

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2010

УДК 616.124.7–007

ПРОГРЕССИРУЮЩЕЕ ЗАМЕДЛЕНИЕ ПРОВОДИМОСТИ (БОЛЕЗНЬ ЛЕВА–ЛЕНЕГРА)

Л. А. Бокерия*, О. Л. Бокерия, З. Ф. Кудзоева

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

Патология проводящей системы сердца является серьезным и жизнеугрожающим состоянием, поэтому привлекает внимание исследователей на протяжении столетия. Прогрессирующее замедление проводимости сердца может привести к развитию полной атриовентрикулярной блокады и явиться причиной синкопальных состояний и внезапной сердечной смерти [20]. Исходно патология проводящей системы сердца связана с поражением миокарда различной этиологии, приводящим к структурным изменениям. Однако накопилось достаточное количество публикаций, в которых рассматриваются различные варианты изолированного поражения проводящей системы сердца без связи с какими-либо сердечно-сосудистыми заболеваниями. Они относятся к группе «первичных электрических заболеваний сердца» [14].

Первичные заболевания проводящей системы сердца объединяет врожденный характер заболевания, отсутствие очевидной связи с поражением миокарда и коронарных сосудов и удлинение комплекса *QRS* на ЭКГ. Среди них наиболее изучена болезнь Лева–Ленегра – двухсторонние прогрессирующие внутрижелудочковые блокады (идиопатический двухсторонний фиброз ножек пучка Гиса) [15, 17]. Единственным методом лечения и профилактики внезапной сердечной смерти при болезни Лева–Ленегра является имплантация электрокардиостимулятора [5]. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Впервые связь между приступами потери сознания и брадикардией установил G. Morgagni в 1761 г. [22]. Подобные случаи отмечали Adams и Stokes. Первое описание приступа Моргани–Адамса–Стокса в литературе принадлежит G. Van den Heuvel, который наблюдал случай врожденной блокады сердца [33]. M. Lev и S. Lenege связали воедино данные клинических наблюдений, данные ЭКГ и в 1960 г. изложили свою теорию прогрессирующего замедления проводимости как отдельной нозологической единицы.

Со временем имена этих авторов стали связывать с заболеваниями прогрессирующего замедления проводимости.

При болезни Лева–Ленегра наблюдается первичное склеродегенеративное двухстороннее поражение ветвей пучка Гиса. Причиной удлинения комплекса *QRS* является сочетание полной блокады правой ножки пучка Гиса (БПНПГ) и блокады передневерхнего разветвления левой ножки пучка Гиса.

Поражение проводящей системы сердца связано с гиалинозом и интерстициальным фиброзом. В большинстве случаев у больного сначала появляется блокада правой ножки пучка Гиса, к которой в последующем присоединяется блокада передней, реже задней ветви левой ножки пучка Гиса, и наконец развивается полная поперечная блокада. Реже блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса предшествует блокаде правой ножки [14, 15]. Болезнь Ленегра чаще поражает мужчин среднего возраста. Существуют единичные описания заболевания у мужчин в возрасте 19–22 лет [14, 15]. При заболевании Лева имеет место такое же поражение, но с захватом фиброзного остова сердца. Прогрессирующий склероз и кальцинирование (обызвествление) левых отделов сердца распространяются на кольцо митрального клапана и основание его створок, центральное фиброзное кольцо, мембранозную часть межжелудочковой перегородки, аортальное кольцо и основание полулунных клапанов аорты. При болезни Лева коронарные артерии и миокард желудочков не изменены. Заболевание наблюдается у людей преимущественно пожилого возраста (чаще у женщин), но может возникнуть и в возрасте 40 лет [16, 17]. И при болезни Лева, и при болезни Ленегра наблюдается прогрессирование процесса и возникновение со временем дистальной (трехпучковой) атриовентрикулярной блокады, при которой традиционно требуется имплантация электрокардиостимулятора [5].

* Адрес для переписки: e-mail: leoan@online.ru

Роль наследственности в развитии заболевания

Первые упоминания относительно наследственного характера нарушений проводимости сердца принадлежат L. Morquio и W. Osier [23, 24]. В 1901 г. L. Morquio описал нарушение атриовентрикулярной проводимости у 5 мальчиков из 8 детей в наблюдаемой им семье [23]. В 1903 г. W. Osier описал приступы Морганьи—Адамса—Стокса и отметил, что «многие члены наблюдаемой им семьи имели редкий пульс» [24].

В работах F. Fulton [7] и других авторов было высказано предположение о доминантном типе наследования врожденных нарушений проводимости, были описаны семьи, в которых родители имели заболевание и передавали его детям.

В 1962 г. J. M. D. Combrink и соавт. описали семью из Южной Африки, трое из четырех детей в которой имели блокаду правой ножки пучка Гиса различной степени выраженности [4]. У матери этой семьи на ЭКГ регистрировалась БПНПГ, в 35 лет у нее наступила внезапная сердечная смерть. Родители матери умерли в возрасте 30 лет также от внезапной сердечной смерти. У одного из братьев по данным ЭКГ регистрировались нарушения проводимости, у другого имела место декстракардия, три других родных брата были здоровы. При дальнейшем наблюдении за этой семьей у одного из семи внуков по данным ЭКГ была зарегистрирована БПНПГ.

В 1965 г. P. Gazes и соавт. описали семью, в которой нарушение проводимости было зарегистрировано в трех поколениях [8]. Были обследованы женщина (пробанд), ее семья и последующие три поколения. Отмечалось, что отец пробанда имел АВ-блокаду II степени с преходящей блокадой III степени. До конца точно нельзя было доказать наследственный характер заболевания, так как не было данных ранее снятых ЭКГ, однако по результатам инструментальных методов исследования других заболеваний сердца отмечено не было. Были обследованы 35 представителей трех поколений семьи, проанализированы ЭКГ. На основании анализа были зарегистрированы еще шесть случаев нарушений проводимости: три — у родных братьев и сестер пробанда, один — у ребенка родной сестры пробанда и 2 случая — у детей пробанда; причем один ребенок умер после рождения с регистрируемой на ЭКГ атриовентрикулярной блокадой с проводением 5:1.

В 1978 г. E. Stephan и соавт. описали семью жителя Ливана, у которого было 265 потомков от трех жен в трех поколениях [31]. Среди них у 32 человек была выявлена полная блокада правой ножки и передневерхнего разветвления левой ножки пучка

Гиса с развитием в части случаев трифасцикулярной блокады. Внутрижелудочковые блокады сочетались обычно с синусовой брадикардией. Регистрировались приступы Морганьи—Адамса—Стокса, случаи внезапной сердечной смерти. Двенадцать человек имели неполную блокаду правой ножки пучка Гиса (НБПНПГ), семеро — в сочетании с отклонением электрической оси сердца (ЭОС) влево, четверо — в сочетании с отклонением ЭОС вправо, двое — с полной атриовентрикулярной блокадой. В 1977 г. был прослежен отдаленный период пяти поколений: 47 пациентов имели нарушения проводимости по типу АВ-блокады высоких градаций и у 36 человек наблюдались нежизнеугрожающие нарушения проводимости. В 5–15% случаев нарушения проводимости прогрессировали, приводя к полной атриовентрикулярной блокаде.

P. Brink и M. Torrington представили 2 типа прогрессирующей блокады сердца у жителей Южной Африки: первый тип — последовательное прогрессирование поражения от полной блокады правой ножки и блокады передневерхнего разветвления левой ножки пучка Гиса до полной атриовентрикулярной блокады с широкими комплексами *QRS*; второй тип — прогрессирование от синусовой брадикардии с блокадой левой задней ветки пучка Гиса к полной атриовентрикулярной блокаде с узкими комплексами *QRS*.

Генетическая основа заболевания

В 1999 г. J.-J. Schott, F. Charpentier и H. Le Mercier описали большую семью с прогрессирующим замедлением проводимости. Анализ групп сцепления между генными локусами показал наличие локуса заболевания на коротком плече 3-й хромосомы 3p21-24 (рис. 1). Этот ген кодирует структуру белка α -субъединицы натриевых каналов, обеспечивающих натриевый ток потенциала действия (ПД), и состоит из 27 интронов и 28 экзонов.

Натриевые каналы играют важную роль в развитии и формировании трансмембранного потенциала действия. Имеются 12 генов, кодирующих разные типы натриевых каналов в различных органах: *SCN1A* (головной мозг, хромосома 2q23-q24), *SCN2A* (мозг, 2q22-q23), *SCN3A* (головной мозг, дорсальный корешковый ганглий, 2q24-q31), *SCN4A* (скелетная мускулатура, 17q23.1-q25.3), *SCN5A* (сердце, 3p21), *SCN6A* (мочеполовая система и сердце, 2q21-q23), *SCN7A* (глиальные клетки, DRG, 2q21-23), *SCN8A* (головной и спинной мозг, 12q13), *SCN9A* (головной и спинной мозг, 2q24), *SCN10A* (дорсальный корешковый ганглий, 3p22-24), *SCN11A* (дорсальный корешковый ганглий, 3p21-24) и *SCN12A* (центральная нервная система, дорсальный корешковый ганглий, 3p23-p21.3).

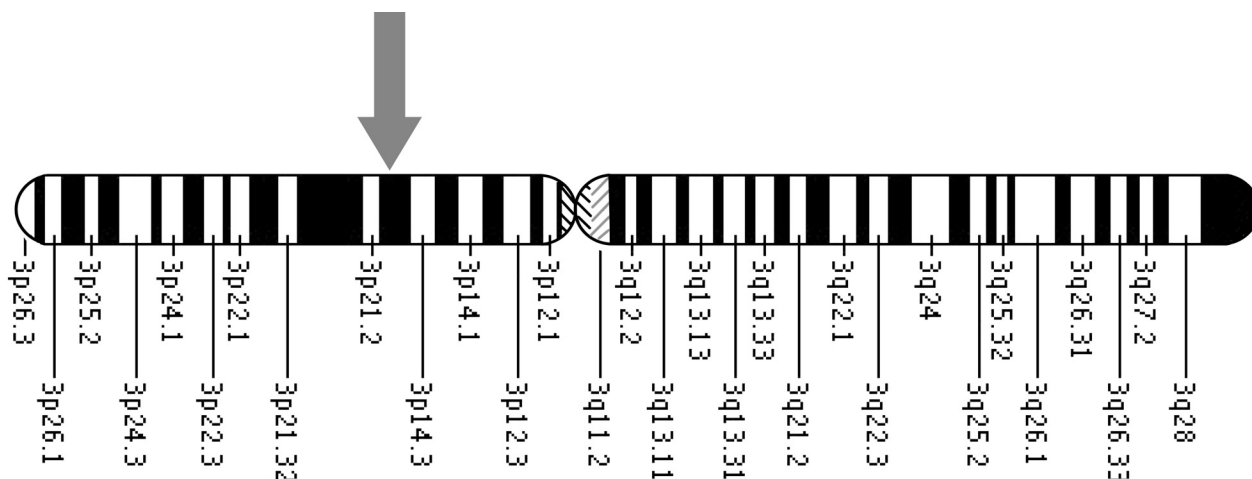


Рис. 1. Схема 3-й хромосомы человека

Натриевый канал представляет собой расшифрованный белок, состоящий из 2016 аминокислотных остатков, который находится в клеточной мембране в окружении белковых β_1 -субъединиц. В мембрану включены также кальциевые и калиевые каналы. Специальный ген — ген *SCN5A* — кодирует синтез натриевого канала. Натриевые каналы представляют собой сложные мембранные белки, изменяющие свою проницаемость для ионов натрия в зависимости от мембранного потенциала клетки (рис. 2). Натриевые каналы, экспрессирующиеся в миокарде, мышцах и мозге человека, состоят из одной большой α -субъединицы и одной или двух меньших по размеру дополнительных субъединиц [9, 12], причем α -субъединица представляет собой белок, упакованный в четыре гомологичных (то есть сходных) домена, обозначаемых римскими цифрами I, II, III и IV. Каждый домен, в свою очередь, состоит из шести трансмембранных сегментов, граничащих как с внутриклеточным пространством, так и с околклеточной средой. Их обозначают латинской буквой *S* с порядковым номером: *S1*–*S6*. Конфигурация белковой молекулы канала такова, что в ней имеются отверстия между сегментами *S5* и *S6*. Эти отверстия называют порами. Диаметр поры составляет $1/2$ миллионной части миллиметра. Молекулярные области, ответственные за важнейшие функции каналов, были установлены при помощи специальных методик, в первую очередь с помощью метода направленного мутагенеза.

Участок поровой петли (*S5*–*S6*) контролирует избирательность и проницаемость канала для ионов натрия. Субъединица *S4* является потенциалчувствительным участком, играет роль датчика изменений электрического напряжения. А работает вольтметр потому, что он во всех четырех доменах представляет собой α -спираль, в которой каждый третий аминокислотный остаток заряжен положи-

тельно (аргинин или лизин) и окружен гидрофобными остатками [9, 12]. Сегмент *S4* состоит из аминокислотных остатков с порядковыми номерами с 1623-го по 1647-й.

Другая очень важная особенность — это линкер, или компоновщик. Он соединяет между собой домены III и IV. Это небольшой отрезок аминокислотных остатков с номерами с 1471-го по 1523-й. Линкер изображен в центре рисунка. Эта цепочка аминокислот очень важна, или, как говорят, критична, для нормальной инактивации натриевого канала. При нарушении линкера канал начинает неправильно работать. Так, удаление (или врожденное отсутствие) всего лишь трех аминокислот с порядковыми номерами 1505–1507 (а именно лизина, пролина и глутамина) приводит к развитию синдрома удлиненного *Q*–*T*.

Главным компонентом фазы деполяризации в большинстве возбудимых тканей являются входящие натриевые токи, направленные внутрь клетки (Nav Is). Адекватная интенсивность и длительность натриевого тока Nav Is обеспечивается чередованием трех функциональных состояний кана-

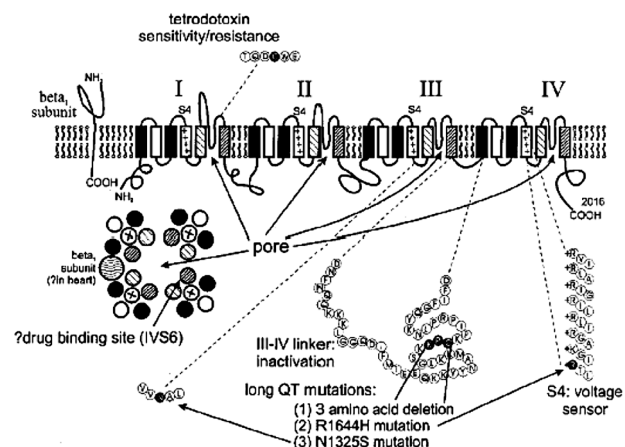


Рис. 2. Структура натриевого канала сердца человека

лов, зависящих от мембранного потенциала клетки, — активации (натриевые каналы открыты, натрий входит в клетку), инактивации (натриевые каналы открыты, но конформационные изменения канала препятствуют входу ионов натрия), восстановления от инактивации (деактивация, натриевые каналы закрыты).

Основная α -субъединица натриевого канала, формирующего натриевый ток $I_{NaV1.5}$, кодируется геном *SCN5A*. В настоящее время описаны по меньшей мере 10 различных аллельных форм заболеваний, вызываемых мутациями в гене *SCN5A* [13, 28, 30, 32, 35]. Мутации в гене *SCN5A* реализуются по типу *gain of function* (усиления функции) и приводят к синдрому удлиненного интервала $Q-T$, 3-й тип; либо реализуются по типу *loss of function* (потеря функции) и приводят к снижению функции натриевого канала. Снижение натриевого тока может быть результатом действия нескольких возможных патологических механизмов [21]. Описаны мутации, приводящие как к прямому нарушению функции канала со снижением его проницаемости для ионов натрия, времени его активации, так и к снижению плотности нормальных субъединиц (вследствие нарушения стабильности мРНК при гаплонедостаточности или вследствие нарушения транспорта белка к поверхности клетки) [21]. У больных со снижением функции натриевых каналов наблюдается постепенная дегградация волокон проводящей системы, что приводит к нарушению проведения импульса. Различные клинические проявления одной мутации у больных из разных семей и даже внутри одной семьи — не редкость для этой группы заболеваний. В настоящее время существует большое количество работ, посвященных электрофизиологическому анализу различных мутаций, экспрессирующихся совместно как с аллелями «дикого» типа, так и с различными мутантными или полиморфными вариантами [19]. Неоднократно было показано, что совместная экспрессия мутаций с другими аллелями может как приводить к стабилизации ионной проводимости, так и усугублять ионный дисбаланс в клетке. Поэтому результирующее влияние мутации на организм будет зависеть от большого числа индивидуальных генетических особенностей, имеющих отношение к ионной проводимости. Разнообразие механизмов повреждения структуры и функции миокарда на примере аллельной серии заболеваний, вызванных мутациями в гене *SCN5A*, является яркой иллюстрацией сложности и неоднозначности взаимоотношений собственно генетического дефекта и его фенотипического проявления. Плейотропное действие мутаций заставляет расширять круг нозологических форм заболеваний, при которых

могут выявляться мутации в гене *SCN5A*. С другой стороны, доля выявляемых мутаций при различных заболеваниях аллельной серии невелика и составляет 15–30%, что заставляет искать другие кандидатные гены. В свете этого нельзя исключать из списка кандидатных другие гены, кодирующие α -субъединицы натриевых каналов, экспрессирующиеся в миокарде [1].

Мутации в гене, кодирующем образование натриевых каналов, могут привести к жизнеугрожающим нарушениям ритма сердца и внезапной сердечной смерти. Существуют три клинических варианта проявления дисфункции натриевых каналов: синдром удлиненного интервала $Q-T$, синдром Бругада, прогрессирующее замедление проводимости.

Как уже упомянуто, на данный момент обнаружено 10 мутаций гена, ответственных за развитие заболевания прогрессирующего замедления проводимости. Семь из них являются мутациями экзона, одна мутация сдвига рамки генетического кода и 2 сплайсинг-мутации.

Впервые о мутации, ведущей к появлению прогрессирующего замедления проводимости, сообщили J. Schott и соавт. в 1999 г. [26, 28]. Была описана сплайс-мутация в гене *SCN5* (мутация замены Т на С), ведущая к потере 22-го экзона, отвечающего за функционирование сегмента *S4* домена III натриевого канала. Это приводит к потере функции канала.

Это исследование началось после определения пробанда с БПНПГ и синкопальными состояниями в анамнезе. Были изучены данные о четырех поколениях семьи пробанда. Представителями первого поколения были 10 братьев и сестер пробанда (рис. 3).

У пробанда имелся брат с БПНПГ и сестра с АВ-блокадой и синкопальными состояниями в анамнезе. Из 200 членов семьи были обследованы 65 потенциально имеющих патологию проводящей системы сердца. У всех 65 исследуемых в последовательном порядке был генотипирован 22-й экзон, положительным считался результат при наличии сплайс-мутации. Исследователи собирали анамнез заболевания, проводили физикальное обследование и регистрировали 12-канальную ЭКГ. Измерялись интервалы $P-R$, QRS , $Q-T$, а также оси направления P и QRS . Среди 65 членов семьи 25 имели сплайс-мутацию, клинические и ЭКГ-признаки нарушения проводимости. Ни у одного из них не было структурных заболеваний сердца: 8 имели БПНПГ в сочетании с блокадой задней ветви левой ножки пучка Гиса (пациенты III-29, IV-1, IV-16, IV-18) или без нее (пациенты III-27, III-31, III-32, IV-19). У одного представителя имелась неполная БПНПГ (пациент III-20). Два паци-

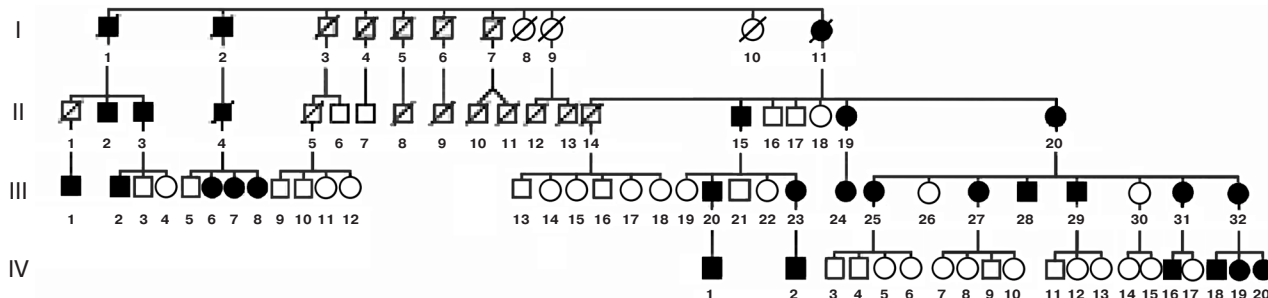


Рис. 3. Генеалогическое древо семьи с наследственным нарушением проводимости

Закрашенный символ — пациент имеет мутацию, незакрашенный — пациент без мутации

ента имели полную БЛНПГ (II-20, III-28), один — изолированную блокаду передней ветви ЛНПГ (пациент III-23). Восемь наблюдаемых имели блокаду без наличия отклонения ЭОС влево (III-1, III-2, III-7, III-25, IV-20) или с наличием такового (II-3, II-15, II-19). У 10 наблюдаемых отмечалось удлинение интервала $P-Q$ (II-3, II-19, II-20, III-2, III-23, III-25, III-27, III-28, III-29, III-32). Имплантация ЭКС в связи с развитием синкопальных состояний потребовалась шести пациентам (II-3, II-15, II-19, II-20, III-25, III-31). Возраст наблюдаемых пациентов колебался от 15 лет до 81 года. При анализе диаграмм зависимости возраста и интервалов $P-R$ и QRS было показано, что независимо от возраста изначально эти интервалы были больше у представителей, имеющих мутацию гена, нежели у лиц, не имеющих мутации. При этом было отмечено, что интервал $P-R$ статистически значимо не изменялся с возрастом, в то время как интервал QRS имел тенденцию к удлинению в динамике. Было показано, что во многих случаях эффект мутации проявляется у пациентов в возрасте 40 лет и старше, когда проводимость ухудшается в связи с возрастными изменениями в сердце. Так, было показано, что даже пятидесятипроцентное уменьшение тока натрия в клетку при нарушении функции канала не проявляется клинически, а становится очевидным с возрастом, когда проводящая система сердца подвергается возрастным изменениям. Авторами сделано предположение, что болезнь Лева—Ленегра является наследственным заболеванием, однако возможно, что мутация гена *SCN5A* стимулирует и усиливает возрастные склеротические процессы в сердце [26, 28].

А. Grace и соавт. (University of Cambridge) в эксперименте на мышах воспроизвели модель болезни Ленегра: 22-й экзон был вырезан из гена *SCN5A* с помощью акцепторной точки сплайсинга кассеты G/p-PGK-неомицин [27]. В эксперименте было показано, что мыши, несущие измененный ген *SCN5A* в гомозиготном состоянии, умирали внутриутробно, в то время как гетерозиготные носители выживали и имели нарушенную функцию на-

триевых каналов. У них регистрировалось нарушение проводимости по АВ-узлу и в системе Гиса—Пуркинье. Модель мыши в эксперименте можно считать моделью генетического наследования прогрессирующего замедления проводимости у людей. В период с 4-й по 71-ю неделю по данным ЭКГ отмечалось ухудшение фенотипических проявлений: прогрессировали блокада ножек пучка Гиса, отклонение электрической оси сердца, удлинение комплекса QRS . Также отмечалось, что с возрастом развивался фиброз миокарда желудочков и перераспределение экспрессии коннексина-43, к тому же отмечалось снижение экспрессии коннексина-40. Таким образом, в экспериментальной модели было показано, что прогрессирующее замедление проводимости является результатом первичного генетически обусловленного поражения натриевых каналов, а также прогрессирующего фиброза миокарда и нарушенной экспрессии коннексина, проявляющейся с возрастом.

Для предсердной кардиомиопатии с нарушением ритма и проводимости предложена дигенная модель наследования, согласно которой развитие заболевания обусловлено сочетанием мутаций в гене *SCN5A* и редкого варианта мутации гена *GJA5*, кодирующего коннексин-40 [10].

Со времени первого описания мутации гена *SCN5A*, приводящего к развитию прогрессирующего замедления проводимости, был описан еще десяток мутаций, часть которых связана с развитием дилатационной кардиомиопатии и аритмий.

Тогда же, когда была описана первая мутация, то есть в 1999 г., на примере голландской семьи была описана еще одна мутация в гене *SCN5A* — 5280 del G шифт-мутация [11]. У пробанда по данным ЭКГ регистрировалась асимптомная АВ-блокада I степени в сочетании с ПБПНПГ (интервалы $P-R$ и QRS — 200 и 120 мс соответственно). Среди трех братьев пробанда у одного отмечалась полная блокада правой ветви пучка Гиса (QRS — 110 мс). Позже, в 2002 г., те же авторы описали механизм мутации — удаление одного нуклеотида в позиции 5280 гена *SCN5A*, что приводит к сдвигу последова-

тельности кодирования домена IV и преждевременному прерыванию кодона на С-конце. «Дикий» и мутантные типы белков Na-каналов были экспрессированы на ооциты *Xenopus laevis* и клетки млекопитающих. В клетках, экспрессирующих мутантные каналы, не происходило активации входящего натриевого тока, даже в сочетании с наличием β_1 -субъединицы.

В 2001 г. Н. Тан и соавт. описали мутацию гена *SCN5A*, которая приводит к нарушению проводимости в сочетании с брадикардией [32]. При генотипировании была обнаружена мутация гена *SCN5A* — G-514C у пяти членов семьи. Для мутантных каналов характерна измененная потенциалзависимая пропускная возможность.

В 2002 г. D. Wang и соавт. описали еще 2 мутации гена *SCN5A* — G298A и D1595N, которые находятся на 7-м и 27-м экзонах соответственно [35]. Эти мутации связывают с развитием АВ-блокады в раннем возрасте. В исследовании были описаны 2 пробанда. Первый пробанд — с полной АВ-блокадой, которому был имплантирован ЭКС в возрасте 12 лет. У родителей отмечалось наличие ЭКГ-признаков нарушения проводимости: БПНПГ, отклонение ЭОС влево при нормальной продолжительности интервала P–R. У него при генотипировании имелась мутация D1595N. У второго пробанда в возрасте 6 лет отмечалось развитие АВ-блокады II степени, которая прогрессировала в АВ-блокаду III степени. У родителей пробанда не было признаков нарушения проводимости, в семье не было эпизодов внезапной сердечной смерти. У пробанда при генотипировании имелась мутация G298A. При мутации G298A происходит замена G на A, при этом замена серина на глицин в домене S5–S6, а при мутации D1595N происходит замена аспарагина на аспартат в сегменте S3 домена IV. При обеих мутациях отмечается инактивация быстрых натриевых каналов, снижение активности потока ионов натрия.

В 2003 г. С. Bezzina и соавт. описали пробанда, у которого при рождении отмечалась тахикардия с широкими комплексами QRS [2]. Старшая сестра пробанда умерла в возрасте одного года, на ЭКГ — тахикардия с широкими комплексами QRS. При генотипировании — нонсенс-мутация гена в кодоне 156, приводящая к стоп-кодону (W156X), миссенс-мутация в кодоне 225, приводящая к замене аргинина на триптофан (R225W). Первая мутация передавалась по наследству от отца, вторая — от матери. У пробанда отмечалось также развитие дилатационной кардиомиопатии (рис. 4).

В 2006 г. T. Niu и соавт. описали мутацию W1421X в четырех поколениях семьи из Китая, 7 представителей которой умерли в раннем возрасте от внезапной сердечной смерти (рис. 5). Мутация W1421X расположена на 24-м экзоне гена *SCN5A*, приводит

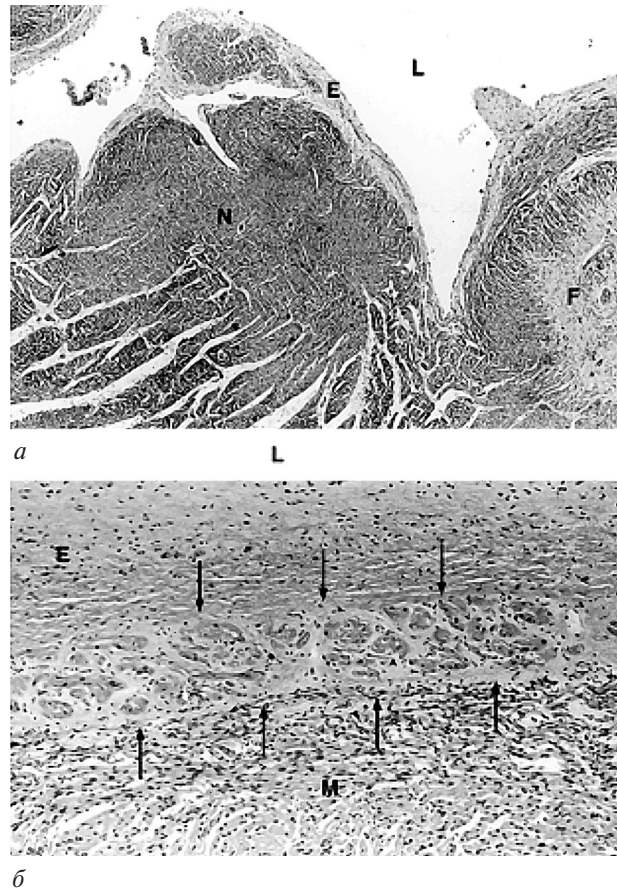


Рис. 4. Микроскопический срез левого желудочка (а), показывающий истончение миокарда (живой миокард окрашен черным цветом), и микроскопические детали верхней части левого желудочка (б), стрелками указана левая ножка пучка Гиса

Е — истончение миокарда, F — субэндокардиальный фиброз, N — участок некроза миокарда, L — толщина желудочка, М — сократительный миокард

к полной потере функции натриевого канала, так как при этой мутации полностью вырезается сегмент S6 домена III и полностью домен IV.

Однако особого внимания заслуживает наблюдение представителя II-4 семьи — мужчины 73 лет, у которого в дополнение к этой мутации имелась миссенс-мутация R1193Q. Эта мутация характерна для синдрома LQT3 и приводит к замедленной инактивации натриевого канала (формируется персистирующий натриевый ток, что удлиняет фазу реполяризации). На ЭКГ отмечалось только удлинение интервала P–R (240 мс) при нормальной длительности интервалов QRS (64 мс), Q–Tc (0,313 мс), нормальной ЧСС. В то же время его дети умерли в раннем возрасте от внезапной сердечной смерти (рис. 6).

По непонятным механизмам комбинация наследования этих двух мутаций приводит к меньшим изменениям функционирования натриевых каналов. Можно сделать вывод, что носительство мутации R1193Q смягчает неблагоприятный

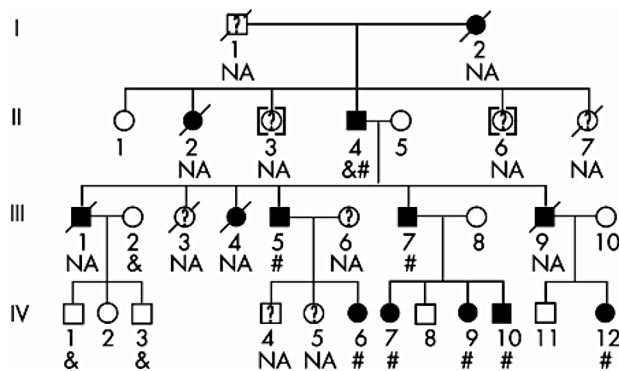


Рис. 5. Генеалогическое древо семьи с мутацией W1421X, в которой 7 человек умерли от внезапной сердечной смерти (T. Niu и соавт., 2006)

эффект носительства мутации W1421X. Это хороший пример объяснения пенетрантности у индивидов с аутосомно-доминантным типом наследования.

P. Viswanathan и соавт. также наглядно проиллюстрировали пример фенотипического полиморфизма мутации гена *SCN5A* [34]. Была обнаружена мутация T-512I у двухлетнего мальчика с АВ-блокадой II степени. Эта мутация приводит к усилению инактивации натриевых каналов. Мутация H558-R, также обнаруженная у этого ребенка, не влияет на ток натрия, однако ослабляет действие мутации T-512I. Эта мутация была обнаружена на том же аллеле, что и мутация, приводящая к патологии проводящей системы сердца.

Неоднократно было показано, что совместная экспрессия мутаций с другими аллелями может приводить как к стабилизации ионной проводимости, так и усугублять ионный дисбаланс в клетке. Поэтому результирующее влияние мутации на организм будет зависеть от большого числа индивидуальных генетических особенностей, имеющих отношение к ионной проводимости (рис. 7).

Также существует много работ, посвященных мутациям *SCN5A*, связанным с развитием кардиомиопатий и других видов аритмий. Значительный интерес вызывает вовлечение натриевого тока в процессы структурного ремоделирования миокарда. Мутации в гене *SCN5A*, в отличие от других сердечных каналопатий, вызывают структурно-функциональные изменения в миокарде. Недавно были описаны мутации в гене *SCN5A*, являющиеся причиной аритмогенной кардиомиопатии/дисплазии правого желудочка (ARVD5) и одной из форм дилатационной кардиомиопатии.

В 2004 г. W. McNair и соавт. описали большую семью с прогрессирующим замедлением проводимости в сочетании с дисфункцией синусного узла, аритмиями, дилатацией правого и левого желудочка [18]. В семье была обнаружена мутация гена *SCN5A* – D1275N. Патологические механиз-

мы, лежащие в основе развития кардиомиопатий вследствие мутаций в *SCN5A*, также окончательно не выяснены. Однако представляется вероятным, что отправной точкой в процессах структурного ремоделирования миокарда и в развитии ДКМП или АДПЖ является влияние натриевых токов на внутриклеточный Ca^{2+} -гомеостаз.

Для одного из заболеваний – предсердной кардиомиопатии с нарушением ритма и проводимости предложена дигенная модель наследования, согласно которой развитие заболевания обусловлено сочетанием мутаций в гене *SCN5A* и редкого варианта гена *GJA5*, кодирующего коннексин-40.

В 2006 г. W. Laitinen-Forsblom и соавт. описали семью, члены которой имели фибрилляцию предсердий и нарушения внутрижелудочковой проводимости; обнаружена мутация гена *SCN5A* – D1275N.

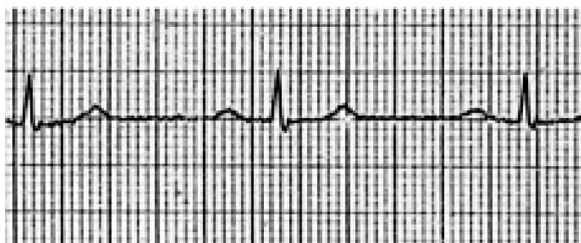
Болезнь Лева-Ленегра и синдром Бругада: перекрещивающиеся заболевания

Синдром Бругада (СБ) – генетически детерминированное нарушение ритма сердца, характеризуется блокадой правой ножки пучка Гиса с подъемом сегмента ST в отведениях V_1 – V_3 и частыми случаями внезапной смерти от фибрилляции желудочков [30]. Доказан семейный характер этого заболевания и выявлен генетический дефект натриевых каналов сердца [3].

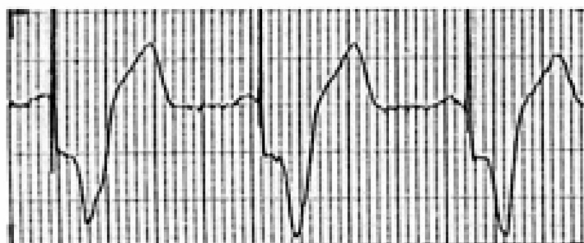
Есть общие признаки, наблюдаемые как при синдроме Бругада, так и при болезни Ленегра: во-первых, в обоих случаях отмечается нарушение функции натриевых каналов, во-вторых, было показано, что по данным ЭКГ пациенты с синдромом Бругада с мутацией в гене *SCN5A* по сравнению с пациентами с СБ с мутациями в других генах имеют замедление проводимости сердца. К тому же блокаторы натриевых каналов у пациентов с синдромом Бругада вызывают замедление проводимости и удлинение интервала QRS.

В исследовании было показано, что миссенс-мутация гена *SCN5A* в одной и той же семье вызывает либо синдром Бругада либо нарушение проводимости [25, 29]. Мутация G-к-T в позиции 4372 приводит к смене глицина на аргинин (G1408R) между S5 и S6 домена DIII белка натриевого канала. Среди 45 членов семьи 13 имели мутацию G1406R гена *SCN5A*. Четверо из них имели типичный фенотип синдрома Бругада, в одном случае потребовалась имплантация кардиовертера-дефибриллятора. Семь членов семьи имели нарушение проводимости сердца без признаков синдрома Бругада. Трое были асимптомны. Был сделан вывод, что одни и те же мутации в гене *SCN5A* могут привести либо к развитию синдрома Бругада, либо к изолированным дефектам проводимости сердца.

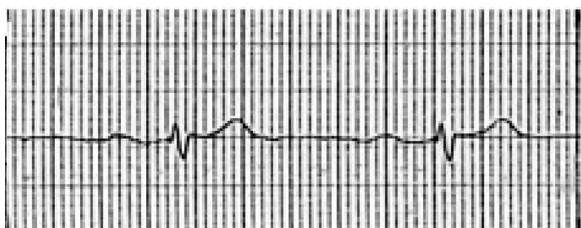
II-4



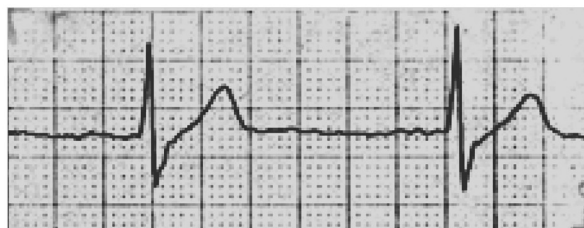
III-5



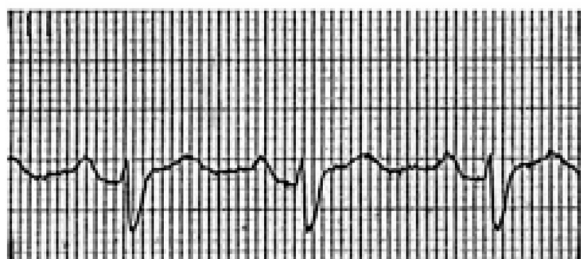
III-7



III-9



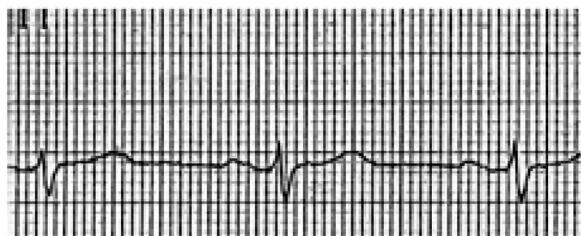
IV-6



IV-7



IV-9



IV-10



IV-12



Рис. 6. Отведение II на ЭКГ у индивидов с мутациями (см. рис. 5). Пациент III-9 умер через 3 года, пациенту III-5 был имплантирован ЭКС. У всех пациентов *QRS* был шире, чем у пациента II-4

Исследования показывают, что модификатор гена может влиять на фенотипические последствия мутации *SCN5A*. На данный момент известно, что лишь в 20% случаев синдром Бругада связан с мутацией гена *SCN5A* [25].

Заключение

Прогрессирующее замедление проводимости (болезнь Лева–Ленегра) является наследственным заболеванием проводящей системы сердца, вклад

в развитие которого также оказывают факторы окружающей среды. Известно, что генетической основой развития заболевания является мутация на коротком плече 3-й хромосомы 3p21-24 гена *SCN5A*. Этот ген кодирует структуру белка α -субъединицы натриевых каналов, обеспечивающих натриевый ток потенциала действия. Во многих исследованиях, изучающих генотип и фенотип заболевания, было доказано, что помимо разнообразной пенетрантности проявления заболевания

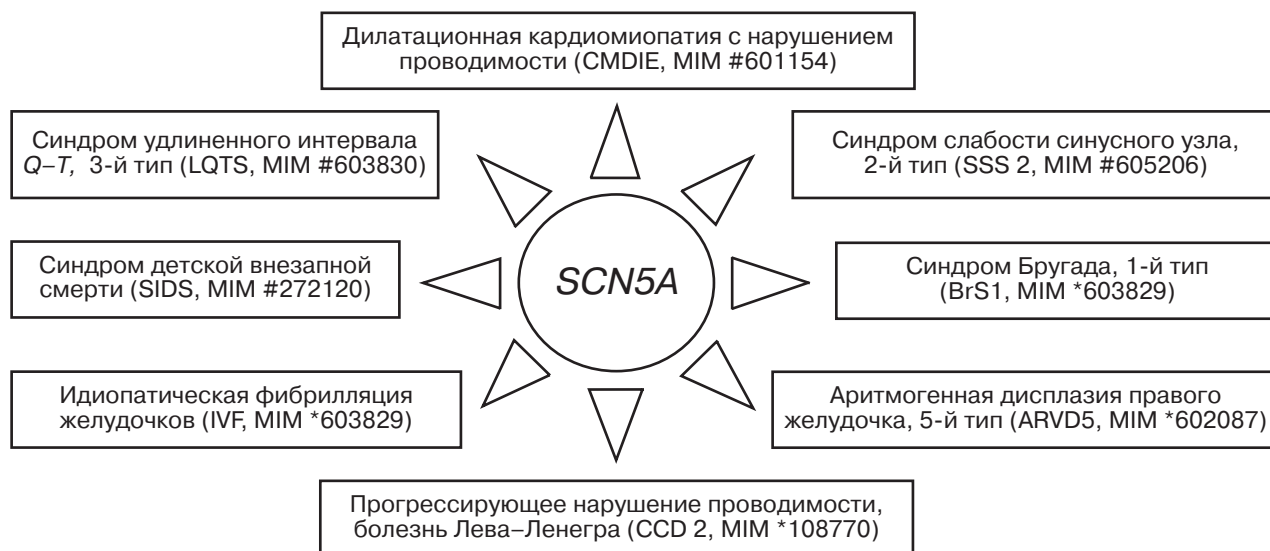


Рис. 7. Аллельная серия заболеваний, вызываемая мутациями в гене *SCN5A*

существует также широкий фенотипический спектр с развитием аритмий и кардиомиопатий. Для каждого заболевания существует достаточно большое число генов, различные аллельные формы которых влияют на вероятность развития заболевания, скорость прогрессирования и выраженность клинических симптомов. Наряду с мультифакторными существует большое количество моногенных заболеваний, для развития которых достаточно наличия мутации в одном гене.

Патофизиологическая основа реализации мутации гена *SCN5A* была описана в экспериментальной модели на мышах: она включала в себя комплексное сочетание дегенеративных процессов с замедлением проведения электрического импульса по проводящей системе сердца. Болезнь Лева-Ленегра является проявлением комбинации мутации гена, а также возрастных и фиброзирующих изменений, которые приводят к снижению проводимости в сердце.

На сегодняшний день единственным методом предотвращения ВСС при прогрессирующем замедлении проводимости является имплантация ЭКС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Antzelevitch, C. Molecular genetics of arrhythmias and cardiovascular conditions associated with arrhythmias / C. Antzelevitch // J. Cardiovasc. Electrophysiol. — 2003. — Vol. 14. — P. 1259–1272.
2. Brink, P. A. Gene for progressive familial heart block type I maps to chromosome 19q13 / P. A. Brink, A. Ferreira, J. C. Moolman et al. // Circulation. — 1995. — Vol. 91. — P. 1633–1640.
3. Brugada, P. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report / P. Brugada, J. Brugada // J. Amer. Coll. Cardiol. — 1992. — Vol. 20. — P. 1391–1396.
4. Combrink, J. M. D. Familial bundle branch block / J. M. D. Combrink, W. H. Davis, H. W. Snyman // Amer. Heart J. — 1962. — Vol. 64. — P. 397–400.
5. Davies, M. J. Pathology of chronic AV- block / M. J. Davies // Acta Cardiol. — 1976. — P. 19–30 (Suppl. 21).
6. De Meeus, A. An isolated cardiac conduction disease maps to chromosome 19q / A. De Meeus, E. Stephan, S. Debrus et al. // Circ. Res. — 1995. — Vol. 77, № 4. — P. 735–740.
7. Fulton, Z. M. K. Congenital heart block occurring in a father and two children, one an infant / Z. M. K. Fulton, C. F. Judson, G. W. Norris // Amer. J. Med. Sci. — 1910. — Vol. 140. — P. 339–348.
8. Gazes, P. C. Congenital familial cardiac conduction defects / P. C. Gazes, R. M. Culler, E. Taber et al. // Circulation. — 1965. — Vol. 32. — P. 32–34.
9. George, A. L., Jr. Inherited disorders of voltage-gated sodium channels / A. L. George, Jr. // J. Clin. Investig. — Vol. 115. — P. 1990–1999.
10. Groewegen, W. A. A novel *LQT3* mutation implicates the human cardiac channel domain IVS6 in inactivation kinetics / W. A. Groewegen, C. R. Bezzina, J. P. Van Tintelen et al. // Cardiovasc. Res. — 2003. — Vol. 57. — P. 1072–1079.
11. Herfst, L. Na⁺ channel mutation leading to loss of function and nonprogressive cardiac conduction defects / L. Herfst, F. Potet, C. R. Bezzina et al. // J. Mol. Cell. Cardiol. — 2003. — Vol. 35, № 5. — P. 549–557.
12. Herfst, L. J. Trafficking and functional expression of cardiac Na⁺ channels / L. J. Herfst, M. B. Rook, H. J. Jongsma // J. Mol. Cell. Card. — 2004. — Vol. 36. — P. 185–193.
13. Kyndt, F. Novel *SCN5A* mutation leading either to isolated cardiac conduction defect or Brugada syndrome in a large French family / F. Kyndt, V. Probst, F. Potet et al. // Circulation. — 2001. — Vol. 104. — P. 3081–3086.
14. Lenegre, J. Le bloc auriculo-ventriculaire chronique. Etude anatomique, clinique et histologique / J. Lenegre, P. H. Moreau // Arch. Mal. Coeur. — 1963. — Vol. 56. — P. 867–888.
15. Lenegre, I. The pathology of complete atrioventricular block / I. Lenegre // Prog. Cardiovasc. Dis. — 1964. — Vol. 6. — P. 317–323.
16. Lev, M. The pathogenesis of atrioventricular block in coronary disease / M. Lev, S. G. Kinare, A. Pick // Circulation. — 1947. — Vol. 42. — P. 409–425.
17. Lev, M. The pathogenesis of complete atrioventricular block / M. Lev, S. G. Kinare, A. Pick // Prog. Cardiovasc. Dis. — 1964. — Vol. 6. — P. 317–326.
18. McNair, W. P. *SCN5A* mutation associated with dilated cardiomyopathy, conduction disorder, and arrhythmia / W. P. McNair, L. Ku, M. R. Taylor et al. // Circulation. — 2004. — Vol. 110, № 15. — P. 2163–2167.
19. Meadows, L. S. Sodium channels as macromolecular complexes: implications for inherited arrhythmia syndromes / L. S. Meadows, L. L. Lisom // Cardiovasc. Res. — 2005. — Vol. 67. — P. 448–458.
20. Michaelsson, M. Isolated congenital complete atrioventricular block in adult life. A prospective study / M. Michaelsson,

- A. Jonzon, T. Riesenfeld // *Circulation*. — 1995. — Vol. 92, № 3. — P. 442–449.
21. Molecular basis of cardiovascular disease. A companion to Brawnwald's heart disease / Ed. K. R. Chien. — USA: Saunders, 2004.
22. *Morgagni, G. B.* De sedibus, et causis morborum per anatomen indagatis libri quinque. 2 volumes. In 1 / G. B. Morgagni // Venetis, typ. Remondiniana, 1761.
23. *Morquio, L.* Sur une maladie infantile et familiale caracterisee par des modifications permanentes du poulx, des attaques syncopeales et epileptiformes et la mort subite / L. Morquio // *Arch. Med. Enfants*. — 1901. — Vol. 4. — P. 467–475.
24. *Osier, W.* On the so-called Stokes-Adams disease / W. Osier // *Lancet* II. — 1903. — P. 16–524.
25. *Priori, S. G.* Clinical and genetic heterogeneity of right bundle branch block and ST-segment elevation syndrome: a prospective evaluation of 52 families / S. G. Priori, C. Napolitano, M. Gasparini et al. // *Circulation*. — 2000. — Vol. 102. — P. 2509–2515.
26. *Probst, V.* Haploinsufficiency in combination with aging causes SCN5A-linked hereditary Lenegre disease / V. Probst, F. Kyndt, F. Potet et al. // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 2003. — Vol. 41, № 4. — P. 643–652.
27. *Royer, A.* Mouse model of SCN5A-linked hereditary Lenegre's disease: age-related conduction slowing and myocardial fibrosis / A. Royer, T. A. Van Veen, S. Le Bouter et al. // *Circulation*. — 2005. — Vol. 111, № 14. — P. 1738–1746.
28. *Schott, J. J.* Cardiac conduction defects associate with mutations in SCN5A / J. J. Schott, C. Alshinawi, F. Kyndt et al. // *Nat. Genet.* — 1999. — Vol. 23. — P. 20–21.
29. *Shimizu, W.* Effect of sodium channel blockers on ST segment, QRS duration, and corrected Q–T interval in patients with Brugada syndrome / W. Shimizu, C. Antzelevitch, K. Suyama et al. // *Cardiovasc. Electrophysiol.* — 2000. — Vol. 11. — P. 1320–1329.
30. *Smits, J. P.* Genotype-phenotype relationship in Brugada syndrome: electrocardiographic features differentiate SCN5A-related patients from non-SCN5A-related patients / J. P. Smits, L. Eckardt, V. Probst et al. // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 2002. — Vol. 40. — P. 350–356.
31. *Stephan, E.* Hereditary bundle branch system defect: survey of a family with four affected generations / E. Stephan // *Amer. Heart J.* — 1978. — Vol. 95. — P. 89–95.
32. *Tan, H. L.* A sodium-channel mutation causes isolated cardiac conduction disease / H. L. Tan, M. T. Bink-Boelkens, C. R. Bezzina et al. // *Nature*. — 2001. — Vol. 409. — P. 1043–1047.
33. *Van den Heuvel, G. C. J.* Die ziekte van Stokes-Adams en een geval van aangeborne hart blok / G. C. J. Van den Heuvel. — Groningen, 1908.
34. *Viswanathan, P. C.* A common SCN5A polymorphism modulates the biophysical effects of an SCN5A mutation / P. C. Viswanathan, D. W. Benson, J. R. Balser // *Clin. Invest.* — 2003. — Vol. 111, № 3. — P. 341–346.
35. *Wang, D. W.* Clinical, genetic, and biophysical characterization of SCN5A mutations associated with atrioventricular conduction block / D. W. Wang, P. C. Viswanathan, J. R. Balser et al. // *Circulation*. — 2002. — Vol. 105. — P. 341–346.

© О. Л. БОКЕРИЯ, Л. А. ГЛУШКО, 2010

УДК 616.124-008.318

СИНДРОМ АНДЕРСЕНА–ТОВИЛА

О. Л. Бокерия*, Л. А. Глушко

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

Синдром Андерсена–Товила (САТ) проявляется комплексом нарушений, плеiotропных по природе, с многочисленными клиническими экстракардиальными проявлениями. Как и при других синдромах удлиненного интервала Q–T (СУИQT), САТ сопровождается нарушением желудочковой реполяризации, однако уникальный клинический фенотип отличает его от традиционных форм СУИQT. Степень удлинения интервала Q–T в каждом нарушении непосредственно связана с вкладом поврежденного ионного канала в различные фазы кардиального потенциала действия (ПД).

В 1971 г. Е. Андерсен сообщил о наблюдаемых им пациентах с периодическими параличами скелетной мускулатуры, желудочковой эктопией и дисморфологическими особенностями. Данная триада клинических проявлений в дальнейшем

стала называться синдромом Андерсена [2]. Удлинение интервала Q–T было включено как важное кардиальное проявление в последующих больших исследованиях этой патологии [13]. В связи с этим синдром был переименован в синдром Андерсена–Товила с учетом исключительного вклада невропатолога доктора Рэби Товила в исследовании данной патологии.

Особенности электрофизиологии сердечной мышцы

Клеточные мембраны кардиомиоцитов, так же как и клеточные мембраны других возбудимых тканей, имеют свой электрический заряд. При этом существуют различия в величине электрического заряда наружной и внутренней стороны клеточной мембраны, которая и формирует мембранный потенциал. Это связано с тем, что клеточная

* Адрес для переписки: e-mail: obockeria@mail.ru