

13. *Brugada J., Brugada R., Antzelevitch C.* et al. Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V1 to V3 // *Ibid.* — 2002. — Vol. 105. — P. 73–78.
14. *Brugada P., Geelen P., Brugada R.* et al. Prognostic value of electrophysiologic investigations in Brugada syndrome // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* — 2001. — Vol. 12. — P. 1004–1007.
15. *Di Diego J. M., Cordeiro J. M., Antzelevitch C.* et al. Ionic and cellular basis for the predominance of the Brugada syndrome phenotype in males // *Circulation.* — 2002. — Vol. 106. — P. 2004–2011.
16. *Eckardt L., Kirchhof P., Loh P.* et al. Brugada syndrome and supraventricular tachyarrhythmias: A novel association? // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* — 2001. — Vol. 12. — P. 680–685.
17. *Frank R., Al Daoud Zenner M., Tonet J.* et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia and sudden cardiac death // *Ann. Cardiol. Angiol.* — 2005. — Vol. 54, № 1. — P. 21–25.
18. *Marban E.* Cardiac channelopathies // *Nature.* — 2002. — Vol. 105, № 10. — P. 213–218.
19. *Nademanee K., Veerakul G., Nimmannit S.* et al. Arrhythmogenic marker for the sudden unexplained death syndrome in Thai men // *Circulation.* — 1997. — Vol. 96. — P. 2595–2600.
20. *Olson T., Michels V., Ballew J.* et al. Sodium channel mutations and susceptibility to heart failure and atrial fibrillation // *JAMA.* — 2005. — Vol. 293. — P. 447–455.
21. *Priori S., Napolitano C.* LQT3 and Brugada syndrome. Are they similar or the same? First International Symposium on Long QT Syndrome. — <http://www.lqts-symposium.org>.
22. *Priori S. G., Napolitano C., Gasparini M.* et al. Clinical and genetic heterogeneity of right bundle branch block and ST-segment elevation syndrome: A prospective evaluation of 52 families // *Circulation.* — 2000. — Vol. 102. — P. 2509–2515.
23. *Priori S. G., Napolitano C., Giordano U.* et al. Brugada syndrome and sudden cardiac death in children // *Lancet.* — 2000. — Vol. 355. — P. 808–809.
24. *Priori S. G., Napolitano C., Schwartz P. J.* et al. The elusive link between LQT3 and Brugada syndrome: The role of flecainide challenge // *Circulation.* — 2000. — Vol. 102. — P. 945–947.
25. *Schulze-Bahr E., Neu A., Friederich P.* et al. The cardiac pacemaker channel gene, HCN2, is not linked with congenital sinus node dysfunction and AV-conduction block // *Amer. J. Hum. Genet.* — 1999. — Vol. 65 (Suppl. S). — P. 2787 (Abstr.).
26. *Splawski I., Shen J., Timothy K. W.* et al. Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes. *KVLQT1*, *HERG*, *SCN5A*, *KCNE1*, and *KCNE2* // *Circulation.* — 2000. — Vol. 102. — P. 1178–1185.
27. *Splawski I., Shen J., Timothy K. W.* et al. Genomic structure of three long QT syndrome genes: *KVLQT1*, *HERG*, and *KCNE1* // *Genomics.* — 1998. — Vol. 51. — P. 86–97.
28. *Vatta1 M., Dumaine R., Shimizu W., Aihara N.* Genetic and biophysical basis of sudden unexplained nocturnal death syndrome (SUNDS), a disease allelic to Brugada syndrome // *Hum. Mol. Genetics.* — 2002. — Vol. 11, № 3. — P. 337–345.
29. *Wilde A., Antzelevitch C., Borggreffe M.* Proposed diagnostic criteria for the Brugada Syndrome // *Circulation.* — 2002. — Vol. 106. — P. 2514–2519.
30. *Wlodarska E. K., Konka M., Kepski R.* et al. Familial form of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // *Kardiol. Pol.* — 2004. — Vol. 60, № 1. — P. 1–14.
31. *Zaklyazminskaya E., Chuprova S., Kovalevskaya T., Polyakov A.* Molecular genetic analysis of long QT syndrome in 67 Russian families // *Eur. Heart J.* — 2003. — Vol. 24 (Abstr. Suppl.). — P. 44.

© Е. Л. БОКЕРИЯ, 2005

УДК 616.124-008.311-053

СЕМЕЙНАЯ ПОЛИМОРФНАЯ ЖЕЛУДОЧКОВАЯ ТАХИКАРДИЯ: «ИДЕАЛЬНЫЙ ЭЛЕКТРИЧЕСКИЙ УБИЙЦА»

Е. Л. Бокерия

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

Несмотря на относительно небольшую частоту внезапной сердечной смерти (ВСС) среди детей и подростков, эта проблема остается не решенной по сей день и имеет колоссальное социальное и медицинское значение. Частота внезапной смерти среди молодых людей составляет от 1,3 до 8,5 на 100000 пациентов в год (Liberthson R., 1996) [10]. Исследование D. Spurgeon (2001) выявило увеличение на 10% числа случаев ВСС среди детей и подростков США с 1989 по 1996 г. [16]. При патолого-анатомическом исследовании в 2/3 этих случаев была установлена кардиальная причина смерти. У 50% пациентов, умерших внезапно, имелись предшествующие жалобы на боли в груди и/или синкопальные состояния [10].

По данным О. Тораз и соавт. (1985), у 16% больных этой категории зарегистрированы семейные случаи внезапной смерти. Исследование семей, в которых были зарегистрированы случаи внезапной смерти в молодом возрасте, выявило наличие генетически обусловленных ионопатий (семейная полиморфная желудочковая тахикардия, синдром удлиненного интервала QT, синдром Бругада) в 40% случаев [20]. Несмотря на то, что результаты патолого-анатомического исследования доказывают высокую вероятность (60–75%) наличия генетического заболевания у лиц, умерших внезапно, большинство случаев внезапной смерти на практике остаются необъясненными [20]. Все это определяет настоятельную необходимость более

тщательного изучения возможных причин ВСС, направленного в конечном счете на более раннее выявление пациентов из группы риска.

Желудочковые аритмии, регистрируемые у пациентов со «здоровым» сердцем и нормальной электрокардиограммой, ранее в большинстве случаев рассматривались как идиопатические. Молекулярно-генетические исследования показали, что мутация в генах, кодирующих сократительные протеины сердечной мышцы, является одним из субстратов развития «идиопатической» аритмии [13]. Открытие гена двунаправленной желудочковой тахикардии (ЖТ) позволило выдвинуть и продемонстрировать гипотезу о том, что стресс-индуцированные жизнеугрожающие аритмии (двунаправленная ЖТ, полиморфная ЖТ, катехоламинэргическая ЖТ), развивающиеся у молодых лиц со «здоровым» сердцем, представляют собой фенотипические варианты одного и того же заболевания [7, 15].

Впервые семейная полиморфная желудочковая тахикардия (СПЖТ) была описана в 1978 г. Coumel и соавт. Затем A. Leenhardt и соавт. в 1995 г. опубликовали серию наблюдений, в которых была зарегистрирована стресс-индуцированная двунаправленная ЖТ на фоне «здорового» сердца [8]. Приблизительно в одной трети этих случаев имелись случаи внезапной смерти в семье в молодом возрасте и/или стресс-обусловленные синкопе. Исследователи установили, что ЭКГ-картина желудочковой тахикардии в данном случае похожа на таковую при дигиталисной интоксикации. Авторы рассматривали замедленную постдеполяризацию как возможный аритмогенный механизм тахикардии. Было высказано предположение о генетическом характере заболевания с неполной пенетрантностью гена или наличием мутации *de novo*.

В 1999 г. H. Swan и соавт. описали аритмический синдром с аутосомно-доминантным типом наследования, который характеризуется полиморфной желудочковой тахикардией, индуцируемой физической нагрузкой, при отсутствии документированного заболевания сердца [19]. Это исследование положило начало генетической расшифровке аритмии. Было показано, что у пациентов имеются изменения в хромосоме 1, локусах 1q42–q43. Необходимо отметить, что 2-й тип аритмогенной дисплазии правого желудочка также обусловлен мутациями в этих локусах, что позволило предположить аллельный характер заболеваний (эта гипотеза была доказана Tiso и соавт. в 2001 г.).

Ключевая роль в сопряжении возбуждения и сокращения мышцы сердца принадлежит кардиальному рианодинному рецептору (RyR2) (ген которого лоцируется в хромосоме 1q42–43). Изменение потенциала действия вызывает движение ионов Ca^{2+} через сарколемму L-типа кальциевых ка-

налов внутрь кардиомиоцитов. Это в свою очередь приводит к высвобождению избыточного количества ионов кальция из саркоплазматического ретикулума в цитоплазму клетки через второй тип рианодинного рецептора. В состав этого рецептора входят дополнительные регуляторные протеины, такие как кальстабин 2 (FKBP12.6, стабилизирующий закрытое состояние Ca^{2+} -канала) и кальсеквестрин 2 (CASQ2, являющийся важнейшим резервуаром кальция внутри саркоплазматического ретикулума). Рецептор активируется низкими концентрациями Ca^{2+} и подавляется высокими, причем связывание специфического активатора увеличивает чувствительность к Ca^{2+} . Катехоламины, выбрасываемые в кровь в момент стресса и/или физической нагрузки, вызывают сокращение сердечной мышцы по механизму Ca^{2+} -индуцированного выброса Ca^{2+} за счет фосфорилирования протеинкиназы рианодинного рецептора. S. Priori и соавт. в 2000 г. выявили мутации гена RyR2 в четырех семьях с типичной клинической картиной СПЖТ и семейным анамнезом внезапной смерти в молодом возрасте, продемонстрировав таким образом значение этого гена в развитии аритмии (рис. 1). Тот факт, что только у 4 из 12 пробандов был найден измененный ген, позволил авторам предположить генетическую гетерогенность заболевания. Мутация RyR2 гена обуславливает аутосомно-доминантный вариант СПЖТ [7, 15]. Рецессивный тип СПЖТ был описан Lahat и соавт., изменения в данном случае затрагивают кальсеквестрин-ген (CASQ2). Молекулярный патогенез СПЖТ тем не менее до конца не ясен. Предполагается, что в развитии аритмии может иметь значение повышение базального уровня RyR2-канала, изменение его фосфорилирующей способности, нарушение взаимодействия этого канала с другими молекулами или ионами (например, на уровне кальстабина и кальсеквестрина 2) или нарушение его активации вне- и внутриклеточными ионами кальция [6]. В настоящее время СПЖТ разделяют на два типа по наличию или отсутствию мутации в RYR2 гене (генный и негенный варианты) [14].

Основные клинические характеристики заболевания были даны A. Leenhardt и соавт. в 1995 г. [8]. Прежде всего необходимо подчеркнуть, что основной жалобой пациентов являются повторяющиеся обмороки на фоне стресса, эмоциональной и/или физической нагрузки. Согласно данным A. Leenhardt и соавт., СПЖТ манифестирует в большинстве (более 50%) случаев синкопальной атакой в младшем школьном возрасте ($7,8 \pm 4$ года) [8]. Отсутствие синкопе у детей младше 3-х лет авторы объясняют высокой толерантностью грудных детей к частому желудочковому ритму. Выявлена прямая зависимость между возрастом на момент первого

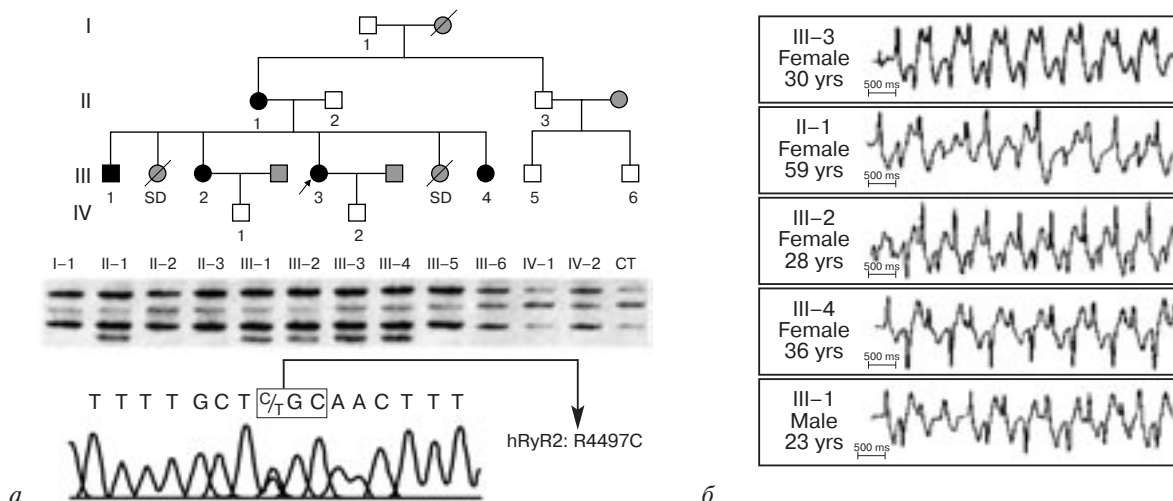


Рис. 1. Результаты молекулярно-генетического исследования одной из 4-х семей (а) и электрокардиограммы (б).

а — черные символы обозначают пациентов с генетическими дефектами и клиническими проявлениями заболевания; белые символы обозначают индивидуумов без генетических дефектов и клинических проявлений; серые символы обозначают необследованных индивидуумов; стрелками указаны пробанды и SD — необъяснимая внезапная смерть в молодом возрасте; мутация *hRyR2 R4497C* была выявлена с помощью генетического исследования у пробанда и индивидуумов с клинической манифестацией заболевания;

б — примеры двуправленной желудочковой тахикардии, индуцированной при стресс-тесте с физической нагрузкой у 1 пробанда и 4-х носителей гена *hRyR2* в III поколении вышеуказанной семьи (Female — женский пол; Male — мужской пол) [15].

обморока и тяжестью заболевания, чем раньше зарегистрировано синкопе, тем хуже прогноз. S. Priori и соавт. показали, что генотип заболевания определяет возрастные характеристики его начала. Так, при наличии мутации *RyR2* гена, синкопе впервые появляются в детском возрасте (8 ± 2 года), при ее отсутствии — в более старшем возрасте (20 ± 12 лет). Вышеуказанный факт имеет значение и в половых характеристиках: женский пол преобладает при негенном варианте СПЖТ, а мужской пол является фактором риска внезапной смерти при наличии мутации в гене рианодинного рецептора [14]. Так же, как и в случаях с синдромом удлинённого интервала QT, детям в течение длительного периода времени ошибочно ставятся диагнозы эпилепсии, ларингоспазма и др. По данным A. Leenhardt и соавт., в среднем требуется 3,5 года для установления диагноза. Согласно исследованиям S. Priori, выявление кардиальной причины обмороков далеко не всегда приводит к диагнозу СПЖТ, 9 из 30 пациентов в течение 2-х лет рассматривались как больные с синдромом удлинённого интервала QT (*CUQT*) с нормальной продолжительностью интервала. В анамнезе, однако, можно всегда найти очень четкие указания на стресс или физическую нагрузку, предшествовавшие синкопе. Восстановление сознания после обморока происходит спонтанно, реанимационные мероприятия не требуются [8, 15]. Помимо синкопе достаточно часто могут наблюдаться приступы немотивированной слабости, головокружения, расстройства зрения. В настоящее время известно, что плавание в бассейне является триггерным механизмом развития аритмии при 1 типе

синдрома удлинённого интервала QT (*CUQT 1*) [1, 14]. G. Choi и соавт. (2004) выявили аналогичную связь при СПЖТ. Из 43 пациентов, имевших в анамнезе синкопе в воде, у 28 был диагностирован *CUQT 1*, у 2 — *CUQT 2*, у 3-х пациентов не обнаружены мутации, характерные для *CUQT*, и в 9 (21%) случаях выявлены мутации в гене рианодинного рецептора [2]. Авторы настаивают на необходимости обследования на *RYR2* ген при исключении синдрома удлинённого интервала QT у данной категории пациентов.

Не менее важным является семейный анамнез случаев внезапной смерти в молодом возрасте. По данным различных авторов, как минимум в 30% случаев имелись указания на подобные эпизоды [2, 6–8, 14, 15, 19]. S. Priori и соавт. подчеркивают, что если в детском возрасте заболевание не распознано и не назначено лечение, то к 20 годам жизни оно становится летальным. Внезапная смерть может быть первым и единственным симптомом заболевания и встречается в 7–15% случаев [2, 7, 8, 15].

Целым рядом исследований показано, что обследование пациентов с СПЖТ на предмет наличия какого-либо заболевания сердца не дает никаких результатов. Таким больным проведение полномасштабного кардиологического обследования необходимо для подтверждения вышеуказанного факта и для исключения других ионопатий.

Для постановки диагноза СПЖТ требуется снятие поверхностной электрокардиограммы в покое, холтеровское ЭКГ-мониторирование. Проведение теста с физической нагрузкой является определяющим фактором в установлении диагноза аритмии.

А. Leenhardt и соавт. отмечают, что в покое изменений на ЭКГ не выявляется, интервал QT и сегмент ST остаются в пределах возрастной нормы. У всех пациентов в указанном исследовании была зарегистрирована синусовая брадикардия в покое. В большинстве последовавших затем работ указаний на этот факт нет [2, 6, 7, 14, 15], за исключением серии наблюдений А. V. Postma и соавт. [12]. Холтеровское ЭКГ-мониторирование является единственным методом, позволяющим в естественных условиях зафиксировать реакцию организма на стрессорный агент и/или физическую нагрузку. Большинство авторов сходится во мнении относительно того, что порог синусового ритма, необходимый для начала ЖТ, составляет 120–130 уд/мин [6–8, 14, 15, 19]. По достижении этой частоты начинают регистрироваться изолированные мономорфные желудочковые экстрасистолы, затем частота их увеличивается, появляется би-, три- и квадригеминия, экстрасистолы становятся полиморфными, и в конечном счете можно зафиксировать залпы мономорфных и двунаправленных экстрасистол. По данным А. Leenhardt и соавт., если в этот момент эмоциональная или физическая активность прекращалась, то аритмия исчезала без каких-либо клинических проявлений. С другой стороны, при продолжении нагрузки начинала регистрироваться типичная двунаправленная ЖТ (комплекс имеет форму блокады ПНПГ с меняющейся слева направо осью QRS) и залпы нерегулярной и полиморфной ЖТ (350–400 уд/мин) (рис. 2). S. Priori и соавт. показали, что вид тахикардии не зависит от наличия генетического дефекта, в указанной работе были зарегистрированы двунаправленная, полиморфная желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков (ФЖ) без предшествующей ЖТ [14]. В исследовании N. Sumitomo и соавт.



Рис. 2. ЭКГ пациента мужского пола, 7 лет, во время стресс-теста с физической нагрузкой.

На фоне учащения синусового ритма появляются мономорфные желудочковые экстрасистолы по типу бигеминии. Затем регистрируется суправентрикулярная тахикардия (фибрилляция предсердий и узловая тахикардия) с полиморфными желудочковыми экстрасистолами и, наконец, двунаправленная желудочковая тахикардия. После окончания нагрузки аритмия исчезает [8].

морфология тахикардии была полиморфной в 62% случаев, полиморфной и двунаправленной в 21%, двунаправленной в 10% и полиморфной с ФЖ в 7% случаев [17]. Проведение проб с изопротеренолом и программируемая электрическая стимуляция сердца для индукции тахикардии имеют меньшее значение, чем тест с физической нагрузкой. Показано, что изопротеренол вызывал ЖТ в 31% случаев, программируемая стимуляция в 11% случаев, и у 58% пациентов индуцировать тахикардию указанными методами не удалось [14]. Работой N. Sumitomo и соавт. продемонстрирована 100% эффективность теста с физической нагрузкой в индукции ЖТ, введение катехоламина имело значение в 75%, программируемая стимуляция не имела никакого эффекта [17]. Обследование, включавшее ЭКГ и пробу с физической нагрузкой у пробандов — жертв внезапной смерти в молодом возрасте, позволило идентифицировать генетическую природу внезапной смерти в 40% случаев и выявить асимптомных носителей гена в таких семьях (8, 9 в 1-й семье) [20].

На основании вышесказанного необходимо еще раз подчеркнуть, что для установления диагноза СПЖТ требуется наличие следующих критериев:

- 1) полиморфная или двунаправленная ЖТ, развивающаяся в ответ на физическую/эмоциональную нагрузку (напоминающая ЖТ при дигиталисной интоксикации);
- 2) синкопе на фоне эмоциональной/физической нагрузки;
- 3) отсутствие документированного заболевания сердца;
- 4) отсутствие изменений на ЭКГ в покое (интервал QT , сегмент ST);
- 5) семейный анамнез случаев внезапной смерти в молодом возрасте;
- 6) наличие мутаций в гене кардиального рианодиневого рецептора и отсутствие каких-либо других генных изменений, например, характерных для синдрома удлиненного интервала QT , синдрома Бругада, синдрома укороченного QT и т. д.

Вопросы терапии СПЖТ до конца не решены. В настоящее время лечение семейной полиморфной желудочковой тахикардии включает в себя обязательное назначение β -блокаторов, хотя эффективность их использования остается спорной [5]. Согласно данным А. Leenhardt и соавт., эффективность применения надолола достаточно высока. Из 59 пациентов в этой серии наблюдений 38 получали β -блокаторы, и внезапная смерть зафиксирована только в 4 (10%) случаях (предположительно вследствие перерыва в приеме препарата). Период наблюдения составил от 2 до 16 лет. Напротив, в группе пациентов ($n=21$), не использовавших надолол, погибли 10 (50%) пациентов в возрасте 20 лет. Аналогичные результаты, указывающие на высокую

эффективность (96%, период наблюдения составил 7 лет) данной группы препаратов, получили T. Denjoy и соавт. [3]. Однако исследователи подчеркивают, что у части больных во время нагрузки регистрировались желудочковые экстрасистолы, и 12% пациентов за период наблюдения, несмотря на терапию, пережили клиническую смерть или синкопе. В наблюдении A. V. Postma и соавт. у 98% пациентов с идентифицированной мутацией RYR2 гена назначение β -блокаторов привело к полной элиминации аритмии и клинической симптоматики (период наблюдения составил в среднем 2 года) [12]. Абсолютно противоположные данные приводят в своей работе S. Priori и соавт. [14]: у 18 (46%) из 39 больных, получавших β -блокаторы (надолол, метопролол, пропранолол), отмечались частые рецидивы ЖТ или фибрилляции желудочков. Указанным пациентам был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор, и в течение 2-летнего периода наблюдения у 50% больных зафиксировано срабатывание прибора. Кроме того, авторы показали, что наличие или отсутствие мутации гена RYR2 не влияет на эффективность препаратов. В исследовании N. Sumitomo и соавт. полная ремиссия симптомов заболевания на фоне терапии β -блокаторами отмечена у 31% пациентов, за 5–7 лет наблюдения зарегистрировано 24% случаев внезапной смерти. Возможно, противоречивость имеющихся в литературе данных относительно эффективности β -блокаторов обусловлена гетерогенностью исследуемых групп по типу изменений внутри самого рианодинного рецептора. В последние несколько лет достигнуты определенные успехи в изучении белков, входящих в состав данного рецептора, их взаимодействия и влияния на уровень кальция в кардиомиоците [9]. Это позволяет в дальнейшем надеяться на разработку генотипспецифической терапии. Несмотря на противоречивость полученных данных, все исследователи сходятся во мнении, что пропуск даже одной дозы β -блокатора резко повышает риск внезапной смерти [4, 6, 8, 12]. При наличии рецидивов аритмии и/или синкопальных состояний на фоне терапии указанными препаратами, должен ставиться вопрос об имплантации кардиовертера-дефибриллятора.

Антагонисты кальция используются достаточно редко, они частично эффективны в подавлении аутосомно-доминантного варианта тахикардии [17]. H. Swan и соавт. провели тест с физической нагрузкой с использованием верапамила и сульфата магния у 6 пациентов с документированной мутацией гена RYR2. Было показано, что назначение антагониста кальция резко снижает количество возникающих желудочковых экстрасистол, аритмия появляется на более высоком пороговом уровне; сульфат магния не оказал никакого влияния на нарушение ритма [18].

Представляется перспективным использование препаратов, действующих на измененные компоненты кардиального рианодинного рецептора [9]. Однако имеющиеся в настоящее время данные требуют дальнейшего изучения.

Суммируя все вышеизложенное, необходимо еще раз подчеркнуть, что семейная полиморфная желудочковая тахикардия — это жизнеугрожающая, крайне злокачественная желудочковая тахикардия или фибрилляция желудочков, вызываемая стрессом или физической нагрузкой при отсутствии структурных изменений сердца. Смертность в молодом возрасте составляет в среднем 30%. Эта тахикардия очень точно была названа «идеальным электрическим убийцей» [11], так как она не оставляет следов, уничтожает внешне абсолютно здоровых молодых людей, а предугадать следующую ее жертву крайне сложно. Однако идеальных преступлений не бывает, поэтому все более широкое изучение этой генетической ионопатии позволяет надеяться, что в конечном счете в недалеком будущем удастся решить проблему ее профилактики и лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ackerman M. J., Tester D., Porter C. J. Swimming, a gene-specific arrhythmogenic trigger for inherited long QT syndrome // Mayo Clin. Proc. — 1999. — Vol. 74. — P. 1088–1094 (Abstract).
2. Choi G., Kopplin L. J., Tester D. et al. Spectrum and frequency of cardiac channel defects in swimming-triggered arrhythmia syndromes // Circulation. — 2004. — Vol. 110. — P. 2119–2124.
3. Denjoy I., Postma A., Lupoglazoff J. M. Catecholaminergic ventricular tachycardia in children // Arch. Mal. Couer Vaiss. — 2005. — Vol. 98, № 5. — P. 506–512 (Abstract).
4. De Rosa G., Delogu A. B., Piastra M. et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: Successful emergency treatment with intravenous propranolol // Pediatr. Emerg. Care. — 2004. — Vol. 20, № 3. — P. 175–177 (Abstract).
5. Francis J., Sankar V., Nair V. K. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia // Heart Rhythm. — 2005. — Vol. 2, № 5. — P. 550–554.
6. Kontula K., Laitinen P. J., Lehtonen A. et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: Recent mechanistic insights // Cardiovasc. Res. — 2005. — Vol. 67, № 3. — P. 379–387.
7. Laitinen P. J., Brown K. M., Piippo K. et al. Mutations of the cardiac ryanodine receptor (RyR2) gene in familial polymorphic ventricular tachycardia // Circulation. — 2001. — Vol. 103. — P. 485–490.
8. Leenhardt A., Lucet V., Denjoy I. et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow-up of 21 patients // Ibid. — 1995. — Vol. 91. — P. 1512–1519.
9. Lehnart S. E., Wehrens X. H., Laitinen P. J. Sudden death in familial polymorphic ventricular tachycardia associated with calcium release channel (ryanodine receptor) leak // Ibid. — 2004. — Vol. 109. — P. 3208–3214.
10. Libershon R. R. Sudden death from cardiac causes in children and young adults // N. Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 334, № 16. — P. 1039–1044.
11. «Perfect Electrical Assassin» responsible for many unexplained sudden deaths. — Mayo Clinic publishing, 2004. — <http://www.mayoclinic.com>.
12. Postma A. V., Denjoy I., Kamblock J. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: RYR2 mutations, bradycardia, and follow up of the patients // J. Med. Genetics. — 2005. — Vol. 42. — P. 863–870 (Abstract).

13. *Priori S. G., Napolitano C., Grillo M.* Concealed arrhythmogenic syndromes: The hidden substrate of idiopathic ventricular fibrillation? // *Cardiovasc. Res.* — 2001. — Vol. 50. — P. 218–223.
14. *Priori S. G., Napolitano C., Memmi M.* Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia // *Circulation.* — 2002. — Vol. 106. — P. 69–74.
15. *Priori S. G., Napolitano C., Tiso N.* et al. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia // *Ibid.* — 2000. — Vol. 103. — P. 196–200.
16. *Spurgeon D.* Sudden cardiac deaths rise 10% in young americans // *Brit. Med. J.* — 2001. — Vol. 322. — P. 573 (Abstract).
17. *Sumitomo N., Harada K., Nagashima M.* et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: Electrocardiographic characteristics and optimal therapeutic strategies to prevent sudden death // *Heart.* — 2003. — Vol. 89, № 1. — P. 66–70.
18. *Swan H., Laitinen P. J., Kontula K.* et al. Calcium channel antagonism reduces exercise-induced ventricular arrhythmias in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia patients with RYR2 mutations // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* — 2005. — Vol. 16, № 2. — P. 162–166 (Abstract).
19. *Swan H., Piippo K., Viitasalo M.* et al. Arrhythmic disorder mapped to chromosome 1q42-q43 causes malignant polymorphic ventricular tachycardia in structurally normal hearts // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 1999. — Vol. 34, № 7. — P. 2035–2042.
20. *Tan H. L., Hofman N., Van Langen I. M.* et al. Sudden unexplained death. Heritability and diagnostic yield of cardiological and genetic examination in surviving relatives // *Circulation.* — 2005. — Vol. 112. — P. 207–213.

© С. М. КРУПЯНКО, Т. Т. КАКУЧАЯ, 2005

УДК 616.12-008.6

СИНДРОМ АНДЕРСЕНА

С. М. Крупянка, Т. Т. Какучая

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

Синдром Андерсена является редкой наследственной патологией, характеризующейся преходящим параличом мускулатуры, удлинением интервала *QT*, часто сочетающимся с появлением высокоамплитудных зубцов *U*, желудочковыми аритмиями и признаками дисморфогенеза — низко посаженными ушами, микрогнатией (аномально малой величиной челюстей, особенно нижней челюсти), широким лбом, клинодактилией (устойчивой деформацией одного или нескольких пальцев), синдактилией (сращением или наличием перепонки между пальцами стопы или кисти), гипертелоризмом (увеличенным расстоянием между двумя парными органами), низким ростом, сколиозом и др. [1, 3, 4, 6, 11]. В 1971 г. Е. Andersen и соавт. сообщили о выявлении у 8-летнего пациента низкого роста, гипертелоризма (широко расставленных глаз), гипоплазии челюстей, широкого основания носа, незаращения мягкого и твердого неба, скафоцефалического черепа (длинного узкого черепа с гребнем вдоль окостеневшего сагитального шва) и клинодактилии V пальца [1]. В 1994 г. R. Tawil и соавт. впервые использовали термин «синдром Андерсена» для описания клинического случая с тремя характерными особенностями (клинической триады): калий-чувствительными циклическими параличами, желудочковыми нарушениями ритма и признаками дисморфогенеза, наблюдавшимися Андерсеном в 1971 г. [4, 19]. В литературе также часто встречается определение «синдром Андерсена—Тавил» (Andersen—Tawil syn-

drome, сокращенно ATS). Этот синдром нельзя путать с болезнью Андерсена, относящейся к гликогенозам — болезням накопления гликогена (вследствие дефицита гликогенпревращающего фермента патологическое количество гликогена скапливается в печени, мышцах и других тканях). Синдром Андерсена явился первой патологией, описанной в разделе каналопатий — патологий ионных каналов [3, 4]. Наследуется синдром Андерсена по аутосомно-доминантному типу, хотя имеются сообщения и о спорадических случаях [6, 11, 14, 16]. Вероятность передачи его по наследству составляет более 50%. Степень выраженности заболевания может варьировать в пределах одной семьи — у одного ребенка может наблюдаться тяжелое поражение, тогда как у другого вообще может протекать клинически асимптомно. Пенетрантность заболевания широко вариабельна, и не у всех пациентов можно наблюдать весь спектр клинических признаков этого синдрома [11, 14, 16]. Нарушения ритма сопровождаются любой приступ паралича мышц, возникая вторично, обусловлены резкими колебаниями уровня калия в сыворотке крови больного (рис. 1). Однако в литературе описаны случаи, когда нарушения ритма являлись первым клиническим проявлением синдрома Андерсена и предшествовали эпизодам мышечных парезов и параличей [11]. При данном фенотипе болезни позднее был выявлен удлиненный интервал *QT* [16]. Сообщалось также о случаях внезапной сердечной смерти при синдроме Андерсена [13].