциональные общие полиморфизмы, некоторые из которых способствуют снижению резерва реполяризации, и оказывают модулирующий эффект. На основании этих данных была предложена шкала для идентификации носителей мутаций генов врожденного LQTS среди пациентов с лекарственно-индуцированным LQT, к которым с высокой вероятностью относятся симптомные пациенты с лекарственно-индуцированным LQT в возрасте менее 40 лет и интервалом QTc >440 мс.

У 10-15% пациентов с лекарственно-индуцированным LQT выявлен положительный результат генетического тестирования 3 канонических генов восприимчивости к LQTS. В то время как случаи лекарственно-индуцированной полиморфной ЖТ, вызванной антиаритмическими препаратами, выявляют субклинические врожденные LQTS в 5-20% случаев [235]. Однако степень дополнительного риска *TdP* за счет приема лекарств, удлиняющих интервал QT, до конца неизвестна.

Таким образом, лекарственно-обусловленное удлинение QT является важнейшим, но не единственным фактором риска развития лекарственно-индуцированного LQTS, и может быть вовлечен генетический фактор.

Диагностические критерии LQTS

Трудности диагностики LQTS обусловлены неспецифической симптоматикой, в некоторых случаях отсутствием на ЭКГ удлинения интервала QT и преобладанием скрытой формы [29]. Пациенты нередко длительно наблюдаются с диагнозом «эпилепсия», без эффекта получают противосудорожную терапию, оставаясь в группе высокого риска ВСС [21, 238]. В этих случаях диагностика возможна только при помощи генетического тестирования [50].

Был предложен набор диагностических критериев врожденных LQTS: 1) «Большие» критерии: а) удлинение интервала QT (QTc >440 мс); б) наличие в анамнезе эпизодов потери сознания; в) наличие синдрома LQT у членов семьи. 2) «Малые» критерии: а) врожденная нейросенсорная глухота; б) эпизоды альтернации зубца Т; в) медленный сердечный ритм (у детей); г) патологическая желудочковая реполяризация. Диагноз может быть поставлен при наличии 2 больших или одного большого и двух малых критериев.

Диагноз LQTS вероятен, когда сердечные симптомы (обморок или внезапная остановка сердца) сопровождают заметно удлиненный интервал QTc (табл. 6): в покое >470 мс у мужчин и >480 мс у женщин, при отсутствии другой причины удлинения QT [2, 210]. Исходное значение QTc ≥500 мс считается определенно ненормальным, если оно наблюдается при отсутствии факторов риска, удлиняющих QT [195].

При отсутствии и/или незначительном удлинении QT в покое необходимо оценить реакцию QTc во время стресс-теста (велоэргометрия, тредмил-тест) или проводить ортостатическую пробу. Еще Базетта подчеркивал, что «при упражнениях ЧСС увеличивается быстро, а интервал QT укорачивается медленнее». Выявлено, что эффекты симпатической стимуляции у пациентов с нормальным и

удлиненным интервалами QT, а также с учетом генотипа LQTS различаются [237]. Так, при LQT1 интервал QTc как правило сокращается, в то время как при LQT2 удлиняется [195]. При этом увеличение трансмуральной дисперсии реполяризации и активности ранней постдеполяризации, которое характерно для внезапного ускорения ЧСС при LQT2, вызывает желудочковые аритмии [36].

Таблица 6.

Модифицированная шкала диагностики LQTS

Критерии	Баллы
ЭКГ–характеристика:	
QTc >480 мс	3
QTc 460-470 мс	2
QTc 450-459 мс (у мужчин)	1
Зарегистрированная ЖТ типа *TdP*	2
Альтернация волны Т	1
Наличие зазубренной волны Т в III отведении ЭКГ	1
Редкий ритм сердца для соответствующего возраста	0,5
Анамнез:	
Синкопальный эпизод после стресса	2
Синкопальный эпизод в покое	1
Врожденная глухота	0,5
Семейный анамнез:	
Наличие подтвержденного LQTS у члена семьи	1
Наличие ВСС у члена семьи в возрасте моложе 30 лет	0,5

Примечание:
≤ 1 балла = низкая вероятность наличия LQTS;
>1–3 балла = промежуточная вероятность наличия LQTS;
≥ 3,5 балла = высокая вероятность наличия LQTS.

Разработаны рекомендации по проведению генетического тестирования и диагностические критерии LQTS:

1) при наличии ≥3,5 баллов по шкале риска LQTS и при отсутствии вторичных причин удлинения интервала QT и/или при наличии определенно патогенной мутации в одном из генов, ответственных за LQTS или при наличии QTc ≥500 мс на повторяющихся стандартных ЭКГ и при отсутствии вторичных причин для удлинения QT интервала;

2) LQTS может быть диагностирован при QTc, равном 480-499 мс в повторяющихся стандартных ЭКГ, у пациента с необъяснимыми синкопальными состояниями при отсутствии вторичной причины удлинения QT и при отсутствии патогенной мутации.

Стратификация риска и прогноз при LQTS

Несмотря на свою редкость, врожденный LQTS является основной причиной ВСС у практически здоровых молодых людей, что указывает на важность стратификации риска ВСС [218, 271]. Генетическое тестирование может идентифицировать молекулярный субстрат и, выявить генотип-специфичные проаритмические состояния [278]. Однако риск аритмии у отдельных пациентов варьирует даже в семьях, несущих один и тот же вариант. Это затрудняет стратификацию индивидуального риска, особенно при показаниях к ИКД.

Разработанная система стратификации риска сердечных событий у пациентов с врожденным LQTS в возрасте до 40 лет включает такие маркеры, как величина интервала QTc в покое, пол и основные 3 генотипа заболевания – LQT1, LQT2 и LQT3 (табл. 7) [219, 236]. На основании этих маркеров выделены 3 степени риска или группы пациентов: низкий риск (<30%), средний риск (30-40%) и высокий риск (>50%). Наряду с этим, в последние годы предлагаются новые маркеры для стратификации прогноза при LQTS. При этом, если для высокого риска достаточно наличие одного из двух маркеров – интервала QTc ≥500 мс или наличия синкопе в анамнезе, то при очень высоком риске требуется их сочетание.

Таблица 7.

Стратификация риска у пациентов с врожденным LQTS

Риск сердечных событий к 40 годам	QTc в покое	Генотип	Пол
Высокий (>50%)	≥ 500 мс	LQT1	муж/жен
		LQT2	муж/жен
		LQT3	муж
Средний (30–49%)	< 500 мс	LQT2	жен
		LQT3	жен
		LQT3	муж
	≥ 500 мс	LQT3	жен
Низкий (<30%)	< 500 мс	LQT2	муж
		LQT1	муж/жен

Таким образом, исходное значение QTc ≥500 мс в покое считается определенно ненормальным, если оно наблюдается при отсутствии факторов риска, удлиняющих QT, и является независимым предиктором сердечных событий, и служит рекомендацией класса I для генетического тестирования на LQTS [32]. Следует отметить, что многочисленные проспективные исследования показали высокую предсказательную ценность стратификации прогноза у пациентов с LQTS.

Определение генотипа LQTS, наряду с длительностью интервала QT является определяющим фактором риска ВСС]. Женщины с LQT2 и мужчины с LQT3, имеющие интервал QTc >500 мс, попадают в категорию более высокого риска ВСС независимо от других факторов риска [184]. Кроме того, женщины с типом LQT2 подвергаются наибольшему риску сердечных событий в перипартальном периоде, особенно в первые 9 месяцев после родоразрешения [103]. Выявлено, что начало аритмических событий в детстве является важным предиктором их повторения в последующем [184]. Однако у лиц с положительным генотипом семейный анамнез ВСС родственника первой степени не связан с повышенным риском ВСС при LQTS [21].

В последнее время для правильной диагностики LQTS у пациентов с нормальным интервалом QTc в покое, но генетически подтвержденным LQTS (положительный по генотипу/отрицательный по фенотипу LQTS) стали использовать искусственный интеллект с применением глубоких нейронных сетей, с помощью стандартной ЭКГ в 12 отведениях. Было обнаружено, что анализ ЭКГ при помощи искусственного интеллекта позволяет выявлять пациентов с электрокардиографически скрытым LQTS и обеспечивает почти 80% точную предтестовую оценку статуса генотипа LQTS [157].

Потенциальные стратификаторы риска сердечных событий при LQTS

Несмотря на разработку системы стратификации риска сердечных событий при LQTS на основе величины интервала QTc, клинических данных (возраст, пол, история аритмических обмороков или желудочковых аритмий) и информации о генотипе, прогнозирование индивидуального риска жизнеугрожающих аритмий, особенно у бессимптомных пациентов, остается сложной задачей [260]. Неправильная оценка риска может привести к чрезмерному лечению пациентов из группы низкого риска, включая использование ИКД, или к недооценке риска возникновения фатальных аритмий. Это подчеркивает необходимость внедрения новых маркеров, которые превосходят

интервал QTc в покое, для прогнозирования индивидуального риска.

Появились новые доказательства о том, что электрофизиологическим субстратом аритмий при LQTS является не только увеличенная продолжительность ПД (задержка реполяризации), которая отображается удлиненным интервалом QTc, но и повышенная временная и пространственная дисперсия реполяризации, способствующая возникновению аритмий типа *re-entry* [219, 61]. В связи с этим предложены новые параметры ЭКГ, такие как дисперсия интервала QT и интервал Tpeak-Tend, имеющие генотип-специфические различия при оценке кардиоваскулярного риска.

Дисперсия интервала QT (QTd) – вариабельность интервала QT между отведениями стандартного ЭКГ отражает неоднородность реполяризации желудочков и, следовательно, может быть маркером электрической нестабильности. У пациентов с LQTS величина QTd увеличена, и она коррелируется с частотой аритмических событий [71]. Кроме того, выявлено значительное снижение QTd на фоне терапии β-адреноблокаторами и после симпатической денервации сердца, что подтверждает причинную связь QTd с риском аритмий [87, 114]. Симптомные пациенты с LQTS имеют более выраженную дисперсию реполяризации, чем бессимптомные пациенты.

Интервал Tpeak-Tend – интервал между пиком и концом зубца Т считается маркером трансмуральной дисперсии реполяризации [61]. В то время как реполяризация эпикардиальных клеток связана с пиком зубца Т, реполяризация М-клеток (клеток миокарда) совпадает с окончанием зубца Т. Связь интервала Tpeak-Tend с фенотипом аритмии выявлена только у пациентов с LQT2 в состоянии покоя.

Показатель дельта Tpeak-Tend с дополнительным учетом градиентов продольной реполяризации отражает апикально-базальную дисперсию реполяризации [72]. Этот показатель вычисляется как разница интервала Tpeak-Tend между более базально расположенным отведением V2 и апикально расположенным отведением V5: Tpeak-Tend (V5) – Tpeak-Tend (V2). Показано, что дельта Tpeak-Tend связана с аритмическим фенотипом LQT1, особенно в период отдыха после физической нагрузки. Кроме того, выявлена высокая чувствительность и специфичность дельты Tpeak-Tend по сравнению с интервалом QTc при дифференциации симптомных и бессимптомных пациентов с LQT1 и LQT2 [219]. Таким образом, дельта Tpeak-Tend может представлять собой ценный маркер в стратификации генотип-специфического риска.

Электромеханическая дисперсия при LQTS объясняется гетерогенно удлиненной реполяризацией желудочков, которая приводит к изменениям механической функции миокарда [72]. У пациентов с LQTS

выраженная пролонгация реполяризации превышает механическую систолу, образуя отрицательное «электромеханическое окно» (ЭМО). Показатель ЭМО вычисляется как разница во времени между закрытием аортального клапана при допплерографии сердца и концом интервала QT на наложенной ЭКГ. Отрицательная ЭМО означает, что желудочки деформируются за счет объемной нагрузки во время фазы быстрого наполнения, когда реполяризация все еще продолжается. Это создает электромеханический субстрат, в котором случайные электрические или механические стимулы, такие как локальные постдеполяризации, постсокращения или диссинхрония, могут вызвать патологическую возбудимость миокарда и механизм *re-entry*.

Показатели ЭМО имели более выраженные отрицательные значения при максимальной нагрузке и у симптомных пациентов с LQTS. Кроме того, под влиянием β-адреноблокаторов величина ЭМО становилась менее отрицательной, особенно при физической нагрузке, что означает улучшение электромеханического сопряжения миокарда. Выявлено, что пациенты с LQT1 имели более низкую отрицательность показателя ЭМО при нагрузке, чем LQT2. Таким образом, величина ЭМО во время нагрузки является более ценным и независимым предиктором риска аритмии по сравнению с интервалом QTc в покое.

Оценка реакции интервала QTc при физической нагрузке. Несмотря на знания о генотип-специфичных проаритмических триггерах, они не включены в схемы стратификации риска пациентов с LQTS. Как известно, примерно 40% пациентов с генетически подтвержденным LQTS имеют нормальный интервал QTc в покое. Поэтому оценка интервала QTc во время стресс-теста с физической нагрузкой приобретает актуальность для стратификации риска. Показано, что у пациентов с LQT1 интервал QTc при физической нагрузке удлиняется (нарушение адаптации интервала QT на ЧСС), у пациентов с LQT2 укорачивается, а при LQT3 укорачивается значительно [227]. При этом увеличение трансмуральной дисперсии реполяризации и активности ранней постдеполяризации, которое характерно для внезапного ускорения ЧСС при физической нагрузке у пациентов с LQT1 и LQT2, вызывает желудочковые аритмии [114].

Стресс-тест с физической нагрузкой обладает достаточно высокой чувствительностью для выявления носителей «молчащего» варианта LQTS в случаях диагностической неопределенности, т.е. у пациентов с промежуточной вероятностью LQTS на основании исходного интервала QTc и клинических факторов. Таким образом, использование нагрузочного теста с оценкой динамики интервала QT позволяет провести диагностическую стратификацию пациентов с подозрением на

LQTS, обосновать показания к генетическому тестированию и своевременно начать терапевтические мероприятия.

Вклад генетического фактора в прогнозе сердечных событий при LQTS

Учитывая то, что LQTS является наиболее распространенной каналопатией, при которой ВСС нередко может быть первым проявлением болезни, клиническое значение идентификации генетического типа велика [15].

Влияние генотипа, пола и возраста на прогноз LQTS было подробно описано исследовательской группой Международного реестра LQTS у пациентов с вариантами LQT1-3 [36, 160]. Летальность от сердечных событий была самой высокой у мужчин и женщин с LQT3 (19% и 18% соответственно), далее у мужчин с типами LQT1 и LQT2 (5% и 6% соответственно), и наконец, у женщин (по 2% для обоих типов). Кроме того, у пораженных мужчин выявлена повышенная частота сердечных событий в детстве, однако в подростковом и раннем взрослом возрасте тенденция меняется на противоположную [103]. Показано, что в детстве риск сердечных событий при LQT1 значительно выше у мужчин, чем у женщин [отношение шансов (ОШ) – 1,72], тогда как не было гендерных различий среди пациентов с LQT2 и LQT3. В зрелом возрасте женщины с типами LQT1 и LQT2 имели более высокий риск сердечных событий (ОШ – 3,35 и 3,71 соответственно), чем мужчины [103].

Turkowski KL, et al. [260] впервые изучали вклад генетического фактора в оценке вариабельности интервала QTc и клинических исходов на основе 61 однонуклеотидного полиморфизма, используя шкалу полигенного риска (polygenic risk score) интервала QTc (QTc-PRS). Выявлено, что на вариабельность QTc больше всего влияет редкий генетический вариант, вызывающий LQTS, а конкретный QTc-PRS вносил в 5 раз меньший вклад в значение QTc в когорте пациентов с LQT1, LQT2 и LQT3, чем в общей популяции. Несмотря на то, что у пробандов с симптомами LQT1, LQT2 и LQT3 наблюдался более высокий QTc-PRS, чем у бессимптомных членов семьи с положительным генотипом, различий интервалов QTc в покое между этими генотипами не выявлено. Это означает, что прототип QTc-PRS не помогает предсказывать клинические исходы у пациентов с LQTS.

Goldenberg I, et al. [103] на основе разработанной прогностической модели проводили оценку персонализированного риска сердечных событий у 767 женщин с типами LQT1 и LQT2 в возрасте от 15 до 60 лет. Модель прогнозирования риска включала следующие переменные:

позиция генотипа/мутации, специфичные пороги QTc, историю обмороков и терапию β-адреноблокаторами. Показано, что прогнозируемая 10-летняя частота сердечных событий составляла 2% при низком риске, 5% при среднем риске и 14% при высоком риске. Авторы считают, что разработанная модель прогнозирования риска может помочь в улучшении стратификации риска по гендерному признаку и принятии терапевтических решений у женщин с LQTS, начиная с подросткового возраста.

Показано, что носители мутаций LQTS имеют повышенный риск сердечных событий даже при нормальном интервале QTc. При этом пенетрантность мутаций у пациентов с нормальным QTc может отражаться в изменениях зубца Т. Так, выявлена предсказательная ценность трехмерного вектора зубца Т как количественный показатель реполяризации у носителей мутации *KCNH2* (LQT2) с нормальным QTc, подверженных высокому риску сердечных событий.

Кроме того, выявлена прогностическая значимость оценки влияния терапии β-адреноблокаторами на частоту сердечных событий в зависимости от генотипа LQTS [114]. Так, у пациентов в возрасте до 40 лет частота сердечных событий при терапии β-адреноблокаторами была значительно выше при типах LQT2 (46%) и LQT3 (42%), чем у пациентов с типом LQT1 (30%) [184]. Показано, что аритмические события при LQT3 с большей вероятностью будут летальными.

Мутации, которые приводят к замене аминокислот в определенных областях ионного канала, также повышают риск аритмии [219]. Например, при типе LQT1 мутации в цитоплазматических петлях белка *KCNQ1* или мутации с эффектами доминантно-отрицательного ионного тока связаны с худшим прогнозом, особенно по сравнению с мутациями, затрагивающими С-концевые области белка. Также известно, что однонуклеотидные полиморфизмы в *NOS1AP* и *KCNQ1* ассоциируются с повышенным риском сердечных событий у пациентов с LQTS, и поэтому могут применяться в стратификации клинического риска.

Лечение/клиническое ведение пациентов LQTS

При выборе тактики ведения пациентов с LQTS необходимо учитывать, что специфическими проявлениями болезни являются обморок и ВСС, вызываемые полиморфной ЖТ/ФЖ, и провоцируемые часто острой адренергической активацией. В случае установления диагноза становится возможным предотвращение сердечных событий. По результатам генетического теста осуществляется выбор терапевтической стратегии, включая рекомендации по изменению образа

жизни, применению лекарственных препаратов и ИКД [32, 41, 270].

Нет никаких сомнений в том, что симптомные пациенты нуждаются в лечении. В настоящее время существует 5 методов лечения пациентов с LQTS с целью профилактики ЖТ/ФЖ: 1) медикаментозное лечение; 2) использование ИКД; 3) левосторонняя симпатическая денервация сердца; 4) имплантация электрокардиостимулятора; 5) генная терапия. Антиадренергическое лечение β-адреноблокаторами и ИКД представляют собой суть терапии LQTS [15, 270].

Относительно бессимптомных пациентов мнения экспертов о необходимости лечения разнятся. Первоначально рекомендовали лечение этих пациентов при следующих состояниях [210]:

1) у лиц с врожденной глухотой, поскольку риск сердечных событий особенно высок;
2) у новорожденных и детей грудного возраста, поскольку риск особенно высок в первые месяцы жизни;
3) у пораженных братьев и сестер в семье детей, которые внезапно умерли из-за эмоционального стресса;
4) у пациентов с документированной альтернацией зубца Т, потому что это признак повышенной электрической нестабильности;
5) у пациентов с очень длинным интервалом QTc (> 600 мс), так как группа считается более симптоматичной;
6) когда в семье есть тревога и явный запрос на лечение после подробного объяснения.

Рекомендуется лечение всех бессимптомных пациентов до 40 лет на момент постановки диагноза, поскольку невозможно предсказать, у какого бессимптомного пациента появятся симптомы, тем более от 30% до 40% случаев ВСС происходит при первом случае внезапной остановки сердца. Хотя риск ВСС в молодом возрасте высок при отсутствии терапии (± 50% в течение 10 лет у бессимптомных нелеченых лиц), почти нормальная ожидаемая продолжительность жизни является реальной целью при адекватной терапии [227].

Изменения образа жизни. Пациентам с установленным диагнозом LQTS (клинически и/или генетически) рекомендуется изменение образа жизни, и они не должны принимать лекарства, удлиняющие интервал QT (класс рекомендаций I; уровень доказанности B) [278]. В случае сопоставимой эффективности следует отдавать предпочтение препарату, у которого польза явно превышает риск удлинения интервала QT. Кроме того, удлинение интервала QT не обязательно означает аритмогенность.

Если генотип LQTS установлен, то изменение образа жизни рекомендуется проводить с учетом влияния специфических триггеров фатальных исходов [267]. Так, пациентам с синдромами LQT1 и LQT5

рекомендуется максимально ограничить физические нагрузки, особенно спортивные состязания [251]. Пациентам с синдромами LQT2 и LQT6 следует избегать воздействия сильных эмоций, внезапных звуковых сигналов, особенно во время сна. Также очень важно соблюдать режим приема β-адреноблокаторов в послеродовый период [33].

Генотип-специфическая фармакотерапия

В настоящее время основными препаратами лечения LQTS остаются β-адреноблокаторы, особенно надолол и пропранолол [114]. Своевременно назначенная терапия β-адреноблокаторами предотвращает обмороки более чем у 87% пациентов [76]. Согласно рекомендациям, назначение β-адреноблокаторов показано пациентам с диагнозом LQT1 и LQT5, установленным с помощью генетического тестирования (рекомендация класса IIa; уровень доказанности B). У пациентов с генотипом LQT2 β-адреноблокаторы менее эффективны [33].

Было показано, что пропранолол в высоких концентрациях блокирует быстрые калиевые токи (I_{Kr}), что может объяснить его низкую защитную способность при LQT2-3. Поэтому комбинация β-адреноблокаторов и никорандила (активатора калиевых каналов $I_{K,\ АТФ}$) не рекомендуется пациентам с LQT3 (класс рекомендаций III). Объяснением этого является то, что АТФ-зависимые калиевые каналы внутреннего выпрямления (I_{Kir}) обеспечивают поступление ионов калия в кардиомиоциты, а β-адреноблокаторы блокируют выходящий калиевый ток I_{Kr} и, в результате увеличивается внутриклеточное содержания ионов калия, что приводит к удлинению ПД и интервала QT.

Относительно приема β-адреноблокаторов при LQT3 долгое время доминировало мнение об отсутствии эффекта [114]. Однако поздние исследования показали, что β-адреноблокаторы значительно снижают риск сердечных событий у пациентов с LQT3, особенно у женщин [277]. Бессимптомным носителям причинных мутаций может быть рекомендован профилактический прием β-адреноблокаторов (рекомендация класса IIb; уровень доказанности B) [210].

Следует отметить, что с позиций генотип-специфического лечения LQTS не все β-адреноблокаторы эквивалентны [35, 114]. Четыре изученных β-адреноблокатора – надолол, метопролол, пропранолол, бисопролол показали одинаковую эффективность в предотвращении первых аритмических событий при LQT1, но при LQT2 надолол оказался единственным β-адреноблокатором, который вызывает значительное снижение риска [33]. Оптимальная доза β-адреноблокаторов при лечении LQTS не определена, средняя их доза, назначаемая пациентам с LQTS в

Регистре, была несколько ниже обычно рекомендуемой терапевтической дозы для пациентов с заболеваниями сердца. Кроме того, β-адреноблокаторы не лишены побочных эффектов и, при отсутствии фенотипических проявлений их долгосрочная польза неясна.

Дополнительной терапией, которую следует рассматривать при LQT2 и LQT6, является длительный прием добавок калия и/или спиронолактона (рекомендация класса IIa; уровень доказанности B), а также показаны блокаторы кальциевых каналов (рекомендация класса IIb; уровень доказанности B). Учитывая, что LQT3 вызван избытком входящего натриевого тока I_{Na}, был предложен мексилетин (антиаритмический препарат IB класса), который может оказать антиаритмическое действие за счет сокращения интервала QTc (рекомендация класса IIa; уровень доказанности B). Мексилетин вызывает снижение частоты сердечных событий у пациентов с LQT3, как при монотерапии, так и в комбинации с β-адреноблокаторами [182].

Показано, что длительное лечение амиодароном (антиаритмический препарат III класса) вызывает удлинение интервала QT, но очень редко ассоциируется с развитием *TdP* [235]. В отличие от групп лекарств, избирательно продлевающие реполяризацию М-клеток миокарда, антиаритмики III класса, в частности, амиодарон равномерно замедляет реполяризацию во всех слоях стенки сердца. В результате наблюдается только удлинение интервала QT, но без усиления трансмуральной дисперсии реполяризации, являющейся субстратом *TdP*. Кроме того, низкий риск развития *TdP* при приеме амиодарона связан с дополнительным эффектом препарата подавлять ток I_{NaL}, которое снижает проаритмическое действие. Аналогичный механизм применим и к верапамилу, который никогда не был связан с развитием *TdP*, так как препарат не только блокирует ток I_{Kr}, но и является мощным блокатором кальциевых каналов

Еще одним препаратом, который успешно применялся для лечения желудочковых аритмий у пациентов с LQT3, является ранолазин. Ранолизин блокирует поздний натриевый и быстрый калиевый токи (I_{NaL}; I_{Kr}), и поэтому обладает эффектами антиаритмических препаратов IC и III классов [70]. Поэтому ранолазин эффективен как при суправентрикулярных, так и при желудочковых аритмиях. Показано, что при длительной терапии ранолазином степень удлинения интервала QT ограничена. Это, вероятно, связано с тем, что препарат блокируя ток I_{NaL}, частично нейтрализует возможный проаритмический эффект.

Необходимо отметить, что и ранолазин и флекаинид рекомендованы Европейским обществом кардиологов для лечения пациентов с LQT3 и стойко удлиненным интервалом QT. Ранолазин, как и флекаинид

предотвращает триггеры *TdP*, т. е. раннюю постдеполяризацию во время брадикардии [70]. Это означает, что ранолазин можно применять при LQT3, когда флекаинид противопоказан. Пациентам с синдромом Андерсена-Тавила показаны блокаторы кальциевых (верапамил) и натриевых каналов (флекаинид) для лечения желудочковых аритмий.

Имплантация кардиовертера-дефибриллятора

Необходимо отметить, что у некоторых пациентов с LQTS эпизоды внезапной остановки сердца повторяются, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию. Поэтому, не вызывает сомнений использования ИКД как неотъемлемая часть терапевтического арсенала LQTS [76, 270]. По данным Rohatgi RK, et al. [227], у пациентов с LQTS, имевших ИКД, эпизоды внезапной остановки сердца на фоне адекватной терапии β-адреноблокаторами составляли 1,3% в год, а частота ВСС – 0,05% в год. Эти события возникали в основном у ранее симптомных пациентов (84%) и в 80% случаев вызывали мотивированные разряды ИКД. Biton Y, et al. [59] из 212 пациентов с LQTS, которые получали ИКД с целью первичной профилактики ВСС, у 20% отмечали мотивированные разряды ИКД в течение 9,2±4,9 лет наблюдения.

Согласно рекомендациям, ИКД показан пациентам с диагнозом LQT3, установленным с помощью молекулярно-генетического исследования, для первичной профилактики ВВС, а также пациентам с диагнозом LQTS (LQT1, LQT2, LQT5 и LQT6), в целях вторичной профилактики ВСС (рекомендация класса I, уровень доказанности B). Применение ИКД также показано пациентам с клиническим диагнозом LQTS с наличием основных факторов риска ВСС (синкопе и/или желудочковые аритмии) на фоне приема β-адреноблокаторов (рекомендация класса IIa, уровень доказанности B). ИКД может применяться у пациентов с рецидивами аритмических событий, у которых есть противопоказания к β-адреноблокаторам [270].

Выявлены независимые факторы риска, которые были тесно связаны с желудочковыми аритмиями, вызывающими разряды ИКД, несмотря на адекватную терапию β-адреноблокаторами [239]: предшествующая внезапная остановка сердца; длинный (>500 мс) или очень длинный интервал QTc (>550 мс). Кроме того, наличие генотипа LQT2 и множественных мутаций, ассоциированных с LQTS (в основном пациенты с синдромом Джервелла-Ланге-Нильсена), связаны с более высоким риском повторных разрядов ИКД. Молодой возраст на момент имплантации ИКД (<20 лет) и гендерный фактор не являлись значимыми предикторами первого разряда ИКД-терапии [270].

Симпатическая денервация сердца

Левосторонняя симпатическая денервация сердца (СДС) у пациентов с LQTS была предложена в дополнение к антиаритмической терапии и ИКД [237]. Показано, что удаление левого шейного звездчатого ганглия для устранения асимметричной симпатической иннервации сердца, являющейся аритмогенным фактором, приводит к укорочению интервала QT и снижению риска ВСС [87]. Левосторонняя СДС рекомендуется пациентам с диагнозом LQTS, имеющих основные факторы риска ВСС, несмотря на прием β-адреноблокаторов (класс рекомендации IIa, уровень доказанности B) [41].

Sgro A, et al. [237] проводили мета-анализ 27 публикаций с общим количеством 647 пациентов при сравнении двух подходов к СДС – открытой операции (полная симпатэктомия) и видео-торакоскопического вмешательства (частичная симпатэктомия). Выявлено более выраженное сокращение QTc и уменьшение частоты сердечных событий (у 68% пациентов) после открытой хирургии.

Dusi V, et al. [87], проанализировали результаты 50-летнего собственного опыта использования СДС у 125 пациентов с LQTS, в том числе имевших ИКД. Выявлено, что процедура СДС была менее эффективной (всего в 17% случаев) в группе пациентов с манифестацией заболевания в 1-м году жизни и злокачественным генотипом, далее следует группа пациентов, имевших обмороки и/или разряды ИКД-терапии, несмотря на прием β-адреноблокаторов (в 52% случаев). При первичной профилактике ВСС процедура СДС оказалась эффективной в 97% случаев. В общей группе снижение среднегодовой частоты сердечных событий составило 86% ($p < 0{,}0001$). Пациенты с QTc ≥500 мс имели 50%-ный шанс укорочения QTc в среднем на 60 мс.

Таким образом, доказана долгосрочная польза левосторонней СДС при LQTS с аритмическими событиями, и антиаритмическая защита зависит от степени укорочения QTc после СДС.

Имплантация электрокардиостимулятора

Имплантация ЭКС остается одним из эффективных методов профилактики ЖТ у пациентов с LQTS, особенно у пациентов с «пауз-зависимыми» аритмиями. Показаниями для ЭКС могут быть отсутствие эффекта от терапии β-адреноблокаторами или их непереносимость, наличие спонтанной атриовентрикулярной или синоатриальной блокад, «рванный ритм» при ФП и частая желудочковая экстрасистолия.

У этих пациентов необходимо соблюдать некоторые требования к программированию параметров электростимуляции: 1) установить

достаточно высокий нижне-частотный предел электростимуляции; 2) функции (алгоритмы) ЭКС, которые позволяют замедлить ЧСС ниже нижне-частотного предела ритма или могут вызвать паузы (функция гистерезиса), должны быть запрограммированы на «выключение»; 3) использование алгоритма «сглаживания частоты ритма» для предотвращения пауза-зависимой *TdP*, осложненным остановкой сердца.

Kowlgi GN, et al. [155], у 52 пациента с установленным LQTS ретроспективно оценивали эффект превентивной предсердной электростимуляции (режим AAI), дополнительно к терапии. В результате средняя ЧСС увеличилась с 65,8±20,4 уд/мин до 78,9±17,1 уд/мин (p <0,01), наоборот интервал QTc уменьшился с 533,4±66,6 до 488,3±52,4 мс (p <0,01). За средний период наблюдения с начала AAI-стимуляции, составлявший 10±7 лет средняя частота прерванной остановки сердца снизилась с 0,88 до 0,19 на пациента в год (p=0,01), особенно в группе пациентов с LQT2 – с 1,01 до 0,02 сердечных событий/год (p=0,003). Полагается, что пациенты с высоким риск сердечных событий, а именно с генотипами LQT2 и LQT3 могут получить особую пользу от имплантации ЭКС, поскольку при брадикардии наблюдается резкое увеличение дисперсии реполяризации.

Положительные эффекты ЭКС возможно связаны с укорочением интервала QTc и устранением триггера *TdP*, зависящего от паузы ритма. При этом относительно частый навязанный ритм для состояния покоя и/или отсутствие пауз после экстрасистол (без функции гистерезиса ЭКС) позволяет предотвратить *TdP*. Кроме того, изолированная предсердная электростимуляция вызывает устранение альтернации зубца Т, являющегося маркером электрической нестабильности желудочков.

Имплантация ЭКС в сочетании с терапией β-адреноблокаторами, по-видимому, является эффективным методом у пациентов с LQTS, благодаря предотвращению эпизодов *TdP* и/или уменьшению эффектов брадикардии, вызванной β-адреноблокаторами. Неэффективность ЭКС для предотвращения аритмий в долгосрочной перспективе частично связана с субоптимальным программированием ЭКС. Поэтому, может ли имплантация ЭКС устранить необходимость в применении ИКД в некоторых случаях, требует дальнейшего изучения. Использование интегральной системы – ИКД в сочетании с антибрадикардической электростимуляцией, может принести большую пользу, предупреждая брадикардия-зависимую *TdP* или купируя эпизод ЖТ/ФЖ.

Раздел 2. Синдром укороченного интервала QT

Синдром укороченного интервала QT (SQTS) – это наследственная каналопатия, характеризующаяся чрезвычайно коротким интервалом QTc (≤300 мс) и синкопальными состояниями, пароксизмальной ФП, опасными для жизни сердечными аритмиями и ВСС [32, 127]. Вскоре после открытия SQTS были выявлены варианты в генах, кодирующих сердечные калиевые и кальциевые каналы L-типа, которые объясняют заболевание лишь у небольшой части (20-30%) пациентов с SQTS [83]. Короткий QT также может иметь негенетическую этиологию, поскольку приобретенный короткий QT связан с гиперкальциемией, гиперкалиемией, ацидозом, приемом некоторых лекарств и т. д. [60].

Эпидемиология SQTS

Поскольку SQTS редкое заболевание, данные о его распространенности в популяции ограничены. С момента первого описания SQTS были зарегистрированы спорадические случаи, начиная с 2001 года проводится Европейский реестр SQTS [125].

При оценке распространенности SQTS в общей популяции, согласно балльной системе диагностики SQTS, наряду с другими диагностическими и прогностическими критериями, ключевым моментом является точная оценка длительности интервала QT (см. раздел «Методика определения интервала QT») и его пороговых значений [250]. Необходимо отметить, что первоначальное описание SQTS включало QTc ≤300 мс (табл. 8). В современных клинических рекомендациях нижний предел нормы для интервала QTc составляет приблизительно 350 мс для мужчин и 360 мс для женщин [76]. Следует отметить, что по мере укорочения интервала QT резко сокращается частота его выявления в популяции [83].

В крупномасштабном исследовании, проведенном в Северной Калифорнии (США), изучалась распространенность SQTS на основе анализа более 6,3 млн. записей ЭКГ у 1,7 млн. человек [135]. С помощью автоматического анализа стандартной ЭКГ были выявлены 1086 случаи с интервалом QTc ≤300 мс, а после экспертной оценки (вручную) лишь в 45 эпизодах было подтверждено наличие интервала QTc ≤300 мс, что составляет 0,003% испытуемых. Это означает, что распространенность подтвержденного QTc ≤300 мс составила 0,7 на 100 000 записей ЭКГ и/или 2,7 на 100 000 субъектов. Таким образом, в данной популяции QTc ≤300 мс оказался скорее эпизодическим признаком. Кроме того, у 0,05%

субъектов интервал QTc находился в диапазоне 300-320 мс и у 0,47% субъектов – в диапазоне 321-341 мс. Напротив, 12% всех записей ЭКГ и около 6% субъектов в данном когорте имели удлиненный интервал QTc.

Таблица 8.

Распространенность укороченного интервала QT в популяции

Источник	Критерии QTc (мс)	Число изученной популяции (n)	% SQT
Gallagher M.M. et al. (2006)	≤ 335	12 012 (Италия)	0,5
Reinig M.G. et al. (2007)	≤ 300	106 432	0,2
Moriya M. et al. (2007)	≤ 350	19 153 (Япония)	0,01
Anttonen O. et al. (2007)	Короткий QTc ≤ 320; Очень короткий QTc ≤ 340	10 822 (мужчины, Финляндия)	0,1
Kobza R. et al. (2009)	≤ 320	41 767 (мужчины, Швейцария)	0,02
Iribarren C. et al. (2014)	≤ 300	1 680 080 (США, Северная Калифорния)	0,003
	300-321		0,05
	320-341		0,47
Guerrier K. et al. (2015)	≤ 340	99 380 (Европа, лица <21 года)	0,05
Dhutia H. et al. (2016)	≤ 320	18 825 (Великобритания)	0,1

В другом крупномасштабном исследовании, после автоматической (компьютерной) обработки ЭКГ было выявлено 215 случаев с QTc ≤300 мс у 138 пациентов, что составила 0,2%. Однако при измерении интервала QT вручную, не в одном случае не было подтверждено значение QTc ≤300 мс. Причинами ошибочной интерпретации QTc ≤300 мс являлись: в 67% случаев наличие ЭКС; в 17% случаев – суправентрикулярная тахикардия, в 16% случаев – ошибки при вычислении длины кардиоцикла. R. Kobza et al. [154], обследовавшие около 42 тыс. швейцарских призывников-мужчин, показали, что ни у одного из субъектов не было QTc ≤300 мс, распространенность QTc <320 мс составила 0,02%. В исследовании с участием 10 822 финских мужчин среднего возраста распространенность QTc ≤320 мс составила в 0,1%

случаев. Японское исследование включало 10 984 пациента, и только у трех из них был диагностирован QTc ≤300 мс (0,03%).

R. Providkncia et al. (2018), у 14 662 пациента из когорты «Скрининг факторов риска ВСС» оценивали распространенность коротких интервалов QT/QTc и их влияние на диагностику SQTS с использованием четырех различных формул расчета QTc. Интервалы QTc ≤330 мс и ≤320 мс в когорте лиц с ВСС выявлялись очень редко (≤0,07% и ≤0,02% соответственно). Вероятность диагностики SQTS с помощью различных формул расчета QTc отличалась у 5–10% пациентов. Основываясь на критериях экспертного консенсуса, диагноз SQTS с использованием формулы Базетта был поставлен у 0,08% пациентов, формулы Фредерика – у 0,08% пациентов, формулы Ходжеса – у 0,06% пациентов и формулы Саги – у 0,11% пациентов.

Таким образом, распространенность SQTS у практически здорового взрослого населения низка. Применение разных формул для расчета интервала QTc приводит к реклассификации вероятности SQTS, и необходимо оценить их влияние на прогнозирование результатов.

Гендерные, возрастные и этнические различия пациентов с SQTS

Необходимо отметить, что большинство исследований, посвященных изучению SQTS, имеет малочисленную выборку, и отсюда неопределенность и противоречивость некоторых положений, включая оценку роли демографических и антропометрических факторов на выявляемость SQTS [117]. Так, при экстраполяции подтвержденных на ЭКГ 45 случаев QTc ≤300 мс на общую популяцию не выявлено значимого различия в распространенности SQTS в зависимости от пола: 2,8 и 2,6 на 100 000 человек у мужчин и женщин, соответственно [135].

Интересно, что распространенность SQTS демонстрирует неоднородное распределение с двумя пиками в молодом и пожилом возрасте для обоих полов [135]. Также выявлено наличие возрастной зависимости предрасположенности к аритмиям с пиком возникновения ВСС на первом году жизни и со вторым пиком между 20 и 40 годами [183, 250]. Фактически, это указывает на необходимость клинической оценки членов семей пробандов SQTS и подчеркивает важность оценки ЭКГ у новорожденных в семьях с SQTS [5].

SQTS является аутосомно-доминантным заболеванием, и оно должно в равной степени распространяться у лиц мужского и женского пола [135, 195]. Однако, когда диагноз устанавливается на основе

клинических параметров, исключая вклад генетического тестирования, преобладание пациентов мужского пола является подавляющим (91%). Это позволяет предположить, что SQTS, как и синдром Бругада (BrS), имеет пенетрантность, зависящую от пола [83]. Однако процент пациентов, у которых развиваются опасные для жизни аритмии, существенно не отличается у мужчин и женщин: 30% против 17% (p=0,49). Поэтому, женщин с SQTS не следует рассматривать как пациентов с низким уровнем риска ВСС [39].

Гендерные различия распространенности SQTS, вероятно, связаны с биологией пола, включая половые гормоны, доступность мембранного ионного канала и внутриклеточную передачу сигнала. Кроме того, следует отметить, что интервал QT в норме обычно длиннее у женщин, чем у мужчин [95]. Требуются дальнейшие исследования механизмов гендерного различия и возрастного распределения SQTS.

Изучение корреляции интервала QT с возрастом в когорте 45 человек с подтвержденным QTc ≤300 мс показало, что у мужчин и женщин в возрасте до 9 лет и старше 85 лет среднее значение QTc было одинаковым, но траектории в течение жизни различались в зависимости от пола [135]. В то время как QTc заметно снизился у мужчин в возрасте от 19 до 34 лет, он незначительно снизился у женщин в возрасте от 10 до 18 лет, а затем неуклонно увеличивался с возрастом у обоих пола (рис. 7). При этом средние значения QTc у женщин были выше, чем у мужчин.

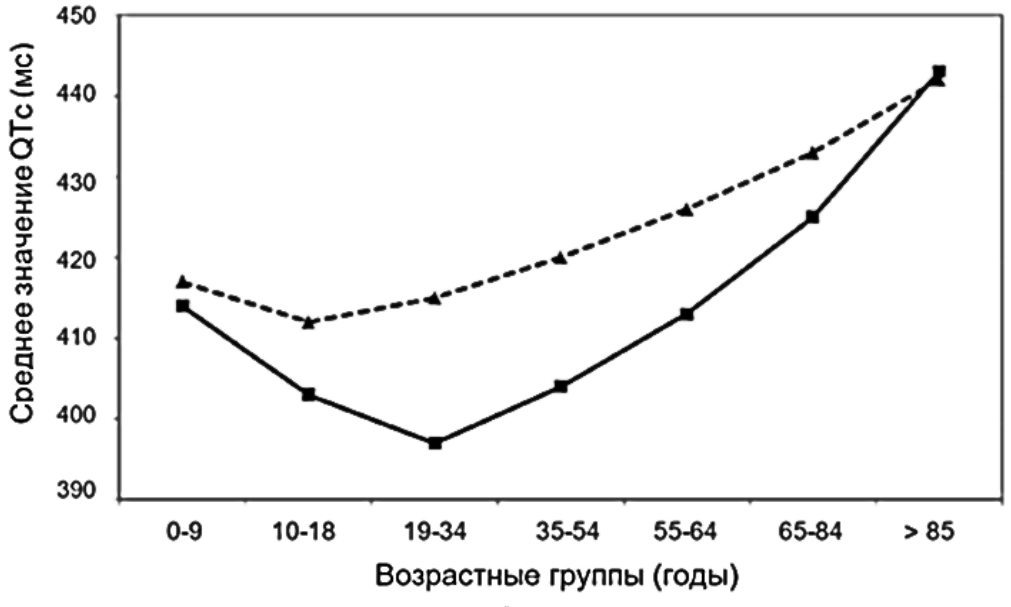


Рис. 7. Среднее значение QTc в зависимости от возраста и пола, по данным ЭКГ у мужчин (сплошная линия) и женщин (пунктирная линия).

H. Suzuki et al. [250], по данным обследования 92 пациента с SQTS, показали, что возрастной пик выявления болезни находится в диапазоне от 10 до 30 лет и, это составляет 28,3% от общей популяции SQTS. При

этом мужчины преобладали в сравнении с женщинами более чем в 2 раза. Кроме того, первый эпизод ВСС у половины пациентов с SQTS выявляется в возрасте от 10 до 30 лет и в дальнейшем резко уменьшается. Бессимптомный SQTS практически одинаково встречается во всех возрастных группах до 70 лет и составляет от 30 до 50% случаев в возрасте до 60 лет. Кроме того, показано, что при использовании более короткого интервала QT для верификации диагноза SQTS преобладание мужчин становится подавляющим [192].

Распространенность короткого интервала QT в различных этнических группах отличается. Так, интервал QTc ≤300 мс имел самую высокую частоту на 100 000 человек у афроамериканцев (5,8), далее следуют представители белой расы (3,2), латиноамериканцы (1,8) и жители азиатских и тихоокеанских островов (1,6).

Короткий интервал QT и синдром укороченного интервала QT

Пороговые величины QTc для верификации диагноза SQTS варьируют в широком диапазоне – от 220 до 360 мс [107]. Поэтому в литературе встречаются разные определения SQT: короткий, очень короткий, экстремально короткий, умеренно укороченный. Показано, что при типах SQT4-5 интервал QTc относительно длинный в сравнении с другими типами SQT и достигает значений 330 и 360 мс.

A. Miyamoto et al. [192] определяли пороговые значения QTc, соответствующие SQTS, анализируя 359 737 записей стандартной ЭКГ у 114 334 пациентов. Пациенты с SQTS были распределены на группы с коротким и очень коротким интервалами QTc. Для их разграничения определяли самые низкие перцентили интервала QTc. Показано, что интервал QTc в низком перцентиле 2,5 был длиннее, чем нижний предел нормального интервала QTc. Интервал QTc на самом низком перцентиле 0,15 была аналогична нижней границе нормального интервала QTc. Поэтому при определении короткого интервала QT значение точки отсечения соответствовало 0,15 перцентиля всей популяции: у мужчин интервал QTc составлял 362 мс и у женщин – 369 мс (табл. 9).

Длительность интервала QTc у пациентов с синдромом SQT и при наличии короткого интервала QTc может быть одинаковой. Синдром SQT, характеризующийся чрезвычайно коротким интервалом QT, ассоциируется с аритмическими событиями/ВСС. Выявление варианта гена, который вызывает усиление функции калиевого канала, способствующее укорочению интервала QT, позволяет предположить,

что SQTS затронуло конкретный член семьи. При синдроме SQT интервал QTc оказывается более укороченным, чем у пациентов с укорочением QTc. Сообщалось о подъеме сегмента ST по типу ЭКГ-паттерна Бругада у пробандов с SQTS, у которых интервал QTc составил около 360 мс. В этих случаях был обнаружен вариант гена, кодирующего кальциевый канал L-типа [46].

Таблица 9.

Перцентили для пациентов с коротким интервалом QT

Перцентили	Интервал QTc, мс (по Базетта)	
	Мужчины	Женщины
100	362.0	369.0
99,5	362.0	369.0
97,5	362.0	369.0
90	362.0	369.0
75	361.0	368.0
50	359.0	366.0
25	355.0	362.0
10	349.0	355.4
2,5	340.6	345.9
0,5	331.2	329.0
0,0	331.0	329.0

Также был идентифицирован вариант гена *KCNJ8*, кодирующего калиевый канал, у пациентов с идиопатической ФЖ и ранней реполяризацией желудочков, которые имели SQT [113]. Hu D, et al. [127] сообщили о новой мутации в кальциевом канале, относящейся к типу SQT6. У пробанда этой мутации был короткий интервал QT, равный 329 мс. Кроме того, у пациента с положительным генотипом SQTS после развития инфаркта миокарда было выявлено удлинение интервала QT до 432 мс. Это предполагает, что фенотипический интервал QT может быть изменен некрозом миокарда при SQTS.

P. Bjerregaard et al. [60] предложили интервал QTc <350 мс как короткий интервал QT (менее 88% от среднего прогнозируемого значения QT), и менее 320 мс как очень короткий интервал QT (менее 80% от среднего прогнозируемого значения QT). Показано, что мужчины с идиопатической ФЖ имеют более короткие интервалы QTc, и поэтому предложены предельные значения короткого интервала QT с учетом пола: QTc <360 мс для мужчин и QTc <370 мс для женщин.

В популяционных исследованиях было показано, что очень короткие интервалы QT (<300 мс) крайне редки, а умеренно укороченный интервал QT (<340 мс) не всегда указывает на повышенный риск ВСС. Поэтому, до сих пор нет консенсуса в отношении диагностического порогового значения интервала QTc при SQTS.

Для диагностики SQTS, особенно с пограничным укорочением интервалов QT, следует исключить вторичные причины SQT (гиперкалиемия, гиперкальциемия, гипертермия, ацидоз, влияние катехоламинов, активация $I_{K,Ach}$ и $I_{K,АТФ}$, дефицит карнитина и передозировка дигиталиса), а также следует принять во внимание другие паттерны ЭКГ (морфология зубца Т, депрессия сегмента PQ или наличие выраженного зубца U) и начать генетический скрининг.

Лекарственно-индуцированное укорочение QTc. По сравнению с удлинением QT/QTc, относительно мало известно о значении для безопасности вызванного лекарствами укорочения QT/QTc. Как и в случае удлинения QT/QTc, существуют генетические синдромы и лекарственные препараты, которые вызывают укорочение QT/QTc [60, 178]. Проведенный опрос среди 45 различных компаний показывает, что количество лекарств, вызывающих укорочение QT/QTc, постоянно растет и причины этого неизвестны [178]. Потенциальная проблема безопасности укорочения QT/QTc и его пригодность в качестве маркера вызванных лекарствами сердечных аритмий неясна, однако считается, что аритмии, связанные с удлинением и укорочением QT, различаются. Удлинение QT/QTc связано с *TdP*, тогда как укорочение QT/QTc, как предполагается, связано с ФЖ.

В настоящее время неясно, насколько необходимо укорочение QT/QTc, прежде чем его можно будет считать проблемой безопасности, и действительно ли сокращение QT/QTc является подходящим маркером сердечной аритмии [60]. Случаи ЖТ или ВСС, связанные с лекарственно-индуцированным укорочением интервала QT, не описаны в литературе, и нет опубликованных рекомендаций по исключению приема лекарств, укорачивающих QT [178]. Лекарства, которые могут укорачивать интервал QT, включают противоэпилептические препараты (ламотриджин, фенитоин и руфинамид), препараты дигиталиса, антиаритмические препараты класса IB (лидокаин, мексилетин), никорандил (активатор калиевого канала), препараты тестостерона.

Таким образом, требуется осторожность при применении препаратов, укорачивающих интервал QT, у пациентов с SQTS, за исключением случаев крайней необходимости.

Сердечный фенотип SQTS

Несмотря на ограниченное количество пациентов с SQTS, понимание клинических особенностей заболевания неуклонно растет [68, 117]. Важно отметить, что своевременная диагностика SQTS нередко затруднена, особенно при бессимптомном течении SQT [39, 127]. Поэтому установление начала болезни в большей степени зависит от развития синкопальных приступов, вызванных ЖТ/ФЖ. Манифестация клинических симптомов происходит в возрасте около 20 лет [220]. Кроме того, клиническая картина SQTS разнообразна с высокой пенетрантностью и отличается большой вариабельностью выражения в разных семьях и даже среди членов одной семьи [127].

Эпизод ВСС является наиболее частым симптомом и самым частым первым клиническим признаком у пациентов с SQTS [95, 250, 259]. Большое диагностическое значение имеет выявление на ЭКГ критически короткого интервала QTc ≤ 300 мс как при наличии, так и при отсутствии в анамнезе ВСС [250]. Поэтому в спорадических бессимптомных случаях своевременный правильный ЭКГ-диагноз является единственным шансом на получение адекватной медицинской помощи. В исследовании Suzuki H. et al. [250], у 38% пациентов с подтвержденным SQTS отсутствовали симптомы болезни, все эти пациенты были выявлены в связи с обнаружением симптомного течения SQTS у других членов семьи, целенаправленного семейного скрининга ЭКГ или семейного генотипирования. В когорте пациентов с SQTS остановка сердца была первым проявлением болезни у 27,7% [259]. Возраст проявления болезни колебался от нескольких месяцев до 60 лет. В отличие от LQTS, не было никаких конкретных триггеров ВСС.

Другие часто регистрируемые симптомы – это обморок и сердцебиение. В исследовании Francis J. et al. [95], обморок был первым симптомом в 24% случаев, наиболее вероятным механизмом которого считались эпизоды спонтанно преходящей ФЖ. Почти треть пациентов указывали на учащенное сердцебиение, а ФП присутствовала более чем у 80% из них, несмотря на юный возраст пациентов (подростки и дети). ФП является одним из основных проявлений SQTS, поэтому рекомендуется учитывать ее при ведении молодых пациентов с изолированной ФП.

Показано, что фенотипические проявления SQTS зависят от генетических вариантов. Это, в первую очередь, объясняется полигенным характером SQTS, вызываемого мутациями в шести генах ионных каналов сердца, с высокой пенетрантностью [83]. Однако клинические различия, специфичные для генотипов, еще предстоит выяснить. Harrell DT. et al. [117], чтобы определить генотип-

специфические фенотипы в SQT1 (*KCNH2*), SQT2 (*KCNQ1*) и SQT3-6, проанализировали клинические симптомы у 65 пациентов с положительным генотипом. Показано, что возраст проявления симптомов значительно выше при SQT1, чем при SQT2 и SQT3-6. Тип SQT2 по сравнению с типами SQT3-6 показал более высокую распространенность брадиаритмии (75% против 9%) и ФП (63% против 21%). У 9 человек с положительным генотипом не было выявлено укороченного интервала QT, что свидетельствует о неполной, хотя высокой пенетрантности SQTS (82%).

Помимо склонности к аритмиям, при SQTS также сообщалось о нарушениях функции ЛЖ. Так, межжелудочковая диссинхрония, выявляемая с помощью тканевой допплерографии, была выражена в группе пациентов с SQTS, чем в группе контроля, а также отмечена обратная корреляция с интервалом QT. Кроме того, показано снижение глобальной систолической функции ЛЖ и индекса работоспособности миокарда. Это свидетельствует о том, что укорочение реполяризации может негативно влиять на механическую функцию ЛЖ.

При оценке естественного течения SQTS важно определить возрастной риск ВСС. Показано, что вероятность возникновения ВСС у пациентов с SQTS в возрасте до 40 лет оценивается от 40% до 50% [117]. По данным Mazzanti A. et al. [183], из 47 пробандов, идентифицированных в 26 семьях с подтвержденным диагнозом SQTS, эпизод ВСС был первым проявлением болезни более чем у 25% пациентов. Причинами направления их на клиническое обследование являлись эпизоды ВСС у 19 пациентов, наличие обмороков – у 9 пациентов, семейный анамнез ВСС – у двух пациентов или случайное обнаружение SQT – у 17 пациентов. Частота первого эпизода ВСС составляла 0,9% в год. Пик возникновения ВСС отмечен на первом году жизни и составил 4% в год. После «фазы покоя», охватывающей подростковый возраст, следует ежегодная частота эпизодов ВСС в 1,3% в возрасте от 20 до 40 лет. Также не выявлено корреляции частоты рецидивов сердечных событий в зависимости от интервала QTc (рис. 8).

Поскольку SQTS и синдром Бругада (BrS) относятся к спектру синдромов ранней реполяризации или синдромов J-волны, интересно сравнить их естественное течение. Priori SG. et al. [210] показано, что 15% пациентов с BrS испытывают первый эпизод ВСС в возрасте от рождения до 44 лет, что соответствует ежегодной частоте событий 0,25%. Ими также выявлено, что к 40 годам жизни около 40% пациентов с SQTS испытали первый эпизод ВСС. Таким образом, кажется, что SQTS более злокачественен, чем BrS, что также подтверждается высоким уровнем опасных для жизни аритмий в первый год жизни.

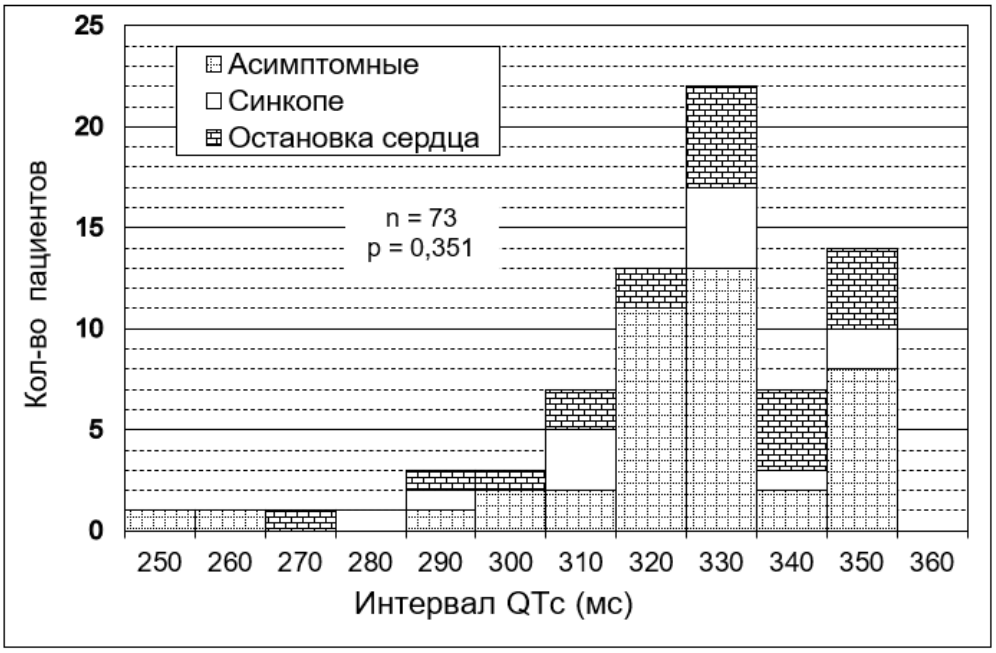


Рис. 8. Распределение частоты сердечных событий с учетом интервалов QTc при SQTS. Использовано из Mazzanti A. et al. [183].

Для полного понимания естественного течения SQTS также большое значение имеет оценка ассоциированных клинических состояний и наличие факторов риска. Так, по сравнению с группой пациентов с нормальным QTc и даже с удлиненным QTc в группе пациентов с SQTS чаще наблюдается (в 2-4 раза) коморбидные состояния – ожирение, гипертония, острый коронарный синдром, транзиторная ишемическая атака, инсульт, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), хроническая обструктивная болезнь легких.

Изменения ЭКГ у пациентов с SQTS

Основной признак SQTS – короткий интервал QTc. Однако нет четкого предельного значения укороченного интервала QT. Дополнительные маркеры ЭКГ, такие как короткий или отсутствующий сегмент ST с высокими, узкими и симметричными зубцами T (рис. 9), депрессия сегмента PQ, бигеминия, АВ-блокада I степени и паттерн дигиталисного эффекта, наличие выраженных зубцов U в прекардиальных отведениях или дополнительные интервалы, такие как Tpeak-Tend, Tpeak-Tend/QTc и Jpoint-Tpeak, могут быть полезными в диагностике, особенно у пациентов с пограничным интервалом QTc – 340-370 мс [60]. Показано, что независимыми коррелятами подтвержденных значений QTc ≤300 мс являются: возраст старше 65 лет, желудочковые аритмии, хроническая обструктивная болезнь легких,

ишемические изменения ST-T и ЭКГ-паттерн дигиталисного эффекта.

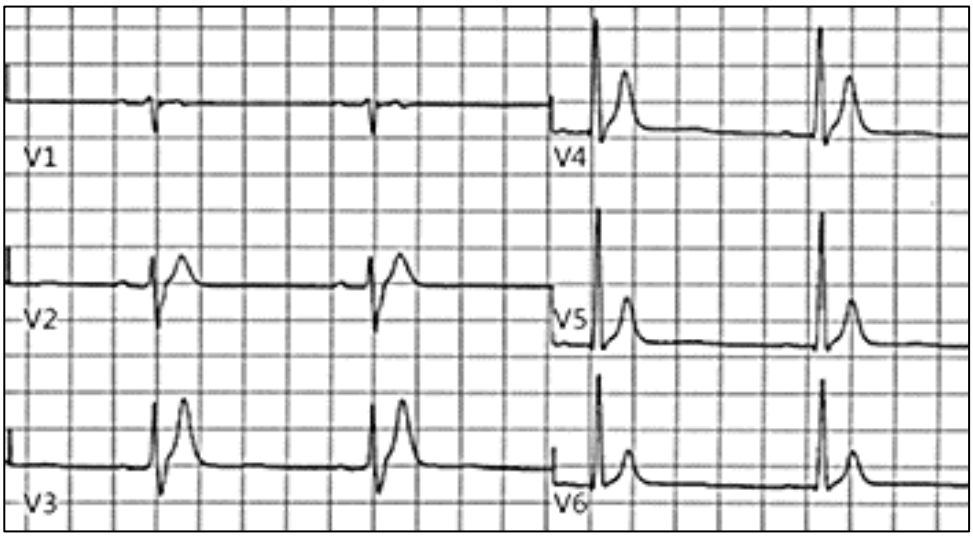


Рис. 9. ЭКГ (V1-6) при синдроме SQT.

Показано, что у пациентов с коротким QTc наблюдается, по крайней мере, по одной сопутствующей аномалии ЭКГ по сравнению с 32% в группе с нормальным QTc [192]. Следует отметить, что у пациентов с подтвержденным диагнозом SQTS выявлялись и другие изменения на ЭКГ: признаки гипертрофии левого или правого желудочков, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, ЭКГ-признаки хронического легочного сердца. Показано, что примерно у 25% пациентов выявляются ишемические изменения сегмента ST [135].

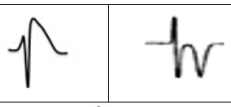
Suzuki H, et al. [250] проводили сравнительный анализ ЭКГ у 34 пациентов с SQTS в возрасте до 20 лет. При анализе ROC-кривых выявлено, что интервал Jpoint-Tpeak менее 181 мс является маркером SQTS и обладает чувствительностью 80,8% и специфичностью 91,8%, и не уступает интервалу QTc ≤316 мс – 79,4% и 96,7% соответственно. Поэтому, интервал Jpoint-Tpeak ≤181 мс может указывать на SQTS в детском и подростковом возрасте. При SQTS часто выявляется феномен ранней реполяризации в сравнении с контролем: 67% против 23%.

Анализ ЭКГ-фенотипов у пациентов с различными генотипами SQTS выявил некоторые особенности отклонений ST-T (табл. 10).

Наиболее характерные для SQTS – узкие и высокие зубцы T с коротким сегментом ST в правых прекардиальных отведениях ЭКГ выявлялись в типах SQT1-3. При типе SQT3 в отдельных генетических вариантах встречалась выраженная косо-восходящая депрессия сегмента ST, переходящая в острый и высокий зубец T. В типах SQT4-5 нередко выявлялись характерные для ЭКГ-паттерна I типа BrS изменения ST в отведениях V1-3 и, наконец, в редких случаях SQT4 были выявлены отрицательные, симметричные и глубокие зубцы T.

Таблица 10.

Фенотипы ЭКГ при различных вариантах SQTS

Генетические типы	Ответственный ген	Ионные токи	ЭКГ-фенотипы
SQT1	KCNH2	I_{Kr}	
SQT2	KCNQ1	I_{Ks}	
SQT3	KCNJ2	I_{K1}	
SQT4	CACNA1C	I_{CaL}	
SQT5	CACNB2b	I_{CaL}	
SQT6	CACNA2D1	I_{CaL}	
SQT7	SCN5A	I_{Na}	
SQT8	SLC4A3	$Cl^-/HCO3^-$	

Депрессия сегмента PQ. Показано, что дополнительным ЭКГ-паттерном SQTS может быть депрессия сегмента PQ (PQd). Это является ЭКГ-маркером аномалии предсердной реполяризации, и может улучшать диагностику при подозрении на SQTS [259]. Значительное сокращение длительности ПД гребенчатых мышц предсердий по сравнению с ПД терминального гребня создает дисперсию реполяризации в предсердиях, что вызывает PQd [60].

Tülümen E. et al. [259] у 64 пациента из Европейского реестра SQTS оценили распространенность PQd и его значение как дополнительного диагностического ЭКГ-маркера для SQTS. Контрольную группу составили лица того же возраста и пола без каких-либо известных структурных заболеваний сердца или каналопатий. PQd была определена как снижение сегмента PQ более 0,05 мВ (0,5 мм) от изоэлектрической линии в отведениях II, III и aVF или подъем сегмента PQ более 0,05 мВ в отведении aVR. Авторами была предложена методика определения PQd в зависимости от наличия четко выраженного сегмента T-P (рис. 10). В основной группе PQd выявлена у 81% пациентов и в контрольной группе – у 24% пациентов ($p < 0,001$). Отведение II было наиболее частым (67%), а отведение aVL было самым редким (3%) отведением для PQd. Различие интервала QTc между пациентами с PQd и без нее было достоверно. Не выявлено различий количественных характеристик PQd в любом отведении ЭКГ с учетом от пола, возраста, ВСС и обморока.

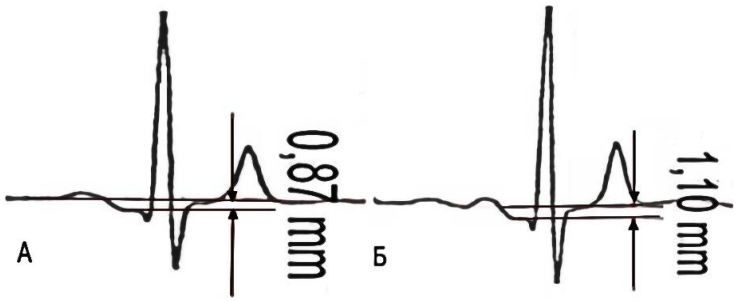


Рис. 10. Определение депрессии сегмента PQ.

Выявлена корреляция между PQd и предсердными аритмиями, в частности показано, что пациенты с фибрилляцией/трепетанием предсердий, как правило, имеют PQd, которая наиболее выражена в отведениях II, III и aVF [95, 117]. Наличие корреляции между выраженностью PQd в нижних отведениях ЭКГ и предсердными аритмиями предполагает, что гетерогенное укорочение реполяризации предсердий и уменьшение длины волны *re-entry* могут быть пусковыми механизмами возникновения фибрилляции/трепетания предсердий у пациентов с SQTS [118, 220].

Таким образом, часто встречающая PQd при SQTS, может быть новым маркером ЭКГ-диагностики SQTS в дополнение к короткому интервалу QT. Однако выявление PQd на ЭКГ требует дифференциальной диагностики с вторичными причинами PQd.

Ранняя реполяризация желудочков. У пациентов с SQTS нередко на ЭКГ регистрируется феномен ранней реполяризации желудочков (рис. 11). Показано, что этот феномен значительно чаще выявляется у мужчин (9,8%), чем у женщин (1,6%), но существенно не различается между пациентами с коротким и очень коротким интервалами QT в зависимости от пола [203]. Ранняя реполяризация желудочков обычно встречается у 1-5% людей в общей популяции, и нередко оказывается доброкачественным [63]. Кроме того, у пациентов с SQTS (65%) ранняя реполяризация желудочков диагностируется чаще, чем у субъектов с коротким интервалом QT (30%) и с нормальным интервалом QT (10%) [273].

M. Haissaguerre et al. [110] сообщили о синдроме «злокачественной ранней реполяризации». Кроме того, ранняя реполяризация была связана с худшим исходом у пациентов со спонтанным ЭКГ-паттерном синдрома Бругада [152]. В этих сообщениях признаки ранней реполяризации присутствовали в нижнебоковых отведениях ЭКГ. Также известно, что у пациентов с признаками ранней реполяризации в прекардиальных

отведениях ЭКГ наблюдается более доброкачественный прогноз [48]. Таким образом, локализация / анатомия ранней реполяризации желудочков, возможно, имеет значение с точки зрения возникновения опасных для жизни сердечных событий.

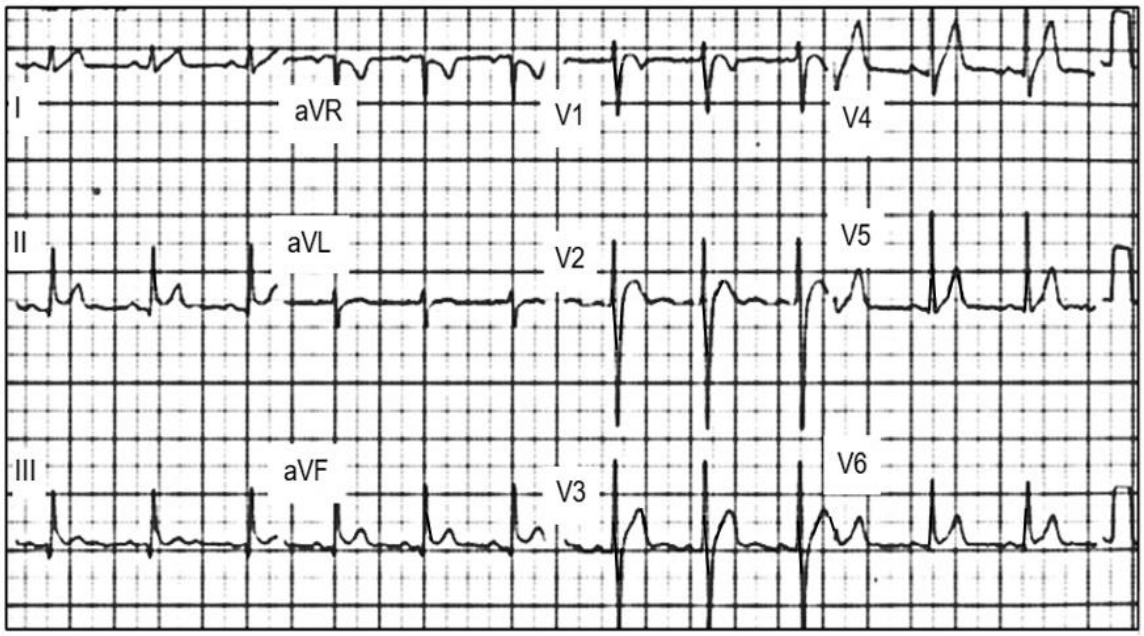


Рис. 11. ЭКГ у пациента с SQTS в сочетании с паттерном ранней реполяризации желудочков в отведениях II, III и V5.

Показано, что ранняя реполяризация желудочков, сопровождающаяся коротким интервалом QT, указывает на высокий риск возникновения ВСС. Частота осложнений ФП и ранней реполяризации была выше у пациентов с SQTS, чем в общей популяции. Учитывая довольно низкую частоту укороченного интервала QT в популяции, необходимы многоцентровые исследования для анализа прогностической ценности ранней реполяризации у пациентов с SQT.

Наджелудочковые тахикардии при SQTS. У пациентов с SQTS, нередко встречается ФП [43]. Это свидетельствует о вовлечении предсердий в процесс укорочения ПД по тому же механизму, что и в желудочках [213]. Необходимо отметить, что ФП является наиболее распространенной аритмией, и с возрастом ее распространенность в популяции увеличивается [124]. ФП, у пациентов с SQTS может развиться вторично в результате некоторых заболеваний, но также может иметь наследственный генез на полигенной основе [220].

Молекулярная основа наследуемости ФП была тщательно изучена за последнее десятилетие. Показано, что ФП нередко в сочетании с синусовой брадикардией наблюдается у пациентов с SQT2, вызванным мутацией с усилением функции в *KCNQ1*, кодирующем α-субъединицу

медленного калиевого канала внутреннего выпрямления (I_{Ks}). Редкие варианты ФП были идентифицированы в ионных каналах, факторах транскрипции и широком спектре других генов [43].

ФП может быть первым клиническим проявлением SQTS, особенно у пациентов с изолированной ФП [118]. По данным Rabkin SW, et al. [213], у 17% пациентов с SQTS первым симптомом была ФП. В ряде исследований частота ФП при SQTS достигает 31% [179]. Harrell DT, et al. [117] показано, что частота ФП у пациентов с SQT2 выше, чем при других типах SQTS: 63% против 21% (p=0,012).

Первая описанная мутация V307L в гене *KCNQ1*, вызывающая SQT2 [275], как было показано, усиливает ток I_{Ks}. В данном случае у пробанда был укороченный интервал QTc и изолированная ФП. Обнаруженная впоследствии мутация V141M/*KCNQ1* отличается от мутации V307L/*KCNQ1* тем, что она индуцирует мгновенный, независимый от напряжения селективный калиевый ток, что приводит к синусовой брадикардии и/или дисфункции СУ [168]. Таким образом, фенотипы ФП или брадикардии при SQT2 объясняются разными молекулярно-генетическими механизмами.

Miyamoto A. et al. [192], ФП у пациентов с SQTS диагностировали у 9,8% мужчин и у 8,3% женщин, при этом у пациентов с очень коротким интервалом QT она выявлялась в 15,4% случаев и с коротким интервалом QT – в 7,7% случаев (p >0,05). Rabkin SW, et al. [213] проводили скрининг случаев QTc ≤340 мс и выявили 28 случаев с укороченным интервалом QT/QTc. В последующем, из них у 43% были выявлены различные предсердные аритмии, в том числе у 21% – трепетание предсердий, у 18% – ФП и у 4% – предсердная тахикардия. По сравнению с контрольной группой выявлено различие: p <0,0001.

Таким образом, укороченный интервал QTc является важным маркером развития предсердных аритмий. Однако механизмы повышенного предсердного аритмогенеза и нарушения пейсмекерной активности СУ, связанные с увеличением тока I_{Ks}, остаются неясными.

Триггеры и электрофизиологические механизмы аритмий при SQTS

SQTS – редкое, но важное сердечное заболевание, характеризующееся укорочением интервала QT, увеличением частоты желудочковых и предсердных аритмий и риска ВСС у пораженных пациентов [60]. Как известно, при SQTS желудочковые аритмии/ВСС в основном возникают в состоянии покоя. По данным Akdis D, et al. [39],

обстоятельства, при которых ВСС возникала у пациентов, испытавших несколько опасных для жизни событий, воспроизводились почти в 80% случаев. При этом большинство случаев (83%) ВСС произошли в состоянии покоя или во время сна, тогда как события, связанные с нагрузками или сильными эмоциями, наблюдались у небольшой части пациентов (17%). В этом отношении триггеры аритмий у пациентов с SQTS более похожи на BrS, чем на другие каналопатии, при которых аритмии провоцируются адренергическими триггерами [68].

Механизм аритмогенеза при SQTS, вероятно, связан с повышенной дисперсией реполяризации в миокарде [5, 46]. Показано, что возможное продление интервала Tpeak-Tend свидетельствует об увеличении трансмуральной дисперсии реполяризации. При SQTS усиление реполяризационных ионных токов вызывает гетерогенное укорочение ПД [228]. Необходимо отметить, что у пациентов с SQTS наблюдаются две модели запуска ФЖ, которые воспроизводились, особенно у пациентов с множественными рецидивами ВСС. Укорочение длительности ПД и ускорение реполяризации предполагают, что феномен «R на T» может провоцировать аритмии при SQTS. При этом ФЖ инициируется ЖЭ как с длинным, так и с коротким периодами сцепления (рис. 12). Таким образом, оценка роли ЖЭ, в частности длительности периода сцепления в инициировании ФЖ/ЖТ у пациентов с SQTS, не имеет однозначного толкования, как и при LQTS, для которого характерно начало ЖТ/ФЖ, состоящее из последовательностей «короткий-длинный-короткий», которое не наблюдается при SQTS.

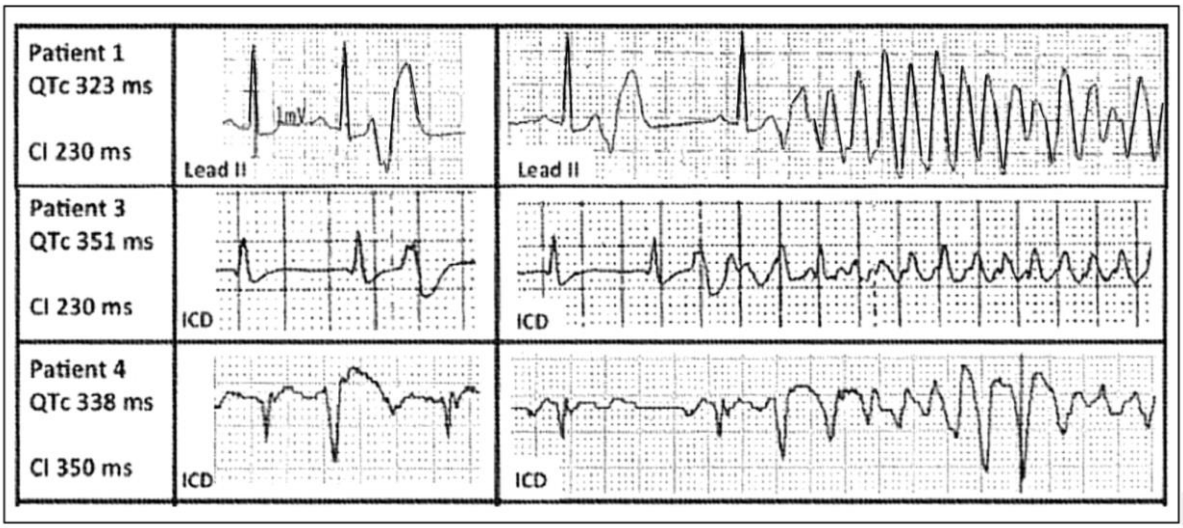


Рис. 12. ЖЭ с различными периодами сцепления, инициирующие ФЖ.

Указаны параметры QTc и период сцепления (CI) ЖЭ, инициирующей ФЖ (1-й столбец); регистрация одиночной (изолированной) ЖЭ (2-й столбец) и начало (запуск) ФЖ, инициируемой ЖЭ с аналогичным периодом сцепления (3-й столбец). Использовано из Mazzanti A. et al. [183].

Хотя механизм ЖТ/ФЖ, инициированной ЖЭ с длинными периодами сцепления, остается неясным до конца, аритмогенный механизм ЖТ/ФЖ, вызванной ЖЭ с короткими периодами сцепления, может быть объяснен характеристикой мутации в *KCNJ2*, идентифицированной в одном исследовании у пациентов с очень коротким интервалом QT в условиях *in silico* [269]. Показано, что сеть Пуркинье из-за ее заметно сокращенного рефрактерного периода создает дополнительный функциональный путь, по которому ЖЭ с коротким периодом сцепления может инициировать механизм *re-entry* [228]. Интересно, что механизм запуска ФЖ, наблюдаемый при SQTS, аналогичен идиопатической ФЖ, что подтверждает идею о том, что некоторые пациенты с идиопатической ФЖ могут иметь SQTS [95].

Показано, что изолированные ЖЭ и/или ЖЭ, инициирующие неустойчивую полиморфную ЖТ, имеют такой же период сцепления, которые вызывают ФЖ [68]. ЖТ, вызванная ЖЭ с коротким периодом сцепления, как правило, имеет морфологию *TdP* и впоследствии трансформируется в ФЖ. Аритмии, вызванные ЖЭ с длинным периодом сцепления, демонстрировали гетерогенную электрическую активность.

В настоящее время нет фенотипически точных экспериментальных моделей генетических форм SQTS. Компьютерное моделирование (*in silico*) предлагает эффективный способ исследования того, как SQTS-связанные каналопатии калиевых каналов влияют на распространение импульса в предсердиях и аритмогенез. Предыдущие исследования, посвященные изучению влияния варианта SQT2 на желудочковый аритмогенез, выявили уменьшение продолжительности желудочкового ПД, увеличение трансмуральной дисперсии реполяризации и уязвимости миокарда, способствующие развитию *re-entry* и желудочковых аритмий.

Относительно предсердного аритмогенеза при SQT2 необходимо отметить взаимодействие между генетическими мутациями и электрической гетерогенностью в предсердиях. В условиях *in silico*, Whittaker DG, et al. [275] оценили эффект мутаций, связанных с SQT2, на пейсмекерную активность СУ, реполяризацию предсердий и аритмогенез, а также на эффективность хинидина. Ими выявлено, что две мутации гена *KCNQ1* – V141M и V307L сокращали длительность ПД предсердий за счет различных механизмов усиления функции тока I_{Ks}, тогда как частота ритма СУ значительно замедлялась только при мутации V141M. Различия в крутизне фазы «0» ПД влияли на динамику волны *re-entry* и обе мутации вызвали укорочение волны *re-entry* за счет уменьшения ЭРП. Тем не менее, электрофизиологические механизмы, лежащие в основе повышенного предсердного аритмогенеза и нарушения пейсмекерной активности СУ, остаются неясными.

Молекулярно-генетические основы SQTS и генетическое тестирование

Генетические исследования выявили пока 8 отдельных генов у части пациентов с диагностированным SQTS и это твердо определяет SQTS как первичный генетический синдром [250]. Относительно низкая доля – примерно 25% успешно генотипированных случаев подчеркивает важность четкой дифференциации врожденных причин SQTS от любых потенциальных приобретенных причин [83].

Лица со средней или высокой вероятностью SQTS могут быть проверены на мутации в генах *KCNH2, KCNQ1* и *KCNJ2*, и положительный результат может служить ориентиром для лекарственной терапии и семейного скрининга [40, 68]. Положительный генетический теста на SQTS колеблется от 18% до 40% [60, 117]. Наиболее распространенными генотипами SQTS являются SQT5 (15%, ген *KCNH2*) и SQT6 (<5%, мутации гена *KCNJ2*), а остальные варианты встречаются в менее 1% случаев каждый в отдельности.

Выделяют следующие генетические особенности SQTS:

- низкая пенетрантность;
- возможно бессимптомное носительство патологических аллелей;
- корреляция между генотипом и фенотипом отсутствует;
- высокая генетическая гетерогенность;
- наследуется аутосомно-доминантным путем;
- возможны спорадические случаи.

Suzuki H. [250], по результатам обследования 92 школьников, показали, что у 57% участников «генетический диагноз» SQTS был негативным. В генотип-положительных случаях выявлены следующие генные варианты SQTS: SQT1 – 24%, SQT2 – 9%, SQT3 – 5%, SQT4 – 2%, SQT5 – 2%, SQT6 – 1%. Варианты SQT1-3 вызываются мутациями с усилением функции генов, кодирующих разные субъединицы калиевых каналов (табл. 11), которые несут токи, ответственные за фазу 3 сердечного ПД [115]. SQT1 связан с мутациями *KCNH2*, кодируемого α-субъединицу канала I_{Kr}. В основе SQT2 лежат миссенс-мутации в гене *KCNQ1*, кодирующем калиевый канал $K_V7.1$, с усилением медленного калиевого тока I_{Ks} [36]. SQT3 возникает из-за мутаций в каналах Kir2.1, кодируемых геном KCNJ2. При SQT3 также возможны нарушения развития нервной системы. Поэтому выявление одновременно укороченного QT на ЭКГ и фенотипа аутизма-эпилепсии у монозиготных близнецов [283], свидетельствует о необходимости нейропсихиатрической оценки пациентов с SQTS.

Таблица 11.

Генетические варианты SQTS

Генотип/ вариант	Ген	Белок	Эффект мутации на канал
SQT1	*KCNH2*	α -субъединица канала I_{Kr}	Усиление
SQT2	*KCNQ1*	α-субъединица канала I_{Ks}	Усиление
SQT3	*KCNJ2*	α-субъединица канала I_{K1}	Усиление
SQT4	*CACNA1C* ($Ca_V1.2$)	α1-субъединица канала I_{CaL}	Потеря
SQT5	*CACNB2b*	β2b-субъединица канала I_{CaL}	Потеря
SQT6	*CACNA2D1*	α2δ1-субъединица канала I_{CaL}	Потеря
SQT7	*SCN5A*	α-субъединица канала I_{Na}	Потеря?
SQT8	*SLC4A3*	Анион-транспортный белок группы 3 (AE3)	Потеря

Согласно «генотип-фенотип ассоциации», SQTS не является моногенным синдромом, и имеет перекрытия с другими генетическими синдромами – LQTS, BrS и CPVT, связанными с мутациями в различных генах, кодирующих разные ионные каналы [107] (рис. 13). Из 8 идентифицированных в настоящее время вариантов SQTS случаи перекрытия с синдромом BrS выявляются в 4 вариантах, связанных с генами: *CACNA1C, CACNA2D1*, *CACNB2* и *SCN5A*.

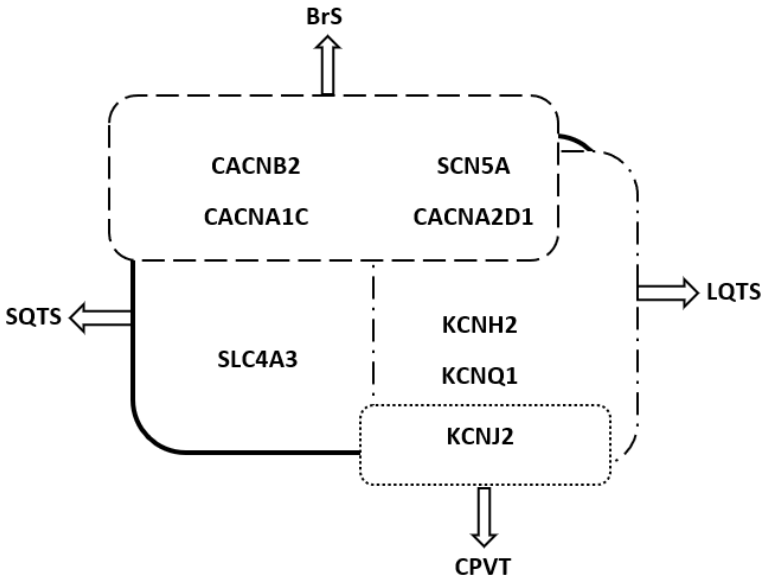


Рис. 13. Схема, показывающая 4 категории перекрывающихся синдромов, возникающих в результате мутаций в различных генах, кодирующих разные сердечные ионные каналы.

Мутации в генах *KCNH2*, *KCNQ1* и *KCNJ2*, вызывающих усиление выходящего калиевого тока в кардиомиоцитах, и мутации в генах, снижающих входящий быстрый натриевый ток и входящий кальциевый ток через каналы L-типа, вызывают сокращение длительности ПД и реполяризации желудочков, т. е. укорочение интервала QT (рис. 14).

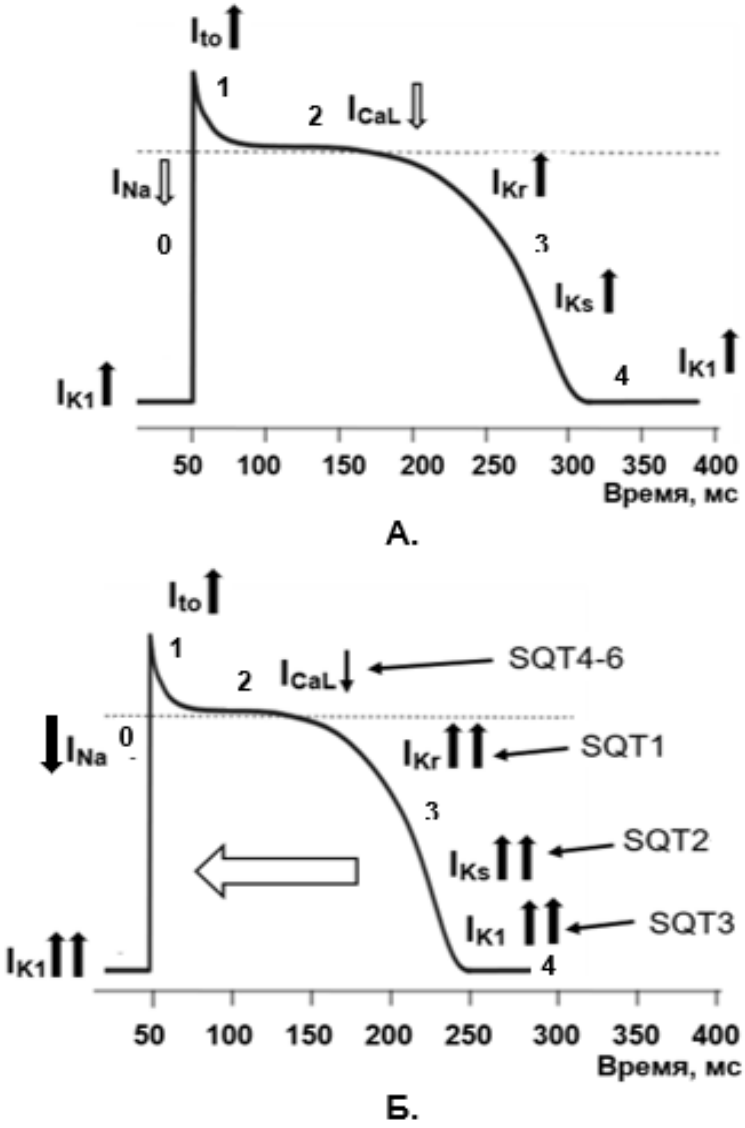


Рис. 14. Структура ПД и ионные токи в кардиомиоцитах в норме (**А**) и при различных подтипах SQTS (**Б**).

Стрелками вниз и вверх указаны входящие и выходящие ионные токи соответственно. I_{K1} – калиевый ток внутреннего выпрямления; I_{Na} – быстрый входящий натриевый ток; I_{to} – ранний транзиторный выходящий калиевый ток; I_{CaL} – входящий кальциевый ток L-типа; I_{Kr} и I_{Ks} – быстрый и медленный калиевые токи задержанного выпрямления. 0, 1, 2, 3, 4 – фазы ПД.

В целом, интервал QTc у пациентов с SQTS составляет около 300 мс [68]. Однако показано, что в зависимости от генетического варианта SQTS интервал QT колеблется. Так, Antzelevitch C, et al. [46] сообщили о

подъеме сегмента ST по типу BrS у пробандов с SQT4-5, у которых интервал QTc был около 360 мс. Ими была обнаружена мутация гена, кодирующего кальциевый канал L-типа, и все эти субъекты умерли внезапно. Наоборот, у пробанда с вариантом SQT6, выявлена мутация в кальциевом канале с коротким интервалом QT <330 мс.

Рекомендации по генетическому тестированию на SQTS:

Класс IIa: генетическое тестирование следует выполнять для уточнения диагноза у пациентов с низкой и промежуточной вероятностью наличия SQTS (уровень доказанности C).

Класс IIb: при выявлении патогенной мутации у пробанда рекомендовано генетическое тестирование родственников пациента (уровень доказанности C).

При этом прицельное генетическое тестирование для выявления мутаций генов *KCNH2*, *KCNQ1* и *KCNJ2*, сцепленных с вариантами SQT1-3, может быть рассмотрено для пациентов, у которых диагноз SQTS предположен на основании клинического обследования, семейного анамнеза и ЭКГ-фенотипа. Прицельное генетическое тестирование также рекомендуется родственникам пробанда с SQT1-3 для выявления определенных специфических мутаций, сцепленных с заболеванием.

Семейные и спорадические формы. Показано, что семейная кластеризация фенотипа короткого интервала QT присутствует примерно у половины (около 50%) пробандов SQTS, тогда как остальные, вероятно, были спорадическими. Это означает, что при SQTS процент семейных случаев заболевания выше, чем при BrS (28%) [83, 107]. В семейных случаях SQTS половина проверенных родственников первой степени родства были клинически затронуты, что согласуется с известным аутосомно-доминантным типом наследования.

В соответствии с согласованным экспертным документом по генетическому скринингу на каналопатии и кардиомиопатии выявлено, что ни один из генов, связанных с SQTS, не идентифицирует вызывающую болезнь мутацию у более 5% клинически пораженных пробандов [107]. Интересно, что все мутации, обнаруженные в этой когорте, показали полную пенетрантность (100%) у носителей. Это наблюдение контрастирует с тем, что сообщается для мутаций *SCN5A* при BrS – менее 50%. Однако Harrell DT. et al. [117] отметили, что пенетрантность в их исследовании составляла всего 82%. Девять из 51 человека с положительной мутацией в 16 семьях SQTS не имели укороченного QT, но имели другие отклонения на ЭКГ, такие как ФП.

Mazzanti A, et al. [183] у 45 пациентов с SQTS, подтвержденным по клинико-демографическим признакам и ЭКГ, выявили низкую результативность генетического скрининга (14%), несмотря на присутствие семейного заболевания у 44% родственников. Интересно, что пенетрантность мутаций, определяемая интервалом QTc ≤360 мс, составляла 100% в родословных с множественными носителями (более 3 пробанда и более 4 члена семьи). Данные ЭКГ показали значительно более короткие интервалы QTc у носителей мутации по сравнению с не носителями (p <0,002). Однако частота эпизодов ВСС при SQTS у пациентов с вероятно патогенной мутацией и без нее не различалась (p=0,49). Это означает, что в отличие от LQTS, более тяжелый ЭКГ-фенотип не является прогностическим индикатором для SQTS.

До недавнего времени только мутации в сердечных генах калиевых и кальциевых каналов были вовлечены в SQTS. Roussel J. et al. [231] сообщили о трех пациентах, имевших первичный системный дефицит карнитина и SQTS. SQTS как следствие дефицита карнитина был связан с мутациями гена *SLC22A5*, который кодирует *OCTN2* – карнитин-транспортера. Поэтому, эти случаи SQTS можно рассматривать как вторичные по отношению к мутациям *SLC22A5*. В эксперименте, мыши с дефицитом карнитина, индуцированным введением Милдроната, показали как структурное ремоделирование, так и укороченную реполяризацию желудочков, что подтверждает причинную связь. Также показано, что в случае диагностики SQTS, связанного с дефицитом карнитина, может быть полезным прием карнитина с пищей [231].

Диагностические критерии SQTS

SQTS – это клинический диагноз, основанный на данных ЭКГ и клинических характеристиках, описанных в диагностической шкале, или на величине QTc ≤ 330 мс в отдельности [60]. Из-за небольшого числа выявленных случаев SQTS естественное течение болезни изучено неполностью, и существуют неопределенности по всем аспектам SQTS, от диагностики до стратификации риска и лечения [39]. Диагностические критерии SQTS еще обсуждаются, и пороговые интервалы QT для подозрения/диагностики SQTS не установлено: есть «серая зона» для QTc между 370 и 330 мс [83]. Предложена диагностическая балльная шкала для SQTS, предполагающая, что это также может служить прогностическим показателем. Однако ни один из критериев не был подтвержден в независимых группах населения, и их эффективность в выявлении субъектов с риском развития сердечных событий не доказано.

По-прежнему отсутствует консенсус относительно подходящей границы интервала QT для диагностического рассмотрения SQTS [32, 250]. Кроме того, наличие ряда значений интервала QTc, которые перекрываются между зарегистрированными случаями SQTS и общей популяцией, затрудняет клиническую оценку [83]. Согласно настоящим рекомендациям, определение SQTS должно учитывать интервал QTc ≤330 мс [207]. Однако это представляет собой крайнее укорочение QTc и может привести к гиподиагностике в более умеренных случаях.

На основании систематизированного анализа 61 случая SQTS, Schwartz PJ, et al. [235] была разработана диагностическая балльная шкала, включающая электрокардиографические, клинические, семейные и генетические диагностические критерии SQTS (табл. 12).

Таблица 12.

Диагностическая балльная шкала для SQTS

Показатель		Баллы
Данные ЭКГ	QTc <370 мсек	1
	QTc <350 мсек	2
	QTc <330 мсек	3
	Интервал «точка J–пик зубца T» <120 мсек	1
Клинический диагноз (кардиальные события)	Внезапная остановка сердца	2
	Документированная полиморфная ЖТ или ФЖ	2
	Необъяснимые синкопе	1
	Фибрилляция предсердий	1
Семейный анамнез	Родственники 1–2 линии с высоко вероятным синдромом укороченного интервала QT	2
	Родственники 1–2 линии с внезапной смертью и отсутствием причины на аутопсии	1
	Синдром внезапной младенческой смерти	1
Генотип	Позитивный генотип	2
	Мутации виновного гена неопределенной значимости (VUS)	1

Примечания: клинический диагноз исключает наличие причин, включая структурное заболевание сердца. Баллы в разделах «клинический и семейный анамнез» можно получить только один раз. * Для получения дополнительных баллов необходимо наличие минимум 1 балла по ЭКГ.

С целью повышения предсказательной ценности критериев в отношении SQTS были учтены некоторые методологические подходы. Так, из-за низкой информативности значения QTc при крайних значениях ЧСС (менее 60 и более 100 уд/мин), сравнивались диагностические возможности соотношения фактического QT к прогнозируемому интервалу QT (QTp) и QTc. QTp рассчитывали по формуле Rautaharju PM. et al. [216]:

$$QTp = 656 / (1 + ЧСС/100)$$

Разделение фактического интервала QT на QTp, выраженное в процентах, называется индексом QT:

$$QTindex = (QT/QTp) \times 100\%$$

При этом значение индекса QT менее 88%, соответствующее на 2 стандартных отклонения (standard deviation) ниже среднего арифметического значения QT, определяется как пороговое значение QT для постановки диагноза SQTS. Чтобы ограничить исследование случаями изолированного SQTS, были исключены пациенты со структурным заболеванием сердца, включая блокаду ножек пучка Гиса. Клинические случаи, описывающие ЭКГ-паттерн BrS и, связанные с короткими интервалами QT и генетическими мутациями в CACNA1C или CACNB2b, не были включены в анализ, так как это ограничивает клиническое значение дополнительного диагноза SQTS.

Наличие симптомов, связанных с SQTS, включая ВСС, прерванную остановку сердца, обморок и ФП, наблюдалось у 57,4% пациентов. Остальные бессимптомные пациенты были классифицированы как SQTS на основании носителя гена и/или наличия SQT у родственника первой степени родства с диагнозом SQTS. Симптомные пациенты имели низкие средние значения QTc, чем бессимптомные субъекты. Кроме того, у симптомных пациентов-мужчин среднее значение интервала Jpoint-Tpeak было меньше, чем у женщин и бессимптомных пациентов.

При использовании диагностической шкалы SQTS необходимо получить минимум 1 балл по критериям ЭКГ, дающее право получить баллы по последующим 3 разделам. Общая оценка 4 балла или выше указывает на высокую вероятность диагноза SQTS, тогда как 2 балла или менее означает низкую вероятность диагноза SQTS. Считается, что пациенты, набравшие 3 балла, имеют промежуточную вероятность SQTS. Учитывая значительную вариацию интервала QT, постоянное медицинское наблюдение и контроль ЭКГ могут служить для уточнения диагноза у пациентов с промежуточной вероятностью SQTS.

Критерии ЭКГ. Диагностические ЭКГ-критерии включают интервал QTc, определяемый по формуле Базетта [22, 190]. Определение

укороченного QTc частично основывалось на данных крупных эпидемиологических исследований, в которых сообщалось, что значение QTc примерно 350 мс у мужчин и 365 мс у женщин соответствует значениям ниже среднеарифметического на 2 стандартных отклонения [132]. По данным Bjerregaard P, [60], в более чем 90% случаев SQTS как фактическое значение QTc, так и индекс QT продемонстрировали значения значительно ниже 2 стандартных отклонения от среднего значения QT у здоровых субъектов: QTc = 350 мс и индекс QT ≤88%.

Диапазон коротких интервалов QTc, которые могут быть связаны с риском сердечного события, дополнительно подчеркивается у пациентов с «идиопатической ФЖ», у которых среднее значение QTc значительно ниже значения QTc у здоровых людей того же пола и возраста [250]. Так, показано, что среди выживших после идиопатической ФЖ и среди близких родственников жертв необъяснимой внезапной смерти в большинстве случаев регистрировался аномально короткий интервал QT ≤300. Это предполагает, что часть пациентов, ранее классифицированных как «идиопатическая ФЖ», на самом деле, может страдать от SQTS. Диагностические процедуры у таких пациентов и последующий скрининг генов-виновников могут оказаться полезными.

В качестве порогового значения интервала QTc в документированных случаях SQTS, а также в ранее диагностированных случаях «идиопатической ФЖ», было выбрано значение QTc ≤370 мс для диагностического рассмотрения SQTS, за которое получают минимум 1 балл. Хотя верхнее значение QTc в 370 мс будет включать долю нормальных людей, диагностические критерии требуют ассоциации с множеством различных клинических или генетических деталей, чтобы избежать неправильного диагноза на основании только значения QTc. Несмотря на то, что длительность QTc больше у женщин, нет необходимости для выбора отдельного порогового значения для женщин, поскольку аналогичные значения QTc наблюдаются у мужчин и женщин с установленным диагнозом. Дополнительные баллы присваиваются при более коротких интервалах QTc на основании наблюдений. Соответственно, пациенты со значением QTc ≤350 мс получают 2 балла, тогда как 3 балла присваиваются за значение QTc ≤330 мс. Однако баллы не присваиваются при наличии модифицируемых факторов, укорачивающих интервал QT.

Помимо интервала QTc, сообщалось о других отличительных особенностях ЭКГ у пациентов с SQTS, включая относительное отсутствие сегмента ST [60]. Показано, что крайнее сокращение интервала Jpoint-Tpeak может помочь отличить пациентов с SQTS от здоровых субъектов с явным сокращением сегмента ST и коротким

интервалом QT [250]. Таким образом, укороченный интервал Jpoint-Tpeak может помочь различить ЭКГ у лиц с патологическим субстратом SQTS от доброкачественной формы укороченного интервала QT [83]. Поэтому, при наличии интервала Jpoint-Tpeak ≤120 мс в прекардиальном отведении с наибольшей амплитудой зубца Т присваивается 1 балл. Порог Jpoint-Tpeak в 120 мс имеет высокую специфичность для SQTS.

Наличие высокоамплитудных острых зубцов Т, которые часто наблюдаются на ЭКГ у людей с SQTS, рассматривается для включения в диагностический расчет. Однако, в отличие от показателей Jpoint-Tpeak, не установлено, что подобные зубцы Т позволяют отличить пациентов с SQTS от здоровых людей с короткими интервалами QT и отсутствием клинических проявлений. Наконец, у пациентов с SQTS часто наблюдается ранняя реполяризация желудочков, но ее роль в диагностике SQTS ограничена из-за высокой частоты в популяции.

Предложены различные величины QTc для верификации диагноза SQTS. Так, по рекомендациям Европейского кардиологического общества наличие SQTS подтверждается, если QTc ≤ 340 мс или SQTS может быть диагностирован (т. е. вероятен), если QTc ≤ 360 мс [210]. По мнению экспертов, SQTS подтверждается, если QTc ≤ 330 мс или наличие SQTS допускается, если QTc <360 мс.

Нагрузочный тест в диагностике SQTS. Диагностика SQTS может быть сложной задачей, особенно у пациентов с незначительно укороченным интервалом QT. В этих случаях ранее рассматривалась оценка ответа интервала QT на физическую нагрузку как диагностический критерий. Анализ отношения QT/ЧСС при выполнении физических упражнений у лиц с SQTS, по-видимому, демонстрирует уменьшение наклона кривой с увеличением ЧСС [6]. Это предполагает меньшую степень укорочения QT с учащением сердечного ритма, что, возможно, отражает отсутствие резерва реполяризации при SQTS.

Giustetto C, et al. [100] изучали реакцию интервала QT на физическую нагрузку у пациентов с SQTS. При этом пациенты с SQTS показали более короткие интервалы QT по сравнению с контрольной группой как в покое, так и на максимуме нагрузки, со средним различием в покое 48±14 мс и на максимуме нагрузки – 120±20 мс (p <0,0001). Связь между интервалом QT и ЧСС оценивалась с помощью анализа линейной регрессии по формуле:

$$QT = \beta \times HR + \alpha,$$

где β – наклон линейной зависимости и α – точка пересечения.

Регрессионный анализ соотношения QT/ЧСС выявил менее крутой наклон для пациентов с SQTS по сравнению с контрольной группой: –

0,53±0,15 мс/уд/мин против –1,29±0,30 мс/уд/мин (p <0,0001). Таким образом, у пациентов с SQTS наблюдается уменьшение адаптации интервала QT к ЧСС при физической нагрузке. Кроме того, плохая адаптация интервала QT у пациентов с SQTS делает случаи более очевидными на ЭКГ при низкой ЧСС или в состоянии покоя или при наличии смешанных фенотипов «BrS+SQTS» [152]. Учитывая вероятность различий при расчете QTc в зависимости от используемого метода, важно, чтобы измерения ЭКГ повторялись у лиц с подозрением на SQTS при ЧСС как можно ближе к 60 уд/мин.

Таким образом, нагрузочный тест может быть полезным инструментом в диагностике SQTS. Однако из-за отсутствия доказательств на большей когорте пациентов и с учетом проблем с измерением интервалов QT во время учащенного сердцебиения диагностическая ценность этого теста была признана минимальной и не включена в диагностические критерии.

Клинический анамнез. Диагностические баллы присваиваются за историю документированной остановки сердца (прерванной или приведшей к смерти), установленную неустойчивую полиморфную ЖТ или ФЖ, необъяснимых обмороков, и/или ФП. Эти сердечные события должны происходить при отсутствии других выявленных патологий. События остановки сердца или неустойчивой ЖТ или ФЖ оцениваются в 2 балла и необъяснимые обмороки и ФП оцениваются только в 1 балл, учитывая их относительно высокую распространенность в общей популяции. Достаточно наличие одного случая сердечных событий.

Семейный анамнез и генотип. Эти компоненты диагностической балльной шкалы связаны с наследуемостью SQTS. Важность наследственности подтверждается тем, что в 72% случаев с установленным диагнозом SQTS выявлялся семейный анамнез SQTS или ВСС. За положительный семейный анамнез SQTS присваиваются 2 балла и требуется высокой вероятности диагностики SQTS (4 балла и выше) у родственника первой или второй степени родства. Напротив, положительный семейный анамнез в отношении ВСС с отрицательным результатом вскрытия или синдрома внезапной младенческой смерти у родственника первой или второй степени родства в отсутствие высоковероятного диагноза SQTS дает 1 балл.

Первоначально идентифицированные 3 гена представляли собой потенциал-зависимые калиевые каналы, мутации которых, связанные с усилением функции, объясняют фенотип SQTS, вторичный по отношению к ускоренной реполяризации в результате увеличения оттока калия из миоцита [250]. Напротив, самые свежие гены представляют собой мутации потери функции в генах *CACNA1C* и *CACNB2b*, которые

кодируют субъединицы кальциевых каналов L-типа [127]. Однако у отдельных пациентов с мутациями в этих генах, наблюдались четкие данные ЭКГ, соответствующие паттерну BrS типа 1, хотя и с укороченными интервалами QT. В большинстве случаев эти эпизоды врачами, как правило, признаются как BrS. Таким образом, в чистом виде в настоящее время SQTS имеет 3 известных гена-виновника: *KCNH2, KCNQ1* и *KCNJ2*. Присутствие генетической мутации, вызывающей характерные признаки SQTS, оценивается 2 баллами. Идентификация нового варианта неопределенной значимости в известном гене, связанном с SQTS, была оценена в 1 балл.

Клиническое применение диагностических критериев SQTS. Оценка предложенных диагностических критериев SQTS показала, что в 95% случаев получили бы диагностическую оценку, указывающую на высокую вероятность SQTS. Несмотря на то, что диагностические критерии обеспечивают системный подход к диагностике SQTS в случаях с подозрением на SQTS, значение оценочной шкалы при обследовании членов семьи не будет высокочувствительным из-за неполной пенетрантности SQTS. Кроме того, следует помнить о доброкачественных вариантах SQTS, что аналогично проблемам оценки интервалов QT при LQTS. Вопрос о лечении следует рассматривать в тех случаях, когда пациенты получают баллы с высокой вероятностью SQTS, а медицинское наблюдение или заключение экспертов следует рассматривать в случаях средней или низкой вероятности LQTS.

Таким образом, отсутствие формализованных диагностических критериев для SQTS связано с отсутствием консенсуса относительно границы интервала QT, подходящие для диагностического рассмотрения SQTS. Это осложняется перекрытием коротких интервалов QTc при ранее диагностированных случаях и у очевидно здоровых людей из популяции. Универсальный диагностический подход должен улучшить распознавание пациентов с SQTS и членов семьи пробанда.

Прогноз при SQTS

В настоящее время доказательств, подтверждающих эффективность фармакотерапии в снижении частоты опасных для жизни аритмий при SQTS, недостаточно [41, 60, 90], и использование ИКД является единственным методом лечения для предотвращения ВСС [60, 210]. Поэтому важно идентифицировать клинические маркеры для прогнозирования риска ВСС. К сожалению, ни наличие очень короткого интервала QT, ни обмороки в анамнезе сами по себе не позволяют идентифицировать пациентов с более высоким риском ВСС. Аналогично

тому, что наблюдается при BrS [40], индуцируемость ЖТ/ФЖ с помощью программируемой электростимуляции не является независимым предиктором ВСС при SQTS.

Определение предикторов ВСС с помощью одномерного регрессионного анализа показало, что наличие в анамнезе успешной реанимации по поводу ВСС связано с повышенным риском повторения ВСС по сравнению с пациентами, у которых никогда не было ВСС [183]: 64,3% против 2,1% (p <0,001); отношение шансов – 37,5 (p <0,01). Изучение информативности балльной системы прогностической оценки SQTS у 34 пробандов выявило, что 21 пациент имел оценку ниже 3 балла, что соответствует «хорошему прогнозу», и остальные 13 пациентов – выше 4 балла, что указывает на неблагоприятный прогноз. Частота ВСС составила 4,6% в год в группе с хорошим прогнозом и 4,2% в год – в группе с неблагоприятным прогнозом. Это подтверждает важность имплантации ИКД у выживших после ВСС, учитывая, что у 2/3 из них возникали рецидивы аритмии [76].

Учитывая отсутствие индивидуальных предикторов риска аритмических событий в бессимптомной популяции, проводилась многомерная оценка (табл. 13), которая показала, что интервал QTc ≤ 300 мс был связан с 3,3-кратным, тогда как удлиненный интервал QTc – с 1,9-кратным увеличением риска ВСС [135]. Также показано, что основными причинами 33 смертей, произошедших в группе пациентов с коротким QTc, являлись сердечно-сосудистые в 55% случаев, респираторные – в 21% случаев, рак – в 3% случаев и другие – в 12% случаев, а в 9% случаев причин не было установлено или отсутствовало. Выявлено значимое различие (p <0,0001) выживаемости в зависимости от величин QTc: худшая выживаемость отмечена среди лиц с укороченным интервалом QTc по сравнению с удлиненным QTc. Показано, что подтвержденный QTc ≤300 мс является чрезвычайно редким состоянием и независимым предиктором смертности от всех причин, и связан с пожилым возрастом, негроидной расой, значительными аномалиями ЭКГ.

В эксперименте, посвященном изучению связи между ранней реполяризацией и возникновением ФЖ, показано, что модулирующие факторы усиливают трансмуральную дисперсию реполяризации, способствуют инициированию ранней реполяризации желудочков, которая генерирует механизм *re-entry* [95]. Выявление у отдельных пациентов с бради-зависимой ФЖ выраженного зубца J предполагает проявление трансмурального электрического градиента при низкой ЧСС. Кроме того, у некоторых пациентов с SQTS выявление ЭКГ-паттерна BrS предполагает, что механизм опасных для жизни событий при SQTS,

может быть подобен механизму, отвечающему за ФЖ при BrS. При бессимптомном течении SQTS трудно диагностировать наличие болезни. Действительно, в некоторых случаях укороченный интервал QT обнаруживается после развития опасных аритмий.

Таблица 13.

Связь короткого и длинного QTc со смертностью от всех причин во всей когорте и в группе стратификации по наличию аномалий ЭКГ

	Интервал QTc		
	Короткий	Нормальный	Длинный
По всей группе:			
Число субъектов, n	45	1 582 797	97 238
Кол-во сердечных событий, n	33	209 580	37 478
Коэффициент с поправкой на возраст на 10 000 человеко-лет	319,5	75,7	137,0
Вся когорта после исключения смертей в 1-й год наблюдения:			
Число субъектов, n	32	1 507 266	80 226
Кол-во сердечных событий, n	20	134 049	20 466
Коэффициент с поправкой на возраст на 10 000 человеко-лет	213,0	51,3	82,1
Подгруппа без аномалий ЭКГ:			
Число субъектов, n	13	1 072 302	33 338
Кол-во сердечных событий, n	7	97 339	8 941
Коэффициент с поправкой на возраст на 10 000 человеко-лет	257,3	63,5	124,1
Подгруппа с одной или несколькими аномалиями ЭКГ:			
Число субъектов, n	32	510 495	63 900
Кол-во сердечных событий, n	26	112 241	28 537
Коэффициент с поправкой на возраст на 10 000 человеко-лет	383,9	103,8	159,7

Примечание. Использовано из Iribarren C. et al. [135].

Лечение SQTS.

Терапевтические мишени в лечении SQTS

Блокада быстрого калиевого тока I_{Kr}. Блокада Kir2.1-каналов, через которые осуществляется ток I_{Kr}, является основным механизмом антиаритмического действия большинства препаратов класса IA и III,

вызывающих замедление (удлинение) реполяризации [115]. Были апробированы соталол, ибутилид, флекаинид и гидрохинидин, но только гидрохинидин оказался успешным в удлинении интервала QTc и ранней реполяризации, профилактики ФЖ [128].

Показано, что хинидин эффективен в обоих типах SQT1 и не-SQT1, но с большим эффектом у пациентов с SQT1 [100]. Однако у некоторых пациентов с SQTS хинидин удлинял интервал QTc, но не предотвращал аритмию [183]. Результаты экспериментальных исследований позволяют предполагать, что у пациентов с SQT3 блокада I_{Kr}, вероятно, будет полезна против мутаций D172N и E299V / Kir2.1 в сочетании с ингибированием сверхбыстрого калиевого тока I_{Kur}. Бепридил оказался эффективным у пациента с мутацией T618I/*hERG* и эпизодами ФЖ, резистентной к другому лечению [60].

Блокада медленного калиевого тока I_{Ks}. В принципе, ингибирование I_{Ks} может иметь значение при лечении вариантов как SQT2, так и не-SQT2. Так, мефлохин оказался эффективным в ингибировании рекомбинантных каналов I_{Ks}, включающих мутацию V307L / SQT2 [275]. В отличие от V307L, предрасполагающая к наследственной ФП, мутация V141M демонстрирует повышенную чувствительность к ингибитору I_{Ks}. В условиях *in silico* показано, что для нормализации реполяризации при гетерозиготной мутации V307L требуется около 60%-ное ингибирование I_{Ks} по сравнению с диким типом, что способно прервать *re-entry* [174].

Таким образом, можно предположить, что ингибирование I_{Ks} является эффективной стратегией при SQT2, причем эффективность зависит от локализации мутаций SQT2 относительно сайта(ов) связывания лекарственного средства. Важность тока I_{Ks} для резерва реполяризации может указывать на роль блокады I_{Ks} и при других вариантах SQTS, хотя степень участия I_{Ks} в условиях укороченного ПД может обеспечить меньшую возможность для пролонгации ПД [225].

Блокада тока I_{to}. Для вариантов SQTS со смешанным фенотипом SQTS + BrS селективная блокада транзиторного выходящего калиевого тока (I_{to}) может быть полезной в коррекции ранней реполяризации [115]. Селективные ингибиторы I_{to} в клинике недоступны, хотя известно, что хинидин ингибирует токи I_{to}, I_{Kr} и I_{Na}, и был успешным при лечении SQT4 [275]. Вернакалант (препарат III класса), блокируя токи I_{to}, I_{Na}, I_{Kr} и I_{Kur}, подавлял ФЖ в пинацидиловой модели SQTS.

Чтобы определить эффективность блокады селективных предсердно-селективных ионных каналов (как ингибирование I_{Kur}), с целью терапии пароксизмальной ФП при различных вариантах SQTS [115], необходимы дальнейшие исследования. Кроме того, коррекция

аномалии реполяризации может устранить умеренный сократительный дефицит у некоторых пациентов с SQTS, обусловленный укороченной реполяризацией (за исключением вариантов SQT4-6, в которых непосредственно затрагиваются каналы I_{CaL}).

Блокада калиевого тока аномального (внутреннего) выпрямления I_{K1}. Основной вклад в реполяризацию в ее терминальной фазе (3 фаза) принадлежит току I_{K1} [62]. Поэтому, блокада I_{K1} не может быть оптимальной целью для продления ПД/QT в вариантах SQTS, за исключением SQT3. При SQT3 ток I_{K1} может представлять специфическую для генотипа мишень. Было обнаружено, что хлорохин является эффективным ингибитором канала Kir2.1 и в условиях *in silico* нормализует реполяризацию желудочков в D172N-связанном варианте SQT3. Дополнительные ингибирующие эффекты хлорохина на I_{Kr} могут дополнять действие препарата на I_{K1}.

Кроме того, был идентифицирован аналог пентамадина – PA-6, который селективно ингибирует канал Kir2.1 в субмикромолярных концентрациях. PA-6 оказывает агонистический эффект на экспрессию белка Kir2.1, но это действие, вероятно, перевешивается его эффектом острого блокирования канала [115]. Результаты исследования *in silico* с мутантами SQT3 показали, что комбинированная блокада каналов I_{K1} и I_{Kr} под влиянием PA-6 была эффективной в подавлении *re-entry*, что указывает на синергизм взаимодействия двух эффектов [275].

Активация кальциевого канала I_{CaL}. Моделирование предсердных эффектов мутаций SQT3 показало, что увеличение I_{CaL} на 100% вызывает уменьшение доминирующей частоты волны *re-entry* в предсердии, но не прерывает механизм *re-entry*. Увеличение до 250% было достаточным для прекращения механизма *re-entry* в предсердии [275]. В принципе, укороченная реполяризация в вариантах SQT4-6, включающая снижение тока I_{CaL}, может быть исправлена фармакологическим увеличением I_{CaL}. Однако селективные агонисты I_{CaL} в клинике недоступны или увеличение I_{CaL} сверх требуемых уровней может вызвать проаритмический эффект или побочные внесердечные эффекты.

***Активация* анионного транспортного белка группы 3 (AE3).** Открытие нарушения функции AE3, также известный как анионообменник типа 3 (кодируемый геном *SLC4A)*, который участвует в обмене бикарбоната на хлорид через плазматические мембраны, подчеркивает новую мишень для лечения при SQT8. Сообщалось, что у мышей с нокаутом $AE3^{-/-}$ сердечная функция была аналогична контрольной группе дикого типа, однако нокаутные миоциты медленнее восстанавливались после индуцированного алкалоза.

К сожалению, в настоящее время селективная медикаментозная блокада калиевых каналов, участвующих в развитии SQTS, остается теоретической возможностью лечения из-за отсутствия селективных ингибиторов в клинической практике.

Имплантация кардиовертера-дефибриллятора

SQTS влечет за собой высокий риск ВСС от фатальных аритмических событий и высокую пенетрантность в пострадавших семьях. Поэтому, ИКД является основным методом лечения этих пациентов. Хотя это очевидно для пациентов с симптомами, могут возникнуть сомнения в отношении бессимптомных пациентов, особенно если у них нет семейного анамнеза [41]. Пока нет достаточных доказательств для четкой стратификации риска, учитывая небольшое количество задокументированных случаев SQTS. Считается, что клинические проявления, семейный анамнез и положительные результаты ЭФИ или генетического теста могут определять показания к ИКД [68]. Однако негативный генетический тест не исключает диагноза или возможности будущих аритмических событий.

Несмотря на то, что ИКД является единственным эффективным методом лечения, имеются определенные проблемы. Так, некоторые наблюдения показали повышенный риск немотивированной ИКД-терапии из-за синусовой тахикардии, ФП и, прежде всего, чрезмерной чувствительности к зубцу Т, причиной этого является послеоперационное уменьшение амплитуды зубца R и увеличение амплитуды зубца Т. Поэтому после имплантации ИКД необходимо рассмотреть возможность программирования чувствительности устройства для предотвращения гиперсенсинга зубца Т, обеспечивая при этом адекватное распознавание желудочковых аритмий. Кроме того, имплантация ИКД у детей увеличивает технические трудности и чревата осложнениями.

Рекомендации по профилактике ВСС у пациентов с SQTS [32, 41]:

Класс I

1) В целях вторичной профилактики ВСС пациентам с диагнозом SQTS при наличии основных факторов риска ВСС (остановка сердца в анамнезе, синкопе, индуцирование в ходе эндокардиального ЭФИ гемодинамически значимых устойчивых желудочковых тахиаритмий) рекомендована имплантация ИКД (уровень доказанности С).

Класс IIа

1) Пациентам с высоковероятным диагнозом SQTS рекомендуется имплантация ИКД (уровень доказанности В).

2) Назначение хинидина может быть эффективным для снижения риска ВСС у пациентов с SQTS, если возможность имплантации ИКД отсутствует (уровень доказанности С).

Хотя ИКД-терапия является терапией первой линии, в некоторых случаях может быть показана фармакотерапия:
- в качестве альтернативы имплантации ИКД детям младшего возраста;
- пациентам с противопоказаниями или отказом от имплантации ИКД;
- в качестве дополнительной терапии для предотвращения запуска мотивированных разрядов ИКД;
- с целью профилактики симптоматических эпизодов ФП.

Таким образом, ИКД однозначно показан во всех случаях успешно проведенной реанимации по поводу внезапной остановки сердца в анамнезе. Кроме того, ИКД рекомендуется пациентам с резистентной к терапии хинидином желудочковой тахиаритмией. В опросе EHRA указано, что 50% пациентов с SQTS получали ИКД, а 18% пациентов – как ИКД, так и лекарства [125].

Следует отметить, что у пациентов с SQTS в случае возникновения частой мотивированной ИКД-терапии, т. е. «электрических штормов», несмотря на применение терапии хинидином, может быть рассмотрена целесообразность катетерной РЧА по поводу ЖЭ, являющейся триггером ФЖ. В связи с этим, необходимы дальнейшие исследования для уточнения эффективности и безопасности РЧА у пациентов с SQTS.

В настоящее время ИКД рекомендуется всем пациентам с установленным диагнозом SQTS в качестве вторичной профилактики ВСС, а также для первичной профилактики, так как риск ВСС в семьях пациента крайне высок, и остановка сердца может стать первым симптомом, особенно если учесть широкий возрастной диапазон манифестации клинических проявлений.

Генотип-специфическая фармакотерапия

Для выбора тактики терапии, т. е. терапевтической мишени, большое значение имеет генетическая основа для генотипированных вариантов SQTS (SQT1-SQT8) и доказательства наличия субстратов аритмии [220, 228]. Поэтому, основные ионные каналы, являющиеся мишенями для фармакотерапии, рассматриваются в отношении потенциальных генотип-специфических и неспецифических методов лечения SQTS [115, 250].

Результаты клинических и экспериментальных исследований указывают на важную роль короткой рефрактерности, повышенной

дисперсии реполяризации и укороченной длины волны *re-entry*, составляющие аритмический субстрат при SQTS [228, 275]. В связи с этим, блокада калиевых каналов полезна для восстановления реполяризации и интервала QT. При этом лекарства следует использовать с осторожностью, поскольку долгосрочная эффективность терапии в профилактике аритмических событий изучалась только у пациентов с вариантом SQT1 [60]. Согласно отчету Европейской ассоциации сердечного ритма (EHRA), для лечения рецидивирующих аритмий при SQTS в 50% случаев использовали хинидин, в 19% случаев – β-адреноблокаторы и в 8% случаев – инфузию изопреналина [125].

Ранние подходы к медикаментозной терапии при SQTS включали использование препаратов, удлиняющих интервал QT [100]. Показано, что только хинидин способен достоверно удлинять интервал QT до нормальных значений, восстанавливать адаптацию QT/RR, увеличивать ЭРП желудочков и снижать риск развития ФЖ у пациентов с SQT1 (рис. 15). Установлен высокий уровень эффективности гидрохинидина в профилактике опасных аритмических событий в течение длительного периода наблюдения за пациентами с SQTS [90, 183]. Он блокирует несколько калиевых каналов (I_{Kr}, I_{Ks}, I_{to}, $I_{K\text{-АТФ}}$ и I_{K1}) и входящие натриевые и кальциевые токи. При SQT1 хинидин показал заметное удлинение интервалов QTc, ЭРП и сегмента ST, уширение зубца T, а также уменьшение дисперсии реполяризации и эпизодов ФЖ [40].

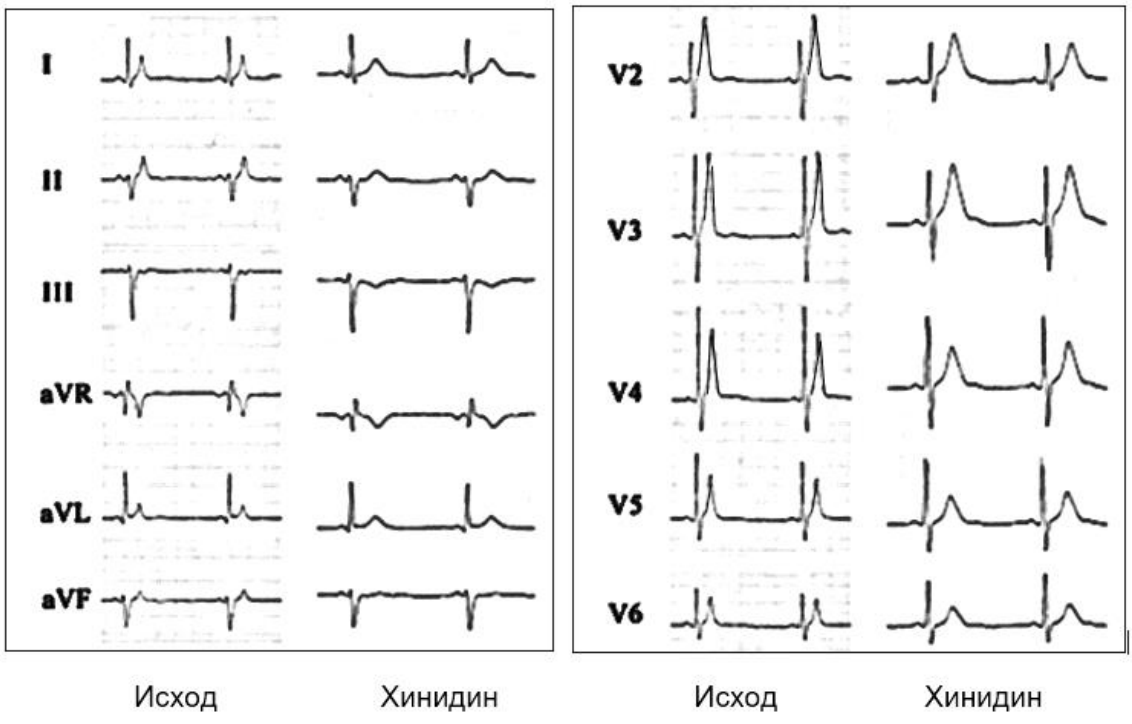


Рис. 15. Динамика ЭКГ на фоне терапии Хинидином в дозе 20 мг/кг/сут у пациента с SQT1. В результате интервал QT увеличился от 260 мс до 330 мс и QTc – от 283 мс до 341 мс при изменениях ЧСС от 68 до 62 в минуту.

Эффективность фармакотерапии ФП у пациентов с SQT2, связанным с мутацией в *KCNQ1*, является нерешенной задачей. Хинидин – установленный ингибитор мутантных каналов hERG [127], продемонстрировал некоторую эффективность при желудочковых аритмиях у пациентов с SQT2, не связанных с *hERG* [128]. Однако его эффективность при ФП у пациентов с SQT2 остается неясной. Lee HC, et al. [168] показали, что хинидин эффективен при купировании ФП, связанной с мутацией V307L, и вызывает дозозависимое уменьшение ХСС. У пациентов с SQTS и сопутствующей пароксизмальной ФП для контроля ритма может быть использована катетерная аблация ФП.

Последующие исследования показали, что пероральный прием дизопирамида (антиаритмический препарат IA класса) удлиняет интервал QT и ЭРП желудочков у пациентов с SQT1, и поэтому был предложен в качестве альтернативы хинидину [66]. Whittaker DG. et al. [275] изучали эффективность хинидина и дизопирамида, и выявили доминирующую роль как ингибирования I_{Kr}, так и I_{Na} в восстановлении реполяризации и рефрактерности миокарда. Хинидин, который имеет сходное сродство к открытому и инактивированному состояниям I_{Kr}, является эффективной терапией SQT1 [60]. При этом частота сердечных событий снизилась с 4,9% до 0% в год на фоне терапии хинидином.

Дизопирамид считается перспективным препаратом, который удлиняет интервал QT, увеличивает ЭРП желудочков и сокращает интервал Tpeak-Tend [275]. Он менее эффективен против I_{Kr}/*hERG*, чем хинидин. Однако дизопирамид может представлять альтернативу у пациентов с желудочно-кишечными побочными эффектами, вызванными хинидином [180]. Была бы полезной оценка эффективности этих препаратов в условиях *in silico* и при других вариантах SQTS [176].

Показано, что пропафенон (препарат класса IC) так же эффективен против I_{Kr} / *hERG*, как и хинидин, и в значительной степени сохраняет эффективность против мутации SQT1 [66]. Полагается, что известное ингибирующее действие пропафенона на I_{CaL} могло компенсировать его блокирующий эффект на I_{Kr} / *hERG*, в то время как его блокирующее влияние на I_{Na}, тем не менее, будет вызывать удлинение постреполяризационной рефрактерности и ранней реполяризации, увеличение длины волны *re-entry* [168]. Пропафенон показал свою эффективность в предотвращении частых пароксизмов ФП в течение более двух лет наблюдения, но без нормализации QT [68]. Первоначально казалось, что флекаинид немного удлиняет интервал QTc и снижает индуцируемость ФЖ во время ЭФИ, но более поздние исследования не подтвердили этот эффект [166].

Препараты III класса – ибутилид и соталол, являющимися блокаторами I_{Kr}, оказались неэффективными для удлинения интервала QT [66]. Впоследствии было признано, что большинство препаратов, удлиняющих интервал QT, имеют самую высокую селективность к инактивированному состоянию I_{Kr} [40]. Учитывая, что SQT1 обычно является результатом мутации в *KCNH2*, которая ослабляет инактивацию I_{Kr}, относительная резистентность к этим лекарствам понятна.

Амиодарон использовался с переменным успехом у пациентов с SQTS. Сообщалось, что амиодарон не удлинял интервал QT у пациента с *hERG*-мутацией [225], но был эффективным в комбинации с β-адреноблокатором для защиты от злокачественной аритмии у пациента с SQTS. Исследования *in silico* показали потенциальную эффективность амиодарона против некоторых мутаций SQT2 и SQT3 [176]. Показано, что Нифекалант, препарат III класса, удлиняет интервал QT/QTc и ЭРП в отдельных участках желудочков при SQT1 [60]. Но неясно, может ли это снизить аритмический риск при SQT1 [128].

В российских клинических рекомендациях [32], соталол рассматривается для профилактики ВСС у пациентов с SQTS, имеющих показания к ИКД, но в случае наличия противопоказания или если имеется отказ пациентов (уровень убедительности рекомендации С; уровень достоверности доказательств 5). Назначение соталола также рекомендовано для профилактики ВСС у бессимптомных пациентов с диагнозом SQTS, имеющих семейный анамнез ВСС.

Одним из фармакологических возможностей лечения SQTS является использование ингибитора If-каналов Ивабрадина, который также ингибирует калиевые токи через hERG-каналы. Frommeyer G. et al. [96] на экспериментальной модели SQTS, вызванной введением пинацидила, активатора АТФ-чувствительных калиевых каналов ($I_{КАТФ}$), показали, что прием ивабрадина приводило к достоверному увеличению интервала QT, длительности ПД, ЭРП и постреполяризационной рефрактерности. Выявлено, что ивабрадин значительно снижает индуцируемость ФЖ, что свидетельствует об антиаритмическом свойстве. Показано, что инфузия изопреналина у пациента с SQTS, поступившего после прерванной ВСС, успешно купировала электрический шторм [90].

Необходимо отметить, что генотип-специфичное ингибирование калиевых каналов ограничено из-за отсутствия селективных ингибиторов в клинической практике [68]. Около 75% генотипированных случаев SQTS не выявляют мутаций в генах-мишенях ионных каналов [195]. Поэтому актуален подход к секвенированию экзома/генома для выявления новых медиаторов и мишеней [115].

В заключение следует отметить, что несмотря на некоторые успехи медикаментозной терапии, особенно хинидина, в целом возможности антиаритмической фармакотерапии в профилактике рецидивирующей ЖТ/ФЖ у пациентов с SQTS ограничены. Эффективные методы лечения SQTS, как и других наследственных аритмий сердца, вероятно, будут включать молекулярно-генетические подходы для коррекции основных мутаций. Такие подходы в клинической практике в полной мере пока недоступны, что делает использование ИКД вместе с разумно выбранной фармакотерапией основными подходами для лечения этого состояния.

Раздел 3. Синдром Бругада

Синдром Бругада (Brugada syndrome – BrS) первоначально названный «синдромом прекардиальной ранней реполяризации», относится к первичным электрическим болезням с высоким риском ВСС, который описан в 1992 году братьями Бругада. Ими была представлена небольшая когорта пациентов с изменениями на ЭКГ в виде подъема точки J и сегмента ST и остановкой сердца из-за ФЖ в анамнезе. BrS наследуется по аутосомно-доминантному типу, проявляется рецидивирующими синкопальными состояниями и ВСС. На ЭКГ отмечаются характерные изменения – неполная/полная блокада правой ножки пучка Гиса и элевация сегмента ST в правых прекардиальных отведениях [120]. Принято считать, что BrS ответственен за 4-12% всех случаев ВСС [3, 81].

Эпидемиология BrS

По оценкам, распространенность BrS во всем мире составляет 0,10%, т. е. 1:1000 [98] и может быть выше в эндемичных районах Юго-Восточной Азии, чаще в Таиланде, Японии и на Филиппинах. Это означает, что для BrS характерна значительная дисперсия населения по этническому признаку. Большинство пациентов с клиническим диагнозом BrS – это мужчины, и до сих пор неизвестно, как пол влияет на проявление болезни [279]. Клинические проявления BrS обнаруживаются чаще у лиц мужского пола в возрасте 30-40 лет [67]. В европейских и североамериканских популяциях распространенность BrS колеблется от 0,012% до 0,26%, тогда как в японской популяции – от 0,7% до 1,0% [199]. Частота BrS составляет 26-38 случаев на 100 000 населения в год, а в Лаосе – 1 на 1 000 населения в год. Эпизоды ВСС встречается в ночное время у практически здоровых молодых мужчин, и BrS описан как «смерть во сне».

BrS, в некоторых странах Юго-Восточной Азии является одной из наиболее частых причин смерти среди молодых мужчин – 4-10 случаев ВСС на 10 000 населения в год. Предполагается, что до 50% случаев ВСС среди пациентов без органических поражений сердца в этом регионе может быть вызвано BrS [181]. Провоцирующими факторами развития BrS в этом регионе считают большое количество калия в пище и жаркий климат [200].

Гендерные и возрастные особенности BrS

По эпидемиологическим данным, BrS встречается в 8-10 раз чаще у мужчин, чем у женщин, хотя заболевание в равной степени наследуется обоими полами, т. е. наследуется по аутосомно-доминантному типу [67, 277]. Соотношение мужчин и женщин, наблюдаемое в многоцентровом исследовании SABRUS, составляло 10,4; однако это соотношение варьировалось в зависимости от возраста и этнического происхождения. Так, среди европейского населения в возрасте 60 лет и старше, соотношение мужчин и женщин с BrS составляет 2:1, а у азиатских пациентов той же возрастной группы – 14:1 [104].

Имеется ограниченная информация о гендерных различиях у пациентов с BrS, у которых были аритмические события. В рамках исследования SUBRUS (2018), проводилась сравнительная оценка у 678 пациентов с BrS, имевших первое аритмическое событие, в зависимости от гендерного фактора. В когорте было 619 мужчин и 59 женщин в возрасте 0,27-84 года (в среднем 42,5±14,1 года) в момент возникновения первого аритмического события. После исключения пациентов детского возраста женщины были старше мужчин (49,5±14,4 и 43±12,7 года, соответственно; p=0,001). Более высокая доля женщин наблюдалась также в пожилой популяции. У азиатских пациентов соотношение мужчин и женщин с аритмическим событием было примерно 9:1, что больше, чем у представителей белой расы [247].

Показано, что спонтанный ЭКГ-паттерн I типа BrS был связан с более ранним началом аритмического события у девочек. У женщин по сравнению с мужчинами реже наблюдался спонтанный ЭКГ-паттерн I типа (41% против 69%; p <0,001) и индуцируемость аритмии с помощью ЭФИ (36% против 66%; p <0,001). Однако в возрасте старше 60 лет частота спонтанного ЭКГ-паттерна I типа (около 65%) не имела гендерного различия. Мутации гена *SCN5A* чаще обнаруживали у женщин, чем у мужчин (48% против 28%; p=0,007), в том числе при наличии аритмического события. Кроме того, выявлена тесная связь между полом, возрастом и этнической принадлежностью в начале манифестации аритмического события [247].

Выявлено, что уровни тестостерона в крови влияют на амплитуду сегмента ST в правых прекардиальных отведениях ЭКГ [242]. У пациентов с BrS уровни тестостерона были выше, чем в группе без BrS. Интересно, что пациенты с BrS, перенесшие орхидэктомию, теряют свой ЭКГ-паттерн I типа после процедуры [279]. Кроме того, терапия депривацией андрогенов снижает подъем сегмента ST у этих пациентов.

Sichrovsky TC, et al. [242] сообщали о клиническом наблюдении, в котором использование в течение 20-ти лет внутримышечной инъекции тестостерона генетически женским пациентом «чтобы жить жизнью трансгендерного мужчины» привело к появлению ЭКГ-паттерна BrS за 5 месяцев до возникновения внезапной остановки сердца. Тем не менее, утверждение о том, что «тестостерон превратил эту женщину в мужчину с симптомами BrS», и, что «гендер важнее пола, когда речь идет о риске аритмии при BrS», допустимо в том случае, если до начала терапии была нормальная ЭКГ. Хотя и в этом, случае такое утверждение будет иметь серьезные ограничения без проведения генетического тестирования.

Таким образом, введение тестостерона, скорее всего, способствует фенотипу BrS и подчеркивает тот факт, что пол действительно влияет на фенотип. Появление желудочковой эктопии, предположительно может служить триггером при наличии уязвимого субстрата в эпикарде выходного тракта ПЖ [277]. Также нельзя противопоставлять биологический пол (пол – субстрат) и социальный пол (пол – модулирующий фактор), так как оба являются частью одного и того же процесса и одинаково важны в аритмогенезе.

Гипотеза о том, что тестостерон модулирует ионные токи, вызывающие ПД в эпикарде, требует дальнейшего изучения. В настоящее время имеются достаточно доказательств в пользу гипотезы о том, что тестостерон модулирует экспрессию транзиторного (кратковременного) выходящего калиевого тока I_{to} и, что антиандрогенная терапия оказывает облегчающее действие на течение BrS за счет снижения экспрессии I_{to}.

Электрокардиографический паттерн BrS

Необходимо отметить, что для определения тактики ведения пациента важно различать синдром BrS и наличие только ЭКГ-паттерна BrS [264]. BrS – это связь между симптомами заболевания с ЭКГ-паттерном BrS (истинный BrS), а изолированное выявление аномальной ЭКГ, напоминающей ЭКГ-паттерн BrS, не дает основания ставить диагноз BrS [67]. Истинный BrS настолько редок, в то время как изолированный ЭКГ-паттерн I типа, вероятно, можно найти у 1 человека из тысячи, а типы II/III – у 3% здоровых людей [105]. При этом сердечные события могут происходить ежегодно в 0,38% и 0,06% случаев спонтанного и лекарство-индуцированного ЭКГ-паттерна I типа соответственно [81].

Для ЭКГ-паттерна I типа характерны [106]: неполная или полная блокада правой ножки пучка Гиса с усиленной волной J и косо-

нисходящим подъемом сегмента ST на 0,2 мВ (на 2 мм) в виде свода в более чем одном правом прекордиальном отведении, часто с отрицательным зубцом Т; желудочковые экстрасистолы с коротким интервалом сцепления; эпизоды полиморфной ЖТ с переходом в ФЖ в отдельных случаях [264]. Интервал QT при BrS может быть нормальным, укороченным или удлиненным [100].

ЭКГ-паттерн I типа действительно представляет собой характерную картину, которая в истинных случаях BrS чаще связана с другими особенностями, такими как высокая семейная заболеваемость, генетические аномалии, наличие поздних потенциалов желудочков, удлинение интервала PR, аномальные показатели ЭФИ сердца и др. [67]. Однако все эти характеристики не достигают статистической значимости, чтобы установить какие-либо серьезные рекомендации.

На основании изменений сегмента ST и зубца Т в одном и более правых прекордиальных отведениях ЭКГ выделяют 3 типа BrS [264]. Первый тип характеризуется подъемом сегмента ST в виде «свода» на ≥2 мм в одном и более правых прекардиальных отведениях ЭКГ (рис. 16), при II типе отмечается седловидный подъем сегмента ST от 0,5 мм до 2 мм в отведении V2, за которым следует выпуклый сегмент ST и положительный зубец Т в отведении V2 или переменная морфология зубца Т в отведении V1. Тип III характеризуется либо седловидной формой сегмента ST, либо подъемом сегмента ST <1 мм с выпуклостью, обращенной к изолинии.

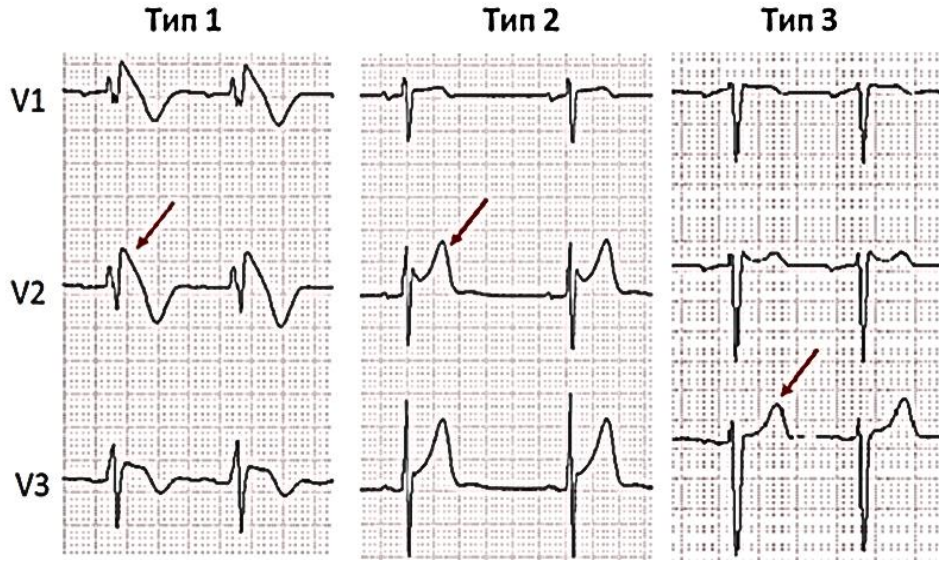


Рис. 16. Электрокардиографические типы синдрома Бругада.

В консенсусном отчете экспертов, регламентирующем критерии ЭКГ-паттерна BrS и его отличие от других состояний, были выделены 2 типа BrS, т. е. типы II и III были объединены (табл. 14) [45]. Это связано

с тем, что переход III типа во II тип во время фармакологической провокации не является диагностически значимым.

Таблица 14.

А) Грудные отведения.

Морфология QRS-T в отведениях V1-V3, элевация сегмента ST:

- I тип. «Сводчатый» подъем сегмента ST ≥2 мм, медленно снижающийся, выгнутый или прямой со стремлением к изолинии и отрицательным симметричным зубцом Т.
- II тип. «Седловидный» – высота зубца r' ≥2 мм со стремлением к изолинии, за ним следует подъем ST не менее 0,5 мм с положительным/плоским зубцом Т в отведении V2 и вариабельным зубцом Т в отведении V1. Если есть какие-либо сомнения (r' <2мм), необходимо зарегистрировать ЭКГ во 2 и 3 межреберьях.

Б) Новые ЭКГ критерии.

- Индекс Коррадо:

$$\text{Индекс Коррадо} = \frac{\text{высота перехода QRS-ST}}{\text{высота сегмента ST через 80мс в отведениях V1–V2}} > 1$$

Индекс Коррадо составляет выше 1, так как сегмент ST носит косо-нисходящий характер (рис. 17). Однако у спортсменов сегмент ST в отведении V2 носит косо-восходящий характер и индекс Коррадо <1.

- Угол β, формируемый восходящим зубцом S и нисходящим зубцом r', >58° при типе 2 (рис. 17).
- Длина основания треугольника, сформированного зубцом r', с высотой 5 мм от верхушки перехода QRS-ST составляет >3,5 мм при типе 2.

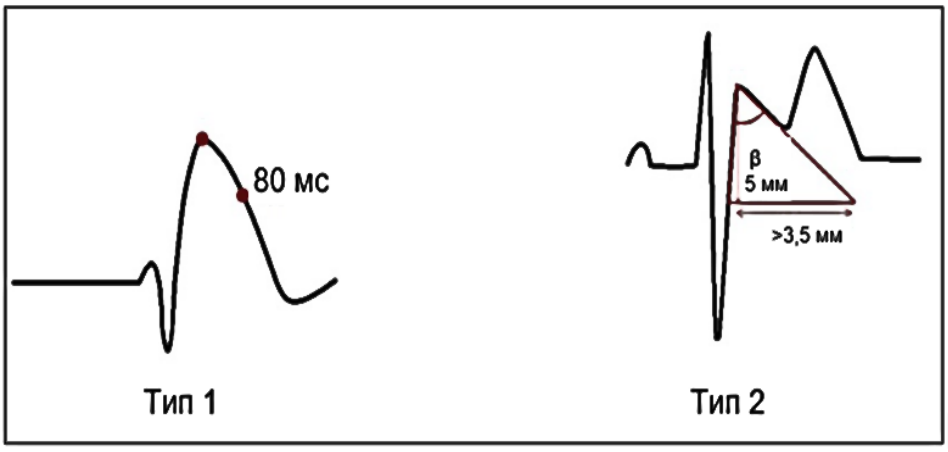


Рис. 17. ЭКГ-паттерн I типа BrS – индекс Коррадо;
ЭКГ-паттерн II типа BrS – угол β.

Другие находки на ЭКГ:

- Интервал QT обычно в норме, но может быть удлинен в правых прекардиальных отведениях;
- Иногда удлинен интервал PR;
- Замедление проводимости в ПЖ: наличие зубца r' и уширенный комплекс QRS в правых прекардиальных отведениях ЭКГ;
- Иногда могут наблюдаться: зубец r' в отведении aVR ≥3 мм, феномен ранней реполяризации желудочков в нижних отведениях, расщепление QRS, альтернация зубца Т после введения аймалина и др.;
- Наджелудочковые аритмии, в основном ФП.

В заявлении экспертов также нашли свое разрешение споры о диагностической ценности регистрации правых прекардиальных отведений ЭКГ выше, чем при стандартных позициях. Так, ранее предполагалось, что перенос электрода V1 из 3-го межреберья во 2-е может иметь диагностическую ценность в сомнительных случаях BrS (рис. 18). Эхокардиография позволяет уточнить уровни регистрации отведений V1-V3, соответствующие анатомической локализации выходного тракта ПЖ, что увеличивает процент регистрации диагностического ЭКГ-паттерна BrS по сравнению со стандартной методикой: 100% против 43% (p <0,001).

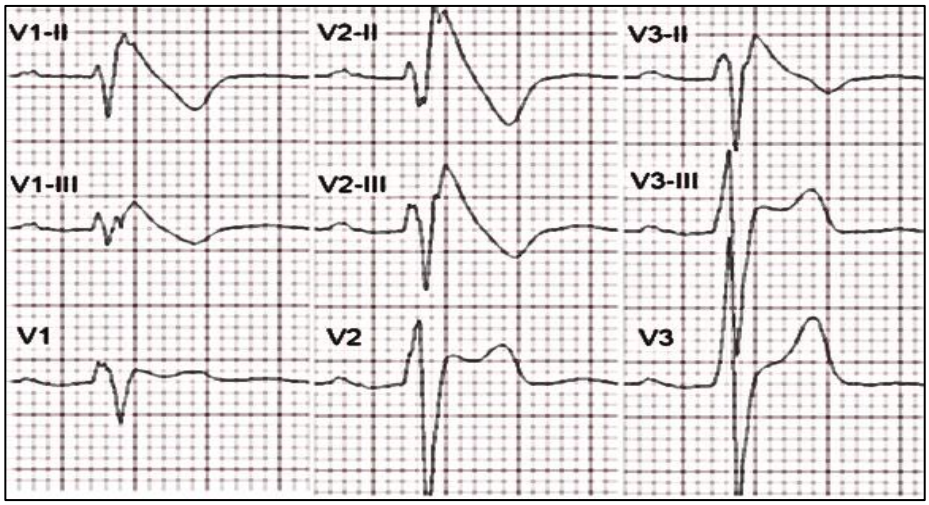


Рис. 18. Регистрация отведений V1-V3 в стандартном положении и на 1 и 2 межреберья выше, т. е. на 3-м и 2-м межреберьях (снизу вверх). Видно появление/усиление ЭКГ-признаков BrS в отведениях V1-2.

Также выявлено, что процент носителей мутаций гена *SCN5A* (23% против 19%) и частота сердечных событий (22% против 28%) не зависел от диагностического уровня отведений V1-V3, т. е. IV межреберье по сравнению с высоким уровнем этих отведений. Количество

диагностических отведений ЭКГ, имеющих ЭКГ-паттерн I типа, тоже не имело значения для частоты сердечных событий: 22% против 27% соответственно. Для ЭКГ-паттерна I типа также характерна зазубрина (расщепление) комплекса QRS в отведениях V1 и/или V2 (рис. 19).

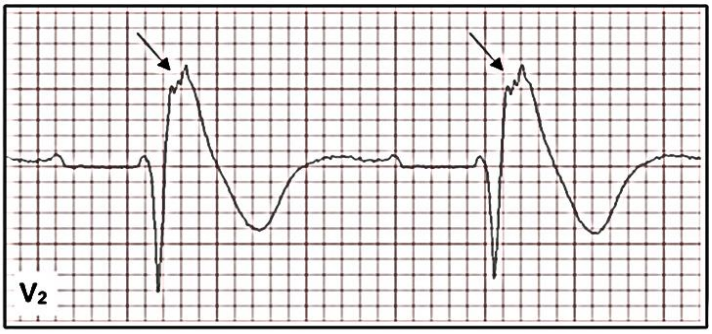


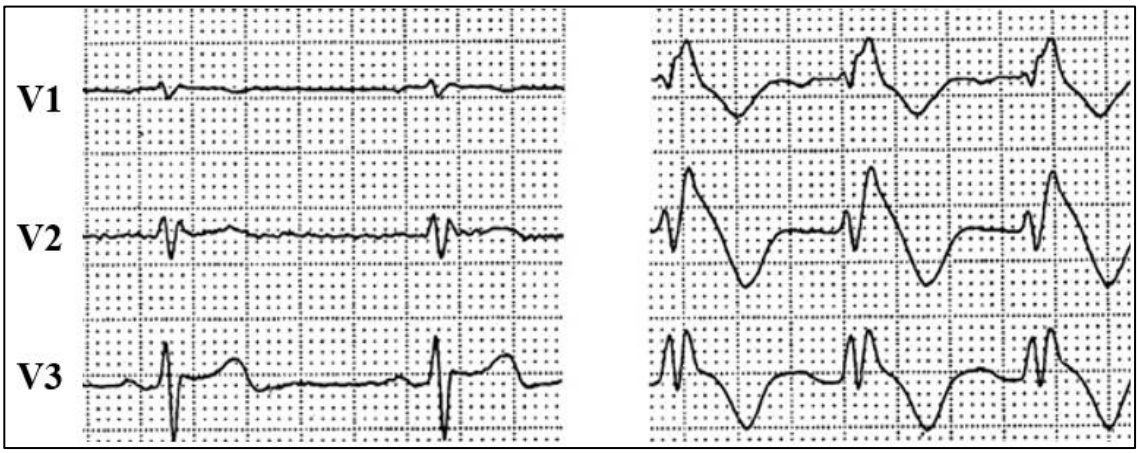
Рис. 19. Расщепление зубца R в отведении V2 при положительном тесте с аймалином у пациента, перенесшего прерванную остановку сердца.

ЭКГ-паттерн I типа можно обнаружить во время лихорадки. Механизм изменения сегмента ST при лихорадке, вероятно, вторичен по отношению к нарушению I_{Na} из-за ускоренной инактивации или сниженной проводимости натриевого канала вследствие более высокой температуры тела. Также рекомендуется регистрировать ЭКГ после обильной еды, что позволяет подтвердить наличие BrS в сомнительных случаях у половины пациентов [247].

Часто спонтанные ЭКГ-паттерны могут носить интермиттирующий или непостоянный характер. J. Brugada et al. [67] обнаружили, что воспроизводимость ЭКГ-паттерна I типа BrS при повторных записях ЭКГ составляет лишь 25% и, поэтому необходимо холтеровское мониторирование ЭКГ. Иногда у пациентов с идиопатической ФЖ нельзя исключить наличие BrS. Довольно часто ЭКГ свидетельствует о возможном подъеме сегмента ST седловидного типа, которые не являются диагностическими для BrS, но должны побудить к оценке с помощью провокационного теста или серийного анализа ЭКГ [210].

В случае подозрения на BrS, т. е. при наличии «тупого», широкого зубца R (r′) в отведениях V1 или V2 рекомендуется провокационный тест: однократное внутривенное болюсное препарата, блокатора натриевых каналов (аймалин, дизопирамид, флекаинид, прокаинамид). Аймалин вводится в дозе 1 мг/кг за 5 мин внутривенно или 400 мг перорально, флекаинид – 2 мг/кг за 10 минут, прокаинамид – 10 мг/кг за 10 мин внутривенно, пилсикаинид – 1 мг/кг за 10 мин внутривенно [264]. Положительный тест, подтверждающий BrS, включает следующие критерии (рис. 20): появление желудочковых тахиаритмий; уширение QRS комплекса более чем на 30% от исходной величины; трансформация

II и III типов ЭКГ в морфологию I типа BrS; появление волны J амплитудой более 2 мм в отведениях V1 и/или V2 и/или V3 с наличием или отсутствием блокады правой ножки пучка Гиса [255].



А.

Б.

Рис. 20. ЭКГ-паттерн I типа BrS после провокационных проб.

А – после введения флекаинида; **Б** – эффекты в/венного введения аймалина со скоростью 10 мг/мин до суммарной дозы 60 мг с появлением сводчатого подъема ST на ≥ 2 мм в отведении V1 на уровне 2-го межреберья. Использовано из Steinfurt J, et al. [247].

Тест проводится в реанимационных условиях, так как возможно развитие *TdP* или ФЖ, что требует немедленного прекращения введения препарата и проведения реанимационных мероприятий, а также начала инфузии изопротеренолом в дозе 1-3 мкг/мин [250, 255].

Электрофизиологические основы BrS

Патофизиологическое обоснование ЭКГ-паттерна I типа BrS было предметом жарких споров, поскольку этот паттерн, индуцируемый или спонтанный, все еще плохо изучен, как и его прогностическая ценность [67, 264]. Была предложена клеточная теория региональной

гетерогенности ПД, возникающая в стенке желудочков между эпикардом, внутренним слоем миокарда (М-клетками) и эндокардом [208]. Наличие трех преобладающих типов клеток – эпикардиальных, М-клеток миокарда и эндокардиальных, является основой различий морфологии ПД в разных слоях и отделах сердца [211].

Для понимания патофизиологии, лежащей в основе ЭКГ-паттерна BrS, и риска аритмий были предложены 3 гипотезы: 1) гипотеза «деполяризации», согласно которой медленное проведение импульса в выходном тракте ПЖ предрасполагает к развитию *re-entry* [276]; 2) гипотеза «реполяризации», согласно которой увеличение выраженности (углубление) выемки фазы ранней быстрой реполяризации (1-я фаза) в эпикарде выходного тракта ПЖ вызывает трансмуральную дисперсию реполяризации, провоцирующую появление *re-entry* во 2-й фазе ПД; 3) гипотеза «развития», согласно которой аномальная экспрессия клеток нервного гребня сердца в выходном тракте ПЖ приводит к аномальной экспрессии коннексина-43 и комбинированной «аномалии деполяризации – реполяризации», способствующие аритмии. Необходимо отметить, что эти гипотезы не исключают друг друга и, действительно могут быть синергическими, а с точки зрения подходящей терапии важна правильная оценка клеточной патофизиологии [113].

Гипотеза деполяризации предполагает, что задержка проведения в эпикарде выходного тракта ПЖ служит источником ЭКГ-паттерна и аритмических проявлений BrS. Заболевание в основном затрагивает проводящую систему сердца, которая объясняет характер блокады правой ножки пучка Гиса, удлинение интервала PR, отклонение электрической оси сердца влево и наличие поздних потенциалов желудочков (ППЖ). Высказывается мнение о том, что элевация сегмента ST при BrS, скорее обусловлена аномалией деполяризации, чем реполяризации, вероятно, отражающей поражение сети Пуркинье в области ПЖ, которое может иметь эмбриологическое происхождение [276]. Этот вариант BrS напоминает болезнь Ленегра-Лева, и не является типичной кардиомиопатией ПЖ, которая обычно имеет разные клинические и генетические признаки [23, 106].

Гипотеза реполяризации утверждает, что выходящий сдвиг в балансе ионных токов в эпикарде ПЖ приводит к аномалиям реполяризации и развитию механизма *re-entry* во 2-й фазе ПД, который генерирует ЖЭ с коротким периодом сцепления, способные провоцировать ЖТ/ФЖ. В экспериментальной модели BrS, в эпикарде выходного тракта ПЖ регистрировались высокочастотные ППЖ, обусловленные скрытым *re-entry* во 2-й фазе ПД. На других участках ПЖ низковольтная фрагментированная электрическая активность возникает

из-за локальной эпикардиальной и трансмуральной дисперсии реполяризации во 2-й фазе, т. е. при появлении второго подъема ПД после выраженной «выемки» эпикардиального ПД. Подтверждением этой гипотезы является тот факт, что РЧА участков *re-entry* заметно уменьшает проявление зубца J и подъема сегмента ST, устраняя всю аритмическую активность.

Вышеперечисленные аномалии реполяризации служат объяснением характерных изменений на ЭКГ при BrS [200]. В физиологических условиях сегмент ST в основном является изоэлектрическим в связи с отсутствием трансмурального градиента напряжения во 2-й фазе ПД. Однако усиление трансмурального градиента напряжения при BrS вызывает акцентуацию «выемки» на кривой ПД, что проявляется выраженной J-волной или подъемом точки J на ЭКГ. Поэтому при ЭКГ-паттерне I типа кривая ПД, полученного непосредственно от эпикарда ПЖ, напоминает форму «шип и купол» («spike and dome») и служит маркером усиления трансмурального градиента напряжения из-за продления ПД, особенно в выходном тракте ПЖ [267].

Таким образом, направление реполяризации через стенку ПЖ и трансмуральный градиент напряжения идут в обратном направлении, приводя к развитию сегмента ST типа «свода» и инверсии зубца Т. Наблюдаемый на ЭКГ нисходящий подъем сегмента ST, который часто проявляется как зубец R', напоминает признаки блокады правой ножки пучка Гиса, связан с преждевременной реполяризацией эпикарда ПЖ, но не истинным нарушением внутрижелудочковой проводимости. Если реполяризация эпикарда предшествует реполяризации М-клеток миокарда и эндокарда, то зубец Т сохраняется положительным. Эти изменения на ЭКГ проявляются «седловидным» подъемом ST.

Ионным механизмом BrS при мутации *SCN5A* является уменьшение количества или ускоренная инактивация натриевых каналов в клетках эпикарда ПЖ [69], что приводит к уменьшению натриевого тока (I_{Na}) и преждевременной реполяризации эпикарда. Кроме того, при BrS было обнаружено перемещение натриевых каналов с поверхности клеток в эндоплазматический ретикулум, что также нарушает их функцию [181].

Предполагается, что аритмогенный субстрат появляется в том случае, когда генетически детерминированное угнетение входящего I_{Na} ведет к изменениям во 2-й фазе трансмембранного ПД в клетках эпикарда в области выходного тракта ПЖ, что способствует к потере «купола» ПД в отдельных зонах эпикарда (рис. 21) [187, 247]. Это, в свою очередь, приводит к дисперсии реполяризации и электрической нестабильности в этом участке сердца. Потеря «купола» ПД возникает быстрей в эпикарде ПЖ, чем ЛЖ вследствие транзиторного тока I_{to},

активного в конце 1-й фазы эпикардиального ПД, особенно в области выходного тракта ПЖ [46]. Эта означает, что BrS ассоциирован с ПЖ.

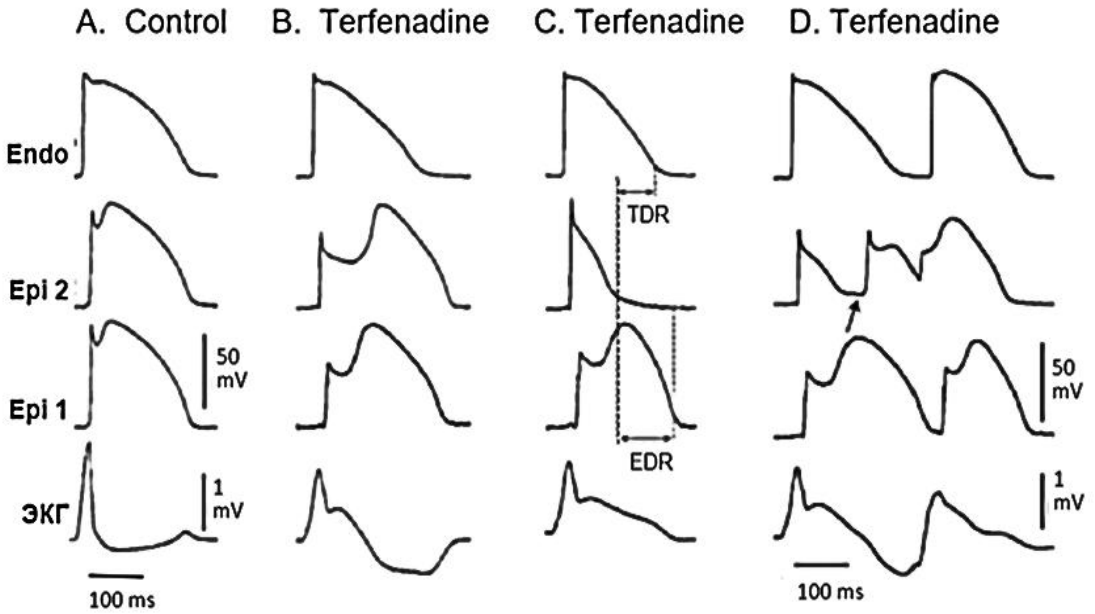


Рис. 21. Клеточная основа электрокардиографических и аритмических проявлений BrS в эксперименте.

Экспериментальные кривые ПД, полученные от одного эндокардиального (Endo) и двух эпикардиального электрода (Epi), трансмуральная ЭКГ. **A** – контроль; **B** – комбинированная блокада Na^+ и Ca^{2+}-каналов терфенадином усиливает эпикардиальную выемку ПД, создает трансмуральный градиент напряжения, который проявляется подъемом сегмента ST или подъемом точки J на ЭКГ; **C** – длительное влияние терфенадином приводит к реполяризации «все или ничего» в конце 1-й фазы ПД в некоторых участках эпикарда, усиливая локальную эпикардиальную (EDR) и трансмуральную дисперсию реполяризации (TDR); **D** – появление *re-entry* во 2-й фазе ПД и ЖЭ.

Кроме того, сдвиг тока I_{to} может усилить выемку ПД и привести к реполяризации по принципу «все или ничего». Более выраженный ток I_{to} вызывает акцентуированную «выемку» ПД и реполяризацию с более низкими показателями, что способствует потере «купола» ПД и развитию *re-entry* во 2-й фазе и полиморфной ЖТ. Интересно, что гендерное различие в распространенности BrS возможно связано с более выраженным I_{to}-индуцированным ПД в эпикарде ПЖ у мужчин.

Ранее предполагалось, что для провоцирования BrS и получения аритмогенного субстрата необходимо снизить ток через натриевые каналы. Согласно результатам недавних экспериментальных исследований, комбинация блокады I_{Na} и I_{CaL} является более эффективной, чем изолированная блокада I_{Na}. Вследствие распространения ПД от участка эпикарда, где «купол» сохранен, к областям, где «купол» ПД был утрачен, возникает локальная

эпикардиальная и трансмуральная дисперсия реполяризации, создавая механизм *re-entry* [52].

Таким образом, мутация в гене *SCN5A* приводит к потере функции натриевых каналов, что создает гетерогенность рефрактерных периодов – идеальный субстрат для механизма *re-entry* и желудочковых аритмий. Возникновению полиморфной ЖТ/ФЖ у таких пациентов, как правило, предшествует ЖЭ с коротким интервалом сцепления (<400 мс) [4, 56]. Также следует отметить, что как при BrS, так и при LQTS характерной чертой этих двух синдромов является усиление трансмуральной дисперсии реполяризации, которая приводит к развитию ЖТ типа *TdP*, когда величина дисперсии достигает порога для развития механизма *re-entry*. Этот порог снижается по мере уменьшения длительности ПД и периода рефрактерности.

Основными проаритмическими триггерами при BrS являются: парасимпатические влияния (сон, погружение в холодную воду, ныряние, прием пищи), гипертермия, блокада натриевых и кальциевых каналов преимущественно, лекарственными препаратами, ишемия миокарда и др. В этих условиях может генерироваться механизм *re-entry* во 2-й фазе ПД с последующим возникновением желудочковых аритмий.

Роль вегетативной нервной системы при BrS

Предполагается, что кроме генетических нарушений, важную роль в развитии полиморфной ЖТ или ФЖ при BrS играет активация парасимпатической и/или торможение симпатической нервной системы [123]. Поэтому, при BrS эпизоды ФЖ имели место во время сна и отдыха, т. е. в моменты замедления синусового ритма и возрастания значения высокочастотного компонента спектра вариабельности ритма сердца, что ассоциируется с ваготонией [3, 119]. Об этом свидетельствует увеличение подъема сегмента ST при введении холиномиметиков. Кроме того, ЭКГ-паттерн BrS появлялся после введения пропранолола, гипервентиляции и, наоборот, исчезал после физической нагрузки или инфузии изопротеренола или ингибиторов фосфодиэстеразы III [247]. Показано, что катехоламины уменьшают подъем сегмента ST и в ряде случаев купируют ФЖ [67].

В патогенезе BrS, возможно, играет роль дисбаланс между α- и β-адренергической стимуляцией. При введении пациентам α-адреномиметиков или β-адреноблокаторов наблюдалось увеличение подъема сегмента ST, а при введении α-адреноблокаторов и β-адреномиметиков – его уменьшение [47]. Необходимо исследование пре- и постсинаптической функции симпатического и парасимпатического

отделов нервной системы для решения вопроса, является ли BrS первичной симпатической дисфункцией или дисбалансом между двумя отделами вегетативной нервной системы.

Парасимпатические агонисты, такие как ацетилхолин, способствуют потере «купола» на кривой эпикардиального ПД [47] вследствие угнетения I_{CaL} и/или усиления калиевого тока. Агонисты β-адренергических рецепторов восстанавливают «купол» ПД, так как они усиливают I_{CaL}. Блокаторы натриевых каналов также способствуют потере «купола» ПД правого желудочка. Эти наблюдения согласуются с тем, что у пациентов с BrS усиливается подъем сегмента ST при проведении вагусных проб или введении антиаритмических препаратов IA и IC классов. В связи с этим возможны проаритмические эффекты при использовании этих классов антиаритмических препаратов.

Лекарственно-индуцируемая электрокардиографическая «бругадофобия»

BrS, по-прежнему, остается одной из основных причин ВСС, и прилагаются большие усилия для выявления латентных бессимптомных носителей риска [81]. Было предложено множество тестов, включая запись прекардиальных отведений ЭКГ, сигнал-усредненная электрокардиография, изучение альтернации зубца Т, эхокардиография, МРТ сердца, ЭФИ, электроанатомическое картирование, генетические тесты, но ни один из них не достиг достаточной значимости [200]. Со временем многие фармакологические провокационные тесты стали чрезвычайно популярными, особенно после случайного выявления спонтанного ЭКГ-паттерна I типа или преобразованных в I тип сомнительных типов II/III на фоне приема некоторых лекарств.

Аймалин, препарат 1А класса антиаритмических препаратов, и обладает способностью вызывать или увеличивать задержку проводимости в области выходного тракта ПЖ у многих бессимптомных субъектов или симптомных субъектов при нормальной или слегка измененной ЭКГ [76]. Известно, что при нормальной деполяризации, последней активированной частью миокарда является заднебазальная область ЛЖ и выходной тракт ПЖ.

Подобно аймалину, другие антиаритмические препараты, особенно флекаинид, могут вызывать аналогичные нарушения и широко используются, когда аймалин недоступен. До 5% нормальной популяции, получавшей флекаинид по поводу наджелудочковой тахикардии, продемонстрировал ЭКГ-паттерн BrS. Подобная картина

может быть вызвана и другими препаратами, в частности антагонисты кальция и блокаторы натриевых каналов, способны выявлять ЭКГ-паттерн BrS [247]. Введение этих препаратов может вызвать задержку проводимости в трех участках в виде удлинения HV-интервала в АВ-узле, блокаду правой ножки пучка Гиса и в системе Пуркинье в выходном тракте ПЖ [208], а также косо-нисходящий подъем сегмента ST в отведениях V1-3 и ППЖ.

Следует отметить, что фармакологические тесты с использованием аймалина, флекаинида, прокаинамида и пропафенона имеют разные протоколы [252]. В Японии с этой целью применяют пилсикаинид – чистый блокатор натриевых каналов (класс IC), который вводится внутривенно непрерывно в течение 5 минут или болюсно по 10 мг/мин (максимальная доза 1 мг/кг). Между этими препаратами не было выявлено значимых различий [252]. Аймалин был связан с большей индуцируемостью ЭКГ-паттерна I типа, в то время как провокация пилсикаинидом показала большую частоту желудочковых аритмий [106]. Однако широкое использование этих тестов не является полностью безопасным, и описаны желудочковые аритмии [76, 208].

Использование рекомендуемых лекарств для выявления ЭКГ-паттерна I типа весьма чувствительно у людей с аномалиями r'-ST в прекардиальных отведениях, но менее специфично для клинического течения BrS, и поэтому имеет ограниченную прогностическую ценность. К сожалению, признание того факта, что блокаторы натриевых каналов временно вызывают ЭКГ-паттерн I типа, способствовало неконтролируемому использованию этих препаратов с целью диагностики BrS. Сообщалось, что в Европе 70% бессимптомных пациентов с BrS были «диагностированы» после положительного аймалинового теста, что только способствует «бругадофобии» [164].

Распространенность ЭКГ-паттерна I типа, вызванного лекарственными препаратами, во всем мире довольно высока. Он может быть вызван до 50% итальянских и у 85% немецких и французских здоровых бессимптомных людей со II или III типами BrS [106, 264]. Также сообщалось о положительном ответе на блокатор натриевых каналов у 28% здоровых людей с нормальной исходной ЭКГ и у 2% людей, у которых были только обмороки неясного генеза [67].

Фармакологический провокационный тест оценивали также в скрининге семей, затронутых BrS, и сообщалось о низкой корреляции с мутациями гена *SCN5A* [263]. Примечательно, что у бессимптомных субъектов было больше положительных тестов, чем у симптомных пациентов или в семейных случаях BrS, что вызывает этические и юридические вопросы [215]. Первоначально P. Brugada заявил о 100%-

корреляции между носителями гена *SCN5A* и спонтанным или лекарственно-индуцируемым ЭКГ-паттерном [67]. Позже показано, что провокационный тест может быть отрицательным у 80% бессимптомных носителей гена *SCN5A* [197].

Было высказано много опасений относительно инвазивного ЭФИ сердца после внутривенной инъекции вышеупомянутых препаратов. Это, несомненно, может увеличить количество тест-положительных субъектов. В последние годы аймалин широко используется во время процедуры эпикардиальной аблации для выявления всех областей со скрытым нарушением проводимости, где следует выполнять обширную РЧА. Эта процедура заслуживает осторожности, поскольку нет единого мнения о ее широком применении, особенно у бессимптомных людей.

Аймалин неспецифичен для BrS, так как, и у пациентов с вариантом LQT3 иногда индуцировался ЭКГ-паттерн I типа BrS, но прогностических значений не было [263]. Пациенты с аритмогенной кардиомиопатией ПЖ могут иметь схожие черты. Так, S. Peters et al. [206] провели провокацию аймалином у 55 человек с определенным диагнозом аритмогенной кардиомиопатии ПЖ, и у 9 из них был выявлен ЭКГ-паттерн I типа BrS. Аймалин может выявить наличие эпсилон-волны и фрагментацию QRS, типичные для аритмогенной кардиомиопатии ПЖ [46]. Это не означает, что BrS и аритмогенная кардиомиопатия ПЖ являются одними и теми же субъектами, но что оба могут иметь общие структурные аномалии выходного тракта ПЖ и, как следствие, аналогичные изменения ЭКГ [46].

Положительный тест с флекаинидом также был отмечен у членов семьи с гипертрофической КМП, вызванной мутацией альфа-тропомиозина (*TPM1*), с очень высоким риском ВСС, и у 18% пациентов, страдающих миотонической дистрофией и незначительными аномалиями ЭКГ [138]. Тем не менее, следует проявлять осторожность, так как, миссенс-мутация гена *TPM1*, вероятно, является причиной нового перекрывающегося объекта с BrS и гипертрофической КМП. Кроме того, BrS не всегда может быть связан с дисфункцией ионных каналов, но может возникать из-за дисфункции миофиламентов, которые изменяют передачу сигналов кальциевых ионов [194].

Не только антиаритмические препараты IA и IC классов, но некоторые другие лекарства способны вызвать изменения на ЭКГ, схожие с BrS [3]: антагонисты кальция; активаторы калиевых каналов (никорандил); β-адреноблокаторы; селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (флуоксетин); трициклические и тетрациклические антидепрессанты (амитриплин, кломипрамин, мапротилин, фенотиазин, перфеназин); нитраты; интоксикация кокаином и алкоголем.

В исследовании, моделирующем скрининг на BrS, до 45% здоровых субъектов имели незначительные дефекты в правых прекардиальных отведениях ЭКГ, которые можно было интерпретировать как ЭКГ-паттерн II или III типа при BrS [252]. Поэтому трудно ответить на вопрос, как часто бессимптомные люди вступают на путь исключения BrS по неправильным причинам и имеют ложноположительный тест на аймалин, за которым следует ЭФИ сердца, и сталкиваются необоснованной имплантацией ИКД. Сообщалось, что бессимптомные здоровые люди, имеющие одну из трех типов ЭКГ, случайно подвергались чрескожным коронарным вмешательствам [273].

Таким образом, положительный тест на аймалин не дает какой-либо полезной информации о риске аритмических событий у бессимптомных лиц с недиагностической ЭКГ-картиной BrS, но, безусловно, эти люди имеют низкий риск аритмических событий. Поэтому, положительный тест на аймалин не всегда означает наличие у пациента BrS.

Клинические проявления и диагностические критерии BrS

BrS представляет собой синдром наследственной аритмии, связанный с предрасположенностью к развитию полиморфной ЖТ и ФЖ у молодых людей без видимых структурных изменений сердца, в том числе при аутопсии [104], а иногда и синдрома внезапной детской смерти. Наиболее частым симптомом BrS является обморок, вызванное ЖТ или ВСС. Эпизоды ЖТ и/или случаи ВСС чаще всего развиваются во время сна, в покое или в предутренние часы [120]. Аритмическими триггерами могут быть гипертермия или прием обильной пищи.

Обмороки или эпизоды ВСС могут быть единственными клиническими проявлениями BrS. Холтеровское мониторирование ЭКГ в ряде случаев выявляет эпизоды неустойчивой полиморфной ЖТ. Надо отметить, что полиморфная ЖТ больше ассоциирована с BrS, тогда как мономорфная ЖТ встречается реже и в основном у детей [3, 53].

BrS обычно проявляется на третьем и четвертом десятилетии жизни, но некоторые крайние случаи были диагностированы у пациентов в возрасте от 2 дней до 87 лет. ЭКГ-паттерны BrS начинают проявляться лишь после 5-летнего возраста [98]. Из-за преобладания бессимптомных пациентов с ЭКГ-паттерном BrS реальную распространенность данного синдрома трудно установить, и эти пациенты могут оставаться бессимптомными на всю жизнь [67]. Выраженность клинических проявлений BrS также определяется степенью повреждения натриевых

каналов: при повреждении менее 25% натриевых каналов ЭКГ-паттерн и нарушения ритма наблюдаются только после введения (провокации) блокаторов натриевых каналов, а при повреждении натриевых каналов свыше 25% резко возрастает риск ВСС [279].

У незначительного количества пациентов развивается синдром ночного апноэ, или учащенное сердцебиение, что приводит к ЖТ/ФЖ или ВСС. У пациентов с BrS пароксизмальные суправентрикулярные тахиаритмии регистрируются чаще (примерно в 20% случаев), чем в общей популяции [187, 247]. В частности, диагностируются ФП, трепетание предсердий, АВ-узловая реципрокная тахикардия и синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW) [187].

АВ-блокада и нарушения внутрижелудочковой проводимости также являются фенотипическим проявлением BrS [187]. Механизм до сих пор неясен, и отдельные исследователи отдают предпочтение аномалии деполяризации [46]. Наличие нарушений проводимости по правой ножке пучка Гиса было подтверждено только в небольшом количестве людей. У пациентов с BrS измерение времени проведения импульса с помощью ЭКГ-картирования от верхушки ПЖ до выходного тракта ПЖ и обратно, выявило выраженную задержку проведения импульса.

Необходимо учитывать наличие поздних потенциалов желудочков в качестве клинического маркера BrS, они выявляются примерно у 50% пациентов с клиническими проявлениями BrS. Показано, что прогностическая ценность положительного результата инвазивного ЭФИ сердца составляет 37-50%, отрицательного результата – 46-97% [81].

Л.М. Макаровым (2008) были предложены следующие клинико-электрокардиографические формы и варианты BrS:

- полная форма (типичный ЭКГ-паттерн, наличие синкопе и пресинкопе, случаи клинической смерти или ВСС вследствие полиморфной ЖТ);
- типичный ЭКГ-паттерн у бессимптомных пациентов без семейной истории ВСС или BrS;
- типичный ЭКГ-паттерн у бессимптомных пациентов, членов семей пациентов с полной формой BrS;
- типичный ЭКГ-паттерн, лекарственно-индуцированный, у бессимптомных членов семей пациентов с полной формой BrS;
- типичный ЭКГ-паттерн, лекарственно-индуцированный, у пациентов с повторными синкопе или идиопатической ФП;
- типичный ЭКГ-паттерн с явной блокадой правой ножки пучка Гиса, элевацией сегмента ST и удлинением интервала P-R;
- типичный ЭКГ-паттерн с элевацией сегмента ST, но без удлинения интервала P-R и блокадой правой ножки пучка Гиса;

- неполная блокада правой ножки пучка Гиса с умеренной элевацией сегмента ST;
- изолированное удлинение интервала P-R.

Данные из регистра SABRUS показали, что примерно 6% аритмических событий при BrS были связаны с лихорадкой, особенно у детей [187]. ЭКГ-паттерн I типа преобладает при BrS с эпизодами *TdP* и ФЖ в анамнезе, в то время как II тип чаще встречается при бессимптомных случаях BrS. II и III типы ЭКГ, могут быть преобразованы в I тип при лихорадке или провокации блокаторами натриевых каналов. Лекарственно-индуцированный ЭКГ-паттерн I типа может использоваться для диагностики BrS только в том случае, если он сопровождается одним из критериев, указанных выше.

Согласно Шанхайской шкале, истинный BrS диагностируется при наличии ЭКГ-паттерна BrS, если у пациента присутствует 1 и более критериев (табл. 15) [161]: ФЖ или полиморфная ЖТ; обмороки вероятно аритмического генеза; семейный анамнез; ВСС в возрасте до 45 лет с отрицательным результатом аутопсии; ЭКГ-паттерн I типа у членов семьи или синдром ночного апноэ. В противном случае, выявленные изменения на ЭКГ будут носить название феномена Бругада.

Таблица 15.

Шанхайская балльная система для диагностики BrS

I. ЭКГ в 12 отведениях*		Баллы
A.	Спонтанный ЭКГ-паттерн I типа при номинальном или высоких правых прекардиальных отведениях ЭКГ	3,5
B.	Вызванная лихорадкой ЭКГ-паттерн I типа при номинальном или высоких правых прекардиальных отведениях ЭКГ	3
C.	ЭКГ-паттерн II или III типа, который трансформируется при провокационном лекарственном тесте в I тип	2
* *Начисляйте баллы только один раз за наивысший балл в этой категории. Должен применяться 1 элемент из этой категории.*		
II. Клиническая история*		
A.	Необъяснимая остановка сердца или подтвержденная ФЖ/полиморфная ЖТ	3
B.	Синдром обструктивного апноэ во сне	2
C.	Подозрение на аритмический обморок	2
D.	Обмороки неясного механизма/неясной этиологии	1
E.	Фибрилляция/трепетание предсердий у пациентов моложе 30 лет без альтернативной этиологии	0,5

** Начисляйте баллы только 1 раз за наивысший балл в этой категории.*		
III. Семейная история*		
A.	Родственник 1-й или 2-й степени родства с определенным BrS	2
B.	Подозрение на ВСС (вызванная лихорадкой, препаратами, отягчающими BrS, или во сне) у родственника 1-й или 2-й степени родства	1
C.	Необъяснимая ВСС в возрасте <45 лет у родственников 1-й или 2-й степени родства с отрицательным результатом вскрытия	0,5
** Начисляйте баллы только 1 раз за наивысший балл в этой категории.*		
IV. Результат генетического теста		
A.	Вероятная патогенная мутация в гене BrS-чувствительности	0,5

Примечание: для оценки требуется наличие как минимум 1 признака ЭКГ. При суммарном балле >3,5 балла – вероятный/определенный BrS; 2-3 балла – возможный BrS; <2 балла исключает вероятность BrS.

Показано, что провокация с использованием аймалина нередко дает ложноположительный результат [187]. Кроме того, повторная провокация аймалином после полового созревания выявила BrS у 23% родственников с ранее отрицательным тестом на данное лекарство, проведенным в детстве [76]. BrS, вызванный аймалином, у детей обычно ассоциируется с мужским полом, устойчивыми предсердными аритмиями и дисфункцией синусового узла. Дети также, возможно, подвержены более высокому риску развития устойчивых желудочковых аритмий во время провокации аймалином (около 1%), но, по-видимому, не имеют высокого риска будущих аритмических событий [76].

Хотя у большинства пациентов BrS наблюдаются заметные зубцы J, проявляющиеся элевацией сегмента ST в правых прекардиальных отведениях, в некоторых случаях зубцы J могут также появляться в задних или боковых отведениях ЭКГ. Появление признаков ранней реполяризации в заднебоковых отведениях ЭКГ при BrS не редкость и является идентифицированным фактором риска ФЖ [247]. Высоко установленные фильтры нижних частот регистратора ЭКГ также могут привести к подъему/изменению сегмента ST.

Наджелудочковые аритмии при BrS

Суправентрикулярные аритмии диагностируются приблизительно у 20% пациентов с BrS. Частота ФП колеблется от 11 до 39% [95], и она считается показателем неблагоприятного прогноза BrS [174]. Также

показано, что ФП может быть первым проявлением латентного BrS. Так, среди 611 пациентов с BrS у 35 (5,7%) изолированная форма ФП была диагностирована до выявления BrS. При этом диагностический ЭКГ-паттерн I типа BrS был установлен с помощью провокационных проб с антиаритмическими препаратами класса I. Идентификация этой категории пациентов важна при выборе тактики лечения и ведения их.

Ghaleb R, et al. [98], у 78 пациентов в возрасте до 45 лет, имеющих ФП без структурных поражений сердца и известных факторов риска, изучали выявляемость и клиническое значение латентного BrS. До применения антиаритмических препаратов у 16,7% пациентов выявлен латентный ЭКГ-паттерн I типа BrS (1-я группа) и у 83,3% пациентов не было данного признака (2-я группа). Семейный анамнез BrS выявлен только в 1-й группе (у 15%), обморок значительно чаще отмечался в 1-й группе, чем во 2-й группе: 31% против 8% (p=0,02) соответственно.

Частота выявления ФП/трепетания предсердий и их влияние на прогноз у пациентов с BrS изучались в небольших выборках и полученные результаты противоречивы. Так, из 560 пациентов с ЭКГ-паттерном I типа BrS случаи ФП/трепетания предсердий были выявлены у 9% пациентов [99]. Из них у 47,9% пациентов диагноз BrS был установлен до регистрации ФП/трепетания предсердий (1-я группа) и у 52,1% пациентов ЭКГ-паттерн BrS выявлялся на фоне приема антиаритмических препаратов класса IC с целью профилактики и/или кардиоверсии (2-я группа) и, наконец, оставшиеся 512 субъектов не имели ФП/трепетание предсердий (3-я группа). Выявлено, что ФП/трепетание предсердий среди пациентов с BrS встречается чаще, чем в общей популяции. За период наблюдения от 41 до 68 мес. случаи синкопе/прерванной остановки сердца в 1-й группе были у 39% пациентов, во 2-й группе – у 4% и в 3-й группе – у 24%. В случае возникновения ФП/трепетания предсердий у пациентов с диагнозом BrS прогноз значительно ухудшается. Выявлено, что гидрохинидин у этих пациентов обладает высокой эффективностью и безопасностью.

Показано, что мутации в гене *SCN5A* ответственны за развитие ФП, LQT3, синдрома слабости синусового узла, идиопатической ФЖ и АВ-блокады [188]. Также сообщалось о мутации сдвига рамки считывания *SCN5A* у пробанда с BrS, проявляющейся сложным аритмическим фенотипом [187]. Пациенты с BrS, несущие сложную гетерозиготную мутацию гена *SCN5A*, по-видимому, имеют наихудшей прогноз.

C. Hasdemir et al. [118], из 96 пациентов с АВ-узловой реципрокной тахикардией, прошедших скрининг на BrS с помощью аймалинового теста, у 26 (27%) выявили ЭКГ-паттерн I типа. Генетическое тестирование этих пациентов с двойным фенотипом выявило мутации в

генах, которые, предположительно, ответственны за потерю функции натриевых каналов. Таким образом, миссенс-мутации гена *SCN5A* могут быть связаны с BrS и ФП, в то время как мутации со сдвигом рамки считывания могут вызвать BrS и АВ-узловую реципрокную тахикардию.

Синдром слабости синусового узла при BrS

BrS может иметь широкий спектр нарушений ритма и проводимости сердца, включающий не только систему Гиса-Пуркинье и правый желудочек, но также СУ и предсердие, и возникающие в результате мутаций различных ионных каналов.

В зависимости от масштаба обследованной выборки и возраста популяции распространенность дисфункции СУ или СССУ колеблется в широком диапазоне: от 1,1 до 8,8% у взрослых и от 6,7 до 9,0% у детей. Как известно, брадиаритмии при BrS наблюдаются, в основном, у пациентов с мутациями потери функции в *SCN5A.* Показано, что в группе пациентов с индуцируемой ФЖ при ЭФИ сердца, корригированное время восстановления функции СУ и время синоатриального проведения были увеличены достоверно по сравнению с группой пациентов без индуцируемой ФЖ. У этих пациентов отсутствовали клинические проявления дисфункции СУ, т. е. имела место латентная дисфункция СУ.

В другом исследовании, из 59 пациентов с BrS дисфункция СУ диагностировалась у 10 (17%). Однако, эта высокая распространенность дисфункции СУ также была получена по результатам ЭФИ сердца, т. е. при отсутствии клинических проявлений дисфункции СУ или СССУ. Кроме того, сообщалось о гистопатологическом доказательстве СССУ у пациентов с установленным BrS, умерших в результате ВСС, учитывая уменьшение количества пейсмекерных клеток и наличие выраженной жировой ткани и фиброза в области СУ.

Необходимо отметить, что у этих пациентов разница в сроках выявления BrS и СССУ порой исчисляются десятилетиями, и отсутствует определенная последовательность в имплантации ИКД и ЭКС. Это, вероятно, обусловлено трудностями своевременной диагностики BrS и СССУ, в том числе из-за бессимптомного (латентного) течения этих заболеваний. Интересно, что в большинстве случаев диагноз BrS был установлен после выявления СССУ, особенно у лиц с мутацией в *SCN5A.*

Hayashi H, et al. [119] изучали распространенность клинически манифестирующего СССУ у 487 пациентов с ЭКГ-паттерном BrS, которым имплантировался ЭКС Ими показано, что распространенность

ЭКГ-паттерна BrS среди пациентов с СССУ выше (0,82%) по сравнению с общей популяцией (0,005-0,28%). Следует отметить, что в известных сообщениях нередко диагноз BrS основывался на положительном результате провокационных фармакологических тестов.

Показано, что средний возраст проявления СССУ у лиц с мутацией *SCN5A* значительно меньше (около 20 лет), чем средний возраст лиц, страдающих BrS (около 40 лет). Также полагается, что СССУ является самым ранним электрофизиологическим проявлением носителей мутации *SCN5A*. Следовательно, у некоторых ювенильных пациентов с СССУ фенотип BrS может проявляться во взрослом возрасте.

Таким образом, СССУ не является редким сопутствующим заболеванием при BrS. СССУ может быть еще одной причиной обморока при BrS. У пациентов с СССУ, сохранение обморок после имплантации ЭКС, указывает на возможную роль ЖТ. Мониторинг ЭКГ и провокация блокаторами натриевых каналов могут выявить латентный BrS.

Фенокопии BrS

Имеются некоторые состояния, которые могут вызвать ЭКГ-паттерн, подобный при BrS. В настоящее время терминология, используемая в литературе для описания ЭКГ-паттерна I типа, индуцированного у пациентов без BrS, разнообразна [247]. Некоторые авторы определяют фенокопии Бругада как клинические признаки, которые представляют собой ЭКГ- паттерны, идентичные наблюдаемым при BrS, но вызываются другими клиническими обстоятельствами [105]. Продолжаются споры относительно корректности этой терминологии, учитывая, что очень трудно исключить генетическую предрасположенность при наличии ЭКГ-паттерна как фенокопия BrS [46]. M. Argenziano et al. [47] предпочитают называть их приобретенными формами BrS или фенокопиями BrS.

Из вышеизложенного можно понять, что патогенез BrS нельзя объяснить только лишь дисфункцией натриевых каналов. Еще более осложняет ситуацию наличие фенокопий. Фенокопии при BrS делятся на этиологические категории [45]: 1) метаболические нарушения в миокарде; 2) механическая компрессия органов средостения; 3) ишемия миокарда и тромбоэмболия легочной артерии; 4) заболевания миокарда и перикарда; 5) модуляция ЭКГ; 6) смешанные.

Наиболее часто наблюдаемые острые состояния, вызывающие Бругада-подобный фенотип, включают острые коронарные синдромы, перикардит, миокардит (гиперэозинофильный синдром), легочную эмболию, метаболические нарушения, электролитный дисбаланс,

расслаивающую аневризму аорты, дефицит тиамина, ацидоз и интоксикация кетамином, поражение электрическим током, надпочечниковый криз и влияния некоторых лекарств [105]. Эти острые проявления часто исчезают с прекращением провоцирующего явления. Некоторые хронические состояния могут сопровождаться подъемом сегмента ST в правых прекардиальных отведениях, например, гипертрофия левого желудочка, блокада правой ножки пучка Гиса, воронкообразная грудная клетка, аритмогенная кардиомиопатия ПЖ.

Гетерогенность причин, вызывающих фенокопии BrS, демонстрирует невозможность выявления у них единого патогенеза [45]. Экспертами разработаны дифференциально-диагностические критерии истинного BrS и фенокопии (табл. 16) [105].

Таблица 16.

Критерии дифференциальной диагностики фенокопий и синдрома Бругада

Фенокопии:	**Истинный синдром Бругада:**
наличие ЭКГ-паттерна I / II типов	наличие ЭКГ-паттерна I / II типов
наличие другого известного патологического состояния	–
ЭКГ-паттерн исчезает после устранения этого состояния	–
низкая клиническая вероятность истинного BrS (отсутствие симптомов, клинического и семейного анамнеза)	высокая клиническая вероятность истинного BrS, т. е. наличие симптомов, клинического и семейного анамнеза
отрицательный провокационный тест с аймалином, флекаинидом или прокаинамидом*.	положительный провокационный тест с аймалином, флекаинидом или прокаинамидом*.
результаты генетического тестирования отрицательные (желательно, но не обязательно, так как мутация *SCN5A* обнаруживается только в 20-30% пробандов с истинным BrS).	результаты генетического тестирования положительные (желательно, но не обязательно, так как мутация *SCN5A* обнаруживается только в 20-30% пробандов с истинным BrS).
Примечание: *Провокационный тест не является достоверным, если в течение последних 96 часов производились хирургические манипуляции на выносящем тракте ПЖ.	

Генетика BrS

Как известно, заболевание передается по аутосомно-доминантному типу наследования. Генетический компонент BrS был связан с вариантами в 19 различных генах (табл. 17), но патогенные мутации в этих генах были связаны только с 30-35% пациентов [47]. Из них от 11 до 30% представляют генетические дефекты в α-субъединице потенциал-зависимого натриевого канала $Na_V1.5$, кодируемого *SCN5A* [195]. Первый ген, связанный с BrS, был открыт в 1998 году как ген *SCN5A* (BrS1), и расположен в коротком плече 3-й хромосомы 3p21-24. Мутация этого гена считается первичной электрической болезнью сердца, развивающейся вследствие аномальной реполяризации в эпикарде выходного тракта ПЖ [208]. Некоторые локусы и мутации в гене *SCN5A* ответственны одновременно за несколько наследственных аритмогенных заболеваний: LQT3, BrS и болезнь Лева-Ленегре [4, 210].

Таблица 17.

Ген-ассоциированные типы BrS

Типы BrS	Локус хромосомы	Ген / протеин	Функция канала	% пробанд
BrS 1	3p21	*SCN5A* / $Na_V1.5$	↓ I_{Na}	11-28%
BrS 2	3p24	*GPD1L*	↓ I_{Na}	редко
BrS 3	12p13.3	*CACNA1C* / $Ca_V1.2$	↓ I_{CaL}	6,6%
BrS 4	10p12.33	*CACNB2b* / $Ca_Vβ2b$	↓ I_{CaL}	4,8%
BrS 5	19q13.1	*SCN1B* / $Na_Vβ1$	↓ I_{Na}	1,1%
BrS 6	11q13–14	*KCNE3* / MiRP2	↑ I_{to}	редко
BrS 7	11q23.3	*SCN3B* /$Na_Vβ3$	↓ I_{Na}	редко
BrS 8	12p11.23	*KCNJ8* / Kir6.1	↑ $I_{K,АТФ}$	2%
BrS 9	7q21.11	*CACNA2D1* / $Ca_Vα2δ1$	↓ I_{CaL}	1,8%
BrS 10	1p13.2	*KCND3* / $K_V4.3$	↑ I_{to}	редко
BrS 11	17p13.1	*RANGRF* / MOG1	↓ I_{Na}	редко
BrS 12	3p21.2-p14.3	*SLMAP*	↓ I_{Na}	редко
BrS 13	12p12.1	*ABCC9* / SUR2A	↑ $I_{K,АТФ}$	редко
BrS 14	11q23	*SCN2B* / $Na_Vβ2$	↓ I_{Na}	редко
BrS 15	12p11	*PKP2* / Plakophillin-2	↓ I_{Na}	редко
BrS 16	3q28	*FGF12* / FHAF1	↓ I_{Na}	редко
BrS 17	3p22.2	*SCN10A* / $Na_V1.8$	↓ I_{Na}	5-16,7%
BrS 18	6q	*HEY2*	↑ I_{Na}	редко
BrS 19	7p12.1	*SEMA3A*, Semaphorin	↑ I_{to}	редко

Выявлено более 300 мутаций в гене SCN5A, ассоциированные с BrS. Лишь некоторые из этих мутаций были изучены в системах экспрессии и показана потеря функций по следующим механизмам [215]: 1) нарушение в экспрессии натриевого канала; 2) изменения зависимости между напряжением и временем активации, инактивации или реактивации натриевого тока (I_{Na}); 3) состояние промежуточной инактивации входа в натриевый канал с медленным восстановлением этого состояния; 4) ускоренная инактивация натриевого канала. Показано, что при гипертермии тела иногда наблюдается преждевременная инактивация натриевого канала в условиях *in vitro,* что способствует развитию полиморфной ЖТ у многих пациентов с BrS.

Натриевый ток (I_{Na}) играет важную роль в патогенезе BrS, о чем свидетельствует тот факт, что 3 дополнительных гена, участвующие в генезе BrS (*GPD1L, SCN1B* и *SCN3B*), тоже влияют на натриевые каналы [127]. Фенотипические проявления варианта BrS1, которые коррелируют с обнаружением патогенной мутации, было удлинение интервала PR на ЭКГ в покое и увеличение продолжительности QRS, вызванные с применением блокаторов натриевых каналов [252]. Хотя мутации *SCN5A* сильно связаны с BrS, генетический фон, по-видимому, играет важную роль в экспрессии фенотипа ЭКГ [4, 67].

Также был найден второй локус в 3-й хромосоме, близко расположенный, но отличающийся от локуса, где находится ген *SCN5A*. Найденный локус показал генеалогическую корреляцию, но при этом BrS был связан с прогрессирующим нарушением проводимости сердца, низкой чувствительностью к прокаинамиду, и характеризовался относительно хорошим прогнозом. Указанный ген в дальнейшем был идентифицирован как глицерол-3-фосфат-дегидрогеназа 1 типа (*GPD1L*). Было показано, что мутация в *GPD1L* (BrS2) приводит к частичному снижению I_{Na}. Мутации в *GPD1L* были первоначально идентифицированы с помощью анализа сцепления в большом родстве, а затем у жертв синдрома внезапной младенческой смерти [248].

Позднее скрининг генов-кандидатов выявил мутации потери функции в генах *CACNA1C* (BrS3) и *CACNB2* (BrS4), кодирующие α- и β2-субъединицы кальциевого канала L-типа ($Ca_V1.2$) соответственно, у пациентов с BrS, ассоциированные с укороченным интервалом QT и ЭКГ-паттерном I типа BrS [106]. В более позднем скрининговом исследовании две мутации в *CACNA2D1* (BrS 9) были обнаружены у четырех пробандов BrS, которые были ген-отрицательными по мутациям *SCN5A*. Описан бессимптомный вариант BrS при мутации, приводящей к нарушению связи кальмодулина с натриевым каналом, что вызывает нарушение модуляции натриевого канала ионами Ca^{2+} [221]. Поэтому,

важно точно оценить наличие укороченного интервала QT и/или ЭКГ-паттерна BrS как части единого фенотипа, чтобы лучше решить проблему генетического скрининга.

Скрининг генов-кандидатов выявил множество и других генетических причин BrS. К ним относятся мутации в гене *SCN1B*, которые приводят к снижению натриевого тока (BrS5) [69]; мутации гена *KCNE3* вызывают увеличение транзиторного калиевого тока I_{to} (BrS6); мутации *SCN3B* способствует снижению натриевого тока (BrS7) [127] и мутации *HCN4*, которые приводят к замедлению реполяризации (BrS8), и вызывают продление ПД во время брадикардии. BrS10 вызывается гетерозиготной мутацией в гене *KCND3* на хромосоме 1p13.

Также был идентифицирован *SCN10A*, как ген восприимчивости к BrS, мутации которого вызывали значительное снижение нормального тока натриевого канала $Na_V1.8$ (BrS17) [244]. Расчетная клиническая пенетрантность, основанная на анализе лиц, несущих патогенные мутации натриевых каналов, составляет 16% [67].

Установлено наличие перекрытия между BrS и другими наследственными синдромами сердечной аритмии, связанными с генетическими дефектами в натриевых, кальциевых и калиевых каналах [194]. Данные литературы свидетельствуют о том, что будут ли мутации потери функции, приводящие к снижению I_{Na}, проявляться как BrS или синдром ранней реполяризации (ERS) или как прогрессирующее нарушение проводимости сердца (рис. 22). Так, в отсутствие I_{to} или $I_{K,АТФ}$ мутации потери функции во входящих ионных токах приводят к различным нарушениям проводимости сердца. Наоборот, при наличии выраженного I_{to} или $I_{K,АТФ}$ мутации с потерей функции во входящих токах вызывают синдромы J-волны. Генетические дефекты, вызывающие BrS и ERS, могут способствовать развитию LQTS.

Поскольку распространенность мутаций в других генах, связанных с BrS, неизвестна и, вероятно, очень низкая, рутинный скрининг этих генов, за исключением *SCN5A*, имеет неопределенную диагностическую ценность [195]. Кроме того, генетическая гетерогенность BrS, вероятно, будет еще больше, поскольку скрининг мутаций в известных генах позволяет идентифицировать мутации только у 25-30% пациентов с клинически установленным диагнозом BrS [69, 215].

Таким образом, генетический скрининг помогает подтвердить клинический диагноз и позволяет идентифицировать «молчаливых» носителей гена. Однако, в отличие от LQTS, пока нет доказательств того, что результаты генетического тестирования влияют на клиническое ведение или стратификацию риска при BrS.

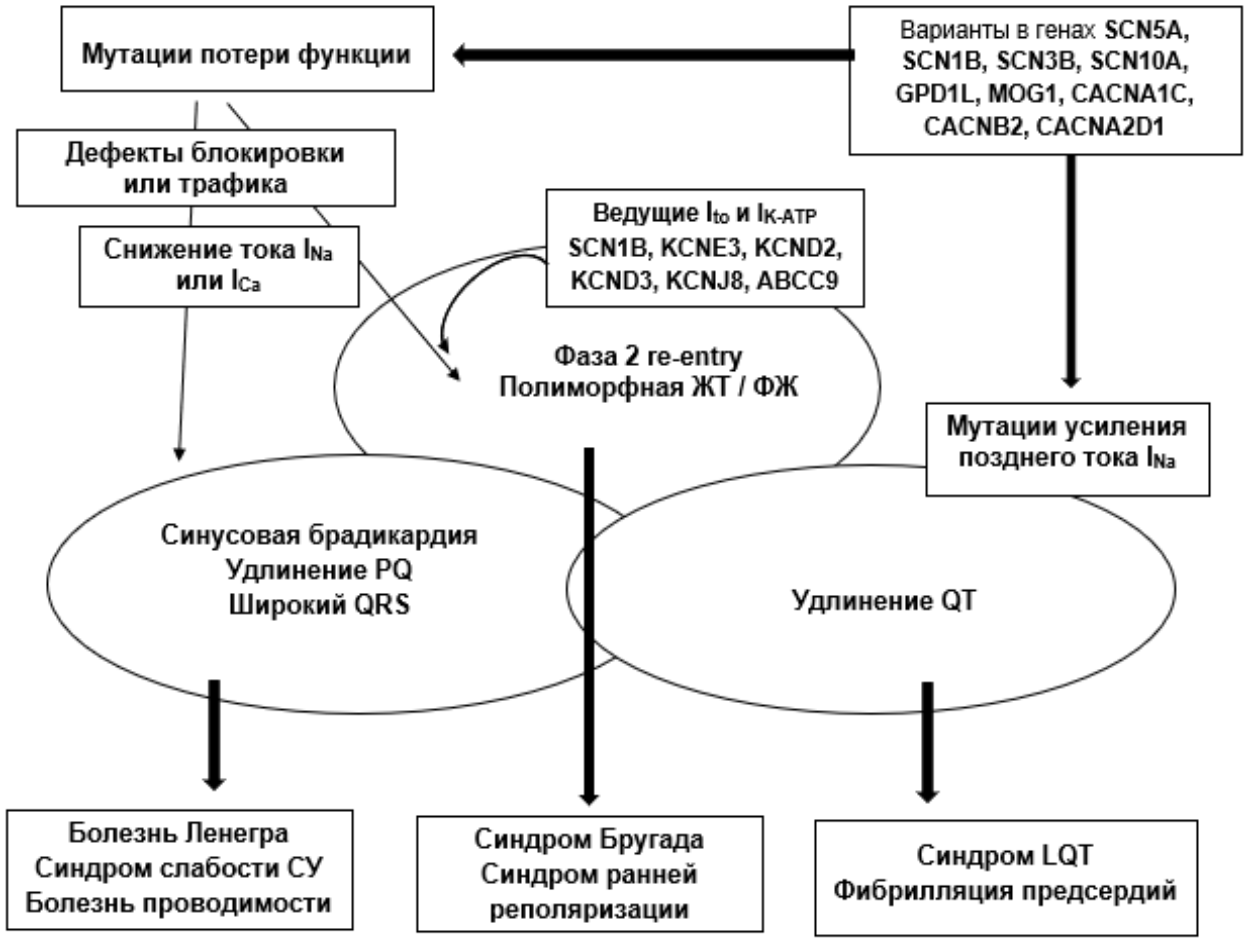


Рис. 22. Показаны три категории перекрывающихся синдромов, возникающих в результате генетических дефектов и потери функции натриевых (I_{Na}) и/или кальциевых (I_{Ca}) каналов. Адаптировано из Antzelevitch C, et al. [43].

Генетическое тестирование при BrS

Целью генетических анализов является содействие в постановке клинического диагноза, раннем выявлении родственников с потенциальным риском ВСС, а также в понимании генотип-фенотипической связи [210, 218]. Однако практическая ценность генетического тестирования отличается в различных наследственных аритмогенных состояниях (рис. 23), оно напрямую связано с мультидисциплинарным подходом, позволяющим определять тактику медицинских действий, направленных на наилучшее использование генетической информации [181].

Рекомендации по генетической диагностике BrS:

- генетическое тестирование (SCN5A) может быть полезно в случае клинического диагноза BrS с ЭКГ-паттерном I типа;

- прицельное генетическое тестирование определенной мутации целесообразно у членов семьи после выявления мутации, сцепленной с заболеванием у пробанда;
- генетическое тестирование не рекомендуется при подозрении на изолированный II или III тип BrS.

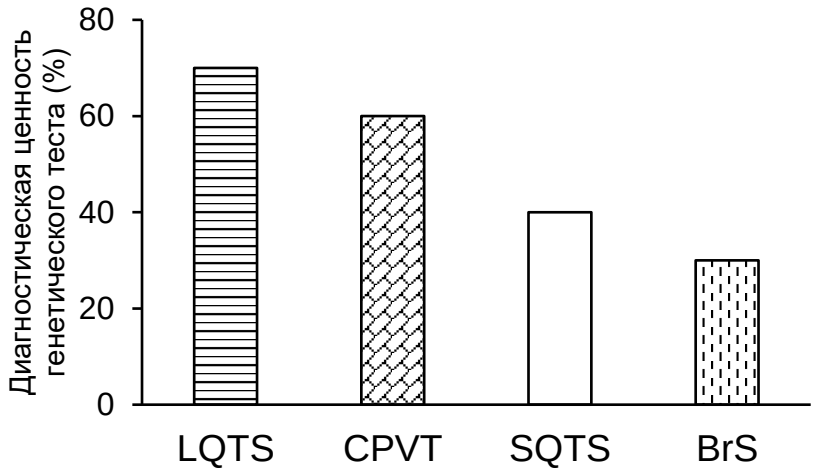


Рис. 23. Диагностическая ценность генетического тестирования при синдромах первичной аритмии.

Целевой генетический скрининг *SCN5A* может быть полезен у пациентов с ЭКГ-паттерном I типа BrS, и при выявлении патогенной мутации рекомендуется мутационно-специфическое тестирование у родственников первой степени родства [66]. Клинический диагноз BrS основывается только на истории болезни и результатах ЭКГ. Обнаружение генетической мутации является индикатором возможности развития клинического фенотипа [187]. Эти пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на предмет спонтанного появления ЭКГ-паттерна I типа или клинических симптомов, в частности обморока [200]. Носителям мутации необходимо активно лечить лихорадку и избегать лекарств, способных проявлять ЭКГ-фенотип BrS.

При анализе гена *SCN5A* удается выявить мутации и установить молекулярно-генетическую форму заболевания у 18-30% пробандов [194]. Большинство мутаций наблюдается при семейных формах BrS. Отрицательный анализ *SCN5A* не исключает генетических нарушений, так как исследования промоторной зоны, мутации типа криптик сплайсинг или некоторые значительные генные перестройки не входят в рутинный генетический анализ.

Показано, что полиморфизм в промоторной зоне *SCN5A* – частое явление среди жителей Средней Азии – модулирует проводимость сердца и может способствовать высокой частоте встречаемости BrS в азиатской популяции [199]. Последовательность промотора *SCN5A*

позволяет идентифицировать вариант гаплотипа, состоящего из 6 полиморфизмов с почти полным нарушением равновесия сцепления [4]. Этот гаплотип встречается только у жителей Средней Азии и с аллельной частотой 22%.

Данные генетических исследований указывают на то, что эффект идентификации специфических мутаций как для постановки диагноза, так и для прогнозирования незначительный [47, 67]. Нет четкой информации об активных зонах (hot spots) и мутациях в гене *SCN5A*. До конца не выяснено, какие из найденных мутаций связаны с повышенным риском аритмических событий и ВСС [67]. Как только выявляются возможные клинические проявления генетической мутации, становится важным проводить комплексные лабораторные и клинические исследования, чтобы определить лучшую стратегию лечения для носителей мутации [181].

В заключение следует отметить, что патофизиология BrS значительно продвинулась за последние годы, однако генетическая основа синдрома остается неизвестной более чем в 65% случаев, стратификация пациентов с риском ВСС не оптимальна, и многие фармакологические подходы к терапии полностью не решены, хотя проводятся рандомизированные клинические исследования. Подобно другим наследственным синдромам аритмии сердца развитие фенотипа BrS является многофакторным, отражающим комбинацию генетических факторов и факторов внешней среды. Необходимо продолжить исследования GWAS, секвенирование всего генома (whole-genome sequencing, WGS) и всего экзома (whole exome sequencing, WES), а также целевые исследования нового поколения (next generation sequencing, NGS) чтобы выявить недостающие генетические причины BrS.

Прогноз и стратификация риска желудочковых аритмий при BrS

Спонтанный ЭКГ-паттерн I типа BrS был описан как доброкачественный, и редко ассоциировался с ВСС [243, 263]. В недавно проведенном исследовании риск спонтанной ФЖ у бессимптомных пациентов с BrS составлял всего 0,3% в год [153]. Мета-анализ показал, что ежегодная частота летальных исходов составляет 0,06% [81]. ЭКГ-паттерн I типа, вызванный лекарствами, также показал хороший прогноз, поскольку годовой риск летальных событий составил всего 0,2% [249]. J. Brugada et al. [67], было показано, что степень элевации сегмента ST в отведении V1 является независимым фактором риска ВСС или ФЖ.

Стратификация при BrS проводится на основании клинических характеристик, указанных в рекомендациях по ведению пациентов с ЖТ и профилактике ВСС [47, 202]. В частности, были предложены клинические, эхокардиографические, ЭКГ и электрофизиологические маркеры в качестве факторов риска [46, 210].

Общепринятые факторы риска:

- спонтанный ЭКГ-паттерн I типа BrS. Наличие этого признака позволяет выявить группу пациентов с более высоким риском возникновения ЖТ/ФЖ [200]. Пациенты, имевшие синкопе в сочетании со спонтанным ЭКГ-паттерном I типа BrS, имеют риск возникновения ЖТ в 6 раз выше, чем у пациентов со спонтанным ЭКГ-паттерном, но без приступов синкопе. Показано, что пациенты с лекарственно-индуцированным ЭКГ-паттерном BrS имеют плохой прогноз, если у них имеется в анамнезе ФЖ или прерванная внезапная остановка сердца [243].
- история сердечных событий или обмороков, вероятно, из-за ЖТ/ФЖ. Существует общепринятое мнение о том, что наличие обморока является важным предиктором жизнеугрожающих аритмий, но не всегда, особенно у молодых людей удается установить точный этиологический диагноз обморока.
- прерванная внезапная остановка сердца;
- документированный эпизод ЖТ/ФЖ;
- синдром ночное апноэ;
- ППЖ на сигнал-усредненной ЭКГ. Регистрация ППЖ коррелирует с индуцируемостью ЖТ. Эти электрофизиологические маркеры обладают высокой предсказательной ценностью положительного и отрицательного результатов, и поэтому, могут использоваться для стратификации риска опасных для жизни желудочковых аритмий.
- вариабельность (альтернация) амплитуды зубца Т;
- короткий желудочковый ЭРП <200 мс;
- фрагментированный QRS и увеличенная продолжительность QRS;
- паттерн ранней реполяризации в заднебоковых отведениях ЭКГ;
- высокие суточные колебания стандартной и сигнал-усредненной ЭКГ.

При оценке степени риска аритмических событий у пациентов с BrS необходимо учитывать наличие таких маркеров как укорочение или удлинение интервала QT, наличие пауза-зависимой правожелудочковой тахиаритмии в ночное время или признаков ранней реполяризации желудочков, которые обусловлены синдромами «перекрытия» и значительно ухудшают отдаленный прогноз [194].

Спорные стратификаторы риска:

Семейный анамнез. Пока нет четких данных, свидетельствующих о прогностическом значении семейного анамнеза для аритмических событий, поэтому не следует относить всех членов семьи пациента с BrS к группе повышенного риска [106, 187]. Семейный анамнез ранней ВСС у родственников первой степени родства имел частоту аритмических событий 3,1% в год по сравнению с 1,3% в год, если бы ее не было [243]. Поэтому, утверждать, что отсутствие отягощенного семейного анамнеза указывает на низкий риск ВСС, может быть ошибочным [200].

Индуцируемая ЖТ/ФЖ. Роль ЭФИ сердца в стратификации риска при BrS окончательно не установлена. Клинические исследования последних лет показали, что индуцируемость ЖТ/ФЖ с помощью программированной электростимуляции не является надежным предиктором аритмических событий [189]. Мета-анализа проспективных исследований у бессимптомных пациентов с BrS показал, что ЖТ или ФЖ, индуцированные с помощью ЭФИ, связаны с риском развития желудочковых аритмий в будущем. Однако невозможность индукции ЖТ необязательно указывает на низкий риск аритмии, особенно у пациентов с клиническими признаками высокого риска.

Возраст и пол. По данным исследования SABRUS, подчеркивается заметное преобладание синдрома у мужчин (91,3%) с незначительным вовлечением детей (4,3%) и пожилых людей (1,5%), а пик аритмических событий приходится на средний возраст 42 лет [189]. Женщины с BrS реже имеют спонтанный ЭКГ-паттерн I типа и чаще бессимптомны.

Бессимптомные пациенты. Клинические рекомендации для бессимптомных пациентов с BrS ограничены, что делает стратификацию рисков сложной, а иногда и противоречивой. По данным исследования FINGER, более половины пациентов с BrS не имели симптомов болезни и, ежегодная частота аритмических событий составляла 0,5% [67]. Что касается генетических мутаций, то сами по себе мутации в гене *SCN5A* не определяют группу пациентов с высоким аритмическим риском. Однако ранняя идентификация бессимптомных носителей *SCN5A* может предотвратить ВСС. Кроме того, генетическое тестирование пробандов и членов их семей является важным источником информации для выбора лечения и профилактики ВСС.

Новые факторы риска:

- увеличение интервала Tpeak-Tend, маркера дисперсии реполяризации;
- снижение QT/RR-вариабельности при нагрузке;

− увеличение подъема сегмента ST в период отдыха после нагрузки;
− раннее восстановление сердечного ритма после нагрузочного теста;
− пространственно-временные характеристики комплексов QRS;
− наличие выраженного зубца S в I отведении ЭКГ.

В результате проводимых клинических исследований выявляются новые дополнительные маркеры прогностического риска у пациентов с BrS, которые нуждаются в определении их воспроизводимости в рамках крупных проспективных исследований. Так, показано, что у пациентов с ЭКГ-паттерном I типа BrS площадь поверхности тела была значительно (в 3-4 раза) больше в случае индуцирования ЖТ, чем у пациентов при отсутствии индукции ЖТ.

Таким образом, стратификация риска при BrS остается клинической проблемой. Несмотря на то, что у пациентов выявляется относительно низкая годовая частота сердечных событий, у большинства пациентов первым симптомом является остановка сердца или ВСС [67]. Несколько исследований продемонстрировали, что значительное число пациентов с аритмическими событиями изначально были отнесены к группе низкого риска при соблюдении существующих рекомендаций [81]. Чтобы избежать ошибок при стратификации риска у пациентов с BrS, была предложена многофакторная модель, учитывающая возраст, пол, ЭКГ, обморок и семейный анамнез [200, 243]. Выявлено, что у пациентов с двумя или тремя факторами риска аритмические события возникали чаще, чем при отсутствии факторов риска или одним фактором риска.

Лечение BrS

Стратификация риска у пациентов с BrS является важным элементом для правильного подхода к терапии [32, 210]. На конференции экспертов HRS/APHRS/EHRA/SOLAECE (2016) были предложены рекомендации по ведению пациентов с BrS [46].

Имплантация кардиовертера-дефибриллятора

Использование ИКД считается терапией первой линии для профилактики ВСС у пациентов с BrS высокого риска [47, 232]. Однако важно признать, что ИКД могут быть связаны со многими осложнениями, особенно у молодых активных людей [211]. Показано, что через 10 лет после установки ИКД частота немотивированных электрических разрядов и дефекта электрода составляла 37% и 29% соответственно. Удаленный мониторинг может выявить неисправность электрода и избежать немотивированных разрядов ИКД [123].

Пациенты с BrS, которым с целью первичной профилактики ВСС был имплантирован ИКД, имеют первый эпизод документально подтвержденной аритмии после имплантации ИКД, в более позднем возрасте, с более высокой частотой положительного семейного анамнеза ВСС и мутаций *SCN5A* по сравнению с пациентами с прерванной остановкой сердца [189]. В этих случаях наиболее показаны подкожные ИКД, которые связаны с меньшим количеством осложнений [76].

Поэтому стратификация риска для отбора пациентов высокого риска, которые нуждаются в ИКД, имеет решающее значение [32]. Считается, что обмороки в анамнезе при наличии спонтанного ЭКГ-паттерна I типа позволяют идентифицировать пациентов высокого риска ВСС [207]. Если ЭКГ-паттерн I типа индуцируется лекарствами и никогда не появляется спонтанно, то риск аритмии ниже [3, 200].

К сожалению, большой процент пациентов с BrS попадает в категорию промежуточного риска, которые могут иметь симптомы болезни и спонтанный ЭКГ-паттерн I типа [106, 243]. В связи с этим необходимо выявлять новые маркеры аритмического риска, чтобы верифицировать показания к ИКД [199]. Показано, что у пациентов с промежуточным риском семейный анамнез ВСС и/или наличие генетической мутации не влияют на риск аритмии [67, 215]. Было показано, что наличие ППЖ коррелирует с худшим прогнозом [106].

Согласно отчету HRS/APHRS/EHRA/SOLAECE (2016), у пациентов с ЭКГ-паттерном BrS следует активно лечить любые эпизоды лихорадки и проводить мониторирование ЭКГ в случае рефрактерной лихорадки, а также избегать приема лекарств, удлиняющих интервал QT [46]. ИКД рекомендуется (класс рекомендаций IIa) симптоматичным пациентам с ЭКГ-паттерном I типа, и имплантация ИКД рассматривается в каждом конкретном случае, принимая во внимание возраст, пол, клиническую картину, характеристики ЭКГ и предпочтения пациента (рис. 24).

Ведение бессимптомных пациентов с ЭКГ-паттерном I типа является более сложной задачей, поскольку имеются противоречивые данные относительно важности семейного анамнеза ВСС, индуцируемости желудочковых аритмий при ЭФИ и спонтанного ЭКГ-паттерна I типа [32, 150]. Поэтому, комплексный подход с оценкой множества факторов риска, вероятно, приведет к более точной оценке риска. Маркеры риска, требующие более подробного изучения, включают фрагментацию QRS и желудочковый ЭРП длительностью менее 200 мс [48].

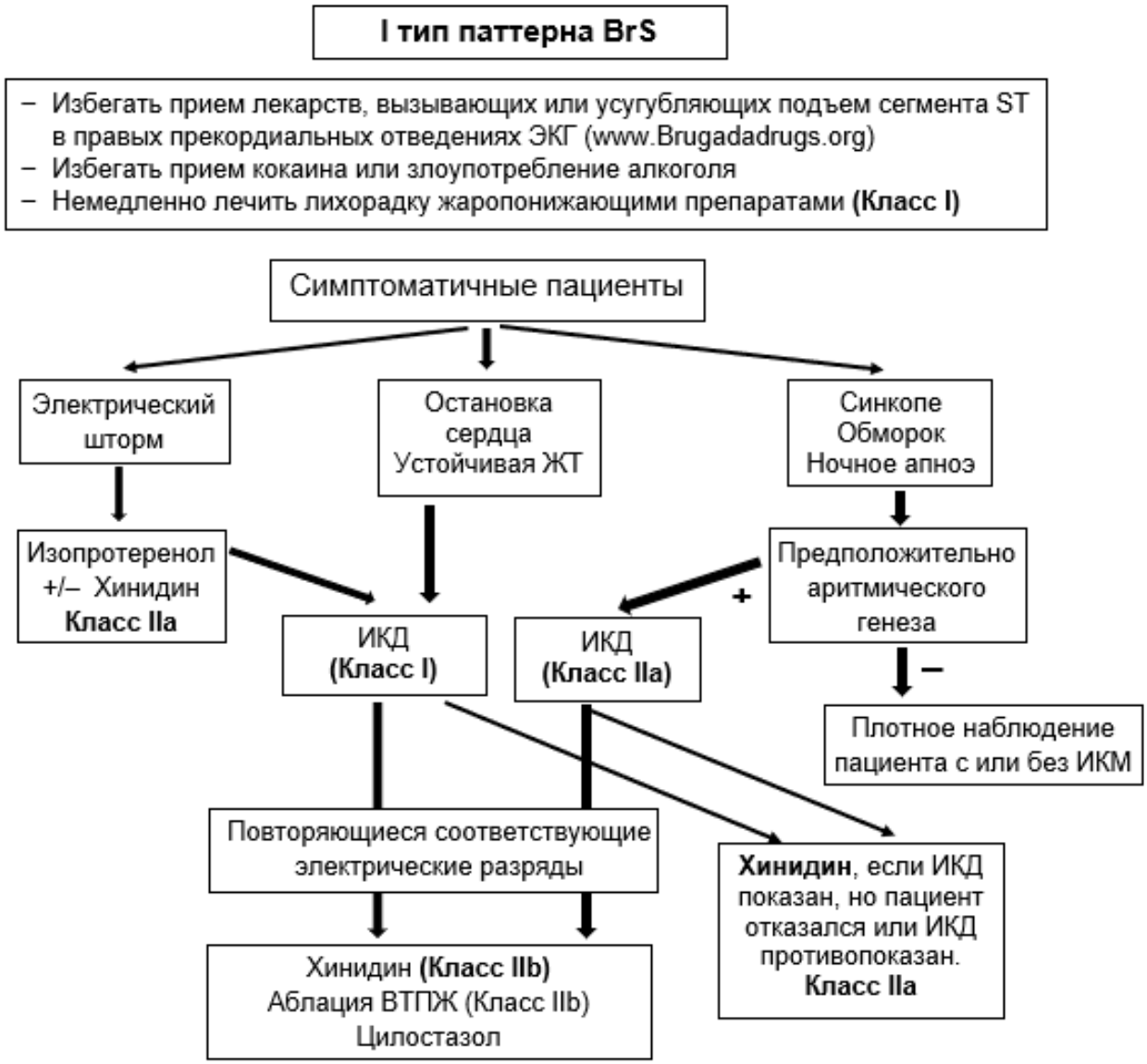


Рис. 24. Показания к терапии симптомных пациентов с BrS.
ИКМ – имплантируемый кардиомонитор; ВТПЖ – выходной тракт ПЖ.

У бессимптомных пациентов с BrS показан ИКД при (рис. 25): 1) ФЖ, индуцированной ЭФИ, в сочетании со спонтанным или индуцированным ЭКГ-паттерном I типа; 2) лекарственно-индуцированном ЭКГ-паттерне I типа в сочетании с семейным анамнезом ВСС у молодых лиц; 3) у бессимптомных пациентов мужского пола в возрасте 30-40 лет и при наличии мутации *SCN5A*.

ЭФИ сердца может рассматриваться у бессимптомных лиц со спонтанным ЭКГ-паттерном I типа. Если ЖТ/ФЖ является индуцируемой при ЭФИ, следует рассмотреть вопрос об использовании ИКД [150, 210]. Более поздние исследования говорят в пользу использования двух или менее экстрастимулов для индукции ЖТ/ФЖ. Считается, что предиктором перехода бессимптомного BrS в симптомный может служить также более длинный интервал H-V [98].

Лица, имеющие лекарственно-индуцированный ЭКГ-паттерн I типа, в отсутствие симптомов и эпизодов ВСС в семье должны наблюдаться.

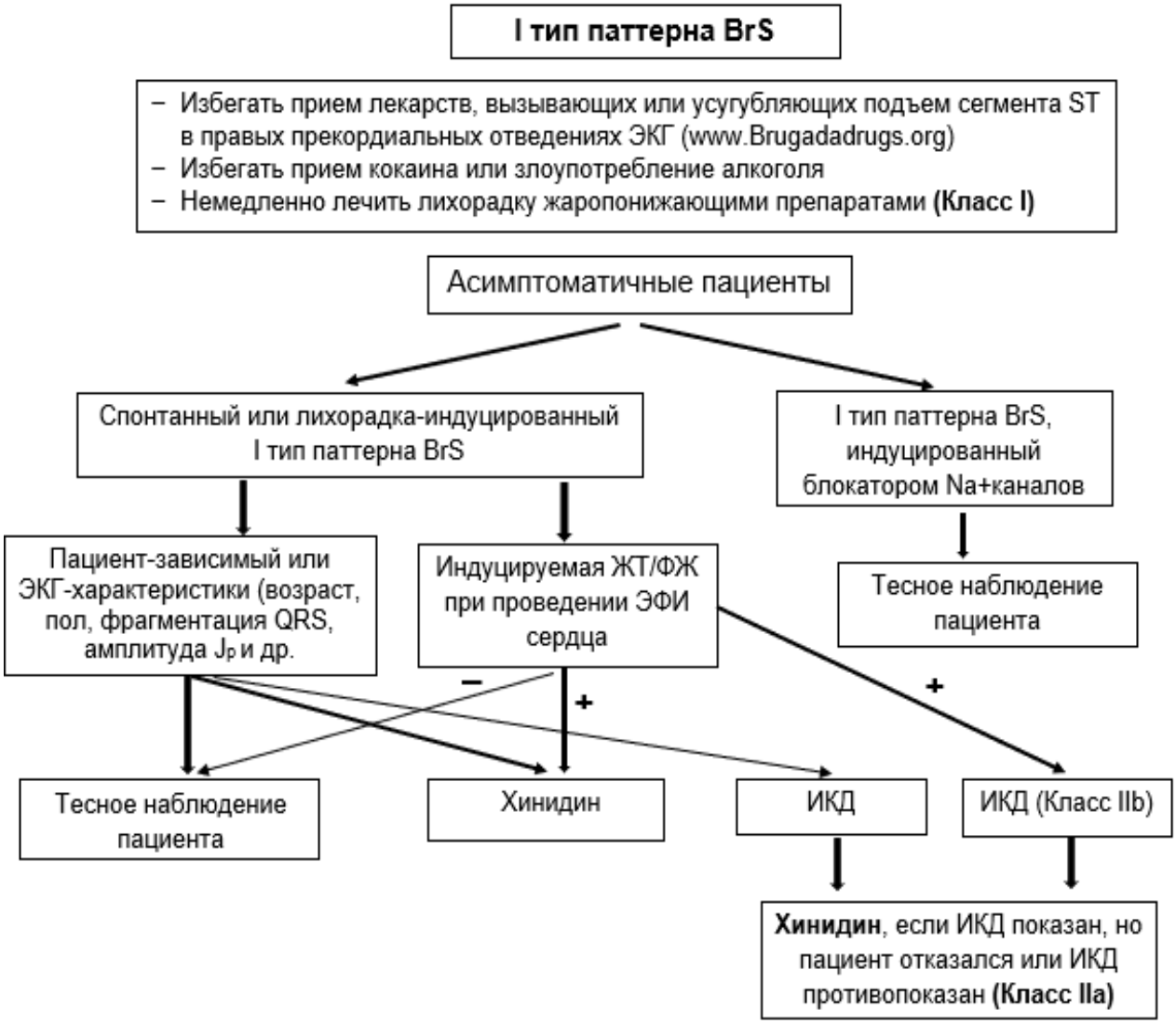


Рис. 25. Показания к терапии бессимптомных пациентов с BrS.

Катетерная радиочастотная аблация

В последние годы широко используется метод катетерной радиочастотной аблации (РЧА) для подавления аритмогенных субстратов при BrS [3, 67, 223], включая участков, генерирующих мономорфные ЖЭ как триггеры ЖТ/ФЖ.

K. Nademanee et al. [196] сообщили о высокой эффективности РЧА у пациентов с BrS. Показано, что РЧА участков эпикарда с поздними потенциалами и фрагментированной биполярной электрограммой в выходном тракте ПЖ значительно снижает уязвимость к аритмиям, и нормализует ЭКГ-паттерн BrS у подавляющего большинства пациентов, а также исключает рецидивы ЖТ/ФЖ при длительном наблюдении.

B. Patocskai et al. [202] в эксперименте проверили гипотезу о том, что РЧА подавляет электрокардиографические и аритмические проявления BrS. Показано, что аблация эпикардиальных участков ПЖ, показывающие фрагментированные электрограммы и ППЖ, подавляла проявление зубца J, элевацию сегмента ST и аритмогенез. Эти данные не подтвердили гипотезу об аномальной деполяризации при BrS, наоборот, продемонстрировали, что РЧА, разрушая клетки с наиболее выраженной I_{to}-опосредованной выемкой ПД, устраняет источник аномальной реполяризации, ответственных за *re-entry* во 2-й фазе ПД и ЖТ/ФЖ.

J. Brugada et al. [67] использовали эпикардиальное картирование, чтобы идентифицировать области аномальных электрограмм как мишень для РЧА. Аномальные электрограммы характеризовались амплитудой <1,5 мВ или большой продолжительностью (> 80 мс), наличием множественных (более 3) или задержанных компонентов, выходящих за пределы QRS. Флекаинид использовался для идентификации эпикардиальных аритмогенных субстратов. Лечение с помощью РЧА устраняло аномальные электрограммы, нормализовало сегмент ST в отведениях V1-3 и подавляло индуцируемость ЖТ/ФЖ у всех пациентов.

Необходимо отметить наличие большого количества отчетов клинических исследований в поддержку эффективности РЧА при BrS. Эпикардиальная РЧА полезна в отдельных случаях BrS, особенно у пациентов, которые испытывают частые мотивированные разряды ИКД из-за повторяющихся электрических штормов (класс рекомендации IIb).

Имплантация электрокардиостимулятора

В доступной литературе имеются немало сообщений об успешном использовании имплантации ЭКС у симптомных пациентов с BrS, брадикардия-зависимым или пауза-зависимым механизмом ВСС. В этой связи, важно отметить, что BrS имеет «перекрывающиеся» фенотипы с другими синдромами наследственных аритмий сердца, проявляющиеся прогрессирующим поражением проводимости сердца с развитием дисфункции СУ и АВ-блокады II-III степени. Также известно, что одним из модуляторов аритмогенеза при BrS является преобладающий тонус парасимпатической нервной системы, проявляющийся соответствующими проаритмическими триггерами, такие как смерть во время сна или отдыха или приема пищи, при погружении в холодную воду, гипервентиляции, после приема β-адреноблокаторов и т. д.

В большой семье, состоящей из 116 взрослых членов семьи с признаками как LQT3, так и BrS, изучена возможная роль брадикардии в генезе ВСС, а также эффективность имплантации ЭКС в

предотвращении внезапной аритмической смерти. Из 60 человек, являющихся носителями мутации *SCN5A*, у 30 с целью профилактики ВСС имплантировали ЭКС в режиме резервной электростимуляции. При медиане наблюдения 4,5 года (от 0 до 22,6 года) их выживаемость составила 100%. Среди оставшихся 30 носителей мутации *SCN5A*, но без ЭКС было 5 внезапных смертей (p=0,019). Это исследование показало, что семья с BrS характеризуется зависимым от брадикардии удлинением интервала QT, первичной дисфункцией СУ и генерализованным нарушением проводимости сердца. Имплантация ЭКС была эффективной в предотвращении ВСС.

Сообщалось о клиническом случае, 49-летней женщине после перенесенного обморока, вызванного СССУ, был имплантирован ЭКС типа DDD. После смены режима на AAI-стимуляцию на ЭКГ был выявлен «седловидный» тип элевации ST в отведениях V1-3. В последующем наблюдении на ЭКГ регистрировались полиморфные ЖЭ с развитием ФЖ. По клиническим критериям был поставлен диагноз BrS, и ЭКС был модернизирован до ИКД. Таким образом, ЭКГ-паттерн BrS может выявляться и при электростимуляции сердца, однако его диагностика затруднена в режимах желудочковой электростимуляции.

У пациентов с BrS, имеющих признаки СССУ, показания к ИКД те же, как и при BrS без СССУ, т. е. ИКД рекомендуется пациентам, перенесших прерванную ВСС или документированную ФЖ или полиморфную ЖТ (класс рекомендации I). Сообщалось, что СССУ у пациентов с BrS также является фактором риска ВСС [104, 243]. Поэтому выявление СССУ у пациента с BrS может быть дополнительным фактором для рассмотрения вопроса об имплантации ИКД. Однако не было получено достаточных клинических данных о том, является ли дисфункция СУ или СССУ фактором риска будущих желудочковых аритмий. Имплантацию кардиомонитора следует рассматривать, когда пациент с обмороком и ЭКГ-паттерном не соответствует показаниям ИКД (отсутствие семейного анамнеза BrS и отрицательный результат ЭФИ).

Следует отметить, что у пациентов с имплантируемым ЭКС возникающие синкопальные приступы, как привило, интерпретируются в пользу осложнений системы электростимуляции. И в случае возможного сочетания СССУ и симптоматичного BrS, это может служить причиной ошибочной тактики терапии, включая выполнение необоснованных повторных имплантаций электрода и/или устройства.

Относительно режима электростимуляции, следует отметить, что двухкамерный ИКД предпочтительнее, поскольку предсердная электростимуляция является наиболее физиологичной, особенно у

пациентов с симптоматичным СССУ. Показания к переходу на следующий уровень терапии – применение ИКД у пациентов с СССУ, у которых доказано наличие клинических проявлений BrS, следует рассматривать в соответствии с вышеупомянутыми критериями. Подкожный ИКД может быть альтернативой для пациентов с ранее имплантированным ЭКС.

Терапевтические мишени и эффективность фармакотерапии

Поскольку аритмогенный субстрат при BrS развивается как следствие смещения баланса ионных токов наружу во время фазы 0 эпикардиального ПД, особенно в выходном тракте ПЖ, основной целью терапии является модуляция баланса ионных токов внутрь [67]. Снижение I_{to} с параллельным усилением входящего тока I_{Na} или без него, вторичное по отношению к увеличению I_{CaL} или замедленной инактивации I_{Na}, являются важными мишенями для медикаментозной терапии [106, 187]. Это может быть достигнуто либо усилением тока I_{CaL} с помощью агонистов β-адренорецепторов или ингибиторов фосфодиэстеразы III, либо уменьшением выходящего тока, включая транзиторный ток I_{to}, с использованием хинидина, либо комбинацией этих эффектов [202].

Фармакотерапия также рекомендуется в случаях электрического шторма, в качестве дополнения к ИКД-терапии или как превентивная терапия для бессимптомных пациентов с риском развития опасных для жизни аритмических событий [46, 150]. Необходимо отметить, что ни один из препаратов не был протестирован против ИКД, поэтому медикаментозная терапия не может быть рекомендована в качестве альтернативы ИКД людям с высоким риском [123].

Различные фармакологические группы, изученные в последние годы, перечислены в табл. 18 [67, 106].

Таблица 18.

Устройства и фармакологические средства в лечении BrS

Имплантируемые антиаритмические устройства и аблация	
	Имплантация кардиовертера-дефибриллятора
	Радиочастотная аблация
	(?) Имплантация электрокардиостимулятора
Фармакологические препараты	
	Неэффективные или проаритмические препараты

	Амиодарон	
	Бета-адреноблокаторы	
	Блокаторы медленных кальциевых каналов	
	Антиаритмические препараты класса IA	
	Прокаинамид	
	Антиаритмические препараты класса IC	
	(**?**) Флекаинид, Пропафенон, Дизопирамид	
	Эффективное лечение электрического «шторма»	
	Агонисты β-адренорецепторов: изопротеренол, денопамин, орципреналин	
	Ингибиторы фосфодиэстеразы III – цилостазол	
	Эффективная общая терапия	
	Хинидин	
	Бепридил (Bepridil) – ингибирование I_{to} и увеличение тока I_{Na}	
	Комбинация цилостазола и бепридила	
	Экспериментальная терапия	
	I_{to}-блокаторы – кардиоселективные и канал-специфичные	
		Хинидин
		4-аминопиридин
		Тедисамил
		AVE 0118
		Акацетин
	Ингибиторы фосфодиэстеразы III	
		Цилостазол – увеличение I_{CaL} и ингибирование I_{to}
		Милринон – увеличение тока I_{CaL}
	Традиционная китайская медицина	
		Диметил-литоспермат B – увеличение I_{Na} из-за медленной инактивации
		Wenxin Keli – комбинированный I_{to}-блокирующий и тирамин-подобный эффект

Блокаторы транзиторного выходящего тока I_{to}

Поскольку выраженная I_{to}-опосредованная выемка на ПД кардиомиоцитов является центральной в механизме, лежащем в основе BrS, наиболее рациональным подходом к терапии, независимо от ионной или генетической основы заболевания, является частичное ингибирование I_{to} [47, 56]. К сожалению, кардиоселективные и I_{to}-специфические блокаторы в настоящее время недоступны. Препарат 4-аминопиридин селективен в отношении I_{to} в желудочках, но не является

кардиоселективным, поскольку ингибирует ток I_{to} во всей нервной системе. Он эффективен для подавления аритмогенеза в экспериментальных моделях BrS [52], но вряд ли принесет клиническую пользу из-за побочных эффектов.

Хинидин. Наиболее эффективным препаратом со значительной блокадой тока I_{to} является хинидин [44]. В эксперименте показано, что хинидин за счет ингибирования I_{to} устраняет дефекты реполяризации, восстанавливает однородность эпикардиального ПД и нормализует ЭКГ. В результате предотвращает развитие *re-entry* во 2-й фазе ПД и, связанные с ним возникновение ППЖ и полиморфной ЖТ, независимо от того, какими препаратами имитируется фенотип BrS.

Показано, что хинидин, блокирующий токи I_{to} и I_{Kr}, может использоваться в амбулаторных условиях для контроля аритмии, в том числе для уменьшения количества разрядов ИКД-терапии [123]. Известно, что хинидин в низкой дозе (300-600 мг/сут) может предотвратить индуцируемость ЖТ при ЭФИ и, является дополнительной терапией у пациентов с разряженным ИКД [44]. В эксперименте показано, что хинидин оказывает защитное действие против индуцированной гипертермией ЖТ/ФЖ в модели синдрома J-волны [111]. Большинство исследований подтверждает эффективность хинидина в нормализации подъема сегмента ST и предотвращении аритмических событий у пациентов с BrS [44].

B. Belhassen et al. [56], используя относительно высокие дозы хинидина (1483±240 мг/сут), показали, что препарат предотвращает индукцию ФЖ у 88% пациентов. При сроках наблюдения от 6 мес. до 22 лет все пациенты остались живыми (100%). Кроме того, в течение наблюдения ни у одного пациента не возникли аритмические события. Основной побочный эффект препарата – диарея наблюдалась у 36% пациентов, и быстро исчезал после отмены хинидина. Таким образом, хинидин эффективно подавляет как спонтанную, так и индуцируемую ЖТ/ФЖ, и может быть полезен в качестве дополнения к ИКД-терапии или как альтернатива ИКД в случаях, когда ИКД перестает функционировать, или когда он недоступен или при обстоятельствах, при которых имплантация ИКД нежелательна или невыполнима или пациент отказывается от данной процедуры.

Также показано, что терапия гидрохинидином в дозе 600 мг в сутки уменьшает индуцируемость ФЖ у пациентов с BrS на 85% [44]. У остальных 23% пациентов, имевших ИКД, и принимавших гидрохинидин, за 7,7 лет наблюдения ни у одного не регистрировалось мотивированных разрядов ИКД. Общая годовая частота аритмических событий составила 1,04% при терапии гидрохинидином.

В консенсусном отчете HRS/EHRA/APHRS определены следующие показания для применения хинидина [248]: 1) хинидин рекомендован пациентам с BrS, которым подходит ИКД, но у которых присутствуют сдерживающие факторы (класс рекомендации IIa); 2) хинидин показан пациентам с ИКД и электрическим штормом (класс рекомендации IIa); 3) хинидин относится к классу IIb при бессимптомном течении BrS у пациентов со спонтанным ЭКГ-паттерном I типа.

Еще один препарат, рассматриваемый для этих целей, – **тедисамил** (Дронедарон, препарат III класса), в настоящее время используется для лечения ФП. Тедисамил может оказаться более эффективным, чем хинидин. Оба препарата способны подавлять механизм развития BrS путем блокирования тока I_{to} [64]. Кроме того, эти препараты блокируют также калиевые каналы (I_{Kr}, I_{Ks}, $I_{K,АТФ}$), замедляют реполяризацию и вызывают лекарственно-индуцированное удлинение QT [64]. В результате одна форма полиморфной ЖТ может быть замена другой, в частности возникновением *TdP*, особенно при брадикардии и гипокалиемии. Однако большинство пациентов с BrS – это здоровые мужчины, для которых риск развития лекарственно-индуцированной *TdP* низкий. Поэтому при приеме высоких доз хинидина (1000-1500 мг в сутки), несмотря на блокирование I_{to} и $I_{K,АТФ}$, *TdP* не развивается [123].

Препарат, **AVE 0118**, был идентифицирован как мощный блокатор сверхбыстрого калиевого тока замедленного выпрямления – $K_V1.5/I_{Kur}$, который применяется в лечении ФП [64]. Помимо блокады I_{Kur}, препарат AVE0118 оказывает ингибирующее действие и на другие калиевые каналы – $K_V4.3/I_{to}$ и $I_{K,ACh}$, но, самое главное, не оказывает ингибирующего действия на I_{Kr} и I_{K1} в терапевтических концентрациях. В отличие от $I_{Kur,}$ каналы $K_V4.3/I_{to}$ присутствуют не только в предсердиях, но и в желудочках, ингибируются AVE 0118, и поэтому его влияние на реполяризацию желудочков рассматривается как терапевтическая мишень при BrS. Преимущество AVE 0118 в том, что он не удлиняет интервал QT и не индуцирует *TdP*. Недостатком препарата считается то, что он метаболизируется в печени и неэффективен при приеме внутрь.

Wenxin Keli, традиционная китайская медицина, в дополнение к своим действиям по подавлению ФП путем избирательного ингибирования предсердных I_{Na}-зависимых параметров [79], как было показано в экспериментальных моделях BrS, ингибирует ток I_{to} и, тем самым, подавляет полиморфную ЖТ в комбинации с низкими дозами хинидина. Также сообщалось об эффекте Wenxin Keli подавлять желудочковые аритмии, вызванные ишемией миокарда.

Бепридил подавляет ЖТ/ФЖ у пациентов с BrS [38]. Считается, что действие бепридила опосредовано: 1) ингибированием I_{to}; 2) увеличением I_{Na} за счет активации натриевых каналов; 3) удлинением интервала QT при брадикардии, что увеличивает наклон QT/RR. У пациентов с повторяющимися эпизодами ФЖ, использование бепридила в дозе 100-200 мг ежедневно предотвращало рецидив ФЖ наряду с исчезновением подъема сегмента ST и низкоамплитудных сигналов при BrS, связанном с мутацией гена *SCN5A*. Бепридил был эффективен в долгосрочной профилактике ФЖ у пациентов с высоким риском развития электрических штормов, у которых в дополнение к BrS была обнаружена феномен ранней реполяризации желудочков [64].

Бепридил также оказался более эффективным в предотвращении ФЖ, обычно в сочетании с другими препаратами. Добавление бепридила ослабляло сердцебиение, вызванное Цилостазолом, и сохраняло подавляющий эффект Цилостазола против ФЖ особенно у пациентов с синдромом J-волны, провоцирующим повторные немотивированные разряды ИКД. Ритм-урежающий эффект бепридила может быть связан с блокированием If-каналов, а также его эффектом блокировать I_{CaL}.

Акацетин, природный флавон акацетина, ингибирует ток I_{to} в миоцитах предсердий частотно-зависимым образом. В различных экспериментальных моделях синдрома J-волны, который включает BrS и ERS, показано, что предварительное введение акацетина уменьшало плотность I_{to}-каналов, величину выемки на ПД, площадь зубца J на ЭКГ и полностью подавлял электрокардиографические и аритмические проявления как BrS, так и ERS [84]. Все аномалии реполяризации, вызывающие ЖТ/ФЖ в моделях BrS и ERS, в том числе при лекарственно-индуцированных вариантах, были устранены акацетином, что привело к полному подавлению ЖТ/ФЖ.

Эти данные подтверждают механизм развития BrS как проявление нарушений реполяризации, и указывают на акацетин как на эффективное фармакологическое лечение синдрома J-волны. Необходимо отметить, что разработка более кардиоселективного и I_{to}-специфического блокатора была бы дополнением к ограниченному терапевтическому арсеналу, доступному в настоящее время для лечения BrS.

Агонисты тока кальциевых каналов

Агонисты β-адренорецепторов эффективны, как препараты, усиливающие ток кальциевых каналов L-типа, такие как изопротеренол, денопамин или орципреналин [47], в успешном подавлении электрических штормов / ФЖ и нормализации подъема сегмента ST, особенно у детей [211]. Спонтанная ФЖ у пациентов с BrS часто

опосредуется повышением тонуса блуждающего нерва и поддается лечению повышением симпатического тонуса с помощью внутривенного введения изопротеренола. В некоторых случаях использование изопротеренола в комбинации с хинидином нормализовало элевацию сегмента ST, особенно у детей [53, 187]. В последнем согласованном документе HRS/EHRA/APHRS изопротеренол является показанием класса IIa у пациентов с BrS, у которых наблюдаются электрические штормы [248]. Таким образом, при рефрактерных аритмиях изопротеренол, может быть полезен как антиаритмическое средство для интенсивной терапии.

Ингибиторы фосфодиэстеразы III (цилостазол и милринон) были предложены в качестве многообещающих средств для лечения BrS [37]. Показано, что цилостазол нормализует подъем сегмента ST, скорее всего, за счет усиления тока I_{CaL}, а также за счет снижения тока I_{to} вторично по отношению к увеличению цАМФ и ЧСС [37]. Этому может способствовать эффект цилостазола ингибировать захват аденозина. Выявлено, что ингибиторы фосфодиэстеразы III в сочетании с бепридилом предотвращают ФЖ при BrS.

Милринон, другой ингибитор фосфодиэстеразы III, был идентифицирован как более мощная альтернатива цилостазолу в нормализации подъема сегмента ST и подавлении аритмогенеза в экспериментальной модели BrS. В эксперименте продемонстрировано влияние милринона и цилостазола подавлять *re-entry*-индуцированную полиморфную ЖТ при BrS. Оба препарата уменьшали величину выемки эпикардиального ПД, восстанавливали «купол» ПД и подавляли механизм *re-entry* и возникновение полиморфной ЖТ [244]

Средства, усиливающие натриевый ток I_{Na}

В экспериментальных моделях BrS, *диметил-литоспермат B* усиливает активность I_{Na} на ранних фазах ПД и считается ценным в фармакотерапии BrS, в том числе для подавления ЖТ/ФЖ. Следует отметить, что действие бепридила также частично связано с усилением тока I_{Na} за счет положительной регуляции натриевых каналов [38].

Антиандрогенная терапия

Несмотря на аутосомно-доминантное наследование, клинический фенотип BrS в 8-10 раз чаще встречается у мужчин, чем у женщин. Причина гендерного различия до сих пор неизвестна, но предполагается, что преобладание BrS в мужской популяции может иметь гормональную основу. Обратимость фенотипа у пациентов, подвергшихся

хирургической кастрации по поводу рака предстательной железы, указывает на роль андрогенов в генезе BrS. У мужчин с BrS уровень тестостерона выше, чем у здоровых людей того же возраста [77].

Показано, что увеличение подъема сегмента ST наблюдается ночью, когда уровень тестостерона в сыворотке крови высок [217] Выявлено, что антиандрогенная терапия у пациентов с BrS снижает подъем сегмента ST в правых прекардиальных отведениях ЭКГ. Кроме того, выявлена корреляция циркадного ритма уровня тестостерона в сыворотке крови и изменений на ЭКГ при холтеровском мониторировании. Так, низкие уровни тестостерона были выявлены в дневное время (1,66-1,99 нг/мл) и высокие уровни (2,52-3,42 нг/мл) – в ночное время, что соответствовали увеличению подъема сегмента ST и расширению зубца P.

Гипотеза о том, что тестостерон модулирует ионные токи, лежащие в основе эпикардиального ПД, нуждается в дальнейшем изучении. Кроме того, требует проверки гипотеза о том, что тестостерон модулирует экспрессию I_{to} и, что антиандрогенная терапия оказывает облегчающее действие на BrS за счет снижения экспрессии I_{to}.

Неэффективные или аритмогенные препараты

Можно предположить, что при BrS более безопасно применение препаратов, не блокирующих натриевые каналы, – дилтиазем, бретилиум, соталол, надолол [33]. Однако исследований в этой области пока не проводилось. Для профилактики ФЖ при BrS антиаритмические препараты были эффективными в 60% случаев [202].

Следует избегать приема препаратов IC класса, которые изолированно блокируют I_{Na} и провоцируют проявление BrS [32]. Препараты класса IC (флекаинид, пропафенон, пилсикаинид) и класса IA (аймалин, прокаинамид) противопоказаны, потому что они способствуют выявлению скрытого BrS и вызывают аритмогенез [64]. Частота сердечных аритмий при провокации блокаторами натриевых каналов колеблется от 0 до 17,8%.

Амиодарон. Показано, что терапия амиодароном при наличии ИКД может уменьшить частоту электрических разрядов, хотя эффективность его в предотвращении аритмий, не было доказано [47]. Более того, сообщалось, что инфузия амиодарона выявляла ЭКГ-паттерн с фенотипом Бругада и провоцировала «шторм ФЖ». Амиодарон преимущественно блокирует калиевые каналы, но *in vitro* было показано, что он обладает свойствами блокировать ионные каналы и натрия, особенно в случае его внутривенного введения. По данным J. Brugada et

al. [67], у пациентов с BrS прием амиодарона и β-адреноблокаторов не предупреждал ВСС, поскольку 3-летняя смертность достоверно не отличалась от смертности пациентов, не получавших лечение: 26% против 31% соответственно.

β-адреноблокаторы и блокаторы медленных кальциевых каналов. Известно, что у пациентов с BrS прием β-адреноблокаторов и блокаторов кальциевых каналов увеличивает подъем сегмента ST (т. е. провоцирует ЭКГ-паттерн BrS) и вызывает ФЖ [46]. Указанные препараты уменьшают ток I_{CaL} и, наоборот, усиливают ток I_{to}, и тем самым, создают трансмуральный градиент напряжения, приводящий к подъему сегмента ST и желудочковым аритмиям.

Nademanee K, et al. [196] сравнивали эффективность лечения с помощью ИКД и β-адреноблокаторами у 86 пациентов с BrS, выживших после ВСС. В течение 3-летнего наблюдения были 7 смертельных случаи (18%); все произошло в группе пациентов, получающих β-адреноблокаторы. В группе ИКД у 7 пациентов была рецидивирующая ФЖ, и все они были эффективно купированы с помощью ИКД.

Однако в исследовании, проведенном Kamakura T, et al. [144], у пациентов с BrS, получавших β-адреноблокаторы и блокаторы кальциевых каналов в обычных дозах в течение более одного года, ухудшения показателей ЭКГ и клинического исхода BrS не наблюдалось. В единичных работах также показана эффективность пропранолола в предупреждении желудочковых аритмий, хотя препарат может вызвать усиление выраженности подъема сегмента ST [202, 252].

В заключение следует отметить, что фармакотерапия важна как дополнение к ИКД-терапии или как альтернатива, когда использование ИКД не является подходящим решением, особенно для лечения младенцев и детей. Существует острая необходимость в разработке кардиоселективных и специфических I_{to}-блокаторов для лечения BrS. Поскольку экспрессия I_{to} модулируется гормональными факторами, антиандрогены могут оказаться полезными в лечении тяжелых случаев BrS. Необходимо подчеркнуть, что медикаментозные методы лечения BrS активно разрабатываются, однако убедительных согласованных данных за эффективность каких-либо лекарственных препаратов в длительной профилактике ЖТ/ФЖ в настоящее время практически нет. Поэтому у пациентов с высоким риском ВСС методом выбора, увеличивающим продолжительность жизни, является ИКД.

Раздел 4. Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия

Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия (Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia, CPVT) – гетерогенное наследственное заболевание, характеризующееся индуцируемой физическим или эмоциональным стрессом двунаправленной или полиморфной ЖТ, быстро трансформирующей в ФЖ, при наличии структурно нормального сердца или у пациентов, несущих патогенные мутации в дефинитивных генах [32, 207]. Синкопальные эпизоды чаще наблюдаются во время «бодрствующего отдыха», возможно, из-за тревоги, стресса или других психологических стимулов, не связанных с физической нагрузкой. К 10 годам около 35% пациентов имеют симптомы, а к 21 году их число увеличивается до 72% [148]. Пациенты с аутосомно-рецессивной формой CPVT и в более молодом возрасте на момент постановки диагноза имеют более тяжелый фенотип и повышенный риск ВСС [5].

Основная аутосомно-доминантная форма CPVT (CPVT1) вызвана мутациями в рецепторе сердечного рианодина, кодируемом геном *RYR2,* тогда как редкая аутосомно-рецессивная форма (CPVT2) возникает в результате гомозиготных или сложных гетерозиготных мутаций в гене кальсеквестрина-2, кодируемом *CASQ2* [107]. Оба из них приводят к нарушению захвата внутриклеточного кальция саркоплазматическим ретикулумом (СР), что вызывает увеличение внутриклеточного кальция во время диастолы и активацию симпатической нервной системы, которые являются ключевыми механизмами аритмогенеза.

Эпидемиология CPVT

CPVT относится к редким наследственным синдромам, и ее реальная распространенность в общей популяции неясна, так как она может быть недооценена из-за высокой летальности в молодом возрасте и сложности диагностики [207]. CPVT проявляется в основном у детей и подростков [199, 211]. Однако более поздние исследования показали, что возраст первого обращения к врачам может варьироваться от младенчества до 40 лет [181]. Не выявлено различий риска аритмических событий у детей в зависимости от пола [53].

Это одно из самых смертельных наследственных аритмогенных заболеваний; при естественном течение ВСС составляет около 50% к 30

годам жизни [280] и достигает 30% в возрасте до 40 лет [65]. Также характерно наличие семейного анамнеза ВСС в молодом возрасте (<40 лет) более чем у трети лиц с CPVT [151]. Кроме того, 15% случаев внезапной необъяснимой смерти молодых людей с отрицательными результатами аутопсии могут быть вызваны CPVT, особенно, если ВСС произошла во время физических упражнений [156].

Пенетрантность CPVT может варьироваться от 63 до 78% [261]. Диагностическая ценность генетического тестирования составляет 60-65% [199]. Более ранние исследования у пациентов с CPVT в основном включали пробандов, поэтому понимание пенетрантности заболевания, экспрессии, корреляций генотип-фенотип и частоты аритмических событий у родственников, несущих мутацию RYR2, ограничено.

van der Werf C, et al. [261] обследовали 116 родственников-носителей мутации *RYR2* из 15 семей, вызывающей CPVT у пробанда. У 50% родственников, не получавших антиаритмические препараты, при первом кардиологическом обследовании был выявлен фенотип CPVT, в том числе у 25% – неустойчивая ЖТ. Родственники, несущие мутацию *RYR2* в С-концевом домене, имели более высокий риск неустойчивой ЖТ по сравнению с N-концевым доменом (p=0,007). Кроме того, у 19% была выявлена синусовая брадикардия и у 16% – суправентрикулярные аритмии. Ни один родственник, активно лечившихся, не умер от CPVT в течение 6,7 лет наблюдения (от 1,4 до 20,9 лет).

Молекулярные и клеточные механизмы CPVT

CPVT как стресс-индуцированная аритмия провоцируется повышенным уровнем катехоламинов. У пациентов не наблюдается структурных заболеваний сердца, что делает диагностику особенно сложной [55]. Молекулярно-клеточные механизмы CPVT тесно связаны с нарушениями внутриклеточного метаболизма кальция, которые играют важную роль не только в электромеханическом сопряжении кардиомиоцитов, но и в генезе тяжелых желудочковых аритмий [280].

Механизмы регуляции клеточного цикла кальция

Как известно, во время деполяризации кардиомиоцитов около 15% от общего внутриклеточного Ca^{2+} поступает в цитоплазму снаружи через сарколеммальные потенциал-зависимые кальциевые каналы L-типа. Это вызывает гораздо большее высвобождение Ca^{2+} из СР – внутриклеточного депо кальция, путем открытия рианодиновых каналов (RyR2), называемое как «кальций-индуцированным высвобождением

кальция» [65, 151]. В результате повышается концентрации Ca^{2+} в цитоплазме и активируется сократительный аппарат, т. е. связывание сократительных белков актина и миозина с помощью Ca^{2+}, что приводит к сокращению миоцитов.

Для релаксации миоцитов кальций должен быть вытеснен из цитоплазмы двумя путями: один заключается в повторной секвестрации (обратный захват) кальция со стороны СР для пополнения внутриклеточного депо Ca^{2+} за счет действия кальций-АТФазы саркоэндоплазматического ретикулума (SERCA – the SarcoEndoplasmic Reticulum Calcium ATPase). Другой механизм заключается в выведении Ca^{2+} из клетки через встроенный в мембрану белок, Na^{+}/Ca^{2+}-обменник [280]. Существуют и другие пути удаления кальция из цитозоля (например, сарколеммальная Ca-АТФаза; митохондриальный унипортер кальция, представляющий собой трансмембранный белок, который обеспечивает прохождение Ca^{2+} из цитозоля в митохондрии), но они играют лишь незначительную роль в этом процессе [198].

Таким образом, мембраны СР содержат оба компонента, которые необходимы для освобождения Ca^{2+} и его последующей повторной аккумуляции: Ca^{2+}-каналы (RyR2) и Ca-АТФаза. Ca-АТФаза активируется тем кальцием, который освобождается из СР через RyR2-каналы и взаимодействует с регуляторными Ca-связывающими белками (тропонин С, кальмодулин). Мутации в компонентах системы высвобождения кальция, таких как RyR2, сердечный кальсеквестрин и другие белки, вызывают генетический аритмический синдром, известный как CPVT.

Нарушение регуляции высвобождения кальция

RyR2 представляет собой крупный белок с молекулярной массой ~560 кДа, образующий каналы в мембране СР, и играет решающую роль в высвобождении кальция из СР для запуска сокращения [65]. Существует ряд вспомогательных белков с перекрывающимися функциями, действующими как с цитозольной стороны, так и со стороны просвета СР, которые участвуют в регуляции комплекса каналов СР. Более того, активность RyR2-канала также регулируется посттрансляционными модификациями, в том числе редокс-модификациями, фосфорилированием и нитрозилированием [65].

Необходимо отметить, что дисфункции RyR2 способствуют как генетические, так и приобретенные дефекты, обусловленные мутацией или посттрансляционной модификацией комплекса каналов СР [193]. Эти дефекты обычно делают RyR2-канал гиперактивным или

негерметичным, что приводит к нарушению регуляции высвобождения кальция. Нарушение механизмов высвобождения кальция из СР вовлечен в спектр различных сердечных дисфункций [258], в том числе, непосредственно вызывает синдром фатальной аритмии – CPVT [174].

Мутации, связанные с CPVT, выявлены в 6 генах, кодирующих 4 различных белка комплекса каналов высвобождения Ca^{2+} из СР: *RYR2, CASQ2, TRDN, CALM1, CALM2* и *CALM3* [65, 148]. Среди них 3 гена кальмодулина (*CALM1, CALM2* и *CALM3*) кодируют один и тот же белок. На эти мутации приходится до 60-75% случаев CPVT, при этом генетическая причина остальных случаев неизвестна. Таким образом, основной причиной CPVT является нарушение регуляции внутриклеточного транспорта (цикла) кальция из-за мутаций в гене, кодирующем канал высвобождения Ca^{2+} из СР (*RYR2*) или в генах, кодирующих RyR2-связывающие белки сердечного кальсеквестрина (*CASQ2*), триадина (*TRDN*) и кальмодулина (*CALM*), которые регулируют открытие каналов RyR2.

Сокращенная рефрактерность передачи сигналов кальция и генерация высвобождения кальция

Несмотря на различия в молекулярных деталях того, как различные CPVT-связанные мутации комплекса каналов RyR2 вызывают заболевание, все они, по-видимому, делают канал более восприимчивым к аритмогенному диастолическому высвобождению Ca^{2+} [65]. После систолического высвобождения Ca^{2+} рианодиновый канал становится функционально подавленным и остается таким в течение короткого периода, известного как рефрактерность к передаче сигналов Ca^{2+} [112]. При оценке рефрактерности RyR2-канала в эксперименте показано, что полное восстановление процесса перемещения Ca^{2+} занимает около 1 сек [148, 204]. В случае нарушения рефрактерности передачи сигналов Ca^{2+} восстановление RyR2-канала из функционально подавленного состояния происходит быстрее, что способствует генерации нарушенного высвобождения кальция, вызывая клеточный аритмогенез.

Было выявлено, что множественные мутации, вызывающие CPVT, включая мутации CASQ2, CaM и RyR2 сокращают рефрактерность RyR2-канала [174]. Укороченная рефрактерность к передаче сигналов Ca^{2+} также может возникать из-за окисления/гиперфосфорилирования RyR2, например, при приобретенных заболеваниях сердца [273]. Дополнительные доказательства, подтверждающие укороченную рефрактерность как объединяющий механизм возникновения дисрегуляторного высвобождения кальция, получены в недавнем

исследовании с использованием разработанного терапевтического CaM в попытке восстановить рефрактерность и лечить CPVT [174].

Таким образом, мутации генов, связанные с CPVT, могут вызвать модуляцию RyR2-канала и изменить кинетику кальция СР, что приводит к укорочению рефрактерности передачи сигналов Ca^{2+} и вызывает дисрегуляторное высвобождение Ca^{2+} с аритмогенным эффектом.

Клеточный аритмогенез: перегрузка кальцием саркоплазматического ретикулума

На уровне отдельных миоцитов дисрегуляторное высвобождение Ca^{2+} проявляется в различных формах: *«вспышки» кальция, небольшие волны кальция и распространяющиеся волны кальция* [174]. Когда дисрегуляторное высвобождение Ca^{2+} достаточно большое, активируется Na^{+}/Ca^{2+}-обменник, что приводит к входящему току I_{Na}, который вызывает позднюю постдеполяризацию [280]. Имея достаточно большую амплитуду, поздние постдеполяризации могут превышать порог напряжения для открытия натриевых каналов, что приводит к генерации эктопического ПД или триггерной активности [151]. Как амплитуда, так и частота дисрегуляторного высвобождения Ca^{2+} важны для индукции эктопического ПД. Поэтому локальное дисрегуляторное высвобождение Ca^{2+} в виде «вспышек кальция» и небольших кальциевых волн с меньшей вероятностью вызывают эктопические ПД по сравнению с распространяющимися волнами Ca^{2+} [112].

Появление кальциевых волн наиболее вероятно, когда нагрузка кальцием СР высока, например, после активации β-адренергических сигнальных путей. Стимуляция β-адренергических рецепторов приводит к фосфорилированию ключевых белков, связывающих электромеханические процессы, и вызывает более крупный и быстрый поток Ca^{2+}. Один из этих белков, *фосфоламбан*, действует как ингибитор кальций-АТФ-азы саркоэндоплазматического ретикулума (SERCA). Его способность ингибировать SERCA ослабевает при β-адренергически зависимом фосфорилировании, что способствует более быстрому кратковременному распаду Ca^{2+}, а также более высокому содержанию ионов кальция в СР.

В результате перегрузка СР ионами кальция способствует генерации кальциевых волн, и это объясняет стресс-индуцированные аритмии при CPVT. Следовательно, функция SERCA по восполнению СР кальцием имеет решающее значение для поддержания определенной нагрузки СР кальцием, что требуется для стимуляции генерации кальциевых волн. С

другой стороны, SERCA направляет Ca^{2+} из цитозоля обратно в СР, что препятствует образованию или «разрывает» кальциевые волны.

Таким образом, основываясь на этих противоречивых эффектах активности SERCA на генерацию кальциевых волн, нельзя однозначно судить о возможных последствиях повышения активности SERCA при CPVT. Так, в различных исследованиях выявлены как положительные, так и вредные эффекты повышения активности SERCA при CPVT.

Синхронизация дисрегуляторного высвобождения кальция в миокарде

Как известно, дисрегуляторное высвобождение Ca^{2+} запускает эктопические ПД на клеточном уровне. Однако сердце содержит миллиарды миоцитов, и остается неизвестным, каким образом аритмогенез на уровне изолированных миоцитов трансформируется в аритмии на уровне многоклеточной ткани или даже всего сердца. Кардиомиоциты электрически связаны с соседними клетками, поэтому кальций-зависимые деполяризующие токи, генерируемые в любых изолированных миоцитах, должны легко поглощаться соседними миоцитами [65]. Следовательно, если деполяризация происходит случайным образом в отдельных клетках, она не может генерировать достаточный ток, чтобы вызвать деполяризацию на тканевом уровне.

Исследования *in silico* показали, что очень большое количество клеток, почти $7x10^5$ должны деполяризоваться одновременно, чтобы преодолеть несоответствие между «источником и приемником» и вызвать деполяризацию для генерации эктопических сокращений в нормальном миокарде. Это количество клеток уменьшается при болезненных состояниях, таких как фиброз или электрическое ремоделирование, связанное с сердечной недостаточностью, но количество необходимых клеток по-прежнему остается достаточно большим. Поэтому было высказано предположение, что дисрегуляторное высвобождение Ca^{2+} происходит синхронно во многих клетках сердца при CPVT, вызывая эктопические сокращения во всей ткани [151].

Были установлены экспериментальные доказательства в поддержку синхронизации дисрегуляторного высвобождения Ca^{2+} в модели CPVT, несущей мутацию R33Q / *CASQ2* [198]. Показано, что дисрегуляторное высвобождение Ca^{2+} носит высоко синхронизированный характер как в миоцитах, так и в целом миокарде. Для синхронизации этого процесса важно наличие 2 факторов: 1) укороченная рефрактерность к передаче сигналов Ca^{2+}, которая увеличивает участки высвобождения Ca^{2+} и их синхронное срабатывание за счет облегчения «кальций-индуцированного

высвобождения кальция»; 2) наличие предшествующего систолического ПД, которое обладает синхронизирующим эффектом, и временно выравнивает места высвобождения Ca^{2+} и подготавливает их к восстановлению после рефрактерности.

Клеточное происхождение CPVT: клетки Пуркинье или желудочковые миоциты?

Волокна Пуркинье представляют собой специализированную сеть электрически возбудимых клеток проводящей системы сердца. Они распространяются по всей мышце желудочков, чтобы обеспечить быстрое распространение электрического импульса и скоординированное сокращение желудочков. По сравнению с миокардом сеть Пуркинье имеет в меньшей степени несоответствие между «источником и приемником» [277]. На основании структурных особенностей клетки Пуркинье были предложены в качестве клеточного происхождения многих аритмий, включая CPVT. Данные, полученные на экспериментальной модели CPVT/RYR2 при мутации R4496C+/–, подтвердили эту гипотезу [280]. Выявлено, что клетки Пуркинье имеют более высокую скорость дисрегуляторного высвобождения Ca^{2+} и триггерную активность по сравнению с миоцитами желудочков.

Однако недавно проведенное исследование не выявило доказательств в пользу клеток Пуркинье при CPVT [241]. Так, аблация *CASQ2* в волокнах Пуркинье не приводила к фенотипу CPVT, хотя аблация *CASQ2* является установленной молекулярной причиной CPVT [198]. С другой стороны, как в эксперименте, так и в клинике установлено, что кардиомиоциты являются субстратом CPVT. [204]. В частности, кардиомиоциты, полученные из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека, выделенных из биопсий пациентов с CPVT, проявляли дисрегуляторное высвобождение кальция, позднюю постдеполяризацию и эктопические ПД.

Генетические основы CPVT

Были идентифицированы семь генов, вызывающих CPVT с определенными или умеренными доказательствами [269]. Четыре из них представляют аутосомно-доминантный тип наследования (*RYR2, CALM1, CALM2, CALM3*) и три (*CASQ2, TRDN, TECRL*) – аутосомно-рецессивный тип. Сообщалось о трех генах (*KCNJ2, PKP2, SCN5A*) для фенотипов, которые не были репрезентативными для CPVT, в то время как варианты гена *ANK2* считались слишком распространенными в популяции, чтобы

вызывать заболевание (табл. 19).

Таблица 19.

Генетические типы катехоламинэргической полиморфной ЖТ

Сердечный фенотип	Ген	Протеин	Эффект мутации	Насле-дование	Частота (%)
Определенные (дефинитивные) гены					
CPVT1	*RYR2*	Сердечный RyR2-рецептор	Усиление функции	А/Д	60
CPVT2	*CASQ2*	Кальсеквестрин-2	Потеря функции	А/Р	3–5
CPVT3	*TECRL*	транс-2,3-еноил-CoA-редуктазо-подобный белок	Потеря функции	А/Р	1-2
CPVT4	*CALM1-3*	Кальмодулин	Потеря функции	А/Д	<1%
CPVT5	*TRDN*	Триадин	Потеря функции	А/Р	1-2%
Гены с умеренными или ограниченными доказательствами					
CPVT	*SCN5A*	α-субъединица канала $Na_V1.5$	Потеря функции	А/Д	<1%
	PKP2	Плакофилин-2			
	ANKB	Анкирин-В			
	KCNJ2	α-субъединица канала I_{Kr}			

Примечание: А/Д – аутосомно-доминантный тип наследования; А/Р – аутосомно-рецессивный тип.

Priori SG. et al. [210], впервые идентифицировали мутации в гене, кодирующем рецептор сердечного рианодина (RyR2), у четырех из 12 пробандов с полиморфной ЖТ, воспроизводимой нагрузкой или изопротеренолом. RyR2 расположен в СР, который контролирует высвобождение внутриклеточного Ca^{2+} и сокращение миокарда.

Молекулярно-генетические исследования у пациентов с CPVT выявили в основном мутации в 2 генах (*RYR2, CASQ2*), кодирующих белки СР – рецептора рианодина 2 типа и сердечного кальсеквестрина 2, связанных с аутосомно-доминантной и рецессивной формами CPVT, соответственно [9, 107]. Было продемонстрировано, что мутации генов *RYR2* и *CASQ2* приводят к увеличению высвобождения кальция из СР и

способствуют появлению триггерных аритмий. Мутации в *RYR2* обнаруживаются примерно у 60-70% людей с CPVT [65]. *RYR2* является одним из наиболее распространенных генов в когортах пациентов с необъяснимой внезапной смертью, встречающейся в 5-10% случаев, а распространенность мутаций *CASQ2* составляет около 7% [198, 218].

Мутации в гене *CASQ2* были идентифицированы у родственников с аутосомно-рецессивным типом наследования CPVT, требующие либо гомозиготных мутаций *CASQ2*, либо сложной гетерозиготности (CPVT2) [107]. Полногеномный анализ сцепления показал участие кальмодулина (*CALM1-3*) в генотипе CPVT4. Скрининг гена-кандидата выявил мутации в триадине (*TRDN*), связанные с CPVT5 [280]. В большой семье с фенотипом CPVT была выявлена миссенс-мутация гена *SCN5A*.

Кроме того, были идентифицированы мутации в других генах, участвующих в регуляции внутриклеточного кальция при CPVT. Так, мутации в *KCNJ2*, которые обычно связаны с синдромом Андерсена-Тавила, были выявлены у пациентов с CPVT-подобным фенотипом с более благоприятным прогнозом, чем у пациентов с истинным синдромом CPVT [134]. Установлено, что синусовая брадикардия, наблюдаемая у пациентов с CPVT, может быть еще одним электрическим дефектом, вызванным мутацией *KCNJ2* при CPVT [163].

Мутации генов, ассоциированных с CPVT.
Мутации рианодина

Среди генетически подтвержденных случаев CPVT более 90% связаны с мутациями *RYR2*, кодирующего рианодиновые рецепторы 2 типа (RyR2) [280]. Синдром CPVT, связанный с мутациями *RYR2*, является аутосомно-доминантным. За последнее десятилетие обнаружены более 200 различных мутаций с усилением функции в *RYR2*, ассоциированных с CPVT [148]. Мутации потери функции *RYR2* также были обнаружены, но менее часты и связаны с аритмиями, отличными от CPVT [204]. Кроме того, мутация *RYR2* с потерей функции вызывает аритмии на основе ранней постдеполяризации, который менее изучен, чем классический механизм на основе поздней постдеполяризации.

Были предложены три основные теории того, как мутации *RYR2* с усилением функции приводят к CPVT [207]. Согласно первой теории, CPVT-связанные мутации *RYR2* делают его более чувствительным к люминальному кальцию (находящемуся в просвете СР), подверженному нерегулируемому высвобождению Ca^{2+}. Вторая теория предполагает, что CPVT-связанные мутации уменьшают связывание RyR2 с цитозольным

белком FKBP12.6, который стабилизирует канал, и тем самым, повышает активность RyR2 и вызывает аритмогенное диастолическое высвобождение Ca^{2+} (рис. 26) [65].

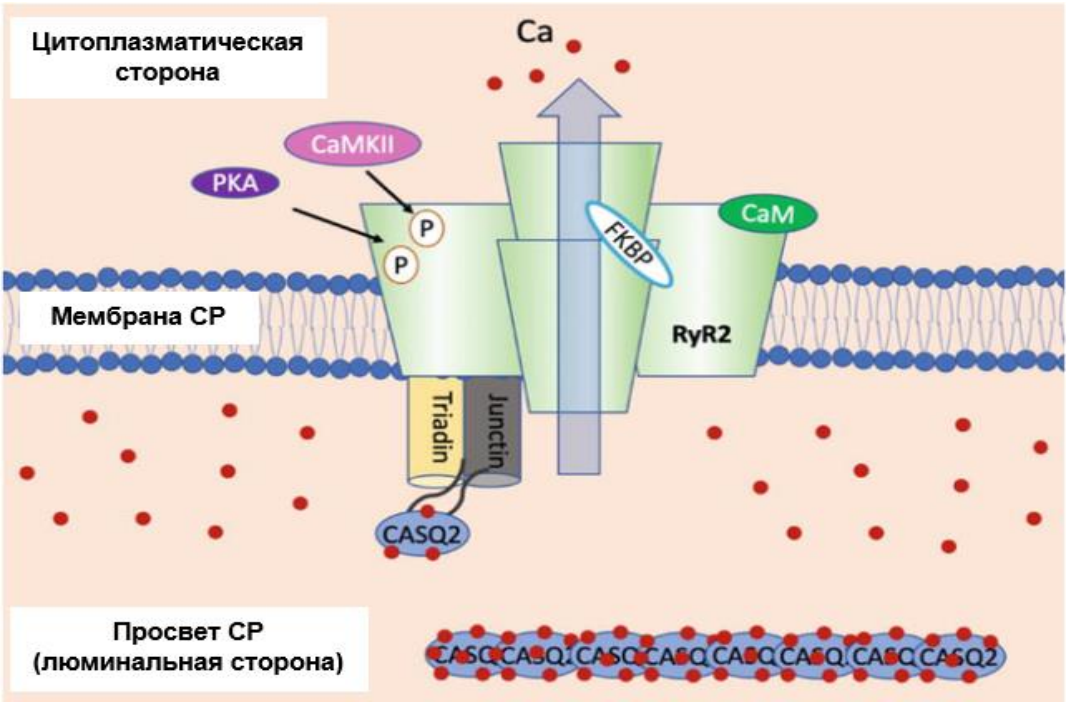


Рис. 26. Рианодиновый канал (RyR2) высвобождения кальция из СР регулируется цитозольными и просветными белками СР.

Большинство мутаций *RYR2* обнаруживаются в трех «горячих точках», (hot spots) которые расположены в N-концевом, С-концевом и центральном доменах [148]. Показано, что мутации нарушают междоменные взаимодействия RyR2, вызывая CPVT. В частности, взаимодействие между N-концевым и центральным доменами RyR2 отвечает за так называемое «застёгивание» домена и, как полагают, стабилизирует канал. Третья теория утверждает, что CPVT-связанные мутации *RYR2* нарушают это взаимодействие, вызывая распаковку домена, и дисфункцию RyR2-канала.

Мутации кальсеквестрина

Второй наиболее распространенной причиной CPVT является мутация гена *CASQ2*, расположенного в просвете СР, который регулирует деактивацию RyR2. CPVT, связанная с мутацией *CASQ2*, наследуется по аутосомно-рецессивному типу [151]. *CASQ2* представляет собой низкоаффинный Ca^{2+}-связывающий белок с высокой емкостью [198], который не содержит Ca^{2+}-связывающих структурных доменов. Вместо этого он имеет около 60-70 отрицательно заряженных аминокислот, что облегчает электростатические взаимодействия между

белком и 40-50 ионами Ca^{2+}, образуя белковые полимеры.

На основании биофизических исследований *in vitro* предлагается следующая модель полимеризации *CASQ2*: *CASQ2* существует в виде мономеров при низком содержании Ca^{2+} в просвете СР; по мере увеличения концентрации Ca^{2+} *CASQ2* образуют димеры, тетрамеры и полимеры. Таким образом, *CASQ2* полимеризуется, чтобы связать дополнительный объем Ca^{2+} при высоком содержании люминального Ca^{2+}, но деполимеризуются, чтобы высвобождать Ca^{2+} при низком содержании люминального Ca^{2+}. Учитывая концентрации Ca^{2+} и белка в СР, *CASQ2*, вероятно, существуют в виде смеси мономеров, димеров и полимеров [198]. Как правило, мономерный *CASQ2* прикрепляется к RyR2 через *junctin (юнктин)* и триадин, что вызывает деактивацию высвобождения Ca^{2+} при низком уровне Ca^{2+} в просвете каналов СР.

По крайней мере, 2 молекулярных механизма предложены для объяснения того, как аутосомно-рецессивные CPVT-связанные мутации *CASQ2* вызывают заболевание, основанное на двух его основных функциях: буферизация Ca^{2+} и модулирование открытия RyR2-каналов [65]. Эти мутации (нонсенс или миссенс) приводят к потере или снижению экспрессии *CASQ2*. Впоследствии, снижение буферизации Ca^{2+} способствует быстрому повышению концентрации свободного Ca^{2+}, что вызывает нарушение регуляции высвобождения Ca^{2+}. Помимо сниженной буферной способности Ca^{2+}, некоторые миссенс-мутации *CASQ2*, вероятно, имеют другой механизм, нарушающий регуляцию RyR2 со стороны просвета каналов СР [241].

Показано, что мутация R33Q приводит к аномальному взаимодействию между *CASQ2* и комплексом каналов высвобождения Ca^{2+}, а другая мутация D307H снижает связывание *CASQ2* с триадином [198]. Эти данные подтверждают тезис о том, что регуляторный комплекс, включающий несколько белков (*CASQ2*, triadin, junctin и др.), воспринимает люминальный Ca^{2+} для регуляции высвобождения Ca^{2+}, а нарушение взаимодействий между ними приводит к нарушению регуляции RyR2-канала и развитию CPVT. По сравнению с аутосомно-рецессивными мутациями, меньше известно об аутосомно-доминантных мутациях. Недавно были идентифицированы две мутации – K180R и S173I, которые тормозят полимеризацию *CASQ2* [198] и, вероятно, вызывают CPVT за счет снижения буферной способности кальция.

Мутации триадина

До сих пор сообщалось об относительно небольшом количестве мутаций гена триадина (*TRDN*), связанных с CPVT [198]. Триадин является саркоплазматическим мембранным белком, который помогает

закрепить *CASQ2* к рецепторам RyR2 в комплексе каналов СР [174]. Триадин имеет короткую N-концевую область, расположенную на цитозольной стороне СР, единственный домен, охватывающий мембрану, и сильно заряженную С-концевую область, которая включает большую часть белка и находится на люминальной (просветной) стороне СР. Связывание между триадином и *CASQ2* является Са-зависимым, и они диссоциируют при высоком содержании Ca^{2+} [280]. Напротив, связывание триадина с RyR2 не является Са-зависимым [148]. Считается, что из-за своей роли привязки *CASQ2* к сайтам высвобождения Ca^{2+} триадин способствует высвобождению кальция из СР, позволяя *CASQ2* буферизировать Ca^{2+} вблизи канала высвобождения Ca^{2+}.

Также предполагается, что триадин может играть прямую роль в регуляции активности RyR2-канала. Для изучения его функции были созданы модели гиперэкспрессии и нокаута триадина в эксперименте. Модель гиперэкспрессии демонстрировала гипертрофию и нарушенный обмен Ca^{2+}, сопровождающиеся компенсаторными изменениями в экспрессии нескольких белков комплекса каналов RyR2, таким образом, маскируя функциональную роль триадина [65].

Точно так же потеря триадина в модели нокаута вызывала компенсаторные изменения. Резкое уменьшение поверхности взаимодействия соединительных ножек СР и трубочек Т-системы происходит из-за структурного ремоделирования, таким образом, нарушая связь между RyR2 и кальциевыми каналами L-типа. В результате снижается инактивация кальциевых каналов L-типа, что увеличивает ток Ca^{2+} в клетку, продлевает ПД и впоследствии увеличивает содержание внутриклеточного и саркоплазматического Ca^{2+}.

В модели триадинового нокаута, возникшая перегрузка кальцием кардиомиоцитов вызывала повышенный уровень (аритмогенный) высвобождения кальция из СР, особенно при стимуляции катехоламинами [148]. Показано, что острая гиперэкспрессия триадина в культивируемых миоцитах увеличивала открытие рианодиновых каналов СР, нарушение регуляции высвобождения Ca^{2+} и деполяризацию мембраны, имитируя клеточный фенотип CPVT [65, 112].

Мутации кальмодулина

Кальмодулин (CaM) представляет собой Ca^{2+}-связывающий белок EF-руки, который связывается с рецепторами RyR2 с цитозольной стороны СР, чтобы регулировать высвобождение Ca^{2+} [78, 174]. CaM имеет гантелеобразную структуру с двумя глобулярными доменами, соединенными гибкой центральной спиралью. Каждый из двух доменов

содержит два сайта связывания EF-руки с ионами кальция. N-домен белка имеет более низкую аффинность связывания с Ca^{2+}, чем C-домен. При связывании Ca^{2+} гидрофобные карманы в обоих доменах становятся доступными, и тем самым, позволяет CaM связываться с несколькими его внутриклеточными мишенями, включая RyR2- каналы, кальциевые каналы L-типа и натриевые каналы ($Na_V1.5$) [258].

Мутации CaM были связаны с различными типами аритмий, такими как CPVT, LQTS и идиопатическая ФЖ, вероятно, из-за нарушения регуляции различных белков-мишеней [280]. После систолического высвобождения Ca^{2+} и последующего увеличения его содержания на цитозольной стороне СР кальмодулин связывается с RyR2-каналом и ингибирует его открытие во время фазы диастолы. В клеточном исследовании продемонстрировано, что CPVT-связанные мутации CaM, по-видимому, имеют нарушенную способность ингибировать RyR2-каналы, и способствуют высвобождению Ca^{2+} из СР в виде «кальциевых волн» или «кальциевых вспышек» [131]. Они проявляют более высокую аффинность связывания с RyR2-каналами, чем дикий тип CaM и, тем самым, способствуют аутосомно-доминантному типу действия [258].

Сердечный фенотип CPVT

Учитывая, что CPVT является относительно редким и часто не диагностируемым заболеванием, количество крупных когортных исследований было ограничено. Отличительным признаком CPVT является возникновение желудочковых аритмий при физических нагрузках, эмоциональном стрессе или введении катехоламинов при отсутствии структурных заболеваний сердца [151]. Механизм аритмии при CPVT связан с нестабильностью комплекса каналов высвобождения кальция из СР, что приводит к спонтанному высвобождению Ca^{2+} через аномальные RyR2-каналы, вызывая поздние постдеполяризации, которые запускают триггерную активность и желудочковые аритмии. Обычно наблюдается постепенное нарастание тяжести аритмии, начиная с появления ЖЭ и желудочковой бигеминии, за которой следует полиморфная ЖТ, которая может вызвать ФЖ [75, 151]. Полиморфная ЖТ является почти диагностическим признаком CPVT [55].

Как правило, CPVT манифестирует в возрасте от 6 до 10 лет; у 35% пациентов первый синкопе наблюдается в возрасте до 10 лет, а у 75% – в возрасте до 20 лет [283]. Но, также описаны случаи манифестации болезни в зрелом возрасте [148]. Обморок во время физических нагрузок является характерным симптомом [218]. Сообщалось, что в течение 8 лет наблюдения у 58% пациентов, не получающих β-адреноблокаторы,

выявлялись рецидивы жизнеугрожающих аритмий, а также у 13% пациентов – эпизоды внезапной остановки сердца или ВСС [55]. Заболевание можно легко пропустить или неправильно диагностировать: например, у многих детей изначально диагностируют эпилепсию, поскольку обмороки могут напоминать судорожные припадки [283].

На ЭКГ вне приступа ЖТ, обычно, регистрируются брадикардия и нормальные значения QTc, эхокардиограмма как правило соответствует структурно нормальному сердцу [207]. Подозрение на CPVT основано на личном и/или семейном анамнезе пациента и возникновении частой и прогрессирующей желудочковой эктопии во время стресс-теста с физической нагрузкой или холтеровского мониторирования ЭКГ или с использованием катехоламинов, что может привести к специфической, но менее чувствительной аритмии – полиморфной ЖТ [75, 156].

Kozlovski J, et al. [156] провели ретроспективное исследование семей из Австралийского регистра генетических заболеваний сердца, которые соответствовали диагностическим критериям CPVT и/или имели патогенную мутацию *RYR2* или *CASQ2*. В результате, было выявлено 35 пациентов с CPVT из 23 семьей с CPVT. Средний возраст пациентов составил 29 лет (от 3 до 66 лет), средний возраст появления первых симптомов – 11 лет (от 4 до 50 лет) и смерти – 19 лет (от 1 месяца до 38 лет). Аритмические события в 70% случаев возникали во время физической активности. По данным генетического тестирования *RYR2* у 60% членов семьи была выявлена пробандная мутация. Также выявлено, что пациенты с мутациями *RYR2* чаще имели внезапную остановку сердца, чем пациенты без мутаций *RYR2* (67% против 10%, p=0,012).

Во время теста с физической нагрузкой у 80% пациентов на фоне синусовой тахикардии наблюдается прогрессирование аритмии – от единичной мономорфной ЖЭ к бигемении, полиморфной экстрасистолии и полиморфной ЖТ (рис. 27) [207]. Полиморфная ЖТ во время стресс-теста является высоко воспроизводимой, и тест служит ключевым в диагностике заболевания [148].

У пациентов также наблюдаются пароксизмы суправентрикулярной тахикардии или ФП, которые чередуются желудочковой экстрасистолией и зачастую являются триггерами для ЖТ. Однако, в большинстве сообщений как начальное проявление CPVT указана желудочковая аритмия. Но, в некоторых сообщениях суправентрикулярные тахиаритмии были первыми проявлениями CPVT, особенно у пациентов с мутацией в *RYR2*. Также описано сочетание ФП и дисфункции СУ как ранние проявления CPVT.

Рис. 27. Возникновение полиморфной ЖТ во время теста с физической нагрузкой (ФН) у 9-летнего ребенка с CPVT. [Использовано из Duan H, et al., *Medicine*. 2018; 97(16): 368].

Сообщалось о сочетании CPVT с дисфункцией СУ и АВ-узловым замещающим ритмом. ЖТ индуцировалась во время пробы с физической нагрузкой, а амбулаторное мониторирование ЭКГ выявило эпизоды удлинения интервала QT. Предполагалось, что в данном случае обширное поражение проводящей системы сердца, вызвано нарушением клеточного обмена кальция, что может быть причиной как дисфункции СУ, так и ЖТ. Следует отметить, что дисфункция СУ парадоксальным образом может способствовать терапевтическому ограничению желудочкового ответа, и тем самым, предотвращать развитие полиморфной ЖТ при физической нагрузке у пациентов с CPVT.

Также следует отметить возможность развития АВ-блокады у пациентов с RyR2-ассоциированным CPVT. Это, вероятно, обусловлено неполной пенетрантностью и вариабельной экспрессией мутации гена *RYR2*, которые могут приводить к различным клиническим фенотипам. Кроме того, можно предположить, что большая длина делеции гена *RYR2* может играть роль в возникновении полной АВ-блокады. Поэтому, важно длительное наблюдать за этими пациентами, и возникновение идиопатической полной АВ-блокады у молодого пациента может

указывать на изучение генетических причин.

Представляет интерес изучение циркадного характера желудочковых аритмий при CPVT. Необходимо отметить, что циркадность аритмических событий была также установлена при LQTS, BrS и ERS. Miyake CY, et al. [191] у детей и подростков в возрасте до 21 года изучали циркадный характер возникновения ЖТ, используя длительное мониторирование ЭКГ с помощью имплантированного ИКД или имплантируемого кардиомонитора. У 80 из них выявлены 423 эпизода ЖТ в течение среднего периода наблюдения 6 лет (от 2 до 10 лет). ЖТ, в основном, возникала во второй половине дня или в вечерние часы (отношение шансов – 2,5 и 2,9 соответственно). Это соотношение аритмических событий сохранялось независимо от возраста и пола.

Важно отметить, что длительная задержка с постановкой диагноза может привести к очень серьезным и потенциально трагическим последствиям. Неустановленные пациенты с CPVT имеют более высокий риск ВСС. Проведенный van der Werf C, et al. [261] мета-анализ 11 исследований, в которых изучали «аритмические события» (обмороки, прерванная остановка сердца, ВСС), «почти фатальные аритмические события» (прерванная остановка сердца, ВСС) и «фатальные аритмические события», позволил выявить 403 пациента с CPVT, наблюдавшегося в течение времени от 2 до 8 лет. При этом 8-летняя частота аритмических, «почти фатальных» и фатальных аритмических событий составила 37,2%, 15,3% и 6,4% соответственно. Большинство пациентов (88%) в дальнейшем получали терапию β-адреноблокаторами. Было показано, что отсутствие терапии β-адреноблокаторами является независимым предиктором сердечных событий.

CPVT воспринимается как заболевание сердца, хотя недавние крупные исследования пораженных семей показали повышенную частоту проблем с развитием нервной системы, особенно умственной отсталости (8% против 1-3% в общей популяции). Интересно, что эта подгруппа имела злокачественный кардиальный фенотип, включающий наджелудочковую тахикардию в 50% случаев и частые желудочковые аритмии, несмотря на адекватную медикаментозную терапию. Дисфункция RyR2, по-видимому, была более серьезной в вариантах, связанных с аномалиями развития нервной системы.

Следует отметить, что мутации в гене *RYR2,* выявляемые у большинства пациентов с CPVT, являются основной изоформой RyR, экспрессируемой в головном мозге [280]. Системный обзор данных 12 международных центров, проведенный Lieve KV, et al. [172] среди 421 пациента с CPVT1 у 34 (8%), выявил умственную отсталость и другие аномалии развития нервной системы при *RYR2*-ассоциированном CPVT

(CPVT1). Средний возраст на момент постановки диагноза составил 9,3 года (от 7,0 до 14,5 лет). Мутации, связанные с умственной отсталостью, показали заметно усиленный ответ RyR2 на активацию кофеином. У 17 пациентов (50%) были выявлены суправентрикулярные аритмии. При медиане наблюдения 8,4 года развился аритмический эпизод, несмотря на адекватную терапию. В этом случае выявлено, что мутация в общем гене *RYR2* была связана с сочетанием аритмогенной кардиомиопатии ПЖ и CPVT [65]. Высказано предположение о том, что эти заболевания представляют собой фенотипический спектр, что возможно, вызваны ранее неидентифицированной мутацией в гене *RYR2*. Кроме того, показано, что CPVT4, кроме сердечного фенотипа, вызывает обмороки и задержку развития, а при CPVT5 наблюдается мышечная слабость.

Диагностика CPVT

Клиническая картина. CPVT чаще всего показывает аутосомно-доминантный тип наследования с высокой степенью пенетрантности (около 60%), хотя пробанды обычно демонстрируют более тяжелый фенотип заболевания, чем члены семьи. Интересно, что у 50% членов семьи с нормальным исходным клиническим статусом могут развиться симптомы заболевания, что подчеркивает необходимость постоянного обследования [55]. Отсутствие клинических признаков у членов семьи может указывать на развитие CPVT *de novo*, которое является более распространенным, чем семейное заболевание, гораздо более редким аутосомно-рецессивным CPVT или зародышевым мозаицизмом [151].

Учитывая, что CPVT довольно редкое, но потенциально летальное наследственное аритмогенное заболевание, особенно у молодых пациентов важна его своевременная диагностика [107]. Индекс подозрения должен быть повышен у пациентов с семейным анамнезом ВСС, особенно в молодом возрасте, рецидивирующими обмороками, синусовой брадикардией, нормальным интервалом QT и структурно нормальным сердцем на эхокардиографии. Необходимо отметить, что пока не разработана система диагностических критериев CPVT, позволяющая убедительно диагностировать это заболевание, а клинические симптомы и жалобы пациентов неспецифичны.

В частности, обмороки и сопровождающие их судороги нередко становятся причиной ошибочной диагностики эпилепсии и проведения необоснованной противосудорожной терапии. Известно, что рецептор *RYR2* экспрессируется не только в кардиомиоцитах, но и в гиппокампе в головном мозге. Yap SM, et al. [283] сообщили о мутации *RYR2* как о потенциальной причине генетической генерализованной эпилепсии у 32-

летней женщины. На электроэнцефалограмме регистрировалась эпилептиформная активность, которая совпадала с нормальной записью ЭКГ, включая во время теста с физической нагрузкой. Ее брат пережил остановку сердца в возрасте 20 лет и имел диагноз CPVT. Было обнаружено, что брат является гетерозиготным по новой мутации в *RYR2* и пациентка унаследовала тот же самый миссенс-вариант. Авторы предположили, что данная мутация *RYR2* является потенциально новой нейрокардиальной кальциевой каналопатией, которая может проявляться либо CPVT, либо генерализованной эпилепсией в зависимости от экспрессии рецепторов *RYR2* в сердце или в головном мозге.

Этот случай подтверждает необходимость тщательной оценки эпизодов преходящей потери сознания у пациентов с CPVT, чтобы дифференцировать возможный нейрогенный припадок с кардиогенным обмороком, имеющим очевидные последствия для лечения. При этом нарушения развития нервной системы и структурные аномалии сердца могут быть частью спектра заболевания.

Характеристика ЭКГ. Отличительным признаком ЭКГ является двунаправленная ЖТ (*TdP*), вызванная триггерной постдеполяризацией, которая, как считается, возникает поочередно из системы Гиса-Пуркинье в правом и левом желудочках, что приводит к классической картине ЭКГ. CPVT не всегда может ограничиваться вызванной катехоламинами желудочковой эктопией. Кроме того, брадикардия [193] и предсердные аритмии, включая мультифокальную предсердную тахикардию, могут быть проявлением аритмогенеза при CPVT, предшествовать желудочковой аритмии, и должны вызвать подозрение на CPVT [65]. Хотя брадикардия может быть признаком CPVT, ЭКГ при CPVT не имеет характерных признаков, указывающих на летальное заболевание. Относительная брадикардия часто отмечается при вариантах *RYR2* с клинической картиной CPVT [190]. У носителей патогенной мутации *RYR2* синусовая брадикардия была лишь у 5-20% лиц [261].

Стресс-тест с физической нагрузкой. Подробный сбор анамнеза, осведомленность и знание симптомов CPVT необходимы для учета этого заболевания при дифференциальной диагностике обморока. В то время как обморок, вызванный физической нагрузкой, является явным предупредительным признаком. Более крупные исследования показывают, что обморок или ВСС при CPVT могут быть вызваны любым адренергическим стрессом даже во время обычной повседневной деятельности, отдыха или сна в 25% случаев. Иногда воспроизведение этого стресса может быть затруднено, и холтеровское мониторирование ЭКГ и тесты с физической нагрузкой могут быть неубедительными, особенно если во время теста не достигается достаточный уровень

стресса. Поэтому, быстрое увеличение ЧСС при физической нагрузке с большей вероятностью может вызвать ЖТ [207].

Полиморфная ЖТ, которая может переходить в ФЖ, специфична для CPVT, однако наблюдается редко; чаще можно увидеть моно- и полиморфную ЖТ, начинающуюся при относительно низкой ЧСС (100-110 в мин), которая исчезает в период отдыха после теста (рис. 28).

В то время как повторное холтеровское мониторирование ЭКГ и имплантируемые кардиомониторы могут облегчить диагностику CPVT, они сопряжены с риском сердечного события во время мониторирования ЭКГ, что может привести к непредвиденной остановке сердца. Хотя имеется хороший опыт диагностики CPVT, объективные и систематические обзоры более крупных исследований по клинической диагностике отсутствуют. Текущие рекомендации [210] определяют только специфические диагностические признаки CPVT, хотя они не имеют достаточно высокой чувствительности и специфичности.

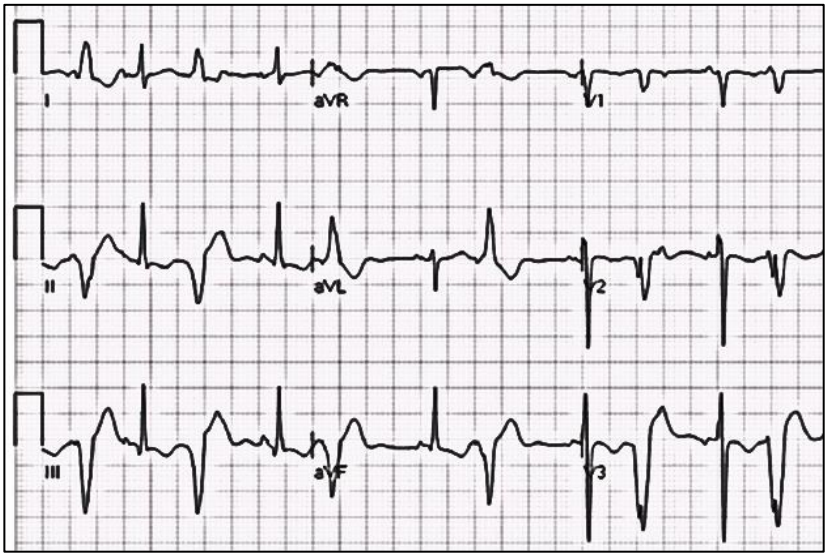


Рис. 28. Мономорфные ЖЭ по типу бигеминии при CPVT.

Проба с инфузией эпинефрина. Ранее в качестве альтернативы нагрузочному тесту в диагностике CPVT апробировалась проба с внутривенным введением эпинефрина. Выявлено, что примерно 2/3 пациентов с положительным тестом при физической нагрузке не реагировали на инфузию эпинефрина, тогда как только у одного пациента с положительным тестом эпинефрина тест с физической нагрузкой был отрицательным. Если в качестве стандарта используется тест с физической нагрузкой, чувствительность теста с инфузией эпинефрина составляет 28%, а специфичность – 98%. Это означает, что тест эпинефрином имеет низкую чувствительность и не может рассматриваться как альтернативный метод в диагностике CPVT.

Достижения в технологии секвенирования генома привели к случайным находкам вариантов *RYR2* при других каналопатиях. Анализ характеристик вариантов *RYR2*, связанных с CPVT, будет полезен для дифференциации от вариантов, связанных с другими сердечными заболеваниями. Miyata K, et al. [193] изучили фенотипические характеристики 79 пробандов с вариантами *RYR2*, из которых у 68 пациентов был диагностирован CPVT и у 11 пациентов – LQTS. У пробандов с CPVT брадикардия до начала терапии β-адреноблокаторами встречалась чаще, чем у пробандов с LQTS: 57% против 11% (p=0,024). Был сделан вывод о том, что брадикардия сильно коррелирует с фенотипом CPVT. Поэтому, когда пациент с клинически диагностированным LQTS и брадикардией несет мутацию *RYR2*, надо быть внимательным, поскольку у пациента может быть CPVT.

Дифференциальная диагностика. Еще одна проблема, с которой сталкиваются клиницисты, – это заболевания, которые имитируют или частично совпадают с CPVT. Синдром Андерсена-Тавила (CAT) представляет собой каналопатию, вызванную аутосомно-доминантными мутациями, в основном в гене *KCNJ2*, характеризующуюся также полиморфной/двунаправленной ЖТ. Типичные периодические параличи и дисморфические признаки могут быть малозаметными или не всегда проявляться. Примерно у 30% носителей варианта *KCNJ2*, вызывающего заболевание, обнаруживаются только сердечные фенотипы, поэтому в этих случаях дифференциальная диагностика может быть затруднена. Inoue YY, et al. [134] оценили диагностическую ценность теста с физической нагрузкой для дифференциации этих синдромов у пациентов с ЖЭ. Выявлено, что ЖЭ на исходном состоянии гораздо чаще наблюдались у пациентов с CAT по сравнению с пациентами с CPVT, связанным с RyR2: соотношение ЖЭ/синусовые комплексы QRS – 0,83±1,87 против 0,06±0,30 (p=0,01). На пике физической нагрузки ЖЭ была подавлена у пациентов с CAT, тогда как она участилась у пациентов с CPVT: 0,14±0,40 против 1,94±2,71 (p <0,001). Также показано, что у пациентов с CAT часто наблюдаются ЖЭ с морфологией блокады правой ножки пучка Гиса, напротив, у пациентов с CPVT преимущественно была морфология блокады левой ножки пучка Гиса. Таким образом, наряду с учетом клинической картины и исходной ЭКГ, нагрузочные тесты могут быть полезны для постановки диагноза CAT или CPVT.

Аналогичное заболевание, при котором наблюдается частая желудочковая эктопия, усиливающаяся во время физической нагрузки, было выявлено в семьях с вариантами *SCN5A* [172]. Известные мутации *SCN5A*, в настоящее время имеют множество примеров различных фенотипов, вызванных разными мутациями в одном и том же гене.

Мутации кальмодулина вызывают адренергические жизнеугрожающие аритмии [258]. Большинство пациентов (50%) имеют либо тяжелый фенотип LQTS (QTc ≥500 мс), либо фенотип CPVT (в 30% случаев) с ранним началом, высокой пенетрантностью и выраженными зубцами U. Небольшое количество пациентов имеют признаки как CPVT, так и LQTS или преобладающий неврологический фенотип, что еще больше затрудняет лечение [78]. Кроме того, варианты потери функции анкирина-В (*ANK2*) могут вызывать фенотипы, проявляющиеся брадикардией, нарушениями проводимости, LQTS, ФП и CPVT [224].

ЖЭ, как правило, считается доброкачественной у лиц со структурно нормальным сердцем, особенно если ЖЭ подавляется при физической нагрузке. Одним из диагностических методов, рекомендуемых для выявления злокачественного фенотипа CPVT, является стресс-тест с физической нагрузкой. Miyake CY, et al. [191] изучили факторы риска и данные холтеровского мониторирования ЭКГ, чтобы прогнозировать необходимость теста с физической нагрузкой у пациентов с CPVT. Ими сделан вывод о том, что пациенты с обмороками во время физической активности, семейным анамнезом ВСС или необъяснимой внезапной смертью или при регистрации ЖТ во время холтеровского мониторирования ЭКГ нуждаются в проведении стресс-теста с физической нагрузкой при подозрении на CPVT.

Причины поздней диагностики. При CPVT часто сообщалось о задержке диагностики с момента появления первого симптома, что неудивительно, учитывая особенности заболевания. Пациенты часто вначале имеют обмороки – распространенный симптом многих этиологий. Даже при подозрении на сердечную причину нормальная ЭКГ и эхокардиограмма часто сводят на нет дальнейшую оценку. Еще одним препятствием для диагностики CPVT является низкая осведомленность и отсутствие должного опыта кардиологов в этом вопросе из-за относительно редкости заболевания. Задержка с постановкой диагноза CPVT со временем значительно улучшилась; при этом средняя задержка уменьшилась с 25 лет в 1980-1989 гг. до 11 лет в 1990-1999 гг. и менее 1 года с 2000 г. и далее.

Среди возможных причин поздней диагностики необходимо отметить периодическое пополнение новыми патогенными мутациями гена *RYR2*, которые вызывают CPVT. Это означает, что идентифицированные патогенные мутации *RYR2* нередко являлись мутациями *de novo,* т. е. отсутствовали у обоих родителей. Kozlovski J, et al. [156] показано, что задержка в диагностике CPVT не зависит от того, испытали ли пациенты свои первые симптомы в детстве или во взрослом возрасте. Кроме того, у пациентов с первым признаком заболевания в

виде остановки сердца, средняя задержка постановки диагноза составила 7 лет. Идентификация мутаций *RYR2* в этих семьях имеет большую пользу при прогностическом тестировании членов семьи.

Генетическое тестирование при CPVT

Ранняя генетическая диагностика CPVT важна для всех членов семьи пробандов CPVT, для доклинической диагностики и соответствующего репродуктивного консультирования. Поскольку β-адреноблокаторы часто являются эффективным лечением, генетическая диагностика CPVT важна для профилактики аритмических событий и улучшения прогноза [207].

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2015) по ведению пациентов с желудочковыми аритмиями и профилактике внезапной сердечной смерти, CPVT диагностируют у пациентов (пробандов), отвечающих определенным клиническим критериям [210]. В семьях, где выявлена патогенная мутация, членам семьи с этой мутацией также ставится диагноз CPVT. «Вызов мутации», как и при других наследственных заболеваниях, является проблемой при CPVT. Уровень невинных редких вариантов составляет примерно 3% у европеоидной расы и, возможно, даже выше у афроамериканцев. Функциональные доказательства, подтверждающие связь «ген-болезнь», присутствуют только в меньшинстве вариантов. Чтобы преодолеть фоновую частоту редких вариантов *RYR2*, составляющую 0,3%, были предложены специфические генетические маркеры, позволяющие дифференцировать патогенные и непатогенные варианты.

Основываясь на наблюдениях, что вероятность идентификации причинного варианта связана со специфичностью фенотипа, дальнейшие исследования включали фенотипические детали в интерпретацию вариантов *RYR2*. Такой подход заметно снизил процент вариантов с неопределенной значимостью и увеличил вероятность обнаружения патогенного или вероятно патогенного (доброкачественного) варианта [102, 186]. Несмотря на увеличение числа идентифицированных генов, вызывающих CPVT, вероятность отрицательного генетического теста у пациентов с клинической CPVT по-прежнему составляет около 30%.

Наиболее распространенный тип CPVT1 – с аутосомно-доминантным наследованием, вызывающийся мутацией в гене, расположенном на 1-й хромосоме 1 (1q42-q43), возникает из-за мутаций в *RYR2*-кодируемом сердечном рианодиновом рецепторе/канале высвобождения кальция и составляет около 60% CPVT [151]. Мутации в *RYR2* приводят к усилению функции канала высвобождения кальция, что вызывает увеличение высвобождения кальция из СР во время

симпатической стимуляции, особенно в диастоле [112]. Очень редко (спорадически) CPVT является аутосомно-рецессивным из-за мутаций в гене *CASQ2* (CPVT2), расположенном на 1-й хромосоме (1p11-13.3), или триадине, кодируемом *TRDN* (CPVT5) [280]. Клинически оба типа не различаются, но при CPVT2 манифестация симптомов или ВСС происходят в более раннем возрасте – до 7 лет, имеется склонность к синусовой брадикардии [283].

Генетическое тестирование рекомендуется для семей, затронутых CPVT, так как высокие показатели обнаружения мутаций предоставляют ценную информацию для ведения членов семьи [55]. Прогностическое генетическое тестирование бессимптомных родственников позволяет высвободить их из будущего клинического наблюдения и успокоить тех, у кого обнаружен отрицательный ген, или в случае положительного теста провести раннюю диагностику заболевания и своевременно выполнять терапевтические и профилактические меры [78].

Генетическое тестирование при вариантах *RYR2* и *CASQ2* являются экономически наиболее эффективным [195]. Выявление членов семьи, подверженных риску, имеет решающее значение для предотвращения ВСС. Подход к скринингу *RYR2* и/или *CASQ2* должен включать два важных момента: во-первых, 20% носителей мутации не имеют фенотипа (неполная пенетрантность), а во-вторых, ВСС может быть первым клиническим проявлением болезни в 60% случаев [36]. Кроме того, CPVT можно рассматривать в контексте адренергически-опосредованной идиопатической ФЖ, что оправдывает генетическое тестирование. Следует отметить, что генетическое тестирование логистически затруднено, так как *RYR2* является одним из крупнейших генов в геноме человека и время выполнения теста долгое.

Генетическое тестирование рекомендуется при обследовании человека с документированной полиморфной/двунаправленной ЖТ, вызванной физической нагрузкой или во время эмоционального стресса [55]. В спорадических случаях или когда изучение семейной родословной предполагает аутосомно-доминантное наследование, рекомендуется секвенирование *RYR2*. Секвенирование *CASQ2* следует рассматривать в спорадических случаях, когда имеется семейный анамнез кровного родства или когда предполагается аутосомно-рецессивное наследование в большой родословной [198]. Мутации *CASQ2* выявляются только у 1-2% пациентов с CPVT [55]. После выявления патогенной мутации генотипирование может быть распространено на родственников 1-й степени родства.

Также у пациентов с *KCNJ2*-опосредованным синдромом Андерсена-Тавила (ATS1) может наблюдаться двунаправленная ЖТ, что

частично совпадает с характеристиками CPVT3 [1, 36]. Синдром Андерсена-Тавила обычно отличается по очень высокой степени желудочковой эктопии, которая отсутствует при CPVT1 [205]. Необходимость дифференциации особенно актуальна для обследования *RYR2*- и *CASQ2*-отрицательных пациентов с мутацией *KCNJ2*, так как последнее обычно связано с более благоприятным прогнозом и ВСС считается исключительным событием [210]. Таким образом, в этих случаях молекулярно-генетическая диагностика может помочь с определением прогноза.

Также следует отметить важность дифференциальной диагностики CPVT и аритмогенной кардиомиопатии ПЖ у пациентов с усекающими мутациями в *PKP2*-кодируемом плакофилине-2 (*PKP2*) [174]. Показано, что примерно 28% случаев CPVT с отрицательным генотипом и 5% внезапной смерти, вызванной с физическими упражнениями у молодых людей, и при отрицательных результатах аутопсии, имели вероятно патогенный вариант *PKP2* [161]. Так, показано, что стресс-индуцированная ЖТ у молодых людей со структурно нормальным сердцем, напоминающая фенотип CPVT, на самом деле, может быть проявлением *PKP2*-опосредованной аритмогенной кардиомиопатии ПЖ. Однако это, вероятно, представляет собой очень раннюю стадию аритмической КМП с CPVT-подобными симптомами [224].

Таким образом, патогенные варианты *PKP2* могут приводить к «CPVT-подобному» фенотипу во время ранней субклинической или электрической фазы аритмогенной кардиомиопатии ПЖ, и вызвать разделение как на «CPVT», так и на фенотип «аритмогенной кардиомиопатии ПЖ» в пределах одной родословной. Поэтому, и панель генетических тестов CPVT, и панель молекулярной аутопсии для выявления внезапной необъяснимой смерти молодых пациентов с отрицательным результатом вскрытия должны включать *PKP2* [161]. Следует отметить, что в общедоступных ресурсах экзома, таких как gnomAD, радикальные варианты *PKP2* имеют очень низкий фоновый уровень около 0,7 на 1000 человек [280]. Примечательно, что около 9% пациентов с явным фенотипом аритмогенной кардиомиопатии ПЖ могут иметь мутации *RYR2* в качестве основного патогенного субстрата [280].

В плане дифференциальной диагностики, важно отметить, что прогрессирующая желудочковая эктопия при физической нагрузке, наиболее характерна для пациентов с типом CPVT1. С другой стороны, отсутствие на ЭКГ инверсии зубцов Т, эпсилон-волны и поздних потенциалов желудочков затрудняет диагностику опосредованной *PKP2* электрической фазы аритмогенной кардиомиопатии ПЖ [151]. Поэтому, можно предположить, что пациенты с предварительным диагнозом

CPVT, у которых по данным генетического тестирования был установлен вариант *PKP2*, вероятно, имеют скрытую аритмогенную кардиомиопатию ПЖ. Здесь разница в диагнозе нетривиальна, поскольку пациенты с обмороком при аритмогенной кардиомиопатии ПЖ могут потребовать ИКД, тогда как пациенты с обмороками, вызванными CPVT, получают большую пользу от применения β-адреноблокаторов, флекаинида и/или левосторонней симпатической денервации сердца.

Лечение CPVT

Текущие рекомендации класса I по лечению CPVT включают терапию β-адреноблокаторами и ИКД [35]. Несмотря на то, что доказана относительно высокая эффективность β-адреноблокаторов при CPVT, однако вызванные CPVT приступы внезапной сердечной аритмии часто возникают у пациентов, которые соблюдают режим лечения β-адреноблокаторами. Поэтому пациентам с CPVT часто требуется дополнительное лечение, такое как левосторонняя симпатическая денервация сердца, флекаинид или ИКД-терапия [131].

Медикаментозная терапия

Бета-адреноблокаторы

Поскольку, при CPVT адренергически-зависимое увеличение нагрузки кальцием СР играет важную роль в запуске дисрегуляторного высвобождения кальция и последующего клеточного аритмогенеза, можно ожидать, что блокада β-адренергического сигнального пути позволит подавить аритмии. Согласно рекомендациям по лечению пациентов с желудочковыми аритмиями и профилактике ВСС, β-адреноблокаторы рекомендуются всем пациентам с клиническим диагнозом CPVT на основании наличия документально подтвержденных спонтанных или стресс-индуцированных желудочковых аритмий (класс рекомендации I, уровень доказанности C) [32, 210]. Терапию β-адреноблокаторами следует рассматривать для генетически положительных членов семьи даже после отрицательного теста с физической нагрузкой (класс рекомендации IIa, уровень доказанности C). Пока наиболее эффективным β-адреноблокатором является надолол [170]. К сожалению, β-адреноблокаторы обеспечивают лишь ограниченную защиту даже при максимально переносимой дозе и более 30% пациентов продолжают страдать аритмиями [170, 184].

Все пациенты с полиморфной ЖТ, как и пациенты с LQTS, должны находиться на диспансерном наблюдении с контролем количества и

выраженности индивидуальных факторов риска развития синкопе и ВСС. Комплексная терапия считается эффективной, если она позволяет избежать рецидивов ЖТ, уменьшать градации желудочковой аритмии и число модифицируемых факторов риска синкопе и ВСС [199]. Для оценки эффективности антиаритмической терапии рекомендуется мониторинг дневных и ночных значений ЧСС, длительность пауз ритма, изменения циркадности аритмии под действием терапии и другие нарушения сердечного ритма [170, 239].

Краеугольным камнем лечения пациентов с CPVT является ограничение физических упражнений умеренной и высокой интенсивности и назначение высоких доз β-адреноблокаторов [210]. β-адреноблокаторы (надолол, бисопролол, атенолол, пропранолол) являются обязательным компонентом медикаментозной терапии пациентов с полиморфной ЖТ, они существенно снижают риск ВСС [210]. Эффективные дозы этих препаратов у пациентов с CPVT, как правило, в 2 раза выше таковых у пациентов с LQTS. В случае повторения сердечных событий или рецидивов ЖТ при физической нагрузке, несмотря на лечение β-адреноблокаторами, необходимо пересмотреть тактику в пользу применения ИКД [170, 230].

Среди специалистов существует твердый консенсус в отношении того, что надолол является предпочтительной антиаритмической и антиадренергической терапией для пациентов с CPVT [207]. В то время как обычная доза составляет 1 мг/кг в день, данные, подтверждающие безопасность максимально переносимой дозы, указывают на возможность удвоения стандартной рекомендуемой схемы. Так, в некоторых исследованиях сообщалось о безопасном использовании надолола в дозах, достигающих 2 мг/кг/день [35].

M. Hayashi et al. [119] показано, что надолол превосходит другие β-адреноблокаторы в предотвращении аритмий: 39% против 19% соответственно. Показано, что лечение β-адреноблокатором, отличным от надолола, являлось независимым фактором риска прерывной остановки сердца, вызванной CPVT (отношение шансов – 3,12; p=0,002). Несоблюдение режима приема лекарств также указывает на важную причину повторения аритмических событий. В этом отношении фармакокинетические свойства надолола, позволяющие принимать его один раз в день, обеспечивают терапевтическое преимущество по сравнению с многократным приемом других β-адреноблокаторов.

Проведенные проспективные исследования у пациентов с CPVT подтверждают, что надолол более эффективен, чем другие β-адреноблокаторы в предотвращении аритмий, возникающих во время физической нагрузки. Кроме того, надолол по сравнению с

селективными β1-адреноблокаторами более эффективен в профилактике желудочковых аритмий у пациентов с LQTS и CPVT.

При выборе препарата необходимо руководствоваться способностью β-адреноблокатора подавлять желудочковую эктопию при нагрузочном тесте. При отсутствии надолола, к сожалению, идеальной альтернативы ему нет. Когда надолол недоступен или не переносится, большинство крупных центров для лечения пациентов с CPVT используют пропранолол. Для пропранолола целевая доза составляет 3-4 мг/кг/сут, обычно разделенная на 3 раза в день для детей и два раза в день для подростков и взрослых при использовании пролонгированных препаратов пропранолола – Пропранолол ER или Индерал LA [75].

Необходимо отметить, что надолол был предпочтительным β-адреноблокатором, используемым крупнейшими специализированными центрами по лечению LQTS/CPVT в течение последних 25 лет [35]. Поэтому, ограничение доступа к надололу, наблюдаемое за последние годы на мировом рынке, представляет большую опасность для лечения пациентов с CPVT. Проведенный Обществом сердечного ритма (HRS) опрос среди специалистов, в основном в Северной Америке и Европе показал, что более 70% респондентов используют надолол как минимум у 75% своих пациентов с LQTS/CPVT [170].

Сравнительная оценка эффективности антиаритмических препаратов у пациентов с CPVT показала, что практически все пациенты (97%) принимали β-адреноблокаторы [75]. Кроме того, другие антиаритмические препараты, в основном флекаинид и мексилетин, применялись в дополнение к β-адреноблокаторам у 41% пациентов. Среди симптомных пациентов, получавших надолол или пропранолол, по сравнению с другими β-адреноблокаторами отмечены незначительные различия частоты рецидивов аритмических событий (аритмические обмороки, прерванная остановка сердца или мотивированные разряды ИКД): 79% против 62% ($p>0,05$). Также 70% пациентов продолжало испытывать сердечные события, несмотря на адекватную медикаментозную терапию.

Поскольку CPVT отличает выраженный полиморфизм нарушений сердечного ритма, т. е. у пациентов помимо желудочковых, регистрируются суправентрикулярные тахиаритмии, дополнительно к β-адреноблокаторам назначают антиаритмические препараты I класса. Назначение препаратов I класса оправдано и тем, что суправентрикулярные тахиаритмии нередко выступают в роли триггеров для ЖТ и могут привести к немотивированным разрядам ИКД [75]. В качестве 2-го препарата у лиц молодого возраста эффективными могут быть мексилетин, пропафенон, амиодарон, верапамил или этацизин

[151]. Поддерживающая доза антиаритмического препарата определяется индивидуально. При увеличении интервала QT более, чем на 25% от исходных значений препараты III класса отменяются [151].

Кроме того, показано, что карведилол, β-адреноблокатор, который очень эффективен в предотвращении ЖТ при сердечной недостаточности, подавляет желудочковую аритмию при CPVT за счет двойного ингибирующего действия на β-адренергическую передачу сигналов и на активность канала RyR2 [75]. Это новый фармакологический подход, при котором комбинированная блокада RyR2-канала и β-адренорецепторов может обеспечить более выраженный терапевтический эффект, чем стратегия, основанная исключительно на β-адреноблокаторах. Тем не менее, необходимы дальнейшие исследования для оценки его эффективности при CPVT.

Блокаторы натриевых каналов и флекаинид

Безусловно, β-адреноблокаторы (надолол или пропранолол), должны оставаться терапией первой линии, будучи эффективными для 2/3 пациентов с CPVT. Несмотря на то, что комбинация β-адреноблокаторов и флекаинида считается многообещающим, она все еще требует подтверждения у достаточно большой популяции пациентов с CPVT, испытывающих рецидивы сердечных событий при монотерапии β-адреноблокаторами [207]. Это позволяет предположить, что флекаинид имеет умеренную независимую эффективность.

Блокаторы натриевых каналов могут обладать антиаритмическим эффектом из-за критической роли канала $Na_V1.5$ в фазе быстрой ранней деполяризации ПД [145]. Первоначально предполагалось, что флекаинид, одобренный FDA препаратом для лечения аритмий, блокирует натриевые каналы. Показано, что флекаинид предотвращает аритмические события при CPVT за счет двойного механизма – ингибирования натриевых каналов и RyR2-канала [65, 75]. В этом отношении, флекаинид является многообещающей терапией для пациентов с CPVT, плохо отвечающих на β-адреноблокаторы. Подобно флекаиниду пропафенон, по-видимому, также действует за счет двойного ингибирования натриевых каналов и RyR2-канала [134].

Ранние исследования показали, что флекаинид может ограничивать отток Ca^{2+} через рианодиновые каналы СР [65]. Это подтверждает мнение о том, что желудочковые аритмии у мышей с *PKP2*-нокаутом (PKP2-cKO), возникающие во время скрытой стадии *PKP2*-опосредованной аритмогенной кардиомиопатии ПЖ, могут быть результатом нарушения регуляции внутриклеточного цикла кальция за счет повышенного RyR2-зависимого высвобождения кальция, сродни

RYR2-опосредованной CPVT [148].

Хотя флекаинид рассматривается как первый препарат для комбинации с β-адреноблокаторами у пациентов с *RYR2*-опосредованной CPVT [145, 174], в настоящее время нет достаточных данных, чтобы прокомментировать безопасность или эффективность флекаинида при *PKP2*-опосредованной CPVT или аритмогенной кардиомиопатии ПЖ [131, 210]. Так, флекаинид у пациентов с аритмогенной КМП может усилить *PKP2*-опосредованное снижение тока I_{Na} и оказать проаритмическое действие [145].

Тем не менее, потенциальная польза от использования флекаинида, по-видимому, согласуется со следующими положениями: 1) флекаинид оказывает профилактический эффект при изопротеренол-индуцированных аритмиях у нокаутированных мышей *PKP2* (PKP2-cKO); 2) флекаинид плюс соталол/метопролол является возможно эффективной антиаритмической стратегией для контроля рефрактерной желудочковой аритмии у пациентов с аритмогенной кардиомиопатией ПЖ. Однако долгосрочная безопасность флекаинида у пациентов с *PKP2*-опосредованной CPVT, особенно в отношении возможности синергического и потенциально аритмогенного воздействия на натриевые каналы сердца, остается неопределенным [145].

Hwang HS, et al. [131] показали способность флекаинида ингибировать кальциевые волны в кардиомиоцитах, т. е. блокировать RyR2-канал и, этот эффект не является мутационно-специфическим. В эксперименте показано, что эффективность флекаинида снижается из-за перегрузки кальцием СР или при введении высоких доз катехоламинов, что могло бы объяснить противоречивые данные литературы [166].

Таким образом, возможность использования флекаинида в лечении CPVT требует проведения крупных исследований, и известные результаты обнадеживают дальнейшего изучения. В настоящее время CPVT-ассоциированный генетический вариант, выявленный у пациентов, не оказывает прямого влияния на клиническое ведение.

Другие фармакологические средства

Блокаторы кальциевых каналов L-типа, такие как верапамил, были протестированы в клинических исследованиях для изучения их эффективности при лечении CPVT. Эти исследования показали, что блокаторы кальциевых каналов дают лишь ограниченные преимущества для пациентов, уже получающих β-адреноблокаторы [170]. Однако они могут быть полезными для некоторых пациентов в комбинации с другими препаратами, включая β-адреноблокаторы [174, 207].

Как известно, надолол отдельно или в комбинации с флекаинидом является наиболее эффективной терапией у пациентов с CPVT. Однако приверженность к лечению часто бывает низкой из-за побочных эффектов этих препаратов. Сообщилось о двух пациентах с CPVT, у которых из-за побочных эффектов флекаинида и/или надолола лечение было прекращено [131]. У этих двух пациентов терапия ивабрадином в комбинации с надололом или флекаинидом хорошо переносился и успешно подавлял неустойчивую полиморфную ЖТ и парную ЖЭ. Таким образом, ивабрадин может ограничивать использование ИКД или левосторонней симпатической денервации сердца у пациентов с CPVT и неконтролируемыми желудочковыми аритмиями.

Имплантация кардиовертера-дефибриллятора

ИКД используются у пациентов, у которых все еще наблюдаются симптомы, несмотря на медикаментозную терапию и/или симпатическую денервацию сердца [9, 174]. Особенно развитие на фоне терапии синкопальных приступов, наличие критической синусовой брадикардии, ограничивающей возможности последующей антиаритмической терапии, а также сохранение на фоне лечения высокой степени риска развития ВСС служат показаниями к имплантации ИКД [207, 269].

При выявлении триггерных факторов развития ЖТ включаются режимы их контроля в имплантированных устройствах (режим антитахикардической электростимуляции и др.). Использование ИКД не рекомендуется пациентам с частыми эпизодами ЖТ или при развитии у пациентов с ЖТ частых эпизодов суправентрикулярной аритмии с высокой частотой ритма (более 200 в мин), которые неизбежно вызывают частые немотивированные разряды ИКД. В этих случаях необходимо использовать дополнительные терапевтические стратегии; в последние годы доказана эффективность метода СДС [262].

Для потенцирования эффекта ИКД-терапии важно предотвращение разрядов ИКД-терапии с помощью адекватных лекарств, потому что «адренергический наплыв» после разряда ИКД может спровоцировать дальнейшую аритмию, и существует значительный риск смерти от аритмии, несмотря на наличие ИКД [230]. У некоторых пациентов ИКД не предотвращает ВСС из-за истощения источника питания устройства вследствие электрических «штормов» или немотивированных разрядов ИКД, вызванных наджелудочковой тахикардией.

ИКД-терапия может сочетаться с выполнением процедуры левосторонней симпатической денервации сердца (СДС) [262].

Сравнение эффективности ИКД-терапии и СДС у 63 пациентов с симптоматической CPVT [87] показало, что у 38% пациентов с ИКД показанием для СДС была вторичная профилактика после как минимум 1 эпизода ВСС, и у 62% пациентов – наличие высокого риска ВСС и/или рецидивов аритмических событий, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию.

Необходимо отметить, что ИКД-терапия обычно спасает жизни, но не является идеальным решением для пациентов с CPVT. Разряды ИКД-терапии, вызывая боль и страх, увеличивают высвобождение катехоламинов и могут провоцировать электрические «штормы», в результате чего ИКД фактически вызывает аритмическую смерть [262, 269]. Это нежелательное явление усугубляется чрезвычайно высокой частотой осложнений ИКД. Так, 7-летняя частота осложнений (32%) и случаев реимплантации ИКД (19%) вызывают беспокойство, если учесть, что ожидаемая продолжительность такого лечения у молодых пациентов превышает 50 лет [237].

В крупном клиническом исследовании, включающем 505 пациентов с CPVT, была проанализирована эффективность ИКД-терапии [230]. Было обнаружено, что, хотя ИКД-терапия эффективна при ФЖ, они не защищают от ЖТ. Другое исследование с участием 136 пациентов с CPVT также предполагает, что использование ИКД не дает преимуществ в выживаемости [261]. Kozlovski J, et al. [156] показано, что из 27 пациентов с ИКД у 11 (41%) возник как минимум один адекватный разряд в течение среднего периода наблюдения 4,8±3,2 года с момента имплантации устройства, а у 4 (15%) пациента – как минимум один немотивированный разряд ИКД. Учитывая возможные осложнения и психологический дискомфорт имплантации ИКД, особенно для детей, ИКД не является оптимальным методом у пациентов с CPVT [204, 261]. Таким образом, при CPVT необходимо тщательное программирование ИКД, поскольку эффективность разрядов ИКД критически зависит от механизма аритмии и обычно эффективна только в случаях ФЖ.

Несмотря на то, что ИКД-терапия является важной в ведении этих пациентов, интерес к использованию ИКД при CPVT в последние годы значительно снизился. Это связано с ограниченным эффектом дефибрилляции на ЖТ, вызванную триггерной активностью, риском развития осложнений, включая специфические проаритмические эффекты, наблюдаемые у пациентов с CPVT, а также необходимостью использования ИКД у молодых людей.

Симпатическая денервация сердца

Несмотря на прием β-адреноблокаторов, нередко пациенты с CPVT, осложненной аритмическими событиями, остро нуждаются в эффективной дополнительной терапии [50, 75]. Альтернативным методом лечения CPVT служит левосторонняя симпатическая (преганглионарная) денервация сердца (СДС), которая предотвращает/снижает высвобождение катехоламинов из симпатических нервных окончаний. Левосторонняя СДС предполагает удаление нижней части звездчатого ганглия вместе со вторым и третьим грудными ганглиями с экстраплевральным доступом [181].

Показано, что процедура СДС является достаточно эффективной у пациентов с CPVT, у которых продолжают повторяться эпизоды ФЖ и остановки сердца, на фоне приема полных доз β-адреноблокаторов [266]. Получены доказательства того, что СДС играет важную роль в лечении CPVT, заметно снижая вероятность сердечных событий, что неизбежно улучшает качество жизни этих молодых пациентов и членов их семей [32, 237]. Несмотря на небольшие выборки и ограниченное наблюдение, метод левосторонней СДС является многообещающим и «его место в лечении CPVT еще предстоит доказать» в рамках крупномасштабных клинических исследований [87]. В клинических рекомендациях левосторонняя СДС отнесена к IIb классу рекомендаций [210].

Индивидуальный анализ (метод случай-контроль) результативности СДС продемонстрировал снижение сердечных событий на 92% у пациентов с CPVT [87]. Длительное наблюдение показало снижение сердечных событий с 86% до 24% (p <0,001) после процедуры СДС по сравнению с результатами до начала медикаментозной терапии и среднегодовой частоты событий на одного пациента – с 3,4 до 0,5 (p <0,001). Показано, что эффективность СДС не зависит от изменений медикаментозной терапии до и после процедуры СДС [9, 266].

Концепция дозированного эффекта вмешательства подтверждена и для процедуры левосторонней СДС. Так, у пациентов с CPVT при полной левосторонней СДС по сравнению с пациентами, которые подверглись частичной денервации (с сохранением нижней половины левого звездчатого ганглия), отдаленные рецидивы желудочковых аритмий были значительно реже: 17% против 71% (p <0,01) [237]. При оценке эффективности СДС среди пациентов с сердечными событиями, несмотря на проводимую медикаментозную терапию, получены еще более впечатляющие результаты: рецидивы аритмических событий после СДС произошли у всех пациентов (100%) с неполной денервацией, а у пациентов с полной денервацией лишь в 24% случаев (p <0,01). Поэтому, для достижения максимального терапевтического эффекта должна

проводиться комплексная (полная) левосторонняя СДС.

Недавно были рассмотрены антиаритмические и антифибрилляторные эффекты левосторонней СДС в различных клинических условиях, а также механизмы его действия [174]. Подтверждено, что прерывание локального высвобождения норадреналина на уровне желудочков, которое способствует уменьшению аритмогенной неоднородности реполяризации, и вызывает прямой антифибрилляторный эффект, критически важны [237]. Двусторонняя СДС может рассматриваться только после частичного успеха односторонней СДС, чтобы еще больше снизить выброс норадреналина и улучшить контроль ЧСС [262].

СДС всегда следует рассматривать у пациентов с CPVT, испытывающих частые разряды ИКД [237]. У пациентов с ИКД и электрическими «штормами» выполнение полной СДС вызывало уменьшение разрядов ИКД-терапии на 93%, что аналогично тому, которое сообщалось в отношении пациентов с LQTS после процедуры СДС [237]. Также показано, что после СДС у пациентов с ИКД уменьшился процент пациентов, испытавших мотивированные разряды ИКД, с 76% до 34% ($p < 0,01$) [237]. Средняя частота разрядов ИКД после СДС значительно уменьшилась: с 3,6 до 0,6 разрядов на человека в год.

В случае применения процедуры СДС *de novo* у пациентов с CPVT и сердечными событиями, несмотря на медикаментозную терапию, частота рецидивов сердечных событий за 36 мес. наблюдения составил 9%, что свидетельствует о высокой эффективности данной процедуры у пациентов с очень высоким риском ВСС [262]. Успешная СДС может обеспечить эффективный долгосрочный контроль ритма, особенно в случаях несоблюдения режима лечения, что не является редкостью при хроническом применении β-адреноблокаторов у молодых людей.

Следует отметить, что показанием для левосторонней СДС может быть появление «разрыва» между аритмическими событиями на фоне медикаментозной терапии, т. е. их значительное уменьшение, которое наблюдается примерно у 60% пациентов [32]. СДС в качестве дополнительной защиты также может выполняться у бессимптомных пациентов и, при этом процедура должна быть только полной.

Таким образом, левосторонняя СДС в качестве одноразовой мини-инвазивной процедуры является эффективным антифибрилляторным или антиаритмическим вмешательством как самостоятельно, так в сочетании с медикаментозной терапией или ИКД-терапией у пациентов с CPVT.

Катетерная радиочастотная аблация

Необходимо отметить, что у пациентов с CPVT, имевших ИКД, в случае возникновения электрического «шторма» из-за ФП с частым желудочковым ответом, или высвобождения катехоламинов вследствие разряда ИКД, невозможно добиться предупреждения и/или купирования ФЖ/ВСС [262]. Хотя сообщалось об успешной РЧА ЖЭ, вызывающих ФЖ при CPVT, долгосрочная эффективность РЧА триггерных ЖЭ и предсердных тахиаритмий не была установлена.

Изучение эффективности РЧА у пациентов с CPVT, имевших мутацию *RYR2*, и обмороки в анамнезе, показало невозможность индукции желудочковой эктопии во время стресс-теста с физической нагрузкой или при введении адреналина после успешной РЧА. В долгосрочном периоде показано уменьшение частоты аритмических событий и увеличение времени от начала РЧА до рецидива аритмии.

Показано, что ЖЭ, имеющие морфологию блокады правой ножки пучка Гиса с отклонением электрической оси вправо, были устранены с помощью РЧА области левого синуса Вальсальвы и переднебоковой папиллярной мышцы соответственно. Однако ЖЭ из области переднебоковой папиллярной мышцы с морфологией блокады правой ножки пучка Гиса с отклонением электрической оси влево, удалось индуцировать с помощью ЭФИ, несмотря на выполненную РЧА. Это означает, что электрофизиологические данные важны для понимания механизмов CPVT и выбора терапевтических стратегий.

Необходимо отметить, что пациенты с CPVT, кроме ЖТ, нередко имеют предсердные аритмии (предсердная тахикардия, ФП), которые усугубляют прогноз, в том числе провоцируя немотивированные разряды ИКД. При этом успешное подавление суправентрикулярных тахиаритмий может быть достигнуто за счет процедуры РЧА.

Имплантация электрокардиостимулятора

Учитывая пусковые механизмы ЖТ, т. е. наличие эпизодов брадикардии, вызванной АВ-блокадой II степени или дисфункцией СУ, имплантация ЭКС может рассматриваться в качестве дополнительной терапии. Поэтому одной из превентивных мер профилактики *TdP* у пациентов с CPVT является стратегия, направленная на борьбу с брадикардией. Однако данные, подтверждающие целесообразность имплантации ЭКС, еще недостаточны. Изучение патофизиологического механизма дисфункции СУ показало, что увеличение ЧСС за счет: 1) фармакологического воздействия (введения атропина); 2) предсердной электростимуляции или 3) повторной экспрессии *CASQ2* у

нокаутированных мышей *CASQ2*, снижают бремя аритмии. Показано, что ведение атропина у пациентов с CPVT было эффективным в снижении аритмических событий при физических нагрузках [280].

Сообщалось о семейной CPVT, вызванной мутацией гена *RYR2*, сцепленной с полной АВ-блокадой. Поэтому, рекомендуется проводить более тщательное наблюдение за пациентами с мутацией гена *RYR2*, чтобы исключить «синдром перекрытия» и даже серьезные нарушения сердечной проводимости, которые могут потребовать имплантации ЭКС.

Согласно Консенсусному заявлению экспертов PACES (2021) о показаниях к использованию имплантируемых антиаритмических устройств у детей, имплантация ЭКС показана пациентам с каналопатией, проявляющейся брадикардия- или пауза-зависимой и клинически значимой ЖТ (класс рекомендации I). Имплантация ЭКС может рассматриваться как дополнительная терапия у пациентов с LQTS или другими каналопатиями, у которых более высокая ЧСС может уменьшить бремя аритмии или симптомы, связанные с брадикардией (класс IIb). Изолированная предсердная электростимуляция не показана пациентам (класс рекомендации III, нет пользы) с остановкой предсердий из-за высокой вероятности «отсутствия захвата» импульса, эти рекомендации также относятся к пациентам с CPVT.

Генная терапия

Благодаря достижениям в технологии переноса генов на основе вектора аденоассоциированного вируса (AAV) за последние несколько десятилетий использование генной терапии для лечения CPVT становится технически осуществимым [174]. Учитывая, что несколько мутаций CPVT, особенно те, которые идентифицированы в *CASQ2*, вызывают потерю или снижение экспрессии ассоциированного белка, кажется, что наиболее простым терапевтическим подходом является доставка нормального гена, кодирующего белок [198]. Действительно, AAV9-опосредованный перенос гена CASQ2 дикого типа в мышиной модели *CASQ2*-KO/R33Q восстанавливал нормальную экспрессию CASQ2, улучшал аномальные электрофизиологические свойства клеток и уменьшал риск аритмии *in vivo*.

Хотя стратегии генной терапии кажутся эффективными, однако причина около 30-40% клинических случаев CPVT остается невыясненной [65, 151]. В последние годы были разработаны новые подходы к решению этой проблемы. Было обнаружено, что кальций-связывающие свойства кальмодулина, в частности, кинетика диссоциации Ca^{2+} из кальмудилина, влияют на рефрактерность RyR2-

рецепторов. На основании этого был создан *терапевтический кальмудилин*, который специально нацелен на RyR2 и продлевает его рефрактерность за счет замедления диссоциации Ca^{2+} из кальмодулина. Поэтому, терапевтический кальмодулин может служить средством для лечения различных форм CPVT [241].

В другом исследовании был выбран кальмодулин-II, адренергически активируемая киназа, которая участвует в аритмогенезе и патологическом ремоделировании при многих сердечных заболеваниях, включая CPVT [258]. Фармакологические ингибиторы кальмодулина-II имеют ограниченную эффективность из-за отсутствия специфичности. Поэтому, для решения этой задачи ингибирующий кальмодулин-II пептид доставлялся в кардиомиоциты с помощью вектора AAV9, и было обнаружено, что он эффективен в снижении бремени аритмий *in vivo* в модели RyR2-ассоциированной CPVT. Это является убедительным доказательством эффективности генной терапии CPVT на основе аденоассоциированных вирусов.

Раздел 5. Синдром ранней реполяризации желудочков

Ранняя реполяризация желудочков как ЭКГ-паттерн определяется наличием выраженного зубца J или нечетким переходом конечной части QRS в сегмент ST, находящегося не менее 1 мм выше изолинии в любых двух смежных отведениях ЭКГ, за исключением правых прекардиальных отведений [245, 265]. Следует отметить, что ранняя реполяризация не требует наличия подъема сегмента ST. ЭКГ-паттерн ранней реполяризации чаще выявляется в отведениях V5-6, далее следуют нижние отведения – II, III, aVF [203]. Правые прекардиальные отведения исключаются из диагностического определения, чтобы избежать включения лиц с ЭКГ-паттерном I типа BrS. Однако существует некоторое клиническое и патофизиологическое совпадение между синдромом ранней реполяризацией (Early repolarization syndrome – ERS) и BrS, и оба они являются частью спектра «синдрома J-зубца» [46]. Для ERS важно сочетание ЭКГ-паттерна ранней реполяризации и аритмических событий, особенно с идиопатической ФЖ [142].

При наличии ЭКГ-паттерна ранней реполяризации у пациентов, перенесших остановку сердца, частота рецидивов ФЖ значительно выше, чем у лиц, переживших идиопатическую ФЖ, но без ЭКГ-паттерна [164]. И наоборот, когда ранняя реполяризация случайно отмечается у бессимптомного субъекта, риск сердечных событий очень низок. Особенности, которые могут быть связаны с повышенным риском сердечных событий, включают амплитуду точки J более 2 мм или подъем точки J в нижних отведениях или как в нижних, так и в боковых отведениях ЭКГ [142]. Дополнительные данные ЭКГ, такие как горизонтальная или косо-нисходящая депрессия сегмент ST, также могут быть связаны с внезапной аритмической смертью [152].

Пол, этнический фактор и семейный анамнез

Распространенность в общей популяции составляет 6-13%. Более высокая заболеваемость выявлена среди детей и мужчин, спортсменов и афроамериканцев [46]. Феномен ранней реполяризации наблюдается также при приобретенных состояниях.

Гендерный анализ выявил связь ЭКГ-паттерна ранней реполяризации с ВСС у мужчин [63]. Популяционное когортное исследование лиц европеоидной расы продемонстрировало, что

мужчины с паттерном ранней реполяризации в нижних отведениях ЭКГ имели отношение шансов (ОШ) ВСС 4,3 (p <0,01) по сравнению с женщинами [76]. Показано, что пациенты, перенесшие ФЖ и с паттерном ранней реполяризации, имели эпизоды ВСС в семейном анамнезе несколько чаще, чем пациенты без этого паттерна: 16% против 9% (p >0,05) [245]. Также сообщалось о более высокой распространенности ЭКГ-паттерна ранней реполяризации у членов семьи пробандов с внезапной аритмической смертью по сравнению с подобранными неродственными здоровыми людьми из общей популяции: 23% против 11% (p <0,05).

ЭКГ-паттерн ранней реполяризации у лиц африканского происхождения встречается чаще по сравнению с другими этническими группами. Однако нет четкого атрибутивного риска, связанного с этнической принадлежностью, и лица африканского происхождения не слишком представлены в когортах идиопатической ФЖ [262]. Кроме того, показано, что паттерн ранней реполяризации, регистрированный в нижних отведениях ЭКГ, у лиц неафриканского происхождения был независимо связан со сердечно-сосудистой смертностью, наоборот, у лиц африканского происхождения различие не выявлено [265].

Ионные и клеточные механизмы ERS

Зубец J регистрируется как следствие трансмурального градиента напряжения, отраженного на эпикардиальном ПД в виде усиленной выемки, обусловленной трансмуральным распределением транзиторного выходящего тока (I_{to}) [20, 52].

Клеточные механизмы, лежащие в основе синдромов J-волны, – BrS и ERS, принципиально аналогичны лишь с разницей зоны поражения эпикарда – передняя стенка выходного тракта ПЖ и заднебоковая область ЛЖ соответственно [46, 48]. Были выдвинуты две основные гипотезы, объясняющие природу синдромов J-волны: 1) «гипотеза реполяризации» предполагает, что внешний сдвиг в балансе ионных токов в эпикарде выходного тракта ПЖ в случае BrS и в эпикарде заднебоковой области ЛЖ при ERS приводит к аномалиям реполяризации и развитию механизма *re-entry* в 2-й фазе ПД, который генерирует ЖЭ с коротким периодом сцепления, способные вызывать ЖТ/ФЖ; 2) «гипотеза деполяризации» предполагает, что медленная проводимость в выходном тракте ПЖ и заднебоковой области ЛЖ соответственно при BrS и ERS играет главную роль в развитии электрокардиографических и аритмических проявлений этих синдромов. Эти теории не исключают друг друга и, действительно могут быть

синергическими, и с точки зрения подходящей терапии важна правильная оценка клеточной патофизиологии [19, 113].

Изучение ионных и клеточных механизмов ERS выявило доказательства в поддержку гипотезы о том, что, подобно механизму при BrS, усиление трансмуральных градиентов напряжения, в данном случае через стенку ЛЖ, лежит в основе аномалий реполяризации, ответственных за ERS, вызывая подъем точки J, выраженные зубцы J или размытость конечной части QRS (рис. 29) [48, 58].

Рис. 29. Ионные механизмы при синдромах J-волны. Схема изображает рабочую гипотезу о том, что внешний сдвиг в реполяризационном токе из-за уменьшения входящего тока натриевых или кальциевых каналов или увеличения выходящих токов I_{to}, $I_{K-АТФ}$, I_{Kr} или I_{K-ACh} может вызвать усиление зубца J при синдромах ERS, BrS и идиопатической ФЖ (IVF). Конкретный фенотип зависит от того, какая часть сердца в основном поражена и какие ионные каналы задействованы. RVOT – выходной тракт правого желудочка.

Дефект реполяризации усиливается холинергическими агонистами и снижается Хинидином, Изопротеренолом, Цилостазолом и Милриноном, что объясняет способность этих агентов устранять аномалии реполяризации [111]. Также выявлены более высокие уровни тока I_{to} в нижней стенке ЛЖ, что объясняет большую уязвимость нижней стенки ЛЖ к ЖТ/ФЖ [19, 63]. Таким образом, механизмы аритмогенеза при ERS принципиально аналогичны с теми, которые описаны при BrS.

Появление метода электрокардиографической визуализации способствовал клиническому внедрению экспериментальных данных. С помощью ЭКГ-картирования выявлялись аномально короткие интервалы «активации-восстановления» в нижних и боковых областях ЛЖ, а также выраженная локальная эпикардиальная дисперсия реполяризации, что вызывает региональную ускоренную реполяризацию [48]. С помощью ЭКГ-картирования было продемонстрировано, что у пациента ERS триггеры ФЖ локализованы в нижнебоковой стенке ЛЖ.

Электрофизиологические основы ERS

Долгое время ЭКГ-паттерн ранней реполяризации считался доброкачественным, но в последующем была установлена сильная ассоциация этого явления со злокачественными аритмиями сердца – ЖТ/ФЖ, что дало основание для обозначения как ERS [20, 46]. Также показано, что пациенты с признаками ранней реполяризации, особенно проявляющейся в нижних или нижнебоковых отведениях ЭКГ, сопряжена с более высоким риском ЖТ/ФЖ [113]. Сочетание подъема точки J в правых прекардиальных отведениях (V1-3) и в нижних (II, III и aVF) или нижнебоковых отведениях ЭКГ было связано с более тяжелым фенотипом, часто связанным с развитием электрических «штормов» [147]. Электрофизиологическая основа этого различия пока неизвестна.

Акцентуация (усиление) зубца J

В физиологических условиях наличие выемки на эпикардиальном ПД, создает трансмуральный градиент напряжения, который может вызвать зубец J на ЭКГ [46, 113]. Было показано, что усиление трансмурального градиента через стенку ПЖ приводит к дефектам реполяризации, которые лежат в основе аритмических и ЭКГ-проявлений BrS [52]. Также получены доказательства в поддержку гипотезы о том, что подобное усиление трансмуральных градиентов на стенке ЛЖ лежит в основе аномалий реполяризации, ответственных за ERS, вызывая подъем точки J, выраженные зубцы J или «размытие» терминальной части QRS.

Индукция механизма re-entry во 2-й фазе ПД

В экспериментальной модели ERS было показано, что при усилении тока I_{to} происходит не только увеличение выемки, но и потеря купола ПД на некоторых эпикардиальных участках, что обуславливает

эпикардиальную дисперсию реполяризации [164]. Распространение ПД от участков, где купол ПД сохранялся, на участки, где он был потерян, вызывает локальное повторное возбуждение (*re-entry)* во 2-й фазе эпикардиального ПД в нижнебоковой области ЛЖ. Потеря купола ПД в эпикарде также создает трансмуральную дисперсию реполяризации, приводящую к возникновению «уязвимого окна» через стенку ЛЖ, которое в случае его захвата желудочковой экстрасистолой с очень коротким периодом сцепления, генерируемой в эпикарде, вызывает ЖТ/ФЖ. Также установлено, что фармакологическая блокада натриевых каналов усиливает фенотип ERS, приводя к индукции ЖТ/ФЖ [19, 245].

Холинергическое воздействие усиливает дефект реполяризации

Было показано, что парасимпатическая нервная система модулирует изменения зубца J и сегмента ST у пациентов с ERS. Роль повышенной активности блуждающего нерва в развитии ЭКГ-паттерна ранней реполяризации описана давно. Считается, что влияние блуждающего нерва играет важную роль в развитии угрожающих жизни аритмий при ERS. Так, в эксперименте введение ацетилхолина, чтобы имитировать повышенный тонус блуждающего нерва, вызвало увеличение глубины и площади выемки эпикардиального ПД, потеря его купола, и в результате отмечено усиление подъема сегмента ST, появление *re-entry* во 2-й фазе ПД и полиморфной ЖТ/ФЖ [245].

Показано, что иннервация блуждающего нерва в желудочках довольно обширна, и за счет активной секреции ацетилхолина усиливается влияние блуждающего нерва на кардиомиоциты. Сообщалось, что эфферентная стимуляция блуждающего нерва вызывает прямое ингибирование тока I_{CaL}, в том числе в условиях повышенной симпатической активности как проявление «усиленного антагонизма» со стороны блуждающего нерва. Адренергическая стимуляция повышает уровень экспрессии холинергических компонентов. Таким образом, холинергические влияния на электрическую активность желудочков оказываются устойчивыми.

Недавние клинические наблюдения показали, что парасимпатический тонус вносит вклад в электрокардиографические и аритмические проявления ERS. Сон обычно ассоциирован со спонтанной ФЖ у пациентов с ERS. Действительно, спектральный анализ ЧСС выявило внезапное повышение активности блуждающего нерва непосредственно перед развитием ФЖ у пациентов с диагнозом идиопатической ФЖ.

Фармакологическое моделирование в эксперименте ЭКГ-паттерна ERS выявило, что увеличение амплитуды I_{to} повышает чувствительность эпикарда желудочков к возникновению ранней реполяризации и риск ВСС [51]. При этом введение пинацидила, агониста I_{to} для увеличения $I_{K,АТФ}$ и I_{to}, или верапамила/ацетилхолина для снижения I_{CaL} или пилсикаинида для уменьшения I_{Na}, приводит к появлению субстрата ранней реполяризации, способного вызывать *re-entry* во 2-й фазе ПД и полиморфную ЖТ / ФЖ. Таким образом, ЭКГ-паттерн ранней реполяризации вызывается преимущественно усилением тока I_{to} в эпикарде левого желудочка (рис. 30).

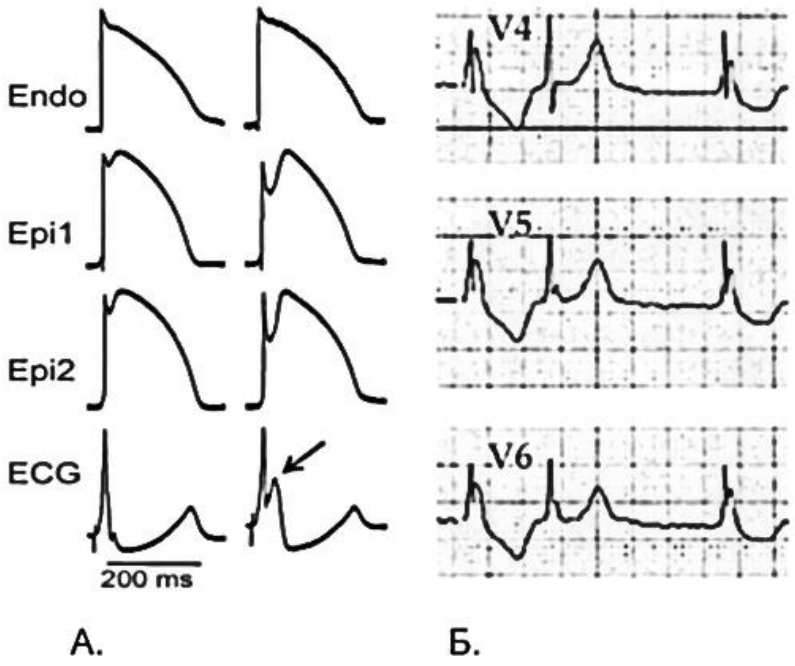


Рис. 30. Увеличение тока I_{to} способствует ранней реполяризации и образованию волны J. **А** – в эксперименте; **Б** – уменьшение амплитуды зубца J после короткого интервала RR у пациента с ФП.

Более высокие уровни I_{to} объясняют большую чувствительность нижней стенки ЛЖ к развитию ЖТ/ФЖ. Многочисленные исследования сообщили о более высоком риске развития аритмий и ВСС у пациентов с паттерном ранней реполяризации в нижних или нижнебоковых отведениях ЭКГ [46, 113]. Показано, что эпикард нижней стенки ЛЖ обладает более высоким уровнем I_{to}, чем клетки в боковой области ЛЖ, и это предрасполагает нижнюю стенку ЛЖ к развитию механизма *re-entry* и ЖТ/ФЖ, особенно под влиянием провокационных агентов в экспериментальных моделях ERS [61]. Также установлена высокая плотность I_{to} и экспрессия генов, кодирующих I_{to}, в области задненижней стенки по сравнению с передней стенкой ЛЖ.

Ранее сообщалось о 10-кратном увеличении концентрации норадреналина в тканях задней стенки по сравнению с передней стенкой ЛЖ. В связи с этим можно предположить, что снижение симпатической активности в передней стенке ЛЖ способствует большей уязвимости нижней стенки к аритмогенезу. Это также согласуется с известными фактами о провоцирующем эффекте β-адренергической активности при ERS [46]. Так, сообщалось о сохранении зубцов J в ответ на β-адренергическую стимуляцию изопротеренолом у пациентов, имевших зубцы J в передних и нижних отведениях ЭКГ, но не в отведениях боковой стенки. Этот гетерогенный ответ на изопротеренол может указывать на разные вегетативные, клеточные и ионные механизмы в передних, боковых и нижних областях миокарда левого желудочка.

Генетика ERS

ERS – это клинический диагноз, и роль генетического тестирования не установлена [245]. Семейная природа паттерна ранней реполяризации была продемонстрирована в ряде исследований [63]. Паттерн ранней реполяризации и ERS были связаны с мутациями в 7 генах (табл. 20). Исследования генов-кандидатов выявили редкие варианты, связанные с ERS. К ним относятся: *KCNJ8, ABCC9, SCN5A, CACNA1C, CACNB2b, CACNA2D1* и *SCN10A* [73].

Таблица 20.

Генетические дефекты, ассоциированные с ERS

Типы ERS	Локус хромосомы	Ген	Протеин	Ионный канал	% пробанд
ERS1	12p11.23	*KCNJ8*	Kir6.1	$\uparrow I_{K\text{-}ATP}$	–
ERS2	12p13.3	*CACNA1C*	Cav1.2	$\downarrow I_{Ca}$	4,1%
ERS3	10p12.33	*CACNB2b*	Cavβ32b	$\downarrow I_{Ca}$	8,3%
ERS4	7q21.11	*CACNA2D1*	Cavα2δ1	$\downarrow I_{Ca}$	4,1%
ERS5	12p12.1	*ABCC9*	SUR2A	$\uparrow I_{K\text{-}ATP}$	Редко
ERS6	3p21	*SCN5A*	Nav1.5	$\downarrow I_{Na}$	Редко
ERS7	3p22.2	*SCN10A*	Nav1.8	$\downarrow I_{Na}$	–

Недавние исследования показали, что мутации в генах *KCNJ8* и *ABCC9*, ответственных за пóрообразующую субъединицу АТФ-чувствительного калиевого канала с усилением функции, связано с ERS [46]. Мутации, связанные с потерей функции в субъединицах α1, β2 и

α2δ сердечных кальциевых каналов L-типа (*CACNA1C, CACNB2b* и *CACNA2D1*), также были идентифицированы как причинный фактор у пациентов с ERS [73]. Watanabe H, et al. [273] описали мутации потери функции в гене *SCN5A* у пациентов с идиопатической ФЖ, связанной с паттерном ранней реполяризации. Введение блокатора натриевых каналов привело к усилению ранней реполяризации и развитию ЖТ/ФЖ. Недавно был обнаружен редкий вариант в гене *KCND2*, кодирующем канал K_V4.2, у пациента с зубцом J в правых прекардиальных отведениях [73]. Также сообщалось об ассоциации гена *SCN10A* с ERS. Однако все эти варианты были выявлены у единичных пациентов с ERS.

Важно признать, что небольшая часть идентифицированных генетических вариантов в многочисленных генах, связанных с BrS и ERS, была изучена путем исследований функциональной экспрессии для установления причинной связи или для установления правдоподобного вклада в патогенез [46]. Лишь немногие из них были изучены на генно-инженерных моделях животных, и очень немногие из них были изучены на нативных сердечных клетках или в сердечных миоцитах, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, выделенных от пациентов с ERS и BrS. Вычислительные методы (*in silico*), разработанные для прогнозирования функциональных последствий мутаций, полезны, но эти методы не были тщательно протестированы.

Необходимо отметить, что отсутствие функциональной или биологической валидации эффектов мутации остается наиболее серьезным ограничением интерпретации генетических тестов [278]. Это ограничение еще более актуально в случаях, когда ген восприимчивости идентифицируется на основе одного пробанда и при отсутствии данных о семейной сегрегации. Поэтому, призывают к осторожности при интерпретации генетических результатов, а также к необходимости установления корреляции генотип-фенотип и данных функциональной экспрессии, прежде чем обозначать редкие варианты в качестве причины заболевания [278].

Диагностика ЭКГ-типов ERS

Выделяют 2 различные формы наследственных синдромов зубца J: синдром ранней реполяризации и BrS. Оба связаны с уязвимостью к полиморфной ЖТ и ФЖ, приводящей к ВСС у молодых людей без явных структурных заболеваний сердца [30, 46]. Синдром зубца J также, хотя и гораздо реже, связан с синдромом внезапной младенческой смерти [164]. BrS – это правожелудочковый вариант синдрома зубца J. При этом наиболее пораженной областью является передняя стенка выходного

тракта ПЖ и на правых прекардиальных отведениях ЭКГ регистрируется высокая точка J и подъем сегмента ST [23, 67].

Важными диагностическими ЭКГ-признаками ERS считаются [20]: 1) высота точки J; 2) амплитуда зубца J; 3) положения сегмента ST; 4) количество отведений ЭКГ с указанными изменениями. До сих пор не разработан метод диагностики ERS на основе математического расчета.

Зубец J чаще проявляется в виде подъема точки J, при этом часть зубца J находится внутри комплекса QRS (рис. 31). При значительном подъеме точки J может проявляться как подъем сегмента ST как в случае BrS [152]. Для обозначения ранней реполяризации рекомендуется определить пик конечной зазубрины QRS или начало слияния QRS с сегментом ST, и при этом точка J должна превышать 1 мм в двух и более смежных нижних и/или боковых отведениях ЭКГ [46].

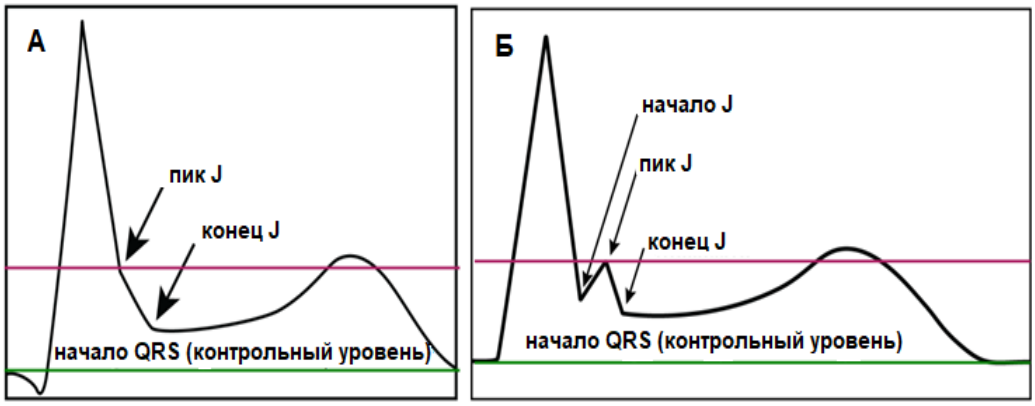


Рис. 31. ЭКГ-паттерны ранней реполяризации.
А – сглаженность (или размытость) конца QRS; Б – зубец J (зазубрина).

Antzelevitch C, et al. [46] описали 3 типа ЭКГ-паттерна ERS:

Тип 1. ЭКГ-паттерн ранней реполяризации регистрируется преимущественно в боковых прекардиальных отведениях (V5-6). Этот тип очень распространен среди здоровых мужчин и спортсменов и редко встречается у выживших после ФЖ.

Тип 2. ЭКГ-паттерн ранней реполяризации выявляется преимущественно в нижних или нижнебоковых отведениях. Многочисленные случаи идиопатической ФЖ имеют этот ЭКГ-паттерн, который также распространено у здоровых молодых мужчин.

Тип 3. ЭКГ-паттерн ранней реполяризации глобально распространен в нижних, боковых и правых прекардиальных отведениях. Это связано с наивысшим уровнем риска злокачественной аритмии и часто связано с «электрическими штормами».

Как отмечают, выраженные зубцы J могут быть физиологическими (доброкачественными) или патологическими (табл. 21). Несмотря на различную локализацию аритмогенного субстрата в сердце, BrS и ERS

демонстрируют несколько клинических сходств, связанных с совпадением механизмов патофизиологии [46, 152]. Показано, что зубцы J, зарегистрированные с использованием однополярных эпикардиальных электродов, введенных в левую боковую коронарную вену у пациентов с ERS, действительно были увеличены, хотя зубцы J, зарегистрированные в боковых прекардиальных отведениях ЭКГ, были уменьшены, главным образом из-за поглощения зубца J расширенным QRS [48].

Таблица 21.

Электрокардиографические различия между физиологическими и патологическими зубцами J.

Характеристика	**Физиологическая зубца J**	**Патологическая зубца J**
Подъем точки J	< 0,1 мВ	> 0,2 мВ
Высота зубца J	1-2 мм	> 2 мм
Наклон зубца J	Восходящий (подъем)	Горизонтальная или косо-нисходящая депрессия
Отведения ЭКГ	Только V4-6 или II, III, aVF	V4-6, II, III, aVF

Интересно, что в эксперименте пилсикаинид (блокатор натриевых каналов), демонстрируя увеличение зубцов J и подъем сегмента ST в правых прекардиальных отведениях при одновременном уменьшении ЭКГ-паттерна ранней реполяризации в боковых отведениях у одного и того же пациента, фактически подтвердил аналогичный механизм ERS и BrS [152, 273] В пользу тезиса о том, что эти ЭКГ-паттерны тесно связаны, приводятся сообщения о случаях сочетания ERS и BrS [194].

Следует отметить, что синдромы ERS и BrS имеют ряд общих клинических признаков (табл. 22): мужчины доминируют в обоих синдромах: при BrS процент вовлеченных мужчин колеблется от 71 до 80% у европеоидов, но достигает 94-96% в Японии [273]. При ERS у мужчин ФЖ развивается в 60% случаев [116], но в гораздо более высоком проценте в японской популяции.

Пациенты с BrS и ERS могут быть полностью бессимптомными до появления обморока и внезапной остановки сердца. Риск развития ЖТ/ФЖ в значительной степени зависит от типа ЭКГ-паттерна ранней реполяризации [46]. При обоих синдромах самая высокая частота ФЖ или ВСС приходится на 3-е десятилетие жизни, когда уровень тестостерона достигает пика у мужчин. Другой важной клинической

особенностью этих синдромов является усиление зубца J и связанного с ним подъема сегмента ST во время брадикардии или после паузы сердечного ритма. Это может объяснить, почему ФЖ при обоих синдромах часто возникает во время сна или при низкой физической активности [273]. Все это означает, что несмотря на некоторые характерные различия на ЭКГ, синдромы ERS и BrS, как полагают, представляют непрерывный спектр фенотипической экспрессии, называемый синдромами J-зубца [20].

Таблица 22.

Общие черты синдромов Бругада и ранней реполяризации и возможные механизмы развития

Характеристики	**BrS**	**ERS**	**Ионные токи**
Область с наивысшим риском аритмии	Выходной тракт ПЖ	Нижняя стенка ЛЖ	Более высокие уровни I_{to}
Преобладание мужского пола	Да (> 75%)	Да (> 80%)	Модуляция тестостероном тока I_{to}
Средний возраст в момент 1-го события	~ 35-40	~ 36-42	–
Динамичность ЭКГ	Высокая	Высокая	автономная модуляция ионных токов в ранней фазе эпикардиального ПД
Триггер ЖТ/ФЖ	Ранняя ЖЭ	Ранняя ЖЭ	*Re-entry* во 2-й фазе эпикардиального ПД
Улучшение в ответ на Хинидин	да	да	Подавление I_{to} и возможный ваголитический эффект
Улучшение в ответ на Изопротеренол	да	да	Повышенный I_{CaL} и учащение пульса
Улучшение в ответ на Цилостазол	да	да	Увеличение I_{CaL}, снижение I_{to} и учащение пульса
Улучшение в ответ на кардиостимуляцию	да	да	Снижение вариабельности I_{to} из-за медленного восстановления после инактивации
Вагус-опосредованное усиление ЭКГ-паттерна	да	да	Прямое ингибирование I_{CaL} и косвенное увеличение I_{to} из-за брадикардии

Использовано из Antzelevitch C, et al. [46].

Нередко возникает потребность в дифференциальной диагностике синдромов, опосредованных зубцом J, и болезни прогрессирующего поражения проводящей системы желудочков (табл. 23).

Таблица 23.

Дифференциальная диагностика синдромов зубца J и зазубрины, опосредованной дефектом внутрижелудочковой проводимости

Параметры	Зубец J	Зазубрина конечной части QRS при внутрижелудочковой блокаде
Преобладание мужчин	да	нет
Средний возраст при манифестации болезни	Молодые люди	Пожилые люди
Часто выявляемая морфология	куполообразный гладкий вид	Относительно острый вид
Реакция на изменение частоты ритма	Зависимое от брадикардии и паузы увеличение зубца J в сочетании с инверсией зубца T	Тахикардия-зависимое и экстрасистола-вызванное увеличение зазубрины конца QRS
Структурные заболевания сердца	Редко	В анамнезе инфаркт миокарда и/или КМП

Кроме ERS, ЭКГ-паттерн ранней реполяризации был связан с повышенным риском ЖТ/ФЖ у пациентов с острым инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью, хронической коронарной болезнью, гипотермией и т.д. [111].

Диагностические критерии ERS

ЭКГ-паттерн ранней реполяризации, состоящий из отчетливого подъема зубца J или точки J, зазубрины или размытости терминальной части QRS и подъема сегмента ST, обычно встречается у здоровых молодых мужчин и традиционно считался доброкачественным феноменом [164]. Это мнение было оспорено Antzelevitch C, et al. [46] в начале 2000-х годов на основании экспериментальных данных, показавших, что паттерн ранней реполяризации предрасполагает к развитию полиморфной ЖТ и ФЖ. Показано, что наличие выраженных

зубцов J идентифицируется как маркер субстрата, способного вызвать опасные желудочковые аритмии.

Диагноз ERS ставится на основании ЭКГ-паттерна ранней реполяризации, наличии истории идиопатической ФЖ или полиморфной ЖТ [210]. При этом другие приобретенные состояния, вызывающие повышение точки J, должны быть исключены [63].

Рекомендации экспертов по диагностике ERS [210]:

1) ERS диагностируется при наличии подъема точки J более чем на 1 мм в более 2 смежных нижних и/или боковых отведениях стандартной ЭКГ у пациента, реанимированного после необъяснимой ФЖ/полиморфной ЖТ;
2) ERS может быть диагностирован у жертвы ВСС с отрицательным результатом вскрытия и анализа медицинской карты с предыдущей ЭКГ, демонстрирующей подъем точки J более чем на 1 мм в более 2 смежных нижних и/или боковых отведениях стандартной ЭКГ;
3) ERS может быть диагностирован при наличии подъема точки J на 1 мм в 2 смежных нижних и/или боковых отведениях обычной ЭКГ.

Как известно, ERS является редкой, но все чаще распознаваемой причиной злокачественных желудочковых аритмий. Voskoboinik A, et al. [265] провели ретроспективный анализ медицинских карт 10 пациентов с диагнозом ERS. Из исследования исключали случаи BrS, включая лекарственно-индуцированный ЭКГ-паттерн, и вторичные причины BrS. Были диагностированы следующие аритмии или их сочетания: ФЖ, полиморфная ЖТ, мономорфная ЖТ, ФП и АВ-блокада. ЭКГ-паттерны ранней реполяризации были непостоянными у 7 пациентов, аритмии возникали в покое у 8 пациентов и при нагрузке – у двух. Лишь у одного пациента выявлен семейный анамнез ВСС и у 4 пациентов имелись генетические мутации неопределенной значимости. У всех 5 пациентов хинидин в дозе более 1 г/сутки эффективно подавлял аритмии.

При ЭКГ-диагностике ERS необходимо учитывать расщепление комплекса QRS, вызванное внутрижелудочковой блокадой. Хотя такая зазубрина часто возникает в восходящей части QRS или в середине фазы спада, она может возникать и в терминальной части QRS, маскируясь под зубец J [63]. Для дифференциальной диагностики рекомендуют оценить реакцию зазубрины QRS и зубца J на возникшую экстрасистолу или увеличение ЧСС [46]. Замедленная проводимость сердца неизменно ухудшается при частом ритме сердца или в экстрасистолических сокращениях, что приводит к усилению расщепления QRS, тогда как дефекты реполяризации обычно смягчаются, что приводит к уменьшению зубца J (рис. 32). Наоборот, на фоне брадикардии или при наличии сердечных пауз зубцы J увеличиваются.

Рис. 32. Частотно- и пауза-зависимость зубца J при ERS.

А. ЭКГ пациента, перенесшего ФЖ, демонстрирует более выраженные зубцы J после экстрасистолической паузы (толстые стрелки) по сравнению с зубцами J (тонкие стрелки) при более коротких интервалах R-R. **Б.** Изменения зубца J у пациента с трепетанием предсердий при замедленной внутрижелудочковой проводимости. Расщепление конечной части QRS уменьшается при увеличении интервала R-R (тонкие стрелки) и усиливается при более коротком интервале R-R (толстые стрелки). При этом усиленный зубец J сопровождается инверсией зубца T (V5). Использовано из Badri M, et al. [49].

Зубцы J часто наблюдаются у молодых мужчин без явных структурных изменений сердца, тогда как внутрижелудочковая блокада часто выявляется у пожилых людей или у пациентов с инфарктом миокарда или кардиомиопатией [265]. Показано, что выраженное расщепление QRS за счет тахикардии может напоминать зубцы J, особенно с высотой более 50% от зубца R, и их следует охарактеризовать как зубцы R′, обусловленные замедлением внутрижелудочковой проводимости. Прогностическая ценность фрагментированного QRS была продемонстрирована при BrS [48], хотя фрагментация QRS не связана с повышенным риском при отсутствии кардиальной патологии.

Стратификация риска сердечных событий

ЭКГ-паттерн ранней реполяризации долгое время считалось нормальным, физиологическим явлением. Случайное обнаружение зубца J при обычном скрининге не следует интерпретировать как маркер высокого риска ВСС, поскольку вероятность этого смертельного заболевания составляет приблизительно 1:10 000 [164]. Однако у лиц с

ЭКГ-паттерном ранней реполяризации относительный риск ВСС на 30% выше по сравнению с лицами без этого феномена. Выявлено, что присутствие зубца J на ЭКГ увеличивает вероятность ФЖ с 3,4 до 11 на 100 000 населения [164]. Однако следует уделять особое внимание субъектам с высоким риском, имеющих паттерн ранней реполяризации. Как показано, среди стратификаторов – факторов высокого риска некоторые являются высокоинформативными в предсказывании прогноза (табл. 24): 1) история сердечных событий или обмороков, вероятно из-за ЖТ/ФЖ; 2) пауза-зависимое увеличение зубца J, особенно когда оно сопровождается инверсией зубца Т; 3) наличие выраженных зубцов J на ЭКГ в 12-ти отведениях, включая подъем сегмента ST в правых прекардиальных отведениях (I тип ERS). Фрагментация комплекса QRS, хотя и позволяет прогнозировать сердечные события при синдромах зубца J, неспецифична, и связана с высоким риском ВСС и при других синдромах сердечной аритмии [46].

Таблица 24.

Риск-стратификаторы при синдромах J-зубца

Общепринятые факторы риска:

1. Сочетание ЭКГ-паттернов ранней реполяризации или BrS с эпизодами ВСС, синкопе неясного генеза или семейным анамнезом ВСС неясного генеза;
2. Сердечные события в анамнезе, вероятно, связанные с ЖТ/ФЖ;
3. Синдром ночного обструктивного (агонального) апноэ;
4. Спонтанный ЭКГ-паттерн I типа BrS;
5. Подъем точки J или сегмента ST на 2 мм или выше в правых прекардиальных отведениях ЭКГ в случаях BrS или в нижних или нижнебоковых отведениях стандартной ЭКГ в случаях ERS;
6. Горизонтальная или косо-нисходящая депрессия сегмента ST, следующая после зубца J в случаях ERS;
7. Регистрация отчетливых и выраженных зубцов J;
8. Сочетание паттернов BrS или ранней реполяризации с укороченными интервалами QT;
9. Наличие ЖЭ с коротким периодом сцепления;
10. Преходящее увеличение амплитуды или колебания высоты зубца J предвещает о высоком риске ФЖ у пациентов с ERS;
11. Пауза-зависимое увеличение зубца J и инверсия зубца Т;
12. Сочетание паттерна ранней реполяризации с горизонтальной или косо-нисходящей депрессией сегмента ST;
13. ППЖ, регистрируемые при сигнал-усредненной ЭКГ;
14. Альтернация (вариабельность) амплитуды зубцов Т;

15. Короткий желудочковый рефрактерный период (<299 мс) при BrS;
16. Фрагментация комплекса QRS;
17. Уширение комплекса QRS при BrS.

Предложенные новые факторы риска:

1. Увеличение интервала Tpeak -Tend как маркера дисперсии реполяризации (интервала QT);
2. Уменьшение наклона (крутизны) QT/RR;
3. Увеличение периода восстановления подъема сегмента ST после нагрузки (вагус-опосредованная реакция);
4. Высокие суточные колебания маркеров сигнал-усредненной ЭКГ.

При ERS положение сегмента ST связано с повышенным риском аритмии [19, 46, 164]. Показано, что горизонтальная или косо-нисходящая депрессия сегмента ST предсказывают более высокий риск аритмических событий и ВСС. Напротив, паттерн ранней реполяризации с быстрой косо-восходящей депрессией сегмента ST, обычно наблюдаемой у здоровых спортсменов, была связана с относительно доброкачественным прогнозом.

Лечение ERS

При определении подходов к клинической оценке и выбору тактики лечения ERS акцент делается на выявлении клинических предикторов риска, а не только на характеристиках ЭКГ [63, 164]. Имплантацию ИКД следует рекомендовать любому человеку, имевшему в анамнезе успешную реанимацию по поводу внезапной остановки сердца [210]. Следует рассмотреть возможность использования ИКД у пациентов с ERS и, не имеющих нейрокардиогенного обморока в анамнезе или сильного семейного анамнеза ВСС [32, 210].

Имплантация кардиовертера-дефибриллятора

ИКД является основным методом лечения пациентов с ERS, имевших в анамнезе прерванную ВСС или документированную ЖТ/ФЖ с обмороком или без него [210].

Рекомендации по использованию ИКД у этих пациентов основаны на мнении экспертов, и следовательно, уровень доказанности не определен.

Класс I: имплантация ИКД рекомендуется пациентам с диагнозом ERS, перенесшим внезапную остановку сердца.

Класс IIa: хинидин в дополнение к ИКД может быть полезен для вторичной профилактики ФЖ у пациентов с диагнозом ERS.

Класс IIb: имплантация ИКД также может быть рассмотрена у членов семьи пациентов с ERS, у которых в анамнезе были обмороки на фоне подъема сегмента ST более 1 мм в двух или более нижних или боковых отведениях ЭКГ.

Имплантация ИКД может рассматриваться у бессимптомных лиц, которые имеют ЭКГ-паттерн высокого риска ранней реполяризации (высокая амплитуда зубца J, горизонтальная/косо-нисходящая депрессия сегмента ST), при наличии семейного анамнеза необъяснимой ВСС у несовершеннолетнего с патогенной мутацией или без нее.

III класс: имплантация ИКД не рекомендуется бессимптомным пациентам с изолированным ЭКГ-паттерном ранней реполяризации, т. е. при отсутствии признаков высокого риска на ЭКГ.

Медикаментозная терапия

Неудивительно, что подход к терапии ERS аналогичен подходу при BrS, поскольку механизмы, лежащие в основе этих двух синдромов, схожи. Было показано, что хинидин, ингибиторы фосфодиэстеразы III и изопротеренол способны подавлять или предотвращать аритмии, связанные с ERS [232]. Хинидин и изопротеренол, каждый в отдельности вызывали обратимость аномалии реполяризации путем восстановления купола эпикардиального ПД, и тем самым, способствовали уменьшению подъема сегмента ST и подавлению ЖТ/ФЖ [232, 245].

Было показано, что инфузия изопротеренола эффективна в подавлении «электрических штормов» у пациентов с ERS (класс IIa). В экспериментальных моделях ERS изопротеренол увеличивал I_{CaL}, и тем самым, устранял аномалии реполяризации [58]. Поэтому, изопротеренол можно использовать в неотложной помощи при желудочковых аритмиях [46]. Другие широко используемые препараты – амиодарон, мексилетин, верапамил, β-адреноблокаторы и антиаритмические препараты класса IC играют незначительную роль в лечении аритмий при ERS.

Сообщается, что ингибитор фосфодиэстеразы III, Цилостазол уменьшает электрокардиографические и аритмические проявления ERS [111]. Он вызывает увеличение синтеза цАМФ, и тем самым, активирует I_{CaL}. Считается, что увеличение I_{CaL} способствует предотвращению аритмии путем устранения дефектов реполяризации и восстановления электрической однородности миокарда желудочка, что обусловлено восстановлением купола эпикардиального ПД как при BrS, так и при ERS [111]. Предполагается, что Цилостазол также блокирует I_{to}.

Ожидается, что увеличение I_{CaL} вместе с ингибированием I_{to} приведет к внутреннему сдвигу в балансе токов, действующих на ранних фазах эпикардиального ПД, и следовательно, к подавлению J-волны.

Katsuumi G, et al., [147] проводили сравнение эффективности антиаритмических препаратов (дизопирамида, лидокаина, прокаинамида, мексилетина, флекаинида, пропафенона, нифекаланта, амиодарона и соталола) у пациентов с ERS, осложненным электрическим «штормом». В течение 10 лет наблюдения не выявлен положительный эффект в предотвращении рецидивов ЖТ/ФЖ. Наоборот, бепридил был эффективен у пациентов с тяжелой формой ERS.

Бепридил представляет собой многоканальный блокатор, который ингибирует натриевые, кальциевые и множественные калиевые каналы. Бепридил предотвращал ФЖ, возможно, за счет блокады I_{to}, хотя препарат не нормализовал ЭКГ-паттерн ранней реполяризации [273]. Бепридил также вызывал удлинение относительно короткого интервала QTc, который может быть связан с аритмогенным субстратом у пациентов с ERS [38]. Однако нифекалант, соталол и амиодарон, которые блокируют ток I_{Kr} и удлиняют интервал QT, не были эффективны [164].

Как показано, ERS и BrS одинаково реагируют на антиаритмические препараты, особенно с блокирующим действием на I_{to}, включая хинидин, бепридил и дизопирамид, которые эффективны при обоих этих заболеваниях [273]. Также известно, что электростимуляция блуждающего нерва при ERS и BrS может вызвать проаритмический эффект. Поэтому, дизопирамид может предотвращать ФЖ за счет блокады мускариновых рецепторов в дополнение к блокаде I_{to} [46].

Как известно, при синдромах ERS и BrS в 20% случаев выявляется ФП. Однако большинство блокаторов натриевых каналов, которые широко используются при ФП, при этом являются проаритмическими [203, 273]. Тем не менее, антиаритмические препараты с эффектом I_{to}-блокады можно использовать при ФП у пациентов с ERS. Бепридил является безопасным и эффективным в профилактике ФП.

Катетерная радиочастотная аблация

Хотя у пациентов с ERS регистрируются низковольтная фрагментированная электрическая активность и высокочастотные ППЖ с эпикарда ЛЖ, клинические данные относительно эффективности РЧА у пациентов с ERS отсутствуют [58, 142]. Сообщения об аблации субстрата ФЖ в ЛЖ у пациентов с ERS единичны. Описаны отдельные наблюдения об использовании РЧА, однако пациенты представляют

неоднозначную категорию с ERS. Нередко это – пациенты со сочетанием ERS и схожих ЭКГ-паттернов при идиопатической ФЖ или BrS [215]. Поэтому в этих случаях субстраты ФЖ и/или триггеры ФЖ нередко выявлялись в ПЖ и, сообщалась об эффективности РЧА в ПЖ.

Недавно Bisson J, et al. [58] сообщили о 21-летнем пациенте в возрасте 19 лет с историей успешной реанимации по поводу ФЖ, у которого выявлен ЭКГ-паттерн ранней реполяризации нижнебоковой локализации. Фармакологическая провокация не вызывала BrS или каких-либо аритмий. Для вторичной профилактики идиопатической ФЖ был имплантирован подкожный дефибриллятор. За 10 месяцев наблюдения у пациента было 7 эпизодов ФЖ, несмотря на терапию β-адреноблокаторами. При электроанатомическом картировании регистрировались фрагментированные и низковольтные электрограммы – поздние потенциалы желудочков (ППЖ) из эпикарда передней стенки ПЖ. В ходе ЭФИ выполнялась РЧА до полного исчезновения ППЖ как субстрата ФЖ. После РЧА у пациента не было рецидива ФЖ более 5 месяцев наблюдения. Данный случай продемонстрировал явные нарушения деполяризации в эпикарде ПЖ. Интересно, что картирование не смогло связать эти аномальные потенциалы с наличием J-зубца на ЭКГ. Более того, устранение ППЖ не привело к исчезновению ЭКГ-паттерна ранней реполяризации. Это говорит о том, что несмотря на ЭКГ-паттерн ранней реполяризации, микроструктурные аномалии миокарда были основным субстратом идиопатической ФЖ.

Nademanee K, et al. [196] у 51 пациента с ERS оценивали результаты картирования и РЧА субстратов/триггеров ФЖ. В результате, были выявлены 2 фенотипа: один с аномалией поздней деполяризации как основной механизм высокого зубца J, который преимущественно регистрируется в эпикарде выходного тракта ПЖ и нижнебоковой стенки ЛЖ, служащей отличной мишенью для РЧА (1-я группа), и другой фенотип с «чистым ERS», лишенным субстратов ФЖ, но с триггерами ФЖ, которые связаны с сетью волокон Пуркинье (2-я группа). В период наблюдения 31±26 месяцев после выполнения РЧА у 91% пациентов не было рецидивов ФЖ.

В настоящее время нет достаточных доказательств об эффективности РЧА у пациентов с тяжелыми желудочковыми аритмиями, обусловленными ERS и, соответственно отсутствуют рекомендации о целесообразности ее терапевтического применения.

Раздел 6. Наследственный синдром слабости синусового узла

Дисфункция синусового узла (ДСУ) – неспецифический термин, который относится к аномалиям формирования и проведения импульсов синусового узла (СУ) и включает синусовую брадикардию, синусовую паузу/остановку, хронотропную недостаточность и синоатриальную блокаду «выхода» или чередование бради- и тахикардии. Первичный или идиопатический или семейный синдром слабости синусового узла (СССУ) – достаточно редкое состояние, связанное с ВСС, этиология которого остается пока неуточненной, а клинические проявления неспецифичны, что затрудняет его выявление и адекватное лечение [24, 26, 268]. Семейный СССУ относится к первичным электрическим болезням и является генетически гетерогенным [11, 121].

В 2003 году описана семейная форма СССУ с аутосомно-рецессивным типом наследования, при которой выявлена мутация в гене *SCN5A*, приводящая к снижению функции натриевого канала $Na_V1.5$ [254]. Также идентифицированы мутации в гене *HCN4*, кодирующем α-субъединицу активируемого гиперполяризацией и АТФ-зависимого катионного канала, преимущественно экспрессирующегося в СУ, ответственного за пейсмекерный ток – If-ток. Мутация в гене *HCN4* приводит к снижению пейсмекерного тока, следствием чего является выраженная синусовая брадикардия, в ряде случаев сочетающаяся с удлинением интервала QT и ЖТ типа *TdP*. Неадекватно редкий ритм может привести к неспособности удовлетворять физиологические потребности организма, особенно во время эмоционального или физического стресса [7, 121]. Основным методом лечения является имплантация ЭКС [26, 239].

В современной научной литературе используют различные термины для описания этого состояния. В версии МКБ-11 этот вопрос не решен, так как наряду с термином ДСУ рекомендуется также термин СССУ. Согласно МКБ-11, в рамках суправентрикулярной брадиаритмии (код – BC80) выделяют следующие ЭКГ-варианты: синусовая пауза (остановка СУ) – BC80.0; синусовая брадикардия – BC80.1; дисфункция синусового узла – 80.2; СССУ – 80.20; синоатриальная блокада – 80.21; а также другая уточненная ДСУ и ДСУ неуточненная. Необходимо отметить, что ДСУ является более широким понятием, чем СССУ. Как правило, ДСУ называют наличие ЭКГ-признаков поражения СУ без клинической симптоматики и/или отсутствия структурных поражений сердца [159].

Эпидемиология СССУ

Хотя СССУ чаще встречается у пожилых людей и у людей со структурным заболеванием сердца, его истинная распространенность в неизвестна, поскольку особенности СССУ не были оценены в общей популяции стандартизированным способом.

Согласно имеющейся неполной информации, у кардиологических пациентов она составляет приблизительно 3:5000 [92], а по другим данным, СССУ встречается у 1 из 600 пациентов с сердечными заболеваниями старше 65 лет [206]. Среди пациентов, которым имплантировались ЭКС, признаки СССУ отмечались у 6,3-24% [26]. Как известно, в Европе и США 30-50% имплантаций ЭКС связано с СССУ [239]. ДСУ одинаково часто встречается у мужчин и женщин. Стандартизированный по возрасту и расе уровень ДСУ составлял 0,8 на 1000 человеко-лет у женщин и 0,9 на 1000 человеко-лет у мужчин [139].

В проспективном исследовании, проведенном Jensen PN, et al. [139], в среднем за 17 лет наблюдения из 20 572 участника (средний исходный возраст 59 лет) у 291 был выявлен СССУ. Заболеваемость СССУ увеличивалась с возрастом и за 5 лет относительный риск составил 1,73 (95% ДИ 1,47-2,05): у афроамериканцев риск СССУ был на 41% ниже, чем у европеоидного населения. Выявлено, что развитие СССУ ассоциировалось с более высоким исходным индексом массы тела, ростом, высоким уровнем мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), более широким комплексом QRS, низкой ЧСС, блокадой правой ножки пучка Гиса и наличием сердечно-сосудистых заболеваний. По данным авторов, прогнозируется ежегодное увеличение числа новых случаев СССУ в США с 78 000 в 2012 году до 172 000 в 2060 году. Показано, что общая годовая заболеваемость СССУ у лиц в возрасте 45 лет и старше близка к 1 на 1000 человек [26].

У пациентов, которые впервые обращаются в клинику по поводу нарушений ритма сердца, СССУ выявляется в 3% случаев, а среди лиц, страдающих синкопе неясной этиологии, этот синдром встречается у 30% [121]. Предсказывают, что со старением населения планеты СССУ станет основным фактором увеличения потребности в имплантируемых ЭКС. Этот факт будет способствовать поиску более эффективных подходов к диагностике СССУ и разработке физиологических ЭКС [26, 139].

Структурно-функциональная организация СУ.

Молекулярная архитектура СУ

СУ имеет сложную анатомическую и гистологическую структуру, которая обеспечивает четкую функциональную дифференцировку клеточных и молекулярных компонентов, обладающих пейсмекерной функцией и проведением импульсов в правое предсердие и далее по проводящей системе сердца [149]. СУ представляет собой субэпикардиальную структуру в форме эллипса длиной около 20 мм и, как первоначально сообщалось, расположен между верхней полой веной и правым предсердием в задней стенке правого предсердия. Позже было выявлено, что СУ человека располагается на стыке *crista terminalis* на верхнем кавоатриальном перешейке [171]. Также описаны случаи расположения СУ в интеркавальном участке, т. е. между устьями верхней и нижней полых вен [268].

Интересно, что получены данные, свидетельствующие об одновременном существовании верхнего и нижнего СУ в сердце человека, расположенных вблизи верхней и нижней полых вен соответственно. Предполагается, что верхний СУ обычно контролирует более высокую ЧСС, а нижний СУ является «резервным», т. е. функционирует при замедлении сердечного ритма [163]. Данные оптического картирования показывают, что во время физиологических колебаний ЧСС контроль ЧСС отчетливо перескакивает между кластерными значениями (т. е. дискретно), а не осуществляется путем плавного перехода.

СУ в основном содержит три специализированных типа клеток: крупные Р-клетки; транзиторные Т-клетки и «фибробласт-подобные» клетки, переплетенные в коллаген, фибробласты, жировую ткань, нервы и капилляры [80]. Р-клетки находятся в центральной части (ядре) СУ и имеют единственную мембрану с очень небольшой мембранной специализацией, что приводит к плохо выраженным вставочным дискам. Щелевые контакты в Р-клетках встречаются редко, соединения образуются только между Р- и Т-клетками. Р-клетки не имеют соединений с миоцитами предсердий [149].

Генерация синусовых импульсов возникает в Р-клетках. Т-клетки, расположенные на периферии СУ, формируют внешнюю оболочку из сократительных миоцитов предсердий, которые действуют как распределители ПД в предсердный миокард и пути межузловой проводимости, что обеспечивают проводящую функцию СУ [122]. Наконец, функцию «фибробласт-подобных» клеток еще предстоит определить, но предположительно эти клетки играют роль в

поддержании структуры СУ [163].

Электронная микроскопия показала наличие щелевых контактов в СУ, так же как в ткани миокарда. Щелевые соединения состоят из последовательно соединенных каналов (коннексонов), в которых участвуют две противоположные клеточные мембраны (рис. 33). Каждый коннексон состоит из 6 трансмембранных белков, называемых коннексинами (Cx). Коннексины – интегральные мембранные белки образуют в мембранах контактирующих клеток сквозные непрерывные каналы, проходящие сразу через две мембраны в зоне щелевых контактов. Они служат для взаимного обмена веществами (размером <1 кДа) между этими клетками. Через коннексоны передаются электрические сигналы, аминокислоты и небольшие молекулы управляющих веществ: цАМФ, InsP3, аденозин, АДФ и АТФ [226].

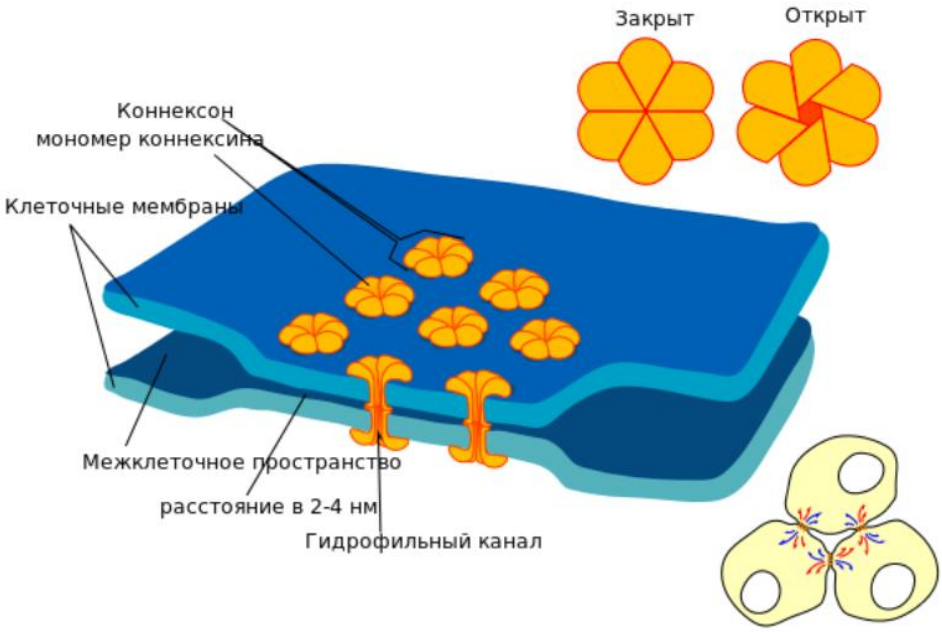


Рис. 33. Схема строения межклеточного щелевого контакта.

Обнаружены три основных изоформы коннексина – Cx40, Cx43, Cx45 [226], которые различаются региональной и тканеспецифической экспрессией. Так, в миокарде предсердий экспрессируется коннексин-43 (Cx43), в ядре СУ – Cx45 и на периферии СУ – как Cx40, так и Cx43 [226]. Щелевые контакты в СУ играют роль как в автоматизме, так и в передаче электрических импульсов к окружающему миокарду [265]. В ядре СУ обнаружены несколько полных щелевых соединений, которые обеспечивают небольшую связь, необходимую для синхронизации электрических импульсов отдельных клеток.

Миокард предсердия экспрессирует предсердный натрийуретический пептид, а ядро и периферия СУ – нейрофиламенты.

Нейрофиламент – это белок цитоскелета, обнаруженный в нервных клетках. Поскольку он экспрессируется в СУ и других пейсмекерных клетках проводящей системы, было высказано гипотеза, что эти ткани имеют нервное происхождение [149].

Таким образом, сложное анатомическое и молекулярное строение СУ позволяет ему выполнять функцию основного водителя ритма сердца. Этот механизм включает в себя не только различия в клеточном составе по сравнению с тканью предсердия, но и различия в клеточном составе внутри самого СУ. Каждая часть СУ на клеточном и субклеточном уровне играет индивидуальную роль в генерации и распространении импульсов, которые создают нормальную электрическую физиологию в сердце.

Ионные токи, регуляторные белки и рецепторы, участвующие в обеспечении функции СУ

СССУ может возникать в результате внутренних причин (первичный) или усугубляться или имитироваться внешними факторами (вторичный). Внутренние причины включают дегенеративный идиопатический фиброз (идиопатический СССУ), дисфункцию ионных каналов и ремоделирование СУ [26, 80].

Натриевый и кальциевый ионные токи

Натриевые каналы важны для обеспечения распространения ПД от ядра СУ через его периферию к окружающей ткани предсердия. Входящий натриевой ток (I_{Na}) отвечает за начальный подъем ПД (фаза 0) в миокарде предсердий. Внутри ядра СУ ток I_{Na} отсутствует, что приводит к медленному начальному увеличению ПД [42, 163]. В эксперименте блокада I_{Na} тетродотоксином не влияет на электрическую активность, регистрируемую от ядра СУ [171].

В ядре СУ были идентифицированы два отдельных входящих тока Ca^{2+}. Медленный ток (I_{CaL}) и транзиторный ток (I_{CaT}) играют разные роли в формировании ПД. I_{CaL} вносит основной вклад в начальный подъем ПД (фаза 0) в ядре СУ, а также играет роль в формировании 2-й фазы ПД (фаза плато). Канал Cav1.2 – основная изоформа, ответственная за ток I_{CaL} в миокарде предсердий, а в СУ основной изоформой является канал $Ca_V1.3$ [180]. I_{CaT} вносит вклад в последние 2/3 диастолической деполяризации (4-я фаза ПД). Показано, что блокада обоих кальциевых токов подавляет спонтанную электрическую активность в ядре СУ.

Калиевые ионные токи

Семейство активированных гиперполяризацией и управляемых циклическим нуклеотидом (*HCN*) ионных каналов (HCN1-4) отвечает за If-ток. Эти каналы напрямую регулируются цАМФ [94]. Входящий If-ток несет ионы Na^+ и K^+. If-ток увеличивается, когда уровни клеточного цАМФ повышаются во время симпатической стимуляции, и уменьшается, когда уровни цАМФ снижаются во время стимуляции блуждающего нерва. Дальнейшие доказательства вклада If-тока в автоматизм СУ были документированы в виде снижения автоматизма СУ, когда If-ток специально блокируется селективным If-ингибитором – ивабрадином [24].

Два из четырех известных генов, кодирующих субъединицы канала *HCN*, – *HCN2* и *HCN4*, преимущественно экспрессируются в сердце. *HCN4* является наиболее распространенной изоформой этого канала в СУ. Генетические и фармакологические исследования [122] подтвердили значительную роль субъединиц *HCN4* в стимуляции автоматизма СУ.

Помимо семейства *HCN*, существует несколько калиевых токов, которые важны для функции СУ [171]. Транзиторный выходящий калиевый ток (I_{to}) быстро активируется и деактивируется, и отвечает за начальную фазу реполяризации (фаза 1) и, отчасти, определяет продолжительность ПД. Показано, что I_{to} присутствует в более высокой плотности в СУ, чем в миокарде предсердий. Во время формирования ПД в СУ возникают быстрые и медленные калиевые токи задержанного выпрямления (I_{Kr}, I_{Ks}), которые важны для продолжительности ПД. Оба способствуют поздней реполяризации и определяют максимальный диастолический потенциал – потенциал покоя.

Входящий калиевый ток внутреннего выпрямления (I_{K1}) участвует в стабилизации потенциала покоя в миокарде. Потенциал покоя СУ электрически более положителен, чем у окружающей ткани предсердия. Выделяют несколько изоформ калиевых каналов, обеспечивающих ток I_{K1}. Канал $K_V1.4$ в основном обнаруживается в миокарде предсердий, а канал $K_V4.2$, в первую очередь, выявляется в ткани СУ.

Белки, связанные с кальцием

Есть несколько белков, участвующих в обеспечении цикла кальция в клетках СУ и в ткани предсердий. Деполяризация клеточной мембраны, приводит к увеличению концентрации цитоплазматического Ca^{2+} за счет поступления внеклеточного Ca^{2+} [241]. Этот приток Ca^{2+} вызывает дальнейшее опосредованное кальцием высвобождение кальция из СР через RyR2-рецепторы [180]. Матричная РНК (мРНК) и белок RyR2

экспрессируются в ядре СУ, особенно на периферии СУ, а также в ткани предсердий [268]. С началом реполяризации мембраны, Ca^{2+} начинают аккумулироваться обратно в СР с помощью кальциевого насоса СР – SERCA2a. SERCA2a присутствует в ядре СУ, но более плотно – на периферии СУ и в предсердной ткани.

Хотя большая часть высвобождения Ca^{2+} из СР происходит во время деполяризации, т. е. в период формирования ПД, существует некоторое медленное высвобождение Ca^{2+} из СР и во время диастолической реполяризации. В ядре СУ это происходит в результате высоких уровней цАМФ [163]. Высвобождение Ca^{2+} из СР во время диастолической деполяризации активирует Na^{+}/Ca^{2+}-обменник (NCX), что приводит к возникновению входящего тока I_{Na}, который вызывает очередной цикл быстрой деполяризации. Были идентифицированы три изоформы Na^{+}/Ca^{2+}-обменника (NXC1-3), но только изоформа NCX1 была выявлена в пейсмекерных клетках [141]. В случае истощения внутриклеточного запаса Ca^{2+}, приток внеклеточного Ca^{2+} может быть увеличен через каналы транзиторного рецепторного потенциала (TRPC), которые выявляются в СУ, и участвуют в стимуляции автоматизма СУ.

Рецепторы

Аденозиновые, адренергические и мускариновые рецепторы присутствуют в ткани СУ. Были идентифицированы адренергические рецепторы аденозина: α1a, α2a, α2b и α3. Все адренергические рецепторы альфа-1 и альфа-2 обнаруживаются в разной плотности в СУ. Из мускариновых рецепторов М2 присутствуют в ткани СУ, а рецепторы М1 не обнаружены [280]. Присутствие этих рецепторов в СУ объясняет механизм фармакологического действия лекарств на автоматизм СУ.

Физиология СУ

Автоматизм является основной функцией СУ. Пейсмекерные клетки (Р-клетки) имеют самую короткую фазу деполяризации ПД и самую высокую скорость возбуждения, что делает СУ доминирующим водителем ритма сердца [149]. СУ генерирует электрический импульс, который распространяется по проводящей системе по всему сердцу, устанавливая (контролируя) нормальный сердечный ритм.

Существует эффект минимизации электрической связи между СУ и окружающей тканью предсердия. Это достигается за счет коллагенового каркаса, который окружает СУ. Также существует низкая скорость электропроводности в ядре СУ по сравнению в предсердиях. Эти два свойства защищают СУ от эктопической активации предсердий,

вызванной другими автономными центрами автоматизма, которые могут подавлять пейсмекерную функцию СУ. Поэтому при СССУ могут быть проблемы с автоматизмом СУ, передачей импульсов от СУ к предсердиям, аномалиями, вызванными вегетативными влияниями на СУ, или сочетанием этих факторов.

СУ является физиологическим пейсмекером сердца и в основном отвечает за автономную генерацию импульсов. Сложные механизмы автоматизма СУ до конца неясны. Кроме базовой (внутренней) частоты импульсов СУ, контроль автоматизма СУ и соответственно ЧСС, осуществляется вегетативной нервной системой; холинергическая стимуляция замедляет спонтанную активность СУ, а бета-адренергическая стимуляция, наоборот, ускоряет автоматизм СУ [149].

ПД, инициированный в ядре СУ, распространяется на периферию СУ, а затем в окружающую ткань предсердия. Скорость распространения ПД увеличивается по мере увеличения расстояния от ядра СУ. После завершения распространения импульса в предсердиях и окончания ПД возникает стабильный потенциал покоя. За этим в СУ начинается спонтанная медленная диастолическая деполяризация, приводящая к инициированию очередного ПД при достижении порога возбуждения.

В соответствии с современной моделью пейсмекерной активности СУ DiFrancesco-Noble деполяризация СУ возникает благодаря взаимодействию различных ионных токов через мембрану пейсмекерных клеток. Наиболее важными для достижения порогового потенциала возбуждения пейсмекерных клеток являются: неспецифический If-ток, переносимый преимущественно ионами натрия [7]; входящий кальциевый и выходящие калиевые токи. В клетках СУ выделяют нейронные и сердечные Na^+-каналы, отличающиеся по чувствительности к тетродотоксину: нейронные Na^+-каналы к нему более чувствительны. Оба типа каналов участвуют в генерации импульсов, а сердечные – и в их проведении [239]. Доминирование СУ обеспечивается присущим ему более высоким автоматизмом, сверхчастым подавлением скрытых пейсмейкеров и электротоническим взаимодействием между сократительными и пейсмекерными клетками. ПД, генерируемый СУ, распространяется посредством клеточных соединений – десмосом и нексусов, представленных белками, коннексинами.

СУ приходится функционировать в условиях различных потребностей организма – от минимальных во время сна до максимальных при физических нагрузках. При этом для обеспечения адекватной ЧСС используются весьма сложные и тонкие механизмы – изменение скорости диастолической деполяризации, мембранного потенциала покоя и порогового потенциала возбуждения пейсмекерных

клеток. Это реализуется путем изменения соотношения симпатических и парасимпатических влияний или смены источника автоматизма (с минимальной на максимальную ЧСС или обратно) внутри самого СУ.

Следует отметить, что СССУ может быть обусловлен внешними факторами (вторичный СССУ) – фармакологическими (сердечные гликозиды, β-адреноблокаторы, соталол, амиодарон, верапамил, дилтиазем, прокаинамид, и др.), метаболическими или вегетативными, оказывающими угнетающее действие на функцию СУ [7, 92, 93].

Генетическое происхождение СССУ

Сообщалось о семейной кластеризации СССУ и описаны как аутосомно-рецессивные, так и аутосомно-доминантные формы [136, 268]. В настоящее время идентифицированы 22 гена, ассоциированные с семейным СССУ. Из них важным является *SCN5A* – α-субъединица-5 натриевого канала [254]. Аффилированные ткани включают сердце, АВ-узел и кардиомиоциты, а родственными фенотипами являются нервная система и мышцы.

Молекулярно-генетические исследования подтвердили роль мутаций определенных генов в развитии СССУ. В табл. 25 представлены наиболее изученные гены, полиморфизмы которых связывают с СССУ [17, 268].

Таблица 25.

Белки, участвующие в развитии СССУ у человека

Белок (протеин)	**Гены**	**Связанные заболевания сердца**
Кальсеквестрин-2	*CASQ2*	СССУ/брадикардия, предсердные аритмии, CPVT
Рецептор рианодина-2	*RYR2*	СССУ/брадикардия, CPVT, предсердные аритмии
Активируемый белком G калиевый канал-4 внутреннего выпрямления	*KCNJ5*	СССУ/брадикардия, предсердные аритмии, LQT13, синдром Андерсена-Тавила
Субъединица бета-2/5 белка, связывающего гуаниновые нуклеотиды	*GNB2, GNB5*	СССУ/брадикардия, когнитивная недостаточность, нарушения проводимости сердца
Натрий/кальциевый обменник-1	*SLC8A1*	Удлинение PR и QT, желудочковые аритмии, болезнь Кавасаки
α-субъединица-5	*SCN5A*	СССУ/брадикардия, LQT3, BrS,

потенциал-зависимого натриевого канала		нарушения проводимости, дилатационная КМП, синдром внезапной младенческой смерти
Активируемый гиперполяризацией и управляемый циклическим нуклеотидом калиевый канал 4	*HCN4*	СССУ/брадикардия, желудочковые аритмии, некомпактный левый желудочек
Анкирин-В	*AHK2*	СССУ/брадикардия, CPVT, предсердные аритмии, аритмогенная КМП
Тяжелая цепь миозина-6	*MYH6*	СССУ/брадикардия, коарктация аорты, желудочковые аритмии
Lamin A	*LMNA*	СССУ/брадикардия, дилатационная КМП, нарушения проводимости
Субъединица кальциевого канала L-типа $Ca_V1.3$	*CACNA1D*	Дисфункция синоатриального узла и глухота
Низкорослый гомеобокс-2	*SHOX2*	СССУ/брадикардия, предсердные аритмии

Кальсеквестрин-2 и рианодиновый рецептор 2 типа.

Сердечный кальсеквестрин-2 (Casq2), локализованный в СР, представляет собой низкоаффинный и высокоемкий Ca^{2+}-связывающий белок, который регулирует способность СР депонировать и высвобождать Ca^{2+} в кардиомиоцитах [193]. Кальциевые каналы L-типа создают начальный приток Ca^{2+} в клетку, который заставляет рецепторы RyR2 высвобождать больше кальция из СР в процессе, называемом индуцированным кальцием высвобождение кальция. Кальсеквестрин, основной Ca^{2+}-связывающий белок в СР, прикрепляется к мембране СР с помощью RyR2 (прямо или косвенно через триадин и junctin) и регулирует высвобождение Ca^{2+} через RyR2. Важно отметить, что кальсеквестрин, рианодиновый рецептор, junctin и триадин необходимы для нормального цикла Ca^{2+} в миоцитах [193].

Также показано, что варианты с потерей функции в *CASQ2* могут привести к развитию CPVT, ДСУ и предсердных аритмий [163], что свидетельствует о важности рецепторов *CASQ2* и *RYR2* в нормальном функционировании СУ.

Активированный белком G калиевый канал-4 внутреннего выпрямления (KCNJ5).

Активация G-белка через передатчик (трансмиттер) является распространенным типом межклеточной коммуникации. Как правило, нейротрансмиттер связывается с семью трансмембранными рецепторами снаружи клетки, что приводит к обмену гуанозин дифосфата (GDP) на гуанозин трифосфат (GTP) на внутренней стороне рецептора, что позволяет диссоциировать гетеротримерные субъединицы G-белка, которые затем действуют как эффекторы [158].

Для модуляции ЧСС субъединица Gβγ (в отличие от Gα) специфически активирует мускариновый ацетилхолиновый калиевый канал ($I_{K,Ach}$), напрямую связываясь с N- и C-концами GIRK1 (калиевый канал внутреннего выпрямления, регулируемый G-белком) и GIRK4. Канал $I_{K,Ach}$ состоит из субъединиц GIRK1 и GIRK4 (Kir3.4, ген *KCNJ5*) в предсердиях и способствует регуляции сердечного ритма. При парасимпатической стимуляции активируются каналы $I_{K,Ach}$, что приводит к замедлению ЧСС. Канал $I_{K,Ach}$ быстро и обратимо ингибируется при растяжении мембраны миоцитов, и тем самым, участвует в регуляции механоэлектрической функции предсердий.

Примечательно, что β-субъединицы 2 и 5 G-белков, связывающие гуаниновые нуклеотиды (*GNB2*, *GNB5*), взаимодействуют с GIRK1 и GIRK4, играют роль в развитии ДСУ. Варианты *GNB5* были выявлены у пациентов с синусовой брадикардией и когнитивными нарушениями, а вариант *GNB2* – у пациентов с ДСУ и АВ-блокадой [246].

Вариант W1010C / *GIRK4* был впервые идентифицирован в семье из трех поколений с ДСУ. Этот вариант *GIRK4* с усилением функции привел к увеличению тока $I_{K,Ach}$, был связан с повышением парасимпатического тонуса, гиперполяризацией пейсмекерных клеток СУ и семейной формой ДСУ [158]. Плотность $I_{K,Ach}$ у пациентов с хронической ФП составляет всего 50% от плотности $I_{K,Ach}$ в группе пациентов с синусовым ритмом. Экспрессия мРНК *GIRK4* также была снижена, что потенциально связано с пониженной экспрессией *GIRK4* и повышенной возбудимостью предсердий. В целом, варианты с потерей функции канала $I_{K,Ach}$ вызывают предсердные аритмии, а варианты с усилением функции могут вызвать ДСУ.

Альфа-субъединица 5 натриевых каналов (SCN5A).

Недавние отчеты о мутационном анализе выявили более 200 различных мутаций в *SCN5A*, из которых не менее 20 мутаций были

связаны с СССУ [253]. Помимо переменной экспрессии, гетерозиготные мутации *SCN5A* показали неполную пенетрантность и были связаны с рецессивной формой СССУ.

Деполяризация миоцитов предсердий, желудочков и клеток Пуркинье, вызывающая сокращение сердца, изначально регулируется потенциал-зависимым натриевым каналом $Na_V1.5$ (это – пóрообразующая, ион-проводящая α-субъединица натриевого канала сердца), кодируемым *SCN5A*. Варианты этого гена вовлечены в широкий спектр сердечных заболеваний, таких как BrS, LQTS, ФП, ДСУ, дилатационная КМП и др. [277]. Вариант *SCN5A*, связанный с типом LQT3 и BrS, у отдельных носителей этого варианта ассоциировался с более низкой ЧСС и заметным удлинением интервала QT во время эпизодов брадикардии, что приводило к ВСС у членов семьи. Кроме того, человеческие варианты *SCN5A* (обычно с аутосомно-рецессивным типом) были связаны с СССУ и нарушениями проводимости [93].

Поскольку *SCN5A* не экспрессируется в СУ, а потенциалы действия СУ не зависят от *SCN5A*, семейный вариант СССУ кажется маловероятным. Если учесть, что СССУ также рассматривается как неспособность импульсов проводиться в предсердие из-за блокады «выхода», было высказано предположение, что это является вероятным объяснением генеза *SCN5A*-связанного СССУ [136]. Показано, что определенные генетические варианты Cx40 с сопутствующими мутациями *SCN5A* приводят к фенотипу остановки предсердий.

Фенотип СССУ, идентифицированный в вариантах *SCN5A*, обычно является вторичным по отношению к синдромам BrS и LQT3. Так, среди 41 пациента с вариантом E1784K с потерей функции, если ДСУ был у 39% людей, то LQT3 был почти у всех (93%) [263]. Однако некоторые варианты *SCN5A* показали фенотип СССУ без подъема сегмента ST, характерного для BrS [42]. Гомозиготный вариант I230T / $Na_V1,5$ был обнаружен у четырех детей с ДСУ, однако гетерозиготные носители этого варианта показали нормальную синоатриальную проводимость [42]. Наконец, аутосомно-рецессивные варианты D349N и D1790N в $Na_V1.5$ были связаны с остановкой СУ и ДСУ у детей, а также внезапной младенческой смертью [82].

Активированный гиперполяризацией и управляемый циклическим нуклеотидом калиевый канал-4 (HCN4).

Способность пейсмекерных клеток СУ спонтанно инициировать электрические импульсы связана с активацией If-канала, переносимого токи деполяризации, Na^+/K^+ [26, 94]. If является входящим током в фазе

диастолической деполяризации ПД (фаза 4), активируемым гиперполяризацией мембраны (гипотеза «мембранных часов» для автоматизма СУ) посредством связывания с внутриклеточным цАМФ, который модифицируется парасимпатическими и симпатическими импульсами, и тем самым влияет на ЧСС [171]. If-ток также может регулироваться цАМФ-активируемой протеинкиназой А в СУ [94].

Ген *HCN4* кодирует активируемый гиперполяризацией циклический нуклеотид-управляемый калиевый канал 4, который вносит вклад в нативные токи пейсмекерных клеток СУ – If-ток [122]. К сожалению, многие варианты *HCN4*, не имеют функциональной интерпретации и классифицируются как варианты неопределенной значимости.

В базе данных Электронного научного издательского проекта (The Electronic Scholarly Publishing Project) зарегистрировано более 150 вариантов *HCN4*. Показано, что фармакологические и генетические нарушения каналов, кодируемых *HCN4,* у эмбрионов рыбок Данио фенокопируют СССУ человека. Фармакологическая блокада If-тока и генетический нокдаун *HCN4* вызывают длительные сердечные паузы. Мутации *HCN4* вызывают спорадические и семейные формы СССУ.

Хотя существует четыре члена семейства каналов *HCN*, во многих исследованиях предполагалось, что только каналы *HCN2* и *HCN4* экспрессируются в СУ. При этом канал HCN4 имеет более высокий уровень экспрессии, что подтверждает ведущую роль *HCN4* в управлении пейсмекерной активности СУ [119]. Однако Fenske S. et al. [94] обнаружили, что каналы *HCN1* высоко экспрессируются в СУ, и эти каналы имеют решающее значение для стабилизации пейсмекерной активности СУ. Каналы *HCN4* и β2-адренергические рецепторы образуют комплекс, необходимый для регуляции каналов *HCN4* [122]. Показано, что в пожилом возрасте экспрессия каналов *HCN2* и *HCN4* в СУ снижается и увеличивается в предсердиях и легочных венах, что может объяснить преобладание более старшей популяции СССУ [171].

Вариант 573X *HCN4*, связанный с укорочением С-конца *HCN4*, впервые был идентифицирован у пациента с СССУ, проявляющимся с синусовой брадикардией и хронотропной недостаточностью. Семейная синусовая брадикардия также была связана с укорочением С-конца и потерей цАМФ-опосредованной регуляции *HCN4* [94]. Другой вариант G482R *HCN4* был зарегистрирован в семье с брадикардией и некомпактным ЛЖ, что впервые продемонстрировал связь *HCN4*-ассоциированного СССУ со структурными аномалиями миокарда. Кроме того, показано, что вариант 573X *HCN4* вызывает подавление чувствительности If-канала к цАМФ, снижение максимальной скорости деполяризации пейсмекерных клеток СУ и заметное снижение ЧСС как в

покое, так и при физической нагрузке. Это демонстрирует, что цАМФ-опосредованная регуляция If-тока определяет базовую и максимальную ЧСС, но не участвует в адаптации ЧСС во время физической активности.

Натрий-кальциевый обменник 1 (SLC8A1).

Натрий-кальциевый обменник (NCX) является трансмембранным белком цитоплазматической мембраны, транспортирующим ионы кальция из клетки в обмен на ионы натрия, которые поступают в клетку (механизм антипорта). Для этого обменник использует энергию, накопленную в электрохимическом градиенте натрия, пропуская 3 иона Na^+ в клетку по градиенту концентрации и выводя один ион Ca^{2+} из клетки против градиента концентрации (вторично-активный транспорт).

Сердечный Na^+/Ca^{2+}-обменник 1 (NCX1) играет важную роль в диастолической деполяризации, которая запускает рекуррентные (возвращающиеся) ПД [163]. После диастолического высвобождения кальция из СР повышенный цитозольный Ca^{2+} вызывает входящий натриевый ток через NCX1, который ускоряет позднюю диастолическую деполяризацию до порога ПД (модель «кальциевых часов» для автоматизма пейсмекерных клеток). Кроме того, инактивация NCX1 вызывает полное прекращение активации СУ за счет генерирования прерывистой импульсной активации, обусловленной внутриклеточной перегрузкой кальция. NCX1 имеет 10 трансмембранных спиралей и четыре сайта связывания ионов, один для Ca^{2+} и три для Na^+.

NCX1 функционирует, обеспечивая как входящий, так и выходящий ток в зависимости от мембранного потенциала. NCX1 является основным способом экструзии («выдавливания») Ca^{2+} из кардиомиоцитов во время потенциала покоя; высокая внеклеточная концентрация Na^+ позволяет NCX1 выводить Ca^{2+} из клетки [256]. В целом, NCX1 способствует релаксации миоцитов, что указывает на роль NCX1 в сократительном процессе. Кроме того, спонтанное высвобождение Ca^{2+} через RyR2-каналы в пейсмекерных клетках активирует NCX1 на мембране СР, что затем подталкивает клетку к минимальному порогу для запуска ПД.

Генетические варианты в *SLC8A1*, кодирующем NCX1, были связаны с ЭКГ-признаками ДСУ. Пока нет данных на людях, коррелирующих мутации *SLC8A1* с ДСУ. Однако модели животных показали основные фенотипы ДСУ при потере функции NCX1 [256].

Анкирин-2 (ANK2).

Анкирин-B (AnkB), кодируемый *ANK2*, представляет собой белок мембранного адаптера, критически важный для рекрутирования, организации и стабилизации ионных каналов и транспортеров, лежащих в основе сопряжения возбуждения и сокращения. Варианты потери функции в *ANK2* связаны со сложным сердечным фенотипом [224], включая ДСУ, дефекты проводимости, синусовую брадикардию, ФП, CPVT, ВСС и аритмогенную КМП.

Было обнаружено, что две семьи, характеризующиеся тяжелой ДСУ, имели варианты аллеля *ANK2*, что делает AnkB первым неионным белком, связанным с ДСУ. Интересно, что у людей с ФП снижен уровень экспрессии AnkB и повышен уровень miRNA-34a (микро-РНК), связанная с сердечным фиброзом. Нетранслируемая область 30 *ANK2* также содержит сайт связывания с miRNA-34a, что указывает на потенциальную роль miRNA-34a в электрическом ремоделировании предсердий и в регуляции экспрессии AnkB [133].

Хотя результаты клинических исследований AnkB указывают на то, что варианты *ANK2* с потерей функции связаны с многочисленными сердечными заболеваниями, отсутствие семейного анамнеза во многих случаях и неполная пенетрантность AnkB-ассоциированного заболевания убедительно свидетельствуют о роли дополнительных генетических факторов и/или факторов внешней среды в развитии тяжелого фенотипа AnkB-синдрома. Примечательно, что интенсивные упражнения на выносливость или другие генетические варианты, вероятно, играют роль в развитии заболевания сердца, связанного с вариантами потери функции *ANK2* [224].

Тяжелая цепь миозина 6 (MYH6).

MYH6 кодирует α-субъединицу тяжелой цепи миозина (ТЦМ-α), основного компонента саркомера – необходимого компонента мышечного волокна для правильного сокращения сердца [17, 162]. Миссенс-вариант ТЦМ-α R721W был идентифицирован в исландских популяциях (0,38% аллельной частоты) и связан с ДСУ, при этом у 50% носителей этого варианта был диагностирован ДСУ. Носители варианта, у которых не был диагностирован ДСУ, по-прежнему обнаруживали снижение ЧСС и удлинение интервала PR [26]. Еще один гетерозиготный вариант R654W ТЦМ-α был идентифицирован в австралийской семье с тяжелыми и разными аритмиями, включая ДСУ и остановку сердца из-за ФЖ [162].

Ламин А (LMNA).

Ламины А, В1 и В2 являются основными компонентами ядерной оболочки, играющей жизненно важную структурную роль [268]. Варианты *LMNA* связаны с многочисленными заболеваниями сердца, в частности с дилатационной КМП. Гетерозиготный вариант в *LMNA* был идентифицирован у пробанда с диагнозом ДСУ, у которого в семейном анамнезе были сердечные аритмии и ДСУ [141]. Хотя не было идентифицировано ни одного популяционного варианта *LMNA* в отношении ДСУ, многочисленные идентифицированные семейные варианты, связанные с нарушениями проводимости, дают основание для дальнейшего изучения роли ламина А в развитии ДСУ.

Субъединица кальциевого канала L-типа $Ca_V1.3$

Ген *CACNA1D* кодирует субъединицы потенциал-зависимых сердечных кальциевых каналов L-типа: $Ca_V1.2$ (α-1C) и $Ca_V1.3$ (α-1D) [241]. $Ca_V1.3$ экспрессируется в основном в СУ, АВ-узле и предсердных миоцитах [256]. В СУ канал $Ca_V1.3$ играет важную роль в активности пейсмекерных клеток, управляя входящим током во время диастолической деполяризации, и регулирует диастолическое высвобождение Ca^{2+} из СР.

Кальциевые каналы Т-типа состоят из трех субъединиц – $Ca_V3.1$, $Ca_V3.2$ и $Ca_V3.3$, которые кодируются тремя генами: *CACNA1G*, *CACNA1H* и *CACNA1I* соответственно. Эти три субъединицы Cav ответственны за генерацию Т-типа/низковольтных активированных кальциевых токов (I_{CaT}). В более ранних работах сообщалось об экспрессии тока I_{CaT} в клетках СУ и, предполагали его вклад в функцию пейсмекерных клеток.

В эксперименте продемонстрирован прямой вклад каналов $Ca_V3.1$ в пейсмекерную функцию СУ и проводимость сердца посредством генетической аблации этих каналов. Генетическая инактивация каналов $Ca_V3.1$ вызывает замедление автоматизма СУ за счет уменьшения наклона диастолической деполяризации в клетках СУ [256].

Низкорослый гомеобокс 2 (SHOX2).

Низкорослый гомеобокс 2 представляет собой фактор транскрипции, кодируемый *SHOX2*, который необходим для правильного развития СУ. Мутации в генах, кодирующих субъединицы и/или белки, непосредственно участвующие или являющиеся компонентами проводящей системы сердца, были связаны с нарушениями ритма [197].

Варианты с потерей функции в *SHOX2* вызывают раннее начало семейной ФП. Гетерозиготный миссенс-вариант P33R *SHOX2* также был идентифицирован у пациента с ДСУ [126]. Следует продолжить скрининг вариантов *SHOX2* у пациентов с ДСУ, поскольку было установлено участие этого гена в функции СУ.

Выявлено, что мутации в генах *TBX*, таких как *TBX3* и *TBX5*, были связаны с нарушением проводимости [253]. Гены *TBX* принадлежат к филогенетически консервативному семейству генов, формирующих ДНК-связывающий домен T-box. T-box гены представляют собой факторы транскрипции, вовлеченные в процесс регуляции эмбрионального развития. Другой транскрипционный фактор NKX2-5 также был идентифицирован как регулятор ЧСС, и было показано, что несколько вариантов, связанных с NKX2-5, вызывают вариабельность сердечного ритма и увеличение частоты ФП [126].

Каналы с транзиторным рецепторным потенциалом

Каналы с транзиторным рецепторным потенциалом – TRPC (неселективные катионные каналы, причем преобладание кальция над натрием варьируется среди различных членов семейства) играют важную роль в депо-управляемом поступлении Ca^{2+}, описываемом как приток Ca^{2+} в сарколемму после истощения Ca^{2+}. Хотя этот путь в настоящее время плохо изучен [163]. Каналы TRPC активируются, когда диацилглицерин высвобождается из плазматической мембраны посредством связывания агониста с рецепторами, связанными с G-белком [163]. Все типы TRPC (1-7) экспрессируются в СУ, за исключением типа 5, но TRPC3 является единственным, экспрессируемым на мембране пейсмекерных клеток. Крайне необходимы исследования каналов TRPC на людях.

Молекула стромального взаимодействия 1 (STIM1).

Белок STIM1 активирует депо-управляемые кальциевые каналы СР. Депо-управляемое поступление Ca^{2} (Store Operated Calcium Entry – SOCE) является важным путем возврата Ca^{2+} в СР после истощения его запасов, особенно в пейсмекерных клетках. STIM1 контролирует уровень кальция в СР с помощью механизма SOCE, и тем самым, STIM1 вовлечен в процесс «кальциевые часы» в клетках СУ. После истощения запасов Ca^{2+} в СУ STIM1 локализуется на периферии клетки вместе с активируемым высвобождением кальция белком 1 кальциевого канала, Orai1 [174]. Каналы STIM1 и Orai1 избирательно экспрессируются в клетках СУ, и STIM1 необходим для функционирования СУ.

Калиевый канал с двумя поровыми доменами (KCNK2).

TREK-1, или K2p2.1, кодируемый геном *KCNK2*, представляет собой калиевый канал с четырьмя трансмембранными сегментами и двумя поровыми доменами, которые активируются за счет растяжения мембраны и под влиянием арахидоновой кислоты. Калиевые каналы в сердечной ткани открываются, вызывая гиперполяризацию, и закрываются во время деполяризации, поэтому играют решающую роль в определении продолжительности ПД. Помимо растяжения мембран и арахидоновой кислоты, TREK-1 регулируется полиненасыщенными жирными кислотами, температурой, рецептор-зависимыми системами вторичных мессенджеров, летучими анестетиками, нейропротекторами и селективными ингибиторами обратного захвата серотонина.

Транзиторный рецепторный потенциал меластатина 4 (TRPM4).

TRPM4 представляет собой селективный одновалентный катионный канал, обеспечивающий поток Na^+, K^+, Cs^+ и Li^+, который активируется внутриклеточным Ca^{2+} [201]. Исследование с участием 160 неродственных пробандов выявило множественные варианты *TRPM4*, связанные с блокадой правой ножки пучка Гиса, и изолированной АВ-блокадой, что свидетельствует о роли *TRPM4* в проводимости сердца.

Удивительно, но ни у одного из пациентов с ДСУ не было вариантов *TRPM4* [246]. Однако Trpm4 экспрессируется в клетках СУ мышей и потенциально участвует в регуляции сердечного ритма. Кроме того, ингибирование *TRPM4* показало способность снижать скорость ПД путем модуляции Ca^{2+}-активированного неселективного катионного тока в изолированных клетках правого предсердия млекопитающих. Таким образом, пациенты с ДСУ должны продолжать скрининг вариантов *TRPM4* в будущем, учитывая участие *TRPM4* в проводимости сердца.

Клинические проявления СССУ

Необходимо отметить, что СССУ относится к числу заболеваний, сопровождающихся с опасными для жизни аритмиями [245]. Нарушение функции СУ широко распространено среди лиц пожилого возраста и в большинстве случаев протекает бессимптомно. СССУ охватывает группу различных клинико-электрокардиографических состояний, которые могут влиять на работу сердца [26]. СССУ характеризуется стойкой неадекватной синусовой брадикардией, эпизодами синоатриальной

блокады и/или хронотропной недостаточностью [11, 268]. По крайней мере, у 50% пациентов с СССУ отмечается чередование брадикардии и тахикардии – синдром бради-тахикардии (синдром Шорта) [26]. Несмотря на открытие патофизиологических механизмов СССУ, проявляющегося аномальным автоматизмом, блокадой «выхода» или нарушением внутрипредсердной проводимости и возбудимости, этот диагноз так и остался в основном электрокардиографическим.

СССУ вызывает брадиаритмию с широким клиническим спектром от отсутствия симптомов до ВСС. Клинические симптомы возникают в результате гипоперфузии органов-мишеней. Около 50% пациентов имеют симптомы церебральной гипоперфузии: головокружение, обморок, нарушение мозгового кровообращения [26].

Во время физических упражнений многие пострадавшие испытывают боль в груди, одышку, затрудненное дыхание или чрезмерную усталость. После появления симптомов СССУ они обычно со временем прогрессируют. Однако некоторые люди с СССУ никогда не испытывают связанных с этим проблем со здоровьем, это так называемое бессимптомное (латентное) течение. СССУ увеличивает риск возникновения опасных для жизни сердечных событий: нарушения сердечного ритма (в основном, ФП), сердечная недостаточность, остановка сердца и инсульт [93].

Обмороки могут провоцироваться кашлем, резким поворотом головы, ношением тесного воротничка, а также могут возникать при резком вставании из горизонтального положения, в душном пространстве, которые обусловлены спровоцированной ваготонией. Обмороки кардиальной природы характеризуются отсутствием ауры (непродромальный обморок) и судорог (за исключением случаев затяжной асистолии). Как правило, обмороки заканчиваются спонтанно, но при затяжном течении могут потребовать реанимационных мероприятий.

У пациентов пожилого возраста может отмечаться снижение памяти и интеллекта. Прогрессирование брадикардии может сопровождаться явлениями дисциркуляторной энцефалопатии (появление или усиление головокружения, мгновенные провалы в памяти, парезы, раздражительность, бессонница) и тревожно-депрессивными расстройствами. Появление замещающих сердечных сокращений может ощущаться как сердцебиение и перебои в работе сердца. Ввиду гипоперфузии внутренних органов могут развиться олигурия, острые язвы желудочно-кишечного тракта, усилиться симптомы перемежающейся хромоты, мышечной слабости. Возможны похолодание и побледнение кожных покровов с резким падением АД и холодный пот.

Ватутин Н.Т. и др. (2020), в зависимости от электрофизиологических механизмов выделяют следующие формы СССУ:

1) начальные (первичные), проявляющиеся одним из следующих механизмов:
- брадикардическая форма СССУ характеризуется ригидной синусовой брадикардией с ЧСС <50 уд/мин в покое или замещающим ритмом;
- хронотропная форма возникает при неадекватном учащении ЧСС, особенно при физической активности из-за дисфункции адренергического механизма контроля автоматизма СУ;
- посттахикардическая форма СССУ связана с нарушением восстановления автоматизма СУ и возникшей паузой 2,5-3 секунды после окончания пароксизмов аритмий (синдром бради-тахикардии);
- блокадная форма связана с развитием синоатриальной блокады в перинодальной зоне СУ из-за органических изменений.

2) прогрессирующие:
- сочетанная форма СССУ возникает, если одновременно участвуют два вышеуказанных «первичных» электрофизиологических механизма;
- развернутая форма характеризуется сочетанием 3 и более «первичных» электрофизиологических механизмов.

Для СССУ характерна динамичность его клинических проявлений. Обычно, начавшись с одной из начальных форм СССУ (а возможно, сразу с сочетанной), оно постепенно прогрессирует до развернутой формы СССУ [7]. Однако нередко наблюдается волнообразное течение СССУ, когда у пациентов с начальными проявлениями синдрома они то выявляются, то исчезают, а у пациентов с явными признаками СССУ может меняться выраженность симптоматики. Такие колебания обусловлены течением основного заболевания, динамикой вегетативных влияний, лекарственным воздействием и т. д.

С учетом выраженности клинических проявлений также выделяют следующие варианты течения СССУ:

1) латентная форма – отсутствие клинических и ЭКГ-проявлений, дисфункция СУ определяется при электрофизиологическом исследовании. Ограничений трудоспособности нет, имплантация ЭКС не показана.

2) компенсированная форма: выявляются ЭКГ-признаки СССУ, но отсутствуют клинические симптомы. Имплантация ЭКС показана в случаях декомпенсации СССУ под влиянием антиаритмической терапии.

3) декомпенсированная форма: СССУ проявляется клиническими и ЭКГ-признаками заболевания, т. е. отмечается четкая корреляция наличия и/или тяжести клинических симптомов с выраженностью брадикардии. Возможны синкопальные состояния, снижение толерантности к физическим нагрузкам, развитие сердечной недостаточности и т. д., которые нередко являются показаниями для имплантации ЭКС.

4) постоянная форма ФП (на фоне ранее диагностированного СССУ). Она нередко проявляется в виде тахисистолической ФП, требующей медикаментозного контроля ЧСС, а в дальнейшем по мере развития тахисистолической КМП с признаками сердечной недостаточности постепенно переходит в стойкую брадисистолическую ФП с сердечными паузами и/или приступами синкопе, требующими имплантацию ЭКС.

Кроме того, выделяют особенности клинического течения СССУ, как латентное, интермиттирующее и манифестирующее течение [7, 80]. Как вариант тяжелого СССУ выделяют бинодальную болезнь, которая проявляется со сочетанием СССУ и нарушения АВ-проводимости [26].

Генотип-фенотипические варианты СССУ

С учетом генетических факторов и фенотипических проявлений СССУ выделяют 4 типа [11, 253]. В большинстве случаев СССУ не передается по наследству [93] и описывается как спорадический, что означает отсутствие в семье этого расстройства [121]. Когда СССУ возникает в результате мутаций в гене *HCN4*, он имеет аутосомно-доминантный тип наследования [141], а в случае мутаций в гене *SCN5A*, он наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Тип 1 (семейная форма СССУ, аутосомно-рецессивный тип СССУ). СССУ типа 1 также связан с типами 2 и 3. Важным геном СССУ типа 1, является *SCN5A,* расположенный в локусе хромосомы 3p21, который обуславливает ассоциирование этого типа СССУ со следующими заболеваниями: тиреоидный дисгормоногенез; семейная ФП; желудочковые аритмии, обусловленные синдромом недостаточности высвобождения кальция через RyR2-рецепторы, BrS, нарушение проводимости сердца с дилатационной КМП или без нее.

Аффилированные ткани включают сердце, а родственными фенотипами являются удлиненный интервал QT и АВ-блокада. Манифестация СССУ типа 1 наблюдается внутриутробно, в младенчестве или в раннем детстве, а также без заболеваний сердца или других факторов. На ЭКГ обычно выявляются синусовая брадикардия,

остановка СУ и/или синоатриальная блокада или сочетание эпизодов предсердной тахикардии и синусовой брадикардии (синдром бради-тахикардии).

Интернет-ресурс «Ме́нделевское наследование у человека» (англ. Online Mendelian Inheritance in Man – OMIM) – это медицинская база данных, в которой собирается информация об известных заболеваниях с генетическим компонентом и генах, ответственных за их развитие. Для СССУ типа 1 характерны следующие нарушения на ЭКГ: синусовая брадикардия, остановка предсердий, остановка синусового узла, синусовая аритмия, отсутствие зубцов Р, увеличенная продолжительность QRS, желудочковые выскальзывающие ритмы, увеличение времени Гис-желудочковой проводимости, отсутствие структурных дефектов сердца, и у гетерозиготных носителей мутации может наблюдаться нарушение сердечной проводимости, включая АВ-блокаду первой степени.

Тип 2 (аутосомно-доминантный СССУ типа 2 или СССУ типа 2 с «некомпактным» ЛЖ и/или дилатацией восходящей аорты, или ФП с брадиаритмиями). Важным геном, связанным с СССУ типа 2, является *HCN4,* находящийся в локусе хромосомы 15q24 [122]. ЭКГ обычно выявляют синусовую брадикардию, остановку СУ и/или синоатриальную блокаду, а также синдром бради-тахикардии. Кроме того, характерно сочетание СССУ и АВ-блокады. Этот тип СССУ начинается внутриутробно или при рождении, или у младенца.

В синопсисе СССУ типа 2 описаны следующие симптомы: синусовая брадикардия, гипертрофия ЛЖ у некоторых пациентов, ФП, ФЖ и редко остановка сердца, дополнительно – дилатация восходящей аорты (редко). Примерно в 7,5% случаев выявляются сопутствующие сердечные фенотипы: пролапс митрального клапана, гипертрофия ЛЖ, аортальная регургитация, остановка сердца и ФЖ.

Тип 3 СССУ имеет предрасположенность к ишемической болезни сердца. Важным геном, связанным с СССУ типа 3, является *MYH6* (тяжелая цепь миозина 6), расположенный в локусе хромосомы 15q24. СССУ чаще всего возникает у пожилых людей и связан с заболеванием сердца или перенесенной операцией на сердце, но также может возникать у плода, младенца или ребенка без заболеваний сердца или других способствующих факторов [11]. Заболевания, связанные с СССУ типа 3: ИБС, венозная недостаточность, гипокалиемия, дефект межпредсердной перегородки, лопаточно-перонеальная миопатия, дистальная миопатия, некомпактный миокард ЛЖ.

Тип 4 (аутосомно-доминантный СССУ типа 4). Важным геном, связанным с СССУ типа 4, является *GNB2* (β2-субъединица G-белка). У

некоторых пациентов СССУ манифестирует в раннем детстве и у некоторых пациентов протекает бессимптомно. Этот тип характеризуется ранней и прогрессирующей ДСУ и развитием АВ-блокады. У пациентов выявляют брадикардию и хронотропную недостаточность, могут возникать обмороки. АВ-блокада варьирует от легкой до тяжелой, у некоторых пациентов также наблюдается пароксизмальная ФП, многие нуждаются в имплантации ЭКС [247].

Сердечно-сосудистые симптомы, которые связаны с СССУ типа 4, и встречаются очень редко (в 1% случаев), включают: обморок, синусовая брадикардия, синоатриальная блокада, хронотропная недостаточность, АВ-блокада, пароксизмальная ФП.

Диагностика СССУ

СССУ – это сочетание клинических и ЭКГ-признаков, отражающих структурные повреждения СУ, его неспособность нормально выполнять функцию основного водителя ритма и/или обеспечивать регулярное проведение электрических импульсов к предсердиям [26, 239]. Диагноз ставится путем прямой корреляции симптомов с брадикардией и исключения потенциально обратимых внешних причин [92, 159]. При необходимости проводится длительный мониторинг сердечного ритма и сердечных событий. Стресс-тест с физической нагрузкой следует проводить, когда симптомы связаны с физическими упражнениями [80]. Неспособность пациента достичь ЧСС не менее 80% от их прогнозируемого максимума (220 уд/мин минус возраст) может указывать на хронотропную недостаточность, которая присутствует у 50% пациентов с СССУ [26, 206].

Диагноз может быть сложным и, в конечном итоге ставится с помощью электрокардиографической идентификации аритмии в сочетании с наличием симптомов. Если стандартный метод ЭКГ не дает диагноза, можно использовать стационарный телеметрический или амбулаторный мониторинг ЭКГ, мониторинг событий с помощью имплантируемого кардиомонитора [26, 159]. Также могут быть использовано ЭФИ сердца [136], но в этом редко возникают необходимости, так как информативность ЭФИ ограничена чувствительностью и специфичностью этого метода.

Инструментальные исследования, включая фармакологические пробы, обычно применяют у отдельных пациентов, у которых не удается выявлять характерных ЭКГ-признаков СССУ, несмотря на повторяющиеся эпизоды синкопе или пресинкопе (скрытая и/или латентная форма СССУ).

Аритмии, ассоциированные с СССУ.

Согласно рекомендациям ACC/AHA/HRS по обследованию и лечению пациентов с брадиаритмиями и нарушениями проводимости [159], для СССУ / ДСУ характерны:

- синусовая брадикардия: ЧСС <50 в минуту;
- эктопическая предсердная брадикардия, вызванная аномальным пейсмейкером в предсердиях с ЧСС менее 50 уд/мин;
- блокада «выхода» из СУ: признаки нарушения проводимости между СУ и прилегающей тканью предсердий;
- синусовые паузы – деполяризация СУ происходит спустя более 3 секунд после последней предсердной деполяризации;
- остановка СУ: отсутствие признаков деполяризации предсердий;
- синдром бради-тахикардии: чередование эпизодов синусовой брадикардии, синусовых пауз или эктопической предсердной брадикардии с пароксизмом предсердной тахикардии, трепетания предсердий или ФП;
- хронотропная недостаточность – неспособность сердца увеличивать ЧСС в соответствии с увеличением активности/потребности (менее 80% ожидаемого резерва ЧСС при физической нагрузке);
- изоритмическая АВ-диссоциация: деполяризация предсердий происходит медленнее, чем желудочков (замещающие ритмы из АВ-узла, пучка Гиса или эктопического очага в желудочках).

СССУ на ЭКГ может проявляться предсердной эктопической брадикардией, а также с такими аритмиями как нижнепредсердный ритм, лево- и правопредсердный эктопические ритмы, эктопический ритм коронарного синуса, а также остановка предсердий (асистолия предсердий или парциальная асистолия) – отсутствие возбуждения предсердий, которое наблюдается в течение одного или (чаще) большего числа сердечных циклов [26, 121]. В случае отсутствия замещающих комплексов или ритмов может возникать полная асистолия сердца и приступ Морганьи-Эдемса-Стокса. Выделяют три основных варианта остановки предсердий: 1) остановка предсердий вместе с отказом (остановкой) СУ; 2) отсутствие электрической и механической активности предсердий при сохранении автоматизма СУ, продолжающего контролировать возбуждение АВ-узла и желудочков; 3) сохранение автоматизма СУ и электрической активности предсердий при отсутствии их сокращений (электромеханическая диссоциация).

Как известно, СССУ ухудшает качество жизни пациентов и нередко является непосредственной причиной их смерти. Прогностически

неблагоприятными являются: пожилой возраст, тяжесть возникшей аритмии и блокады сердца, сопутствующая кардиальная патология. Пациенты с брадикардической формой СССУ имеют относительно лучший прогноз, чем пациенты с синдромом бради-тахикардии. Таким образом, СССУ представляет собой серьезную кардиологическую проблему, которая требует дальнейших поисков ее решения.

Лечение СССУ

Текущие стратегии лечения СССУ включают медикаментозное лечение для контроля тахиаритмий и имплантацию ЭКС для борьбы с брадиаритмией или остановкой СУ, а также интервенционное лечение в виде РЧА предсердных тахикардий или тахикардий АВ-соединения [26, 159]. Лечение СССУ включает устранение модифицируемых факторов, способных провоцировать брадикардию, синусовую паузу, синкопе, а при наличии показаний имплантацию ЭКС [185]. Имплантация ЭКС является наиболее эффективным и, следовательно, основным методом лечения симптомных пациентов с СССУ [239].

В случае остро возникшей СССУ с признаками нестабильной гемодинамики применяется фармакотерапия и/или временная трансвенозная электростимуляция сердца.

Имплантация электрокардиостимулятора

В настоящее время, именно пациенты с СССУ составляют подавляющее большинство пациентов, нуждающихся в имплантации ЭКС [26, 41]. Этот метод значительно улучшает качество жизни, и нередко увеличивает выживаемость пациентов, особенно при отсутствии серьезной патологии сердца [159]. При выборе режима ЭКС следует стремиться к обеспечению не только адекватной частоты ритма желудочков, но и сохранению систолы предсердий.

С учетом необходимости имплантации ЭКС все пациенты с СССУ делятся на 3 класса показаний [41].

Класс I (абсолютные показания) – пациенты, имеющие документально подтвержденные транзиторные или стойкие брадикардии либо синусовые паузы, сопровождающиеся клиническими симптомами (синкопе, сердечная/коронарная недостаточность), а также имеющие симптомы хронотропной недостаточности.

Имплантация ЭКС также рекомендуется пациентам, у которых синусовая брадикардия является результатом необходимой медикаментозной терапии по поводу основного заболевания, т. е. пациенты, имеющие относительные показания:

Класс IIa – пациенты, не имеющие четкой связи клинических симптомов с брадикардией или имеющие ЧСС менее 40 уд/мин с минимально выраженной симптоматикой, с эпизодами синкопе неясной этиологии и ранее выявленной ДСУ либо появляющейся при проведении провокационных тестов во время ЭФИ;

Класс IIb – пациенты с минимально выраженной симптоматикой и брадикардией менее 40 уд/мин во время сна.

Класс III (отсутствие показаний): наличие противопоказаний у пациентов, имеющих ЭКГ-признаки СССУ без клинических симптомов либо обусловленные медикаментозной терапией, от которой можно отказаться, а также пациенты с отсутствием документально зафиксированных эпизодов брадикардии, но наличием клинических симптомов, которые могут выявляться и при брадикардии.

При выявлении признаков хронотропной недостаточности показана имплантация частотно-адаптивных ЭКС (DDDR). Если на фоне пароксизмов предсердных аритмий выявляются эпизоды пауз более 3 секунд или эпизоды с ЧСС менее 40 минуту, определяют показания для DDDR-стимуляции. При длительности эпизодов предсердной аритмии более 50% всего времени суток у пациентов с синдромом бради-тахикардии также оправдана DDDR-стимуляция, особенно при тахисистолии желудочков, поскольку существует вероятность проведения последующей катетерной РЧА АВ-соединения.

При СССУ предсердная или двухкамерная предсердно-желудочковая электростимуляция являются более физиологичными режимами, чем изолированная желудочковая электростимуляция, при которой выше риск возникновения ФП, тромбоэмболии и развития сердечной недостаточности [26]. Риск развития АВ-блокады у пациентов с однокамерной предсердной электростимуляцией остается низким даже при наличии сопутствующей АВ-блокады 2 степени Мобитц 1. Одним из основных аргументов против профилактической двухкамерной электростимуляции является повышенный риск развития систолической дисфункции, хотя, не было различий фракции выброса ЛЖ или клинического исхода у пациентов с AAI- и DDD-стимуляцией [222].

При СССУ изолированная желудочковая электростимуляция менее оправдана. Кроме того, изолированная предсердная или двухкамерная предсердно-желудочковая электростимуляция не вызывают усиления артериального барорефлекса, выраженность которого связана с увеличением риска ВСС [26]. Новое поколение ЭКС способно не только купировать брадикардию, но и предупреждать возникновение предсердной тахиаритмии более чем у 1/3 пациентов. В случае возникновения ФП целесообразно выполнять катетерную РЧА устьев

легочных вен [41]. РЧА следует проводить после первого эпизода тахиаритмии. Это позволяет на долгое время сохранить синусовый ритм и предотвратить развитие осложнений ФП.

Временная электростимуляция сердца. Наружная чрескожная электростимуляция сердца используется в случаях, требующих проведения реанимации. Этот способ электростимуляции часто используется у пациентов с остановкой сердца и может быть успешной, если ее применять в первые минуты остановки сердца. Еще одним способом временной электростимуляции является эндокардиальная электростимуляция ПЖ, осуществляющаяся через крупные вены. Данный способ временной ЭКС является альтернативой лечения острой брадикардии, когда фармакологическая терапия неэффективна. Многоцентровое исследование с участием более чем 360 000 пациентов показало, что осложнения временной трансвенозной электростимуляции составляют всего 4%, и при этом 38% пациентов нуждается в дальнейшей имплантации ЭКС.

По возможности следует избегать имплантации ЭКС, чтобы предотвратить потенциальные осложнения, связанные с имплантацией устройства и долгосрочным искусственным ритмовождением. К сожалению, необходимость имплантации ЭКС нередко продиктована наличием фатальных аритмий, в частности при тяжелой симптомной синусовой брадикардии и синдроме бради-тахикардии [159].

Возможности фармакотерапии СССУ

Как известно, многие генетические варианты СССУ являются хроническими и симптомы слабо выражены [92]. Однако острая СССУ может появиться вторично по отношению к процедуре или заболеванию. Также необходимо исключить наличие гиперкалиемии или гипотиреоза, при котором пациент может быть ошибочно направлен на имплантацию ЭКС. При подозрении на СССУ следует избегать прием подавляющих СУ лекарств до проведения холтеровского мониторирования ЭКГ. Назначение β-адреноблокаторов, верапамила, дилтиазема, соталола, амиодарона и сердечных гликозидов противопоказано.

Острый СССУ, связанный с брадикардией или бради-тахикардией, опасен и может лечиться небольшим набором лекарств. В соответствии с рекомендациями Американского колледжа кардиологов / Американской ассоциации сердца / Общества сердечного ритма (ACC/AHA/HRS, 2019), текущие препараты экстренного лечения брадикардии при СССУ включают атропин, изопротеренол, аминофиллин или теофиллин [159]. В случаях острого СССУ лечение, направленное на устранение причины

СССУ, может быть эффективным. Также сообщалось об улучшении симптоматики СССУ при курсовой терапии метаболическими цитопротекторами [185].

Если пациент принимает лекарства, то в начале терапии СССУ отменяют все препараты, которые могут способствовать нарушению автоматизма/проводимости СУ [92]. Атропин может вызвать восстановление нормального синусового ритма при остром СССУ [185]. Препарат укорачивает продолжительность синусового цикла ПД и время восстановления функции СУ, поэтому потенциально лечит брадикардию. Однако реакция СУ на атропин является бимодальной, т. е. в малых дозах (менее 0,4 мг) происходит замедление ЧСС, а при высоких дозах наблюдается ускорение ЧСС [185]. Атропин в дозе более 0,8 мг, также является подходящим препаратом при брадиаритмии, вызванной инфарктом миокарда. В целом, внутривенное введение атропина в дозе 0,5-2 мг (до 1 мг за раз в течение 3-5 мин) кажется лучшей терапией при лечении брадикардии, связанной с острым СССУ [159].

При синдроме бради-тахикардии тактика может быть более гибкой. Так, при сочетании умеренной синусовой брадикардии, которая еще не является показанием к имплантации ЭКС, и частых бради-зависимых пароксизмов ФП, в некоторых случаях возможно пробное назначение Аллапинина (лаппаконитина) в небольшой дозе (по 12,5 мг) 3-4 раза в сутки с обязательным контролем при холтеровском мониторировании ЭКГ [185]. Препарат блокирует быстрые Na^+-каналы кардиомиоцитов и не угнетает автоматизм СУ. Однако со временем прогрессирование СССУ и брадикардии могут потребовать отмены препаратов и имплантации ЭКС. В случае сохранения брадикардии на фоне приема Аллапинина допустимо одновременное применение небольших доз Беллоида по 1 таб. 4 раза в сутки или Теопека по 75 мг 2-3 раза в сутки.

Экстренную терапию собственно СССУ проводят в зависимости от его тяжести. В случаях асистолии, приступов Морганьи-Эдемса-Стокса необходимы реанимационные мероприятия. Выраженная синусовая брадикардия, ухудшающая гемодинамику и/или провоцирующая тахиаритмии, требует назначения атропина 0,5-1,0 мл 0,1% раствора подкожно до 4-6 раз в сутки, инфузии дофамина, добутамина или эуфиллина под контролем кардиомонитора. При необходимости выполняется временная эндокардиальная электростимуляция ПЖ.

Острая брадикардия после трансплантации сердца является частым исходом. Показано, что трансплантированное сердце более чувствительно к действию аденозина. Приблизительно четверть пациентов с пересаженным сердцем нуждаются в имплантации ЭКС [222]. При этом атропин является плохим выбором для лечения

брадикардии. Так, показано, что применение атропина для лечения брадикардии у пациентов, перенесших трансплантацию сердца, приводило к остановке СУ или АВ-блокаде в 20% случаев [268]. В этом случае теофиллин продемонстрировал способность устранять брадикардию у большинства пациентов, предотвращая необходимость имплантации ЭКС, поскольку теофиллин является антагонистом аденозиновых рецепторов [222]. После трансплантации сердца относительная брадикардия часто рассматривается как ЧСС менее 80 уд/мин, поскольку эти пациенты имеют более высокие гемодинамические потребности. Кроме того, теофиллин показывает некоторые перспективы в лечении хронического СССУ, но препарат имеет многочисленные ограничения, которые не позволяют ему стать «золотым стандартом». Особо следует избегать применения теофиллина в случаях синдрома бради-тахикардии и при наличии ЖЭ. Аминофиллин также имеет некоторые преимущества, но теофиллин больше поддерживается в литературе [159].

Несколько клинических исследований показали эффективность изопротеренола при брадикардии [268], но сообщалось о развитии наджелудочковой тахикардии. Кроме того, изопротеренол не прошел клинических испытаний в качестве терапии для пациентов с СССУ, и поэтому его следует использовать с осторожностью [159].

Таким образом, атропин является лучшим лекарственным средством для лечения острой брадикардии. Помимо терапевтических целей, атропин и изопротеренол можно использовать для оценки тяжести бессимптомной синусовой брадикардии и выявления пациентов, нуждающихся в профилактической имплантации ЭКС [185].

Sonoura T. et al. [244] показано, что цилостазол (ингибитор фосфодиэстеразы III) способен предотвратить имплантацию ЭКС у пациентов с СССУ. Так, лишь 20,4% пациентов, получавших цилостазол, нуждались в имплантации ЭКС по сравнению с 55,8% пациентов, не получавших цилостазол. Увеличивая ЧСС, цилостазол может стать первым препаратом для долгосрочного лечения СССУ, поскольку другие лекарства эффективны только в краткосрочной перспективе. Проспективные исследования, показавшие более длительную выживаемость пациентов, получавших цилостазол, будут способствовать дальнейшему использованию этого препарата для лечения СССУ.

Модификация предсердного ганглионарного сплетения

Имплантация ЭКС, по-прежнему является основным терапевтическим предложением ACCF/AHA/HRS при хронической синусовой брадикардии [159]. У молодых пациентов с СССУ требуется более длительный период работы ЭКС, что связано с частыми заменами электродов и устройств, а это увеличивает риск хирургических осложнений.

Как известно, симпатическая и парасимпатическая нервная системы модулируют автоматизм СУ через предсердные ганглионарные сплетения. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что РЧА предсердных ганглионарных сплетений (кардионейроаблация), как альтернативный метод лечения ДСУ, может способствовать значительному уменьшению влияния блуждающего нерва на СУ и АВ-проводимость у пациентов с нейро-опосредованным обмороком и брадикардией с выраженной симптоматикой [28, 234]. Показано, что РЧА, подавляя парасимпатическую активность, способствует увеличению ЧСС в покое у молодых пациентов с СССУ.

Однако рандомизированное многоцентровое исследование имеет основополагающее значение не только для установления эффективности денервации блуждающего нерва и долгосрочного клинического воздействия на симптомы, но и для обеспечения безопасности метода.

Перспективы генной терапии СССУ

В настоящее время не существует терапии для устранения первичной генетической причины у пациентов с диагнозом первичной и хронической СССУ [11]. Имплантация ЭКС является эффективным методом лечения пациентов, имеющих симптомную брадикардию. Несмотря на достигнутые успехи в разработке имплантируемых ЭКС, решить задачу создания прототипа биопейсмекера не удается.

В последние годы проводились исследования возможности создания биологического пейсмекера, который, в конечном, итоге позволило бы заменить имплантируемые ЭКС. Предлагаемые стратегии включают генную терапию, трансплантацию донорского возбудимого миокарда и доставку модифицированных эмбриональных стволовых клеток в сердце. Действительно, в постгеномную эпоху появился интерес к альтернативным молекулярным методам лечения СССУ.

Было показано, что сердечные клетки плода и новорожденного функционально интегрируются и действуют как эктопический пейсмекер

при трансплантации в миокард собак и свиней [197]. Подходы к генной терапии включают сверхэкспрессию бета-адренергических рецепторов, подавление калиевого тока внутреннего выпрямления (I_{K1}), вставку гена пейсмекера *HCN2* в предсердие с использованием аденовирусных или голых плазменных векторов. Другим подходом к биологическому лечению СССУ является приживление эмбриональных стволовых клеток, которые были дифференцированы, в ткань предсердий [24].

Перспективным направлением лечения СССУ считается стимуляция функции нативного пейсмекера или создание эктопического пейсмекерного очага посредством переноса генов в существующие кардиомиоциты либо трансплантации пейсмекерных (в том числе генетически модифицированных) клеток в сердце. Однако решение задач по созданию биопейсмекера должно включать комплекс вмешательств, позволяющих модулировать сложную клеточную и молекулярную структуру, аналогичную биологическому СУ.

Как известно, HCN4-каналы участвуют в автоматизме кардиомиоцитов. Haron-Khun S. et al. [116] показали, что TRAM-34 (селективный блокатор каналов HCN4) успешно уменьшает поздние постдеполяризации и тормозит оборот кальция в индуцированных кардиомиоцитах человека, полученных из плюрипотентных стволовых клеток (hiPSC-CM) пациентов с CPVT2. Показано, что введение TRAM-34 мышам с нокаутом в варианте *CASQ2*-D307H приводит к уменьшению аритмий в покое и во время физической нагрузки [116].

Нефункциональный If-ток вызывает необычный обмен Ca^{2+}, и тем самым, нарушает активность пейсмекерных клеток. Mesirca P. et al. [185] показали, что у мышей с дефицитом If-тока возникают дефекты генерации и проведения импульсов в СУ, которые можно устранить с помощью генетической делеции сердечных мускариновых каналов, инактивированных G-белком (*GIRK4*). Поскольку варианты потери функции *HCN4* и *GIRK4* были вовлечены в СССУ, комбинированный нокаут этих генов вызывает фенотип тяжелого СССУ, сочетающегося с АВ-блокадой и желудочковой аритмией [185].

Способность фармакологической блокады $I_{K,ACh}$ улучшать функцию СУ была продемонстрирована у пациента с СССУ [171]. Показано, что подавление экспрессии *GIRK4* в предсердных миоцитах человека эффективно снижает плотность $I_{K,Ach}$ и, следовательно, является потенциальным инструментом для лечения СССУ. Таким образом, генная терапия или фармакологическая стратегия, нацеленная на каналы GIRK4, может стать важным направлением лечения СССУ в клинике.

Перенос лентивирусного гена *HCN4* продемонстрировал биоинженерный потенциал, позволяющий использовать пейсмекерные

клетки. Трансдукция *HCN4* восстанавливала автономный ритм и повышала чувствительность к вегетативной регуляции в трансдуцированных *HCN4* миоцитах [268]. Кроме того, фактор стимуляции миоцитов-2 и активаторный белок-1 со связывающими последовательностями, расположенными на консервативной некодирующей последовательности 13 (CNS13), участвуют в усилении *HCN4* через промотор HCN4 и может быть использован для активации *HCN4* и, тем самым, для стимуляции пейсмекерной активности СУ.

Таким образом, проблема создания биопейсмекера для лечения СССУ частично связана со сложностью генетических аномалий и плейотропией генов. Многие варианты генов, ассоциированных с СССУ, могут проявлять несколько несвязанных фенотипических признаков. В настоящее время ведение пациентов с СССУ ограничивается лишь облегчением симптомов аритмии.

Раздел 7. Семейное прогрессирующее нарушение проводимости сердца

Семейное прогрессирующее нарушение проводимости сердца (ПНПС) является частым и, в первую очередь, генетическим заболеванием, имеющим клинические и генетические совпадения с другими наследственными сердечными и метаболическими заболеваниями [49]. Оно характеризуется прогрессирующей замедлением проводимости по системе Гиса-Пуркинье с блокадой правой или левой ножки пучка Гиса, предрасположенностью к полной АВ-блокаде, обморокам, а иногда и ВСС. Для заболевания характерно наследование по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью и различной экспрессивностью генов. Рецессивные или спорадические формы встречаются редко.

Показано, что чрезмерный процесс старения, избирательно влияющий на проводящую ткань сердца, является причиной ПНПС, что приводит к полной АВ-блокаде, часто связанной с рецидивирующими обмороками и/или ВСС [49, 108]. Патофизиологической основой ПНПС являются дегенерация миокарда, повышенный обмен коллагена в миокарде и фиброз проводящей системы, приводящие к нарушениям проводимости на различных уровнях. Заболевание обычно имеет прогрессирующее течение и, в настоящее время является одним из основных показаний к имплантации ЭКС: 0,15 имплантации ЭКС на 1000 жителей в год в развитых странах мира [143, 159].

ПНПС включает формы заболевания как врожденного, так и приобретенного характера, которые могут возникать как с сопутствующим структурным заболеванием сердца, так и без него [54]. Классическая форма ПНПС была впервые описана как отдельная форма в 1964 году Ленегре и Лев, которые исследовали истории болезни, ЭКГ и патологоанатомические данные в сердцах пациентов с изолированным поражением проводящей системы [188].

Распространенность ПНПС

Изучение семейной сегрегации ПНПС с учетом месторождения более 6600 пациентов в западной части Франции, которым имплантировали ЭКС, выявило большую неоднородность в распространении ПНПС – от 0,21 до 2,28%, в отдельных районах. В результате, выявлены 5 больших семей с ПНПС, что убедительно

подтверждает генетический фон для ПНПС.

Выявлено, что врожденная и детская неиммунная изолированная АВ-блокада является редким генетическим заболеванием с предполагаемой распространенностью 1 случай на 20 000 живорождений [51]. Материнские аутоиммунные заболевания составляют 90-99% всех случаев, диагностированных до 6-месячного возраста, когда трансплацентарное проникновение материнских анти-Ro/SSA и/или анти-La/SSB аутоантител вызывает необратимый фиброз проводящей системы плода, а также ингибирование сердечных кальциевых каналов L-типа. В случаях, когда очевидная причина АВ-блокады не может быть установлена, блокада сердца считается идиопатической.

В первом крупном исследовании, посвященном изучению наследуемости идиопатической АВ-блокады у детей во французской общенациональной когорте, Baruteau AE. et al. [54] наблюдали высокую степень наследования и сильный генетический вклад в патогенез врожденной и детской неиммунной изолированной АВ-блокады. Почти у 70% пациентов прогрессирование АВ-блокады до постоянной полной АВ-блокады свидетельствовало о постнатальном дегенеративном процессе проводящей ткани [54]. Скрининг ЭКГ у бессимптомных родителей детей, страдающих идиопатической АВ-блокадой, выявил высокую распространенность нарушений проводимости, характеризующихся удлинением интервала PR, уширением QRS и зубца P, что свидетельствует о нарушениях внутрипредсердной, АВ- и внутрижелудочковой проводимости. Кроме того, нарушения проводимости чаще встречались у родителей пациентов из этой группы, чем у сопоставимых здоровых лиц из контрольной группы. Расчетная наследуемость изолированных нарушений проводимости составила 91%, и у пораженных детей были идентифицированы две мутации SCN5A. Таким образом, врожденная и детская неиммунная изолированная АВ-блокада является высоко наследуемым признаком [54].

Изучение распространенности нарушений проводимости сердца у 432 166 детей в возрасте от 6 до 20 лет выявило 1 случай изолированной блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ). Также показано, что в 22% случаев у пациентов с изолированной БЛНПГ наблюдается идиопатическая КМП или нарушение проводимости без поражения скелетных мышц [97]. Нарушения проводимости сердца наблюдались также у 39% бессимптомных носителей с ранее диагностированной КМП или скелетной миопатией [138].

Структурные и функциональные причины ПНПС

Проводящая система сердца состоит из специализированных структур, отвечающих за формирование и распространение импульса. Сердечный импульс генерируется синусовым узлом в правом предсердии и проводится в левое предсердие через пучок Бахмана [188]. От предсердий электрическая активность передается к желудочкам последовательно через АВ-узел, пучок Гиса, правую и левую ножки пучка Гиса и сеть волокон Пуркинье, что обеспечивает быстрое и синхронное сокращение камер сердца.

Необходимо отметить, что нарушения проводимости сердца могут быть обусловлены либо структурными изменениями сердца, либо возникают при структурно нормальном сердце [88]. В свою очередь, как структурное, так и неструктурное нарушения проводимости могут быть приобретенной и врожденной [108]. Наконец, врожденное нарушение проводимости сердца может носит наследственный или ненаследственный характер (рис. 34).

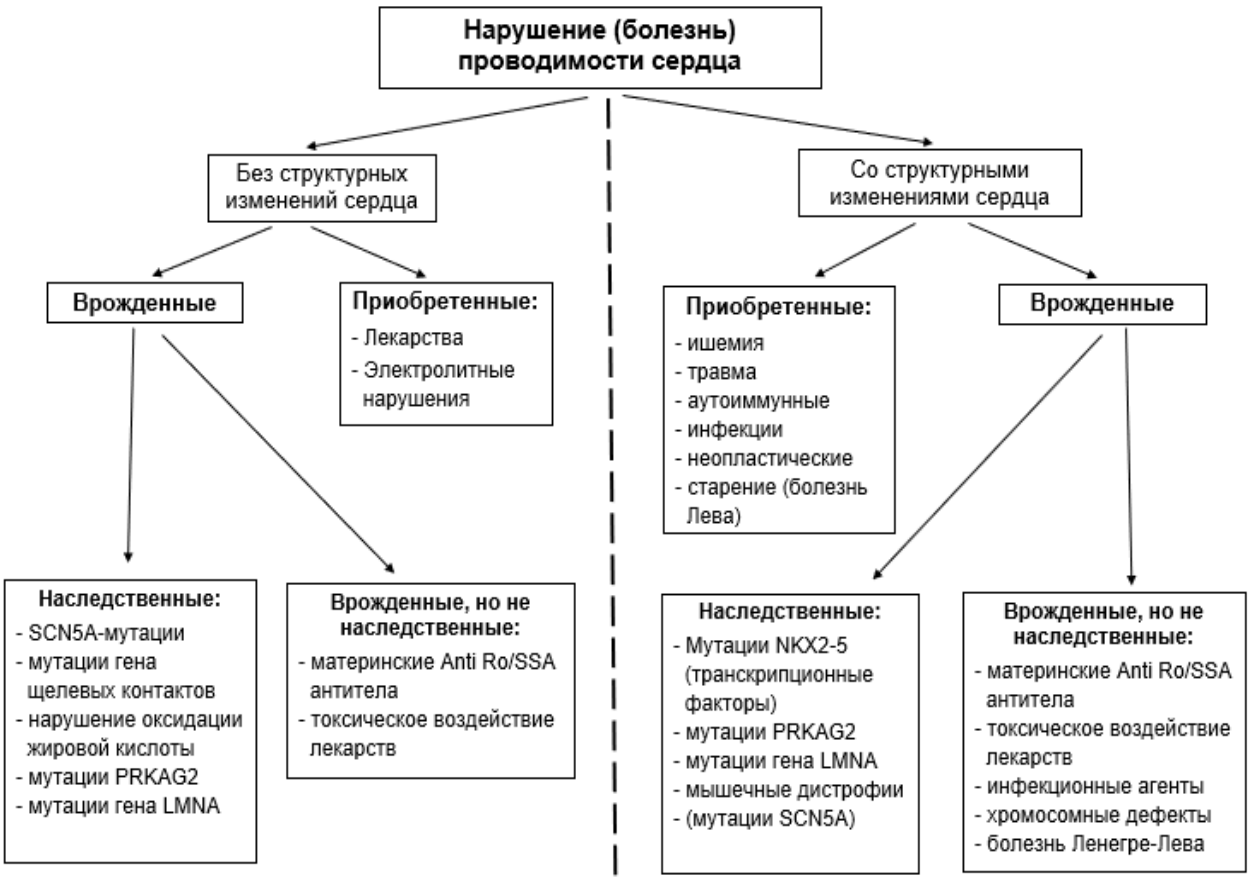


Рис. 34. Варианты (причины) нарушения проводимости сердца.

Для быстрого распространения ПД через предсердия, систему Гиса-Пуркинье и желудочки большое значение имеют потенциал-зависимые натриевые каналы и щелевые контакты [226]. Скорость деполяризации клеток в этих тканях, т. е. скорость подъема ПД, зависит от величины входящего тока натрия (I_{Na}) и, следовательно, от функции и доступности потенциал-зависимых натриевых каналов. Деполяризующий ток I_{Na} передается от клетки к клетке по межклеточным щелевым контактам.

Структурные причины ПНПС

В случае структурного нарушения проводимости в основе замедления/прерывания проведения импульса лежат анатомические аномалии. Это касается макро- или микроскопических структурных аномалий, которые могут возникать на любом уровне проводящей системы. Структурные аномалии могут варьироваться от частичного или полного отсутствия структур до постепенного замещения жировой и/или фиброзной инфильтрацией и кальцинозом [108]. Как правило, термин «структурное заболевание сердца» используется для явных анатомических аномалий сердца и часто не включает специализированную проводящую систему. Поэтому, сердце, которое считается структурно нормальным, может иметь гистологические аномалии (например, фокальный миокардит или сегментарная КМП).

Приобретенными структурными причинами нарушений проводимости сердца могут быть ишемическое и травматическое повреждения миокарда, инфекционные, аутоиммунные и неопластические кардиопатии и т. д. Также следует отметить изолированное прогрессирующее с возрастом склеротическое поражение левой ножки пучка Гиса (болезнь Лева).

Структурные нарушения проводимости врожденного генеза. Причин врожденного структурного нарушения проводимости сердца много, они могут быть частью ПНПС и быть связаны с аномалиями в других органах. Например, анатомические пороки сердца могут возникать при хромосомных заболеваниях, таких как синдромы Дауна, Эдвардса, Патау или Тернера [88].

Другими причинами структурного заболевания сердца могут быть внутриутробное воздействие инфекционных или токсических агентов (например, никотин, наркотики), а также инфекционные заболевания, такие как дифтерия, ревматическая лихорадка и врожденный сифилис, перенесенные во внутриутробном периоде [108].

Наконец, другой важной причиной врожденной структурной аномалии проводимости сердца является внутриутробное воздействие

материнских аутоантител. Сообщалось о врожденной АВ-блокаде у новорожденных от матерей, страдающих аутоиммунными заболеваниями соединительной ткани [88]. При этом нарушение проводимости может быть вторичным по отношению к миокардиту, как при системной красной волчанке, склеродермии и полимиозите. Васкулит и облитерирующий эндартериит также косвенно влияют на миокард, вызывая ишемию. Функция проводимости сердца может быть нарушена в различной степени при различных аутоиммунных заболеваниях. Например, при серонегативной спондилоартропатии, нарушение проводимости сердца часто встречается, хотя структурные аномалии могут отсутствовать. В поздней стадии поражения сердца нарушения проводимости обычно проявляются АВ-блокадой, СССУ и брадикардией. Эти аномалии могут быть стойкими или преходящими, что указывает на обратимый процесс.

Наследственные структурные нарушения проводимости. В настоящее время обнаружены мутации в генах, кодирующих транскрипционные факторы, регулирующие морфогенез сердца. Такие мутации вызывают ПНПС из-за аномалии развития сердца [88]. ПНПС без структурных поражений сердца также связан с мутациями генов, кодирующих белки ионных каналов сердца [49]. Впервые в 1995 году был идентифицирован ген, участвующий в неструктурном ПНПС типа I, который расположен на хромосоме 19q13.2-q13.3.

Дефекты развития перегородок сердца. Обнаружены мутации генов, кодирующих белки, участвующие в морфогенезе перегородки сердца, что приводит к дефектам межпредсердной или межжелудочковой перегородок (ДМПП, ДМЖП), аномалии атриовентрикулярного канала, тетраде Фалло, синдрому гипоплазии левых отделов сердца и коарктации аорты. Мутации в *TBX5*, транскрипционном факторе T-box, были выявлены у пациентов, страдающих синдромом Холта-Орама (англ. Holt-Oram syndrome) или синдромом «сердце-рука» [140]. Синдром наследуется по аутосомно-доминантному типу и, кроме сердечных аномалий, имеет дефекты верхних конечностей (синдром фокомелии – отсутствие верхних конечностей или их отделов, аномалии ключицы или лопаток). В 40% случаев у носителей мутации выявляют врожденные или приобретенные нарушения проводимости (синусовую брадикардию, блокаду правой ножки пучка Гиса) и ФП без дефектов перегородок сердца.

Мутации в *NKX2.5*, кодирующем фактор транскрипции гомеобокса, были обнаружены в случаях семейного ДМПП без экстракардиальных аномалий. Хотя первоначальное описание относилось к лицам с аутосомно-доминантным ДМПП и прогрессирующей АВ-блокадой,

теперь кажется, что клинический спектр может быть более разнообразным, включая также ДМЖП и тетраду Фалло [108]. Наконец, был диагностирован ряд семейных случаев дефектов сердечной перегородки с прогрессирующей АВ-блокадой, в которых задействованные белки и гены еще не идентифицированы.

Цитоскелет. Интактный цитоскелет необходим для правильной структуры миоцитов, а также участвует в клеточных сигнальных процессах. Обнаружено, что мутации в генах, кодирующих белки цитоскелета и белки ядерной мембраны, связаны с наследственными КМП и мышечными дистрофиями [138], которые нередко ассоциируются с аритмиями и нарушениями проводимости сердца. Показано, что мутации в гене *LMNA*, кодирующем ламин А/С, причинно связаны с аутосомно-доминантной мышечной дистрофией Эмери-Дрейфуса, которая также идентифицируется в семьях с дилатационной КМП (ДКМП) и тяжелыми нарушениями проводимости без вовлечения скелетных мышц [57]. Однако у отдельных членов этих семей были серьезные нарушения проводимости и при отсутствии ДКМП или других структурных заболеваний сердца. У этих пациентов нарушение проводимости, вероятно, предшествует развитию ДКМП.

Протеинкиназные нарушения. Была описана мутация R302Q в гене *PRKAG2*, который кодирует регуляторную субъединицу-γ2, АМФ-активируемой протеинкиназы [209]. Эта мутация была обнаружена у пациентов с синдромом WPW, характеризующимся преждевременным возбуждением желудочков, ФП и дефектами проводимости. У 76% носителей мутации R302Q также была обнаружена синоатриальная и АВ-блокада, и у 26% носителей – гипертрофия миокарда.

Функциональные нарушения проводимости

Функциональное нарушение проводимости сердца определяется в том случае, когда отсутствуют каких-либо структурных, анатомических или гистологических аномалий миокарда и проводящей системы [108]. В этих случаях пагубное воздействие на проводимость сердца обычно связано с измененной функцией ионных каналов или связанных с ними белков, подобно первичным электрическим заболеваниям сердца, среди которых и ПНПС. Как и при структурных нарушениях проводимости сердца, различают приобретенную, врожденную и семейную формы. В некоторых случаях функциональное нарушение проводимости может быть первым симптомом заболевания, которое в конечном итоге, приведет к структурному повреждению сердца.

Приобретенные функциональные нарушения проводимости. Причинами приобретенного функционального нарушения проводимости нередко являются побочные/токсические воздействия лекарств, ухудшающих проведения импульсов через АВ-узел и по системе Гиса-Пуркинье, а также электролитные нарушения, хотя эти эффекты, как правило, обратимы. Кроме того, существует несколько встречающихся в природе токсинов, которые могут влиять на проводимость сердца. Механизм действия этих токсинов на проводимость часто заключается в прямом воздействии на функцию ионных каналов. Нарушения внутри- или внеклеточной концентраций ионов могут быть дополнительной причиной нарушения проводимости сердца.

Врожденные функциональные нарушения проводимости. Наряду с воспалительным механизмом, приводящим к структурным нарушениям проводимости сердца при аутоиммунных заболеваниях, также может быть функциональный компонент у новорожденных, рожденных от матерей, страдающих системной красной волчанкой или другими заболеваниями соединительной ткани [108]. В ряде случаев врожденная АВ-блокада может быть транзиторной и регрессировать при вымывании материнских антител IgG. Обычно у этих людей имеется АВ-блокада I степени в сочетании с синусовой брадикардией. В основе этого нарушения проводимости сердца лежат материнские антитела SSA/Ro и/или SSB/La (IgG), которые через плацентарную мембрану попадают в кровоток плода [108]. Предполагается, что АВ-блокада обусловлена модификацией кальциевых каналов L-типа в миоцитах АВ-узла плода материнскими антителами IgG. Необходимо отметить, что у этих детей нарушение проводимости сердца может представлять собой фармакологически излечимую форму нарушения проводимости.

Наследственные функциональные нарушения проводимости.

Протеинкиназные нарушения. Недавно у пациентов с синдромом WPW были описаны миссенс-мутация R531G и другая конститутивно активная мутация T172D в гене *PRKAG2* [209]. В отличие от мутации R302Q в гене *PRKAG2*, носители этих двух мутаций не имели гипертрофии сердца, но имели синоатриальную или АВ-блокаду. Поскольку эти мутации происходят в гене, кодирующем γ2-регуляторную субъединицу АМФ-активируемой протеинкиназы, могут вызвать аномалии проводимости сердца, влияя на фосфорилирование сердечных ионных каналов.

Нарушения окисления жирных кислот. Нарушения окисления жирных кислот представляют собой врожденные нарушения метаболизма, которые влияют на нормальный транспорт и метаболизм жирных кислот из-за ферментативных дефектов. При этом сердце является одним из органов-мишеней, и кардиомиопатия с нарушениями ритма и проводимости может быть одним из симптомов этого ферментативного дефекта. Нарушения окисления жирных кислот также могут проявляться нарушениями проводимости и предсердными аритмиями без структурных заболеваний сердца. Обычно у таких пациентов обнаруживаются дефекты ферментов, регулирующих митохондриальный транспорт длинноцепочечных жирных кислот. Метаболиты длинноцепочечных жирных кислот, накапливающиеся в участках дефектов этих ферментов, могут быть токсичными для миоцитов, но, они также могут воздействовать на белки ионных каналов. Показано, что эти метаболиты уменьшают калиевый ток внутреннего выпрямления и деполяризующий натриевый ток, активируют каналы Ca^{2+} и нарушают взаимодействие полуканалов щелевых соединений. За исключением влияния на каналы Ca^{2+}, эти изменения отрицательно влияют на проводимость в сердце. Поскольку воздействию одновременно подвергаются несколько типов ионных токов, эти метаболиты могут представлять субстратом для сердечных аритмий. Эти расстройства встречаются редко и представляют собой потенциально излечимую причину аритмий и нарушений проводимости у детей.

Цитоскелет. Иногда первым и наиболее заметным симптомом наследственной КМП или мышечной дистрофии является изолированное нарушение проводимости без выявляемых структурных аномалий сердца или до их развития. Предполагается, что в этих случаях мутации белков цитоскелета прямо или косвенно изменяют функцию ионных каналов. В частности, внутриклеточный белок γ-синтрофин связывается и взаимодействует с пóрообразующей α-субъединицей натриевого канала, и тем самым, регулирует его мембранную экспрессию и свойства канала.

Таким образом, нарушение организации цитоскелета может быть связано с аномалиями проводимости сердца, возникающими как в результате структурных, так и функциональных нарушений [49]. Эти взаимодействия также объясняют, почему в некоторых случаях мутаций натриевых каналов обнаруживается чрезмерный фиброз, вероятно, в результате аномальной функции или экспрессии натриевых каналов [54].

Генетические предикторы ПНПС

Обнаружено, что за развитие заболевания ответственны мутации в трех генах: *SCN5A, SCN1B и TRPM4*. Мутации в генах *NKX2, TBX5, PRKAG2* и *LMNA* были выявлены у пациентов, у которых ПНПС сопровождается наличием врожденного порока сердца. В семьях с носительством мутаций в одном из этих генов было описано изолированное ПНПС. Ген-кандидат *GJA5* был ассоциирован с ранним началом и тяжелым течением ПНПС. В развитии ПНПС также играет роль полиморфизм в гене предсердного коннексина-40, который был идентифицирован при семейной форме остановки предсердий и нарушении проводимости сердца у пациентов, дополнительно несущих мутацию D1275N / *SCN5A*.

Семейная кластеризация ПНПС предполагала потенциальный генетический субстрат, но генетическая основа ПНПС была неопределенной до 1995 года, когда первый хромосомный локус, картированный в 19q13.2-13.3, был связан с этим состоянием [49]. Однако этот локус не исследовался, и причинный ген до сих пор остается неясным. Первое описание мутации в гене *SCN5A* было сделано в 1999 г. при исследовании большой французской семьи с прогрессирующей болезнью Ленегре. Пораженные члены семьи имели различную экспрессию аномалий проводимости: с возрастом происходило уширение зубца P и комплекса QRS, увеличение интервала PR, что требовало имплантации ЭКС [57].

Генетическая основа ПНПС в основном остается неясной, хотя у 20-30% пробандов сообщалось о болезнетворных мутациях в нескольких генах. В течение последнего десятилетия широкое использование технологий секвенирования нового поколения, которые усиливают возможности секвенирования в масштабе генома, позволило открыть молекулярно-генетические субстраты, лежащие в основе ПНПС с сопутствующим структурным заболеванием сердца или без него [54]. В настоящее время около 20 генов, кодирующих сердечные ионные каналы и регуляторные белки, протеинкиназы, структурные белки и транскрипционные факторы, связаны с различными формами ПНПС.

Мутации генов, связанных с ПНПС

SCN5A. Среди известных форм ПНПС лучше изучены молекулярные детерминанты *SCN5A*-опосредованного ПНПС [49]. Показано, что одни мутации гена *SCN5A*, идентифицированные в семьях с ПНПС, приводят к нефункциональным натриевым каналам сердца

($Na_V1.5$) за счет снижения их мембранной экспрессии, а другие мутации гена *SCN5A*, изменяют воротные свойства (гейтинг) натриевых каналов. Канал $Na_V1.5$ опосредует входящий I_{Na}, который отвечает за возбудимость и проведение импульса в сократительном миокарде предсердий и желудочков и в специализированной проводящей системе (в клетках Пуркинье и др.), а также за поздний натриевый ток (I_{NaL}), который влияет на реполяризацию и рефрактерность [221].

Эти находки позволяют связать потерю функции натриевых каналов с очень разными клиническими фенотипами. Показано, что усеченные мутации с потерей функции и миссенс-мутации со снижением пика I_{Na} более 90% были связаны со значительным снижением резерва АВ- и внутрижелудочковой деполяризации и приводили к более тяжелому фенотипу ПНПС, чем миссенс-варианты со снижением I_{Na} менее 90%.

SCN5A-мутации вызывают спектр фенотипов, большинство из которых наследуются как аутосомно-доминантному типу, за исключением нескольких рецессивных или спорадических форм [97]. Носители мутации *SCN5A*, как правило, демонстрируют перекрывающиеся различные клинические синдромы («синдром перекрытия *SCN5A*») [263] и в большинстве этих случаев имеет место прогрессирующее нарушение проводимости сердца. Так, мутации *SCN5A* с потерей функции канала $Na_V1.5$ вызывают аритмогенные состояния, такие как ПНПС, BrS типа I, идиопатическая ФЖ, трепетание предсердий, СССУ, ФП и, более редко – ЖТ и дилатационная КМП.

Существует значительное совпадение между BrS типа I и ПНПС, и эти два состояния могут сосуществовать или проявляться в изолированной форме у членов из одной семьи, несущих одну и ту же мутацию. Тем не менее, несмотря на генетическое совпадение, BrS типа I и ПНПС имеют различия в аритмическом фенотипе и факторах, предрасполагающих к ВСС [49]. Так, в отличие от BrS пациенты *SCN5A*-опосредованным ПНПС обычно не проявляют ЖТ или ФЖ в ответ на программированную электростимуляцию. *SCN5A*-опосредованный ПНПС имеет неполную пенетрантность почти 40% и переменную выраженность заболевания. Молекулярные основы неполной пенетрантности остаются плохо изученными и, вероятно, включают сложное взаимодействие генетических, посттрансляционных факторов и факторов окружающей среды. Различная экспрессия ПНПС-ассоциированных мутаций *SCN5A* частично может быть вызвана несколькими полиморфизмами *SCN5A*, которые, как известно, оказывают модулирующее действие на фенотип.

Некоторые мутации *SCN5A* вызывают ПНПС, ассоциированные с BrS или LQT3. Носители этих мутаций имеют только 50% доступных в

норме Na-каналов, что приводит к замедлению проводимости, проявляющееся АВ-блокадой, замедлением проводимости в системе Гиса-Пуркинье или невозбудимостью (остановкой) предсердий. Степень АВ-блокады может прогрессировать с возрастом и, как правило, не связана с удлинением интервала QT или изменениями ЭКГ, характерными для BrS. Мутации *SCN5A* были обнаружены и в семьях с сегрегацией нарушений проводимости, суправентрикулярных аритмий и дилатационной КМП [153]. Следовательно, структурные и функциональные нарушения проводимости могут иметь один и тот же патофизиологический фон [188]. Сообщалось о сочетаниях мутаций *SCN5A* и дегенеративных аномалий проводящей системы, особенно у пожилых носителей мутации *SCN5A*.

SCN1B, SCN4B, SCN10A и DSP. Эти гены, участвующие в макромолекулярном комплексе канала $Na_V1.5$ (*SCN5A*), также вносят вклад в фенотип ПНПС. Мутации в *SCN10A* ($Na_V1.8$) приводят к дефектам АВ-проводимости из-за его взаимодействия с промотором *SCN5A*. Мутации с потерей функции в *SCN1B*, вызывают BrS с нарушением проводимости за счет снижения тока I_{Na} и усиления медленной инактивации канала $Na_V1.5$ [263].

Интересно, что различные мутации в *SCN1B* участвуют в различных наследственных патологиях, включая генерализованную эпилепсию с фебрильными припадками, BrS типа 5, LQTS, ФП, ПНПС и синдром внезапной детской смерти. Это генетическое совпадение между эпилепсией и аритмогенными заболеваниями может затруднить определение конечной причины внезапной необъяснимой смерти носителей мутации *SCN1B*. Кроме того, мутация в гене *SCN4B*, кодирующем регуляторную β4-субъединицу канала $Na_V1.5$, была связана с семейной формой LQTS в сочетании с АВ-блокадой 2-й степени 2:1 [101]. Мутации *DSP* (десмоплакина) также были идентифицированы в семьях ПНПС [153]. Патогенетическая роль *DSP* в ПНПС неясна. Однако показано, что ремоделирование десмосом изменяет экспрессию $Na_V1.5$ и коннексина. Вероятно, мутации десмоплакина вызывают ПНПС, имитируя эффект мутаций *SCN5A*, и влияя на ток $Na_V1.5$.

TRPM4 (транзиторный рецепторный потенциал меластатина 4) является Ca^{2+}-активируемым неспецифическим каналом, проницаемым только для одновалентных катионов. Дефекты в токе TRPM4 были связаны со значительной долей семейной АВ-блокады и БПНПГ [246]. Он экспрессируется в тканях предсердий и желудочков, в пейсмекерных клетках и в клетках Пуркинье. Мутации *TRPM4*, связанные с изолированным ПНПС, вызывают усиление функции из-за повышенной плотности каналов *TRPM4* на клеточной мембране, в результате

нарушения эндоцитоза и регуляции конъюгации Small Ubiquitin MOdifier (SUMOylation) [201]. Однако недавнее экспериментальное исследование мутаций *TRPM4* показало, что повышенная или пониженная экспрессия TRPM4-каналов вызвана изменением стабильности и периода полужизни белка *TRPM4*, что предполагает альтернативный патогенетический механизм изменения экспрессии TRPM4 [201]. Мутации *TRPM4* с усилением или потерей функции также были связаны с BrS без мутации *SCN5A* (в 6% случаев), что еще больше увеличивает генетическое перекрытие между этими двумя заболеваниями. Недавно c.858G> вариант, приводящий к синонимичной замене p.T286T, был идентифицирован у братьев и сестер с некомпактным левым желудочком, осложненным ПНПС [201]. Хотя вариант не изменил аминокислотную последовательность, он привел к аберрантному сплайсингу, аномальной транскрипции мРНК и снижению общей экспрессии, и следовательно, к потере функции TRPM4. Эти наблюдения в контексте недавно описанной функциональной или структурной ассоциации *TRPM4* и рецепторов сульфонилмочевины делают канал TRPM4 многообещающей мишенью для разработки новых методов лечения заболеваний сердца.

KCNK17. Сообщалось о пациенте с ПНПС и идиопатической ФЖ, у которого секвенирование всего экзома выявило миссенс-мутацию G88R в гене *KCNK17*, который кодирует калиевый канал TASK-4. Эта мутация привела к усилению функции TASK-4-опосредованного тока и может снизить доступность I_{Na} за счет деполяризации мембран клеток проводящей системы подобно механизмам усиления функции каналов TRPM4. Важно отметить, что была также продемонстрирована экспрессия канала TASK-4 в клетках Пуркинье человека [277].

KCNH2, KCNJ2 и KCNQ1. Пациенты с LQT2, вызванным мутацией в *KCNH2* (I_{Kr}), могут иметь периодическую АВ-блокаду 2:1 вместе с удлиненным интервалом QT. Мутации в гене *KCNJ2* ответственны за полиморфную ЖТ или синдром Андерсена-Тавила, который проявляется периодическим параличом, желудочковыми аритмиями и дисморфическими признаками. Обычно у этих пациентов наблюдается АВ-блокада или задержка внутрижелудочковой проводимости. Мутация S140G в гене *KCNQ1,* у крупных китайских родственников, генетически была связана с ФП и медленным желудочковым ответом (<60 уд/мин) как проявление нарушения АВ-проводимости. Кроме того, в модели трансгенных мышей, экспрессирующих мутацию *KCNQ1*-S140G человека, были зарегистрированы частые эпизоды АВ-блокады I-II степеней, или полной

АВ-блокады, которые были успешно устранены с помощью K_V7.1(*KCNQ1*)-специфического блокатора – HMR1556.

CACNA1C. Мутации в *CACNA1C*, кодирующем кальциевый канал L-типа, вызывают спектр наследственных синдромов аритмии, включая опосредованный усилением функции редкий вариант LQT8 и синдром Тимоти, а также потерю функции, опосредованный BrS, и синдром ранней реполяризации. Синдром Тимоти характеризуется мультисистемным поражением, включая дисморфические особенности, врожденные пороки сердца, удлинение интервала QT, перемежающую АВ-блокаду 2:1 и высокий риск ВСС. У 14-летнего мужчины с LQTS, синусовой брадикардией, спектром аутизма, альтернацией зубца Т и необъяснимой гипергликемией была идентифицирована мутация E1115K / *CACNA1C*. Показано, что этот редкий вариант превращает кальциевый канал в неселективный одновалентный катионный канал с заметным увеличением как пиковых, так и постоянных входящих натриевых и выходящих калиевых токов, что является новым механизмом кальциевой каналопатии. Несмотря на дисрегуляцию, чувствительность канала к блокаде нифедипином сохранялась.

GJA4, GJA5, GJA1 и GJA7. Щелевые соединения – это мембранные каналы, которые опосредуют перемещение ионов и малых метаболитов между клетками и играют решающую роль в проведении сердечного импульса. В сердце каналы щелевых контактов электрически соединяют кардиомиоциты и специализированные проводящие ткани для координации взаимодействия возбуждения и сокращения. Щелевые контакты кодируются более чем 20 различными коннексинами, белками, образующими каналы, которые служат основным компонентом связи и проводимости тока между соседними миоцитами [229]. Существует 5 различных изотипов коннексина (Cx), экспрессируемых в сердце: Cx31.9 (ген не обнаружен, расположен на хромосоме 17), Cx37 (*GJA4*), Cx40 (*GJA5*), Cx43 (*GJA1*) и Cx45 (*GJA7*), которые различаются по свойствам каналов и ворот (гейтинг). Cx45 образует потенциал-зависимые каналы с очень низкой проводимостью и в основном обнаруживается в АВ-узле и прилегающих к пучку Гиса зонах. Cx31.9 менее изучен и, как полагают, способствует проведению импульса через АВ-узел. Cx43 является преобладающим коннексином сердца и экспрессируется в сократительных миоцитах предсердий и желудочков. Cx40 экспрессируется, главным образом, в миокарде предсердий и системе Гиса-Пуркинье, а также в желудочках на ранней стадии развития.

Новая мутация зародышевой линии в *GJA5*, нарушающая Cx40, была описана как причина ранних прогрессирующих нарушений проводимости в системе Гиса-Пуркинье, замедления сердечного ритма и

злокачественных аритмий, связанных с высоким риском ВСС. Cx40-дефицитные мыши показали АВ-блокаду, блокады ножек пучка Гиса или снижение скорости проведения и предрасположенность к предсердным аритмиям [226] с высокой частотой развития пороков сердца у гетерозиготных (18%) и гомозиготных (33%) животных. Большое количество мутаций Cx43 остаются клинически незаметными без какого-либо очевидного сердечного фенотипа. В редких случаях может иметь место специфический генетический дефект коннексинов, но патогенные изменения экспрессии коннексина чаще являются локальными и вторичными по отношению к другим сердечным патологиям.

Генетика ПНПС со структурной аномалией сердца

Генетические формы ПНПС часто перекрываются или сосуществуют с другими наследственными заболеваниями сердца или проявляются в контексте мультисистемных синдромов.

ПНПС и гипертрофическая кардиомиопатия.

Заболевания накопления гликогена, вызванные мутациями *PRKAG2* или *LAMP2*, в основном напоминают саркомерную гипертрофическую КМП, но отличаются прогрессирующими нарушениями проводимости, а именно синусовой брадикардией, АВ-блокадой и ЖЭ [209, 281]. Дилатационная КМП может развиваться как ремоделирование после первичной гипертрофии ЛЖ на поздних стадиях кардиомиопатий, ассоциированных с *LAMP2* и *PRKAG2*, или может быть обнаружена во время постановки диагноза или вскоре после этого. Детерминанты прогрессирования фенотипа не определены и могут включать множество генетических, эпигенетических и внешних факторов.

PRKAG2. Ген *PRKAG2* кодирует γ2-субъединицу АМФ-активируемой протеинкиназы, который имеет множество клеточных мишеней, но особенно важен для клеточного энергетического метаболизма [209]. *PRKAG2*-опосредованное заболевание проявляется псевдогипертрофией правого и левого желудочков, имитирующей гипертрофическую КМП, которая обычно сопровождается синдромом WPW и дефектами проводимости [281], экстракардиальными проявлениями, такими как скелетная миопатия, что соответствует системному метаболическому заболеванию накопления. Его можно отличить от саркомерной гипертрофической КМП по отсутствию

миоцитов и миофибриллярного беспорядка, а также по наличию выраженного образования вакуолей амилопектина в кардиомиоцитах.

Синдром WPW при болезни *PRKAG2* является результатом разрушения фиброзного кольца гликоген-наполненными миоцитами, в отличие от мышечных обходных путей, наблюдаемых при типичном синдроме WPW. Болезнь *PRKAG2* следует подозревать при наличии массивной гипертрофии стенок ЛЖ (> 30 мм) в сочетании с АВ-блокадой II-III степеней [209]. Болезнь *PRKAG2* часто вызывает прогрессирующее нарушение проводимости и требует имплантации ЭКС [159].

Нелеченые пациенты с *PRKAG2*-кардиомиопатией имеют плохой прогноз. Однако недавние исследования показали, что фенотип *PRKAG2* обратим, и лечение, направленное на снижение накопления гликогена за счет регуляции трансгена, связано с потенциальным улучшением сердечной функции [209]. Кроме того, подавление трансгенных генов в раннем постнатальном периоде модулирует течение заболевания, предотвращая развитие дополнительных предсердно-желудочковых проводящих путей, но не кардиомиопатию или дегенерацию проводящей системы, что дает представление о механизмах болезни *PRKAG2* [281].

LAMP2. Мутации *LAMP2* вызывают болезнь Данона (болезнь накопления гликогена типа IIb), редкое Х-сцепленное доминантное заболевание, вызываемое дефицитом мембранного белка 2 (*LAMP2*), связанного с лизосомами. Болезнь Данона проявляется прогрессирующей мышечной дистрофией (скелетно-вакуолярная миопатия), различной умственной отсталостью, периферической пигментной ретинопатией и кардиомиопатией – обычно диффузной и выраженной гипертрофией ЛЖ, связанной с трудно устраняемыми дополнительными проводящими путями. Реже пациенты проявляют фенотип дилатационной КМП или реже некомпактный ЛЖ. У пораженных женщин развивается изолированная (идиопатическая) КМП в зрелом возрасте, тогда как у мужчин до 20 лет развивается тяжелая и прогрессирующая КМП, миопатия и умственная отсталость. Многие аспекты патофизиологии *LAMP2*-обусловленной кардиомиопатии остаются неопределенными. Болезнь у пораженных мужчин обычно заканчивается летальным исходом из-за терминальной стадии сердечной недостаточности, и трансплантация сердца является единственным эффективным методом лечения.

GLA (альфа-галактозидаза). Болезнь Фабри – это Х-связанное лизосомное нарушение накопления, вызванное мутацией в гене *GLA*, которая приводит к дефициту фермента α-галактозидазы А [51]. Болезнь поражает многие органы, включая сердце, нервную систему, желудочно-кишечный тракт и почки. У женщин признаки и симптомы болезни

Фабри обычно появляются в более позднем возрасте и проявляются более мягкими фенотипами, чем у их пораженных родственников-мужчин. Болезнь Фабри поражает примерно одного из 40 000-60 000 мужчин; распространенность у женщин неизвестна. Считается, что более легкие формы с поздним началом и поражения, ограниченные сердцем или почками, встречаются чаще, чем классический вариант с ранним началом. Поражение сердца при болезни Фабри считается основным фактором, определяющим исход болезни, и проявляется в виде гипертрофии миокарда, имитирующей гипертрофическую КМП.

Основные отклонения ЭКГ включают депрессию или подъем ST и инверсию зубца Т, обычно в отведениях V5-6, которые соответствуют области позднего накопления гадолиния, что указывает на фиброз миокарда. Удлинение интервала PR без дельта-волны наблюдается примерно у 40% мужчин с болезнью Фабри. С возрастом может прогрессировать удлинение интервала PR и уширение QRS. Ранее нарушение проводимости может быть связано с вегетативной дисфункцией или дегенерацией проводящей ткани сердца в результате накопления гликосфинголипидов, апоптоза и вакуолизации [51].

У пациентов часто наблюдаются предсердные и желудочковые аритмии. Брадикардия в покое и хронотропная недостаточность СУ очень часты. Имплантация ЭКС часто требуется из-за брадиаритмии, вызванной СССУ или АВ-блокадой. В недавнем систематическом обзоре около 75% смертей у пациентов с болезнью Фабри были вызваны сердечно-сосудистыми проблемами, в том числе около 60% – событиями ВСС [51]. Мужской пол, возраст старше 40 лет (у мужчин), ГЛЖ, неустойчивая ЖТ и наличие позднего наполнения гадолиния на МРТ сердца являются факторами риска желудочковых аритмий и ВСС. Пациентов с этими критериями ИКД гарантированно защищает от ВСС.

ПНПС и дилатационная КМП.

LMNA. Ламины А и С представляют собой основные структурные белки внутренней ядерной оболочки. Они экспрессируются почти во всех дифференцированных тканях, включая миокард и фибробласты. Помимо своей структурной и поддерживающей функции ядра, эти белки, как полагают, влияют на регуляцию экспрессии генов посредством взаимодействия с факторами транскрипции, ДНК и хроматином [177]. Мутации в *LMNA* связаны с развитием мультисистемных заболеваний, часто называемых ламинопатиями, включая ПНПС, предсердные и желудочковые аритмии, дилатационную КМП с ПНПС или без него, а также различные нервно-мышечные липодистрофии и расстройства прогерийского типа (генетические расстройства, связанные с

ускоренным/преждевременным старением), включая мышечную дистрофию Эмери-Дрейфуса [165].

Клинические данные показывают, что плохой прогноз и высокий риск ВСС у носителей мутации *LMNA* могут быть связаны с большим количеством экспрессируемых мутантных белков. В модели кардиомиопатии, связанной с мутацией в *LMNA*, нестабильность микротрубочек привела к ненормальному перемещению Cx43 к латеральной плазматической мембране и запустила аномальную электрическую связь между соседними кардиомиоцитами, вызывая дефекты сердечной проводимости [177]. Стабилизация сети микротрубочек паклитакселом, противоопухолевым агентом, подавляет эти явления и улучшает сердечную проводимость, и является эффективным методом терапии для пациентов с ламинопатией.

Десмин (DES) – это специфичный для мышц белок промежуточных филаментов, который соединяет и закрепляет различные клеточные структуры, такие как десмосомы, митохондрии и Z-полосы, с цитоскелетом. Миссенс-мутации в *DES* нарушают цитоплазматическую сеть десмина и приводят к накоплению аномальной агрегации десмина в цитоплазме, что приводит к множеству фенотипов кардиомиопатии с аритмиями и нарушениями проводимости, а также к изолированным и комбинированным скелетным миопатиям. Около 75% пациентов с мутациями *DES* имеют сердечные симптомы, и только 22% из них имеют изолированный кардиальный фенотип. Чаще всего поражение сердца при десминопатиях проявляется в форме рестриктивной или дилатационной КМП, приводящей к сердечной недостаточности, и часто сопровождающейся тяжелыми нарушениями проводимости или желудочковыми аритмиями, требующими имплантации ЭКС или ИКД [97]. Аритмии – основная причина смерти при десминопатиях. АВ-блокада является наиболее частым нарушением проводимости у носителей мутации *DES*, но также описана изолированная БЛНПГ с прогрессированием до полной АВ-блокады и асистолии [97].

В настоящее время молекулярные детерминанты неполной пенетрантности и клинической гетерогенности фенотипов, связанных с десминной мутацией, неизвестны, и необходимы дополнительные исследования для определения потенциального вклада дополнительных генетических, эпигенетических и экологических факторов.

TNNI3K кодирует митоген-активируемую протеинкиназу, взаимодействующую с сердечным тропонином-I (*TNNI3K*), имеет экспрессию ограниченным сердцем, и особенно с высокими уровнями транскрипции в межжелудочковой перегородке и верхушке. *TNNI3K* играет ключевую роль в морфогенезе сердца и организации саркомеров.

Редкие варианты *TNNI3K* были идентифицированы в семьях с внутригиссовым замедлением проводимости (более 75% случаев), дилатационной КМП или застойной сердечной недостаточностью (в 25% случаев) и симптомами предсердной кардиомиопатии или суправентрикулярных аритмий из АВ-соединения (в 90% случаев). Усиление или потеря функции канала, ведущие либо к увеличению, либо к снижению активности киназы, были описаны как потенциальные механизмы нарушения проводимости, электрической нестабильности, потери миофиламентов и, в результате развития дилатационной КМП.

ПНПС и некомпактность левого желудочка.

HCN4 отвечает за ионный ток в пейсмекерных клетках (If) и, таким образом, играет центральную роль в медленной диастолической деполяризации (автоматизме) СУ. Мутации *HCN4* были связаны с различными фенотипами, в первую очередь, нарушениями функции СУ [268], включая СССУ, синусовую брадикардию, хронотропную недостаточность, но также были связаны с ранним началом ФП, АВ-блокадой, некомпактностью ЛЖ, идиопатической ФЖ, расслоением аорты и тревожными расстройствами [188]. При других формах некомпактности ЛЖ нарушения сердечной проводимости встречаются нечасто.

ПНПС и врожденный порок сердца.

Гены *NKX2.5, TBX3* и *TBX5* кодируют транскрипционные факторы, которые регулируют морфогенез сердца. Мутации в этих генах связаны с наследственными нарушениями проводящей системы, обусловленными с дефектами межпредсердной или межжелудочковой перегородки. Считается, что молекулярный механизм, объединяющий эти факторы транскрипции в патогенезе прогрессирующего нарушения проводимости сердца, заключается в подавлении Cx40 и Cx43.

NKX2.5. Ген гомеобокса Nkx2.5 кодирует фактор транскрипции, критический для созревания и поддержания постнатальной проводящей системы. Мутации *NKX2.5* с потерей функции вызывают потерю ДНК-связывающей активности и приводят к гипоплазии АВ-узла, пучка Гиса и системы Пуркинье [221]. Мутации *NKX2.5* вызывают наследственные дефекты межпредсердной перегородки, прогрессирующую АВ-блокаду и другие нарушения проводимости на разных уровнях, ассоциированные с высоким риском ВСС. Экспериментальные исследования показали, что Nkx2.5 может действовать как активатор, а также репрессор Cx43.

TBX3 и TBX5. Мутации в генах *TBX3* и *TBX5,* кодирующих факторы транскрипции T-box, являющиеся регуляторами сердечного морфогенеза, которые вызывают врожденные аномалии у пациентов с локтевым-маммарным синдромом или синдромом Холта-Орама соответственно. У пациентов с мутациями *TBX5* наблюдаются врожденные пороки сердца, в частности дефекты межпредсердной перегородки вторичного типа, ассоциированные с прогрессирующей АВ-блокадой и деформацией лучевых костей верхней конечности. Пациенты с синдромом Холта-Орама редко имеют структурно нормальное сердце и демонстрируют только дефекты АВ-проводимости с незначительными деформациями кисти [140]. У гетерозиготных мышей с нокаутом Tbx5 гаплонедостаточность Tbx5 заметно снижала транскрипцию мРНК Cx40 в сердце. Это подчеркивает, что Tbx5 является критическим регулятором экспрессии Cx40. [140]. В эксперименте нарушение функции Tbx3 в сердце вызывает синусовые паузы и ДСУ, а также ЖЭ и АВ-блокады. Выжившие мутантные мыши по Tbx3 имели повышенный риск ВСС.

ПНПС и миотонические дистрофии.

DMPK и ZNF9. Миотоническая дистрофия (МД) – аутосомно-доминантное заболевание и наиболее частая форма мышечной дистрофии у взрослых. МД типа 1 (МД1), более распространенный тип, возникает в результате экспансии тринуклеотидного повтора катепсина G (CTG) в гене протеинкиназы миотонической дистрофии (*DMPK*) также известный как миотонин-протеинкиназа, что приводит к образованию агрегатов РНК внутри клеток. Обычно имеется от 4 до 37 повторов CTG, 37-50 повторов CTG считаются «премутацией», а распространение более 50 повторов считается патогенным. Примечательно, что аллели *DMPK* с более 37 повторами нестабильны, и дополнительные тринуклеотидные повторы могут быть вставлены во время деления клеток, что приводит к дальнейшему увеличению количества повторов CTG и связанному с этим более раннему началу ПНПС и увеличению тяжести в каждом последующем поколении. При типе 2 МД (МД2), являющемся аутосомно-доминантным заболеванием, увеличивается число повторов CTG в первом интроне гена цинк-пальцевого белка 9 (*ZNF9*).

МД1 – мультисистемное заболевание; общие проявления включают миотонию, прогрессирующую мышечную слабость из-за атрофии скелетных мышц, сердечные заболевания, катаракту, сахарный диабет, интеллектуальную недееспособность и гипогаммаглобулинемию. При МД1 возникает прогрессирующий фиброз миокарда, который приводит к гипертрофии и дилатации ЛЖ, систолической дисфункции, пролапсу

митрального клапана, нарушениям локальной сократимости стенки и дилатации левого предсердия [138]. Предсердные тахиаритмии являются наиболее частыми электрическими аномалиями.

У пациентов с МД1 нарушения проводимости сердца любого уровня выявляются в 30-75% случаев, а прогрессирующее нарушение проводимости является второй по частоте причиной смерти у этих пациентов [138]. До 40% пациентов имеют АВ-блокаду I степени, за которой в порядке убывания следуют блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, БЛНПГ, БПНПГ, удлинение интервала QT, смещение ST-T от изолинии и отклонение электрической оси сердца. На модели трансгенных мышей было четко продемонстрировано, что дефекты сердечной проводимости при МД1 являются результатом сверхэкспрессии сердечного транскрипционного фактора Nkx2.5, и, как следствие, снижение регуляции Cx40 и Cx43 [49].

МД2 менее изучено, но до 35% пациентов могут иметь удлиненный интервал PR с БЛНПГ или БПНПГ или без них. Наличие зубцов Q при отсутствии в анамнезе инфаркта миокарда также возможно из-за аномалий деполяризации. Более того, могут наблюдаться ППЖ, связанных с задержанной активацией системы Гиса-Пуркинье, а не распространением ПД через островки фиброза. Хотя МД1 и МД2 связаны с высоким риском ВСС, по-видимому, это чаще встречается при МД1, в то время как прогрессирующая дилатационная КМП чаще наблюдается при МД2.

Генетическое тестирование – «золотой стандарт» диагностики МД. Хотя течение МД, в первую очередь симптоматичное, точность диагностики позволяет предвидеть множество других проявлений, которые могут развиваться с течением времени, и способствовать надлежащему клиническому мониторингу. Пациентам с МД1 и нормальной ЭКГ на момент постановки диагноза рекомендуется проводить скрининг ЭКГ каждые 6-12 месяцев из-за медленного, но прогрессирующего и непредсказуемого нарушения проводимости. Членам семьи следует предлагать генетическое консультирование и тестирование из-за высокого риска передачи в потомство.

ПНПС и митохондриальная болезнь.

Дефекты сердечной проводимости выявляются у 10-40% пациентов с митохондриальными нарушениями. Чаще всего нарушение проводимости наблюдается у пациентов с синдромом Кернса-Сейра (в 80% случаев), которое связано с крупномасштабными делециями митохондриальной ДНК и проявляется полной АВ-блокадой,

хронической прогрессирующей внешней офтальмоплегией, атаксией и пигментной дегенерацией сетчатки. Дефекты проводимости обычно затрагивают дистальную часть пучка Гиса (систему Гиса-Пуркинье). Также может развиться дилатационная КМП. Из-за непредсказуемого прогрессирования вплоть до полной АВ-блокады, около 20% пациентов с синдромом Кернса-Сейра и члены их семей должны обследоваться с помощью ЭКГ на предмет нарушения проводимости.

Связь патофизиологического механизма и клинического фенотипа ПНПС

Сравнение клинических симптомов, сопровождающих структурное или функциональное нарушения проводимости сердца выявляет некоторые различия, которые относятся к возрасту клинических проявлений, выраженности заболевания и частоте аритмий.

Возраст клинических проявлений. Симптомы врожденного структурного нарушения проводимости, вызванного аномалиями сердца и проводящей системы из-за мутаций в генах факторов транскрипции, могут присутствовать уже внутриутробно или при рождении. Однако в подавляющем большинстве случаев было обнаружено, что эти дефекты, связанные с мутациями в *PRKAG2, NKX2-5* или *LMNA*, распознаются во взрослом возрасте [57]. Таким образом, наличие симптомов может быть связано со структурными аномалиями сердца или с нарушениями проводимости. Симптомы врожденного нарушения проводимости, вызванного склеро-дегенеративными аномалиями, часто присутствуют уже в раннем возрасте.

Врожденное функциональное нарушение проводимости сердца может быть несовместимо с жизнью или проявляться в раннем возрасте [54]. Также имеются сообщения о нарушении проводимости, связанном со снижением I_{Na} из-за мутации в *SCN5A*, и манифестацией симптомов в более позднем возрасте [108]. Поэтому эффекты снижения I_{Na} могут иногда не проявляться до более позднего возраста, когда проводимость сердца нарушается из-за естественного старения. Процесс старения обычно включает склероз, который усиливается у носителей мутаций *SCN5A* с потерей функции.

Выраженность (тяжесть) заболевания. При структурном нарушении проводимости сердца замедление/прерывание проведения импульса часто локализуется в определенном участке специализированной проводящей системы. Очевидно, что при нарушении проводимости, связанном с хромосомными аномалиями или

мутациями в генах факторов транскрипции, проблемы с проводимостью ограничиваются частью специализированной проводящей системы, участвующей в дефекте перегородки. Врожденное нарушение проводимости, связанное со склеродегенеративной аномалией, в основном ограничивается областью АВ-узла [108]. Исключением является дилатационная КМП, вызванная мутациями *LMNA*, при которой поражаются предсердия, ствол Гиса, ножки пучка Гиса и миокард [177].

Если рассматривать группу чисто функциональных нарушений проводимости сердца, то эта группа в основном представлена случаями нарушений проводимости, обусловленными мутациями *SCN5A*. Нарушения проводимости сердца часто сообщались при мутациях *SCN5A*. Этого следует ожидать, учитывая тот факт, что сердечный натриевый канал присутствует и функционирует во всех тканях и отделах сердца. У мышей, гомозиготных по мутации, *in vivo* наблюдается нарушение АВ-проводимости, а в препаратах изолированных сердец выявляется нарушение АВ- и внутрижелудочковой проводимости, повышенная желудочковая рефрактерность и возникновение ЖТ по типу *re-entry*.

Фенотипические особенности ПНПС

Первые проявления заболевания могут манифестировать в любом возрасте. ПНПС может протекать бессимптомно или проявляться одышкой, головокружением, приступами синкопе, болью в животе, развитием сердечной недостаточности или внезапной смертью. Описаны синкопальные состояния на фоне физической нагрузки.

Для пациентов с ПНПС отсутствует стратификация риска по генотипу. Отмечается высокая частота ВСС у пациентов с АВ-блокадой I степени в комбинации с двухпучковой блокадой или у пациентов с симптоматической АВ-блокадой II-III степени. У пациентов, которым была выполнена имплантация ЭКС, прогноз является благоприятным и практически соответствует таковому в общей популяции, за исключением пациентов с мутациями в гене LMNA, которые могут привести к развитию ЖТ и ВСС. В этих случаях используют ИКД, а при тяжелых нарушениях проводимости рекомендуется ЭКС.

Оценка риска ВСС на основе генотипа является важным фактором, определяющим стратегию клинического ведения пациентов. К сожалению, из-за ограниченной осведомленности об этой аномалии клиницистов и ограниченного доступа к технологиям секвенирования нового поколения, многие случаи и даже семейные формы необъяснимой ПНПС остаются недостаточно генетически исследованными. В

настоящее время корреляции генотип-фенотип при ПНПС не установлено. Важным наблюдением стал более высокий риск ВСС при некоторых формах, которые нельзя заподозрить только по фенотипу, но можно диагностировать только генетическим тестированием.

До сих пор мутации в генах *SCN5A, DES* и *LMNA* были связаны с более высоким риском ВСС. Важно помнить, что болезнь Ленегре-Лева, особенно у молодых людей (моложе 40 лет) с высокой вероятностью связана с мутацией *SCN5A*. Генетическое тестирование у этих субъектов должно быть частью клинической оценки, так как при выявлении мутации *SCN5A* с потерей функции, использование блокаторов натриевого канала следуют избегать (в том числе, пропранолола, трициклических антидепрессантов и некоторых противосудорожных средств) и рассмотреть возможность применения ИКД.

Учитывая клиническое и генетическое совпадение с BrS и идиопатической ФЖ, пациенты с *SCN5A*-опосредованным ПНПС должны получать активное лечение лихорадки, чтобы избежать вызванных лихорадкой желудочковых аритмий, типичных для BrS [67]. Изопротеренол может быть эффективным для профилактики рецидивов желудочковых аритмий и улучшения проводимости сердца у пациентов из группы высокого риска с *SCN5A*-опосредованным ПНПС. В случае выявления мутации *SCN5A*, распространение целевого генетического скрининга на соответствующих членов семьи позволяет идентифицировать и проспективно наблюдать носителей бессимптомных мутаций [64]. Кроме того, статус носителя позволяет проводить клиническую оценку, нацеленную на различные фенотипы *SCN5A*, что, в свою очередь, может способствовать своевременной диагностике и принятию решений на ранних стадиях заболевания.

Пациенты с ламинопатией имеют очень высокий риск злокачественных аритмий на всех стадиях заболевания, в том числе при фракции выброса ЛЖ более 35%, и могут страдать ВСС, несмотря на имплантацию ЭКС [32, 165]. По этой причине у таких пациентов часто отдается предпочтение ИКД. Стратификация риска была разработана для выявления пациентов с высоким риском, у которых ИКД на ранних стадиях приносит наибольшую пользу. *LAMP2*-опосредованая болезнь Данона обычно приводит к летальному исходу у молодых мужчин, а у женщин протекает в легкой форме, но возможно быстрое прогрессирование вплоть до стадии, требующей трансплантации сердца.

Электрокардиографические типы ПНПС

Следует отметить, что большинство сообщений о врожденной блокаде сердца относится к пациентам-сибсам (потомкам одних родителей – родные братья и сёстры, но не близнецы). Большинство из них может представлять собой случаи врожденной полной АВ-блокады с циркулирующими аутоантителами у матери, больной системной красной волчанкой, и при этом 2 или более поколения страдают достаточно часто, что доказывает доминантное наследование одного или больше форм. Также поздняя блокада сердца может быть наследственной как доминантная; изменчивость в выражении является обычным явлением.

Нарушения проведения синусовых или эктопических предсердных импульсов к желудочкам, согласно топографической анатомии проводящей системы сердца, имеют следующие уровни: межузловая АВ-блокада; собственно АВ-узловая блокада; стволовая блокада (в стволе пучка Гиса); блокада в системе Гиса-Пуркинье. В зависимости от уровня замедления/прерывания электрических импульсов и генетической причины ПНПС делят на 2 типа: I тип и II тип, причем I тип имеет два подтипа – IA и IB. При типах IA и IB блокада сердца возникает в ножке пучка Гиса (т. е. дистальная блокада), а при типе II – в АВ-узле (проксимальная блокада). Выявлена генетическая гетерогенность ПНПС: IA тип может быть вызван мутацией в гене *SCN5A* на хромосоме 3p21 и IB тип – в гене *TRPM4* на хромосоме 19q13.2-q13.3. Различные типы ПНПС имеют схожие симптомы. Частой причиной ПНПС является фиброз сердца, возникающий как процесс старения.

Болезнь Ленегре-Лева или I тип ПНПС представляет собой первично-дегенеративное заболевание, затрагивающее преимущественно проводящую систему с прогрессирующим нарушением проводимости или ускоренным старением с развитием склероза, исключительно проводящей ткани [31]. Заболевание характеризуется замедлением проведения импульса в системе Гиса-Пуркинье, что отражается на ЭКГ удлинением интервала PR и уширением комплекса QRS.

Как правило, комплекс QRS имеет вид блокады ножек пучка Гиса. Риск для жизни этих пациентов является наибольшим при рождении или вскоре после него, в период полового созревания и в среднем возрасте. Выявлено, что предрасположенность к нарушениям проводимости, проявляющимся в старшем возрасте, также может передаваться по наследству. Так, у членов одной семьи полная АВ-блокада и блокада ножек пучка Гиса были проявлениями одного и того же генотипа. ПНПС I типа представляет собой аутосомно-доминантное заболевание с манифестацией симптомов в детском возрасте.

I тип является одним из наиболее частых вариантов ПНПС и клинически проявляется, когда наступает полная АВ-блокада. ПНПС I типа определяется на ЭКГ по признакам поражения ножек пучка Гиса, т. е. блокады правой ножки пучка Гиса, передней или задней ветвей левой ножки пучка Гиса или полной АВ-блокады с широкими комплексами QRS. Было показано прогрессирование от нормальной ЭКГ до блокады правой ножки пучка Гиса и от первой степени до полной АВ-блокады.

Напротив, при II типе начало полной блокады сердца связано с узкими комплексами QRS. В распространении синусовых импульсов к предсердиям и желудочкам ключевую роль играют потенциал-зависимые натриевые каналы и щелевые контакты; первые определяют клеточную возбудимость, а вторые служат проводниками деполяризующего тока от клетки к клетке. В результате фиброза постепенно развивается полная АВ-блокада, что приводит к диссоциации возбуждения и сокращения предсердий и желудочков, снижению сократительной и насосной функций сердца. Полная АВ-блокада может вызвать ощущение сердцебиения, одышку, обморок или ВСС. Кроме этого, ПНПС проявляется аномалиями сердечно-сосудистой системы, аритмиями, удлиненным интервалом QT и блокадой правой ножки пучка Гиса.

Диагностические подходы при ПНПС

ПНПС в основном диагностируется при наличии семейного анамнеза ПНПС, необъяснимых прогрессирующих нарушений проводимости у лиц моложе 50 лет со структурно нормальным сердцем и при отсутствии скелетных миопатий. Диагноз ПНПС у пробанда основывается на клинических данных (анамнез, семейный анамнез, ЭКГ в 12 отведениях) и эхокардиографии или МРТ сердца, особенно когда необходимо исключить врожденный порок сердца и/или КМП. Важным является наличие на ЭКГ выраженных нарушений проводимости: полной блокады правой или левой ножки пучка Гиса, удлинение интервала PR или полной АВ-блокады с широкими комплексами QRS (рис. 35).

В большинстве случаев обнаруживаются нормальные показатели строения и сократительной функции сердца, однако иногда полная АВ-блокада может привести к дилатации ЛЖ и развитию сердечной недостаточности. ЖТ или ЖТ типа *TdP* могут быть зарегистрированы в восстановительный период после стресс-теста с физической нагрузкой или на фоне полной АВ-блокады. Особенно возникает необходимость в дифференциальной диагностике при подозрении на BrS, идиопатическую ФЖ, синдром удлиненного QT, синдром неонатальной волчанки, ПНПС II типа и синдром внезапной младенческой смерти.

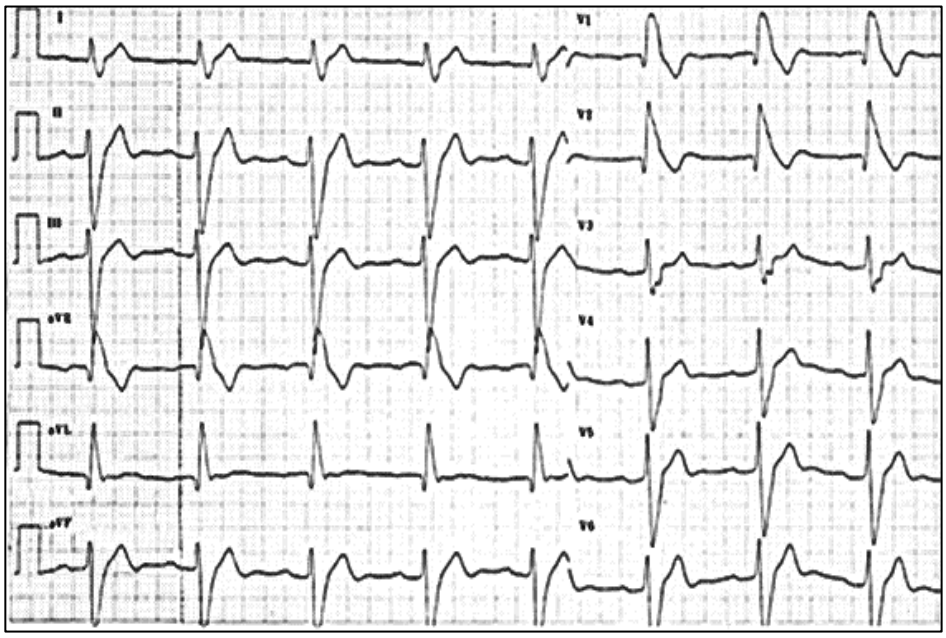


Рис. 35. ЭКГ у пациента с ПНПС. Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, полная БПНПГ и АВ-блокада I степени (скорость записи 25 мм/с).

Даже при обнаружении изолированного ПНПС в молодом возрасте необходимо проведение скрининга на наличие генов, принимающих участие в развитии ПНПС. Раннее начало ПНПС в структурно нормальном сердце должно навести на мысль о генетическом тестировании ПНПС, особенно при наличии семейного анамнеза ПНПС, имплантации ЭКС или ВСС [54]. Целевой генетический скрининг ближайших родственников пациента с положительным тестом на ПНПС также необходимо, чтобы обеспечить проспективное наблюдение за бессимптомными носителями мутации.

Пациентов с АВ-блокадой любой степени или нарушениями внутрижелудочковой проводимости рекомендуется обследовать в динамике каждые 6 месяцев, а членам их семей с нормальными результатами ЭКГ рекомендуется обследование минимум один раз в год. Необходимо ограничить применение препаратов, замедляющих проводимость. У субъектов с мутациями гена *SCN5A* следует проводить превентивное лечение лихорадки, которая является у них триггерным фактором. К сожалению, до сих пор нет доступной стратификации риска на основе генотипа. При необходимости следует прибегнуть к исследованию симптомов или результатов ЭКГ, а также решать целесообразность проведения ЭФИ или имплантации ЭКС.

Текущие знания предполагают, что ПНПС при отсутствии врожденного порока сердца или системного заболевания обычно является результатом мутаций в генах, кодирующих сердечные ионные каналы, участвующих в распространении импульса. ПНПС в контексте структурного заболевания сердца обычно вызывается мутацией в генах,

кодирующих факторы транскрипции, ферменты или структурные белки. Точная генетическая диагностика способствует выбору специфической терапии и позволяет проводить семейный каскадный скрининг. Тем не менее, значительная часть пациентов с ПНПС имеет отрицательный генетический тест, что возможно связано с неоткрытыми генами.

Лечение ПНПС

Имплантируемые антиаритмические устройства. Ведение пациентов с ПНПС включает ограничение приема препаратов, замедляющих проводимость, а также лечение лихорадки у носителей мутации *SCN5A*. Согласно консенсусному отчету Общества сердечного ритма/Европейской ассоциации сердечного ритма/Азиатско-Тихоокеанского общества сердечного ритма, имплантация ЭКС рекомендуется пациентам с интермиттирующей или постоянной АВ-блокадой III степени или симптоматической АВ-блокадой II степени (класс рекомендации I). Имплантация ЭКС может быть рекомендована и в случае бифасцикулярной блокады в сочетании с АВ-блокадой I степени или без нее (класс рекомендации IIa).

Независимо от причины ПНПС, единственным эффективным лечением является имплантация ЭКС [143]. Хотя ЭКС улучшают выживаемость, эти устройства имеют ряд ограничений, включая их недостаточную чувствительность к вегетативной регуляции ЧСС, ремоделирование желудочков и технические проблемы, такие как ограниченное время службы батареи, необходимость повторных имплантаций аппарата и другие отдаленные осложнения. Следовательно, существующие фармакологические и аппаратные методы лечения пациентов с ПНПС далеки от оптимального.

Определенные мутации *DES* могут вызвать тяжелый сердечный фенотип с высокой частотой желудочковых аритмий, дефекты проводимости, прогрессирующую КМП и смерть. Поэтому при выявлении мутации DES с высоким риском ВСС следует рассмотреть возможность использования ИКД для предотвращения ЖТ/ФЖ. Для пациентов с болезнью Фабри важны дополнительные клинические аспекты молекулярной диагностики нарушений проводимости. Лечения этих пациентов включают заместительную ферментную терапию (α- и β-агалсидаза, внутривенно) и шаперонную терапию (мигалластат, внутрь), но их потенциальное влияние на прогрессирование или обратную динамику нарушений проводимости или смертность неизвестно.

В рекомендациях ACC / AHA / HRS (2018) по имплантируемым антиаритмическим устройствам, предлагается рассмотреть возможность

имплантации ЭКС при нервно-мышечных заболеваниях или синдроме Кернса-Сейра с любой степенью АВ-блокады, с симптомами или без них, учитывая непредсказуемое прогрессирование нарушения АВ-проводимости [159]. Поэтому, при синдроме Кернса-Сейра предпочтение отдается к использованию ИКД перед имплантацией ЭКС, поскольку правильно выбранная электростимуляция может подавлять ранние постдеполяризации, связанные с удлинением интервала QT за счет брадикардии. Тем не менее, эти пациенты остаются в группе высокого риска ВСС от полиморфной ЖТ или ФЖ, вызванной поздней постдеполяризацией из-за увеличения внутриклеточной концентрации Ca^{2+} вследствие митохондриальной дисфункции. Пациентам со структурным заболеванием сердца рекомендуется выбор типа ЭКС, совместимого с МРТ, чтобы обеспечить мониторинг прогрессирования болезни. В случае имплантации ЭКС, несовместимого с МРТ, рекомендуется контроль течения болезни с помощью ЭхоКГ.

Генно-инженерные технологии. В настоящее время терапевтический потенциал селективных и пероральных биодоступных ингибиторов *TNNI3K* изучается в биологических экспериментах и может помочь в разработке новой терапии, направленной на усиление функции *TNNI3K* при заболевании. Развитие эффективных технологий переноса генов, специфичных для сердца, сделало ПНПС доступным для генной терапии. Подход с переносом генов для преобразования обычно «покоящихся миоцитов» в пейсмекерные клетки, демонстрирующие спонтанную деполяризацию, путем включения их плюрипотентного состояния, был успешно применен на животных [197]. Основными молекулярными мишенями для этой «индуцируемой стимуляции ритма» являются T-box факторы транскрипции *TBX3* и *TBX18*, регуляторы проводящей системы сердца на раннем этапе развития. Привлекательной особенностью технологий создания биологического пейсмекера на основе *TBX* является их предполагаемая способность оказывать долгосрочное воздействие после исчезновения экспрессии целевого гена.

В эксперименте продемонстрировано, что генетически модифицированные мезенхимальные стволовые клетки человека, полученные из костного мозга, выделяют функциональные пейсмекерные If-каналы, которые могут устранить блокаду проводимости импульса в культурах кардиомиоцитов. Несмотря на впечатляющие достижения на доклиническом уровне, необходимы дальнейшие исследования, которые позволят переходить от эксперимента к клиническому применению.

Понятно, что дефекты сердечной проводимости связаны не только со старением, но и с тем, что многие сложные патофизиологические

процессы могут приводить к возникновению АВ- и внутрижелудочковой блокады. Поскольку появление этих нарушений является медленным процессом с течением времени, генетические тесты могут помочь лучше определить риск прогрессирования дефекта проводимости и, следовательно, определить наилучшие сроки для имплантации ЭКС. В долгосрочной перспективе может оказаться возможным путем раннего выявления пациентов с риском развития дефектов проводимости сердца, особенно путем семейного скрининга, разработать превентивные стратегии с использованием препаратов, способных замедлить развитие этих потенциально фатальных нарушений.

Раздел 8. Семейная фибрилляция предсердий

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной аритмией во всем мире [245]. Распространенность ФП экспоненциально увеличивается с возрастом и может достигать 8% у пожилого населения [124]. Эпидемиологические исследования подтвердили важную роль генетического аспекта в генезе ФП [43]. В настоящее время обнаружены более 160 генов, связанных с ФП [74]. Некоторые из них идентифицированы методом анализа сцепления, но большинство опирается на функциональные исследования или исследования ассоциаций на уровне всего генома [179]. С помощью GWAS у лиц с подтвержденной семейной ФП выявлены распространенные однонуклеотидные полиморфизмы, связанные с ФП [274].

В зависимости от первопричины возникновения ФП выделяются: ФП, вызванная внешними факторами риска (приобретенная); врожденная ФП и генетическая (семейная) ФП [124]. Приобретенная ФП связана с последствиями старения, а также факторами риска: артериальная гипертония, сахарный диабет, ожирение, ишемическая болезнь сердца, хроническая болезнь почек. Примерно у 5% пациентов с врожденными пороками сердца ФП развивается вследствие сочетания пороков эмбриогенеза и операционных факторов, связанных с коррекцией порока сердца. Врожденная ФП характеризуется ранним началом ФП и относительно быстрой трансформацией персистирующей ФП в постоянную. Примерно у 15% пациентов с врожденной ФП, она имеет семейный характер, что предполагает генетическую предрасположенность. Также необходимо отметить взаимодействия генетических предикторов и приобретенных факторов риска ФП [286].

Эпидемиология семейной ФП

Наследуемость ФП была тщательно исследована с момента первого сообщения о семейной ФП, и подтверждена высокой распространенностью изолированной ФП и широкой дисперсией в этнических группах [12, 175, 245]. Частота семейной ФП неизвестна, однако недавно показано, что до 30% пациентов с изолированной ФП (отсутствие патологии сердца или факторов риска), имеют историю болезни в своей семье [179]. Изучение общих генетических вариантов ФП выявило, что у европейского населения семейная ФП составляет около 22% всех случаев ФП [274]. В исследовании Framingham Heart Study, семейный анамнез ФП был связан с повышением риска ФП на 40% [124]. По данным клиники Мейо, 5% всех пациентов с ФП и 15%

пациентов с изолированной ФП имели семейный анамнез ФП [214].

Популяционное когортное исследование пациентов с ФП продемонстрировало значительную семейную агрегацию ФП и высокую вероятность наследственности среди пациентов с ФП [24]. По данным Christophersen IE, et al. [74], среди 5000 исландцев родственники первой степени родства пациентов с ФП были в 1,8 раза более подвержены развитию ФП, чем в общей популяции, а у пациентов моложе 60 лет относительный риск ФП достигал 4,67. В исследовании датских близнецов риск развития ФП составлял 12% для монозиготных близнецов и 22% – для дизиготных близнецов [74]. При этом выявлено, что более 60% дисперсии ФП объясняется генетическими эффектами.

По данным Staerk L, et al. [245], коэффициент заболеваемости семейной ФП составил 3,48 у пациентов, у которых были поражены родственники первой степени родства, и 1,64 у тех, у кого были поражены родственники второй степени. Повышенный риск семейной ФП выявлен, особенно в случае наличия нескольких пораженных родственников и родственников с началом ФП в молодом возрасте.

ФП – сложное полигенное заболевание

GWAS-исследования выявили более 100 генетических локусов, связанных с ФП [229]. Большинство из них указывают на ионные каналы, транскрипционные факторы и регуляторные гены, участвующие в механизмах развития ФП (табл. 26). Консенсус GWAS подразумевает, что ФП является как полигенной, так и плейотропной по своей природе [12, 16, 179]. Благодаря секвенированию всего генома и всего экзома были идентифицированы как общие, так и редкие генетические варианты ФП, патогенетически связанные с семейной ФП [43].

Выявлен широкий спектр генов, участвующих в реализации различных патогенетических механизмов возникновения ФП. Необходимо отметить роль генов, кодирующих сердечные ионные каналы: натриевые (*SCN1B-4B, SCN5A, SCN10A*); калиевые (*KCNA5, KCND3, KCNE1, KCNH2, KCNE2-5, KCNJ2, KCNJ5, KCNJ8, KCNN3, KCNQ1, ABCC9*) и натриевые/калиевые каналы (HCN4), аномалии которых приводят к развитию механизма *re-entry* аритмогенеза. Также установлена вовлеченность генов *RYR2, CACNB2* и *CACNA2D4*, участвующих в регуляции внутриклеточного гомеостаза кальция.

В генезе семейной ФП также важную роль играют факторы транскрипции (*PITX2, TBX5, ZHX3, GATA4-6, GREM2, NKX2-6*), участвующие в морфогенезе сердца, и аномалии этих факторов способствуют развитию различных врожденных пороков сердца и

нередко ассоциируются с возникновением врожденной ФП. Кроме того, в патогенезе ФП большое значение имеет развитие морфофункционального ремоделирования предсердий (предсердной кардиомиопатии), которое создает условия для электромеханической дисперсии и возникновения аритмического субстрата. В этих процессах также активное участие принимают гены, вовлеченные в развитие фиброза и внеклеточного матрикса, которые наряду с генами, участвующими в регуляции межклеточного соединения (коннексинов), способствуют нарушениям процессов рефрактерности, проводимости и возбудимости в предсердиях, являющихся электрофизиологическими механизмами возникновения ФП [14].

Таблица 26.

Спектр генов, участвующих в реализации различных патогенетических механизмов возникновения ФП.

Гены ионных каналов:	
Калиевые каналы	*KCNA5, KCND3, KCNE1, KCNE2, KCNE3,*
	KCNE4, KCNE5, KCNH2, KCNJ2, KCNJ5,
	KCNJ8, KCNN3, KCNQ1, ABCC9
Натриевые/калиевые каналы	*HCN4*
Натриевые каналы	*SCN1B-4B, SCN5A, SCN10A*
Гены, вовлеченные в клеточный гомеостаз кальция:	
RyR2, CACNB2, CACNA2D4	
Гены, вовлеченные в развитие фиброза и ремоделирования внеклеточного матрикса:	
NPPA. MMP3, COMP, COL12A1, COL23A1, COL21A1, ANGPTL2, COLQ	
Гены, вовлеченные в морфогенез сердца:	
GATA4, GATA5, GATA6, GREM2, NKX2-6	
Гены, участвующие в межклеточном соединении:	
GJA1, GJA5	
Гены, участвующие в ядерной структуре	
LMNA, NUP155	

Общие генетические варианты ФП

Семейная ФП очень гетерогенна и может иметь аутосомно-доминантное или рецессивное наследование (табл. 27) [43, 214]. Мета-

анализ более чем 50 исследований с участием более 65 тыс. пациентов с ФП, проведенных в рамках GWAS, выявил более чем 3-кратное увеличение количества локусов, связанных с ФП [229]. Также выявлена связь между ранним началом ФП и высоким генетическим риском ФП.

Таблица 27.

Общие генетические варианты, связанные с семейной ФП

Гены	**Функции**
KCNQ1	Вызывает реполяризацию в сердечном ПД
KCNE2	Модулирует кинетику ворот и повышает стабильность комплекса потенциал-зависимых калиевых каналов
NPPA	Участвует в регуляции натрийуреза, диуреза и вазодилатации
KCNA5	Опосредует ток K^+ через возбудимые мембраны
KCNJ2	Устанавливает ПД и возбудимость нейронов и мышц
SCN5A	Опосредует ток Na^+ через возбудимые мембраны
GJA5	Обеспечивает пассивную диффузию малых молекул, включая глюкозу, K^+, Ca^{2+} и цАМФ
ABCC9	Субъединица АТФ-чувствительных калиевых каналов
SCN1B	Регулирует сборку, экспрессию, функцию натриевых каналов
SCN2B	Сборка, экспрессия, модуляция комплекса натриевых каналов
SCN3B	Модулирует кинетику ворот натриевого канала
SCN4B	Взаимодействует с потенциал-зависимыми α-субъединицами, изменяя кинетику натриевых каналов
MYL4	Кодирует легкую щелочную цепь миозина, экспрессируемую в эмбриональных мышцах и в предсердиях у взрослых
*NUP155**	Играет роль в слиянии везикул ядерной оболочки, а также может участвовать в физиологии сердца
KCND3	Пόрообразующая субъединица потенциал-зависимых быстро инактивирующих калиевых каналов А-типа
KCNE1	Модулирует кинетику ворот и повышает стабильность комплекса потенциал-зависимых калиевых каналов
KCNH2	Пόрообразующая субъединица потенциал-зависимого калиевого канала внутреннего выпрямления
LMNA	Компонент ядерного ламина, необходимый для гомеостаза сердца
NKX2-5	Фактор транскрипции, участвующий в формировании и развитии сердца
PRKAG2	Фермент, контролирующий энергетический статус и функции клеток; ингибирует биосинтез *de novo* жирных кислот и холестерина

RYR2	Ca^{2+}-канал, который запускает сокращение кардиомиоцитов
GATA4	Регулирует гены, участвующие в дифференцировке функции и структур миокарда
GATA5	Необходим для развития сердечно-сосудистой системы
GATA6	Необходим для развития сердечно-сосудистой системы
PITX2	Может играть роль в правильной локализации асимметричных (непарных) органов, такие как сердце
TBX5	Регулирует транскрипцию нескольких генов, участвующих в развитии сердца
ZFHX3	Регулирует миогенную дифференцировку
SHOX2	Регулятор транскрипции, участвующий в формировании паттерна у позвоночных
PRRX1	Роль в создании различных типов мезодермальных мышц
KCNN3	Образует независимый от потенциала калиевый канал, активируемый внутриклеточным Ca^{2+}

Примечание. * – аутосомно-рецессивное наследование; остальное – аутосомно-доминантное наследование.

Показано, что наиболее значимо ассоциированный с семейной ФП однонуклеотидный полиморфизм расположен в некодирующей области хромосомы 4q25 гена *PITX2* (гена парного гомеодомена-2). Также выявлено, что экспрессия PITX2 значительно снижена у пациентов с ФП, что предполагает связь между потерей функции в *PITX2* и ФП [214]. В эксперименте выявлено, что потеря функции *PITX2* ассоциирована с нарушением саркомера, повышением уровня фиброза и увеличением более чем в 4 раза экспрессии пейсмекерного гена *HCN* [179].

Другой значимый однонуклеотидный полиморфизм, идентифицированный с помощью GWAS, – это локус rs2106261, расположенный на хромосоме 16q22, интронной по отношению к гену фактора транскрипции *ZFHX3* (ген цинково-пальцевого гомеобокс-белка) [43]. Ген *ZFHX3* экспрессируется в сердце, и связан с миогенной и нейрональной дифференцировкой [274]. Кроме того, показана тесная связь ФП с геном *KCNN3* (локус расположен на хромосоме 1q21), который кодирует активированный кальцием калиевый канал SK3 и, как полагают, участвует в реполяризации предсердий [229]. Блокирование этих каналов вызывает антиаритмический эффект за счет избирательного продления ПД в предсердиях. Ген *KCNN2*, кодирующий каналы SK2, как было показано в исследовании GWAS, также ассоциирован с ФП.

Также были идентифицированы два локуса, расположенные рядом с генами – *SCN5A* и *KCNH2* [146]. Ген *SCN5A*, кодирующий канал $Na_V1.5$,

является мишенью для блокаторов натриевых каналов, и ген *KCNH2*, кодирующий канал K_V11.1, является мишенью для блокаторов калиевых каналов [285]. Варианты *KCNH2*, связанные как с потерей, так и с усилением канала K_V11.1, ассоциированы с частыми пароксизмами ФП.

Сообщалось о связи ФП с двумя распространенными вариантами гена *RPL3L* на хромосоме 16 и одного варианта в гене *MYZAP* на хромосоме 15 [253]. Другой локус, связанный с ФП, был обнаружен на хромосоме 10q22, и расположен рядом с генами *SYNPO2L* и *MYOZ1*. Структурные белки, кодируемые этими генами, экспрессируются как в скелетных мышцах, так и в сердце, и тесно связаны с фенотипом предсердной КМП [274]. Christophersen IE, et al. [74] идентифицировали 12 новых локусов ФП с помощью GWAS, которые вовлечены в гены, участвующие в ремоделировании сердца. Наиболее значимая ассоциация выявлена в локусе 2q31, несущем семь миссенс-вариантов гена *TTN* (коннектин, кодирует белок титин), являющегося сильным геном-кандидатом ФП, который участвует в организации структурной целостности и эластичности миокарда.

Показано, что факторы транскрипции играют важную роль в предрасположенности к семейной ФП [27, 286]. Они связаны со специфическими последовательностями ДНК в промоторных областях генов и регулируют их экспрессию. Кардиоспецифические факторы транскрипции вовлечены в регуляцию экспрессии генов (например, *GATA4, MYH6, NKX2-5, PITX2*), участвующих в формировании структур сердца и проводящей системы, и связаны с риском развития ФП [229].

Учитывая сложное полигенное происхождение семейной формы ФП, которое имеет важное значение для исходов заболевания и выбора тактики терапии, условно были выделены 4 фенотипа семейной ФП [14]: фенотип А (гены, кодирующие различные пептиды и энзимы; например, *NPPA, PRKAG2*, ангиотензин-превращающий фермент – АПФ); фенотип В (различные транскрипционные факторы; например, *PITX2, TBX5, ZFHX3*); фенотип С (гены, участвующие в формировании структурных компонентов сердца; например, *MYL4, TTN*) и фенотип D (гены, кодирующие ионные каналы; например, *KCNQ1, SCN5A*).

Редкие генетические варианты ФП.

Варианты с участием ионных каналов

Первая ассоциация между редкими вариантами в гене *KCNQ1*, кодирующем α-субъединицу медленного калиевого тока I_{Ks}, и семейной ФП была обнаружена в 2003 году [240]. β-субъединицы канала I_{Ks}

кодируются генами *KCNE1-KCNE5* и несут редкие варианты, ассоциированные с изолированной/семейной ФП. Функциональные эффекты этих вариантов связаны с увеличением тока I_{Ks} и потенциальным влиянием на ток I_{to} и быстрый калиевый ток I_{Kr}.

Редкий вариант гена *KCNH2*, который кодирует α-субъединицу канала быстрого калиевого тока I_{Kr}, был идентифицирован в семье с ФП и синдромом укороченного интервала QT, что предполагает перекрытие фенотипов [240]. Канал внутреннего выпрямления Kir2.1 опосредует аномальный входящий калиевый ток I_{K1}, участвующий в реполяризации, и кодируется геном *KCNJ2*. Функциональный анализ продемонстрировал усиление функции канала, что предполагает роль этого гена в возникновении и/или поддержании ФП. В когорте пациентов с ФП также были обнаружены редкие варианты в гене *KCNJ8*, кодирующем канал Kir6.1, и в гене *KCNJ2*, кодирующем α-субъединицу канала Kir3.4 [130].

Представляет особый интерес ген *KCNA5*, который кодирует специфический для предсердий канал $K_V1.5$, участвующий в реполяризации сердца. Christophersen IE, et al. [74] у пациентов с ранним началом изолированной ФП идентифицировали различные редкие варианты в гене *KCNA5* как с потерей функции, так и с усилением функции канала $K_V1.5$, обеспечивающий сверхбыстрый калиевый ток (I_{Kur}), что повышает восприимчивость к ФП.

Также выявлена связь ФП с генами, кодирующими потенциал-зависимые натриевые каналы. Так, у пациентов с ранним началом ФП были идентифицированы около 10 редких вариантов гена *SCN5A*, у большинства из них ранее диагностировался синдром удлиненного интервала QT. Функциональные исследования выявили нарушения как транзиторного тока I_{to}, так и увеличение постоянного тока I_{Na}.

Кроме того, у пациентов с семейной ФП были идентифицированы варианты в четырех β-субъединицах натриевых каналов, кодируемых генами *SCN1B-SCN4B*. Варианты этих генов вызывают изменения воротных свойств (gating) натриевых каналов и ослабление натриевого тока, что указывает на их участие в механизмах развития ФП [130]. Также были обнаружены 10 редких миссенс-вариантов *SCN10A*, кодирующий потенциал-зависимый натриевый канал $Na_V1.8$, у пациентов с изолированной ФП. Функциональные исследования выявили как усиление, так и потеря функции канала $Na_V1.8$, что предполагает вовлеченность *SCN10A* в развитие семейной ФП.

Следует отметить, что усиленное диастолическое высвобождение ионов кальция (Ca^{2+}) из саркоплазматического ретикулума в цитоплазму через рианодиновые рецепторы типа 2 (RyR2, кальций-высвобождающий канал), является одним из патофизиологических механизмов развития

ФП [112]. У пациентов с пароксизмальной ФП выявлена повышенная экспрессия гена *RYR2* в предсердиях [229]. Показано, что посттранскрипционная регуляция *RYR2*, опосредованная микро-РНК (miRNA), может быть основным механизмом развития ФП [286]. Полноэкзомное исследование в семьях с ранним началом ФП идентифицировало редкие варианты в генах *CACNB2b* (β2-субъединица потенциал-зависимого кальциевого канала) и *CACNA2D4* (α2/δ4-субъединица потенциал-зависимого кальциевого канала), которые кодируют кальциевый канал L-типа с перекрывающимися эффектами на ток $Ca_V1.2$, что подчеркивает важную роль этих генов в предрасположенности к ФП.

Варианты генов неионных каналов, связанных с ФП

В последнее время появляется все больше данных, свидетельствующих о причастности структурных генов в развитии семейной ФП (табл. 28). Сообщалось о повышенной роли фиброза и предсердной КМП в патогенезе ФП [16, 43]. Эти данные ставят под сомнение традиционное представление о ФП как об электрическом заболевании, и позволяют улучшить диагностику и лечение ФП.

Таблица 28.

Потенциальные патофизиологические механизмы возникновения ФП при вариантах генов, кодирующих цитоскелетные белки.

Гены	**Функциональные эффекты**
Десмин	Дегенерация внутриклеточного цитоскелета
	Митохондриальная дисфункция
	Деформация ядра/повреждение ДНК
Ламин A/C	Транскрипционные изменения
	Митохондриальная дисфункция
	Деформация ядра/повреждение ДНК
Тяжелая цепь миозина	Повреждение саркомера
	Электрофизиологические нарушения
Легкая цепь миозина	Повреждение саркомера
	Нарушение цикла (оборота) Ca^{2+}
Коннексины 40 и 43	Нарушение электрической проводимости
Junctophilin 2	Нарушение цикла (оборота) Ca^{2+}
Нуклеопорины	Нарушение электрической проводимости
Несприн 1/2	Деформация ядра/повреждение ДНК
Филамин C	Нарушение протеостаза

Обнаружен гомозиготный вариант, c.1172G> A в гене *NUP155*, который совместно сегрегирован у членов семьи, страдающих ФП [112]. Ген *NUP155* локализован в хромосоме 5p13 и кодирует нуклеопорин, основной компонент комплексов ядерных пор, участвующих в цитоплазматическом транспорте. Также идентифицирована семья с аутосомно-доминантным наследованием ФП и вариантом гена *NPPA* [146]. *NPPA* кодирует предсердный натрийуретический пептид, участвующий в регуляции артериального давления. Обнаружены редкие варианты генов *MYH7, MYBPC3, MYL4* и *TTN*, ассоциированные с ФП и предсердной КМП [43]. Предсердная КМП вызвана изменением структур саркомеров, развитием *re-entry* и нарушением автоматизма.

GATA-4 и *GATA-6* – факторы транскрипции, участвуют в развитии миокарда. Были идентифицированы редкие варианты этих генов у пациентов с семейной ФП [74, 286]. Ген *GREM2*, связанный с ФП, кодирует антагонист костного морфогенетического белка гремлин-2, и участвует в дифференцировке предсердий во время эмбриогенеза [43].

Показано, что межклеточные щелевые соединения играют важную роль в аритмогенезе ФП. Так, коннексин-43 и коннексин-40, кодируемые генами *GJA1* и *GJA5* соответственно, являются белками щелевых соединений в предсердии [110]. Сообщалось о повышенном риске ФП при полиморфизме генов системы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), кодирующих ингибитор АПФ, промотор гена ангиотензина, и ангиотензиноген [272].

ФП как полигенное заболевание со структурным компонентом связана с различными вариантами генов, кодирующих цитоскелетные белки [25, 43]. Наиболее часто распространены варианты генов *MYH7* и *MYBPC3* [169]. Многие редкие варианты ФП ассоциированы с гипертрофической КМП, а аритмогенная КМП правого желудочка вариантами в генах интеркалированного диска. Эти заболевания имеют повышенный риск ФП и желудочковых аритмий [179].

Были идентифицированы редкие варианты потери функции в трех различных генах дилатационной КМП (*DMD, PDLIM3* и *FKTN*), связанные с ранним появлением ФП, что, возможно, обусловлено развитием предсердной КМП. Кроме того, выявлена связь предсердной кардиомиопатии с геном *MYL4* (ген легкой цепи миозина-4), который отвечает за электрическую, сократительную и структурную целостность предсердий [43]. Установлено, что вариант с потерей функции в *MYL4* вызывает ранний фиброз предсердий, снижение сократительной способности и увеличение размеров предсердий, и в итоге, провоцирует ФП. У пациента с предсердной КМП и рецессивной формой ФП выявлен вариант *MYL4*, ассоциированный с высоким риском инсульта.

Выявлена высокая активность *re-entry* в области фиброза в предсердии у пациентов с персистирующей ФП. При длительно персистирующей ФП медикаментозное подавление РААС-системы позволяет уменьшить фиброз предсердий и продолжительность ФП.

Генетическое перекрытие с другими заболеваниями

В ходе исследований GWAS были идентифицированы гены, ассоциированные с ФП, которые участвуют в различных наследственных аритмиях, заболеваниях проводимости и кардиомиопатиях. Это подчеркивает плейотропию этих генов, а также полигенетическую природу ФП [43]. В частности, выявлена связь ФП с другими фенотипами наследственной аритмии, такими как BrS, синдромы удлиненного и укороченного интервала QT, а также с семейными КМП, такими как гипертрофическая и дилатационная КМП [43]. Синдром удлиненного интервала QT – это нарушение реполяризации сердца, связанное с вариантами генов, таких как *KCNQ1, KCNE1-3, KCNH2, KCNJ2* и *SCN5A*. Показано, что пациенты с генетически подтвержденным синдромом удлиненного интервала QT имеют более высокий риск раннего начала ФП, чем в общей популяции [36, 213]. Частота изолированной ФП у пациентов с BrS колеблется от 11% до 39%, и она является маркером неблагоприятного прогноза. Кроме того, выявлено сочетание изолированной ФП и латентного BrS [98].

Также установлена связь между повышенной экспрессией генов *MYH6* и *MYH7* в ткани предсердий. Ген *MYH6*, кодирующий α-субъединицу тяжелой цепи миозина (α-МуНС), ассоциирован с ФП и дисфункцией синусового узла, а ген MYH7 кодирует более медленный моторный белок миозина (β-МуНС) и ассоциирован с хронической ФП [169]. β-МуНС активируется при сердечной недостаточности и других сердечных заболеваниях, тогда как α-МуНС подавляется, что дает основание для гипотезы о том, что изоформы МуНС играют роль в детерминации сократительной способности сердца. Также выявлен вариант гена *PLEC*, который кодирует структурные компоненты кардиомиоцитов, и был связан с повышением риска ФП на 55% и дисфункции синусового узла – на 64%.

Геном человека содержится в ядре клетки, а изменения в белке ядерной оболочки ламина A/C, кодируемого геном *LMNA*, вызывают ряд заболеваний, таких как КМП и мышечная дистрофия [165]. Гетерозиготный редкий миссенс-вариант был идентифицирован в семье, чьи члены страдали ФП, суправентрикулярной тахикардией, желудочковой тахикардией и внезапной смерти.

Хорошо известно, что гипертиреоз способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний, особенно ФП. Менделевское рандомизированное исследование, проведенное Salem J-E. et al. [233], предполагает генетически обусловленные вариации функции щитовидной железы в пределах физиологической нормы как фактор риска ФП. Выявлено, что лечение тиреоидными стимуляторами при гипотиреозе может увеличить риск ФП, тогда как антитиреоидные препараты для лечения гипертиреоза могут снизить риск ФП [91, 233].

Электрическое и структурное ремоделирование предсердий – патогенетическая основа ФП

Патогенез ФП изучен недостаточно, что в некоторой степени затрудняет разработку эффективных методов лечения [25]. Показано, что варианты в генах, кодирующих ионные каналы, сигнальные молекулы, дополнительные субъединицы и щелевые контакты, связанные с ФП, могут привести к развитию ФП разными путями (рис. 36).

Рис. 36. Связи генетических и аритмогенных механизмов возникновения ФП.

Ремоделирование предсердий нередко начинается с электрического ремоделирования, проявляющегося сокращением рефрактерности предсердий, увеличением дисперсии реполяризации и замедлением проводимости [12. 14]. Эти изменения происходят из-за нарушений токов ПД, вызванных избыточным притоком Ca^{2+} в кардиомиоциты и нарушением его последующего гомеостаза. Кроме того, изменения внутриклеточного обмена Ca^{2+} способствуют эктопической активности и диастолической утечке Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума [112]. В итоге стабилизируется механизм *re-entry* в предсердиях, повышается уязвимость предсердий к ФП и устойчивость ФП [288].

Вследствие структурных изменений предсердий, вызванных вариантами генов, кодирующих цитоскелетные белки миокарда, развиваются фиброз и предсердная КМП, которые способствуют увеличению коллагена и уменьшению межклеточных щелевых контактов [14]. Все это приводит к замедлению проводимости и увеличению дисперсии реполяризации в предсердиях, которые являются структурным или электрическим субстратом для возникновения ФП.

Ремоделирование предсердий относится к любым стойким изменениям в структуре и/или функции предсердий [12, 285]. Структурное ремоделирование предсердий включает воспаление, гипертрофию клеток, дилатацию предсердий, гибель миоцитов (через апоптоз и некроз) и фиброз, которые в совокупности приводят к аномальному формированию и проведению электрических сигналов в качестве аритмогенного субстрата. Как известно, гемодинамическая перегрузка предсердий при ФП вызывает активацию РААС, которая связана с повреждением эндотелия и рекрутированием цитокин-секретирующих воспалительных клеток [175].

Предполагается, что фиброз предсердий изменяет как общую экспрессию белков щелевых контактов, так и их распределение вдоль клеточной мембраны, вызывая снижение межклеточных связей [43, 226]. Приобретенные факторы риска ФП, особенно сердечно-сосудистые заболевания также влияют на электрическое и/или структурное ремоделирование предсердий, доля которых составляет около 50% [285]. Наконец, ремоделирование предсердий может быть вызвано самой ФП, приводящей к сократительным и структурным изменениям.

В последние годы семейные и популяционные генетические исследования ФП привели к открытию факторов транскрипции как потенциально важных факторов, участвующих в ремоделировании предсердий, которое способствует предрасположенности к аритмиям. Факторы транскрипции могут создавать аритмогенный субстрат в легочных венах и предсердиях. Однако необходимы дальнейшие

исследования, чтобы полностью охарактеризовать связи между этими белками и патогенезом ФП, которые потенциально могут привести к разработке новых методов лечения аритмии.

Генетическое тестирование при семейной ФП

Генетическое тестирование полезно для подтверждения диагноза, а также для дифференциальной диагностики, расчета риска рецидива и пренатальной диагностики в семьях с известными генетическими вариантами ФП [74, 186]. Дифференциальная диагностика должна учитывать наличие у пациента обратимых причин ФП, связанных с модифицируемыми факторами риска, особенно метаболических расстройств и сердечно-сосудистых заболеваний [285].

Пациенты с ФП имеют высокий риск сердечной недостаточности, инсульта, деменции и смерти [121]. Тем не менее, некоторые пациенты полностью бессимптомны или никогда не испытывают каких-либо осложнений, связанных с ФП. Реестр ORBIT-AF показал, что пациенты с семейной ФП имеют выраженные симптомы, чем в других формах ФП. Однако в этих группах не выявлено различий рецидивов ФП, частоты госпитализаций, осложнений и смертности [109].

Критериями приемлемости для генетического тестирования при подозрении на семейную форму ФП являются [124, 278]:

1) наличие документированных на ЭКГ признаков ФП;

2) клиническая картина ФП как основное клиническое проявление (фенотип) с ранним началом (до 60 лет);

3) семейный анамнез, по крайней мере один больной член семьи первой или второй степени родства.

Согласно Консенсусу экспертов Европейской ассоциации сердечного ритма / Общества сердечного ритма / Азиатско-Тихоокеанского общества сердечного ритма / Латиноамериканского общества сердечного ритма [278], клиническое значение и применимость генотипирования при ФП, в первую очередь, рассматривается с прогностической позиции, направленное на раннее выявление пациентов высокого риска, что может привести к снижению сердечно-сосудистых осложнений и смертности при использовании адекватных терапевтических стратегий. В частности, генетическое тестирование вариантов *SCN5A, KCNQ1, MYL4* и усекающих вариантов *TTN* может быть выполнено у всех пациентов моложе 60 лет с установленным диагнозом семейной ФП на основании изучения истории болезни пациента, семейного анамнеза и характеристики ЭКГ.

Путем анализа сцепления и семейных исследований первоначально были идентифицированы редкие варианты, связанные с ФП. Позже редкие варианты в генах ионных и неионных каналов были идентифицированы в ходе исследований генов-кандидатов. Позже GWAS-исследования ФП выявили более сотни однонуклеотидных полиморфизмов, вносящих вклад в риск ФП [74]. Секвенирование всего экзома также стало многообещающим инструментом для обнаружения генов в семьях с подозрением на моногенные или полигенные заболевания с вероятностью успеха, превышающей 20%. Это приемлимо и в отношении семейной ФП, в остальных случаях наследуемость ФП может быть связана вариантами промотора, эпигенетикой, структурными вариантами и неизвестными генетическими механизмами [175].

Оценка генетического риска ФП

За последние два десятилетия достигнут огромный прогресс в определении генетической архитектуры ФП с идентификацией редких вариантов в сердечных ионных каналах, сигнальных молекулах и структурных белках миокарда [14]. GWAS-исследования выявили общие варианты в более чем 100 генетических локусах, ответственных за развитие ФП [12]. В нескольких исследованиях использовали генотип в модели прогнозирования ФП *de novo* [229]. С этой целью была разработана шкала полигенного риска ФП – AF-PRS (atrial fibrillation polygenic risk score) для выявления лиц с высоким риском возникновения ФП, ее клинических исходов и прогнозирования терапии контроля ритма [109, 167, 229]. Эта оценка состояла из 12 аллелей риска в девяти локусах, связанных с изолированной ФП. Оценка AF-PRS чтобы выявить популяцию с высоким риском ФП, рассчитывается на основе множества вариантов. Показано, что предиктивная роль AF-PRS в оценке риска ФП превышает ассоциации клинических факторов риска [274, 285].

Показано, что в случае добавления оценки AF-PRS к основной модели прогнозирования развития ФП у 20 000 женщин без сердечно-сосудистых заболеваний прогностическая (предсказательная) ценность увеличилась до 0,74 [285]. PRS-анализ ФП с 6,6 миллионами вариантов у более чем 500 000 пациентов выявил, что у 6,1% населения в целом риск развития ФП в 3 раза выше [167]. Выявление лиц с 3-кратно повышенным риском ФП усиливает эффект скрининга и способствует принятию раннего терапевтического вмешательства и замедлению перехода к персистирующей или постоянной форме ФП [274].

Показано, что множественные однонуклеотидные полиморфизмы могут улучшить прогнозирование развития ФП, включая

бессимптомную ФП, и ишемического инсульта. Оценка AF-PRS также имеет потенциальную ценность в качестве индикатора антикоагулянтной терапии [212]. Кроме того, AF-PRS была такой же мощной, как АГ при оценке клинических исходов ФП [109, 212]. При этом не было выявлено межгенного взаимодействия относительно предрасположенности к ФП.

Также оценивалась ценность AF-PRS в прогнозировании эффективности терапии ФП. Показано, что наличие любого из двух однонуклеотидных полиморфизмов – rs2200733 и rs10033464 на хромосоме 4q25 было независимым предиктором рецидива ФП у пациентов, перенесших электрическую кардиоверсию [146]. Аналогичным образом, наличие любого из тех же двух однонуклеотидных полиморфизмов у пациентов с ФП, перенесших РЧА, увеличивало риск раннего рецидива ФП (через ≤7 дней) в 2 раза и позднего рецидива ФП (спустя 3-6 месяцев) – в 4 раза [240].

Кроме того, расчет AF-PRS на основе анализа 127 генетических вариантов, выявил пациентов с 2-кратным увеличением вероятности кардиоэмболического инсульта [212]. В другом исследовании расчет AF-PRS с 32 вариантами у более чем 50 000 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями показал 4-кратное увеличение частоты инсульта у пациентов с высоким генетическим риском, по сравнению с относительно «низким риском» по шкале CHA2DS2-VASc – 2,57 [209].

В заключение следует отметить, что модели прогнозирования развития ФП на основе генетической информации пока оцениваются недостаточно убедительно чтобы различать людей с низким и высоким риском ФП, учитывая тестирования небольшого количества вариантов, плейотропии генов ФП и взаимодействия этих генов с факторами окружающей среды. Поэтому необходимы дальнейшие исследования, в первую очередь, для проверки клинической полезности информации о семейном анамнезе ФП помимо установленных факторов риска развития ФП. Следующим шагом может быть изучение ассоциации генотип-фенотип независимо от частоты аллеля.

Лечение семейной ФП

Современные методы терапии контроля ритма при ФП включают медикаментозную терапию и катетерную аблацию (КА) [12, 14]. Здесь рассматриваются вопросы терапии при генетически детерминированной ФП, включая перспективы генной терапии ФП.

Общие принципы генной терапии ФП

Среди потенциальных сердечных аритмий, которые можно лечить с помощью генной терапии, ФП наиболее интенсивно изучается. Одним из наиболее сложных аспектов лечения ФП являются гетерогенность генетических, структурных и электрических аномалий, которые приводят к развитию ФП [214]. Текущие стратегии лечения для восстановления синусового ритма при ФП ограничены недостаточной эффективностью [124, 245]. Использование целевых генетических изменений для индивидуального лечения ФП является интригующим подходом, особенно в эпоху растущих требований к персонализации медикаментозной терапии. Преимущества генной терапии ФП включают тканевую специфичность с меньшими побочными эффектами, а также, возможно, повышенную терапевтическую эффективность [12, 129].

Для клинической практики важна безопасность использования генной терапии, оптимальный способ доставки генетического материала в сердце и установление длительной экспрессии генов для модификации миокарда [257, 284]. Поэтому, эффективная и продолжительная генная терапия ФП оказалась недостижимой, что требует инновационные подходы для расширения терапевтических возможностей.

Доставка генов может быть осуществлена с помощью вирусных или невирусных векторов с различной степенью включения и экспрессии генов. Аденовирус и аденоассоциированные вирусы в настоящее время являются наиболее часто используемыми вирусными векторами для кардиальной генной терапии [129]. Вирусные векторы представляют собой живые вирусы с дефицитом репликации и их преимущества заключаются во включении генетического материала в геном ткани-мишени и минимально инвазивная доставка через кровоток. Основной невирусный вектор, непосредственно инъецируемый в миокард, состоит из плазмиды ДНК, содержащей интересующий ген с другими покрывающими агентами для улучшения поглощения ДНК клетками [284]. Преимуществами введения плазмидной ДНК являются ограниченный клеточный и опосредованный антителами иммунный ответ и масштабируемость, что позволяет проводить лечение повторно.

Существуют несколько способов доставки генов в левое предсердие: эпикардиальная инъекция плазмиды, несущей интересующий ген, в сочетании с электропорацией; доставка эпикардиального вирусного гена и окрашивание эпикардиального гена. Техника окрашивания генов является отличным подходом к доставке генов-мишеней в легочные вены и левое предсердие. Успешное решение техники окрашивания эндокардиальных генов может стать наиболее подходящим способом генной терапии [284]. Используя эту технику, почти 100% клеток,

исследованных трансмурально, имели признаки переноса генов [129].

Несмотря на то, что не существует «идеального» вектора или метода доставки, который может нацеливаться, интегрировать и безопасно экспрессировать гены в миокарде «бесшовным» способом, продолжаются разработки как вирусных, так и невирусных векторов и создание более безопасных и эффективных методов генной терапии ФП.

Генотип-специфическая терапия ФП

У пациентов с ФП установлена вариабельность ответа на фармакологическую и немедикаментозную терапию [146, 272]. Так, некоторые пациенты не имеют ФП в течение длительного времени при антиаритмической терапии, в то время как другим требуется повторная аблация ФП в течение нескольких недель. Ограниченный успех терапии ФП частично связан с неполным пониманием механизмов аритмии [12].

Признание того, что распространенные генетические варианты повышают предрасположенность к ФП, усиливает вероятность того, что они могут также модулировать ответ на терапию. Проводились фармакогенетические исследования эффективности антиаритмической терапии (ААТ) при симптоматической ФП, модифицированной полиморфизмом АПФ I/D [146]. Показано, что этот полиморфизм, связанный с повышенной активностью АПФ и сердечным фиброзом, был значимым предиктором неэффективности ААТ у пациентов с ранним началом ФП. У пациентов с генотипом АПФ I/I отмечалось выраженное снижение симптомов на фоне терапии, тогда как у пациентов с генотипом D/D реакция на ААТ была слабой.

Кроме того, выявлено, что однонуклеотидный полиморфизм rs10033464 на хромосоме 4q25 был независимым предиктором успешного контроля ритма у пациентов-носителей дикого аллеля, имеющих 4-кратно повышенные шансы на сохранение синусового ритма. Эффект флекаинида повышается у пациентов с ФП и генотипом β1AR Arg389Arg, при этом контроль ЧСС достигается в более низких дозах препарата [257].

Показано, что вариабельная экспрессия *PITX2* не только модулирует предсердный мембранный потенциал покоя, но также подтверждает клиническое наблюдение о том, что флекаинид более эффективен в подавлении ФП, чем соталол. Кроме того, пациенты, несущие вариантный аллель rs10033464, лучше реагировали на лечение с антиаритмическими препаратами класса I по сравнению с классом III.

В целом, исследования, посвященные изучению роли генетического риска для прогнозирования эффективности ААТ при ФП, скудны. Это

частично обусловлено растущим значением катетерной аблации ФП и отсутствием необходимости оценки ответа на ААТ с помощью шкалы AF-PRS. В то же время, в связи с ожидаемым ростом потребности в проведении терапии контроля ритма с целью профилактики инсульта, существует огромный потенциал в применении оценки генетического риска ФП для управления ААТ в широкой популяции. Важно подчеркнуть, что почти все фармакогенетические исследования, оценивающие реакцию на ААТ при ФП, не были воспроизведены, что вызывает необходимость в проведении рандомизированных клинических испытаний, прежде чем будут внедрены в клиническую практику.

Прогнозирование рецидива ФП после КА может помочь выявить пациентов, которым будет полезно частое клиническое обследование и запись ЭКГ [12]. В более ранних исследованиях оценивали роль гена-кандидата в прогнозировании рецидива ФП после КА. Подобно риску впервые возникшей ФП, *PITX2* был основным фактором рецидива ФП после КА [272]. В то время как клинические и эхокардиографические переменные не могли предсказать рецидив, любые вариантные аллели были связаны с ранним и поздним рецидивом предсердных аритмий после КА. Другое исследование подтвердило предсказательную ценность полиморфизма ACE I/D в возникновении раннего рецидива ФП после КА. Установлено, что генотип D/D и увеличение левого предсердия в значительной степени связаны с рецидивом ФП [269]. Таким образом, идентификация генов, участвующих в патогенезе ФП, могут предсказывать не только риск ФП, но и ответ на терапию.

Также показано, что вариант rs751141 в гене *EPHX2* (кодирует эпоксиэйкозатриеновые кислоты, которые участвуют в модуляции ионных каналов сердца) связан с повышенным риском рецидива ФП после КА [130]. Поскольку оксид азота был вовлечен в модуляцию сердечной активности блуждающего нерва и ремоделирование сердца, показано, что полиморфизм rs1799983 в гене *NOS3* также был связан с ранним рецидивом ФП после КА [240]. Однако ценность скрининга случайных редких вариантов как предикторов рецидива ФП после КА остается под вопросом. Например, редкие варианты в генах сердечных натриевых каналов (*SCN5A, SCN1B-4B*) не были значимо связаны с исходом КА в европеоидной популяции [130]. Несмотря на некоторые спорные положения, AF-PRS является многообещающим подходом для прогнозирования эффективности лечения ФП в клинической практике.

Терапевтические мишени генной терапии ФП

Учитывая многофакторное происхождение ФП, определены различные терапевтические мишени для генной терапии ФП, в зависимости от их вклада в механизм *re-entry*: укорочение ПД (ионные каналы, вегетативная модуляция) или замедление проводимости (щелевые контакты, структурное ремоделирование).

Необходимо отметить, что генная терапия, направленная на модификацию электрического субстрата ФП путем снижения экспрессии тока I_{Kr} за счет ингибирования гена *KCNH2*, способствует удлинению предсердного ПД, повышению их рефрактерности и предотвращает ФП. Также показано, что генная терапия для увеличения экспрессии кальциевых каналов L-типа либо посредством повышающей регуляции, либо путем добавления высоко экспрессируемой копии гена может быть эффективной для предотвращения возникновения ФП. Наиболее эффективными являются блокаторы кальциевых каналов Т-типа, чем блокаторы натриевых, калиевых и кальциевых каналов L-типа.

Калиевые каналы $K_V1.5$ являются еще одной потенциальной мишенью для генной терапии ФП [71], которые регулирует ток I_{Kur} и приводят к избирательному удлинению предсердного ПД. Показано, что нокдаун канала $K_V1.5$ или его нокаут могут иметь терапевтические эффекты без необходимости повторного антиаритмического лечения. Кроме того, калиевый канал Task-1, представляющий собой предсердно-селективный регулятор длительности ПД, является привлекательной мишенью для антиаритмической терапии. Ингибирование Task-1 вызывает увеличение длительности ПД и потенциально может иметь терапевтическое влияние для двойной патологии – ФП и сердечной недостаточности. Кроме того, показано, что препарат AVE0118, влияющий на ток I_{Kur} в ушках предсердий, сокращает длительность ПД при хронической ФП. Таким образом, таргетная терапия, нацеленная на сердечные ионные каналы, могут быть полезней в ранней кардиоверсии.

В эксперименте продемонстрировано, что восстановление структуры/функции коннексинов может быть полезным при лечении ФП [110, 284]. Показано, что перенос гена коннексина-40 и коннексина-43 с методом эпикардиального окрашивания значительно улучшает экспрессию белков, повышает концентрацию щелевых контактов, и вызывает улучшение проводимости и снижение риска ФП [129].

Одной из эффективных стратегий лечения семейной ФП является ослабление парасимпатической импульсации. Как известно, левое предсердие, особенно его задняя стенка, имеет более плотную парасимпатическую иннервацию, чем другие участки предсердий. В эксперименте продемонстрировано, что стимуляция левого шейного

блуждающего нерва вызывает укорочение предсердного рефрактерного периода и повышенную уязвимость к ФП, тогда как локальная фармакологическая блокада является защитной [110]. Также выявлено, что генная терапия ФП путем ингибирования первичных эффекторных молекул системы Gαi/Gαo ослабляет индуцированное блуждающим нервом укорочение рефрактерного периода предсердий и, тем самым, уменьшает риск возникновения ФП [257].

Генные стратегии модификации структурного субстрата ФП предусматривают подавление воспаления и окислительного стресса в предсердиях и, следовательно клеточного фиброза и апоптоза [257]. Основным признаком возрастного фиброза является активация бета-трансформирующего фактора роста (TGF-β) [157]. Kunamalla A, et al. [157], в экспериментальной модели ФП выявили, что генная терапия путем доставки доминантно-негативного рецептора TGF-β типа II в заднюю часть левого предсердия приводила к уменьшению фиброза и снижению индуцируемости ФП по сравнению с контрольной группой.

Увеличение клеточного апоптоза является еще одной потенциальной мишенью для генной терапии ФП [284]. В эксперименте показано, что трансдукция лентивируса против miRNA206 в верхнее левое ганглионарное сплетение вызывала продление ПД и снижение индуцируемости ФП. Генная терапия ФП, нацеленная на клеточный апоптоз, заключается в подавлении активности каспазы-3, которую можно ингибировать с помощью siRNA. Показано, что лечение вектором аденовируса, содержащим siRNA, нацеленное на каспазу-3, приводило к подавлению активности апоптоза в предсердиях и отсрочке начала персистирующей ФП [129].

Активные формы кислорода (АФК), образующиеся при окислительном стрессе, имеют широкое взаимодействие с рядом известных пусковых механизмов ФП, модуляция которых обладает высоким терапевтическим потенциалом [86]. Так, повышенные уровни АФК, таких как супероксид и H2O2, выявлены в сыворотке крови пациентов с ФП. Пациенты с ФП имели более низкий уровень биодоступности оксида азота, чем пациенты без ФП [257]. Также показано, что высокие уровни АФК связаны с усилением передачи сигналов TGF-β, и наличием фиброза предсердий [86]. АФК могут повреждать митохондриальную ДНК, вызывая перегрузку кальцием миоцитов и электрическое ремоделирование, что приводят к ФП. Наконец, высокие уровни АФК коррелируют с повышенным окислением кальмодулин-зависимой киназы II, которое связано с нарушением цикла кальция, вызывающее электрическое ремоделирование предсердий.

Таким образом, мишени для генной терапии ФП включают специфические генетические дефекты, и направлены на устранение ремоделирования предсердий. По данным GWAS, число локусов, соответствующих четким электрофизиологическим фенотипам ФП относительно невелико. Напротив, многие из локусов, которые были идентифицированы у пациентов с ФП, соответствуют факторам транскрипции или локусам, функция которых пока неизвестна в физиологии сердца. Исследования терапевтических мишеней с целью изменений субстрата ФП, возможно, будут способствовать лучшему контролю сердечного ритма и улучшению прогноза при ФП.

В заключение необходимо отметить, что учитывая относительно высокую распространенность семейной ФП в популяции, внедрение в клиническую практику шкалы оценки генетического риска ФП важно для прогнозирования не только риска развития данной аритмии, но также клинических последствий и предсказания эффективности лечения.

Раздел 9. Алгоритм обследования после внезапной необъяснимой смерти

ВСС является осложнением ряда сердечно-сосудистых заболеваний и часто бывает неожиданной. У лиц в возрасте моложе 35 лет ВСС по необъяснимой причине является наиболее частым проявлением. Значительная доля ВСС у молодых (≤ 35 лет) может быть вызвана наследственными сердечными заболеваниями, включая как наследственные КМП, так и наследственные синдромы аритмии.

ВСС может быть первым проявлением болезни в семье и, следовательно, клиническая и генетическая оценка выживших членов семьи играет ключевую роль в диагностике наследственного заболевания сердца. Это особенно актуально, если учесть, что большинство наследственных сердечных заболеваний наследуются по аутосомно-доминантному типу. И это означает что выжившие члены семьи имеют 50%-ный шанс унаследовать один и тот же субстрат болезни. Поэтому представляет интерес систематический анализ причин ВСС у молодых людей (sudden cardiac death in young, SCDY), особенно универсальный подход к семейной оценке после ВСС.

Проспективное популяционное исследование, проведенное в Австралии и Новой Зеландии, показало, что распространенность SCDY (≤35 лет) составляет 1,3 случая на 100 000 человек, при этом 70% умерших составляют мужчины [50]. Это ниже, чем предыдущие оценки, которые составляли 8,5 на 100 000 человек [211].

Причины внезапной необъяснимой смерти

Клинические рекомендации требуют проводить вскрытие после необъяснимой внезапной смерти у молодого пациента, чтобы определить причины смерти: сердечная или экстракардиальная. Если смерть считается сердечной, при вскрытии следует попытаться выяснить, произошла ли смерть вследствие аритмии или она не имеет аритмический генез, т. е. вызвана структурными поражениями сердца (рис. 37). Структурные причины обычно выявляются во время обычного макроскопического и гистопатологического вскрытия и включают различные варианты КМП, миокардиты, болезнь коронарных артерий (включая их аномалии), болезни аорты и врожденные пороки сердца.

Случаи, когда причина смерти не была установлена после всестороннего вскрытия и отрицательного токсикологического исследования, были расценены как внезапная необъяснимая смерть, отрицательная при вскрытии. Это также называют синдромом внезапной

аритмической смерти (ВАС), потому что они могут быть вызваны нарушениями ритма [210], причинами которых могут быть LQTS, BrS, CPVT, SQTS и прогрессирующее нарушение проводимости сердца. Большинство этих нарушений связано с мутациями в генах, кодирующих ионные каналы, при отсутствии структурных изменений сердца.

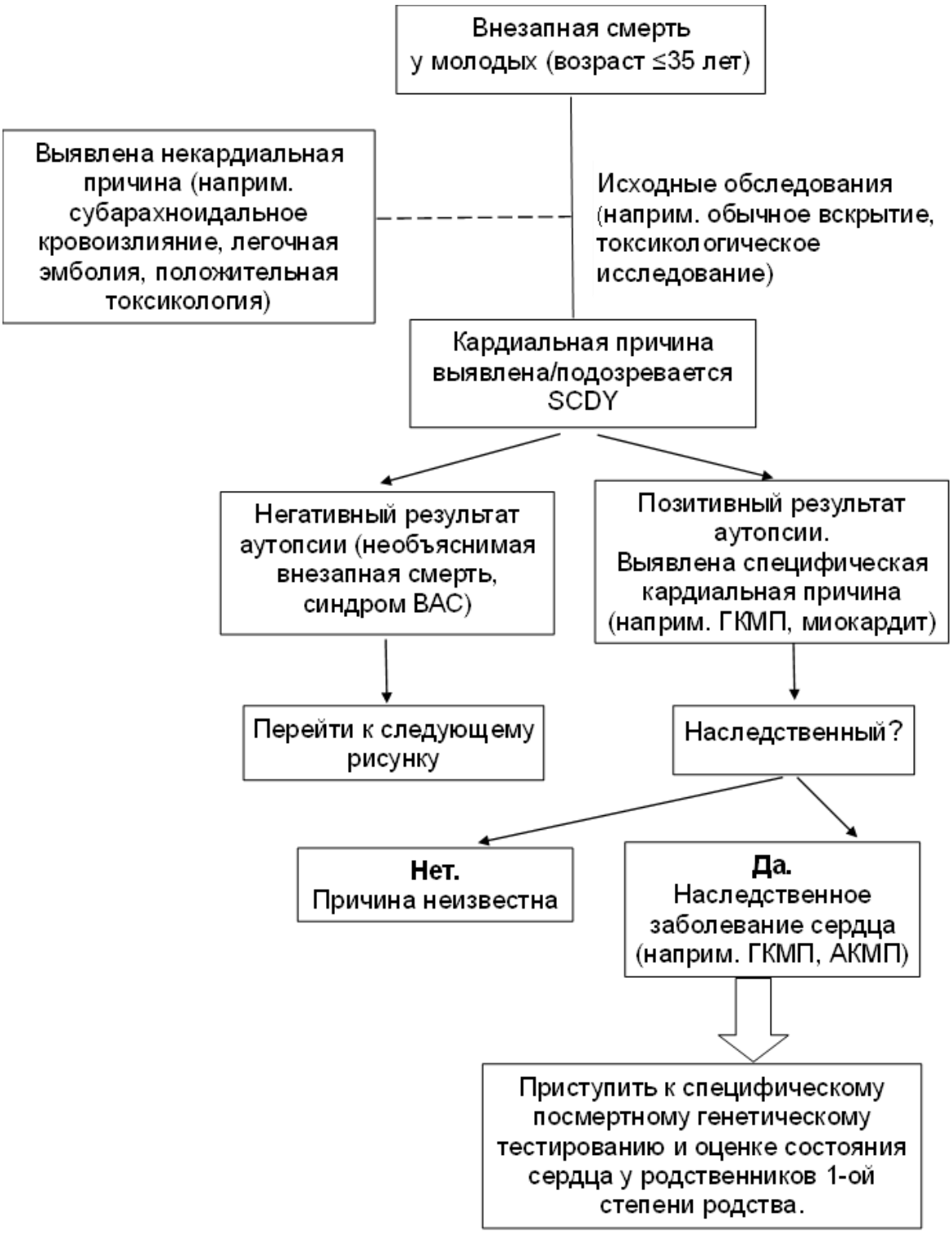


Рис. 37. Схема обследования и ведения семьи после внезапной смерти молодого человека (SCDY). АКМП – аритмогенная кардиомиопатия; ВАС – внезапная аритмическая смерть; ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия. Адаптировано из Gray B, et al. [107].

Следовательно, комплексная клиническая оценка выживших членов семьи, а также молекулярная аутопсия умершего составляют неотъемлемую часть диагностического поиска [107]. Иногда, несмотря на отсутствие признаков структурных изменений сердца при вскрытии, КМП может быть диагностирована клинически в семье или генетически при молекулярной аутопсии, что указывает на то, что летальные аритмии могут возникнуть до появления явных структурных изменений [161]. Если случай внезапной смерти остается необъяснимым после тщательной патологоанатомической оценки, включая токсикологическое исследование и молекулярную аутопсию, тогда случай может быть определен как отрицательный при вскрытии или генетически неуловимая внезапная необъяснимая смерть или синдром ВАС.

Диагностический поиск после ВСС

В случаях, когда конкретная сердечная причина смерти была идентифицирована после обычного вскрытия, обследование выживших членов семьи может быть адаптировано к этому конкретному диагнозу. Однако, когда вскрытие отрицательное и текущее обозначение умершего – отрицательный результат вскрытия для внезапной необъяснимой смерти или синдрома ВАС, семейная оценка требует методического подхода, обеспечивающего своевременное тщательное обследование всех членов семьи с соответствующими кардиологическими тестами.

Gray B, et al. [107] предложили двухэтапный подход к клиническому/кардиологическому обследованию членов семьи умершего в поисках признаков наследственной патологии сердца. Всем кровным родственникам первой степени родства на 1-м этапе рекомендуется обследование, а тем, у кого результаты исследования остаются отрицательными, затем предлагается более сложное или инвазивное обследование либо повторно в другой раз (рис. 38). Также следует уделять приоритетное внимание родственникам с симптомами и облигатным родственникам. Такой широкий подход гарантирует, что не будут упущены никакие тонкие фенотипические особенности.

Базовая оценка (1-й уровень) включает в себя целенаправленный сбор анамнеза и обследование с опасными признаками, включая наличие в анамнезе обмороков или сердцебиения, а также семейный анамнез других преждевременных и необъяснимых внезапных смертей или любых сердечных заболеваний. Базовые исследования включают ЭКГ как при стандартном, так и при высоком положении прекардиальных отведений: V1 и V2 во втором и третьем межреберьях. Это позволяет выявить наличие спонтанной ЭКГ-паттерн I типа BrS и повышают

чувствительность без ущерба для специфичности путем записи по всему тракту оттока правого желудочка у всех пациентов [208].

Визуализация сердца с помощью эхокардиограммы позволяет оценить размеры и функции желудочков, а также толщину стенки ЛЖ, чтобы исключить КМП. Рекомендуется оценка реакции интервала QT при переходе от горизонтального к вертикальному положению, во время стресс-теста с физической нагрузкой и в фазе восстановления (отдыха), что может помочь в выявлении скрытых случаев LQTS [267]. Тест с физической нагрузкой также является ключевым исследованием для выявления CPVT, которое характеризуется нормальной исходной ЭКГ и эхокардиограммой, но желудочковой эктопией, двунаправленной ЖТ, а также редко полиморфной ЖТ при нагрузке. Стандартное 24-часовое амбулаторное мониторирование ЭКГ может оценить желудочковую эктопию или аритмию; однако при отсутствии таких симптомов, как сердцебиение, результативность обычно низкая.

Если эти исследования 1-го уровня не дают диагноза, то обследования 2-го уровня могут быть продолжены чтобы раскрыть доказательства, лежащих в основе наследственных заболеваний сердца. Если есть какое-либо подозрение на аритмогенную КМП или любые другие структурные аномалии сердца при исследованиях 1-го уровня, то рекомендуется МРТ сердца с использованием гадолиниевого контраста. Сигнал-усредненная ЭКГ рекомендуется в качестве исследования 2-го уровня с одним и более аномальным параметром, удовлетворяющим одному второстепенному диагностическому критерию аритмогенной КМП правого желудочка [104].

Если другой диагноз не установлен и характеристики внезапной смерти могут соответствовать BrS, рекомендуется провокационные тесты с помощью антиаритмического препарата класса I для родственников первой степени родства со структурно нормальным сердцем. Это способствует повышению выявляемости BrS [67]. При этом аймалин дает значительно больше положительных результатов, чем прокаинамид или флекаинид. Затем можно использовать холтеровское мониторирование ЭКГ в 12 отведениях с высокими положениями прекардиальных отведений для оценки динамического спонтанного паттерна Бругада в течение 24-часового периода для прогностической ценности. В идеале, если его провести заранее, обнаружение динамического ЭКГ-паттерна I типа BrS может устранить необходимость в проведении провокационного теста. Инвазивное ЭФИ сердца используется редко и в настоящее время не входит в стандартный метод диагностики [107].

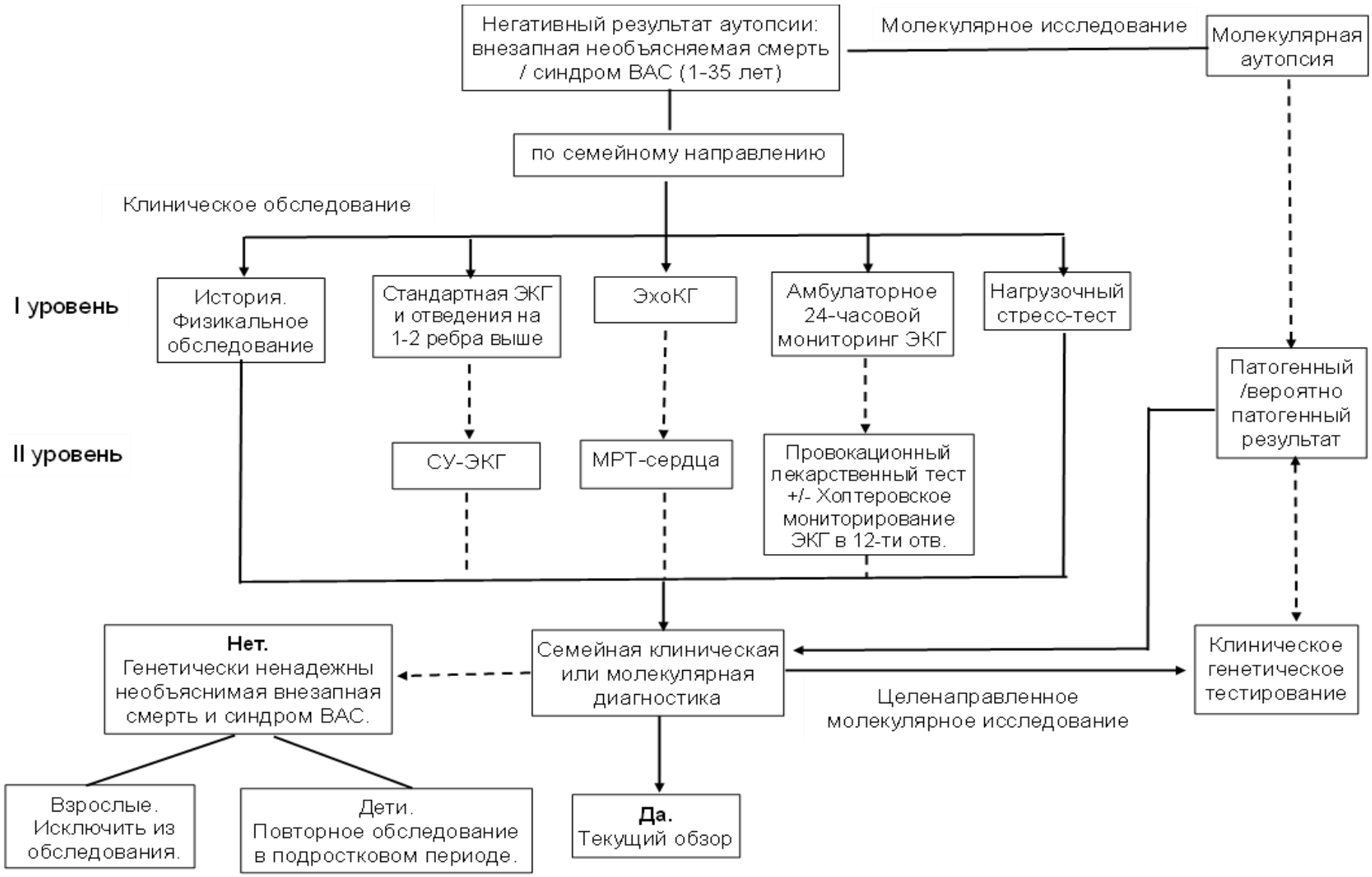


Рис. 38. Комплексный клинический и молекулярный диагностический путь как минимум для родственников 1-й степени родства жертв необъяснимой внезапной смерти и ВАС с отрицательным результатом аутопсии.

При оценке умерших детей или младших братьев и сестер рекомендуется провести анализ исследований 1-го уровня. Из-за возрастной пенетрантности ряда наследственных кардиальных состояний также рекомендуется детей повторно обследовать в клинике в подростковом или раннем взрослом периоде [181]. Нецелесообразно проводить лекарственные тесты до раннего взросления, поскольку может быть обнаружен отрицательный результат даже у лиц с семейным вариантом SCN5A [46]. Лихорадка является важным триггером аритмии у детей с BrS, и поэтому рекомендуется проводить ЭКГ во время лихорадки по крайней мере 1 раз, если есть подозрение на BrS в семье. Прогностическое генетическое тестирование у детей может быть полезным, особенно для LQTS и CPVT, что позволяет начать прием жизненно важных лекарств. Если учесть, что до 42% людей с вариантами LQTS имеют нормальные интервалы QTc, точный молекулярный диагноз является неотъемлемой частью диагностики [184].

В случаях, предварительно классифицированных как внезапная необъяснимая смерть или синдром ВАС с отрицательным результатом аутопсии после обычного патологоанатомического обследования, может быть проведена молекулярная аутопсия, чтобы выяснить доказательства первичного наследственного синдрома аритмии как причины. Стандартная панель молекулярной аутопсии, как правило, включает 4 основных гена, составляющих большинство ранее необъяснимых случаев ВСС, включая *KCNQ1* (LQT1), *KCNH2* (LQT2), *SCN5A* (LQT3 / BrS1) и *RYR2* (CPVT1). При использовании секвенирования нового (следующего) поколения диагностическая эффективность панели сердечно-сосудистых заболеваний составляет от 15% до 30% [161]. Поэтому либо перед оценкой выживших родственников внезапно умершего первой степени родства, либо, чаще одновременно, следует провести вскрытие 2-го уровня с молекулярной аутопсией.

Точно так же члены семьи пациента/умершего с синдромом ВАС могут иметь клинические данные, указывающие на КМП, но не являющиеся диагностическими. В этих случаях рекомендуется стандартная оценка с дополнительной визуализацией сердца по мере необходимости, а затем последующее наблюдение за любой эволюцией фенотипа. Важно признать, что существует риск гипердиагностики членов семьи, особенно при отсутствии симптомов. Поэтому необходимо обследование в клинике генетических заболеваний сердца.

В недавнем исследовании более 300 случаев SADS обнаружено, что патогенные и вероятно патогенные варианты, по данным молекулярной аутопсии, имели выход только 13%, а выход VUS – 42% [161]. Патогенные и вероятно патогенные варианты могут использоваться в

тестировании членов семьи первой степени родства для оценки их основного риска и потенциального исключения генно-отрицательных пациентов из продолжающегося клинического скрининга.

Необходимо отметить, что генетические варианты внезапной смерти у молодых часто остаются как VUS в течение многих лет [34]. С этими семьями нужно обращаться так, как если бы они имели отрицательный генотип, и VUS не должен влиять на клинические решения по ведению. Однако некоторые VUS можно легко и быстро превратить в вероятно патогенные варианты после тщательной проверки. Чтобы пересмотреть классификацию VUS, требуется точная оценка доброкачественного или патогенного статуса, включая функциональное тестирование *in vitro* или *in vivo,* расширение семейных родословных, идентификацию других семей с аналогичными фенотипами и тем же генотипом, или определение генотипа у здоровых людей.

Таким образом, сочетание клинического скрининга членов семьи первой степени родства и молекулярной аутопсии умершего позволяет повысить диагностическую ценность на 40% по сравнению с использованием любого из этих подходов изолированно. Клинические руководства рекомендуют прогностическое (специфичное для мутации/патогенного варианта) генетическое тестирование у членов семьи первой степени родства, если у умершего выявлен патогенный/вероятно патогенный вариант. В этом случае требуется дальнейшее наблюдение за членами семьи и выбор потенциальных терапевтических рекомендаций.

Генетическое тестирование при наследственных аритмиях сердца

За последние два десятилетия генетическое тестирование наследственных сердечных аритмий превратилось из открытия генов в важный компонент клинической помощи. Основополагающее открытие, что генетически закодированные аномалии сердечных ионных каналов лежат в основе унаследованных сердечных аритмий, позволило не только лучше понять молекулярно-биологические процессы, лежащие в основе различных болезней, но и помочь в разработке терапевтических стратегий.

Генетическое тестирование для большинства наследственных аритмий сердца относится к показаниям (рекомендациям) класса I [50, 132]. Хотя использование генетического тестирования стало более доступным, выбор правильного теста и последующая интерпретация

генетических результатов требует высокой степени специальных знаний, поэтому рекомендуется применять междисциплинарный подход. Опытный консультант-генетик или клиницист должен подробно проконсультировать пациента относительно вариантов, возможных исходов и того, как результаты могут повлиять на клиническое ведение. Пациент должен понимать, что многие генетические результаты будут иметь неопределенное значение и всегда должны интерпретироваться вместе с результатами их клинических испытаний.

Генетическое тестирование преследует двоякую цель [132]: 1) выявить специфические варианты в известных связанных с заболеванием генах, которые дополнительно характеризуют диагноз у пробанда, и 2) использовать эту информацию для определения того, какие члены семьи имеют повышенный риск развития заболевания и, таким образом, требуют длительного сердечно-сосудистого мониторинга, а также для выявления родственников, не нуждающихся в длительном наблюдении. Однако, чтобы определить вариант как патогенный или нет, его необходимо систематически анализировать в контексте семейного фенотипа, чтобы наилучшим образом определить его причинное воздействие. Важно отметить, что недавние крупномасштабные генетические исследования выявили широкое распространение низкочастотных генетических вариантов сердечных генов, которые могут искажать результаты. Это требует надежной фильтрации при анализе возможных вариантов.

Диагностическое генетическое тестирование и интерпретация

Основные генетические концепции. В большинстве случаев первичные электрические болезни сердца наследуются по аутосомно-доминантному типу, но более редкие аутосомно-рецессивные варианты также хорошо изучены [101]. Пенетрантность мутаций генов обычно составляет менее 100%. Важно отметить, что идентификация варианта, вызывающего болезнь, увеличивает риск развития клинического фенотипа, но не приравнивается к клиническому диагнозу [132]. Истинная непенетрантность может затруднить определение модели наследования и должен побудить к тщательному рассмотрению того, действительно ли это причинный вариант.

Вариативная экспрессивность относится к людям с одинаковой исходной генетической предрасположенностью к заболеванию, которые проявляются разными заболеваниями, и лучше всего иллюстрирует

геном сердечного натриевого канала SCN5A, где члены семьи с одинаковой мутацией могут иметь разные фенотипы, такие как BrS, LQTS и аномалии проводящей системы сердца. Пенетрантность и экспрессивность значительно различаются в пределах семьи из-за воздействия множества других факторов, включая другие вариации генетической последовательности, факторы окружающей среды и эпигенетические явления (рис. 39). Эта взаимосвязь в основном основана на точности секвенирования и интерпретации генетического варианта и идентификации клинических проявлений.

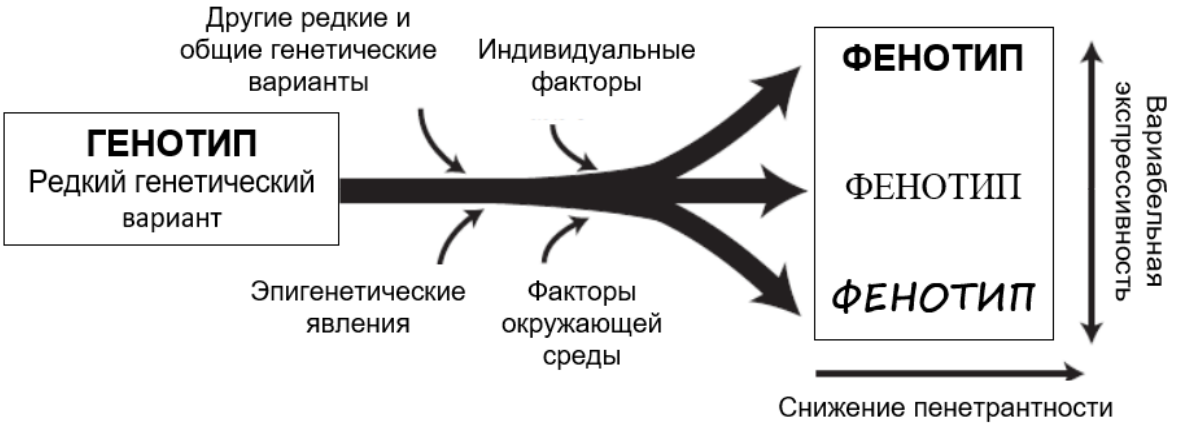


Рис. 39. Связь генотипа и фенотипа. Редкий генетический вариант с большим эффектом (генотип) приводит к фенотипу с разной степенью пенетрантности и экспрессивности (разные шрифты).
Использовано из Hylind RJ, et al. [132].

Основная цель генетической диагностики – получение полноценной информации о патогенезе заболевания и сравнении генетических и фенотипических данных для дальнейшей оценки клинической картины, семейного консультирования и возможного определения прогноза [278]. Крайне важным является подтверждение связи выявленных генетических изменений с клиническим фенотипом.

Определение ключевого человека в семье, из которого следует инициировать генетическое тестирование, а затем выбор правильного теста для выполнения оптимизирует диагностическую ценность и клиническую полезность результатов [107]. В идеале тестируемым пробандом должен быть пациент с наиболее тяжелой формой и/или с самым ранним началом заболевания в семье. Выбор правильного теста может быть затруднен из-за дублирования (повторения) фенотипов и генетической гетерогенности, при этом аналогичный фенотип может быть вызван мутациями в разных генах.

Лаборатория должна стремиться чтобы определить генетическую панель необходимых тестов, которая обеспечивает максимальную

результативность исследования, сводя к минимуму вероятность получения неопределенного или неоднозначного результата [50, 277]. Возможно, наиболее убедительным доказательством в поддержку патогенности вариантов является сегрегация по фенотипу у нескольких членов семьи, которую можно описать статистически, используя логарифм шансов. Логарифм шансов более 3 (то есть вероятность того, что ассоциация является случайной, составляет менее 1: 1000), как правило, считается очень строгим доказательством причинности варианта в данной семье. Тем не менее, поскольку достаточно крупные родословные (охарактеризованные более 10 членов семьи) доступны редко, обычно используются другие критерии.

В зависимости от уровня имеющихся доказательств генетический вариант может быть охарактеризован как: *доброкачественный; вероятный доброкачественный; значимость не определена; вероятно-патогенный; патогенный*. Критерии для поддержки каждой категории были определены ACMG в 2015 году с целью стандартизировать вариантный анализ и помочь в интерпретации [218] (табл. 29). Патогенный результат подтверждает клинический диагноз и может служить прогностическим или терапевтическим ориентиром [278], а также иметь большое значение для последующего скрининга членов семьи. Доброкачественный вариант классифицируется по распространенности основного донора в общей популяции или недостаточным доказательствам для связи гена или типа мутации с заболеванием. Когда нет достаточных доказательств для классификации варианта как доброкачественного или патогенного, его называют вариантом с неопределенной значимостью. За редкими исключениями, такой результат не может использоваться для ведения пробанда или прогностической оценки бессимптомных членов семьи.

Таблица 29.

Критерии, предложенные Американским колледжем медицинской генетики и геномики ACMG (2015), для интерпретации вариантов последовательностей

Очень сильный патогенный (PVS)	PVS1	Нулевой вариант (бессмыслица, сдвиг рамки считывания, канонические ± 1 или 2 сайта сплайсинга, инициирующий кодон, делеция одного или нескольких экзонов) в гене, в котором потеря функции (Loss-of-function) является известным механизмом заболевания.

Сильно патогенный (PS)	PS1	То же изменение аминокислоты, что и ранее установленный патогенный вариант, независимо от замены нуклеотидов.
	PS2	*De novo* (подтверждено материнство и отцовство) у пациентки с заболеванием без семейного анамнеза.
	PS3	Хорошо зарекомендовавшие себя функциональные исследования *in vitro* или *in vivo*, подтверждающие повреждающее действие гена или генного продукта.
	PS4	Распространенность этого варианта у пораженных лиц значительно выше, чем у больных в контроле.
Умеренно патогенный (PM)	PM1	Находится в горячей точке мутации и/или в критическом и хорошо установленном функциональном домене (например, в активном центре фермента) без доброкачественных изменений.
	PM2	Отсутствует (или с чрезвычайно низкой частотой, если рецессивный) в Exome Sequencing Project, 1000 Genomes Project или Консорциуме агрегации экзомов
	PM3	При рецессивных заболеваниях, обнаруженных в транс с патогенным вариантом.
	PM4	Длина белка изменяется в результате делеций/вставок внутри рамки в неповторяющейся области или вариантов Stop-Loss
	PM5	Новое миссенс-изменение в аминокислотном остатке, где ранее было замечено другое миссенс-изменение, определенное как патогенное.
	PM6	Предполагается *de novo*, но без подтверждения отцовства и материнства.
Поддерживающий патогенный (PP)	PP1	Ко-сегрегация с заболеванием у нескольких затронутых членов семьи в гене, который, как окончательно известно, вызывает заболевание.
	PP2	Миссенс-вариант в гене с низким уровнем доброкачественной миссенс-изменчивости и в котором миссенс-варианты являются распространенным механизмом заболевания.
	PP3	Множество линий доказательств компьютерной обработки подтверждает пагубное влияние на ген или генный продукт (сохранение, эволюция, сплайсинг и т. д.)
	PP4	Фенотип пациента или семейный анамнез высоко специфичны для заболевания с единственной генетической этиологией.
	PP5	Авторитетный источник (экспертное мнение) недавно сообщил о варианте как о патогенном, но у лаборатории нет доказательств для проведения независимой оценки.

Патогенный		Вероятно-патогенный	
1.	1 очень сильный + ≥ 1 сильный ИЛИ	1.	1 очень сильный + 1 умеренный ИЛИ
	≥ 2 умеренных ИЛИ	2.	1 сильный + 1-2 умеренных ИЛИ
	1 умеренный + 1 поддерживающий ИЛИ	3.	1 сильный + ≥ 2 поддерживающих ИЛИ
	≥ 2 поддерживающих	4.	≥ 3 поддерживающих ИЛИ
2.	≥ 2 сильных ИЛИ	5.	≥ 2 умеренных + ≥ 2 поддерживающих ИЛИ
3.	1 сильный + ≥ 3 умеренных ИЛИ		
	2 умеренных + ≥ 2 поддерживающих ИЛИ	6.	1 умеренный + ≥ 4 поддерживающих
	1 умеренный + ≥ 4 поддерживающих		

Примечание: указаны конкретные варианты характеристик, категоризация которых приводит к определению патогенного или вероятно патогенного статуса. Варианты, не соответствующие этим критериям, считаются не имеющими значения или доброкачественными [218].

Проблемы интерпретации. Генетическое тестирование следует использовать у лиц с любым клиническим диагнозом или сильным клиническим подозрением на специфический наследственный аритмический синдром. Тестирование здорового человека или пациента с плохо определенным фенотипом будет менее информативным в целом из-за низкого априорного риска. Низкая вероятность предварительного тестирования коррелирует с низкой прогностической ценностью положительного результата теста, даже если тест очень чувствителен и специфичен [132, 278]. Другими словами, априорный риск – это вероятность того, что у пациента возникнет заболевание до того, как станут известны результаты теста; это обычно рассчитывается на основе предварительных данных, включая фенотип, пол, этническую принадлежность и семейный анамнез.

Коммерческие лаборатории имеют разные конвейеры для анализа и классификации вариантов, что создает возможность для противоречивой интерпретации одного и того же варианта [50], следовательно, лаборатория должна критически проанализировать предоставленные доказательства для самого варианта и соотнести его с фенотипом в пробанде и расширенной семье. В конечном счете, подробное фенотипирование более широкой семьи является наиболее действенным инструментом для определения патогенности [101]. Существует множество примеров вариантов, изначально считавшихся патогенными,

которые не соответствовали фенотипу болезни у членов семьи, что дискредитирует их как причинные варианты.

Отрицательный результат генетического теста не исключает диагноз, особенно если у пробанда есть клинический диагноз. Это также не исключает возможности того, что болезнь пробанда является наследственной, родственники первой степени родства должны пройти надлежащее клиническое обследование на основании диагноза пробанда. Вероятность получения действенного результата в основном зависит от точности фенотипирования и конкретного теста или используемой панели. Следовательно, тщательное фенотипирование и подробный семейный анамнез трех поколений имеет важное значение для выбора правильного генетического теста для заказа соответствующей генетической панели, чтобы избежать ложноотрицательных результатов. Кроме того, технологии быстро развиваются, и в панели часто добавляются гены новых болезней. Повторное тестирование ранее отрицательного пациента, если с тех пор повысилась чувствительность используемого теста, может быть оправдано.

Отчеты (заключение) о генетическом тестировании включают ген; нуклеотидная замена; аминокислотный эффект; зиготность; последствия изменения кода последовательности (например, миссенс/несоответствие, вставка/удаление, сдвиг рамки считывания, сайт сплайсинга или усечение); и определение патогенности на основе характеристик вариантов, связанных с предыдущими отчетами, включая сегрегацию, функциональные исследования, распространенность вариантов в контрольных базах данных и анализ *in silico*. Аналитические инструменты *in silico (например,* PolyPhen-2 – Polymorphism Phenotyping version 2 или MutationTaster) – это компьютерные алгоритмы, используемые для оценки патогенности на основе на прогнозируемое влияние конкретных изменений нуклеотидов и аминокислот на структуру и функцию белка.

Семейное предиктивное (прогностическое) тестирование

Если обнаруживается, что пораженный пробанд является носителем патогенного варианта, этот результат можно использовать для оценки риска у здоровых членов семьи. Членам семьи может быть предложено целевое тестирование специально для семейного варианта вместо повторения всей панели, если только в родословной не присутствует билинейный риск или если член семьи не имеет фенотип, который

нельзя объяснить только семейным вариантом. Тщательное консультирование относительно рисков, преимуществ и ограничений генетического тестирования необходимо для обеспечения того, чтобы бессимптомные или бессимптомные члены семьи делали осознанный выбор, и чтобы ожидания учитывались должным образом, особенно учитывая возможность неблагоприятных психологических последствий для пациента и членов семьи [17, 76].

Относительный риск – это очень сложное и абстрактное понятие, которое многие люди пытаются понять. Генетические тесты дают вероятностные, а не бинарные результаты относительно вероятности развития данного заболевания [29, 50] без прогностической информации, такой как возраст, начало или тяжесть заболевания. В случае патогенных семейных вариантов отрицательный результат возвращает индивидуальный риск на популяционный уровень.

Особое внимание необходимо уделять, когда опрашиваемый пациент несовершеннолетний, решение о проведении тестирования должно быть принято пациентом, родителем или опекуном и поставщиком медицинских услуг, чтобы сохранить независимость пациента и обеспечить наилучшие интересы ребенка. Детский психолог может облегчить участие ребенка в принятии этого решения, представив информацию, соответствующую его возрасту, и внимательно изучив особенности развития, которые могут повлиять на понимание детьми или принятие решений. К сожалению, отсутствие внимания к этим деталям может привести к негодованию и неподчинению ребенка, а также к тревоге и вине у родителей.

В случае выявления первичных аритмических патологий сердца тяжесть течения того или иного вида аритмий во многом зависит от степени выраженности нарушения функции кодируемого измененным геном мутантного белка [29, 195]. Благодаря технологии секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS) стало возможным исследовать многие сегменты ДНК, определять мутации генов, ответственные за высокий риск ВСС [50]. На сегодняшний день показания к генетическим исследованиям внесены в отечественные и зарубежные клинические рекомендации по желудочковым нарушениям ритма и ВСС, брадиаритмиям и нарушениям проводимости, что подчеркивает важность реализации профилактической стратегии высокого сердечно-сосудистого риска [32, 41]. Генетическое тестирование материала аутопсии показано во всех случаях ВСС при подозрении на генетические ССЗ [161, 186].

Генетические тесты играют важную роль в выявлении «предсимптомных» или «малосимптомных» молодых лиц с

генетическим фенотипом, ассоциированным с риском развития ВСС, что позволяет своевременно проводить профилактические вмешательства, в т. ч. у близких родственников пациента [107]. Современные NGS технологии позволяют исследовать панель нарушений ритма сердца, включающую в себя 40 генов, а также их мутаций, связанных с развитием первичных электрических болезней сердца [276].

В медицинской генетике по-прежнему используется клинико-генеалогический метод. Чаще всего наследование первичных электрических болезней осуществляется по аутосомно-доминантному принципу, что требует пристального внимания клиницистов, особенно кардиологов, к семейному консультированию и семейному генетическому скринингу. Аутосомно-доминантное заболевание характеризуется наличием мутации на одном из аллелей гена (причем этот ген не содержится в половых X- и Y-хромосомах, а расположен на аутосоме). У потомства, получившего мутантный аллель, может проявиться генное заболевание и вероятность передачи этого аллеля от родителей к детям составит 50%. Для того, чтобы болезнь себя проявила при аутосомно-рецессивном типе, необходимо, чтобы мутация затронула обе аллели (если наследуется по одной мутации от каждого родителя), при этом вероятность передачи будет равна 25%. Аутосомно-рецессивное, сцепленное с полом наследование встречаются реже.

Необходимо отметить, что среди этих первичных заболеваний есть и полигенные, со сложным механизмом наследования и комплексным патогенезом, как фибрилляция предсердий. Существует еще один вариант наследования, когда мутация локализуется в X-хромосоме, в этом случае лица женского пола будут являться переносчиками мутаций, а у мужчин будет развиваться патологический фенотип.

Молекулярная аутопсия (посмертное генетическое тестирование)

Ведение семей после ВСС включает определение причины смерти либо на основании преморбидных клинических данных, либо на основании патологоанатомических данных при вскрытии [107]. Когда причина смерти не установлена, генетическое тестирование ДНК (молекулярная аутопсия), извлеченной из посмертной ткани, может выявить причину смерти в случаях ВАС.

Ежегодная частота ВСС в возрастной группе от 1 до 35 лет оценивается от 1,3 до 2,8 на 100 000 населения [53]. Из них в 30-40% случаев аутопсия не выявляет причины внезапной смерти, несмотря на токсикологический и гистопатологический анализы [53, 161].

Предполагается, что часть из них умерла от внезапной аритмической смерти (ВАС) [278]. ВАС частично вызывается первичными электрическими болезнями (LQTS, BrS и CPVT) при структурно нормальном сердце [32, 76].

Международные руководства рекомендуют сохранять образец ткани, богатой ДНК (крови, тимуса, селезенки, печени), чтобы провести молекулярную аутопсию умершего [210]. Недавно сообщалось об успешной молекулярной аутопсии тканей, фиксированных формалином, на основе секвенирования экзома [107]. Это дает большие возможности для использования диагностически полезной посмертной ткани для генотипирования, когда недоступны более надежные источники ДНК.

В случаях, когда установлена структурная сердечная причина смерти (например, КМП), следует провести молекулярную аутопсию, ориентированную на заболевание/фенотип. При обнаружении у умершего причинного заболевания или патогенного варианта может быть проведено каскадное тестирование родственников первой степени родства. Члены семьи, у которых выявлен отрицательный результат теста на этот предполагаемый вариант ДНК, также имеют отрицательную кардиологическую оценку, могут быть исключены. Очевидно, что живым родственникам с положительным результатом теста потребуется постоянное наблюдение и лечение, связанное с конкретным заболеванием.

Посмертное исследование генов (молекулярная аутопсия), лежащих в основе первичных электрических болезней сердца в случаях ВАС, позволяет установить генетическую причину [30, 107, 161]. Это может дать информацию для клинической и генетической оценки выживших родственников для профилактики ВСС. Результативность исследований широко варьируется из-за вариативности выбора генетических вариантов. Bagnall RD, et al. [53] сообщили о результатах генетического тестирования 113 необъяснимых случаев ВАС, и в 27% случаев ими выявлены клинически значимые генетические варианты.

Lahrouchi N, et al. [161] проводили комбинированную оценку молекулярной аутопсии в клинической и генетической оценке семьи. Ими была исследована расширенная панель из 77 генов первичной аритмии сердца и кардиомиопатии в 302 случаях ВАС (78% когорты умерли в возрасте до 35 лет). Применяя строгие принципы консенсуса ACMG (2015) для классификации вариантов [34], были определены клинически действенные генетические варианты и сделан вывод о вероятном реалистичном вкладе тестируемых генов в случаях ВАС. При этом сочетание молекулярной аутопсии с клинической оценкой увеличило диагностическую ценность выживших родственников до 39%

(от 28% до 49%). Кроме того, молекулярная аутопсия выявила патогенный или вероятно-патогенный вариант в 18 из 82 семей (22%), а дополнительный независимый результат молекулярной аутопсии наблюдался в 11 из 82 семей (13%). Основными причинами смерти, установленными при молекулярной аутопсии, были CPVT и LQTS [161].

Следует отметить, что молекулярная аутопсия обладает дополнительной диагностической ценностью не только в когорте молодых людей, но и у пожилых [53]. Однако пожилые с ВСС с меньшей вероятностью будут направлены на вскрытие, которые могли иметь семейный анамнез ВСС, т. е. генетический риск. Кроме того, в четверти случаев ВСС молекулярная аутопсия позволяет идентифицировать вероятную причину смерти как CPVT или LQTS у пациентов с ошибочно диагностированной эпилепсией и лекарственно-резистентной эпилепсией.

Также сообщалось об успешной молекулярной аутопсии на основе секвенирования экзома. Показано, что использование целевого секвенирования экзома 135 генов, включая гены КМП, дало положительный результат в 29% случаев. Эти данные свидетельствуют о том, что фенотип жизнеугрожающей аритмии может предшествовать фенотипу аритмогенной КМП правого желудочка и дилатационной КМП. Поэтому эти эпизоды следуют рассматривать как случаи синдрома ВАС или внезапной необъяснимой смерти, пока не будет доказано обратное и не будет выполнен скрининг членов их семьей.

Таким образом, целевое клиническое тестирование у выживших членов семьи в сочетании с результатами молекулярной аутопсии обеспечивают оптимальные условия для выявления родственников, которые могут подвергаться риску наличия такого же наследственного заболевания сердца и, следовательно, к повышенному риску ВСС.

Глоссарий терминов

Аллели	разные структурные варианты одного и того же гена, которые возникли в результате мутаций; они расположены в одинаковых локусах гомологичных хромосом, определяют направление развития конкретного признака. Все гены соматических клеток, за исключением генов, расположенных в половых хромосомах, представлены двумя аллелями, один из которых унаследован от отца, а другой – от матери. Каждый аллель характеризуется уникальной последовательностью нуклеотидов; различные аллели данного гена обычно распознаются фенотипически.
Аллели множественные	Это – серия из трех и более аллелей одного локуса, возникших в результате разных мутаций, и различающихся по фенотипическому проявлению.
Рецессивный аллель	аллель, который проявляется фенотипически, только если находится в гомозиготном состоянии. Его эффекты маскируются, если он сочетается с доминантным аллелем, т. е. находится в гетерозиготном состоянии.
Анализ *in silico*	компьютерное моделирование, которое позволяет предсказать влияние изменения нуклеотида или аминокислоты на результирующую структуру и / или функцию белка для определения потенциальной причинности заболевания.
Аутосомно-доминантное наследование	Это означает, что мутантный аллель доминирует над нормальным аллелем, т. е. проявляется как в гомозиготном, так и в гетерозиготном состоянии. Патологическая наследственность прослеживается в родословной «по вертикали», по крайней мере, один из родителей имеет проявление данной мутации. При этом мутантный ген расположен в аутосоме и наследование не сцеплено с полом.
Аутосомно-рецессивное наследование	Это означает, что нормальный аллель подавляет проявление мутантного аллеля, т. е. мутация может проявиться, только находясь в гомозиготном состоянии. При этом мутантный ген расположен в аутосоме и наследование не сцеплено с полом. Каждый из родителей человека с аутосомно-

	рецессивным заболеванием несет по одной копии мутировавшего гена, но обычно у них нет признаков и симптомов заболевания.
Болезни хромосомные (сцепленные с полом)	болезни, обусловленные числовыми (геномными) и структурными (хромосомными) мутациями кариотипа. Хромосомные болезни (аномалии) вызваны дефектом генов, находящихся в половых X- и Y-хромосомах одного из родителей.
Вектор	самореплицирующаяся молекула ДНК (например, бактериальная плазмида), используемая в генной инженерии для переноса генов от организма-донора в организм реципиента, а также клонирования нуклеотидных последовательностей.
Гапло-недостаточность	механизм заболевания, при котором одного функционирующего аллеля недостаточно для предотвращения проявления болезни из-за потери функции другого аллеля.
Ген	элементарная единица наследственности, наименьший неделимый элемент наследственного материала, который может быть передан от родителей потомству как целое и который определяет признаки, физиологическую функцию или свойства организма. На молекулярном уровне – это участок молекулы ДНК, кодирующий или первичную структуру белков или транспортную РНК (тРНК) или матричную РНК (мРНК).
Геном человека	Это – совокупность наследственного материала, заключённого в клетке человека, который состоит из 23 пар хромосом, находящихся в ядре, а также множества копий митохондриальной ДНК.
Ген доминантный	ген, преобладающий в паре аллелей; фенотипически проявляется в гомо- и гетерозиготном состоянии.
Ген структурный	ген, кодирующий последовательность аминокислот в полипептиде, т. е. определяющий первичную структуру белка.
Генотип	генетическая (Г) конституция человека. Генотип – это сочетание генетических вариантов (аллелей), расположенных на гомологичных хромосомах.
Генетический	аналогичен понятию аллеля; в узком смысле – одна

вариант полиморфизма	из двух разновидностей гена, различающихся по одному генетическому полиморфизму. Отличие между мутациями и полиморфизмом довольно условно: когда один из вариантов нуклеотидных последовательностей участка ДНК выявляется более чем у 1% людей в популяции и не приводит к развитию заболевания, это называется полиморфизмом, если же менее 1% или с высокой вероятностью приводит к болезни – мутацией. Варианты полиморфизма обычно отличаются аминокислотной последовательностью белкового продукта гена или уровнем экспрессии гена.
Генетический вариант	Генетический (Г) вариант – это современный нейтральный термин, который используется вместо менее удачного, хотя и более привычного, термина «мутация». Г. варианты – это все те участки ДНК, которые отличают геном конкретного индивида от некого усредненного генома человека.
Генеалогический метод	Метод изучения наследственных признаков (болезней) путем прослеживания их наследования в семье или роду с указанием типа родственных связей между членами родословной.
Ген-модификатор	неаллельный ген, который сами по себе не определяет рассматриваемый признак или свойство, а лишь усиливает или ослабляет фенотипическое проявление основного гена, т. е. обладает модифицирующим действием.
Генетический код	система записи генетической (Г) информации в виде последовательности нуклеотидов, в которой каждые 3 нуклеотида, составляющие кодон, кодируют одну аминокислоту. Г. код состоит из 64 кодонов, кодирующих все 20 аминокислот и три терминирующих кодона. Г. код в клетке реализуется в два этапа: 1) транскрипция – последовательность нуклеотидов ДНК «переписывается» в нуклеотидную последовательность мРНК; 2) трансляция – синтез белка, при котором последовательность нуклеотидов мРНК переводится в соответствующую последовательность

	аминокислот.
Генная терапия (генотерапия)	Это – совокупность генноинженерных методов, направленных на введение в геном, или изменение гена в целях лечения заболеваний; осуществляется целенаправленное конструирование *in vitro* нового генетического материала, способного размножаться в клетке и синтезировать определенный продукт. Генотерапия, которая изменяет геном только соматических клеток, предполагает терапевтический эффект только для индивидуума.
Гетерозигота	человек с генотипом двух разных аллелей в определенном локусе (в диплоидном организме имеются два разных аллеля одного гена).
Гомозигота	человек с генотипом идентичных аллелей в определенном локусе (в диплоидном организме имеются два одинаковых аллеля одного гена).
Делеция	утрата в результате мутации сегмента ДНК размером от одного нуклеотида до субхромосомного фрагмента, включающего несколько генов. При генных полиморфизмах делеция ограничена одним геном.
Мутация *de novo*	Термин используется для описания спонтанной мутации по сравнению с мутацией, унаследованной от родителя. Чтобы установить, что вариант действительно является *de novo*, необходимо провести исследования, подтверждающие материнство и отцовство пациентки.
Инсерция	вставка сегмента ДНК размерами от одного нуклеотида до субхромосомного фрагмента, включающего несколько генов. В случае генных полиморфизмов рассматриваются инсерции, ограниченные одним геном.
Интроны	область гена, разделяющая экзоны и не несущая информации об аминокислотной последовательности белка.
Кодон	Триплет из трех пар нуклеотидных оснований ДНК, кодирующий определенную аминокислоту.
Миссенс-мутация	точечная мутация, в результате которой измененный кодон начинает кодировать другую аминокислоту (т. е. замена одного

	функционального кодона на другой).
Мультифакто-риальное заболевание	заболевание, обусловленное взаимодействием большего числа генетических и внешнесредовых факторов с аддитивным эффектом, которые создают предрасположение к заболеванию. За генетическую предрасположенность чаще всего отвечают однонуклеотидные полиморфизмы или замены в спирали ДНК.
Мутация	изменение нуклеотидной последовательности ДНК. Чаще всего мутации представляют собой однонуклеотидные замены – миссенс-мутации. Влияние мутации на функцию гена может варьировать от ее полного нарушения до незначительного влияния или отсутствия влияния.
Мутантный вариант полиморфизма	вариант полиморфизма, возникший вследствие мутации из своего предшественника – нормального варианта (или дикого типа).
Мутации сдвига рамки считывания	мутации в последовательности ДНК, для которых характерна вставка (инсерция) или делеция нуклеотидов, в количестве не кратном трём. В результате происходит сдвиг рамки считывания при транскрипции мРНК.
Нормальный вариант полиморфизма (дикий тип)	наиболее частый вариант полиморфизма в популяции; является предшественником других вариантов, возникающих вследствие мутаций. Дикий тип – наиболее часто встречающийся в популяции фенотип с признаками, детерминируемыми «нормальными» аллелями, или преобладающий аллель в природной популяции.
Нонсенс-мутация	Точечная мутация в последовательности ДНК, которая приводит к появлению стоп-кодона, в результате чего происходит преждевременное прекращение синтеза нужного белка. Стандартные стоп-кодоны: УАГ, УАА и УГА.
Нуклеотид	Это структурная единица нуклеиновых кислот. В состав ДНК входят 4 нуклеотида: аденин – A, тимин – T, гуанин – G, цитозин – C; в состав РНК – аденин, гуанин, цитозин и урацил – U.
Однонуклеотид-ный полиморфизм (SNP)	полиморфизм, обусловленный изменением одного единственного нуклеотида в определенной последовательности ДНК.

Пенетрантность	Пенетрантность (П) – количественный показатель фенотипической изменчивости проявления гена, т. е. доля людей (в %) с патогенной мутацией, предрасполагающей к заболеванию, у которых есть физические доказательства заболевания. Другими словами, П. измеряется отношением числа людей, у которых данный ген проявился в фенотипе, к общему числу людей, в генотипе которых этот ген присутствует в необходимом для его проявления состоянии (гомозиготном – в случае рецессивных генов или гетерозиготном – в случае доминантных генов). Неполная П. свойственна проявлению генов, связанных с мультифакториальными заболеваниями: болезнь развивается только у лиц, в генотипе которых присутствует аномальный ген.
Полиморфизм гена или генный полиморфизм	структурное различие альтернативных вариантов гена (обычно нормального и мутантного), т. е. многообразие нуклеотидных последовательностей гена, в т.ч. его аллельных форм. Возникновение вариантов гена обусловлено мутациями. Понятие «генный полиморфизм» обычно относится к нейтральным мутациям, не вызывающим заметные нарушения функции гена, тогда как «мутациями» обычно называют изменения в гене, приводящие к выраженному нарушению работы гена.
Полногеномные ассоциативные исследования (genome-wide association studies, GWAS)	направление биомедицинских исследований, связанных с поиском ассоциаций между геномными вариантами и фенотипическими признаками. Часто под GWAS подразумевают только поиск связей между однонуклеотидными полиморфизмами (SNP) и заболеваниями человека.
Пробанд	член семьи, который первым обращает внимание на генетический тип наследования признака (болезни), указывающий случай в генетическом исследовании внутри семьи с тем, чтобы определить, является ли эта модель расстройства генотипической. Термин «пробанд» также употребляется для обозначения объекта клинического наблюдения, особенно, когда понятие «больной» неприемлемо, например, когда речь идет об акцентуированной личности. Также называется *пропозитом* или *индексом случая*.

Промотор	участок молекулы ДНК, который локализуется у 5'-конца гена и с которой связывается РНК-полимераза для инициации (начала) транскрипции соответствующих генов. Как правило, промотор расположен на операторном конце оперона и каждый ген (или оперон) имеет свой промотор, контролирующий его транскрипцию.
Родословная	диаграмма, которая описывает характер родственных связей в семье, пол каждого члена, статус заболевания и иные характеристики, «привязанные» к отдельным членам семьи.
Сегрегация	процесс распределения элементов генетического материала (молекул ДНК, генов, гомологичных хромосом) в дочерние клетки. Процесс сегрегации в результате деления клетки обеспечивает точное распределение в дочерние клетки двух копий генетического материала материнской хромосомы.
Секвенирование нового поколения (next generation sequencing, NGS)	группа методов определения нуклеотидной последовательности ДНК и РНК для получения формального описания её первичной структуры.
Секвенирование полного генома (whole genome sequencing, WGS)	исследование всей последовательности ДНК человека, включая как белок-кодирующие участки (экзом), так и некодирующие «молчащие» области генома. Самый подробный ДНК-тест, который анализирует более 99% генетической информации.
Сибсы (сиблинги)	генетический термин, обозначающий потомков одних родителей – родные братья и сёстры, но не близнецы.
Синдром наследственный	устойчивое сочетание множественных аномалий или дефектов, в основе которых лежит единственный этиологический фактор – мутация хромосомная или генная.
Синонимичная мутация или синонимичная замена	мутация замены нуклеотида в кодирующей части гена, при которой последовательность аминокислот в белке, кодируемом этим геном, не изменяется, кодон продолжает кодировать ту же аминокислоту.
Сплайсинг	процесс вырезания/усечения определённых нуклеотидных последовательностей из молекул РНК и соединения последовательностей, сохраняющихся в «зрелой» молекуле, в ходе

	процессинга РНК.
Трансдукция	процесс переноса ДНК между клетками при помощи вирусов. Ключевой этап этого процесса – упаковка переносимой ДНК в головку фага во время литической фазы его жизненного цикла, т. е. клетка, погибая высвобождает вирусные частицы.
Транскрипционные факторы (ТФ)	белки, контролирующие синтез мРНК и других видов РНК на матрице ДНК (транскрипцию) путём связывания со специфичными участками ДНК. ТФ обеспечивают снижение (репрессоры) или повышение (активаторы) константы связывания РНК-полимеразы с регуляторными последовательностями регулируемого гена.
Триплетный код	одно из свойств генетического кода, означающее, что каждая аминокислота кодируется тремя азотистыми основаниями.
Утрата (потеря) функции (loss-of-function)	Эффект у определенного класса мутаций, проявляющийся в образовании нефункционального белкового продукта.
Фенотип	Это – результат взаимодействия генотипа с факторами окружающей среды, совокупность всех признаков и свойств организма, приобретённых в результате онтогенеза. Факторы, которые определяют фенотипическое разнообразие, имеют следующую зависимость: генотип → условия среды → частота случайных изменений (мутации).
Фенокопия	фенотип, сходный с фенотипом определенного наследственного заболевания, но обусловленный обычно негенетическими причинами.
Хромосома	составной элемент клеточного ядра, являющийся носителем генов. В основе хромосомы лежит линейная молекула ДНК.
Х-сцепленное наследование	тип наследования генетического изменения, расположенного на Х-хромосоме. Х-хромосомы присутствуют в клетках как женщин, так и мужчин. Гены, находящиеся на любой из половых хромосом, считаются сцепленными с полом. Х-хромосома несет около 1500 генов, больше, чем любая другая хромосома в организме человека; Y-хромосома содержит 78 генов. Х-хромосому наследуют и мужчины, и женщины, а Y-хромосому

	наследуют исключительно мужчины.
Частота носительства	доля индивидуумов в популяции, унаследовавших одну мутантную копию гена.
Экзоны	информативная часть гена, за каждым экзоном идет интрон. Экзон кодирует последовательность аминокислот и сохраняется в мРНК после сплайсинга. В ходе транскрипции (ДНК → РНК → мРНК) интроны вырезаются, а экзоны сшиваются в различных комбинациях.
Экспрессия	Степень, в которой генетическая мутация проявляется как клиническое проявление болезни. Например, мутация может вызывать ряд симптомов болезни от легкой до тяжелой у разных людей с одной и той же мутацией.
Экспрессия гена	Это – перенос генетической информации от ДНК через РНК к полипептидам и белкам в определенных типах клеток организма.
Эпигенетический	Термин, относящийся к факторам, которые могут влиять на функцию гена без изменения генотипа. Например, метилирование, модификация гистонов и изменение фактора транскрипции.

Список литературы

1. Беляева М.М., Ильдарова Р.А., Школьникова М.А. Синдромы Андерсена-Тавила, Тимоти, Джервелла-Ланге-Нильсена: полиорганная патология с высоким риском внезапной сердечной смерти. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2016; 95(3):80-5.
2. Бокерия О.Л., Санакоев М.К. Синдром удлиненного QT интервала. Анналы аритмологии. 2015;12(2):114-27.
3. Бокерия Л.А., Проничева И.В., Сергуладзе С.Ю. и др. Опыт диагностики и десятилетние результаты лечения пациентов с синдромом Бругада. Анналы аритмологии. 2017; 14(2):60-72.
4. Бокерия Л.А., Проничева И.В., Сергуладзе С.Ю. и др. Синдром Бругада и перекрестные синдромы сердечной натриевой каналопатии: различные маски мутаций гена SCN5A. Анналы аритмологии. 2018;15(1):3-14.
5. Бокерия Л. А., Проничева И. В. Современный статус генетической обоснованности аритмий. Анналы аритмологии. 2018;3(2):3-14.
6. Вайханская Т.Г., Сивицкая Л.Н., Персидских Ю.А. и др. Синдром удлиненного интервала QT: клинические и генетические сложности диагностики. Кардиология в Беларуси 2020;12(5):747-66.
7. Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г. Синдром слабости синусового узла. Университетская клиника. 2020; 37(4):122-30.
8. Головина ГА, Зафираки ВК, Космачева ЕВ. Медикаментозно индуцированный синдром удлиненного интервала QT. Вестник аритмологии. 2020; 27(3):42-52.
9. Ильдарова Р.А., Школьникова М.А. Современные подходы к лечению наследственных жизнеугрожающих аритмий у детей. Педиатрия. 2018; 97(3):133-41.
10. Ильдарова Р.А., Щербакова Н.В., Березницкая В.В., Школьникова М.А. Сердечные и внесердечные проявления синдрома Джервелла-Ланге-Нильсена. Вестник аритмологии. 2021;28(3):37-44.
11. Искендеров Б.Г. Семейная форма синдрома слабости синусового узла. Новые взгляды на полигенное происхождение и перспективы генной терапии. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2023; 11(37):5-16.
12. Искендеров Б.Г. Семейная фибрилляция предсердий как полигенное заболевание со структурными аномалиями сердца: оценка генетического риска и возможности генной терапии. Вестник аритмологии. 2023;30(3):e1-e10. doi: 10.35336/VA-1184.
13. Искендеров Б.Г., Молокова Е.А., Можжухина И.Н. Роль генетических предикторов удлиненного интервала QT в оценке

кардиоваскулярного прогноза и новые маркеры стратификации риска. Альманах клинической медицины. 2024; 51(5):304-315.
14. Искендеров Б.Г., Лохина Т.В., Можжухина И.Н. Генетические предикторы и генотип-ориентированная терапия фибрилляции предсердий (обзор). Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2024; 23(2):154-164.
15. Искендеров Б.Г., Лохина Т.В., Молокова Е.А., Иванчукова М.Г. Врожденный синдром удлиненного интервала QT: генетическая архитектура, стратификация риска и терапевтические подходы. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2024; 12(42):45-53.
16. Кускаева А.В., Никулина С.Ю., Чернова А.А., Аксютина Н.В. Генетические предикторы фибрилляции предсердий. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(3):331-6.
17. Логинова Е.Н., Кирх Е.А., Нечаева Г.И. и др. Роль генетических исследований в профилактике жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости сердца у молодых. Российский кардиологический журнал. 2022;27(10):4991.
18. Макаров Л.М. Синдром Бругада. Медицина неотложных состояний. 2008; 1(14):96–9.
19. Медведев М.М., Велеславова О.Е. Синдром ранней реполяризации желудочков: стратификация риска. Вестник аритмологии. 2018;(91):64-72.
20. Медведев М.М., Велеславова О.Е. Паттерн и синдром ранней реполяризации: вопросов больше, чем ответов. Вестник аритмологии. 2019;26(1):61-6. doi: 10.25760/VA-2019-95-61-66
21. Нестерец А.М., Максимов В.Н. Молекулярно-генетические маркеры длительности интервала QT и внезапная сердечная смерть: обзор литературы. Бюллетень сибирской медицины. 2022;21(1):133-43.
22. Остроумова О.Д., Голобородова И.В. Лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT: распространенность, факторы риска, лечение и профилактика. Consilium Medicum. 2019; 21(5):62–7.
23. Павленко Т.А., Благова О.В. Синдром Бругада: от первичной электрической болезни сердца к морфологическому субстрату. Архивъ внутренней медицины. 2016; 2(28):61-69.
24. Полякова Е.Б., Школьникова М.А., Воинова В.Ю. Генетические механизмы синусовой брадикардии и синдрома слабости синусового узла. Клиническая генетика в педиатрии. 2018;97(3):75-83.

25. Понасенко А.В., Синицкий М.Ю., Хуторная М.В. Молекулярно-генетические маркеры фибрилляции предсердий. Бюллетень сибирской медицины. 2020; 19(1):180-9.
26. Ревишвили А.Ш., Артюхина Е.А., Глезер М.Г. и др. Брадиаритмии и нарушения проводимости. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021; 26(4):4448.
27. Сапельников О.В., Куликов А.А., Фаворова О.О. и др. Значение генетических, эпигенетических факторов и факторов транскрипции в фибрилляции предсердий. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(3):407-15.
28. Сергуладзе С.Ю., Мацонашвили Г.Р., Кулумбегов Г.Р. Автономная денервация сердца. Новый взгляд на возможности лечения брадиаритмий. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2022; 6:606-15.
29. Харлап М.С., Соничева Н.А. Практическое значение генетической диагностики при наследственных заболеваниях, проявляющихся злокачественными нарушениями ритма сердца. Вестник аритмологии. 2016; 4(86):57-71.
30. Шилова М.А., Мамедов М.Н. Внезапная сердечная смерть лиц молодого возраста: факторы риска, причины, морфологические эквиваленты. Кардиология. 2015; 7:78-83.
31. Школьникова М.А., Егоров Л.Ф. Диагностика и лечение нарушений ритма и проводимости сердца у детей. СПб.: «Человек», 2012:259-70.
32. Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти (2-е изд.). М.: Медпрактика-М, 2018.
33. Abu-Zeitone A, Peterson DR, Polonsky B, et al. Efficacy of different beta-blockers in the treatment of long QT syndrome. JACC. 2014; 64(13):1352–58. doi: 10.1016/j.jacc.2014.05.068
34. Ackerman MJ. Genetic purgatory and the cardiac channelopathies: Exposing the variants of uncertain/unknown significance issue. Heart Rhythm. 2015; 12(11):2325–31.
35. Ackerman MJ, Priori SG, Dubin AM, et al. Beta-blocker therapy for long QT syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: Are all beta-blockers equivalent? Heart Rhythm. 2017; 14: e41–4.
36. Adler A, Novelli V, Amin AS, et al. An international, multicentered, evidence-based reappraisal of genes reported to cause congenital long QT syndrome. Circulation. 2020; 141:418–28.

37. Agac MT, Erkan H, Korkmaz L. Conversion of Brugada type I to type III and successful control of recurrent ventricular arrhythmia with cilostazol. Arch Cardiovasc Dis. 2014; 107:476–8.
38. Aizawa Y, Yamakawa H, Takatsuki S, et al. Efficacy and safety of bepridil for prevention of ICD shocks in patients with Brugada syndrome and idiopathic ventricular fibrillation. Int J Cardiol. 2013; 168(5):5083-5.
39. Akdis D, Saguner AM, Medeiros-Domingo A, et al. Multiple clinical profiles of families with the short QT syndrome. Europace. 2018; 20(FI1):113-21. doi: 10.1093/europace/eux186.
40. Al Qaysi M, Rico-Mesa JS, Sovic W, et al. Rare but lethal short QT syndrome: most recent understanding of the disease. Electron J Gen Med 2019;16(5):em154. doi: 10.29333/ejgm/108495
41. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: executive summary: a report of the ACC/AHA Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. JACC. 2018;72(14):1677-749.
42. Alkorashy M, Al-Ghamdi B, Tulbah S, et al. A novel homozygous SCN5A variant detected in sick sinus syndrome. Pacing Clin. Electrophysiol. 2020; 44:380-4. doi: 10.1111/pace.14077
43. Andersen JH, Andreasen L, Olesen MS. Atrial fibrillation – a complex polygenetic disease. Eur J Human Genetics. 2021; 29:1051–60.
44. Andorin A, Gourraud JB, Mansourati J, et al. The QUIDAM study: Hydroquinidine therapy for the management of Brugada syndrome patients at high arrhythmic risk. Heart Rhythm. 2017; 14(8):1147-54.
45. Anselm DD, Evans JM. Baranchuk A. Brugada phenocopy: A new electrocardiogram phenomenon. World J Cardiol. 2014; 6(3):81–6.
46. Antzelevitch C, Yan GX, Ackerman MJ, et al. J-wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge. J Arrhythm. 2016; 32(5):315-39.
47. Argenziano M, Antzelevitch C. Recent advances in the treatment of Brugada syndrome. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2018; 16(6):387–404.
48. Arroyo RC, Sieira J, Kubala M, et al. Electrophysiological basis for early repolarization syndrome. Front Cardiovasc Med. 2018; 5:161.
49. Asatryan B, Medeiros-Domingo A. Molecular and genetic insights into progressive cardiac conduction disease. Europace. 2019; 21:1145–58.
50. Asatryan B, Medeiros-Domingo A. Emerging implications of genetic testing in inherited primary arrhythmia syndromes. Cardiology in Review. 2019;27(1): 23–33. doi: 10.1097/CRD.0000000000000203

51. Azevedo O, Cordeiro F, Gago MF, et al. Fabry disease and the heart: a comprehensive review. Int J Mol Sci. 2021; 22(9):4434.
52. Badri M, Patel A, Yan G. Cellular and ionic basis of J-wave syndromes. Trends Cardiovasc Med. 2015; 25(1):12–21.
53. Bagnall RD, Weintraub RG, Ingles J, et al. A Prospective study of sudden cardiac death among children and young adults. N Engl J Med. 2016; 374:2441-52.
54. Baruteau AE, Probst V, Abriel H. Inherited progressive cardiac conduction disorders. Curr Opin Cardiol. 2015; 30:33-9.
55. Behere SP, Weindling SN. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: An exciting new era. Ann Pediatr Card. 2016; 9:137-46.
56. Belhassen B. Management of Brugada syndrome. 33-year experience using electrophysiologically guided therapy with class 1A antiarrhythmic drugs. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2015; 8(6):1393-1402.
57. Bertrand AT, Brull A, Azibani F, et al. Lamin A/C assembly defects in LMNA-congenital muscular dystrophy is responsible for the increased severity of the disease compared with Emery-Dreifuss muscular dystrophy. Cells. 2020; 9(4):844. doi: 10.3390/cells9040844.
58. Bisson J, Scheinman M, Hadjis A. Epicardial substrate ablation in early repolarization syndrome patient with recurrent ventricular fibrillation. Heart Rhythm Case Reports 2021; 7:731–3.
59. Biton Y, Rosero S, Moss AJ, et al. Primary prevention with the implantable cardioverter-defibrillator in high-risk long-QT syndrome patients. Europace. 2019; 21:339-46. doi:10.1093/europace/euy149
60. Bjerregaard P. Diagnosis and management of short QT syndrome. Heart Rhythm. 2018; 15(8):1261-7. doi: 10.1016/j.hrthm.2018.02.034.
61. Bohnen MS, Peng G, Robey SH, et al. Molecular pathophysiology of congenital long QT syndrome. Physiol Rev. 2017; 97(1):89–134.
62. Bos JM, Crotti L, Rohatgi RK, et al. Mexiletine shortens the QT interval in patients with potassium channel-mediated type 2 long QT syndrome. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2019; 12(5):e007280.
63. Bourier F, Denis A, Cheniti G, et al. Early repolarization syndrome: diagnostic and therapeutic approach. Front Cardiovasc Med. 2018; 5:169.
64. Brodie OT, Michowitz Y, Belhassen B. Pharmacological therapy in Brugada syndrome. Arrhythmia & Electrophysiology Review. 2018; 7(2):135-42.
65. Broendberg AK, Nielsen JC, Bjerre J, et al. Nationwide experience of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia caused by RyR2 mutations. Heart. 2017; 103:901–9.

66. Brugada P. Short QT Syndrome and Hydroquinidine: rare diseases and unavailable drugs. JACC. 2017; 70:3016-7.
67. Brugada J, Campuzano O, Arbelo E, et al. Present status of Brugada syndrome: JACC. State of the Art Review. JACC. 2018; 72(9):1046–59.
68. Campuzano O, Sarquella-Brugada G, Brugada R, et al. Recent advances in short QT syndrome. Front Cardiovasc Med. 2018; 5:149.
69. Campuzano O, Sarquella-Brugada G, Cesar S, et al. Update on genetic basis of Brugada syndrome: Monogenic, polygenic or oligogenic? Int J Mol Sci. 2020; 21(19):7155.
70. Cano J, Zorio E, Mazzanti A, et al. Ranolazine as an alternative therapy to Flecainide for SCN5A V411M long QT syndrome type 3 patients. Front Pharmacol. 2020; 11:580481. doi: 10.3389/fphar.2020.580481
71. Chan C-H, Hu Y-F, Chen P-F, et al. Exercise test for patients with long QT syndrome. Acta Cardiol Sin. 2022; 38:124–33.
72. Charisopoulou D, Koulaouzidis G, Law LF, et al. Exercise induced worsening of mechanical heterogeneity and diastolic impairment in long QT syndrome. J Clin Med. 2020; 10:37–48. doi: 10.3390/jcm10010037
73. Chen X, Barajas-Martínez H, Xia H, et al. Clinical and functional genetic characterization of the role of cardiac calcium channel variants in the early repolarization syndrome. Front Cardiovasc Med. 2021; 8:680819.
74. Christophersen IE, Rienstra M, Roselli C, et al. Large-scale analyses of common and rare variants identify 12 new loci associated with atrial fibrillation. Nat Genet. 2017; 49:946–52.
75. Claudio B, Alice M, Daniel S. A Focus on pharmacological management of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Mini Rev Med Chem. 2018;18(6):476-82.
76. Conte G, Scherr D, Lenarczyk R, et al. Diagnosis, family screening, and treatment of inherited arrhythmogenic diseases in Europe: results of the European Heart Rhythm. Association Survey. Europace. 2020; 22(12):1904-10. doi: 10.1093/europace/euaa223
77. Costa S, Saguner AM, Gasperetti A, et al. The link between sex hormones and susceptibility to cardiac arrhythmias: from molecular basis to clinical implications. Front Cardiovasc Med. 2021; 8:644279.
78. Crotti L, Spazzolini C, Tester DJ, et al. Calmodulin mutations and life-threatening cardiac arrhythmias: insights from the International Calmodulinopathy Registry. Eur Heart J. 2019; 40(35):2964-75.
79. Dahal S, Gong M, Guo S, et al. Protective effects of Wenxin Keli against cardiac arrhythmias. WAS Journal. 2020; 2(3):43.
80. De Ponti R, Marazzato J, Bagliani G, et al. Sick Sinus Syndrome. Card Electrophysiol Clin. 2018;10(2):183-95.

81. Delise P, Allocca G, Sitta N, et al. Event rates and risk factors in patients with Brugada syndrome and no prior cardiac arrest: a cumulative analysis of the largest available studies distinguishing ICD-recorded fast ventricular arrhythmias and sudden death. Heart Rhythm. 2014;11(2):252-8.
82. Denti F, Bentzen BH, Wojciak J, et al. Multiple genetic variations in sodium channel subunits in a case of sudden infant death syndrome. Pacing Clin. Electrophysiol. 2018; 41:620–6.
83. Dewi IP, Dharmadjati BB. Short QT syndrome: The current evidences of diagnosis and management. J Arrhythm. 2020; 36(6):962-6.
84. Di Diego JM, Patocskai B, Barajas-Martinez H, et al. Acacetin suppresses the electrocardiographic and arrhythmic manifestations of the J wave syndromes. PLoS One. 2020; 15(11):e0242747.
85. Díez-Escuté N, Arbelo E, Martínez-Barrios E, et al. Sex differences in long QT syndrome. Front Cardiovasc Med. 2023; 10:1164028.
86. Dobrev D, Dudley SC. Oxidative stress: a bystander or a causal contributor to atrial remodelling and fibrillation? Cardiovasc Res. 2021; 117:2291-3.
87. Dusi V, Pugliese L, De Ferrari GM, et al. Left cardiac sympathetic denervation for long QT syndrome: 50 years' experience provides guidance for management. JACC. 2022; 8(3):281-94
88. Edwards JJ, Gelb BD. Genetics of congenital heart disease. Curr Opin Cardiol. 2016; 31(3):235-41. doi: 10.1097/HCO.0000000000000274
89. El Refaey MM, Mohler PJ. Ankyrins and spectrins in cardiovascular biology and disease. Front. Physiol. 2017; 8:852.
90. El-Battrawy I, Besler J, Li X, et al. Impact of antiarrhythmic drugs on the outcome of short QT syndrome. Front Pharmacol. 2019; 10:771.
91. Ellervik C, Roselli C, Christophersen IE, et al. Assessment of the relationship between genetic determinants of thyroid function and atrial fibrillation: a mendelian randomization study. JAMA Cardiol. 2019; 4:144-52.
92. Ewy GA. Sick sinus syndrome: synopsis. JACC. 2014; 64(6):539-40.
93. Fellner SK. Sinus node dysfunction, atrial arrhythmias, and the sinus node microcirculation. Clin Med Insights Case Rep. 2022; 15:1-2.
94. Fenske S, Hennis K, Rötzer RD, et al. cAMP-dependent regulation of HCN4 controls the tonic entrainment process in sinoatrial node pacemaker cells. Nat Commun. 2020; 11(1):5555.
95. Francis J. Congenital short QT syndrome. BMH Med J. 2016; 3(1):23-8.
96. Frommeyer G, Weller J, Ellermann C, et al. Antiarrhythmic properties of Ivabradine in an experimental model of short QT syndrome. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2017; 44:941-5. doi: 10.1111/1440-1681.12790

97. Gearhart AS, Batra AS. Isolated left bundle branch block progressing to complete heart block and asystole: a novel presentation of a desmin mutation. Heart Rhythm Case Rep. 2018; 4:184-6.
98. Ghaleb R, Anselmino M, Gaido L, et al. Prevalence and clinical significance of latent Brugada syndrome in atrial fibrillation patients below 45 years of age. Front Cardiovasc Med. 2020; 7:602536.
99. Giustetto C, Cerrato N, Gribaudo E, et al. Atrial fibrillation in a large population with Brugada electrocardiographic pattern: prevalence, management, and correlation with prognosis. Heart Rhythm. 2014; 11(2):259-65.
100. Giustetto C, Scrocco C, Schimpf R, et al. Usefulness of exercise test in the diagnosis of short QT syndrome. Europace 2015; 17:628-34.
101. Giudicessi JR, Kullo IJ, Ackerman MJ. Precision cardiovascular medicine: state of genetic testing. Mayo Clin Proc 2017; 92(4):642–62.
102. Giudicessi JR, Wilde AAM, Ackerman MJ. The genetic architecture of long QT syndrome: A critical reappraisal. Trends Cardiovasc Med. 2018; 28(7): 453–64. doi: 10.1016/j.tcm.2018.03.003
103. Goldenberg I, Bos JM, Yoruk A, et al. Risk prediction in women with congenital long QT syndrome. J Am Heart Assoc. 2021; 10(14):e021088.
104. Gonzalez Corcia MC, Sieira J, Pappaert G, et al. Implantable cardioverter-defibrillators in children and adolescents with Brugada syndrome. JACC. 2018; 71(2):148–57.
105. Gottschalk BH, Anselm DD, Brugada J, et al. Expert cardiologists cannot distinguish between Brugada phenocopy and Brugada syndrome electrocardiogram patterns. Europace 2016; 18(7):1095-100.
106. Gourraud J.B, Barc J, Thollet A, et al. Brugada syndrome: Diagnosis, risk stratification and management. Arch Cardiovasc Dis. 2017; 110(3):188–95. doi: 10.1016/j.acvd.2016.09.009.
107. Gray B, Ackerman MJ, Semsarian C, Behr ER. Evaluation after sudden death in the young. A global approach. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2019;12:e007453. doi: 10.1161/CIRCEP.119.007453
108. Guerri G, Krasi G, Precone V, et al. Cardiac conduction defects. Acta Biomed. 2019; 90(Suppl 10):20-9 doi: 10.23750/abm.v90i10-S.8751
109. Gundlund A, Fosbol EL, Kim S, et al. Family history of atrial fibrillation is associated with earlier-onset and more symptomatic atrial fibrillation: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) registry. Am Heart J. 2016; 175:28-35.
110. Guo YH, Yang YQ. Atrial Fibrillation: focus on myocardial connexins and gap junctions. Biology (Basel). 2022; 11(4):489.

111. Gurabi Z, Koncz I, Patocskai B, et al. Cellular mechanism underlying hypothermia-induced VT/VF in the setting of early repolarization and the protective effect of quinidine, cilostazol and milrinone. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2014; 7:134–42.
112. Gyorke S, Belevych AE, Liu B, et al. The role of luminal Ca2+ regulation in Ca signaling refractoriness and cardiac arrhythmogenesis. J Gen Physiol. 2017;149(9):877-88.
113. Haissaguerre M, Nademanee K, Hocini M, et al. Depolarization versus repolarization abnormality underlying inferolateral J-wave syndromes: new concepts in sudden cardiac death with apparently normal hearts. Heart Rhythm. 2019; 16:781–90. doi: 10.1016/j.hrthm.2018.10.040.
114. Han L, Liu F, Li Q, et al. The efficacy of beta-blockers in patients with long QT syndrome 1-3 according to individuals' gender, age, and QTc intervals: A Network Meta-analysis. Front Pharmacol. 2020; 11:579525.
115. Hancox JC, Whittaker DG, Du C, et al. Emerging therapeutic targets in the short QT syndrome. Expert Opin Ther Targets. 2018; 22:439–51.
116. Haron-Khun S, Weisbrod D, Bueno H, et al. SK4 K(+) channels are therapeutic targets for the treatment of cardiac arrhythmias. EMBO Mol Med. 2017; 9:415–29. doi: 10.15252/emmm.201606937
117. Harrell DT, Ashihara T, Ishikawa T, et al. Genotype-dependent differences in age of manifestation and arrhythmia complications in short QT syndrome. Int. J. Cardiol. 2015; 190:393-402.
118. Hasdemir C. Atrial arrhythmias in inherited arrhythmogenic disorders. J Arrhythmia 2016; 32:366–72. doi: 10.1016/j.joa.2015.11.007
119. Hayashi H, Sumiyoshi M, Nakazato Y, et al. Brugada syndrome and sinus node dysfunction. J Arrhythmia. 2018; 34:216-21.
120. Havakuk O, Viskin SA. Tale of 2 Diseases: the history of long QT syndrome and Brugada syndrome. JACC. 2016; 67:100-8.
121. Hawks MK, Paul MLB, Malu OO. Sinus node dysfunction. Am Fam Physician. 2021;104(2):179-85.
122. Hennis K, Biel M, Fenske S, Wahl-Schott C. Paradigm shift: new concepts for HCN4 function in cardiac pacemaking. Pflugers Arch. 2022; 474(7):649-63. doi: 10.1007/s00424-022-02698-4
123. Hernandez-Ojeda J, Arbelo E, Borras R, et al. Patients with Brugada syndrome and implanted cardioverter-defibrillators: long-term follow-up. JACC. 2017; 70(16):1991-2002.
124. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)

Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur Heart J. 2021; 42:373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
125. Hocini M, Pison L, Proclemer A, et al. Scientific Initiative Committee, European Heart Rhythm (EHR) Association. Diagnosis and management of patients with inherited arrhythmia syndromes in Europe: results of the EHR Association Survey. Europace. 2014; 16(4):600-3.
126. Hoffmann S, Paone C, Sumer SA, et al. Functional characterization of rare variants in the SHOX2 gene identified in sinus node dysfunction and atrial fibrillation. Front Genet. 2019; 10:648.
127. Hu D, Li Y, Zhang J, et al. The phenotypic spectrum of a mutation hotspot responsible for the short QT syndrome. JACC Clin. Electrophysiol. 2017; 3:727–43. doi: 10.1016/j.jacep.2016.11.013
128. Huang M, Liao Z, Li X, et al. Effects of antiarrhythmic drugs on hERG gating in human-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes from a patient with short QT syndrome type 1. Front Pharmacol. 2021; 12:675003. doi: 10.3389/fphar.2021.675003
129. Hucker WJ, Hanley A, Ellinor PT. Improving atrial fibrillation therapy: Is There a Gene for That? JACC. 2017; 69(16): 2088–95.
130. Husser D, Ueberham L, Hindricks G, et al. Rare variants in genes encoding the cardiac sodium channel and associated compounds and their impact on outcome of catheter ablation of atrial fibrillation. PLos One. 2017; 12: e0183690.
131. Hwang HS, Baldo MP, Rodriguez JP, et al. Efficacy of flecainide in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia is mutation-independent but reduced by calcium overload. Front. Physiol. 2019; 10:992. doi: 10.3389/fphys.2019.00992
132. Hylind RJ, Chandler SF, Skinner JR, et al. Genetic testing for inherited cardiac arrhythmias: current state-of-the-art and future avenues. J Innov Cardiac Rhythm Manage. 2018;9(11):3406–16.
133. Ichikawa M, Aiba T, Ohno S, et al. Phenotypic variability of ANK2 mutations in patients with inherited primary arrhythmia syndromes. Circ J 2016;80(12):2435–42.
134. Inoue YY, Aiba T, Kawata H, et al. Different responses to exercise between Andersen-Tawil syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Europace. 2018; 20(10):1675–82.
135. Iribarren C, Round AD, Peng JA, et al. Short QT in a cohort of 1.7 million persons: prevalence, correlates, and prognosis. Ann Noninvasive Electrocardiol 2014;19(5):490–500. doi: 10.1111/anec.12157
136. Ishikawa T, Tsuji Y, Makita N. Inherited bradyarrhythmia: A diverse genetic background. J Arrhythm. 2016; 32:352-8.

137. Itoh H, Crotti L, Aiba T, et al. The genetics underlying acquired long QT syndrome: impact for genetic screening. Eur Heart J. 2016; 37(18):1456-64. doi: 10.1093/eurheartj/ehv695
138. Itoh H, Hisamatsu T, Tamura T, et al. Cardiac conduction disorders as markers of cardiac events in myotonic dystrophy type 1. J Am Heart Assoc. 2020; 9:e015709. doi: 10.1161/JAHA.119.015709
139. Jensen PN, Gronroos NN, Chen LY, et al. Incidence of and risk factors for sick sinus syndrome in the general population. JACC. 2014; 64(6):531-8.
140. Jhang WK, Lee BH, Kim GH, et al. Clinical and molecular characterization of Holt-Oram syndrome focusing on cardiac manifestations. Cardiol Young. 2015; 25(6):1093-8.
141. Jou CJ, Arrington CB, Barnett S, et al. A Functional assay for sick sinus syndrome genetic variants. Cell Physiol Biochem. 2017; 42:2021-9.
142. Juang JJ, Huang YJ, Chang IS, et al. Role of electrocardiographic early repolarization pattern in long-term outcomes of a community-based middle-aged and geriatric ambulatory population: a prospective cohort study. Aging (Albany NY). 2020; 12(24):26140-87.
143. Kaess BM, Andersson C, Duncan MS, et al. Familial clustering of cardiac conduction defects and pacemaker insertion. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2019; 12(7):e007150.
144. Kamakura T, Wada M, Ishibashi K, et al. Feasibility evaluation of long-term use of beta-blockers and calcium antagonists in patients with Brugada syndrome. Europace 2017;20:f72–f76.
145. Kannankeril PJ, Moore JP, Cerrone M, et al. Efficacy of flecainide in the treatment of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: a randomized clinical trial. JAMA Cardiol. 2017; 2:759–66.
146. Kany S, Reissmann B, Metzner A, et al. Genetics of atrial fibrillation – practical applications for clinical management: if not now, when and how? Cardiovascular Research. 2021; 117:1718–31.
147. Katsuumi G, Shimizu W, Watanabe H, et al. Efficacy of bepridil to prevent ventricular fibrillation in severe form of early repolarization syndrome. Int J Cardiology. 2014; 172(2):519-22.
148. Kawata H, Ohno S, Aiba T, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia associated with RyR2 gene mutations – long-term prognosis after initiation of medical treatment. Circulation. 2016; 80:1907-15.
149. Kennedy A, Finlay DD, Guldenring D, et al. The cardiac conduction system: generation and conduction of the cardiac impulse. Crit Care Nurs Clin North Am. 2016; 28:269-79.

150. Khurshid S, Chen W, Bode WD, et al. Comparative effectiveness of implantable defibrillators for asymptomatic Brugada syndrome: A decision-analytic model. J Am Heart Assoc. 2021; 10(16): e021144.
151. Kim CW, Aronow WS, Dutta T, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Cardiol Rev. 2020; 28(6):325-31.
152. Kim SH, Nam GB, Yun SC, et al. Variants of Brugada syndrome and early repolarization syndrome: an expanded concept of J-wave syndrome. Pacing Clin Electrophysiol. 2017; 40(2):162-174.
153. Kiselev A, Mikhaylov E, Parmon E, et al. Progressive cardiac conduction disease associated with a DSP gene mutation. Int J Cardiol. 2016; 216:188-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.04.16
154. Kobza R, Roos M, Niggli B, et al. Prevalence of long and short QT in a young population of 41,767 predominantly male Swiss conscripts. Heart Rhythm. 2009;6(5):652-7.
155. Kowlgi GN, Giudicessi JR, Barake W, et al. Efficacy of intentional permanent atrial pacing in the long-term management of congenital long QT syndrome. J Cardiovasc Electrophysiol. 2021; 32(3):782-9.
156. Kozlovski J, Ingles J, Connell V, et al. Delay to diagnosis amongst patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Int J Cardiol. 2014; 176:1402–4.
157. Kunamalla A, Ng J, Parini V, et al. Constitutive expression of a dominant negative TGF-β type II receptor in the posterior left atrium leads to beneficial remodeling of atrial fibrillation substrate. Circ Res. 2016; 119:69–82.
158. Kuss J, Stallmeyer B, Goldstein M, et al. Familial sinus node disease caused by a gain of GIRK (G-protein activated inwardly rectifying K(+) Channel) channel function. Circ Genom Precis Med. 2019; 12:e002238.
159. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, et al. 2018 ACC/AHA/HRS guideline on the evaluation and management of patients with bradycardia and cardiac conduction delay: executive summary: a report of the ACC/AHA Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Circulation. 2019; 140: e333-e381.
160. Kutyifa V, Daimee UA, McNitt S, et al. Clinical aspects of the three major genetic forms of long QT syndrome (LQT1, LQT2, LQT3). Ann Noninvasive Electrocardiol. 2018;23: e12537.
161. Lahrouchi N, Raju H, Lodder EM, et al. Utility of post-mortem genetic testing in cases of sudden arrhythmic death syndrome. JACC. 2017; 69:2134-45.
162. Lam L, Ingles J, Turner C, et al. Exome sequencing identifies a novel mutation in the MYH6 gene in a family with early-onset sinus node

dysfunction, ventricular arrhythmias, and cardiac arrest. Heart Rhythm Case Rep. 2015; 1:141-5. doi: 10.1016/j.hrcr.2015.01.022
163. Lang D, Glukhov AV. Cellular and molecular mechanisms of functional hierarchy of pacemaker clusters in the sinoatrial node: new insights into Sick Sinus Syndrome. J Cardiovasc Dev Dis. 2021; 8(4):43.
164. Lanza GA, Melita V, De Vita A, et al. Long-term follow-up of subjects without overt heart disease with an early repolarization/J wave electrocardiographic pattern. Front Cardiovasc Med. 2022; 9:831381.
165. Lattanzi G, Benedetti S, D'Apice MR, et al. Emerging perspectives on laminopathies. Cell Health and Cytoskeleton. 2016; 8:25-35.
166. Lavalle C, Trivigno S, Vetta G, et al. Flecainide in ventricular arrhythmias: from old myths to new perspectives J Clin Med. 2021; 10(16):3696.
167. Lazarte J, Dron JS, McIntyre AD, et al. Evaluating polygenic risk scores in lone atrial fibrillation. CJC Open. 2021; 3(6):751-7.
168. Lee H.-C, Rudy Y, Liang H. et al. Proarrhythmogenic effects of the V141M KCNQ1 mutation in short QT syndrome and its potential therapeutic targets: insights from modeling. J Med Biol Eng. 2017; 37:780–9.
169. Lee S-P, Ashley EA, Homburger J, et al. Incident atrial fibrillation is associated with MYH7 sarcomeric gene variation in hypertrophic cardiomyopathy. Circ Heart Fail. 2018; 11:e005191.
170. Leren IS, Saberniak J, Majid E, et al. Nadolol decreases the incidence and severity of ventricular arrhythmias during exercise stress testing compared with β1-selective β-blockers in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Heart Rhythm J. 2016; 13:433–40.
171. Li N, Csepe TA, Hansen BJ, et al. Molecular mapping of sinoatrial node HCN channel expression in the human heart. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2015; 8(5):1219-27.
172. Lieve KV, Verhagen JMA, Wei J, et al. Linking the heart and the brain: Neurodevelopmental disorders in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Heart Rhythm. 2019; 16:220–8.
173. Lima B, Razmjouei S, Bajwa MT, et al. Polypharmacy, gender disparities, and ethnic and racial predispositions in long QT syndrome: An in-depth review. Cureus. 2023;15(9): e46009
174. Liu B, Brian D. Bonilla TM, et al. Molecular mechanism, and current therapies for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. / In Translational Approach from Pathophysiology to Advanced Care/ Ed. by E. Zima. – 2021. doi: 10.5772/intechopen.98767

175. Lozano-Velasco E, Franco D, Aranega A, et al. Genetics and epigenetics of atrial fibrillation. Int J Mol Sci. 2020; 21(16):5717.
176. Luo C, Wang K, Zhang H. Effects of amiodarone on short QT syndrome variant 3 in human ventricles: a simulation study. Biomed Eng OnLine. 2017; 16(1):69.
177. Macquart C, Juttner R, Le Dour C, et al. Microtubule cytoskeleton regulates connexin-43 localization and cardiac conduction in cardiomyopathy caused by mutation in A-type lamins gene. Hum Mol Genet. 2019; 28(24);4043-52. doi: 10.1093/hmg/ddy227.
178. Malik M. Drug-induced QT/QTc interval shortening: lessons from drug-induced QT/QTc prolongation. Drug Safety. 2016; 39(7):647-59.
179. Manoharan A, Sambandam R, Ballambattu VB. Genetics of atrial fibrillation – an update of recent findings. Mol Biol Rep. 2022; 49(8):8121-9. doi: 10.1007/s11033-022-07420-2
180. Mantri S, Wu SM, Goodyer WR. Molecular profiling of the cardiac conduction system: the dawn of a new era. Curr Cardiol Rep. 2021; 23(8):103.
181. Martínez-Barrios E, Cesar S, Cruzalegui J, et al. Clinical genetics of inherited arrhythmogenic disease in the pediatric population. Biomedicines. 2022; 10(1):106.
182. Mazzanti A, Maragna R, Faragli A, et al. Gene-specific therapy with mexiletine reduces arrhythmic events in patients with long QT syndrome type 3. JACC. 2016;67(9):1053–58.
183. Mazzanti A, Maragna R, Vacanti G, et al. Hydroquinidine prevents life-threatening arrhythmic events in patients with short QT syndrome. JACC. 2017; 70:3010-5.
184. Mazzanti A., Maragna R., Vacanti G. Interplay between genetic substrate, QTc duration, and arrhythmia risk in patients with long QT syndrome. JACC. 2018; 71(15):1663–71.
185. Mesirca P, Fedorov VV, Hund TJ, et al. Pharmacologic approach to sinoatrial node dysfunction. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2021; 61:757–78. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-031120-115815
186. Methner DNR, Scherer SE, Welch K, et al. Postmortem genetic screening for the identification, verification, and reporting of genetic variants contributing to the sudden death of the young. Genome Res. 2016; 26:1170-7.
187. Michowitz Y, Milman A, Andorin A, et al. Characterization and management of arrhythmic events in young patients with Brugada syndrome. JACC. 2019; 73(14):1756-65.

188. Milanesi R, Bucchi A, Baruscotti M. The genetic basis for inherited forms of sinoatrial dysfunction and atrioventricular node dysfunction. J Interv Card Electrophysiol. 2015;43(2):121-34.
189. Milman A, Andorin A, Gourraud JB, et al. Profile of Brugada syndrome patients presenting with their first documented arrhythmic event. Data from the Survey on Arrhythmic Events in BRUgada Syndrome (SABRUS). Heart Rhythm. 2018; 15(5):716-24.
190. Mittal SR. QT interval – its measurement and clinical significance. J Clin Prev Cardiol. 2019; 8(2):71–9.
191. Miyake CY, Asaki SY, Webster G, et al. Circadian variation of ventricular arrhythmias in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. JACC: Clinical Electrophysiology. 2017; 3:1308–17.
192. Miyamoto A, Hayashi H, Yoshino T, et al. Clinical and electrocardiographic characteristics of patients with short QT interval in a large hospital-based population. Heart Rhythm. 2012; 9(1):66–74.
193. Miyata K, Ohno S, Itoh H, Horie M. Bradycardia is a specific phenotype of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia induced by RYR2 mutations. Intern Med. 2018; 57(13):1813-7.
194. Monasky MM, Micaglio E, Ciconte G, et al. Brugada syndrome: Oligogenic or mendelian disease? Int J Mol Sci. 2020; 21(5):1687.
195. Musunuru K, Hershberger RE, Day SM, et al. Genetic testing for inherited cardiovascular diseases: A scientific statement from the American heart association. Circ Genom Precis Med. 2020;13(4):373-85.
196. Nademanee K, Haissaguerre M, Hocini M, et al. Mapping and ablation of ventricular fibrillation associated with early repolarization syndrome. Circulation. 2019; 140(18):1477-90.
197. Naumova N, Iop L. Bioengineering the cardiac conduction system: advances in cellular, gene, and tissue engineering for heart rhythm regeneration. Front Bioeng Biotechnol. 2021; 9:673477.
198. Ng K, Titus EW, Lieve KV, et al. An International multicenter evaluation of inheritance patterns, arrhythmic risks, and underlying mechanisms of CASQ2-catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Circulation. 2020; 142(10):932-47.
199. Offerhaus JA, Bezzina CR, Wilde AAM. Epidemiology of inherited arrhythmias. Nat Rev Cardiol. 2020; 17(4):205-15.
200. Okamura H, Kamakura T, Morita H, et al. Risk stratification in patients with Brugada syndrome without previous cardiac arrest – prognostic value of combined risk factors. Circulation. 2015; 79:310–7.

201. Palladino A, Papa AA, Petillo R, et al. The role of TRPM4 gene mutations in causing familial progressive cardiac conduction disease: A further contribution. Genes (Basel). 2022; 13(2):258.
202. Patocskai B, Antzelevitch C. Novel Therapeutic strategies for the management of ventricular arrhythmias associated with the Brugada syndrome. Expert opinion on orphan drugs. 2015; 3:633–51.
203. Patton KK, Ellinor PT, Ezekowitz M, et al. Electrocardiographic early repolarization: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2016; 133:1520–9.
204. Pérez-Riera AR, Barbosa-Barros R, de Rezende Barbosa MPC, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, an update. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2018; 23(4):e12512
205. Pérez-Riera AR, Barbosa-Barros R, Samesina N, et al. Andersen-Tawil Syndrome: A Comprehensive Review. Cardiol Rev. 2021;29(4):165–77.
206. Peters CH, Sharpe EJ, Proenza C. Cardiac pacemaker activity and aging. Annul Rev Physiol. 2020; 82:21-43.
207. Pflaumer A, Wilde AAM, Charafeddine F, et al. 50 Years of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia – time to explore the dark side of the Moon. Heart, Lung, Circulation. 2020; 29:520–8.
208. Pieroni M, Notarstefano P, Oliva A, et al. Electroanatomic and pathologic right ventricular outflow tract abnormalities in patients with Brugada syndrome. JACC. 2018; 72(22):2747–57.
209. Porto AG, Brun F, Severini GM, et al. Clinical Spectrum of PRKAG2 Syndrome. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2016; 9(1): e003121.
210. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The task force for management of patients with ventricular arrhythmia and the prevention of sudden cardiac death of the ESC. Eur Heart J. 2015; 36:2793-867.
211. Priori SG, Marino M. Sudden cardiac death in the young: Are we still missing the opportunity to prevent recurrences in the family? Heart Rhythm. 2021;18(10):1645-6.
212. Pulit SL, Weng L-C, McArdle PF, et al. Atrial fibrillation genetic risk differentiates cardioembolic stroke from other stroke subtypes. Neurol Genet. 2018;4: e293.
213. Rabkin SW, Tang JKK. The Short QTc is a marker for the development of atrial flutter and atrial fibrillation. Cardiology Research and Practice. 2020; 2020:2858149.
214. Ragab AAY, Sitorus GDS, Brundel BBJJM, et al. The genetic puzzle of familial atrial fibrillation. Front. Cardiovasc. Med. 2020; 7:14.

215. Raharjo SB, Maulana R, Maghfirah I, et al. SCN5A gene mutations and the risk of ventricular fibrillation and syncope in Brugada syndrome patients: A meta-analysis. J Arrhythm. 2018; 34(5):473-77.
216. Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS, et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part IV: the ST segment, T and U waves, and the QT interval. Circulation 2009; 119(10):241–50.
217. Ren J, Chen L, Zhang N, et al. Plasma testosterone and arrhythmic events in male patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. ESC Heart Fail. 2020; 7(4):1547-59.
218. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med. 2015;17(5):405–24.
219. Rieder M, Kreifels P, Stuplich J, et al. Genotype-specific ECG-based risk stratification approaches in patients with long-QT syndrome. Front Cardiovasc Med. 2022; 9:916036. doi: 10.3389/fcvm.2022.916036
220. Righi D, Silvetti MS, Drago F. Sinus bradycardia, junctional rhythm, and low-rate atrial fibrillation in short QT syndrome during 20 years of follow-up: three faces of the same genetic problem. Cardiol Young. 2016; 26:589-92.
221. Rivaud MR, Blok M, Jongbloed MRM, et al. How cardiac embryology translates into clinical arrhythmias. J Cardiovasc Dev Dis. 2021; 8(6):70.
222. Rivinius R, Helmschrott M, Rahm AK, et al. Risk factors and survival of patients with permanent pacemaker implantation after heart transplantation. J Thorac Dis. 2019; 11(12):5440-52.
223. Rizzo A, de Asmundis C, Brugada P, et al. Ablation for the treatment of Brugada syndrome: Current status and future prospects. Expert Rev Med Devices. 2020; 17(2):123–30.
224. Roberts JD, Murphy NP, Hamilton RM, et al. Ankyrin-B dysfunction predisposes to arrhythmogenic cardiomyopathy and is amenable to therapy. J Clin Invest. 2019; 129:3171–84.
225. Roden DM. Predicting drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. J Physiol. 2016; 594(9):2459-68.
226. Rodríguez-Sinovas A, Sánchez JA, Valls-Lacalle L, et al. Connexins in the heart: regulation, function and involvement in cardiac disease. Int J Mol Sci. 2021; 22:4413.
227. Rohatgi RK, Sugrue A, Bos JM, et al. Contemporary outcomes in patients with long QT syndrome. JACC. 2017; 70(4):453–62.

228. Rollin A, Gandjbakhch E, Giustetto C, et al. Shortening of the short refractory periods in short QT syndrome. JAHA. 2017; 6(6): e005684.
229. Roselli C, Rienstra M, Ellinor PT. Genetics of Atrial Fibrillation in 2020. GWAS, Genome Sequencing, Polygenic Risk, and Beyond. Circulation Research. 2020; 127:21-33.
230. Roston TM, Jones K, Hawkins NM, et al. Implantable cardioverter-defibrillator use in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: A systematic review. Heart Rhythm. 2018;15(12):1791-9.
231. Roussel J, Labarthe F, Thireau J, et al. Carnitine deficiency induces a short QT syndrome. Heart Rhythm. 2016; 13:165-74.
232. Sacher F, Derval N, Horlitz M, Haissaguerre M. J wave elevation to monitor quinidine efficacy in early repolarization syndrome. J Electrocardiol. 2014; 47(2):223–5.
233. Salem J-E, Shoemaker MB, Bastarache L, et al. Association of thyroid function genetic predictors with atrial fibrillation: a phenome-wide association study and inverse-variance weighted average meta-analysis. JAMA Cardiol. 2019; 4(2):136-43.
234. Scanavacca M, Hachul D. Ganglionated Plexi Ablation to treat patients with refractory neurally mediated Syncope and severe vagal-induced bradycardia. Arq Bras Cardiol. 2019; 112(6):709-12.
235. Schwartz PJ, Woosley RL. Predicting the unpredictable: drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. JACC. 2016; 67(13):1639-50.
236. Schwartz PJ. 1970-2020: 50 years of research on the long QT syndrome-from almost zero knowledge to precision medicine. Eur Heart J. 2021;42(11):1063–72.
237. Sgro A, Drake TM, Lopez-Ayala P, et al. Left cardiac sympathetic denervation in the management of long QT syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: A meta-regression. Congenit Heart Dis. 2019;14(6):1102-12.
238. Shah SR, Park K, Alweis R. Long QT Syndrome: a comprehensive review of the literature and current evidence. Current Problems in Cardiology. 2019; 44(3):92-106.
239. Shen WK, Sheldon RS, Benditt DG, et al. 2017 ACC/AHA/HRS guideline for the evaluation and management of patients with syncope: a report of the ACC/AHA Task Force on Clinical Practice Guidelines and the HRS. Circulation. 2017; 136: e60-122.
240. Shoemaker MB, Andreas B, Steven AL, et al. Common genetic variants and response to atrial fibrillation ablation. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2015; 8:296–302.

241. Sibbles ET, Waddell HMM, Mereacre V, et al. The function and regulation of calsequestrin-2: implications in calcium-mediated arrhythmias. Biophys Rev. 2022; 14(1):329-52.
242. Sichrovsky TC, Mittal S. Brugada syndrome unmasked by use of testosterone in a transgender male: gender trumps sex as a risk factor. J Innov Cardiac Rhythm Manage. 2019;10(2):3526–29.
243. Sieira J, Conte G, Ciconte G, et al. A score model to predict risk of events in patients with Brugada Syndrome. Eur Heart J. 2017; 38:1756–63.
244. Sonoura T, Kodera S, Shakya S, et al. Efficacy of cilostazol for sick sinus syndrome to avoid permanent pacemaker implantation: a retrospective case-control study. J. Cardiol. 2019; 74:328-32.
245. Staerk L, Sherer J, Ko D, et al. Genetics of inherited arrhythmia. Atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes. Circ Res. 2017; 120: 1501-17.
246. Stallmeyer B, Kuss J, Kotthoff S, et al. A Mutation in the G-protein gene GNB2 causes familial sinus node and atrioventricular conduction dysfunction. Circ Res. 2017; 120(10): e33-e44.
247. Steinfurt J, Biermann J, Bode C, et al. The diagnosis, risk stratification and treatment of Brugada syndrome. Dtsch Arztebl Int. 2015;112:394-401.
248. Stiles MK, Wilde AAM, Abrams DJ, et al. 2020 APHRS/HRS expert consensus statement on the investigation of decedents with sudden unexplained death and patients with sudden cardiac arrest, and of their families. J Arrhythm. 2021; 37(3):481-534.
249. Strande NT, Riggs ER, Buchanan AH, et al. Evaluating the clinical validity of gene-disease associations: an evidence-based framework developed by the clinical genome resource. Am J Hum Genet 2017;100(6):895-906.
250. Suzuki H. Short QT interval and short QT syndrome. Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery. 2019; 35(1):9-17.
251. Taylor C, Stambler BS. Management of long QT syndrome in women before, during and after pregnancy. US Cardiology Review. 2021;15:e08.
252. Therasse D, Sacher F, Petit B, et al. Sodium-channel blocker challenge in the familial screening of Brugada syndrome: Safety and predictors of positivity. Heart Rhythm. 2017; 14(10):1442-48.
253. Thorolfsdottir RB, Sveinbjornsson G, Sulem P, et al. Coding variants in RPL3L and MYZAP increase risk of atrial fibrillation. Commun Biol. 2018; 1:68.

254. Thorolfsdottir RB, Sveinbjornsson G, Aegisdottir HM, et al. Genetic insight into sick sinus syndrome. Eur Heart J. 2021; 42(20):1959-71.
255. Tisdale JE, Jaynes HA, Kingery JR, et al. Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2013; 6:479-87.
256. Torrente AG, Mesirca P, Neco P, et al. L-type Cav1.3 channels regulate ryanodine receptor-dependent Ca2+ release during sinoatrial node pacemaker activity. Cardiovasc Res. 2016; 109(3):451-61.
257. Trivedi A, Hoffman J, Arora R. Gene therapy for atrial fibrillation – how close to clinical implementation? Int J Cardiol. 2019; 296:177-83.
258. Tsai WC, Chen PS, Rubart M. Calmodulinopathy in inherited arrhythmia syndromes. Tzu Chi Med J. 2021; 33(4):339-44.
259. Tülümen E, Giustetto C, Wolpert CC, et al. PQ segment depression in short QT syndrome patients: A novel marker for diagnosing short QT syndrome? Heart Rhythm. 2014; 11(6):1024-30.
260. Turkowski KL, Dotzler SM, Tester DJ, et al. Corrected QT interval–polygenic risk score and its contribution to type 1, type 2, and type 3 long-QT syndrome in probands and genotype-positive family members. Circ Genom Precis Med. 2020;13: e002922.
261. van der Werf C, Lieve KV, Bos JM, et al. Implantable cardioverter-defibrillators in previously undiagnosed patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia resuscitated from sudden cardiac arrest. Eur Heart J. 2019; 40(35):2953-61
262. Vaseghi M, Gima J, Kanaan C, et al. Cardiac sympathetic denervation in patients with refractory ventricular arrhythmias or electrical storm: intermediate and long-term follow-up. Heart Rhythm. 2014; 11:360-6.
263. Veltmann C, Barajas-Martinez H, Wolpert C, et al. Further insights in the most common SCN5A mutation causing overlapping phenotype of long QT syndrome, Brugada syndrome, and conduction defect. JAHA. 2016; 5(7): e003379.
264. Vitali F, Brieda A, Balla C, et al. Standard ECG in Brugada syndrome as a marker of prognosis: from risk stratification to pathophysiological insights. Am Heart Assoc. 2021;10(10): e020767.
265. Voskoboinik A, Hsia H, Moss J, et al. The many faces of early repolarization syndrome: a single-center case series. Heart Rhythm 2020; 17:273-81.
266. Waddell-Smith KE, Ertresvaag KN, Li J, et al. Cardiac inherited disease group New Zealand. Physical and psychological consequences of left cardiac sympathetic denervation in long-QT syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2015; 8(5):1151-8.

267. Waddell-Smith KE, Skinner JR. Update on the diagnosis and management of familial long QT syndrome. Heart Lung Circ. 2016; 25:769-76.
268. Wallace MJ, El Refaey M, Mesirca P, et al. Genetic complexity of sinoatrial node dysfunction. Front. Genet. 2021; 12:654925.
269. Walsh R, Adler A, Amin AS, et al. Evaluation of gene validity for CPVT and short QT syndrome in sudden arrhythmic death. Eur Heart J. 2021; 00:1-12.
270. Wang M, Peterson DR, Rosero S, et al. Effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators to reduce mortality in patients with long QT syndrome. JACC. 2021; 78(21):2076-88.
271. Wang M, Peterson DR, Pagan E, et al. Absolute risk of life-threatening cardiac events in long QT syndrome patients. Front Cardiovasc Med. 2022; 9:988951.
272. Wang Q, Hu X, Li S, et al. Association of the angiotensinogen M235T polymorphism with recurrence after catheter ablation of acquired atrial fibrillation. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2015; 16:888-97.
273. Watanabe H, Minamino T. Similarities, and differences of clinical characteristics between Brugada syndrome and early repolarization syndrome. J Arrhythmia. 2013; 29:134-7.
274. Weng LC, Preis SR, Hulme OL, et al. Genetic predisposition, clinical risk factor burden, and lifetime risk of atrial fibrillation. Circulation. 2018; 137:1027-38.
275. Whittaker DG, Ni H, Benson AP, et al. Computational analysis of the mode of action of Disopyramide and Quinidine on hERG-linked short QT syndrome in human ventricles. Front Physiol. 2017; 8:759.
276. Wilde AAM, Amin A. Channelopathies, genetic testing and risk stratification. Int J Cardiol. 2017; 237:53-5.
277. Wilde AAM, Garan H, Boyden PA. Role of the Purkinje system in heritable arrhythmias. Heart Rhythm. 2019; 16(7):1121-6.
278. Wilde AAM, Semsarian C, Márquez MF, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the state of genetic testing for cardiac diseases. J. Arrhythmia. 2022; 38(4):491-553.
279. Wilde AAM, Amin AS, Postema PG. Diagnosis, management, and therapeutic strategies for congenital long QT syndrome. Heart. 2022; 108:332–8.
280. Wleklinski MJ, Kannankeril PJ, Knollmann BC. Molecular and tissue mechanisms of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. J physiol. 2020; 598(14):2817-34

281. Yang KQ, Lu CX, Zhang Y, et al. A novel PRKAG2 mutation in a Chinese family with cardiac hypertrophy and ventricular pre-excitation. Sci Rep. 2017;7(1):2407.
282. Yang Y, Lv TT, Li SY, Zhang P. Sodium channel blockers in the management of long QT syndrome types 3 and 2: A system review and meta-analysis. J Cardiovasc Electrophysiol. 2021; 32(11):3057-67.
283. Yap SM, Smyth S. Ryanodine receptor 2 (RYR2) mutation: A potentially novel neurocardiac calcium channelopathy manifesting as primary generalized epilepsy. Seizure. 2019; 67:11-4.
284. Yoo S, Geist GE, Pfenniger A, et al. Recent advances in gene therapy for atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol. 2021; 32(10):2854-64.
285. Young LJ, Antwi-Boasiako S, Ferrall J, et al. Genetic and non-genetic risk factors associated with atrial fibrillation. Life Sci. 2022; 299:120529.
286. Zhou M, Liao Y, Tu X. The role of transcription factors in atrial fibrillation. J Thorac Dis. 2015; 7(2):152-8.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие …….. 4

Принятые сокращения……..…… 6

РАЗДЕЛ 1. Синдром удлиненного интервала QT (LQTS)..…….. 7

Эпидемиология LQTS…..…….…….... 7

Методики определения интервала QT/QTc ……..... 8

Молекулярно-генетические механизмы LQTS.....……. 11

Желудочковая тахикардия *torsades de pointes* …….…..… 13

Генетика LQTS: генотип-фенотипические ассоциации…..…….. 15

Несиндромальные LQTS с каноническими или «мажорными» генами ……. 16

Несиндромальные LQTS с «минорными» генами и их переоценка……..…. 19

Синдромальные LQTS с мультисистемным поражением…….. 23

Аллели функционального риска и «патогенные» слабо пенетрантные генетические варианты…….…… 29

LQTS действительно ли моногенная болезнь?..... 30

Генетическое тестирование на LQTS ……...… 32

Эпилепсия и синдром удлиненного интервала QT ……... 35

LQTS у женщин во время беременности и после родов …….. 37

Лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT……... 40

Диагностические критерии LQTS ……..……..... 43

Стратификация риска и прогноз при LQTS ……... 45

Потенциальные стратификаторы риска сердечных событий при LQTS……..…… 46

Вклад генетического фактора в прогнозе сердечных событий при LQTS…..…… 49

Лечение/клиническое ведение пациентов LQTS ……...… 50

Генотип-специфическая фармакотерапия ……..... 52

Имплантация кардиовертера-дефибриллятора…….……...….. 54

Симпатическая денервация сердца…….……. 55

Имплантация электрокардиостимулятора…… 55

РАЗДЕЛ 2. Синдром укороченного интервала QT (SQTS)…..…… 57

Эпидемиология SQTS …….. 57

Гендерные, возрастные и этнические различия пациентов с SQTS…. 59

Короткий интервал QT и синдром укороченного интервала QT……. 61

Сердечный фенотип SQTS ……. 64

Изменения ЭКГ у пациентов с SQTS …….…….. 66

Триггеры и электрофизиологические механизмы аритмий при SQTS ……..… 71

Молекулярно-генетические основы SQTS и генетическое тестирование…… 74
Диагностические критерии SQTS..…… 78
Прогноз при SQTS …… 84
Лечение SQTS ……..…... 86
Терапевтические мишени в лечении SQTS…..……..….. 86
Имплантация кардиовертера-дефибриллятора …..……..…….. 89
Генотип-специфическая фармакотерапия…….…..... 90
РАЗДЕЛ 3. Синдром Бругада (BrS)……..…….. 95
Эпидемиология BrS ……..…... 95
Гендерные и возрастные особенности BrS…….……..….. 96
Электрокардиографический паттерн BrS…….…… 97
Электрофизиологические основы BrS…….…….. 102
Роль вегетативной нервной системы при BrS…….…… 106
Лекарственно-индуцируемая электрокардиографическая «бругадофобия» ……...……... 107
Клинические проявления и диагностические критерии BrS.....…... 110
Наджелудочковые аритмии при BrS ……..... 113
Синдром слабости синусового узла при BrS…….. 115
Фенокопии BrS……116
Генетика BrS……..... 118
Генетическое тестирование при BrS…….……..… 121
Прогноз и стратификация риска желудочковых аритмий при BrS …….……... 123
Лечение BrS…… 126
Имплантация кардиовертера-дефибриллятора …….……..... 126
Катетерная радиочастотная аблация……... 129
Имплантация электрокардиостимулятора……... 130
Терапевтические мишени и эффективность фармакотерапии…… 132
РАЗДЕЛ 4. Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия (CPVT)…….……..….. 140
Эпидемиология CPVT ……..……... 140
Молекулярные и клеточные механизмы CPVT ……...……... 141
Генетические основы CPVT ……...……..….. 146
Мутации генов, ассоциированных с CPVT…….……...…… 148
Сердечный фенотип CPVT ……..... 152
Диагностика CPVT…….…… 156
Генетическое тестирование при CPVT …….……...……... 161
Лечение CPVT……..……..…… 164
Медикаментозная терапия …….…….…… 164

Имплантация кардиовертера-дефибриллятора …… 169
Симпатическая денервация сердца …… 171
Катетерная радиочастотная аблация…… 173
Имплантация электрокардиостимулятора…… 173
Генная терапия …… 174

РАЗДЕЛ 5. Синдром ранней реполяризации желудочков (ERS) …… 176
Пол, этнический фактор и семейный анамнез…… 176
Ионные и клеточные механизмы ERS…… 177
Электрофизиологические основы ERS…… 179
Генетика ERS…… 182
Диагностика ЭКГ-типов ERS…… 183
Диагностические критерии ERS…… 187
Стратификация риска сердечных событий…… 189
Лечение ERS…… 191
Имплантация кардиовертера-дефибриллятора…… 191
Медикаментозная терапия …… 192
Катетерная радиочастотная аблация…… 193

РАЗДЕЛ 6. Наследственный синдром слабости синусового узла (СССУ)…… 195
Эпидемиология СССУ…… 196
Структурно-функциональная организация синусового узла (СУ)…… 197
Молекулярная архитектура СУ …… 197
Ионные каналы, регуляторные белки и рецепторы, участвующие в обеспечении функции СУ…… 199
Физиология СУ…… 201
Генетическое происхождение СССУ…… 203
Клинические проявления СССУ…… 212
Генотип-фенотипические варианты СССУ…… 215
Диагностика СССУ…… 217
Лечение СССУ…… 219
Имплантация электрокардиостимулятора…… 219
Возможности фармакотерапии СССУ…… 221
Модификация предсердного ганглионарного сплетения…… 224
Перспективы генной терапии СССУ…… 224

РАЗДЕЛ 7. Семейное прогрессирующее нарушение проводимости сердца (ПНПС) …… 227
Распространенность ПНПС…… 227
Структурные и функциональные причины ПНПС…… 229

Структурные причины ПНПС……..…….... 230
Функциональные нарушения проводимости……..… 232
Наследственные функциональные нарушения проводимости…… 233
Генетические предикторы ПНПС……..……..... 235
Мутации генов, связанных с ПНПС……..... 235
Генетика ПНПС со структурной аномалией сердца……..…... 240
Связь патофизиологического механизма и клинического фенотипа ПНПС…….. 247
Фенотипические особенности ПНПС……..……..... 248
Электрокардиографические типы ПНПС…….……..…. 250
Диагностические подходы при ПНПС ……...…. 251
Лечение ПНПС……..…….... 253
РАЗДЕЛ 8. Семейная фибрилляция предсердий (ФП)…….…..... 256
Эпидемиология семейной ФП …….…… 256
ФП – сложное полигенное заболевание……..... 257
Общие генетические варианты ФП……. 258
Редкие генетические варианты ФП……. 261
Электрическое и структурное ремоделирование предсердий – патогенетическая основа ФП……. 266
Генетическое тестирование при семейной ФП ……..…… 268
Оценка генетического риска ФП ……..... 269
Лечение семейной ФП ……..……..… 270
Общие принципы генной терапии ФП …….…… 271
Генотип-специфическая терапия ФП……..……..….. 272
Терапевтические мишени генной терапии ФП …… 274
РАЗДЕЛ 9. Алгоритм обследования после внезапной необъяснимой смерти…….……...… 277
Причины внезапной необъяснимой смерти……..….. 277
Диагностический поиск после ВСС……..……..….. 279
Генетическое тестирование при наследственных аритмиях сердца…….…. 283
Диагностическое генетическое тестирование и интерпретация……...… 284
Семейное предиктивное (прогностическое) тестирование…..… 289
Молекулярная аутопсия (посмертное генетическое тестирование)……..……..... 291
Глоссарий терминов..……..... 294
Список литературы……..……..... 303

Искендеров Бахрам Гусейнага оглы

Наследственные синдромы аритмий сердца (каналопатии)

Монография

Подписано в печать 15.05.2024 г. Формат 60х80 1/16.
Бумага ксероксная 80 г/м^2. Печать трафаретная.
Усл. печ. л. 20,63. Тираж 300. Заказ 15/05.

Отпечатано с готового оригинал-макета
в типографии ИП Соколова А.Ю.
440061, г. Пенза, ул. Кузнецкая, 7А.
тел.: +7 (8412) 56-37-16.