



Библиотека  
врача-специалиста

Кардиология



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

# Внезапная сердечная смерть

2-е издание, переработанное и дополненное



Москва  
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»  
2020

# ОГЛАВЛЕНИЕ

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

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

# Глава 2

---

## Внезапная сердечная смерть и жизнеугрожающие желудочковые аритмии

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

*Н.Л. Гурвич*

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

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

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

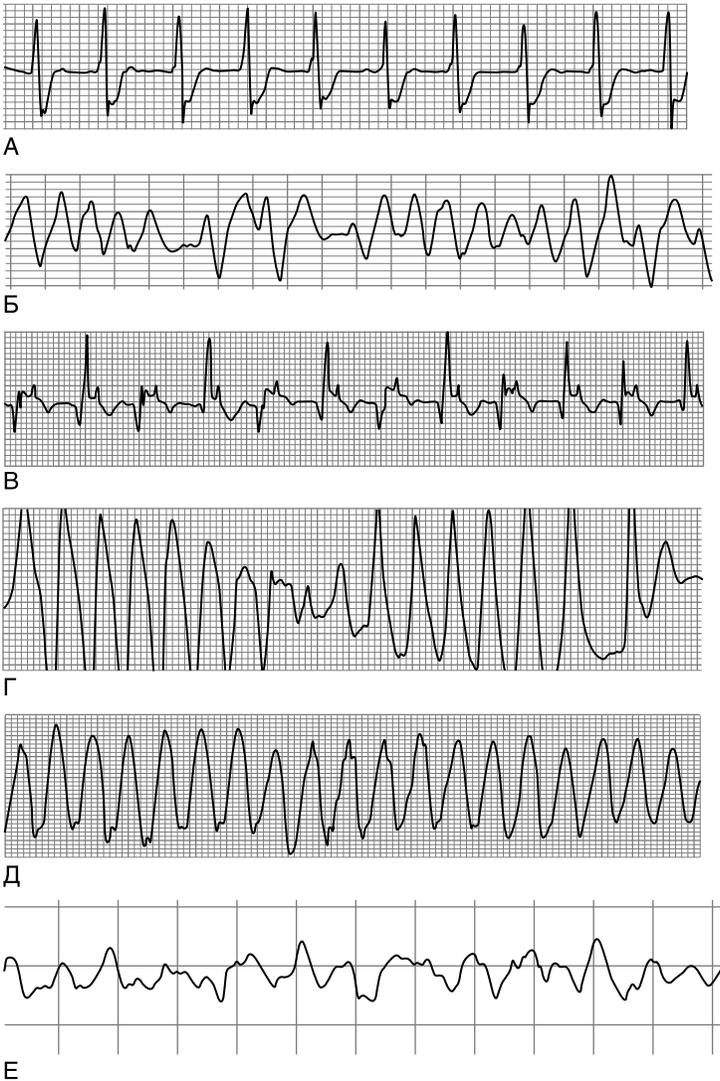
**Таблица 2.1.** Классификация желудочковых тахиаритмий, их клинических проявлений и исходов

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

Окончание таблицы 2.1

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

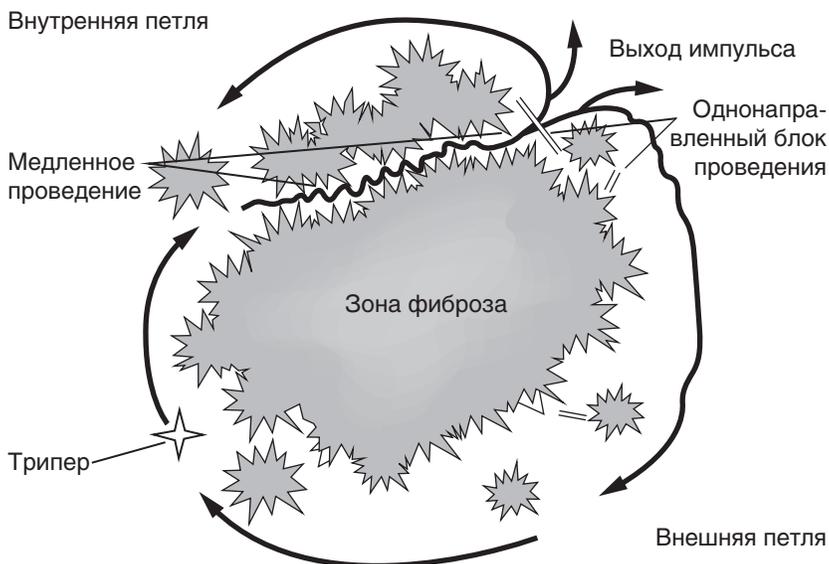
## 2.2. КОРОНАРОГЕННЫЕ ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ ТАХИАРИТМИИ

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

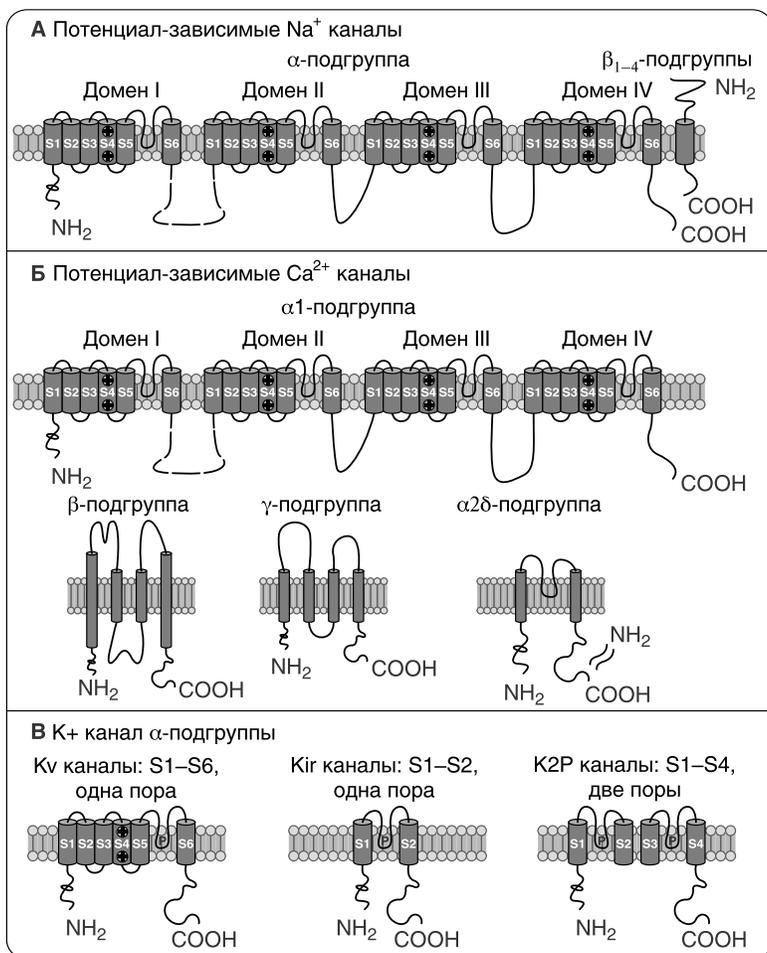
Все этиологические и патогенетические процессы, влияющие на электрофизиологические параметры функционирования миокардиальной клетки и проводящей системы сердца в целом, опосредуются тремя главными механизмами аритмий: изменением формирования импульса, изменением его проведения или сочетанием этих факторов.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

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

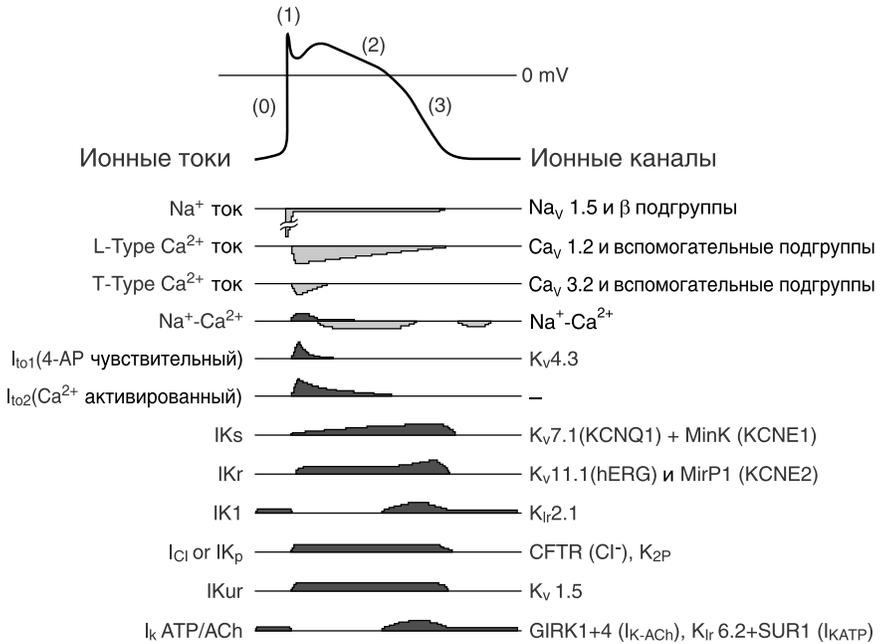
Постоянный транспорт ионов через мембрану и баланс между различными ионными потоками обеспечиваются тонко сбалансированным взаимодействием соответствующих ионных каналов, активирующихся и инактивирующихся в разные фазы ПД, при этом только небольшая часть ионных каналов должна быть открыта одновременно.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

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

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



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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

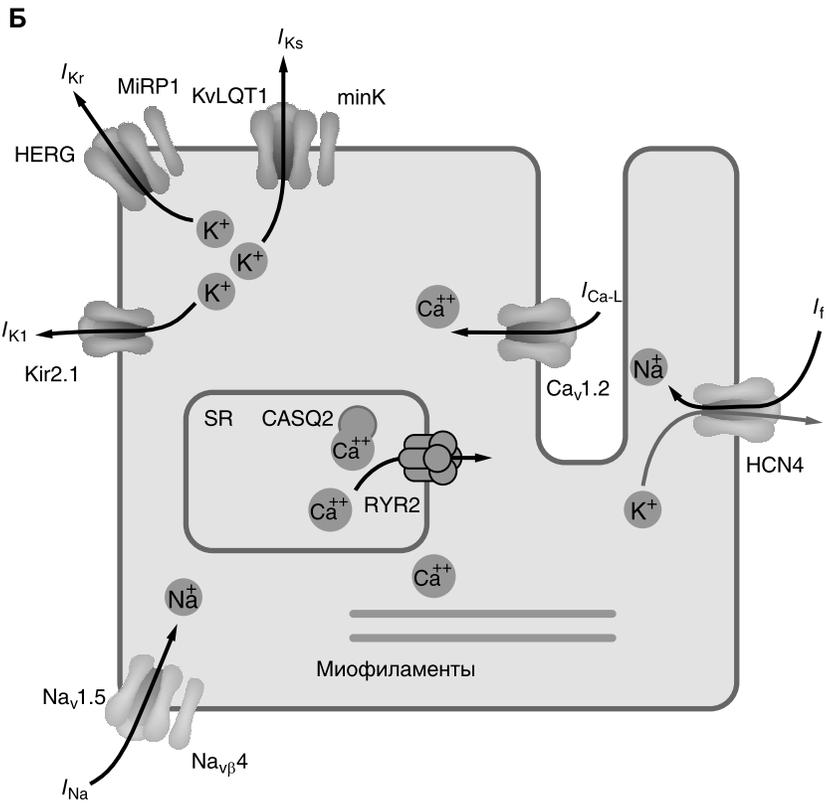
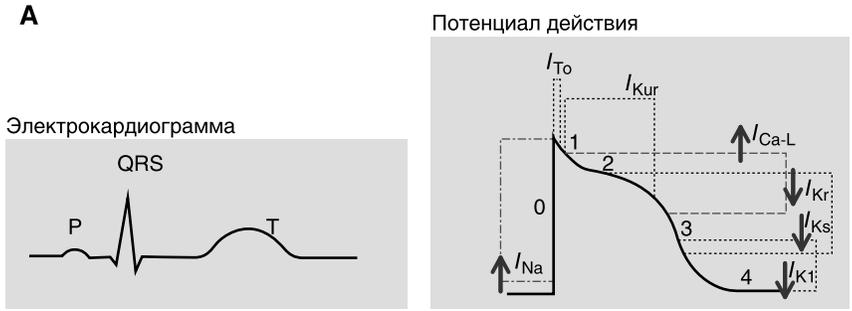
Кавеолы были описаны Engelman и соавт. как «маленькие пещеры» в плазматической мембране и рассматриваются в качестве места важных динамических и регуляторных событий на плазматической мембране. Мутации в гене *CAV-3*, кодирующем кавеолин-3, отвечают за клинические проявления LQTS9.

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

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

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

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



**Рис. 2.5.** А — Ионные токи, обеспечивающие потенциал действия желудочков; Б — схематическое изображение кардиомиоцита, отображающее белки, участвующие в патогенезе LQTS (Zahurul A. Bhuiyan. et al. Front. Pediatr, 2013)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

В дальнейшем были выделены дополнительные факторы риска ВСС:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Синдром Бругада

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

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

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

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

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

Таблица 2.10. Гены, ответственные за синдром Бругада

Ионный канал	Ген	Белок	Ионный ток	Функциональный эффект	Авторы
Натриевые каналы	<i>SCN5A</i>	$\alpha$ -Субъединица $Na_v1.5$	$\downarrow I_{Na}$	LOF	Chen et al., 1998
	<i>SCN1B</i>	$\beta$ -Субъединица $Na_v\beta1$	$\downarrow I_{Na}$	LOF	Watanabe et al., 2008
	<i>SCN2B</i>	$\beta$ -Субъединица $Na_v\beta2$	$\downarrow I_{Na}$	LOF	Riuro et al., 2013
	<i>SCN3B</i>	$\beta$ -Субъединица $Na_v\beta3$	$\downarrow I_{Na}$	LOF	Hu et al., 2009
	<i>SCN10A</i>	$\alpha$ -Субъединица $Na_v1.8$	$\downarrow I_{Na}$	LOF	Fukuyama et al., 2015, Behr et al., 2015
	<i>RANGRF</i>	RAN-фактор высвобождения гуанинового нуклеотида	$\downarrow I_{Na}$	LOF	Kattugnarath et al., 2001
	<i>GPD1L</i>	Глицерол-3-фосфат-подобная дегидрогеназа-1	$\downarrow I_{Na}$	LOF	London et al., 2007
	<i>SLMAP</i>	Белок, ассоциированный с сарколеммальной мембраной	$\downarrow I_{Na}$	LOF	Ishikawa et al., 2012
	<i>RKP2</i>	Плакофилин-2	$\downarrow I_{Na}$	Вызывает дефицит натриевого тока	Cerrone et al., 2014
	<i>TRPM4</i>	Катионный канал с транзиторным рецепторным потенциалом, подсемейство M (меластатин-4)	*	LOF/ GOF	Liu et al., 2013
Кальциевые каналы	<i>FGF12</i>	Фактор роста фибробластов-12	$\downarrow I_{Na}$	LOF	
	<i>CACNA1C</i>	$\alpha$ -Субъединица Cav1.2	$\downarrow I_{Ca-L}$	LOF	Antzelevitch et al., 2007
	<i>CACNB2</i>	$\beta$ -Субъединица Cav $\beta2$	$\downarrow I_{Ca-L}$	LOF	Antzelevitch et al., 2007
	<i>CACNA2D1</i>	$\delta$ -Субъединица Cav $\alpha2\delta1$	$\downarrow I_{Ca-L}$	LOF	Burashnikov et al., 2010

Окончание таблицы 2.10

Ионный канал	Ген	Белок	Ионный ток	Функциональный эффект	Авторы
Калиевые каналы	ABCC9	SUR2A (рецептор к сульфонилмочевине-2A)	$\uparrow I_{K-ATP}$	GOF	Hu et al., 2014
	KCNQ2	$\alpha$ -Субъединица $K_v4.2$	$\uparrow I_{to}$	GOF	
	KCNQ3	$\alpha$ -Субъединица $K_v4.3$	$\uparrow I_{to}$	GOF	Giudicessi et al., 2011
	KCNE3	$\beta$ -Субъединица $K_v7.1$ (MiRP2)	$\uparrow I_{to}$	GOF	Delpon et al., 2008
	KCNE5	$\beta$ -Субъединица (MiRP4)	$\uparrow I_{to}$	GOF	Ohno et al., 2011
	KCNJ8	$\alpha$ -Субъединица аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ)-зависимого калиевого канала Kir6.1	$\uparrow I_{K-ATP}$	GOF	Medeiros-Domingo et al., 2010
	KCNH2	$\alpha$ -Субъединица $K_v11.1$ (hERG)	$\uparrow I_{kr}$	GOF	Itoh et al., 2009
	SEMA3A	Семафорин 3A	$\uparrow I_{to}$	GOF	Boczek N.J. et al., 2014
	HEY2	Сердечно-сосудистый фактор с доменом спираль-петля-спираль 1 (CHF1)	$\downarrow I_{Na}$	LOF	Bezzina et al., 2013
	HCN4	Управляемый циклическими нуклеотидами гиперполяризационно-активируемый (HCN) канал 4	*	Не изучено	Grotti et al., 2012
Натриевый канал					
Неселективный лигандзависимый катионный канал					

*KCND3*, *KCNE3*, *KCNE5*, *KCNH2*, *KCNJ8*, *PKP2*, *RANGRF*, *SCN10A*, *SCN1B*, *SCN2B*, *SCN3B*, *SCN5A*, *SEMA3A*, *SLMAP* и *TRPM4*). Однако только два из них (*SCN5A* и *CACN1Aε*) встречаются с частотой >5% среди всех потенциально-позитивных генотипов (табл. 2.10).

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

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

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

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

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

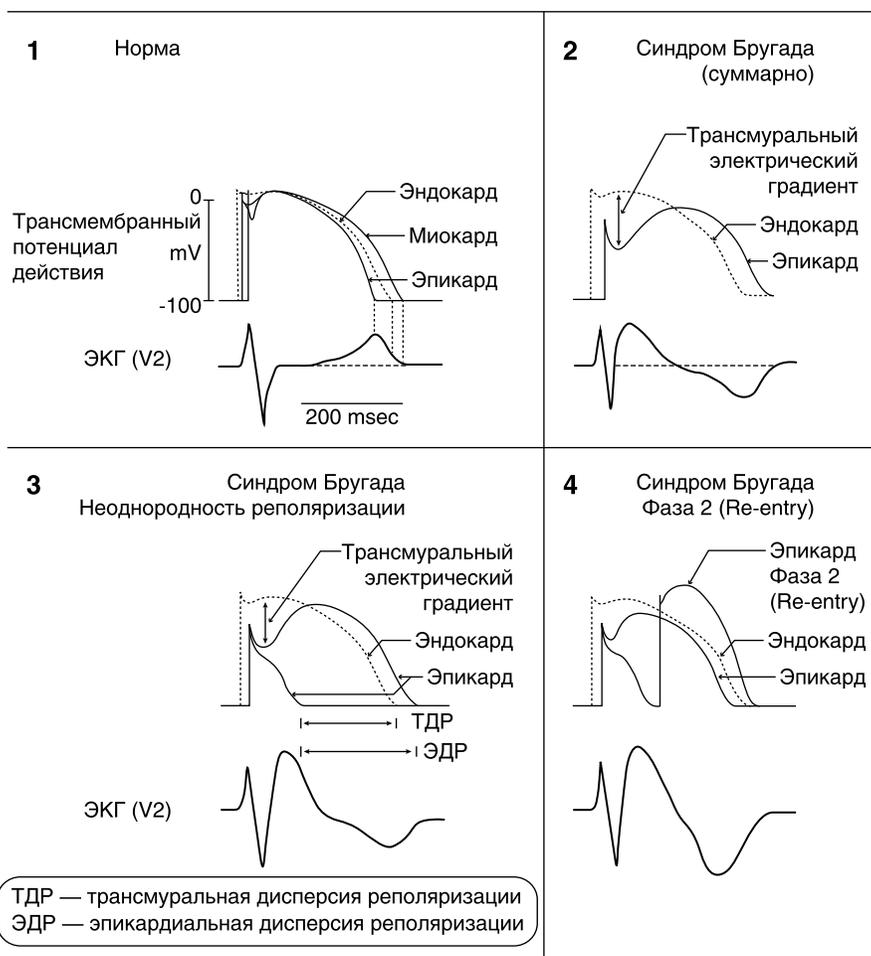
Гипотеза аномальной реполяризации считает, что аритмогенный субстрат развивается вторично по отношению к патологическому снижению суммарного входящего натриевого тока  $I_{Na}$ , увеличению транзитного исходящего тока  $I_{Jo}$  или к обоим. Основная физиологическая роль входящего натриевого тока — быстрая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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

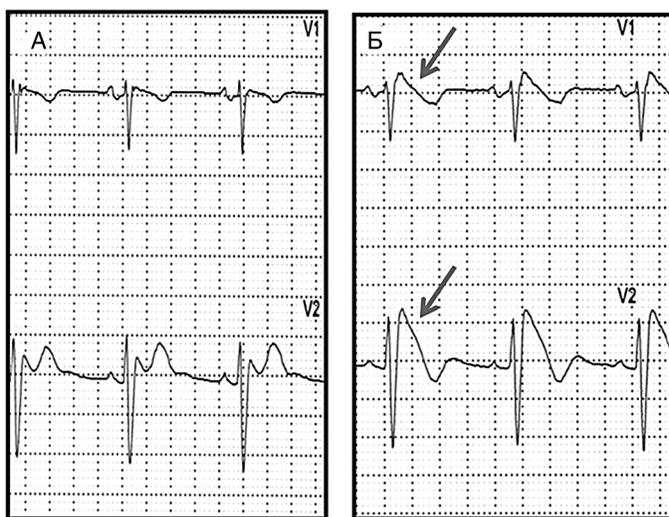
**Таблица 2.11.** Типы электрокардиографических изменений при синдроме Бругада

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Синдром короткого интервала $Q-T$

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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