

© А. Г. АНДЕРСОН, 2005

УДК 616.12:616-008+575.22

ПЕРВИЧНЫЕ (ГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННЫЕ) ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРОВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ СЕРДЦА И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ С НАРУШЕНИЯМИ ФУНКЦИИ НАТРИЕВОГО КАНАЛА

А. Г. Андерсон

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (дир. – академик РАМН Л. А. Бокерия) РАМН, Москва

В последнее время большое внимание уделяется наследственным заболеваниям, не сопровождающимся выраженными структурными изменениями миокарда и проявляющимся преимущественно или исключительно электрофизиологическими нарушениями в кардиомиоците. Для этой группы состояний характерным является высокий риск внезапной смерти вследствие развития жизнеугрожающих нарушений ритма и/или проводимости. В основе этих заболеваний лежат мутации генов, кодирующих белки ионных каналов, экспрессирующихся в миокарде, а также их модуляторов. Это стало основанием для объединения этих заболеваний в группу каналопатий.

К первичным каналопатиям относят синдромы удлиненного интервала QT (*LQTS*), укороченного интервала QT (*SQTS*), синдромы Бругада и Лева–Ленгегра, семейные формы синдрома Вольфа–Паркинсона–Уайта, идиопатическую и катехоламинергическую желудочковые тахикардии, семейные формы фибрилляции предсердий и синдрома слабости синусового узла, синдром детской внезапной смерти [1].

Нормальная амплитуда и продолжительность сердечного потенциала действия обеспечиваются тонко сбалансированным взаимодействием многих ионных каналов (рис. 1) и регуляторов их активности, каждый из которых кодируется отдельным геном. Поэтому количество белков и кодирующих их генов, способных привести к нарушениям электрогенеза, потенциально оценивается несколькими десятками. В настоящее время известны около 15, по-видимому, ключевых генов, мутации в которых приводят к развитию типичных клинических проявлений этих заболеваний. Разные мутации в пределах одного гена по-разному изменяют электрофизиологические свойства считываемого белка, что приводит к появлению нескольких аллельных форм заболевания. Аллельные серии заболеваний описаны для большинства генов, ответственных за первичные нарушения сердечного ритма.

Центральную роль в проведении сердечного импульса в кардиомиоцитах предсердий и желудочков и в клетках системы Писа играет натриевый канал. Натриевый канал обеспечивает быстрый поток ионов натрия внутрь клетки в фазу 0 трансмембранного потенциала действия, в результате чего происходит деполяризация мембраны кардиомиоцита. Как только величина трансмембранного потенциала действия (ТМПД) достигнет +20 мВ (рис. 2), проницаемость мембраны для натрия уменьшается, а для хлора – увеличивается. Это приводит к возникновению небольшого потока отрицательных ионов хлора внутрь клетки, что частично нейтрализует избыток положительных ионов натрия внутри клетки и

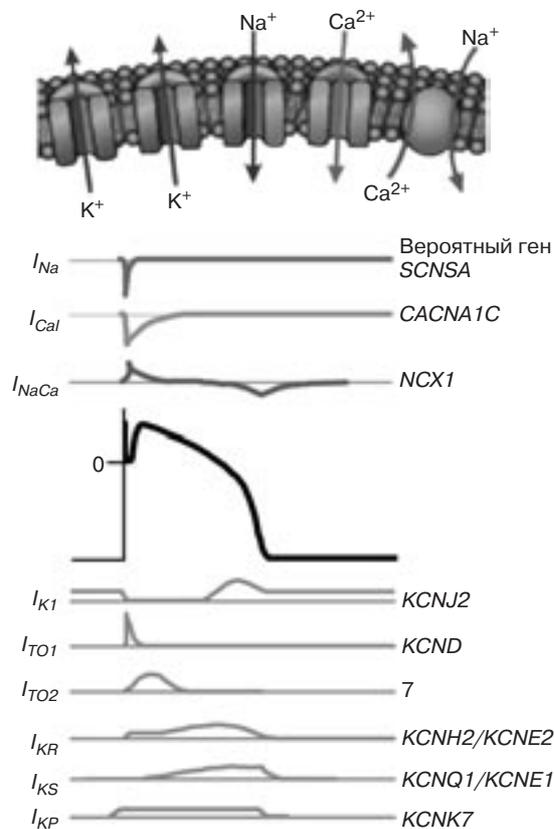


Рис. 1. Ионные потоки во время трансмембранного потенциала действия.

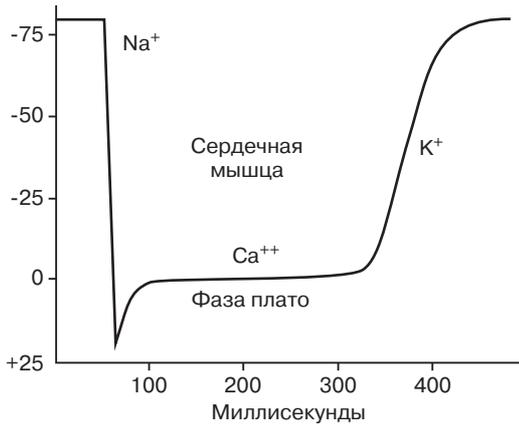


Рис. 2. Трансмембранный потенциал действия.

ведет к некоторому падению ТМПД до 0 или ниже (фаза начальной быстрой реполяризации – фаза 1). Затем величина ТМПД поддерживается за счет медленного входящего потока кальция и натрия внутрь клетки и тока калия из клетки примерно на одном уровне, что приводит к формированию плато. Продолжительность этой фазы составляет примерно 200 мс. В течение этой фазы клетка остается в возбужденном состоянии, начало ее характеризуется деполяризацией, а окончание – реполяризацией мембраны (фаза 2). К началу фазы 3 резко уменьшается проницаемость мембраны для натрия и кальция и значительно возрастает для ионов калия. Начинает преобладать перемещение ионов калия из клетки, что приводит к восстановлению прежней поляризации клеточной мембраны, имевшей место в состоянии покоя. Наружная поверхность кардиомиоцита оказывается вновь заряжена положитель-

но, а внутренняя – отрицательно (фаза конечной быстрой реполяризации – фаза 3). Во время 4-й фазы потенциала действия, называемой фазой диастолы, происходит восстановление исходной концентрации ионов внутри и вне клетки благодаря действию натрий-калиевого насоса. Клетки проводящей системы сердца и клетки синусного узла обладают способностью к спонтанному медленному увеличению потенциала покоя – уменьшению отрицательного заряда внутренней поверхности мембраны во время фазы 4. Этот процесс получил название спонтанной диастолической деполяризации и лежит в основе автоматической активности клеток синусного узла и проводящей системы сердца. Поток натрия внутрь клетки в фазу 0 и в фазу плато обеспечивается натриевым каналом [3].

Натриевый канал – это сложный мембранный белок, обеспечивающий открытие и закрытие быстрого потока натрия в зависимости от изменения ТМПД.

Взаимоотношение структуры и функции натриевого канала становится понятным при воспроизведении белка этого канала (рис. 3). Тетродотоксин-нечувствительный натриевый канал сердца (hN 1) кодируется геном *SCN5A*, расположенным на коротком плече 3-й хромосомы (3p21-24). hN 1 состоит из главной α -субъединицы, включающей 4 одинаковых домена (I, II, III и IV), соединенных между собой цепочками аминокислот, расположенных в цитоплазме, и β -субъединиц, регулирующих активность канала. Белок α -субъединицы имеет кольцевидную структуру. С помощью современных методов удалось определить изменение структуры канала в ответ на изменение ТМПД. Четвертые субъеди-

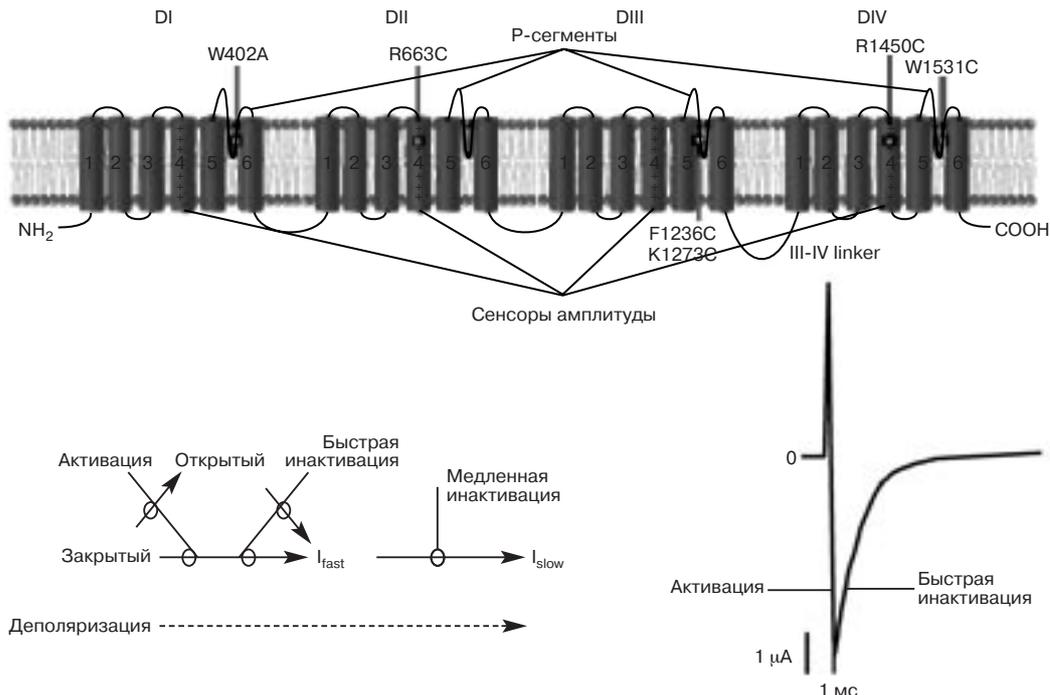


Рис. 3. Структура натриевого канала и изменение его активности во время трансмембранного потенциала действия.

ницы каждого домена (S4) содержат положительно заряженные аминокислоты лизин и аргинин, которые воспринимают изменение трансмембранного заряда. В ответ на деполяризацию положительно заряженные S4 выдвигаются наружу, что открывает поры канала для ионов натрия [23]. Аминокислотные цепочки, связывающие III и IV домены, поддерживают S4 в приподнятом состоянии. Однако эти же цепочки закрывают собой внутреннее отверстие поры, перекрывая натриевый поток и вызывая процесс быстрой инактивации канала. Таким образом, процесс открытия канала может быть замедлен или остановлен быстрой инактивацией, которая также вызвана движением наружу S4 всех доменов, но особенно III и IV. Быстрая инактивация канала незначительно отсрочена во времени относительно активации, что дает возможность натриевым ионам быстро войти в клетку. Однако некоторая часть каналов инактивируется, не успевая открыться. Натриевые каналы, инактивирующиеся без открытия, существуют только в клетках сердца [21, 30]. Быстро инактивированные каналы быстро восстанавливаются – в течение 10 мс. Во время фазы плато потенциала действия натриевые каналы прогрессивно вступают в состояние медленной инактивации. Это более стабильное состояние, при котором канал закрыт для ионов. Фаза медленной реполяризации канала имеет различную продолжительность – от 100 мс до нескольких секунд [15, 17]. В то время как быстрая инактивация обеспечивается в основном цитоплазматическими структурами, главную роль в медленной инактивации играют Р-сегменты – аминокислотные цепочки, связывающие S5 и S6 каждого домена [7, 10, 27, 29]. Р-сегменты лежат внутри клеточной мембраны и выстилают пору канала. Содержащиеся в структуре Р-сегмента цистеины со-

единяются, формируя дисульфидные мостики, и закрывают наружное отверстие канала [11]. Скорость формирования дисульфидных мостиков зависит от степени поляризации мембраны и наиболее высока в фазу плато потенциала действия, вероятнее всего потому, что в этой фазе цистеины 2-х разных Р-сегментов максимально приближены друг к другу [10].

Врожденный синдром удлиненного QT-интервала представляет собой сочетание увеличения длительности QT-интервала на обычной ЭКГ с пароксизмами желудочковой тахикардии типа «пируэт», клинически проявляющимися синкопальными состояниями и нередко заканчивающимися внезапной смертью у детей и подростков, как с нейросенсорной патологией слуха, так и без нее [4].

Ключевой признак синдрома удлиненного интервала QT – увеличение продолжительности скорректированного интервала QT более 440 мс на ЭКГ покоя – может явиться результатом около 180 мутаций, которые локализуются в шести генах, расположенных преимущественно на 3, 7 и 11 хромосомах. Мутации нарушают структуру натриевого (*LQT3*), калиевого канала (*LQT1*, *LQT2*, *LQT7*) или его регуляторов (*LQT5*, *LQT6*) [6, 25].

При мутациях в гене *SCN5A* (*LQT3*) наблюдается наибольший процент летальных исходов во время острых кардиогенных эпизодов. В отличие от других форм заболевания, при *LQT3* риск внезапной смерти возрастает в покое или во время сна.

Мутации гена натриевого канала, связанные с аутосомно-доминантной формой синдрома удлиненного интервала QT (*LQT3*), приводят к удлинению QT-интервала и приступам полиморфной желудочковой тахикардии. Эти мутации (рис. 4) нарушают быструю инактивацию и приводят к повторяющемуся открытию натриевого канала во время деполяри-

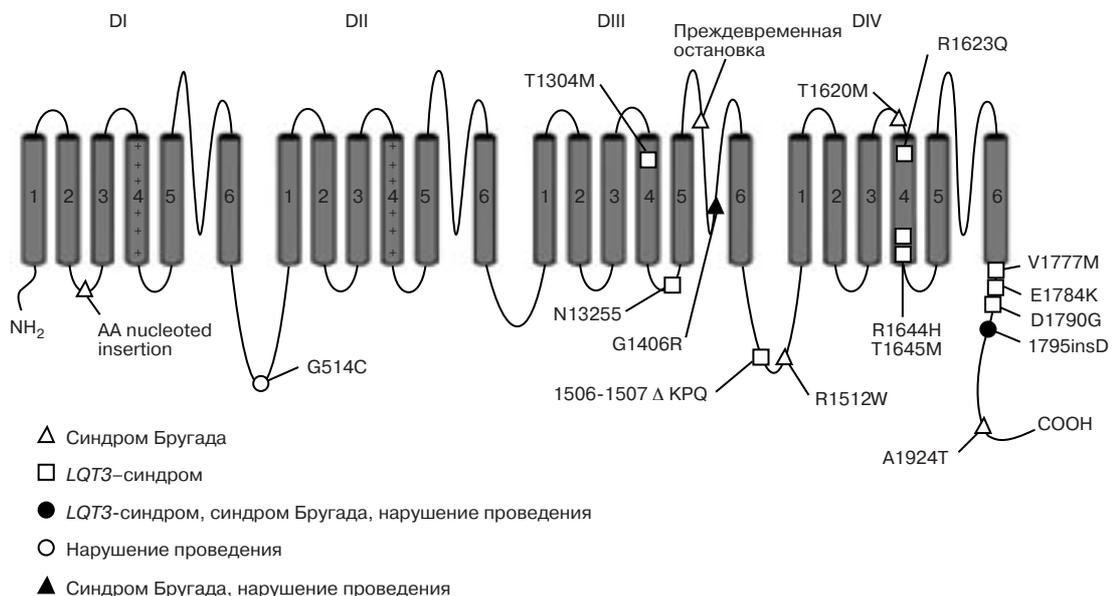


Рис. 4. Локализация мутаций в структуре натриевого канала при наследственных заболеваниях.

зации, поддерживая небольшой постоянный поток натрия в клетку во время плато потенциала действия. Этот повышенный поток ионов является проявлением избыточной функции натриевого канала, задерживает реполяризацию клетки и является predisposing фактором для развития полиморфной желудочковой тахикардии. Удивительно, что объем этого дополнительного потока ионов натрия минимален – 0,5–2% от пикового потока натрия в фазу «0» потенциала действия. Однако связь между этим дополнительным потоком натрия, удлинением потенциала действия и электрической нестабильностью сердца продемонстрирована экспериментальными исследованиями. Учитывая высокую роль связывающей III и IV домены цепочки в быстрой инактивации канала, первыми опубликованными данными о мутации при *LQT3* было сообщение о потере трех аминокислот в этом регионе (1505–1507 ΔKPKQ). Три другие мутации, вызывающие замены аминокислот, расположенных рядом с внутренней, цитоплазматической поверхностью канала – N 1325S, R 1644 H, T 1645 M, также могут нарушать функцию цепочки, связывающей III и IV домены во время быстрой инактивации канала [12, 18, 31].

В быстрой инактивации натриевого канала участвуют различные структуры канала, поэтому мутации других регионов также приводят к *LQT3*, например, замены аминокислот в S4 доменов III и IV – T 1304 M, R 1623 Q. При *LQT3* встречаются также мутации в хвостовой части (COOH) белка натриевого канала (V 1777M, E 1784K, D 1790G), однако механизм влияния этого участка на процесс быстрой инактивации остается неясным [32].

Другим наследственным заболеванием, приводящим к желудочковым нарушениям ритма и связанным с мутацией гена *SCN5A*, является синдром Бругада. Братья P. и J. Brugada впервые описали новый клинико-электрокардиографический синдром в 1992 г. [14]. Синдром характеризуется блокадой правой ножки пучка Гиса, стойкой элевацией сегмента ST в правых грудных отведениях и внезапной сердечной смертью в результате приступов идиопатической желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков. Синдром Бругада наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Ионным механизмом синдрома Бругада при мутации *SCN5A* является уменьшение количества или ускоренная инактивация натриевых каналов в клетках эпикарда правого желудочка [19, 33], что приводит к уменьшению плотности потока натрия и преждевременной реполяризации эпикарда. Кроме того, при этом синдроме было обнаружено перемещение натриевых каналов с поверхности клеток в эндоплазматический ретикулум, что также нарушает их функцию [9]. Потеря вершины ПД на некоторых участках эпикарда при его нормальной величине

не в эндокарде создает дисперсию реполяризации стенки желудочка, приводящую к трансмуральному градиенту напряжения, который проявляется на ЭКГ подъемом сегмента ST. Вероятно, вследствие указанных выше процессов образуется «уязвимое окно», во время которого может возникнуть механизм ригентри, запускающий ЖТ и ФЖ [2]. Таким образом, мутация в гене приводит к потере функции каналов, что создает гетерогенность рефрактерных периодов – идеальный субстрат для механизма ригентри и желудочковых аритмий. Возникновению ЖТ и ФЖ у таких больных, как правило, предшествует преждевременное сокращение желудочков с интервалом сцепления 388 ± 28 мс [20]. Однако далеко не всегда синдром Бругада сопровождается выявлением при генетическом анализе мутации в *SCN5A*. По данным некоторых исследователей [8], этот ген обуславливает около 20% случаев заболевания. В связи с этим предполагается, что синдром Бругада может быть вызван и другими мутациями, которые еще не идентифицированы.

Несмотря на повреждение одного гена – *SCN5A*, в отличие от синдрома *LQT3* мутации при синдроме Бругада приводят к снижению функции натриевого канала. Сочетание синдрома удлиненного интервала QT и синдрома Бругада кажется парадоксальным, так как генетические мутации, вызывающие эти заболевания, разнонаправленно действуют на функцию натриевых каналов, однако совсем недавно описаны семьи [16] и обнаружена мутация *1795insD*, которая может вызывать одновременно оба синдрома. Как и много других *LQT3*-мутаций, *1795insD* нарушает быструю инактивацию, вызывая продолжающийся поток натрия во время фазы плато потенциала действия, замедляющий реполяризацию при медленном сердечном ритме. В то же время эта мутация усиливает компонент медленной инактивации, происходящий во время плато потенциала действия при быстром сердечном ритме. Этот эффект замедляет восстановление натриевого канала между стимулами, вызывая снижение его функции и проявляясь относительным удлинением диастолического интервала во время тахикардии [28]. В исследовании [24] на фоне введения больным с *LQT3* флекаинида произошло укорочение интервала QT, при этом у 6 пациентов на ЭКГ неожиданно появились признаки синдрома Бругада.

Изучение мутации *T1620M* при синдроме Бругада показало усиление начального компонента медленной инактивации, что также приводит к снижению функции натриевого канала.

Не все мутации гена *SCN5A*, приводящие к снижению функции натриевого канала, проявляются синдромом Бругада. Была описана голландская семья с синдромом Ленегра, несущая мутацию *G 514C*

в цепочке, соединяющей I и II домены, с нарушением проводимости по предсердиям, желудочкам и проводящей системе, потребовавшим имплантации электрокардиостимулятора [26]. У всех членов семьи было нормальное по структуре сердце и не отмечалось эпизодов желудочковых тахиаритмий. При исследовании функции натриевых каналов при данной мутации обнаружили, что для открытия натриевого канала в этом случае требуется большая степень деполяризации мембраны, что сопровождается снижением функции натриевых каналов. Однако параллельное нарушение инактивации канала на фоне сдвига деполяризации частично компенсирует дефект и приводит к небольшому уменьшению натриевого потока через канал. В результате этой мутации не происходит значимых изменений процессов реполяризации и появления очагов ориентри, а наблюдается замедление проводимости.

Болезнь Ленегра — это первичное неишемическое дегенеративное (кальцифицирующее) двухстороннее поражение ветвей пучка Гиса. Она проявляется в основном сочетанием полной блокады правой ножки пучка Гиса и блокады передневерхнего разветвления левой ножки пучка Гиса, поражает преимущественно мужчин молодого и среднего возраста.

При болезни Лева имеет место такое же поражение, но с захватом фиброзного остова сердца. Встречается она чаще у пожилых женщин. Это прогрессирующий склероз и обызвествление левой половины фиброзного остова сердца, захватывающие кольца аортального и митрального клапанов с распространением на основания их створок и полулуний, центральное фиброзное тело, мембранозный отдел межжелудочковой перегородки и верхнюю часть ее мышечного отдела.

При обоих этих заболеваниях наблюдается прогрессирование процесса и возникновение со временем дистальной (трехпучковой) атриовентрикулярной блокады, при которой обычно требуется имплантация электрокардиостимулятора [5].

Представления об этиологии синдрома слабости синусного узла (СССУ) за последние годы также претерпели значительную эволюцию. М. Ferrer, явившаяся одним из первых исследователей СССУ, в 1973 г. наиболее частой причиной этой патологии назвала ИБС, затем — изолированный склеродегенеративный фиброз синусного узла (СУ) и синоатриальной зоны. Пересмотру представлений о структуре этиологических факторов, вызывающих СССУ, способствовали накопленные к началу 80-х годов патоморфологические данные. Наибольшее значение имела работа С. Thegu и соавт., которые в 1977 г. опубликовали результаты патоморфологического исследования 111 пациентов, при жизни страдавших СССУ. Лишь у 2 из них был найден инфаркт миокарда (ИМ), у 5 — перикардит и карциноматоз. В ос-

тальных случаях обнаружен локальный фиброз СУ неясной этиологии, при котором количество клеток в СУ было значительно уменьшено. Одновременно наблюдался тяжелый фиброз вокруг СУ и в предсердиях. Но при этом следует оговориться, что фиброз и дегенерация СУ — это субстрат заболевания, а не его причина. В то же время сама первичность процесса, отсутствие очевидной связи его с ишемией, воспалением, токсическими влияниями давали основание думать о генетической детерминированности заболевания. Такое представление иллюстрировалось в литературе описанием единичных семей, в которых прослеживалось несколько случаев СССУ.

Одно из самых масштабных исследований было предпринято D. Benson и соавт., исследовавшими 10 пациентов первых 10 лет жизни с СССУ и членов их семей [13]. Синдром наследовался по аутосомно-рецессивному типу с полной пенетрацией признака. Гетерозиготные носители мутаций были асимптоматичны, но некоторые из них имели субклинические проявления скрытого нарушения проводимости, например атриовентрикулярную блокаду I степени. У пациентов с СССУ также было обнаружено нарушение деполяризации желудочков — удлиненный QRS и задержка проведения от пучка Гиса к желудочкам. У пробандов были обнаружены 6 различных мутаций, приводящих к уменьшению функции натриевого канала. Авторы предполагают, что в основе формирования синдрома лежат нарушения проводимости от синусного узла к подлежащим тканям, так как потенциал действия и автоматическая активность синусного узла формируются преимущественно кальциевыми и тетродотоксин-зависимыми натриевыми каналами. Рецессивное наследование может быть объяснено различной экспрессией регуляторных β -субъединиц натриевого канала в предсердиях и желудочках, что может компенсировать дефект α -субъединицы канала.

Мутации гена, кодирующего натриевый канал, наблюдаются при первичных (наследственных) аритмиях и реализуются по одному из двух механизмов, приводящих к снижению или повышению функции канала. В то же время один и тот же механизм может проявляться различным электрофизиологическим фенотипом. На функцию канала влияют также регуляторные белки. Вышесказанное позволяет предположить мультифакторный тип наследования многих идиопатических нарушений ритма, что требует дальнейшего изучения проблемы для точного определения прогноза и адекватной терапии такого рода заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Заклязьминская Е. В., Козлова С. И., Поляков А. В. Генетическое разнообразие сердечно-сосудистых заболеваний и возможности молекулярной диагностики // Вестн. аритмол. — 2005. — № 37. — С. 69–76.

2. Иванов Г. Г., Сметнев А. С., Сыркин А. Л. и др. Основные механизмы, принципы прогноза и профилактики внезапной сердечной смерти // Кардиология. — 1998. — № 12. — С. 64–73.
3. Мурашко В. В., Струтынский А. В. Электрокардиография. — М.: Медицина, 1991.
4. Школьникова М. А., Чупрова С. Н. Клинический и генетический полиморфизм наследственного синдрома удлиненного интервала QT, факторы риска синкопе и внезапной смерти // Вестн. аритмол. — 2002. — № 26. — С. 35.
5. Шульман В., Никулина С., Матюшин Г., Иваницкая Ю. Первичные (генетически детерминированные) заболевания проводящей системы сердца // Врач. — 2001. — № 1. — С. 27–31.
6. Antzelevich C., Francis J. Congenital Short QT syndrome // Ind. Pacing Electroph. J. — 2004. — Vol. 4, № 2. — P. 46–49.
7. Balsler J. R., Nuss H. B., Chiamvimonvat N. et al. External pore residue mediates slow inactivation in m1 rat skeletal muscle sodium channels // J. Physiol. — 1996. — Vol. 494. — P. 431–442.
8. Baroudi G., Acharfi S., Larouche Ch., Chahine M. Expression and intracellular localization of an SCN5A double mutant R1232W/T1620M implicated in Brugada syndrome // Circ. Res. — 2002. — Vol. 90. — P. 11.
9. Baroudi G., Pouliot V., Denjoy I. et al. Novel mechanism for Brugada syndrome: Defective surface localization of an SCN5A mutant (R1432G) // Ibid. — 2001. — Vol. 88. — P. E78–E83.
10. Benitah J. P., Chen Z., Balsler J. et al. Molecular dynamics of the sodium channel pore vary with gating: Interactions between P-segment motions and inactivation // J. Neurosci. — 1999. — Vol. 19. — P. 1577–1585.
11. Benitah J. P., Ranjan R., Yamagishi T. et al. Molecular motions within the pore of voltage-dependent sodium channels // Biophys. J. — 1997. — Vol. 73. — P. 603–613.
12. Bennett P. B., Yazawa K., Naomasa M. et al. Molecular mechanism for an inherited cardiac arrhythmia // Nature. — 1995. — Vol. 376. — P. 683–685.
13. Benson D. W., Wang D. W., Macaira D. et al. Congenital sick sinus syndrome caused by recessive mutations in the cardiac sodium channel gene (SCN5A) // J. Clin. Invest. — 2003. — Vol. 112. — P. 1019–1028.
14. Brugada P., Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: A distinct clinical and electrocardiographic syndrome // J. Amer. Coll. Cardiol. — 1992. — Vol. 20. — P. 1391–1396.
15. Cannon S. C. Slow inactivation of sodium channels: More than just a laboratory curiosity // Biophys. J. — 1996. — Vol. 71. — P. 5–7.
16. Clancy C. E., Rudy Y. Na(+) channel mutation that causes both Brugada and long-QT syndrome phenotypes: A simulation study of mechanism // Circulation. — 2002. — Vol. 105. — P. 1208–1213.
17. Cummins T. R., Sigworth F. J. Impaired slow inactivation in mutant sodium channels // Biophys. J. — 1996. — Vol. 71. — P. 227–236.
18. Dumaine R., Wang Q., Keating M. T. et al. Multiple mechanisms of Na⁺ channel-linked long-QT syndrome // Circ. Res. — 1996. — Vol. 78. — P. 916–924.
19. Gima K., Rudy Y. Ionic current basis of electrocardiographic waveforms: A model study // Ibid. — 2002. — Vol. 90. — P. 889–896.
20. Kakishita M., Kurita T., Matsuo K. et al. Mode of onset of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome detected by implantable cardioverter defibrillator therapy // J. Amer. Coll. Cardiol. — 2000. — Vol. 36. — P. 1646–1653.
21. Kambouris N. G., Nuss H. B., Johns D. C. et al. A revised view of cardiac sodium channel blockade in the long-QT syndrome // J. Clin. Invest. — 2000. — Vol. 105. — P. 1133–1140.
22. Kellenberger S., Scheuer T., Catterall W. A. Movement of the Na⁺ channel inactivation gate during inactivation // J. Biol. Chem. — 1996. — Vol. 271. — P. 30971–30979.
23. Kontis K. J., Rounaghi A., Goldin A. L. Sodium channel activation gating is affected by substitutions of voltage sensor positive charges in all four domains // J. Gen. Physiol. — 1997. — Vol. 110. — P. 391–401.
24. Priori S. C., Napolitano C., Schwartz P. J. et al. The elusive link between LAT3 and Brugada syndrome // Circulation. — 2000. — Vol. 102. — P. 945–947.
25. Splawski I., Shen J., Timothy K. W. et al. Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes. KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1 and KCNE2 // Ibid. — 2000. — Vol. 102, № 10. — P. 1178–1185.
26. Tan H. L., Bink-Boelkens M. T. E., Bezzina C. R. et al. A sodium channel mutation causes isolated cardiac conduction disease // Nature. — 2001. — Vol. 409. — P. 1043–1047.
27. Todt H., Dudley S. C. Jr, Kyle J. W. et al. Ultra-slow inactivation in mu1 Na⁺ channels is produced by a structural rearrangement of the outer vestibule // Biophys. J. — 1999. — Vol. 76. — P. 1335–1345.
28. Veldkamp M. W., Viswanathan P. C., Bezzina C. et al. Two distinct congenital arrhythmias evoked by a multidysfunctional Na⁺ channel // Circ. Res. — 2000. — Vol. 86. — P. E91–E97.
29. Vilin Y. Y., Makita N., George A. L. Jr et al. Structural determinants of slow inactivation in human cardiac and skeletal muscle sodium channels // Biophys. J. — 1999. — Vol. 77. — P. 1384–1393.
30. Viswanathan P. C., Bezzina C. R., George A. L. Jr et al. Gating-dependent mechanisms for flecainide action in SCN5A-linked arrhythmia syndromes // Circulation. — 2001. — Vol. 15. — P. 542–544.
31. Wang Q., Shen J., Splawski I. et al. SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome // Cell. — 1995. — Vol. 80. — P. 805–811.
32. Wei J., Wang D. W., Alings M. et al. Congenital long-QT syndrome caused by a novel mutation in a conserved acidic domain of the cardiac Na⁺ channel // Circulation. — 1999. — Vol. 99. — P. 3165–3171.
33. Yan G.-X., Antzelevich C. Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation // Ibid. — 1999. — Vol. 100. — P. 1660–1666.

© Э. С. ПОЛЯКОВА, 2005

УДК 616.12-008.318:616.8]-07

АРИТМИИ ПРИ НЕЙРОМЫШЕЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ – ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Э. С. Полякова

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (дир. – академик РАМН Л. А. Бокерия)
РАМН, Москва

Нейромышечные заболевания, несмотря на сравнительно невысокую распространенность в популяции, несомненно, представляют

большой интерес для кардиологии. Поражение миокарда является неотъемлемой частью клинической картины этих заболеваний, во многом определяя