

Наследственные синдромы в аритмологии

И.Г. Фомина, А.И. Тарзиманова

Московская медицинская академия имени И.М.Сеченова на базе ГКБ № 61. Москва, Россия

Hereditary syndromes in arrhythmology

I.G. Fomina, A.I. Tarzimanova

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, City Clinical Hospital No. 61. Moscow, Russia

Одной из наиболее актуальных в последнее время является проблема раннего выявления факторов риска внезапной смерти (ВС) в молодом возрасте. Значительные успехи в изучении электрофизиологических и генетических механизмов развития жизнеугрожающих аритмий были достигнуты благодаря исследованиям семейной патологии с высоким риском внезапной сердечной смерти, что позволило разработать принципы ее ранней диагностики и профилактики. Достижения современной молекулярной биологии показали, что существуют различные заболевания, определяющие риск возникновения ВС: синдром длинного интервала QT; синдром Бругада; синдром преждевременного возбуждения желудочков; гипертрофическая кардиомиопатия; аритмогенная дисплазия правого желудочка. Знание генетической предрасположенности в развитии аритмий при каждой конкретной патологии, позволяют своевременно диагностировать болезнь и выбрать правильную тактику ведения больного.

Ключевые слова: наследственные синдромы, внезапная смерть, жизнеугрожающие аритмии.

Recently, early diagnosing of risk factors for sudden death (SD) at young age is one of the most actual medical problems. Progress in studying electrophysiological and genetic mechanisms of life-threatening arrhythmias is based on studies of hereditary pathology, associated with high risk of SD. This facilitated setting principles of early diagnostics and prevention for such pathology. Advances in modern molecular biology demonstrated that various diseases are associated with SD risk: long QT syndrome, Brugada syndrome, ventricular pre-excitation syndromes, hypertrophic cardiomyopathy, right ventriculom dysplasia. Knowledge on genetic predisposition to arrhythmias gives an opportunity to early diagnose the disease and choose the optimal management strategy.

Key words: Hereditary syndromes, sudden death, life-threatening arrhythmias.

Благодаря достижениям в изучении генома человека, когда молекулярная биология и генетика стали частью современной медицины, появились новые нозологические единицы, составляющие большую группу наследственных синдромов [22]. Наиболее широкое распространение получили генетические исследования в аритмологии. Актуальность этого объясняется тем, что пациенты с такой патологией имеют высокий риск внезапной смерти (ВС) в молодом возрасте.

Ежегодно ВС служит причиной 400 тыс. случаев смертей в США, причем в 5-10% летальный исход у пациентов связан с наследственной патологией, ведущей к развитию жизнеопасных аритмий [27].

Несмотря на возросшее понимание механизмов ВС, выявление пациентов с высоким риском ее возникновения все еще представляет определенные

трудности. Значительные успехи в изучении электрофизиологических и генетических механизмов развития жизнеугрожающих аритмий были достигнуты благодаря исследованиям семейной патологии с высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС). Они позволили получить уникальную информацию о клеточных и молекулярно-генетических основах реполяризации миокарда, установить клинко-электрофизиологические маркеры риска жизнеугрожающих аритмий, изучить роль средовых факторов, половых и возрастных различий в реализации генетически детерминированной электрической нестабильности миокарда и на этой основе разработать принципы ранней диагностики и профилактики ВСС [25,54,62].

Достижения современной молекулярной биологии показали, что существуют различные заболе-

© Коллектив авторов, 2004

Тел.: (095) 245-45-32

e-mail: tarzimanova@mail.ru

вания, определяющие риск возникновения ВС [14]: синдром длинного интервала QT; синдром Бругада; синдром преждевременного возбуждения желудочков, в т.ч. синдром Вольф-Паркинсон-Уайта (ВПУ); гипертрофическая кардиомиопатия; аритмогенная дисплазия правого желудочка (АДПЖ) [5].

Одним из наиболее распространенных наследственных синдромов является синдром длинного интервала QT. В 1957г Jervell A, et al. [38] впервые описали семью, члены которой страдали врожденной глухотой, частыми приступами потери сознания и имели стойкое удлинение интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ). Однако через 6 лет Romano C в 1963г [56] и Ward OV в 1964г [63] опубликовали наблюдение аналогичного синдрома, но без врожденной глухоты. С этого времени известны два варианта наследственного синдрома удлиненного интервала QT, названные по фамилиям авторов: синдром Романо-Уорда и Джервелла-Ланге-Нильсена. В последнем случае удлинение QT сочетается с врожденной глухотой. Риск ВС у пациентов с синдромом длинного QT достигает 71%. Распространенность синдрома по данным различных авторов составляет 1 на 10 тыс в общей популяции, однако заболевание встречается чаще в детском и подростковом возрастах [6]. Возникновение данного синдрома связывают с генетическими мутациями не менее 6 различных генов [28] (таблица 1).

Патогенез развития синдрома длинного QT определяется мутациями генов ионных каналов. Нарушения функции ионных каналов (калиевого, натриевого или кальциевого) приводят к увеличению продолжительности потенциала действия преимущественно в М-клетках, что влечет за собой появление ранних или поздних постдеполяризаций и, следовательно, полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ) типа «пируэт» («torsades de pointes») [6].

Клиническими проявлениями синдрома могут быть ВС; обморок чаще из-за ЖТ типа «пируэт»; тяжелые расстройства гемодинамики с прогрессирующим падением артериального давления (АД), острой недостаточностью левого желудочка (ЛЖ) и гипоксией органов и тканей.

В 1985 г Schwartz PJ [57] предложил при диагностике использовать большие и малые критерии. К

большим критериям отнесены: удлинение скорректированного интервала QTc более 440 мс на ЭКГ в покое; синкопе; случаи выявления синдрома длинного QT в семье. Среди малых критериев: врожденная глухота; альтернация зубца Т, низкая частота сердечных сокращений (ЧСС) и нарушение процесса реполяризации миокарда желудочков. Синдром длинного интервала QT диагностируется при наличии двух больших или одного большого и двух малых критериев.

Изучение синдрома длинного интервала QT показало, что он распространен значительно чаще, чем предполагалось ранее. Стали известны многочисленные факторы риска (ФР) удлинения интервала QT: заболевания печени и почек, гипокалиемия, женский пол, гипертрофия миокарда и сердечная недостаточность, брадикардия, симпатическая активность и нагрузка кальцием, сниженный резерв реполяризации. Бессимптомные носители мутантных генов, кодирующих натриевые или калиевые каналы, могут быть более чувствительны к препаратам, удлиняющим реполяризацию [4] (таблица 2).

Для лечения синдрома длинного QT применяются кардиовертеры-дефибрилляторы. В тех случаях, когда он обусловлен приемом лекарственных средств, их отмена сопровождается нормализацией ЭКГ [4].

Таким образом, к настоящему времени установлено, что наследственный синдром длинного интервала QT является заболеванием с доказанной генетической природой, характерной ЭКГ картиной (удлинение интервала QT и пароксизмы ЖТ) и типичными клиническими симптомами в виде повторяющихся приступов потери сознания и случаев ВСС.

Одно из редко диагностируемых наследственных заболеваний — синдром Бругада, описан сравнительно недавно братьями Brugada 1992 [17,23], и поэтому практически неизвестный. Синдром Бругада — генетически детерминированное заболевание [20,33,34], характеризующееся возникновением синкопальных состояний или случаев ВС и специфическими изменениями на ЭКГ в виде элевации сегмента ST в правых грудных отведениях и блокады правой ножки пучка Гиса [22]. Популяционная частота заболевания неизвестна, но существующие публикации свидетельствуют о его распространении практически повсеместно [19], однако чаще у населения Северо-Восточной

Таблица 1

Генетические мутации при различных типах синдрома длинного QT [6]

Вариант синдрома длинного QT	Локализация мутации в хромосоме	Ген
LQT1	11p15.5	KCNQ1 (KvLQT1)
LQT2	7q35-36	HERG
LQT3	3p21-24	SCN5A
LQT4	4q25-27	
LQT5	21q22.1-22	KCNE1 (MinK)
LQT6	21q22.1-22	KCNE2 (MiRP 1)
JLN1	11p15.5	KCNQ1
JLN2	21q22.1-22	KCNE1

Препараты, вызывающие удлинение интервала QT

Группа препаратов	Лекарственные средства
Вазодилататоры	Бепридил, липофлазил, прениламин, папаверин (внутрикоронарно)
Антигистаминные препараты	Астемизол, эбастин, терфенадин
Противомикробные и противовоспалительные	Амантадин, кларитромицин, хлорохин, котримоксазол, эритромицин, грепафлоксацин, кетоконазол, хинин, спирамицин
Психотропные препараты	Амитриптиллин, кломипрамид, хлоралгидрат, дроперидол, флуфеназин, галоперидол, имипрамин, препараты лития, мапротилин, тиоридазин
Антиаритмические препараты	Аймалин, амиодарон, анопридин, азимилид, дофелитид, дизопирамид, ибутилид, новокаиnamид, пропафенон, соталол, хинидин

Азии [47]. Заболевание среди мужчин встречается чаще в 9 раз, чем у женщин [7,44]. Смертность среди пациентов составляет 30% в ближайшие 3 года с момента диагностики [16]. Важно отметить, что синдром Бругада служит наиболее частой причиной летальности в детском возрасте [51]. Заболевание характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования, обусловленным мутацией гена натриевых каналов SCN5A, локализованной в 3 паре хромосом [21,26]. Существуют два различных типа мутации этого гена. Первый тип мутации лежит в основе развития синдрома длинного интервала QT [18,37]. При втором типе мутации гена SCN5A, которая служит причиной развития синдрома Бругада, уменьшается период рефрактерности натриевых каналов, что снижает продолжительность потенциала действия [13,39].

Таким образом, механизм развития аритмий при синдроме Бругада связан с уменьшением потенциала действия, вследствие чего образуется электрическая гетерогенность в пределах эпикарда ПЖ [9,42], что приводит к возникновению сцепленных желудочко-

вых экстрасистол (ЖЭ) по механизму re-entry [10] с последующим развитием пароксизмальных приступов ЖТ и фибрилляции желудочков [29,36].

Клиническая картина синдрома Бругада складывается из характерных ЭКГ признаков, перенесенных больным синкопальных и обморочных состояний, внезапных приступов сердцебиения [22], которые возникают при ЖТ. Причиной ВС пациентов является фибрилляция желудочков.

По электрофизиологическим критериям синдром можно разделить на два типа [11]. При первом типе на ЭКГ регистрируется элевация сегмента ST, которая носит «куполообразный» вид и сочетается с инверсией зубца Т в отведениях $V_1 - V_3$ [11,50]. При втором типе наблюдается деформация сегмента ST в виде «спины буйвола» или имеющая «ступенеобразный» вид. Но во всех случаях подъем сегмента ST должен сочетаться с блокадой правой ножки пучка Гиса [44].

Сложность диагностики состоит в том, что ЭКГ у больных большую часть времени наблюдения не фиксирует какие-либо отклонения от нормы. Од-

Таблица 3

Клиническая симптоматика кардиомиопатий в зависимости от локализации генетических мутаций синтеза белков кардиомиоцитов [55]

Белок сердца	Локализация мутации	Клинические проявления
Бета-миозин	14 хромосома	Высокий риск ВС
Миозин-связывающий белок С	11 хромосома	Низкая частота ВС
Тропонин Т	1 хромосома	Незначительно выраженная ГЛЖ в сочетании с высоким риском ВС в молодом возрасте
Тропонин I	19 хромосома	Диастолическая дисфункция миокарда
А-Тропомиозин	15 хромосома	Мягкая и умеренная степень гипертрофии миокарда
Легкие цепи миозина	12 хромосома	Массивная гипертрофия папиллярных мышц, обструкция выходного тракта ЛЖ
Актин	15 хромосома	Апикальная ГЛЖ
Тактин	2 хромосома	Спорадические формы кардиомиопатий

нако, применение антиаритмических препаратов обнажает мутации гена натриевых каналов у пациентов, приводя к возникновению типичной ЭКГ картины. Таким образом, назначение аймалина, флекаинида и новокаиамида, служит наиболее специфичным и чувствительным тестом идентификации носителей мутантного гена SCN5A.

Единственным эффективным методом лечения пациентов с синдромом Бругада в настоящее время рассматривают имплантацию кардиовертера-дефибриллятора [15]. Антиаритмические препараты, в т.ч. β -адреноблокаторы не предотвращают риск возникновения ВС, а в ряде случаев являются даже опасными для жизни больного [59].

Таким образом, знание причин возникновения, механизмов развития и патогномичных признаков синдрома Бругада, позволяют врачу правильно диагностировать данную патологию, оценить риск развития ВС и своевременно определить показания для имплантации кардиовертер-дефибриллятора.

К числу наиболее часто встречающихся наследственных заболеваний относят синдром преждевременного возбуждения желудочков, который включает синдром ВПУ и синдром короткого PR или синдром Клерка-Леви-Кристеско. Распространенность синдрома ВПУ, впервые описанного в 1930г, достигает 0,3% в общей популяции. ВС наступает в 4% случаев

и обусловлена развитием фатальных аритмий [5].

Медико-генетические исследования семей больных с синдромом преждевременного возбуждения желудочков показали, что наследование происходит по аутосомно-доминантному типу. Доказано, что анатомическим субстратом синдрома являются дополнительные проводящие пути. Известны семьи, в которых аутосомно-доминантно наследуются дополнительные проводящие пути, определяющие появление различных вариантов заболевания у родственников пробанда [4].

Дополнительные проводящие пути могут располагаться в ПЖ и левом желудочке (ЛЖ). У 5-16% больных с синдромом преждевременного возбуждения желудочков выявляются множественные проводящие пути. В 11,7% наблюдений возможно двустороннее проведение, что определяет появление различных видов орто- и антидромной пароксизмальной наджелудочковой тахикардии. Помимо этого, у 30-35% больных существует скрытый синдром ВПУ [5].

Клиническими проявлениями синдрома чаще всего являются экстрасистолия, синусовая тахикардия, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. Однако ВСС у больных с синдромом ВПУ возникает вследствие ЖТ и фибрилляции желудочков.

К ЭКГ признакам синдрома ВПУ относят: короткий интервал PQ < 0,12 с, волна Д, расширение

Таблица 4

Критерии диагностики АДПЖ [30]:

Критерии	«Большие признаки»	«Малые признаки»
Глобальная и/или региональная дисфункция и структурные изменения	Значительная дилатация и снижение фракции выброса ПЖ при отсутствии или только незначительных изменениях ЛЖ; Локальные аневризмы ПЖ: а- или дискинетичные зоны с диастолическим выбуханием; Значительная сегментарная дилатация ПЖ	Умеренная общая дилатация ПЖ и/или снижение фракции выброса при нормальном ЛЖ; Умеренная сегментарная дилатация ПЖ; Региональная гипокинезия ПЖ
Характеристика ткани стенок	Замещение миокарда соединительно-жировой тканью	—
Аномалии реполяризации/деполяризации	Волны эpsilon или локальное увеличение длительности комплекса QRS в правых грудных отведениях (V_1 - V_3).	Инверсия Т-волны в правых V_2 и V_3 грудных отведениях, у пациентов старше 12 лет при отсутствии блокады правой ножки пучка Гиса. Поздние потенциалы желудочков (SAECG).
Аритмии	—	ЖТ с постоянной или транзиторной блокадой левой ножки пучка Гиса по данным ЭКГ, суточного мониторингирования и пробы с нагрузкой; Частая ЖЭ > 1000/сут.
Семейный анамнез	Наследственный характер патологии, подтвержденный данными аутопсии или при операции	ВС родственников моложе 35 лет с предполагаемой АДПЖ. Данные семейного анамнеза (клинический диагноз, основанный на настоящих критериях).

комплекса QRS >0,1 с. В тех случаях, когда имеют место только ЭКГ признаки, но нет аритмий, принято говорить о феномене, а при наличии аритмий – о синдроме ВПУ [4].

Нередко синдром сочетается с такими заболеваниями сердца, как гипертрофическая кардиомиопатия, дилатационная кардиомиопатия, пролапс митрального клапана [12], которые также обусловлены наследственной предрасположенностью и наличием генетических мутаций [2].

Группа кардиомиопатий длительное время считалась заболеваниями с неизвестной этиологией. Однако в 1990г Geisterfer-Lowrance A, et al. [35] описали мутацию гена тяжелых цепей β -миозина в качестве причины развития семейной формы гипертрофической кардиомиопатии [45]. В настоящее время идентифицировано 12 генов, мутации которых могут привести к развитию гипертрофической кардиомиопатии [55,61]. Большинство описанных генов кодируют сократительные белки кардиомиоцитов или белки, входящие в структуру толстых и тонких филаментов [2,52]. Мутации большинства генов, кодирующих белки сердца, представлены в таблице 3.

В результате мутации генов возникают участки дезорганизации кардиомиоцитов, которые являются патологическим субстратом развития жизнеугрожающих аритмий [31,48]. Клинические проявления гипертрофической кардиомиопатии связаны с обструкцией выносящего тракта ЛЖ, его диастолической дисфункцией, ишемией миокарда и нарушениями сердечного ритма [45]. При гипертрофической кардиомиопатии возможна ВСС, которая возникает в результате фибрилляции желудочков [60].

К одним из редко диагностируемых заболеваний, имеющих наследственную предрасположенность, относят АДПЖ – патологию неясной этиологии, обычно представляющую собой изолированное поражение ПЖ; часто семейная, характеризующаяся жировой или фиброзно-жировой инфильтрацией миокарда желудочков, сопровождающаяся желудочковыми нарушениями ритма различной степени тяжести, включая фибрилляцию желудочков [41,58]. Распространенность АДПЖ мало изучена в связи с тем, что начало заболевания нередко протекает бессимптомно. В 80% случаев она выявляется в возрасте до 40 лет, чаще у мужчин [3]. Причина заболевания остается до настоящего времени неясной. Имеют-

ся данные о наследственном характере АДПЖ. В 1982г Marcus FI, et al. [43] обратили внимание на возможный семейный характер АДПЖ. Nava A, et al. 1988 [46] высказали гипотезу об аутосомно-доминантном типе наследования с различной степенью проявления и пенетрации. В последующем были обнаружены генетические нарушения у членов пяти семей с АДПЖ в хромосоме 14q23-24 [53]. Li D, et al. 2000 [40] считают причиной патологии нарушение в хромосоме 10p12-p14. Тем не менее, большинство пациентов не имеют семейного анамнеза или фактов ВС среди ближайших родственников. Клинически АДПЖ обычно дебютирует желудочковыми нарушениями ритма сердца: ЖЭ различных градаций, короткими «пробежками» ЖТ, а в ряде случаев и пароксизмами ЖТ. Поскольку аритмогенный очаг находится в ПЖ, эктопические желудочковые комплексы имеют вид блокады левой ножки пучка Гиса [32]. В последующем у больных может развиваться бивентрикулярная недостаточность кровообращения, что вызывает серьезные трудности при дифференциальной диагностике АДПЖ с дилатационной кардиомиопатией [1]. Часто первым и последним проявлением заболевания может стать ВС [49,58].

McKenna WJ, et al. 1991 [30] предложили следующие диагностические критерии АДПЖ, среди которых выделяют большие и малые (таблица 4).

О наличии АДПЖ свидетельствуют выявление 2 больших критериев, 1 большого и 2 малых критериев, или 4 малых критериев.

Достоверные диагностические критерии АДПЖ могут быть получены при эндокардиальной биопсии, по результатам которой доля жировой ткани >3%, фиброзной <40%. Однако это исследование выполняется в единичных клиниках мира. Значительно чаще используется магнито-резонансная томография (МРТ), по результатам которой выявляется повышенное содержание жировой ткани в миокарде; методика может заменить ангиографию и, возможно, биопсию при диагностике этой патологии [8,24].

Таким образом, несмотря на редкую распространенность большинства наследственных синдромов в аритмологии, знание генетической предрасположенности в развитии аритмий при каждой конкретной патологии, позволяет своевременно диагностировать заболевание и выбрать правильную тактику ведения больного.

Литература

1. Джанашия П.Х., Круглов В.А., Назаренко В.А., Николенко С.А. "Кардиомиопатии и миокардиты". Москва 2000; 66-9.
2. Гудкова А.Я., Костарева А.А., Семернин Е.Н., Шляхто Е.В. Молекулярно-генетические аспекты и особенности клинического течения некоторых форм гипертрофической кардиомиопатии. Вест аритмол 2003; 32: 8-12.
3. Седов В.М., Яшин С.М., Шубик Ю.В. Аритмогенная дисплазия/кардиопатия правого желудочка. Вест аритмол 2000; 20: 23-30.
4. Фомина И.Г. Нарушения сердечного ритма. Москва 2003 160-2.
5. Фомина И.Г., Логанова Л.В., Кулешов Н.П. Наследование синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта и эволюция его клинических проявлений в семьях больных при проспективном наблюдении. Клини мед 2001; 3: 26-30.

6. Школьников М.А., Чупрова С.Н. Клинический и генетический полиморфизм наследственного синдрома удлиненного интервала QT, факторы риска синкопе и внезапной смерти. Вест аритмол 2002; 26: 5-9.
7. Шубик Ю.В., Яшин С.М. Синдром Бругада: клинико-электрофизиологические проявления. Вест аритмол 1999; 14: 17-20.
8. Auffermann W, Wichter T, Breithardt G, et al. Arrhythmogenic right ventricular disease: MR imaging versus angiography. Am J Radiol 1993; 161: 549-55.
9. Antzelevitch C. The Brugada syndrome. J Cardiovasc Electrophysiol 1998; 9: 513-6.
10. Antzelevitch C. Basic mechanisms of reentrant arrhythmias. Curr Opin Cardiol 2001; 16(1): 1-7.
11. Atarashi H, Ogawa S, Harumi K, et al. Characteristics of patients with right bundle branch block and ST-segment elevation in right precordial leads. Idiopathic Ventricular Fibrillation Investigators. Am J Cardiol 1996; 78: 581-4.
12. Bang M, Centner T, Fornoff F. The complete gene sequence of titin, expression of an unusual -700kDa titin isoform and its interaction with obscurin identify a novel Z-line to I line linking system. Circul Res 2001; 89: 1065-71.
13. Baroudi G, Chahine M. Biophysical phenotypes of SCN5A mutations causing long QT and Brugada syndromes. FEBS Lett 2000; 487(2): 224-8.
14. Betsuyaku T, Sakurai M, Yoshida I, et al. A case of familial ventricular tachycardia. Jpn Circ J 1995; 59: 171-5.
15. Brugada J, Brugada P. Further characterization of the syndrome of right bundle branch block, ST segment elevation, and sudden cardiac death. J Cardiovasc Electrophysiol 1997; 8: 325-31.
16. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Right bundle branch block and ST segment elevation in leads V1-V3: A marker of sudden death in patients with no demonstrable structural heart disease. Circulation 1998; 97: 457-60.
17. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. JACC 1992; 20(6): 1391-6.
18. Brugada P, Terradellas I. Brugada syndrome: From cell to bedside. J Electrocardiol 2001; 34(4): 319-24.
19. Brugada P, Brugada R, Brugada J. Sudden death in high-risk family members: Brugada syndrome. Am J Cardiol 2000; 86: 40-3.
20. Brugada R. Genetic bases of arrhythmias. Rev Esp Cardiol 1998; 51(4): 274-85.
21. Brugada R, Brugada J, Antzelevitch A. Sodium channel blockers identify risk for sudden death in patients with ST segment elevation and right bundle branch block but structurally normal hearts. Circulation 2000; 101: 510-5.
22. Brugada R. Genetic studies: what can we expect in the future? Atrial fibrillation: a practical approach. Ed J Brugada. Prous Science, Barcelona, Spain 2000; 65-9.
23. Butler JM. Brugada syndrome - the missed epidemic. J Accid Emerg Med 2000; 17(6): 426-8.
24. Blake LM, Scheinman MM, Higgins CB. MR features of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. Am J Radiol 1994; 162: 809-12.
25. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, present ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. JACC 1992; 20: 1391-6.
26. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, et al. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. Nature 1998; 392: 293-6.
27. Cobb LA. The mechanisms, predictors, and prevention of sudden cardiac death. Hurst's the Heart. 8th ed. McGraw-Hill 1994; 947-57.
28. El-Sherif N, Gioia Turitto The Long QT Syndrome and Torsade De Pointes. PACE 1999; 22(1): 91-109.
29. Eckardt L, Kirchhof P, Loh P, et al. Brugada syndrome and supraventricular tachyarrhythmias: a novel association? J Cardiovasc Electrophysiol 2001; 12(6): 680-5.
30. McKenna WJ, Thiene G, Nava A, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Br Heart J 1994; 71: 215-8.
31. Fatkin D, Graham R. Molecular Mechanisms of Inherited Cardiomyopathies. Physiol Rev 2002; 82: 945-80.
32. Fontaine G, Guiraudon G, Frank R, et al. Stimulation studies and epicardial mapping in VT: Study of mechanisms and selection for surgery. In HE Kulbertus (ed.): Reentrant Arrhythmias. Lancaster, PA, MTP Publishers 1977: 334-50.
33. Goethals P, Debruyne P, Saffarian M. Drug-induced Brugada syndrome. Acta Cardiol 1998; 53(3): 157-60.
34. Gussak I, Antzelevitch C, Bjerregaard P, et al. The Brugada syndrome: clinical, electrophysiologic and genetic aspects. JACC 1999; 33(1): 5-15.
35. Geisterfer-Lowrance A, Kass S, Tanigawa G. A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a β cardiac myosin heavy chain missense mutation. Cell 1990; 62: 99-106.
36. Itoh H, Shimizu M, Ino H, et al.; Hokuriku Brugada Study Group Arrhythmias in patients with Brugada-type electrocardiographic findings. Jpn Circ J 2001; 65(6): 483-6.
37. Janse MJ, Wilde AA. Molecular mechanisms of arrhythmias. Rev Port Cardiol 1998; 17(2): 41-6.
38. Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of QT interval and sudden death. Am Heart J 1957; 54(1): 59-68.
39. Lafaye AL, Desachy A, Roustan J, et al. A rare cause of sudden death in young adults with "normal" heart: the Brugada syndrome. Press Med 1999; 28(10): 527-30.
40. Li D, Ahmad F, Gardner MJ, et al. The locus of a novel gene responsible for arrhythmogenic right-ventricular dysplasia characterized by early onset and high penetrance maps to chromosome 10p12-p14. Am J Hum Genet 2000; 66(1): 148-56.
41. Marcus FI, Fontaine G. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: a review. PACE 1995; 8(6): 1298-314.
42. Martini B, Nava A, Canciani B, Thiene G. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death. JACC 1993; 22: 633.
43. Marcus FI, Fontaine G, Guiradon G, et al. Right ventricular dysplasia: A report of 24 cases. Circulation 1982; 65: 384-99.
44. Melvin M. Sceinman. Brugada syndrome. BUMC

- Proceedings 2001; 14: 127-9.
45. Marian A, Roberts R. The molecular genetic basis for hypertrophic cardiomyopathy. *J Molec and Cell Cardiol* 2001; 33: 655-70.
46. Nava A, Thiene G, Canciani B, et al. Familial occurrence of right ventricular dysplasia: A study involving nine families. *JACC* 1988; 12: 1222-8.
47. Nademanee K, Veerakul G, Nimmannit S, et al. Arrhythmogenic marker for the sudden unexplained death syndrome in Thai men. *Circulation* 1997; 96: 2595-600.
48. Niimura H, Bachinski L, Sangwatanator S. Mutations in the gene for cardiac myosin-binding protein C and late-onset hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1998; 338: 1248-57.
49. Olsson SB, Edvardsson N, Emanuelsson H, et al. A case of arrhythmogenic right ventricular dysplasia with ventricular fibrillation. *Clin Cardiol* 1982; 5: 591-6.
50. Oliva A, Figueiredo M. Electrocardiographic diagnosis of Brugada syndrome: Medico-legal implications. *J Electrocardiol* 2001; 34(4): 321.
51. Priori S, Napolitano C, Giordano U., et al. Brugada syndrome and sudden cardiac death in children. *Lancet* 2000; 355: 808-9.
52. Potter K, Hassanzadeh S, Master S. Mutations in either the essential or regulatory light chains of myosin are associated with a rare myopathy in human heart and skeletal muscle. *Nature Genetics* 1996; 13: 63-9.
53. Rampazzo A, Nava A, Danieli GA, et al. The gene for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy maps to chromosome 14q23-q24. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 959-62.
54. Roden DM, Spooner PM. Inherited long QT syndromes: paradigm for understanding arrhythmogenesis. *J Cardiovasc Electrophys* 1999; 10: 1664-83.
55. Richard P, Charron P, Carrier L. Hypertrophic cardiomyopathy. Distribution of disease genes, spectrum of mutations and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation* 2003; 107: 2227-32.
56. Romano C, Gemme G, Pongiglione R. Aritmie cardiache rare dell'eta pediatrica La. *Clin Paediatr* 1963; 45: 656-9.
57. Schwartz PJ. Idiopathic long QT syndrome: progress and questions. *Am Heart J* 1985; 109(2): 399-411.
58. Thiene G, Nava A, Corrado D, et al. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med* 1988; 318: 129-33.
59. Viswanathan PC, Bezzina CR, George AL Jr, et al. Gating-dependent mechanisms for flecainide action in SCN5A-linked arrhythmia syndromes. *Circulation* 2001; 104(10): 1200-5.
60. Van Driest S, Will M, Atkins D. A novel TPM1 mutation in a hypertrophic cardiomyopathy family with sudden cardiac death in childhood. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1123-7.
61. Varnava A, Elliot P, Baboonian C. Histopathological features of Sudden Death in Cardiac troponin T disease. *Circulation* 2001; 104: 1380-4.
62. Wang Q, Chen Q, Towbin JA. Genetics, molecular mechanisms and management of Long QT syndrome. *Ann Med* 1998; 30: 58-65.
63. Ward OV. A new familial cardiac syndrome in children. *J Irish Med Ass* 1964; 47(2): 102-4.

Поступила 29/06-2004