

Хлынова О.В., Василец Л.М., Туев А.В.

**Наследственные
аритмологические синдромы:
принципы диагностики и лечения**

Монография

Москва
2018

УДК 616.12–008318–008.6–056.7–07–08
ББК 54.101
Х 61

Авторы:

Хлынова О.В., Василец Л.М., Туев А.В.

Рецензент:

Щербенев Владимир Михайлович – заведующий отделением рентгенхирургических методов диагностики и лечения нарушений ритма сердца (РХМДЛ НРС) ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница № 2. Институт сердца», доктор медицинских наук

Х 61 Хлынова О.В.

Наследственные аритмологические синдромы: принципы диагностики и лечения / О.В. Хлынова, Л.М. Василец, А.В. Туев. – Москва, 2018. – 134 с.: ил.

ISBN 978-5-906906-40-3

Монография содержит современные сведения о дефиниции, диагностике и лечении наследственных аритмологических синдромов (НАС). Изложены приципы интерпретации клинических и инструментальных данных, включая диагностические инвазивные методы, а также современные классификации НАС. Представлены механизм действия основных антиаритмических препаратов, показания для хирургического лечения НАС. Отдельная глава монографии посвящена достижениям в области аритмологии Пермской аритмологической школы заслуженного деятеля науки РФ, профессора А.В. Туева.

Монография предназначена для кардиологов, аритмологов, кардиохирургов, а также будет полезна студентам медицинских вузов, аспирантам, клиническим ординаторам.

ISBN 978-5-906906-40-3

© Хлынова О.В., Василец Л.М.,
Туев А.В., 2018.

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	5
Введение	7
ГЛАВА I. Дисфункция синусного узла	11
1.1. Понятие о дисфункции синусного узла	11
1.2. Синдром слабости синусного узла	12
1.2.1. Определение	12
1.2.2. Исторические факты	13
1.2.3. Этиология и патогенез	14
1.2.4. Классификация CCCУ.	15
1.2.5. Клиника	17
1.2.6. Инструментальные методы диагностики	18
1.2.7. Принципы ведения пациентов	24
1.2.8. Медикаментозное лечение	24
1.2.9. Рекомендации по ЭКС при ДСУ	28
1.2.10. Хирургическое лечение	30
Список литературы	30
ГЛАВА II. Синдромы предвозбуждения желудочков	32
2.1. Определение	32
2.2. Синдром Вольфа – Паркинсона – Уайта	34
2.2.1. Определение	34
2.2.2. Эпидемиология, история	34
2.2.3. Этиология	36
2.2.4. Диагностические критерии	38
2.2.5. Нарушения ритма сердца, наиболее часто встречаемые при синдроме WPW	40
2.3. Синдром укороченного интервала P–Q(R) [синдром CLC]	42
2.4. Электрофизиологическое исследование	43
2.5. Стратификация риска внезапной смерти	44
2.6. Лечение синдрома WPW	45
2.7. Выбор лечебной тактики	46
2.8. Медикаментозная терапия	46
2.9. Электротерапия	48
2.10. Катетерная деструкция	49
2.11. Хирургическое лечение	50
2.12. Руководство по лечению пациентов с ФП	50
2.13. Практические рекомендации	50
Список литературы	51
ГЛАВА III. Синдромы удлиненного интервала QT	52
3.1. Историческая справка	52
3.2. Классификация	53
3.3. Эпидемиология	54
3.4. Этиология и патогенез	55
3.5. Генетические особенности синдрома LQTS	56
3.6. Клиника	59
3.7. Диагностика	61
3.8. Лечение	66

3.9. Рекомендации по профилактике ВСС	67
3.10. Неотложная терапия при возникновении приступа torsade de pointes включает	68
3.11. Прогноз	72
3.12. Стратификация риска	72
3.13. Заключение	73
Список литературы	73
ГЛАВА IV. Синдром ранней реполяризации желудочков	78
4.1. Определение	78
4.2. История. Распространенность СРРЖ	78
4.3. Классификация	79
4.4. Теории патогенеза синдрома ранней реполяризации желудочков	80
4.5. Диагностика СРРЖ	84
Список литературы	88
ГЛАВА V. Редкие аритмологические синдромы	94
5.1. Синдром Бругада	94
5.2. Болезнь (синдром) Ленегра	98
5.3. Синдром Андерсена – Тавила	102
5.4. Синдром укороченного интервала QT	103
5.5. Изолированная некомпактность миокарда левого желудочка	105
5.6. Аритмогенная дисплазия (кардиомиопатия) правого желудочка	106
5.7. Катехоламин-зависимая желудочковая тахикардия	109
5.8. Синдром «немного предсердия»	112
5.9. Изолированная фибрилляция предсердий	112
Список литературы	115
ГЛАВА VI . Аритмологические синдромы – результаты собственных исследований (кафедра госпитальной терапии ПГМУ)	118
Заключение	125

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ААП	– антиаритмические препараты
АВУ	– атриовентрикулярный узел
АВС	– атриовентрикулярное соединение
АДПЖ	– аритмогенная дисплазия правого желудочка
АРХ	– аномально расположенные хорды
ВДСУ	– вегетативная дисфункция синусного узла
ВВФСУ	– время восстановления функции синусного узла
ВКМ	– внеклеточный матрикс
ВНС	– вегетативная нервная система
ВПУ	– синдром Вольфа – Паркинсона – Уайта
ВРС	– вариабельность ритма сердца
ВСАП	– время синоатриального проведения
ВСС	– внезапная сердечная смерть
ДАВС	– дополнительное (аномальное) атриовентрикулярное соединение
ДЗСТ	– диффузные заболевания соединительной ткани
ДМ ЭКГ	– длительное мониторирование ЭКГ
ДПП	– дополнительные пути проведения
ДСУ	– дисфункция синусного узла
ИВР	– искусственный водитель ритма
ИНМЛЖ	– изолированная некомпактность миокарда левого желудочка
ИЛ-4	– интерлейкин – 4
ИЛ-6	– интерлейкин – 6
ЖТ	– желудочковая тахикардия
ЖЭ	– желудочковая экстрасистолия
КВВФСУ	– скорректированное время восстановления функции СУ
КЛК	– синдром Клерка – Леви – Кристеско
ИКД	– имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор
МЖП	– межжелудочковая перегородка
НРС	– нарушения ритма сердца
ОСУ	– остановка синусного узла
ПП	– правое предсердие
ПМК	– пролапс митрального клапана
ПРАВТ	– пароксизмальные реципрокные АВ-тахикардии
ПСС	– проводящая система сердца
ПЭЖ	– презкитация желудочков
РЧА	– радиочастотная абляция
СА	– синоатриальный
САП	– СА-паузы
СВЭ	– суправентрикулярные экстрасистолы
СДТС	– синдром дисплазии соединительной ткани сердца
СКС	– синдром каротидного синуса
СН	– сердечная недостаточность
СРП	– С-реактивный протеин
СРРЖ	– синдром ранней реполяризации желудочков

СУ	– синусный узел
СССУ	– синдром слабости синусного узла
СУИQT	– синдром удлиненного интервала QT
УО	– ударный объем
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ФНО- α	– фактор некроза опухоли альфа
ФН	– физическая нагрузка
ФП	– фибрилляция предсердий
ЭДСУ	– электрофизиологическая дисфункция синусного узла
ЭКГ	– электрокардиограмма
ЭКС	– электрокардиостимулятор
ЭРП	– эффективный рефрактерный период
ЭхоКГ	– эхокардиография
ЭФИ	– электрофизиологическое исследование сердца
WPW	– Wolff – Parkinson – White
LQTS	– синдром удлиненного QT

«Биение сердца, не прекращающееся
с момента рождения человека до его смерти,
всегда отождествлялось с самой жизнью
и воспринималось как удивительное,
таинственное явление»

«Сердце – источник жизни, начало всего,
солнце микрокосмоса, от которого
зависят вся жизнь и сила организма»

*В. Гарвей писал в посвящении к своей книге
«De motu cordis» (1628)*

ВВЕДЕНИЕ

Патология проводящей системы сердца (ПСС) привлекает внимание исследователей уже на протяжении нескольких столетий. Сформировались определенные представления об этиологии различных вариантов поражения ПСС, причиной может стать практически любое заболевание сердца. В связи с этим у практических врачей сложилось стойкое убеждение, что патология ПСС почти всегда вторична. Это суждение часто ведет к диагностическим ошибкам, так как само наличие изменений ПСС служит основанием для постановки какого-либо диагноза, чаще всего – атеросклеротического поражения [4]. Между тем за последние два десятилетия накопилось достаточное количество публикаций, в которых рассматриваются различные варианты изолированного поражения ПСС без связи с какими-либо сердечно-сосудистыми заболеваниями. Такие случаи рассматриваются как идиопатические, и в связи с этим представления об этиологической структуре рассматриваемой патологии претерпели определенную эволюцию [4]. Достигновения последних десятилетий в области электрофизиологии позволили выделить новые аритмологические синдромы и даже нозологические формы болезни проводящей системы.

Аритмологические синдромы чаще всего рассматриваются как первичные (генетически-детерминированные) заболевания ПСС. Генетические факторы играют важную роль в патогенезе большого числа болезней. По данным проекта расшифровки генома человека в организме существует около 350 000 генов. В последние годы прогресс в молекулярной биологии и геномной инженерии позволил клиницистам на новом уровне подойти к изучению молекулярных механизмов развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе нарушения ритма сердца (НРС) [2]. В сердце экспрессировано около 30 000 генов. Идентифицированы гены, функция которых имеет непосредственное отношение к процессам, происходящим в миокарде человека [21]. Наибольшее число сердечно-сосудистых болезней является полигенным. К моногенным заболеваниям, ассоциированным с поражением сердца, относится ряд синдромов и болезней, сопровождающихся злокачественными НРС и высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС) [3]. Причиной наследственных НРС считают аномалии следующих основ-

ных классов белков: сократительных и цитоскелетных; ионных каналов и межклеточных контактов; трансмембранных переносчиков, а также их модуляторов [7]. В норме потенциал действия кардиомиоцитов характеризуется активацией потенциал-зависимых ионных каналов, деполяризующих мембрану с последующей активацией выходящих реполяризующих токов. Показано, что потенциал-зависимые натриевые, калиевые и кальциевые каналы [8] проявляют общие свойства молекулярной структуры, что важно учитывать при оценке их физиологической функции. Наследственные заболевания, обусловленные изменениями этих свойств, относятся к «каналопатиям», или первичным электрическим заболеваниям сердца. К генетически детерминированным заболеваниям, которые также могут приводить к злокачественным НРС и ВСС, относят группу болезней с врожденной структурной патологией сердца [23].

Наследственные заболевания сердечно-сосудистой системы, проявляющиеся нарушениями ритма и проводимости сердца, представлены в основном следующими патологиями.

I. Первичные электрические заболевания [15]:

- синдром удлинённого интервала QT [11, 16, 18, 22],
- синдром укороченного интервала QT [22, 24],
- синдром Бругада [10],
- катехоламин-зависимая желудочковая тахикардия [17],
- идиопатическая фибрилляция желудочков [26],
- болезнь Ленегра,
- наследственный синдром Вольфа – Паркинсона – Уайта,
- наследственная форма фибрилляции предсердий,
- Андерсон – Тавел-синдром [13].

II. Наследственные заболевания со структурной патологией сердца, сопровождающиеся злокачественными нарушениями ритма сердца:

- гипертрофическая кардиомиопатия [1, 19, 20],
- дилатационная кардиомиопатия [19],
- аритмогенная дисплазия правого желудочка [19],
- изолированная некомпактность миокарда левого желудочка [14, 25].

Таким образом, генетически детерминированные НРС ответственны за большую часть случаев ВСС [6] у лиц как в отсутствие, так и при наличии структурной патологии сердца. Данные заболевания и синдромы, как правило, манифестируют в молодом возрасте (за исключением синдрома Бругада) и имеют определенные фенотипические и генотипические черты [9, 12]. Основой своевременной диагностики этих состояний является ЭКГ-скрининг, который оптимально должен быть выполнен в возрасте до 3 лет (выявление патологических ЭКГ-феноменов), и эхокардиография (ЭхоКГ) [5]. Кроме того, большое диагностическое значение имеют обследование семей из групп риска и углубленное обследование больных с повторными синкопе. Рекомендуются обязательное обследование всех прямых родственников I–II степени родства пробандов с первичными электрическими заболеваниями сердца и проведение стресс-тестов при наличии в анамнезе у пациента ассоциированных с физической нагрузкой жалоб – головокружений, синкопе или сердцебиений. Частота встречаемости многих из этих заболе-

ваний сердца в настоящее время уже установлена, что должно служить ориентиром для полноты их выявляемости в популяции на уровне первичного звена. Пол и возраст нередко оказывают модулирующий эффект на клиническую манифестацию и вероятность ВСС этих пациентов. Высокий суммарный уровень риска ВСС у больных с генетически детерминированными НРС на фоне терапии является показанием к имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД). Акцент антиаритмической и интервенционной терапии также должен быть сделан на контроль триггеров. Оптимальная стратегия профилактики ВСС у больных с генетически детерминированными НРС – это определение базового риска (модифицируемые и немодифицируемые факторы и маркеры риска) и последующий мониторинг больных в соответствии с индивидуальным профилем риска.

Список литературы

1. Современные подходы к лечению больных гипертрофической кардиомиопатией / С.А. Габрусенко, Ю.В. Сафрыгина, В.Г. Наумов [и др.] // Лечащий врач. – 2004. – № 2. – С. 32–37.
2. Школьников М.А. Первичные электрические заболевания сердца как причина внезапной смерти // Доктор.ru. – 2008. – № 3. – С. 25–32.
3. Школьников М.А. Прогнозирование риска развития жизнеугрожающих состояний и внезапной смерти при нарушениях сердечного ритма у детей, принципы профилактики: автореф. дис. д-ра мед. наук. – М. – 1993. – 106 с.
4. Шульман В.А., Никулин С.Ю., Матюшин Г.В., Иваницкая Ю.В. Первичные (генетически-детерминированные) заболевания ПСС // Врач. – 2001. – № 1. – С. 8–10.
5. Rautaharju M., Borys Surawicz, Leonard S. Gettes. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram. Part IV: The ST Segment, T and U Waves, and the QT Interval A /Scientific Statement From the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology // J. Am. Coll. Cardiol. Published online Feb 19, 2009.
6. Ankerman M. Cardiac causes of sudden unexpected death in children and their relationship to seizures and syncope: genetic testing for cardiac electropathies // Semin. Pediatr. Neurol. – 2005. – 12. – P. 52–58.
7. Antzelevitch C., Burashnikov A., Di Diego J. // Mechanisms of cardiac arrhythmia. – 2008. – P. 65–133.
8. Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death / C. Antzelevitch, G. Pollevick, J. Cordeiro [et al.] // Circulation. – 2007. – 115. – P. 442–449.
9. Mutation in KCNQ1 gene leading to the short QT-interval syndrome / C. Bellocq, A. Van Ginneken, C. Bezzina [et al.] // Circulation. – 2004. – 109. – P. 2394–2397.
10. Chen P., Priori S. The Brugada Syndrome // JACC. – 2008. – 51(12). – P. 1176–1180.
11. Congenital long QT syndrome. Orphanet / L. Crotti, G. Celano, F. Dagradi [et al.] // J Rare Diseases. – 2008. – 3. – P. 18.
12. Arrhythmic sudden death in children / I. Denjoy, J. Lupoglazoff, P. Guicheney [et al.] // Archives of Cardiovascular Diseases. – 2008. – 101. – 121–125.

13. Andersen-Tawil syndrome: a model of clinical variability, pleiotropy, and genetic heterogeneity/ M. R. Donaldson, G. Yoon, Y. H. Fu [et al.] // *Ann Med.* – 2004. – 36 (Suppl 1). – P. 92–7.
14. Isolated Non-Compaction Cardiomyopathy / R. Engberding, C. Stollberger, P. Ong [et al.] // *Dtsch Arztebl Int.* 2010. – March. – 107(12). – P. 206–213.
15. *Gussak I., Antzelevitch C.* Electrical diseases of the heart. Genetics, mechanisms, treatment, prevention // Springer. – 2008. – P. 461–654, 705–719.
16. Linkage of a cardiac arrhythmia, the long QT syndrome, and the Harvey ras-1 gene / M. Keating, D. Atkinson, C. Dunn [et al.] // *Science.* – 1991. – May. –3. – 252(5006). – P.704–706.
17. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow up of 21 patients / A. Leenhard, V. Lucet, I. Denjoy [et al.] // *Circulation.* – 1995. – 91. – P.1512–1519.
18. *Marks M.L., Trippel D.L., Keating M.T.* Long QT syndrome associated with syndactyly identified in females // *Am J Cardiol.* – 1995. – 76. – P.744–745.
19. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement From the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention / B.J. Maron, J.A. Towbin, G. Thiene [et al.] // *Circulation.* – 8722. – 2006. – 113. – P.1807–1816.
20. *McKenna W.J., Behr E.R.* Hypertrophic cardiomyopathy: management, risk stratification, and prevention of sudden death // *Heart.* – 2002. – 8. – P.169–176.
21. Efficacy of permanent pacing in the management of high-risk patient with long QT syndrome / A.J. Moss, J.E. Liu, S. Gottlieb [et al.] // *Circulation.* – 1991. – 84. – P.1524–1529.
22. *Patel Ch., Antzelevitch Ch.* Pharmacological approach to the treatment of long and short QT syndromes // *Pharmacology and Therapeutics.* – 2008. – 3(118). – P.138–151.
23. *Priori S.G., Antzelevitch C.* Inherited arrhythmogenic diseases // *Sudden Cardiac Death* / Ed. by Silvia G. Priori, Douglas P. Zipes. – 2006.
24. A novel form of short QT syndrome (SQT3) is caused by a mutation in the KCNJ2 gene / S. Priori, S. Pandit, I. Rivolta [et al.] // *Circ Res.* – 2005. – 96. – P.800–807.
25. Left ventricular non compaction in children / S.H. Weisz, G. Limongelli, G. Pacileo [et al.] // *Congenit Heart Dis.* – 2010. – 5(5). – P.284–297.
26. *Zipes D.P., Jalife J.* Cardiac electrophysiology. From cell to bedside. Elsevier. – Fifth edition. – 2009. Ventricular arrhythmias: mechanisms, features, and, management. – P. 675–699, 723–779.

«Природа выполняет свои задачи
таким способом, который является
в некотором смысле наилучшим
из всех возможных»

Розен М.

ГЛАВА I. ДИСФУНКЦИЯ СИНУСНОГО УЗЛА

1.1. ПОНЯТИЕ ДИСФУНКЦИИ СИНУСНОГО УЗЛА

Дисфункция синусного узла (ДСУ) является одной из самых сложных проблем, связанных с нарушениями ритма сердца. Значимость этой проблемы обусловлена тем, что ДСУ, по мнению большинства авторов [1, 3, 4, 6, 14, 20], являясь проявлением общего заболевания проводящей системы сердца, практически всегда сочетается с другими нарушениями ритма и проводимости и, вероятно, усугубляет их, обуславливает рефрактерность к терапии. Многие заболевания сердечно-сосудистой системы сопровождаются если не манифестной, то латентной ДСУ, являющейся либо проявлением основного заболевания, либо возникающей в процессе медикаментозной терапии.

Сама по себе ДСУ вызывает значительное снижение «качества жизни» пациентов и, возможно, представляет угрозу для жизни: известно, что в 10–20 % причиной коронарной смерти являются брадиаритмии, а у пациентов с синкопальными состояниями в 15–20 % находят синдром слабости синусного узла (СССУ). В индустриально развитых странах более половины больных, которым имплантируется искусственный водитель ритма (ИВР), составляют больные с синдромом слабости синусного узла.

Очевидно, что общее наименование «дисфункции синусного узла» объединяет по меньшей мере три основные клинические группировки:

- 1) СССУ – дисфункция синусного узла (СУ) органической природы;
- 2) регуляторные (вагусные) дисфункции СУ;
- 3) лекарственные (токсические) дисфункции СУ.

Спектр заболеваний и состояний, приводящих к синусным дисфункциям, весьма широк. Наиболее частыми «поставщиками» ДСУ органического происхождения являются первичные возрастные склеродегенеративные процессы в области СУ и ишемическая болезнь сердца [20]. Среди так называемых вторичных причин дисфункции синусного узла в первую очередь следует назвать влияние лекарственных препаратов и дисбаланс вегетативной регуляции сердечного ритма [15, 17]. Синусные дисфункции, характеризующаясь вариабельностью этиологических факторов, клинико-электрокардиографических проявлений, электрофизиологических механизмов и лечебно-диагностических подходов, как правило, имеют прогрессирующее течение.

В настоящее время установлено, что почти в половине случаев СССУ не связан с какими-либо заболеваниями сердечно-сосудистой системы и про-

являет себя как самостоятельное (идиопатическое) заболевание проводящей системы сердца. В связи с этим представления об этиологической структуре рассматриваемой патологии претерпели определенную эволюцию.

Существует несколько классификаций ДСУ, в основу которых положены клинические и электрокардиографические, а также электрофизиологические проявления. По нашему мнению, в кардиологической клинике достаточно удобна для повседневного использования следующая классификация.

По патогенезу:

- ВДСУ – вегетативная дисфункция синусного узла;
- ЭДСУ – электрофизиологическая дисфункция синусного узла;
- СССУ – синдром слабости синусного узла.

Дисфункция СУ может быть вызвана не только органическим поражением СА-зоны, но и внекардиальными факторами. В норме СУ и атриовентрикулярный узел (АВУ) находятся под преобладающим влиянием блуждающего нерва. Появление ЭКГ-признаков ДСУ может быть связано как с повышенной активностью парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС), так и с угнетением симпатических влияний. Возможна и комбинация этих двух факторов.

К причинам хронической ВДСУ относят: синдром каротидного синуса, брадикардию спортсменов, внутричерепную гипертензию, брадикардию детей, подростков и юношей, обструктивную желтуху, «синдром удлиненного QT», курение.

Острая, или пароксизмальная ВДСУ, может возникнуть в следующих ситуациях: рвота, «глоссофарингеальная невралгия», значительное переутомление, в течение сна, выраженная гиперкальциемия, длительная анестезия, субарахноидальное кровоизлияние, хирургическое вмешательство на глазных яблоках; гипотермия, коронароангиография.

Таким образом, ДСУ является одной из самых актуальных проблем современной аритмологии. Изучение автоматизма сердца и его нарушений имеет многовековую историю. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные ДСУ, проблема окончательно не решена.

1.2. СИНДРОМ СЛАБОСТИ СИНУСНОГО УЗЛА

1.2.1. Определение

Синдром слабости синусного узла – это сочетание клинических и электрокардиографических признаков, отражающих структурные повреждения синусного узла, его неспособность нормально выполнять функцию водителя ритма сердца и (или) обеспечивать регулярное проведение автоматических импульсов к предсердиям.

К СССУ следует относить строго очерченный круг аритмий и блокад, имеющих непосредственное отношение к СУ:

- постоянная синусная брадикардия с частотой ≤ 45 –50 в мин в покое;
- остановка (отказ) СУ, длительная или кратковременная (синусовые паузы ≥ 2 –2,5 с.);

- повторяющаяся синоатриальная (СА) блокада, или блокада выхода из СУ (синусовые паузы $\geq 2-2,5$ с.);
- медленное и нестойкое восстановление функции СУ после электрической или фармакологической дефибрилляции (кардиоверсии), а также после спонтанного прекращения приступа наджелудочковой тахикардии;
- повторное чередование синусной брадикардии (длительных пауз $\geq 2-2,5$ с.) с пароксизмами фибрилляции (трепетания) предсердий либо предсердной тахикардии (синдром брадикардии-тахикардии).

Термином «синдром слабости синусного узла» обозначаются клинико-электрокардиографические признаки, характеризующие снижение ритмогенной активности синусового узла и нарушение проведения импульсов к предсердиям в результате структурных изменений СУ и синоатриальной зоны.

1.2.2. Исторические факты

Интерес к источнику автоматизма сердца существует с древнейших времен. Еще Аристотель писал, что «в природе сердца есть способность биться с самого начала жизни, это подтверждается и при вивисекции, и при изучении цыплят в яйце». G. Harvey наблюдал, что изолированное сердце лягушки и даже отдельные его части способны сокращаться, если они смочены и находятся в тепле. Соперничали две теории в объяснении природы автоматизма: миогенная и нейрогенная. Галлер (1739), сторонник миогенной теории, в частности, писал: «Сердце движется под влиянием неизвестной причины, кроющейся в строении самого сердца, не зависящей ни от мозга, ни от артерий». Однако ему возражал Мюллер (1837), считавший, что причиной сокращений сердца является «нервный принцип», что возбудимость сердца сохраняется постоянной, а ритмичность его работы зависит от импульсов, ритмически возникающих в сердце [9, 19].

Впервые синоатриальный (СА) блок проведения был описан Mackenzie в 1906 г. во время эпидемии гриппа. В 1912 г. Cohn и Lewis описали случай приступа Адамса – Стокса, вызванного внезапной асистолией у больного с пароксизмами мерцательной аритмии. В 1916 г. S. Lewine наблюдал 4 больных с остановкой СУ, следующей за приступом фибрилляции предсердий (ФП).

Подробно клинико-электрокардиографическая картина брадиаритмий описана в книге I. Mackenzie «Disease of the heart» (1914). В 1954 г. D. Short отметил связь между синусной брадикардией и пароксизмальной наджелудочковой тахикардией. В дальнейшем этот вариант ДСУ, синдром брадитахикардии, будет назван «синдром Шорта» [10].

Термин «синдром слабости синусного узла» (sick sinus syndrome) появился в литературе в 1967 г. в результате наблюдений B. Lown [10, 13, 19], отметившего периоды частого предсердного ритма, чередующегося с эпизодами брадикардии после кардиоверсии. Автор отметил «...хаотическую активность предсердий, изменение формы зубца Р, брадикардию со множественными замещающими систолами и приступы предсердной и узловой

тахикардии». М. Fetter в дальнейшем расширила понятие CCCУ, включив в него синусную брадикардию, остановку синусного узла, мерцательную брадиаритмию, синоатриальную блокаду входа, обусловленную медикаментозной терапией [10, 19, 21].

Термин CCCУ до сих пор не является устоявшимся и общепринятым, многие авторы пользуются терминами «дисфункция синусового узла» (sinus node disfunction), «болезнь синусового узла» (sinus node disease), «синдром ленивого синусового узла» (lasy sinus syndrome) и др. Варианты нарушения функции синусового узла чаще всего обозначаются как: CCCУ – нарушения функции СУ, обусловленные его органическими изменениями, независимо от наличия или отсутствия симптоматических проявлений; вегетативная дисфункция синусового узла (ВДСУ) – дисфункция СУ, обусловленная патологическими вегетативными влияниями.

1.2.3. Этиология и патогенез

М. Alpert и G. Flaker сообщают, что CCCУ страдает 0,05 % населения США. Частота синусных дисфункций в общей популяции неизвестна. Согласно имеющейся неполной информации у кардиологических больных она составляет 3:5000. Так, по данным В.А. Шульмана, в Красноярске на 484 тыс. населения выявлено 127 больных CCCУ (0,0296 %), что примерно соответствует данным американских авторов. Средний возраст больных составил около 50 лет. Пик распространенности приходится на возраст 60–69 лет, а у женщин и на 50–58 лет.

Согласно причинам, приводящим к развитию CCCУ, последние можно подразделить на несколько групп.

1. *Первичный (идиопатический) CCCУ*, в основе которого лежат дегенеративные изменения СУ, предсердий и проводящей системы сердца неясного происхождения. Заболевания СУ вместе с дистальными участками специализированной проводящей системы составляет от 25 до 40 % случаев CCCУ, проходит под разными названиями – идиопатический дегенеративный фиброз синусно-предсердного узла, склеродегенеративная болезнь предсердий и проводящей системы. Классический сегрегационный анализ CCCУ показал, что заболевание имеет аутосомно-доминантный тип наследования и подтвердил наследственную предрасположенность в этиопатогенезе заболевания. Такой первичный генетический CCCУ имеет более тяжелое течение и передается в большей мере по женской линии.

2. *Вторичный CCCУ органической патологии* развивается при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы, диффузных заболеваниях соединительной ткани (ДЗСТ), патологии эндокринных желез, нередко CCCУ развивается после трансплантации сердца.

3. *Дисфункция СУ* может быть вызвана не только органическим поражением СА-зоны, но и *внекардиальными факторами* – нарушением вегетативной регуляции. В норме СУ и АВУ находятся под преобладающим влиянием блуждающего нерва. Усиление работы сердца обеспечивается или уменьшением вагусного влияния, или усилением активности симпа-

тической нервной системы. Появление ЭКГ-признаков CCCУ может быть связано как с повышенной активностью парасимпатического отдела ВНС, так и с угнетением симпатических влияний. Возможна и комбинация этих двух факторов.

СССУ может быть наследственным, врожденным и приобретенным.

Приобретенный CCCУ чаще возникает в результате атеросклеротического поражения сердца или миокардитического кардиосклероза.

Субстратом *наследственного CCCУ* считают изолированный склеро-дегенеративный фиброз СУ, при котором число клеток в СУ значительно уменьшено. Одновременно наблюдается тяжелый фиброз вокруг СУ и в предсердиях. Установлен тип наследования этой патологии – аутосомно-доминантный. Чаще идиопатический CCCУ встречается у женщин ($\frac{2}{3}$), причем в возрасте старше 50 лет ($\frac{2}{3}$). Однако у родственников этих больных CCCУ выявляется в более молодом возрасте и даже детском, но это, как правило, латентный CCCУ. Существуют и другие теории наследования CCCУ:

- наследуется ферментативный дефект, в результате которого нарушается метаболизм холинэстеразы (M. Ferrer);
- наследуется низкая активность пиридоксин-6-фосфата (активная форма витамина B₆), в результате чего нарушаются метаболизм триптофана и накопление кинуренина (В.К. Рудзит);
- «аденозиновая гипотеза» – увеличение числа аденозиновых рецепторов, повышение их чувствительности и/или патологически медленная деградация аденозина (D. Watt);
- «мембранная теория» – мембранопатия клеток СУ, рассматриваемая в рамках перекисного окисления липидов (ПОЛ).

1.2.4. Классификация CCCУ

Синдром слабости СУ – это сочетание клинических и ЭКГ-признаков, отражающих структурные повреждения СУ, его неспособность нормально выполнять функцию водителя ритма сердца и/или обеспечивать регулярное проведение импульсов к предсердиям.

В настоящее время общепризнанной классификации CCCУ нет. В литературе представлены в основном классификации органической ДСУ [8, 10, 19].

По особенностям клинического проявления выделяют следующие формы синдрома слабости синусного узла и варианты их течения [20]:

- *латентная форма* – отсутствие клинических и ЭКГ-проявлений; дисфункция СУ определяется при электрофизиологическом исследовании. Ограничений трудоспособности нет; имплантация электрокардиостимулятора не показана.

- *компенсированная форма*:

- *брадисистолический вариант* – слабо выраженные клинические проявления, жалобы на головокружение и слабость. Может быть профессиональное ограничение трудоспособности; имплантация электрокардиостимулятора не показана.

– *брадикахисистолический вариант* – к симптомам брадисистолического варианта добавляются пароксизмальные тахиаритмии. Имплантация электрокардиостимулятора показана в случаях декомпенсации СССУ под влиянием противоаритмической терапии.

• *декомпенсированная форма:*

– *брадисистолический вариант* – определяется стойко выраженная синусная брадикардия; проявляется нарушением церебрального кровотока (головокружением, обморочными состояниями, преходящими парезами), сердечной недостаточностью, вызванной брадиаритмией. Значительное ограничение трудоспособности; показаниями к имплантации служат асистолия и время восстановления функции синусного узла (ВВФСУ) более 3 секунд.

– *брадикахисистолический вариант* (синдром Шорта) – к симптомам брадисистолического варианта декомпенсированной формы добавляются пароксизмальные тахиаритмии (суправентрикулярная тахикардия, мерцание и трепетание предсердий). Пациенты полностью нетрудоспособны; показания к имплантации электрокардиостимулятора те же, что и при брадисистолическом варианте.

• *постоянная брадисистолическая форма фибрилляции предсердий* (на фоне ранее диагностированного СССУ):

– *тахисистолический вариант* – ограничение трудоспособности; показаний к имплантации электрокардиостимулятора нет;

– *брадисистолический вариант* – ограничение трудоспособности; показаниями к имплантации электрокардиостимулятора служат церебральная симптоматика и сердечная недостаточность.

Варианты течения СССУ: острое, рецидивирующее, хроническое.

В зависимости от регистрации признаков слабости синусного узла при длительном ЭКГ-мониторировании выделяют:

• *латентное* (признаки СССУ не выявляются);

• *интермиттирующее* (признаки СССУ выявляются при снижении симпатического и возрастании парасимпатического тонуса, например, в ночные часы);

• *манифестирующее течение* (признаки СССУ выявляются при каждом суточном ЭКГ-мониторировании).

СССУ в свою очередь подразделяется:

• *по ЭКГ-типам:*

I тип – синусная брадикардия;

II тип – синоатриальная блокада;

III тип – синдром брадикардии-тахикардии.

• *по степени компенсации:*

– компенсированный;

– субкомпенсированный;

– декомпенсированный.

1.2.5. Клиника

Клинические проявления СССУ обусловлены характером и выраженностью аритмий, составляющих сущность синдрома. К этим аритмиям относятся: синусная брадикардия, СА-блокада, отказ СУ (sinus arrest) с выскальзывающими сокращениями из нижележащих центров автоматизма и без них, синдром брадитахиаритмии или брадитахисистолический вариант СССУ, постоянное мерцание или трепетание предсердий как исход СССУ.

Часть авторов относят к СССУ и некоторые варианты синдрома каротидного синуса, миграцию водителя ритма по предсердиям.

В зависимости от наличия или отсутствия клинических симптомов СССУ делят на *симптоматический* и *асимптоматический*.

Первые и наиболее ранние клинические проявления СССУ обусловлены умеренным нарушением церебрального кровотока, которые могут привести к повышению нервной возбудимости, снижению памяти, бессоннице, небольшим нарушениям психики. Более выраженные нарушения церебрального кровотока вызывают головокружения, полубоморочные состояния (пресинкопе), обмороки (синкопе), кратковременные парезы, нарушения речи, наконец, могут возникнуть классические приступы Морганьи – Адамса – Стокса. Неврологическая симптоматика у больных СССУ очень разнообразна и неспецифична.

Многие больные жалуются на мышечную слабость, которая, видимо, обусловлена нарушением кровоснабжения скелетных мышц. Нередко кардиальные жалобы могут отсутствовать или отступать на второй план, а часто интермиттирующий характер СССУ не дает возможности выявить брадиаритмию при каждом врачебном осмотре.

Если СССУ возникает на фоне органического заболевания сердечно-сосудистой системы, аритмии, связанные с дисфункцией СУ, способствуют возникновению или усугублению сердечной недостаточности (СН), стенокардии.

Клиническая симптоматика СССУ зависит также от состояния нижележащих центров автоматизма. При сохранении их функции даже продолжительный отказ СУ может не сопровождаться какими-либо клиническими проявлениями. При поражении центров автоматизма второго порядка развивается истинная асистолия (total cardiac arrest).

Характерные для СССУ брадиаритмии нередко чередуются с пароксизмами тахиаритмии. Постоянная смена ритма способствует возникновению тромбозов, кроме того, этот вариант СССУ тяжело переносится больными и наиболее сложен для лечения. Исходом брадитахисистолической формы СССУ является развитие постоянной ФП с уменьшением или исчезновением симптоматики, что дает основание говорить о «самоизлечении» СССУ. При сочетании такого варианта с заболеваниями сердца в части случаев развивалась и прогрессировала СН. Постоянная ФП может быть с редким ритмом – это бывает при поражении проводящей системы ниже СА-соединения (в АВУ), и тогда появляется симптоматика, свойственная декомпенсированному СССУ с брадиаритмией. Купирование постоянной

фибрилляции предсердий (ФП) у больных СССУ не рекомендуется, так как резкое спонтанное прекращение эпизода тахикардии часто сопровождается угнетением синуса и подчиненного пейсмейкера. Об этом писал еще В. Lowн, который и предложил термин «sick sinus syndrome» именно для этой категории больных.

Таким образом, клиника характеризуется проявлением следующих основных синдромов, а именно: головокружение, синкопе, внезапная значительная слабость, перебои в области сердца, сердцебиения с последующими околосинкопальными состояниями.

1.2.6. Инструментальные методы диагностики Электрокардиография

Синусная брадикардия является основным признаком СССУ на ЭКГ и обычно не вызывает трудностей в диагностике. Границами выраженной синусовой брадикардии, свидетельствующей о явных нарушениях в работе СУ, большинство авторов считают 50 сокращений в минуту днем и 40 сокращений в минуту в ночное время (рис. 1.1).

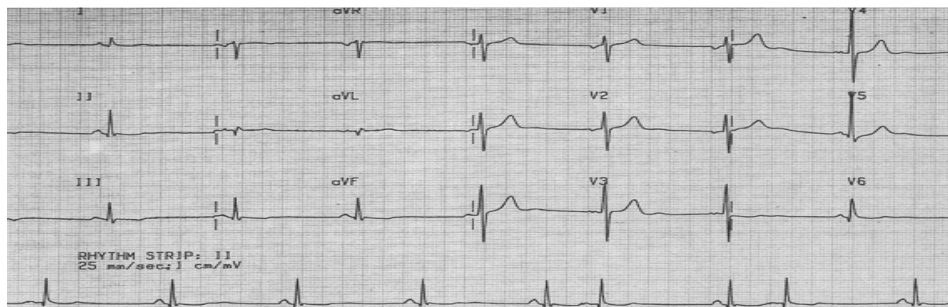


Рис. 1.1. Синусная брадикардия

1. СА-блокады.

СА-блокада 1-й степени. На ЭКГ обычно не диагностируется. Выявляется только при определении времени СА-проведения (ВСАП) специальными электрофизиологическими методами. Клинических проявлений не имеет.

СА-блокада 2-й степени. На ЭКГ проявляется в виде синусных пауз – периодов отсутствия зубца Р. Если нет заместительных ритмов из ниже лежащих центров автоматизма, выпадает весь комплекс QQRST. Если продолжительность такой паузы точно соответствует величине 2–3 интервалов Р-Р, диагностируется СА-блокада 2-й степени 2-го типа. Реже выявляется СА-блокада 2-й степени 1-го типа.

СА-блокада 2-й степени может выявляться и при нормальной продолжительности синусового цикла (рис. 1.2), а сочетание с синусовой брадикардией свидетельствует об одновременном поражении СУ и перинодальной зоны.

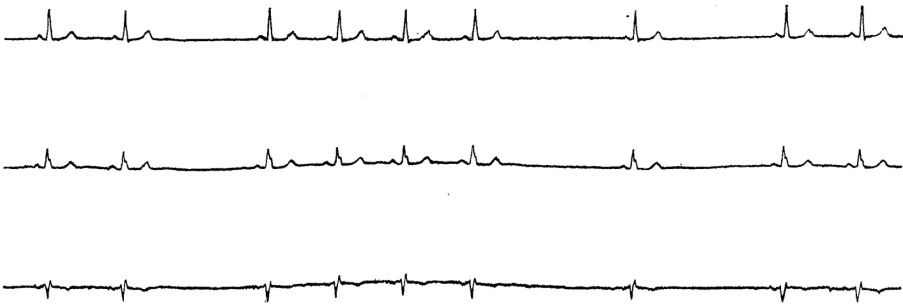


Рис. 1.2. СА-блокада 2-й степени

СА-блокада 3-й степени. Если при СА-блокаде выпадает несколько комплексов подряд при отсутствии заместительных ритмов, то можно предположить наличие у больного СА-блокады 3-й степени (рис. 1.3). Синусные паузы могут быть обусловлены не только СА-блокадой, но и остановкой СУ (sinus arrest). В большинстве случаев точный механизм синусных пауз на обычной ЭКГ определить невозможно. Появление заместительных сокращений еще больше затрудняет диагностику. Учитывая то, что клиника, прогноз и лечебные мероприятия совершенно одинаковы при СА-блокаде и остановке СУ, точное разграничение этих состояний не имеет практического значения.

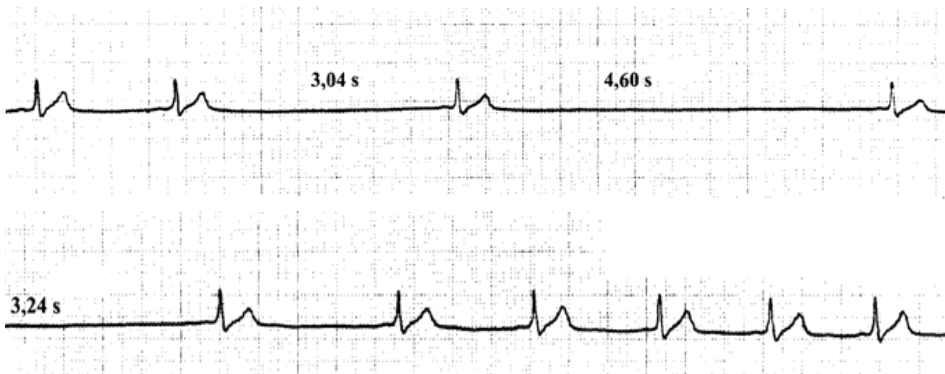


Рис. 1.3. СА-блокада 3-й степени или эпизоды остановки СУ

2. Постэкстрасистолическая депрессия синусового ритма.

Описана А.В. Недоступом в 1974 г. – продолжительные паузы сразу после экстрасистолы с выскальзывающими сокращениями из нижележащих центров автоматизма и без них. Считается, что этот признак характерен только для CCCУ (необходимо исключить блокированные экстрасистолы).

3. Сочетание вышеперечисленных признаков с приступами тахикардии (синдром брадикардии, брадикардии, тахикардии форма CCCУ).

Нарушения ритма сердца у большинства больных CCCУ определяют специфику клинических проявлений болезни, тяжесть состояния больных,

прогноз и тактику лечения. Резкие переходы от приступа тахикардии к редкому синусному ритму нередко сопровождаются возникновением длительных пауз и субъективно плохо переносятся пациентами. Такое течение СССУ встречается достаточно часто. Предсердная экстрасистолия высоких градаций регистрируется у 80 % больных, а синдром брадикардии – у 60 %. Существенно изменились представления о характере тахикардии при этом синдроме: мерцательная аритмия, считавшаяся ранее основным компонентом синдрома, выявляется лишь у 36 % больных, примерно с такой же частотой выявляется предсердная пароксизмальная тахикардия, а у 13 % больных – их сочетание, чаще в непрерывно-рецидивирующей форме. Реже выявляется узловая пароксизмальная тахикардия (3 %), пароксизмальная желудочковая тахикардия (8 %), сочетание МА и желудочковой тахикардии (3 %), мерцательной аритмии с узловой тахикардией (2 %). Очевидна необходимость точной диагностики характера пароксизмальных тахикардий и обоснования тактики лечения.

4. Хронотропная недостаточность (рис. 1.4.)

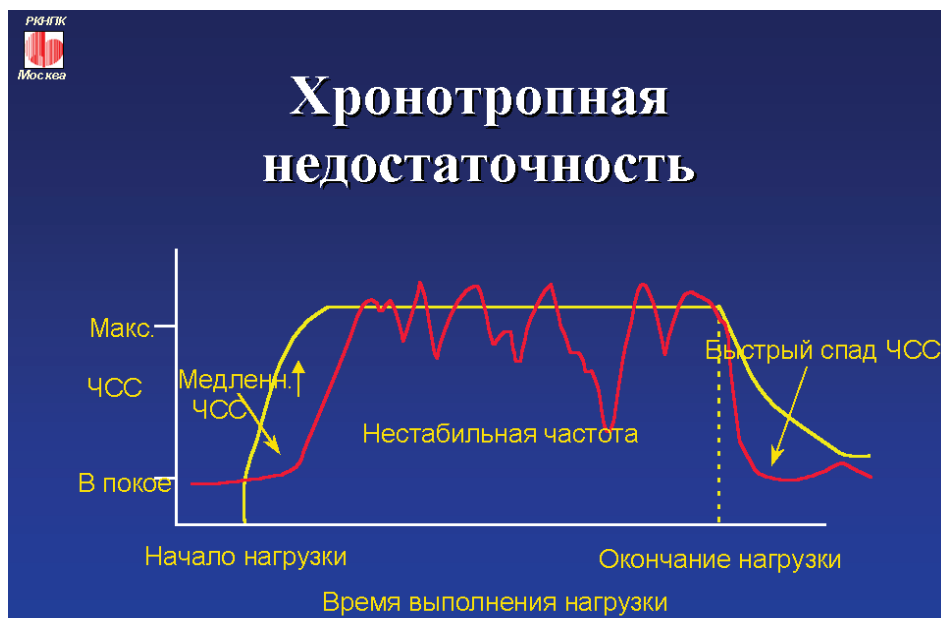


Рис. 1.4. Хронотропная недостаточность

Рефлекторные пробы:

- *проба Чермака – Геринга*, или *синокаротидный рефлекс* (механическое раздражение или массаж каротидного синуса) – остановка синусного узла (ОСУ) более 3 секунд;
- *проба Вальсальвы* (натуживание на выдохе или вдохе с последующей задержкой дыхания) – индекс пробы Вальсальвы (ИПВ) ($\text{ЧСС}_2/\text{ЧСС}_4$) $< 1,0$ (норма $> 1,25$);
- *проба Ашнера – Даныни* (глазосердечная проба – надавливание на оба глазных яблока в течение 10 секунд).

Фармакологические пробы:

- с атропином – внутривенное введение атропина 0,02 мг/кг, используется как скрининговый тест при брадикардиях – невозможность увеличения ЧСС на 50 % от исходного (в качестве нижней границы нормы чаще всего используется максимальная ЧСС=90 уд.мин), стойкий атриовентрикулярный ритм, пароксизм трепетания или мерцания предсердий;

- с изадринот – увеличение ЧСС на 25 % и менее от исходного, эктопические нарушения ритма;

- с обзиданом – снижение ЧСС на 20 % и более от исходного.

Электрофизиологическое исследование сердца (ЭФИ)

Основные характеристики системы СУ выявляются при чреспищеводной электрокардиостимуляции (ЧПЭС) и при внутрисердечном ЭФИ.

Основные показатели, которые определяются во время исследований:

- время восстановления функции СУ (ВВФСУ),
- скорректированное время восстановления функции СУ (КВВФСУ),
- время синоатриального проведения (ВСАП).

На рис. 1.5 показана методика определения показателей синусного автоматизма.

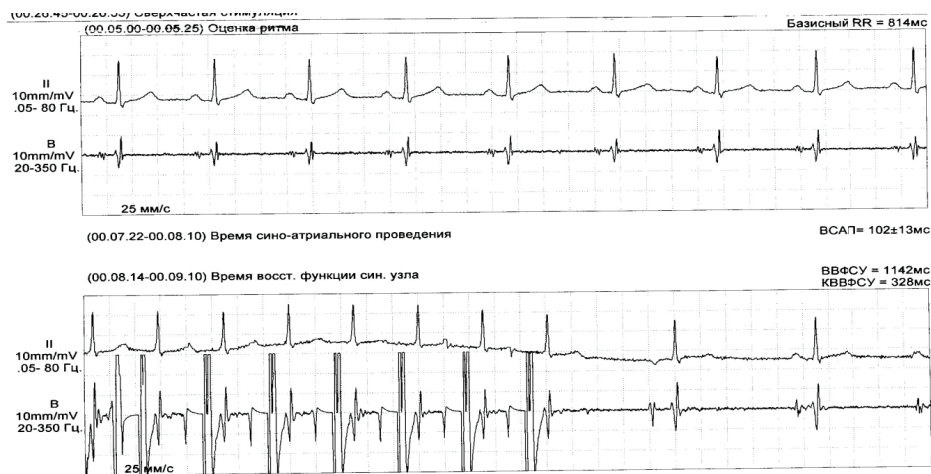


Рис. 1.5. Показатели ЭФИ

- Верхняя граница значения ВВФСУ обычно 1500 мс (большинство авторов использует величины от 1400 до 1680 мс).

- Верхняя граница нормы КВВФСУ = 500 мс.

- ВСАП в соответствии с литературными данными является относительно малоинформативным показателем в диагностике СССУ. Не отражает он и времени СА-проведения, в связи с чем определение этого показателя имеет ограниченное значение в клинической практике. Максимальная продолжительность ВСАП = 200 мс, а после медикаментозной вегетативной блокады – 116 мс.

Для выяснения функционального или органического характера поражения СУ при СССУ обычно используют фармакологические пробы с атро-

пином или атропином и обзиданом (медикаментозная денервация сердца), которые считаются стандартом при проведении ЭФИ. Проведение пробы показано пациентам, у которых во время исследования выявлено патологическое удлинение любого из показателей, характеризующих синусный автоматизм или проводимость.

После медикаментозной вегетативной блокады по A. Jose и D. Collison (внутривенное введение 0,04 мг/кг атропина и 0,2 мг/кг обзидана) определяется истинный ритм СУ (ИРСУ) – истинный синусный ритм без вегетативных влияний:

Должный ИРСУ = $118,1 - (0,57 \times \text{возраст пациента})$. Допустимы колебания до 14 % у лиц до 45 лет и 18 % у лиц старше 45 лет. ФВБ сердца – медикаментозная денервация (атропин и обзидан):

Исходная ЧСС или должная IHRp (predicted) = $118,1 - (0,57 \times A) + 14 \%$ (до 45 лет) + 18 % (более 45 лет),

где A – возраст в годах, IHRo < IHRp при CCCУ,

IHRo = IHRp при ВДСУ, у здоровых людей.

Вычисленная ЧСС IHRo (observed), зарегистрированная у пациента.

После медикаментозной денервации верхняя норма для ВВФСУ ≥ 1300 мс, КВВФСУ ≥ 270 мс. Дополнительные признаки – вторичные паузы, атриовентрикулярные эскейпы в постстимуляционном периоде, пароксизмальное укорочение ВФСУ, феномен электрической нестабильности миокарда (появление экстрасистол или коротких пробежек тахикардии в раннем постстимуляционном периоде).

Если какой-либо из показателей после пробы не возвращается в границы нормы, считается, что имеется органическое поражение СУ, если все нормализуется – функциональный вариант CCCУ.

Длительное мониторирование ЭКГ (ДМ ЭКГ)

ДМ ЭКГ многими признается как основной и наиболее надежный метод диагностики CCCУ: основными критериями CCCУ при ДМ ЭКГ все авторы признают паузы, синусную брадикардию и эпизоды СА-блокады. Величина пауз в основном сводится к 2000–3000 мс, критерием брадикардии нужно, видимо, считать ЧСС менее 40 уд./мин, независимо от времени возникновения, хотя эти признаки и не абсолютны. Чувствительность показателя ЧСС менее 40 уд./мин у больных с синусными дисфункциями составляет 43,1 % при специфичности 98 %.

Более взвешенную интегральную оценку автоматизма синусного узла дает среднесуточная частота сердечных сокращений. Этот показатель объединяет периоды дневной активности с преобладанием адренергической стимуляции и ночного доминирования вагуса, малочувствителен к кратковременным колебаниям ритма и экстрасистолии, достаточно инертен при повторных мониторированиях у одного больного. Чувствительность этого показателя составила 55,9 %, а специфичность – 97 %. Все другие ЭКГ-признаки CCCУ также используются, причем суммарная чувствительность ЭКГ-критериев во время мониторирования достигала 78,4 % при компенсированном CCCУ и 98,8 % при декомпенсированном.

Особенно важным считается выявление параллелизма между синусными паузами и клинической церебральной симптоматикой у больных CCCУ: ре-

гистрация пауз на ЭКГ во время пресинкопальных или синкопальных состояний однозначно свидетельствует о декомпенсации синусной дисфункции.

Проба с физической нагрузкой (ФН)

У большинства больных СССУ субмаксимального уровня ЧСС при выполнении велоэргометрии достичь не удастся. Определенные трудности представляет интерпретация теста с физической нагрузкой для диагностики синусных дисфункций. Для этого разработаны нижние границы нормальной ЧСС у лиц старше 40 лет на разных этапах ФН у мужчин и женщин (табл. 1.1).

Если пациент во время ФН не достиг указанной частоты ритма на соответствующей нагрузке, есть основания предположить, что у него дисфункция СУ. С увеличением мощности нагрузки ЧСС может значительно возрастать и превышать границы нормы. Поэтому диагноз СССУ будет тем больше достоверен, когда при большей мощности нагрузки получено неадекватно малое увеличение ЧСС. Чувствительность показателя максимальной ЧСС, достигнутой во время нагрузочного теста, достигала 29 % при специфичности 75 %.

Таблица 1.1. Нижние границы ЧСС на этапах ФН

Мощность нагрузки (кгм/мин)	Мужчины	Женщины
300	90	103
450	100	125
600	110	—
750	125	—

Даже при невысокой чувствительности и трудности интерпретации результаты пробы с ФН могут быть использованы для предварительного выявления лиц с подозрением на дисфункцию СУ. При этом распространенность велоэргометрии как стандартный тест для диагностики кардиальной патологии может отчасти компенсировать ее недостатки.

Оценка функции вегетативной нервной системы (ВНС)

Изучение фонового состояния ВНС с помощью определения показателей вариабельности сердечного ритма (ВРС) выявило новые данные о функционировании и регуляции синусной системы ритмовождения при патологии СА-узла. Для СССУ характерны доминирующее преобладание ваготонии, сохранение доли симпатикотонии и очень выраженное уменьшение количества больных с нормальной функцией ВНС как при функциональном, так и при органическом варианте синдрома. Выделен отдельный тип вегетативных дисфункций, не наблюдавшийся у здоровых лиц, – гипертонический. В сумме разные варианты вегетативных сдвигов при СССУ были обнаружены с помощью ВРС в 90 % случаев.

ЭКГ высокого разрешения (поздние потенциалы предсердий)

Данные о скрытых механизмах аритмогенеза в предсердиях у больных СССУ получены методом регистрации предсердной ЭКГ с усредненным сигналом. С помощью этого метода зарегистрированы очаги низкоампли-

тудных высокочастотных осцилляций, которые одновременно с увеличением общего времени деполяризации особенно заметны во время завершения потенциала действия. Они получили название поздних потенциалов предсердий. Последние в качестве неблагоприятных маркеров могут быть использованы для прогнозирования предсердных аритмий.

1.2.7. Принципы ведения пациентов

Клинически выделяют следующие степени компенсации CCCУ:

1. *Компенсированный* – жалоб нет или есть незначительные на кардиалгии, головные боли, небольшую слабость, объективно наблюдается только брадикардия;

2. *Субкомпенсированный* – активно предъявляет жалобы, кроме приступов МАС, ХСН IIА стадии и более, частые пароксизмы тахикардии (1–3 раза в неделю), неконтролируемые ААП;

3. *Декомпенсированный* – приступы МАС.

Тактика

- *Компенсированный CCCУ* – не требует активного вмешательства, необходимо лечение основного заболевания (при ВДСУ, приобретенном CCCУ), коррегирование нарушений гемостаза и исключение препаратов, угнетающих функцию СУ.

- *Субкомпенсированный CCCУ* – активизация СУ, улучшение проведения, нормализация вегетативного дисбаланса (при ВДСУ).

- *Декомпенсированный CCCУ* – имплантация электрокардиостимулятора (ЭКС).

1.2.8. Медикаментозное лечение

Основным направлением медикаментозной терапии CCCУ является лечение проявлений синдрома, связанных непосредственно с нарушением функционирования СУ. Это прежде всего брадикардии, разные варианты СА-блокад, синусные паузы, эпизоды остановки СУ и связанные с ними клинические проявления разной степени выраженности.

Из всего спектра препаратов для повышения синусной активности реальными возможностями воздействия на СА-узел обладают адреномиметики и лекарственные средства из других групп, способные стимулировать симпатoadреналовую систему, а также атропин и его производные, блокирующие вагусные механизмы регуляции ритма.

Нифедипины – хорошо известные в клинической практике препараты из группы антагонистов кальция (нифедипин и его аналоги адалат, коринфар, кордипин). Их выбор для лечения CCCУ обоснован:

- способностью нифедипинов, особенно короткого действия, вызывать значимое учащение синусного ритма;

- четко обозначенным механизмом этого учащения – рефлекторным ростом симпатической активности в ответ на артериальную вазодилатацию;

- преобладанием хронической ИБС и артериальной гипертензии среди возможных причин синусных дисфункций у обследованных больных и возможностями одновременного лечения СССУ и основного заболевания;
- доступностью и относительно невысокой стоимостью лечения.

Лечение больных СССУ нифедипинами как в моно-, так и в комбинированном варианте в дозе от 20 до 80 мг в сутки обеспечивало возможность коррекции основных проявлений нарушения функции СУ в 2-недельном курсовом лечении. При этом удавалось достигнуть не только улучшения основных характеристик синусного ритма, но и полностью устранять наиболее неблагоприятные проявления брадиаритмий: эпизоды брадикардий с ЧСС менее 40 уд./мин, синусные паузы, клинические симптомы декомпенсации. Улучшение функции системы ритмовождения было получено у 72–82 % больных, и лишь у 8,6 % показатели ухудшились. Положительное действие нифедипинов в большей степени наблюдалось у больных с выраженными исходными проявлениями СССУ и было дозозависимым. Оптимальные дозы препаратов устанавливаются при тестировании с использованием ДМ ЭКГ. Длительная терапия этими антагонистами кальция в течение года у пациентов, отобранных по критерию удовлетворительных результатов пробного лечения, обеспечивала сохранение первоначальных положительных результатов в 1/3 случаев.

Ограничения при назначении нифедипинов относятся к больным, перенесшим инфаркт миокарда, и связаны с повышенным риском развития осложнений и сокращением общей продолжительности жизни на фоне активации симпатно-адреналовой системы.

Препараты атропина – белласпон, беллатаминал, беллоид. Назначение этих препаратов при синусных дисфункциях наиболее эффективно у двух категорий больных:

- больные с высокой активностью вагуса по клинико-анамнестическим данным, результатам анализа ритмограммы или пробы с атропином;
- больные с СА-блокадами, приводящими к декомпенсации синусных дисфункций. Рекомендуются индивидуальный подбор дозы препаратов для постоянного приема, основанный на данных суточного мониторингирования ЭКГ или клинических признаках насыщения (ощущение сухости во рту). В течение первой недели назначения эффективность терапии близка к полученной при лечении нифедипинами, однако к 10–14-му дню лечения у подавляющего большинства больных она снижается. В связи с этим препараты атропина малопригодны для длительной терапии, но при рецидивирующем течении СССУ могут оказаться полезными для краткосрочного лечения или профилактики в периоды обострения синдрома.

Применение изадрина и его аналогов при СССУ допустимо лишь в экстренных ситуациях (эпизоды выраженной брадикардии, sinus arrest с клиникой декомпенсации синдрома) из-за кратковременности действия, необходимости назначения больших доз и высокого риска провокации пароксизмальных нарушений ритма.

В комплексном медикаментозном лечении синусных дисфункций в качестве дополнительных компонентов допустимо использование стимулирующей (элеутерококк, женьшень), рассасывающей и метаболической терапии

с учетом индивидуальных особенностей развития СССУ у конкретного больного.

Эффективность лечения брадиаритмий при СССУ контролируется клиническими и электрокардиографическими критериями, которые включают:

- исчезновение клинических признаков декомпенсации (синкопальные и пресинкопальные состояния);
- исчезновение эпизодов брадикардии с ЧСС < 40 уд.мин при ДМ ЭКГ;
- исчезновение пауз продолжительностью более 2 сек. при ДМ ЭКГ.

В случае неэффективности лекарственной терапии решение об установке кардиостимулятора принимается с учетом показаний к хирургическому лечению.

Медикаментозная терапия синдрома брадитахиаритмий

Для синдрома брадитахиаритмии характерны частые и короткие пароксизмы суправентрикулярной тахикардии (чаще – ФП), поэтому при назначении лечения главной задачей является не купирование, а предотвращение срывов ритма и максимально длительное сохранение синусового ритма на приемлемом уровне. Требования безопасности при проведении терапии нарушений ритма вышли на первый план и уже привели к серьезным ограничениям в отношении антиаритмических препаратов (ААП) первого класса и повышенной осторожности при назначении препаратов других классов. Выбор лекарственного средства для профилактики аритмий определяется не только и даже не столько способностью к подавлению механизмов аритмогенеза, но минимизацией риска побочных действий при длительном применении. Использование оценки функции СА-узла у больных СССУ, таким образом, является необходимым условием для обоснования назначения и полноценного анализа эффективности противояритмического лечения в группе больных брадитахиаритмией.

Оценка противояритмического действия препаратов должна быть объективной. Для этого рекомендуется использовать критерии положительного эффекта, разработанные для ДМ ЭКГ:

- снижение общего количества экстрасистол за сутки на 80 % и более;
- исчезновение парных, залповых и ранних экстрасистол;
- уменьшение суммарной длительности пароксизмов за сутки на 90 % и более.

Данные критерии позволяют исключить возможность влияния спонтанных колебаний частоты экстрасистол и длительности пароксизмов в течение суток на индивидуальную оценку действия ААП.

Назначение антагонистов кальция из группы нифедипинов с целью улучшения функции СА-узла привело к существенному уменьшению пароксизмальных нарушений ритма у 44 % больных с синдромом брадитахиаритмии. Возможность редукции серьезных аритмий у больных СССУ воздействием на некоторые механизмы, приводящие к нарушению функции СУ, подтверждает универсальную роль патологии СА-зоны в предсердном аритмогенезе.

Лечение пароксизмальных тахикардий разными ААП I, II, III и IV классов (пропафенон, мексилетин, атенолол, кордарон, верапамил) было эффек-

тивным в среднем у 48 % больных СССУ, однако в 16 % случаев наблюдалось проаритмогенное действие лекарств.

Применение ААП для превентивного лечения пароксизмальных тахикардий у больных с нарушением функции СУ возможно только при условии сохраненной реакции СА-узла на атропин и отсутствии клинико-электрокардиографических признаков декомпенсации СССУ.

Таким образом, спектр использования ограничивается следующими препаратами:

- *дезагреганты и антикоагулянты* – при синдроме брадикардии, ЧСС менее 40 ударов в минуту;

- препараты с положительным хронотропным эффектом – при ВДСУ:

- а) *холинолитики* – атропин, беллатаминал, белласпон, беллоид;

- б) *симпатомиметики* – изадрин, алуцент, нонахлазин, хлорацизин;

- профилактика и купирование пароксизмальной тахикардии при синдроме брадикардии – *аллопенин, пропafenон, ритмилен или малые дозы кордарона*;

- *антиоксидантная терапия*, способствующая нормализации функции мембран клеток СУ и ПСС.

До внедрения в клиническую практику методов постоянной электрокардиостимуляции ежегодная смертность больных с полной предсердно-желудочковой блокадой превышала 50 %. Первый электрокардиостимулятор был имплантирован А. Сенингом в 1958 г., эта дата стала точкой отсчета для клинического внедрения высокоэффективного и жизнеспасающего метода лечения больных с брадиаритмиями. В международной практике для обозначения вида ЭКС используется 5-буквенный номенклатурный код, который представляет собой совместную разработку рабочих групп Североамериканского общества по кардиостимуляции и электрофизиологии (NASPE) и Британской группы по стимуляции и электрофизиологии (BREG), известный как общий код NBG-NASPE/BREG (табл. 1.2). Как правило, используют первые 3 буквы, а буква R (IV позиция) используется для программированных ЭКС с изменяющейся частотой ритмообразования – VVIR, DDDR (адаптация по частоте); 5-я буква в коде NBG связана с антитахикардитическими функциями.

Таблица 1.2. Единый код ЭКС – NBG-NASPE/BREG (2001 г.)

Позиция буквы в номенклатуре кода				
I	II	III	IV	V
Функциональное значение буквы в номенклатуре кода				
Камера(ы) стимулируемая(ые)	Камера(ы) воспринимающая(ые)	Ответ на восприятие	Модуляция частоты	Многокамерная стимуляция
0 – нет A – предсердие V – желудочек D – обе камеры (A+V)	0 – нет A – предсердие V – желудочек D – обе камеры (A+V)	0 – нет T – триггер I – подавление D – обе функции (T+I)	0 – нет R – модуляция частоты	0 – нет A – предсердная V – желудочковая D – двойная функция (A+V)
S – однокамерная (A или V)	S – однокамерная (A или V)			

1.2.9. Рекомендации по ЭКС при ДСУ

Класс I

1. Документированная брадикардия или паузы, сопровождающиеся симптоматикой.
2. Симптомная брадикардия, вызванная медикаментами, которые нельзя отменить.
3. Проявляющаяся клинически хронотропная недостаточность.

Класс II а

1. ДСУ с ЧСС < 40 ударов в минуту, сопровождающаяся симптоматикой, но при отсутствии документированной более значимой брадикардии.
2. Синкопе неясной этиологии, при этом в ходе ЭФИ регистрируется нарушение функции СУ.

Класс II б

1. Минимально выраженная симптоматика при ЧСС в состоянии бодрствования < 40 ударов в минуту.

Класс III

1. Бессимптомная дисфункция синусного узла.

Показания для ЭКС при CCCУ:

- 1.) приступы МАС;
- 2.) прогрессирующая ХСН, связанная с брадикардией;
- 3.) частые пароксизмы суправентрикулярной тахикардии, не поддающиеся медикаментозной коррекции;
- 4.) тромбоэмболические осложнения;
- 5.) пресинкопальные или кратковременные синкопальные состояния, не поддающиеся медикаментозной коррекции;
- 6.) ухудшение общего состояния больного CCCУ (синдром брадитахикардии) на фоне адекватной ААТ;
- 7.) необходимость интенсивной ААТ.

Клинико-электрокардиографические показания более широко отражают состояние проблемы лечения CCCУ:

- наличие приступов МЭС на фоне брадиаритмии либо при купировании пароксизмов наджелудочковой тахикардии;
- прогрессирующая недостаточность кровообращения на фоне брадиаритмии;
- отсутствие эффекта или невозможность проведения медикаментозной терапии синдрома при наличии клинических проявлений брадиаритмии;
- спонтанные асистолии по данным мониторирования ЭКГ длительностью более 2000–3000 мс;
- остановка или отказ СУ (Sinus Arrest);
- СА-блокада 2–3-ой степени с асистолиями более 2000 мс;
- периодическое урежение числа сокращений желудочков менее 40 уд.мин, особенно в ночные часы.

Электрофизиологические показания:

- ВВФСУ – 3500 и более мс;
- КВВФСУ – 2300 и более мс;
- время истинной асистолии (ВИА) после стимуляции предсердий 3000 мс и более;
- ВСАП более 300 мс при наличии признака «вторичных» пауз во время ЭФИ, «парадоксальной» реакции на введение атропина во время ЭФИ, признаков СА-блокады на ЭКГ;
- отрицательная проба с атропином (прирост ЧСС менее 30 %, уменьшение ВВФСУ менее 30 %).

Противопоказания к постоянной ЭКС предсердий (ААI):

- транзиторные АВ-блокады 2 ст. на ЭКГ;
- бифасикулярная блокада ножек пучка Гиса на ЭКГ;
- значение точки Венкебаха менее 100 уд.мин по данным ЭФИ;
- переходящие блокады ножек пучка Гиса на ЭКГ или во время ЭФИ на частотах стимуляции менее 100 имп.мин;
- интермиттирующая блокада левой и правой ножек пучка Гиса во время учащающейся ЭКС предсердий в пределах АВ-проводимости.

Электростимуляцию предсердий при СССУ, если нет противопоказаний, можно считать «золотым правилом» ЭКС. Степень зависимости жизни больного от работы ЭКС определяется во время исследования с отключением ЭКС и оценкой спонтанной активности сердца по общепринятой классификации с выделением 4 классов:

- первый – больные с асистолией 5 секунд и более;
- второй – больные с асистолией от 3 до 5 секунд;
- третий – больные с асистолией то 2 до 3 секунд с последующим возникновением эктопического замещающего ритма;
- четвертый – больные, у которых после кратковременной асистолии (менее 2 секунд) появляется спонтанный ритм с частотой более 40 ударов в минуту.

Считается, что больные с показателями 1-го и 2-го класса являются полностью зависимыми от работы ЭКС, больные с показателями 3-го класса – частично зависимыми, а больные с показателями 4-го класса являются независимыми от работы ЭКС.

Исследования спонтанной активности сердца через 2–6 мес. после имплантации ЭКС показали, что значительной динамики перехода оперированных больных с СССУ из одного класса в другой не наблюдается (кроме отдельных случаев). Практически это может иметь важное значение для прогноза у конкретного больного, особенно если необходимо оценивать его трудоспособность и принимать экспертное решение.

1.2.10. Хирургическое лечение

Для брадикахисистолической формы СССУ хирургическое лечение проводится в трех вариантах.

Первый вариант заключается в том, что имплантируется ЭКС в режиме ААI, но при этом возможны рецидивы ФП; в этом случае больным с профилактической целью назначают антиаритмическую терапию.

В основу *второго варианта* положена электродеструкция АВ-узла с созданием полной искусственной блокады, для лечения которой имплантируется ЭКС.

Третий вариант хирургического лечения состоит в резекции синусового узла с последующим замещением дефекта заплатой из аутоперикарда и имплантацией ЭКС (в режиме DDD или ААI). Такая операция проводится в условиях нормотермического искусственного кровообращения, вследствие чего показания к ней весьма ограничены.

Список литературы

1. Бокерия Л.А. Тахикардии: диагностика и хирургическое лечение. – Л.: Медицина, 1989. – 296 с.
2. Вейн А.М. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение. – М., – 1998. – 752 с.
3. Джанашия П.Х., Шевченко Н.М., Джанашия Н.Д. Синдром слабости синусового узла // Сердце. – 2002. – № 2. – С. 97–99.
4. Джанашия П.Х., Шевченко Н.М., Шлык С.В. Нарушения ритма сердца. – М.: Оверлей, 2006. – 320 с.
5. Доцицин В.Л., Грудцын Г.В., Гендлин Г.Е. Синдром слабости синусового узла // Кардиология. – 1976. – Т. 16. – N 3 – С. 56–61.
6. Йордан Дж. Л., Мандел В. Дж. Нарушения функции синусового узла // Мандела В. Дж. Аритмии сердца: пер. с англ. – М: Медицина, 1996. – Т. 1. – С. 267–333.
7. Казиханова А.А. Клинико-патогенетическое значение психовегетативных нарушений при вегетативной дисфункции синусового узла и их медикаментозная коррекция: автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 2007. – 27 с.
8. Киркутис А.А., Римша Э.Д., Нявяраускас Ю.В. Методика применения чреспищеводной электростимуляции сердца. – Каунас, 1990. – 82 с.
9. Ковнер С.Г. История древней медицины (Очерки истории медицины). – Киевский университет Св. Владимира. – 2010. – 1000 с.
10. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. – СПб.: Фолиант, 2004. – 672 с.
11. Медведев М.М. Холтеровское мониторирование электрокардиограммы в комплексной диагностике синдрома слабости синусового узла // Вестник аритмологии. – 2003. – № 32. – С. 24–30.
12. Медведев М.М., Бузова Н.Н. Значение чреспищеводной электрокардиостимуляции для оценки функции синусового узла // Вестник аритмологии. – 2001. – № 21. – С. 5–13.
13. Окорочков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов. Т. 10: Диагностика болезней сердца и сосудов. – М: Мед. лит-ра, 2005. – 384 с.
14. Сметнев А.С., Шевченко Н.М., Гросу А.А. Дисфункция и синдром слабости синусового узла // Кардиология. – 1988. – Т. 28. – N 2. – С. 5–10.
15. Снежинский В.А. Диагностика и лечение дисфункции синусового узла // Клиническая медицина. – 2003. – Т. 81. – № 7. – С. 34–41.

16. Снежинский В.А., Манак Н.А. К вопросу о классификации дисфункций синусового узла // Кардиология СНГ. – 2005. – Т. 3. – С. 155–158.
17. Снежицкий В.А. Электрофизиологические показатели сердца у больных с вегетативной и органической дисфункцией синусного узла при фармакологических пробах // Медицинская панорама. – 2004. – № 9. – С. 15–18.
18. Сулимов В.А., Калашиников В.Ю. Современные методы диагностики аритмий // Сердце. – 2002. – Т. 1. – № 2(2). – С. 65–71.
19. Туев А.В., Ибрагимова Е.И., Соловьев О.В. Дисфункция синусового узла (этиология, патогенез, диагностика, лечение). – Пермь: Изд-во Перм. ун-та, 1992. – 132 с.
20. Синдром слабости синусного узла / В.А. Шульман, Д.Ф. Егоров, Г.В. Матюшин, А.Б. Выговский. – СПб., 1995. – С. 63–107, 133–141.
21. Falk R.H. Atrial Fibrillation // The New England Journal of Medicine. – 2001. – Vol. 344. – № 14. – P. 1067–1078.
22. The mode selection trial (MOST) in sinus node dysfunction: design, rationale, and baseline characteristics of the first 1000 patients / G.A. Lamas, K. Lee, M. Sweeney [et al.] // Am. Heart J. – 2000. – Vol. 140. – № 4. – P. 541–551.
23. The effect of atrial pacing therapies on atrial tachyarrhythmia burden and frequency. Results of a randomized trial in patients with bradycardia and atrial tachyarrhythmias / M.A. Lee, S. Pollak, M.S. Kremers [et al.] // J. Am. Coll Cardiol. – 2003. – 41. – P.1926–1932.

«Не все, что происходит, происходит от судьбы.
Кое-что находится и в нашей власти»
Карнеад из Кирена, древнегреческий философ

ГЛАВА II. СИНДРОМЫ ПРЕДВОЗБУЖДЕНИЯ ЖЕЛУДОЧКОВ

2.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Синдром преждевременного возбуждения желудочков – состояние, когда часть миокарда желудочков или весь желудочковый миокард возбуждается синусными (предсердными) импульсами через дополнительный путь с опережением по сравнению с тем, что бывает в обычных условиях, когда те же импульсы проводятся к желудочкам только через АВУ и систему Гиса – Пуркинье [4].

Впервые синдром преждевременного возбуждения желудочков описали Wilson (1915) и Hamburger (1929) как вариант нормальной ЭКГ [5].

В клинической практике наиболее часто встречаются 3 синдрома (феномена) предвозбуждения [6]:

1. Синдром укороченного PQ – LGL (B. Lown, W. Ganong, S. Levine) = Лауна – Генонга – Левина или CLC (A. Clerk, R. Levy, C. Cristesco) = Клерка – Леви – Кристеско.

2. Синдром Вольфа – Паркинсона – Уайта (ВПУ), или синдром Wolff – Parkinson – White (WPW), названный так по имени исследователей, описавших клинико-электрокардиографическую картину предсердно-желудочковых дополнительных путей (L. Wolff, J. Parkinson, P. White, 1930).

3. Синдром Махейма.

В наше время концепция предвозбуждения включает ряд ранее неизвестных явлений, в частности, наличие: а) скрытых дополнительных путей проведения (ДПП), избирательно проводящих импульсы в ретроградном направлении от желудочка к предсердию (так называемые скрытые ретроградные «пучки Кента»); б) мышечных соединений между АВУ или стволом пучка Гиса и желудочком; в) множественных ДПП и др. Многообразие аномальных, окольных путей и соединений сделало необходимым их классифицирование. Эта работа была выполнена европейской исследовательской группой по изучению предвозбуждения желудочков [Anderson R. et al., 1975]. Рекомендуется термином «соединение» обозначать аномальные проводящие пути, проникающие в сократительный миокард, термином «тракт» – аномальные пути, заканчивающиеся в специализированной проводящей ткани.

Анатомическая классификация добавочных путей:

- предсердно-желудочковые соединения («пучки Кента»);
- нодовентрикулярные соединения между АВУ и правой стороной МЖП (волокна Махейма);
- нодофасцикулярный тракт между АВУ и разветвлением правой НПП (волокна Махейма);

- фасцикулярно-вентрикулярное соединение между стволом Гиса и миокардом ПЖ (волокна Махейма);
- атриофасцикулярный тракт, связывающий ПП со стволом Гиса (тракт Брешенмаше);
- атрионодальный тракт между СА и нижней частью АВУ (тракт Джеймса).

В настоящее время известно несколько дополнительных (аномальных) путей АВ-проведения [4]: пучки Кента, связывающие предсердия и миокард желудочков (рис. 2.1, а); пучки Махейма, соединяющие АВ-узел с правой стороной МЖП или разветвлениями правой ножки пучка Гиса (рис. 2.1, б); пучки Джеймса, соединяющие СА-узел с нижней частью АВ-узла (рис. 2.1, в); пучок Брешенмаше, связывающий ПП с общим стволом пучка Гиса (рис. 2.1, г).

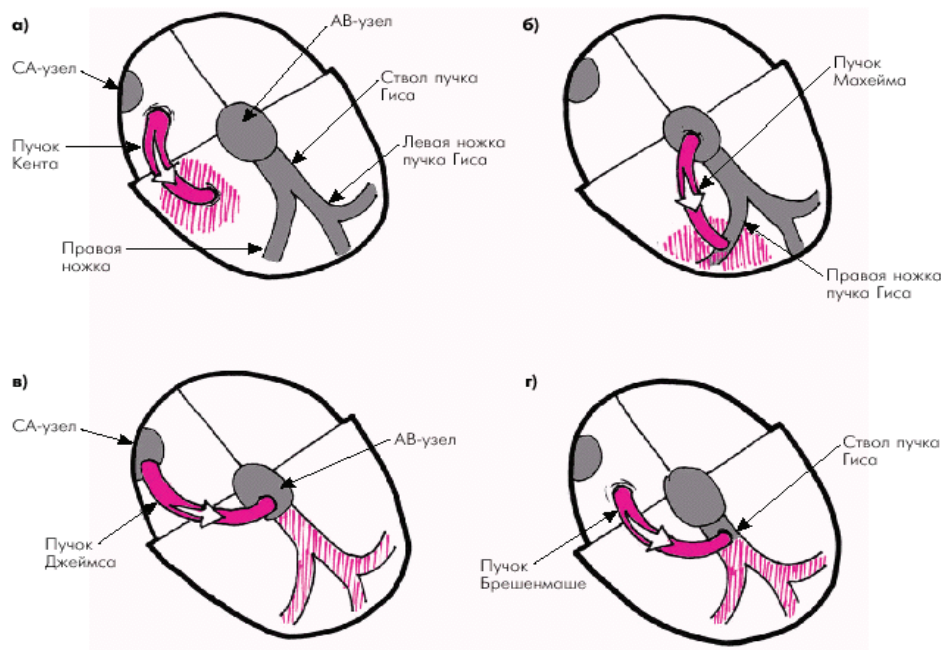


Рис. 2.1. Дополнительные (аномальные) пути АВ-проведения: а – пучок Кента; б – пучок Махейма; в – пучок Джеймса; г – пучок Брешенмаше

Чаще всего из всех известных синдромов преждевременного возбуждения желудочков встречается WPW.

2.2. СИНДРОМ ВОЛЬФА – ПАРКИНСОНА – УАЙТА

S.A. Levin и R.B. Beenson в 1941 году предложили использовать термин «синдром Wolff – Parkinson – White, (WPW)», который популярен и в настоящее время в клинической практике [11].

2.2.1. Определение

Синдром Вольфа – Паркинсона – Уайта (ВПУ), или более точно – Wolff – Parkinson – White syndrome (WPW) – сочетание электрокардиографического феномена, иллюстрирующего предвозбуждение желудочков сердца по дополнительному (аномальному) атриовентрикулярному соединению (ДАВС), и пароксизмальной атриовентрикулярной реципрокной (re-entry) тахикардии (АВРТ), возникающей в результате реализации механизма повторного входа электрического возбуждения, структурными составляющими компонентами которого являются врожденное добавочное атриовентрикулярное соединение, атриовентрикулярное соединение (АВС), миокард предсердий и миокард желудочков [9].

Согласно рекомендациям ВОЗ (1980) выделяют *феномен WPW* и *синдром WPW*. О феномене *WPW* говорят в том случае, если у пациента на фоне синусного ритма на поверхностной электрокардиограмме (ЭКГ) имеются признаки антероградного (от предсердия к желудочкам) проведения по ДАВС (предвозбуждение желудочков), но в анамнезе нет указаний на клинические проявления АВРТ. *Синдром WPW* – сочетание ЭКГ признаков ДПП и клинических проявлений пароксизмов НРС.

2.2.2. Эпидемиология, история

Синдром WPW встречается во всех возрастных группах и выявляется у 1–30 на 10 000 человек. По данным различных авторов распространенность синдрома WPW в общей популяции колеблется от 0,15 до 0,25 %, причем у больных с врожденными пороками сердца она несколько выше и составляет 0,5 %. Соотношение между мужчинами и женщинами составляет 3:2 [1–4]. В большинстве случаев клиническая манифестация синдрома WPW возникает в молодом возрасте (от 10 до 20 лет) и гораздо реже – у лиц старшей возрастной группы – в 0,04–0,31 % у детей и в 0,15 % у взрослых [4].

В период с 1913 по 1929 г. в литературе появлялись отдельные описания ЭКГ, обычно рассматривавшиеся как электрокардиографические курьезы, которые ретроспективно можно определить как случаи предвозбуждения желудочков [Cohn A. и Fraser F., 1913–1914; Wilson F., 1915; Hamburger W., 1929]. Только в 1930 г. L. Wolff, J. Parkinson и P. White пришли к выводу, что речь идет об особом клинико-электрокардиографическом синдроме, получившем по их именам название синдрома WPW. В 1930 г. White и Wolff вместе с John Parkinson из Лондона (рис. 2.2) обобщили 11 случаев, представив их как синдром, состоящий из «комбинации блокады ножки, аномально короткого интервала PR и пароксизмов тахикардии у молодых, здоровых пациентов с нормальными сердцами».

Если быть объективным, то правильнее было бы сказать «синдром White – Wolff – Parkinson». Именно к Paul Dudley White 2 апреля 1928 г. пришел 35-летний преподаватель с жалобами на сердцебиения. Ассистент White – Louis Wolff выполнил электрокардиографию, при которой были отмечены изменения комплекса QRS и укорочение интервала P-R. При нагрузке и после введения раствора атропина ЭКГ приняла обычный вид (рис. 2.3).

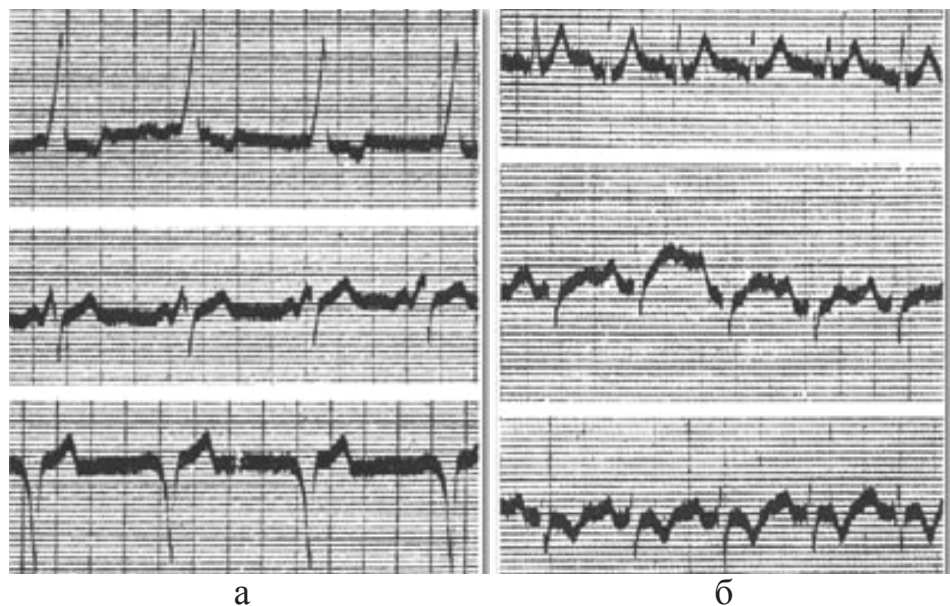


Рис. 2.3. ЭКГ, снятая Л. Вольфом: а – исходная ЭКГ; б – ЭКГ после нагрузки



Фотография (1930 г.) L. Wolff, J. Parkinson и P. White

Еще раньше А. Kent (1893, 1913, 1914) в серии работ сообщил о находке в сердце млекопитающих латеральных «узлов», связывающих правое предсердие со стенкой правого желудочка. Правда, он рассматривал их как субстрат нормального предсердно-желудочкового соединения. Вскоре последовало удивительное предвидение G. Mines (1914) о том, что структуры, описанные А. Kent, могут быть основой кругового ритма в сердце человека. Такую же гипотезу выдвинул S. de Boer (1921).

2.2.3. Этиология

Синдром WPW не связан со структурной патологией сердца. Тем не менее у этой категории пациентов могут выявляться врожденные аномалии развития сердца, такие как синдром соединительнотканной дисплазии (синдром Марфана, синдром Элерса – Данло, пролапс митрального клапана). В ряде случаев синдром WPW сочетается с врожденными пороками сердца (дефект межпредсердной и межжелудочковой перегородки, тетрада Фалло) [1, 13]. Имеются описания семейных вариантов синдрома WPW [12, 10].

Основной причиной возникновения синдрома WPW является наличие и функционирование ДПП – пучков Кента. В настоящее время известны и другие аномальные пути проведения, в том числе так называемые скрытые пучки Кента, способные проводить электрический импульс ретроградно от желудочков к предсердиям (рис. 2.4).

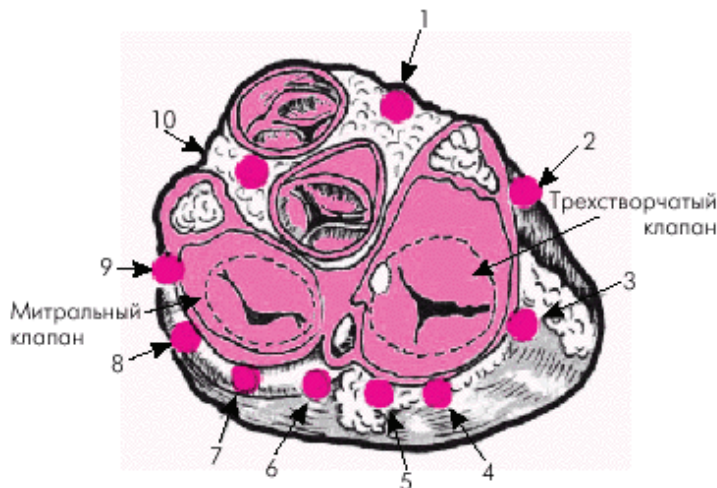


Рис. 2.4. Десять локализаций дополнительных (аномальных) пучков Кента (по J. Gallagher с соавт., 1978): 1 – правый передний парасептальный пучок; 2 – правый передний; 3 – правый боковой; 4 – правый задний; 5 – правый парасептальный; 6 – левый задний парасептальный; 7 – левый задний; 8 – левый боковой; 9 – левый передний; 10 – левый передний парасептальный

С практической точки зрения наиболее часто определяются два электрокардиографических типа синдрома WPW – тип А и тип В, впервые описанные в 1945 г. F. Rosenbaum и соавторами.

Синдром WPW, тип А

При этом синдроме синусный импульс, пройдя по левому пучку Палладина – Кента, возбуждает часть левого желудочка (ЛЖ) раньше остальных частей желудочков, которые активизируются немного позже импульсом, пришедшим по нормальному пути – через АВ-соединение. Следовательно, происходит следующее:

Во-первых, преждевременное, чем в норме, возбуждение желудочков, конкретно части ЛЖ, что проявляется на ЭКГ укорочением интервала P-Q (менее 0,10 секунд).

Во-вторых, постепенное возбуждение мышечных слоев ЛЖ, который активизируется как бы «послойно», что приводит к формированию на ЭКГ волны дельта – Δ .

В-третьих, не одновременное, как обычно, а последовательное возбуждение обоих желудочков – преждевременно активизируются левый желудочек, затем межжелудочковая перегородка и, наконец, правый желудочек, т. е. ход возбуждения напоминает таковой, как при блокаде правой ножки пучка Гиса (рис. 2.5).

Таким образом, ЭКГ признаками синдрома WPW типа А являются:

- укороченный, менее 0,10 с. интервал P-Q (P-R);
- положительная волна Δ в отведениях от передней стенки и отрицательная Δ -волна в отведениях от задней стенки левого желудочка, напоминающая патологический зубец Q;
- уширение комплекса QRS более 0,12 секунд, его деформация, напоминающая блокаду правой ножки пучка Гиса.

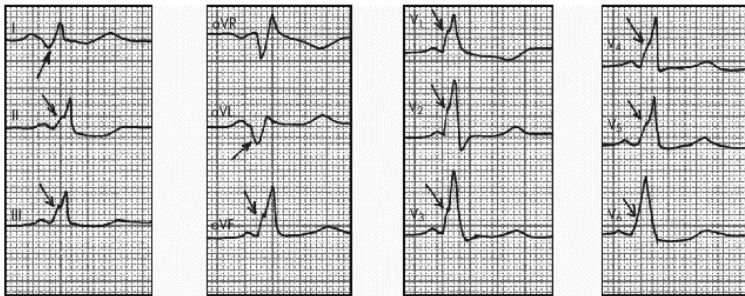


Рис. 2.5. Электрокардиограмма при синдроме WPW (тип А). Стрелками показаны отрицательные и положительные Δ -волны

Синдром Вольфа – Паркинсона – Уайта (WPW), тип В

При этом синдроме синусный импульс, пройдя по правому пучку Палладино – Кента, активизирует часть правого желудочка раньше, чем произойдет обычное возбуждение обоих желудочков от импульса, пришедшего через атриовентрикулярное соединение. Как и при типе А, происходит:

- во-первых, преждевременное возбуждение желудочков, а именно – части правого желудочка (интервал P-Q укорочен);
- во-вторых, постепенная, послойная активация мышечных масс правого желудочка, что приводит к формированию волны Δ ;
- в-третьих, неодновременное возбуждение обоих желудочков: преждевременная активация сначала части правого желудочка, затем всего его, по-

том межжелудочковой перегородки и, наконец, левого желудочка. Такой ход возбуждения желудочков напоминает блокаду левой ножки пучка Гиса.

ЭКГ-признаки синдрома WPW, тип В (рис. 2.6):

- укороченный интервал P-Q (менее 0,10 с);
- отрицательная волна Δ в правых грудных и положительная в левых грудных отведениях;
- уширение комплекса QRS более 0,12 секунд, деформация его, напоминающая блокаду левой ножки пучка Гиса.



Рис. 2.6. ЭКГ при синдроме WPW, тип В

Следует отметить, что существует немало как переходных форм синдрома WPW от типа А к типу В, так и их сочетание, называемое А-В типом синдрома WPW. Все это приводит к большому многообразию ЭКГ-картины этого синдрома.

2.2.4. Диагностические критерии

Клиническая картина синдрома WPW (варианты течения) [4]:

- *Манифестная форма* – изменения на ЭКГ постоянные + клиника.
- *Интермиттирующая форма* – изменения на ЭКГ преходящие.
- *Латентная форма* – изменения только при ЭФИ.
- *Скрытая форма* – обнаружение только на вскрытии.

Течение синдрома WPW:

Обычное течение синдрома WPW может быть представлено следующим образом:

1-я стадия: кратковременные (<20–30 мин) приступы ортодромной тахикардии, купирующиеся рефлексорно;

2-я стадия: повышение частоты и длительности (30 мин – 3 ч) приступов, купирование одним антиаритмическим препаратом, иногда в сочетании с вазусными пробами. Для профилактики тахикардии применяют медикаменты;

3-я стадия: частые и длительные (>3 ч) приступы ортодромной тахикардии, появление приступов ФП, ЖТ, ФЖ, нарушения проводящей системы (СССУ, БНПГ, АВ-блокады), толерантности к антиаритмическим препаратам. Показана катетерная абляция ДПП.

Выделяют следующие клинические формы феномена WPW:

- *манифестирующая* – постоянные изменения ЭКГ (укороченный PQ, дельта-волна, широкий QRS);
- *интермиттирующая* – преходящие изменения ЭКГ, включая бради и тахизависимые блокады ДП. При суточном мониторинговании ЭКГ типичные изменения периодически исчезают в 30–40 % случаев, что обычно связано с преходящей блокадой ДП.

ЭКГ-признаки синдрома WPW:

- интервал P–Q(R) меньше 0,12 секунд;
- комплекс QRS сливной, в его составе имеется дополнительная волна возбуждения – Δ -волна;
- имеются увеличение продолжительности и деформация комплекса QRST.

Синдром WPW характеризуется наличием в сердце двух (или больше) независимых путей предсердно-желудочкового проведения, причем по дополнительному пути электрический импульс распространяется быстрее, чем по АВ-узлу и системе Гиса – Пуркинье. Поэтому почти сразу после деполяризации предсердий электрический импульс проводится по аномальному пучку Кента и вызывает активацию части миокарда одного из желудочков (рис. 2.8). Остальные участки желудочков возбуждаются за счет импульса, распространяющегося по обычному пути (по АВ-узлу, пучку Гиса и его ветвям). Комплекс QRS при этом приобретает характер сливного комплекса: начальная Δ -волна отражает возбуждение миокарда, обусловленное импульсом, пришедшим по дополнительному (аномальному) пучку, а основная часть QRS – по обычному пути. Описанная последовательность возбуждения желудочков определяет три главных электрокардиографических признака синдрома WPW (рис. 2.7).

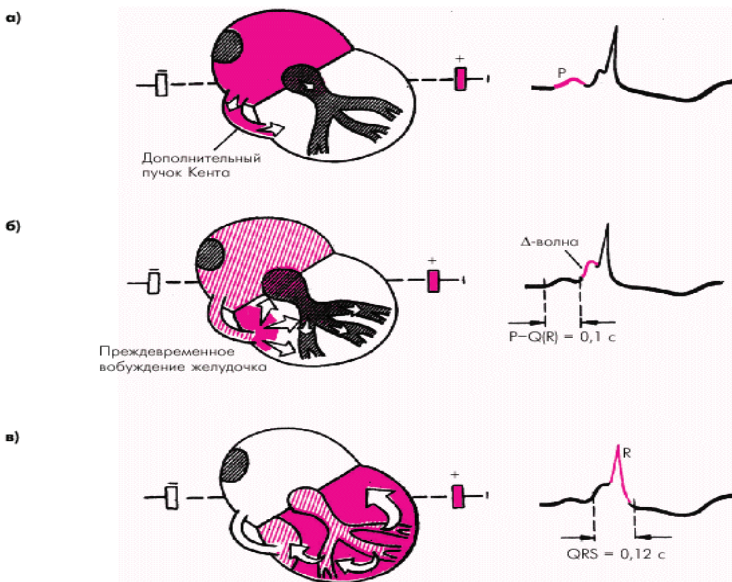


Рис. 2.7. Электрокардиографические признаки синдрома WPW

2.2.5. Нарушения ритма сердца, наиболее часто встречаемые при синдроме WPW

В настоящее время выделяют следующие варианты НРС при синдроме WPW с соответствующей частотой встречаемости:

- пароксизмальная реципрокная АВ ортодромная тахикардия (антероградно импульс проводится через АВ-узел, ретроградно – через ДПП) (80 %);
- пароксизмальная реципрокная АВ антидромная тахикардия (АВРТ) (антероградно – через ДПП, ретроградно – через АВ-узел) (до 32 %);
- фибрилляция предсердий (от 10 до 32 %);
- трепетание предсердий – около 5 %.

Ортодромная АВ-реципрокная (круговая) ПТ при синдроме WPW возникает при наличии дополнительных (аномальных) путей АВ-проведения. В этих случаях круг тасго re-entry, являющийся морфологическим субстратом ПТ, охватывает не только АВ-узел, но и пучок Гиса, одну из ножек пучка Гиса, волокна Пуркинье, миокард желудочков (антероградное проведение внеочередного импульса), а также дополнительный пучок Кента, по которому возбуждение ретроградно распространяется к предсердиям (см. рис. 2.8).

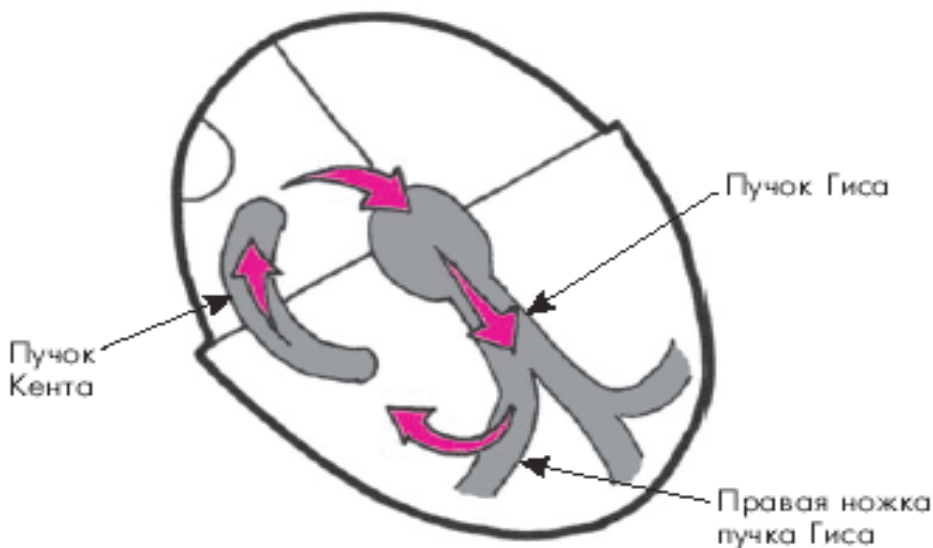


Рис. 2.8. Механизм формирования ортодромной тахикардии

ЭКГ-признаки ортодромной АВ-реципрокной тахикардии (рис. 2.9):

- внезапное начало пароксизма с быстрым установлением максимальной частоты сердечного ритма;
- сохранение на протяжении всего пароксизма устойчивого регулярного ритма с ЧСС в пределах 120–240 в минуту;

- наличие в отведениях II, III и aVF отрицательных зубцов Р, располагающихся позади комплекса QRS, поскольку возбуждение, распространяющееся по большой петле re-entry, гораздо позже достигает предсердий, чем желудочков;
- наличие узких комплексов QRS, за исключением случаев, когда на фоне тахикардии возникает функциональная блокада одной из ножек пучка Гиса, и комплексы QRS становятся аберрантными;
- внезапное окончание пароксизма.



Рис. 2.9. Ортодромная АВ-реципрокная тахикардия при синдроме WPW

Антидромная АВ-реципрокная (круговая) тахикардия при синдроме WPW

У больных с синдромом предвозбуждения желудочков она встречается гораздо реже, чем ортодромная АВ-узловая. Этот вариант тахикардии обычно провоцируется предсердной экстрасистолой, которая блокируется в АВУ и распространяется к желудочкам через дополнительный (аномальный) путь проведения, имеющий более короткий рефрактерный период. При этом на ЭКГ регистрируются широкие сливные комплексы QRS с наличием типичной для синдрома WPW Δ -волны (рис. 2.10). Позади комплекса QRS можно заметить (не всегда) отрицательные зубцы Р, отражающие ретроградное возбуждение предсердий. ЧСС во время пароксизма обычно достигает 170–250 в минуту.

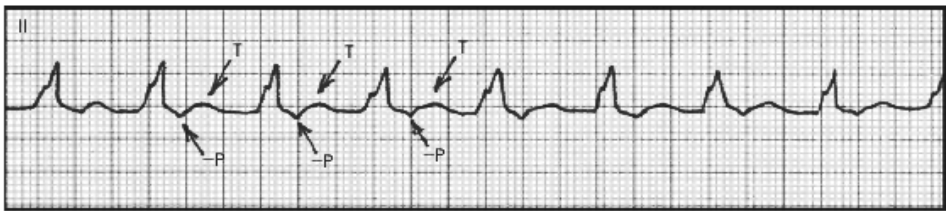


Рис. 2.10. Антидромная АВ-реципрокная тахикардия при синдроме WPW

Механизмы образования фибрилляции и трепетания предсердий

Наличие у больных с пароксизмальной мерцательной аритмией синдрома WPW или CCCУ значительно осложняет течение и прогноз этого нарушения ритма и оказывает решающее влияние на выбор метода лечения фибрилляции.

ЭКГ-признаками ТП являются:

- наличие на ЭКГ частых (до 200–400 в мин), регулярных, похожих друг на друга предсердных волн F, имеющих характерную пилообразную форму (отведения II, III, aVF, V₁, V₂);

- в большинстве случаев сохраняется правильный, регулярный желудочковый ритм с одинаковыми интервалами F–F (за исключением случаев изменения степени атриовентрикулярной блокады в момент регистрации ЭКГ);

- наличие нормальных, неизмененных (узких) желудочковых комплексов, каждому из которых предшествует определенное (чаще постоянное) количество предсердных волн F (2 : 1; 3 : 1; 4 : 1 и т. д.).

ЭКГ-признаки ФП:

- отсутствие во всех ЭКГ-отведениях зубца P;
- наличие на протяжении всего сердечного цикла беспорядочных мелких волн f, имеющих различную форму и амплитуду. Волны f лучше регистрируются в отведениях V₁, V₂, II, III и aVF;
- нерегулярность желудочковых комплексов QRS – неправильный желудочковый ритм (различные по продолжительности интервалы R–R);
- наличие комплексов QRS, имеющих в большинстве случаев нормальный неизмененный вид без деформации и уширения.

В зависимости от величины волны f различают крупно- и мелковолнистую формы ФП. При крупноволнистой форме амплитуда волн f превышает 0,5 мм, а их частота обычно не превышает 350–400 в минуту. Такие волны обычно хорошо распознаются на ЭКГ. При мелковолнистой форме ФП частота волн f достигает 600–700 в минуту, а их амплитуда меньше 0,5 мм. Иногда волны f вообще не видны на ЭКГ ни в одном из электрокардиографических отведений.

2.3. СИНДРОМ УКОРОЧЕННОГО ИНТЕРВАЛА P–Q(R) [СИНДРОМ CLC]

Синдром CLC (Клерка – Леви – Кристеско) обусловлен наличием дополнительного аномального пути проведения электрического импульса (пучка Джеймса) между предсердиями и пучком Гиса. Иногда этот синдром называют синдромом LGL (Лауна – Ганонга – Левине). Дополнительный пучок Джеймса как бы шунтирует АВУ, поэтому волна возбуждения, минуя последний, быстро, без нормальной физиологической задержки, распространяется по желудочкам и вызывает их ускоренную активацию (рис. 2.11). Синдром CLC также является врожденной аномалией. У больных с этим синдромом имеется повышенная склонность к возникновению пароксизмальных тахиаритмий.

ЭКГ-признаки синдрома укороченного интервала P–Q(R):

- укорочение интервала P–Q(R), продолжительность которого не превышает 0,11 секунды;
- отсутствие в составе комплекса QRS дополнительной волны возбуждения – Δ-волны;
- наличие неизмененных (узких) и недеформированных комплексов QRS (за исключением случаев сопутствующей блокады ножек и ветвей пучка Гиса).

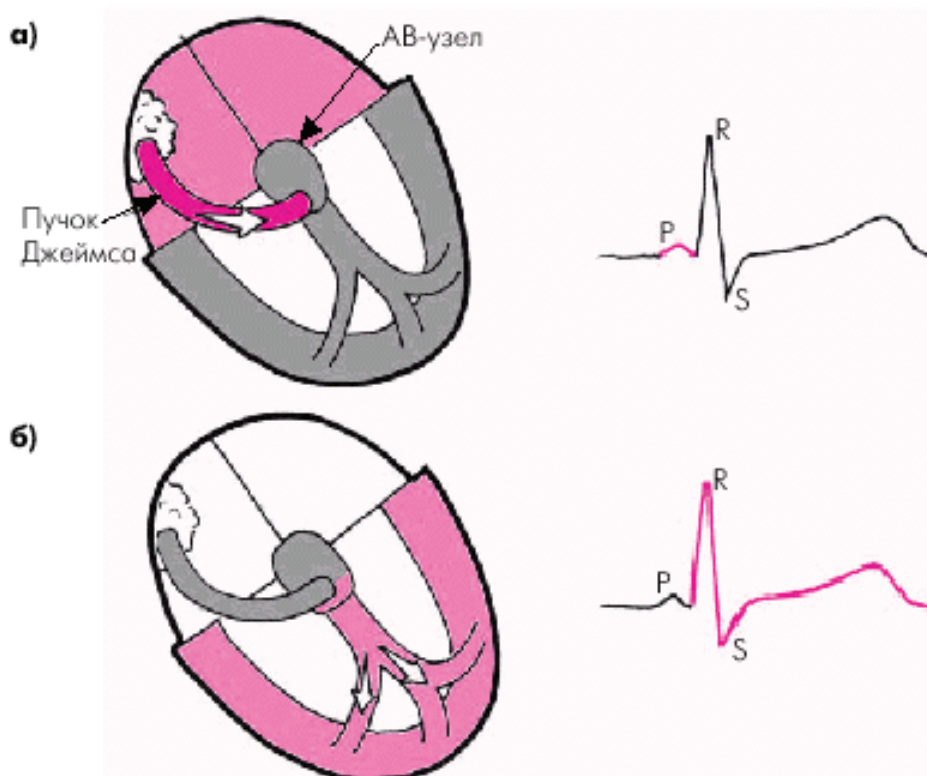


Рис. 2.11. Формирование ЭКГ при синдроме укороченного интервала P-Q(R)

2.4. ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Исследование при синдроме WPW применяют для следующих целей:

- выявление латентных и скрытых ДАВС;
- определение риска, связанного с консервативным лечением, определение антероградной точки Венкебаха и антероградного эффективного рефрактерного периода (ЭРП) ДАВС;
- обоснование метода консервативного лечения;
- изучение механизмов АВРТ и определение зоны тахикардии;
- чреспищеводное ЭФИ с целью дифференциальной диагностики между различными пароксизмальными наджелудочковыми тахикардиями.

Диагностический протокол ЧПЭКС осуществляется по стандартной методике [1, 4, 8] двухполюсным зондом-электродом с использованием универсального электрокардиостимулятора, генерирующего импульсы амплитудой 20–40 В, длительностью от 2 до 16 мс и с диапазоном частоты стимуляции от 60 до 1200 имп.мин.

Различают эндокардиальное ЭФИ и чреспищеводное ЭФИ, второе дает лучшие результаты по выявлению локализации ДПП.

Эндокардиальное ЭФИ

Целями проведения эндо-ЭФИ у пациентов с синдромом WPW являются:

- верификация клинической АВРТ;
- определение режимов ее индукции и купирования;
- проведение дифференциального диагноза с АВРТ, предсердной и внутрипредсердной тахикардией, ФП, ТП. В случаях антидромной тахикардии или АВРТ с аберрацией проведения по ножкам ПГ дифференциальный диагноз проводят и с желудочковой тахикардией;
- получение информации об электрофизиологических свойствах ДАВС и определение его локализации;
- определение тактики дальнейшего лечения;
- эндокардиальное картирование ДАВС и его радиочастотная абляция (РЧА).

Важнейшим диагностическим признаком является длительность антеградного эффективного рефрактерного периода (ЭРП) ДПП. Он является определяющим фактором в возникновении максимальной частоты желудочкового ритма, при котором может возникнуть ФП.

- *Короткий ЭРП* (≤ 220 мс) ведет к частым желудочковым возбуждениям с короткими интервалами R-R, что является путем к возникновению ФЖ.
- *Средний ЭРП* (250–300 мс).
- *Длинный ЭРП* (≥ 300 мс) препятствует возникновению этих опасных для жизни состояний.

Угрозой перехода ФП в ФЖ является:

1. Длительность ЭРП ≤ 270 мс.
 2. Длительность самого короткого интервала R-R в период ФП:
 - ≤ 220 мс (комплексы QRS широкие с Δ -волной) – очевидный риск
 - $220 < 250$ мс – вероятный риск
 - $> 250 < 300$ мс – возможный риск
 - 300 мс – незначительный риск возникновения.
- ФЖ часто возникает при наличии нескольких ДПП.

2.5. СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ

Как известно, в клинической практике выделяют «феномен WPW», когда имеются признаки предвозбуждения без клинических проявлений. Пациенты с феноменом WPW обычно имеют хороший прогноз с расчетной частотой аритмических эпизодов 1,7 на 100 пациенто-лет. Риск внезапной смерти при этом крайне незначителен (1 на 1000 пациенто-лет). В настоящее время, по мнению большинства экспертов, проведение электрофизиологических исследований в этой группе не является необходимым.

Важным является определение риска внезапной смерти у симптоматичных больных. По результатам европейского кооперативного исследования выделены следующие критерии высокого и низкого риска фибрилляции желудочков при синдроме WPW (по Torner P. и соавт., 1991) (табл. 2.1).

Таблица 2.1. Клинические и электрофизиологические характеристики высокого и низкого риска фибрилляции желудочков у пациентов с синдромом WPW

	Специфичность	Чувствительность
Высокий риск		
Клинические характеристики		
1. Более одного типа спонтанной НЖТ	96 %	26 %
2. Спонтанные эпизоды ТП	98 %	22 %
3. Спонтанные эпизоды ТП и ФП	98 %	13 %
Электрофизиологические характеристики		
1. R-R мин. при индуцированной ФП менее или равен 180 мс	96 %	60 %
2. Более одного ДАВС	96 %	27 %
3. Мин. цикл стимуляции с ВА проведением по ДАВС менее или равен 240 мс	87 %	66 %
Низкий риск		
Клинические характеристики		
1. Интермиттирующее предвозбуждение, исчезновение при нагрузке, холтеровском мониторингировании или введении аймалина	96 %	48 %
2. Интермиттирующее предвозбуждение на ЭКГ	100 %	23 %
3. R-R мин. при спонтанной ФП > 220 мс	100 %	42 %
Электрофизиологические характеристики		
1. R-R мин. при индуцированной ФП > 280 мс	100 %	58 %
2. НЖТ – не индуцируется	100 %	21 %
3. ЭРП желудочка менее или равен 190 мс	91 %	42 %

Свойства антероградной аномальной проводимости являются определяющими при оценке риска фибрилляции желудочков. Важно также знать тип выявленной наджелудочковой тахикардии, наличие более одного вида тахикардии у одного больного и наличие множественных ДАВС. Наличие интермиттирующего проведения и минимальный R–R при ФП более 220 мс свидетельствуют о незначительном риске ФЖ. Следует отметить отсутствие прогностического значения синкопе при стратификации риска внезапной смерти в этой группе больных.

2.6. ЛЕЧЕНИЕ СИНДРОМА WPW

Терапию пациентов с синдромом WPW можно разделить на три части:

- экстренное или неотложное купирование пароксизмов тахикардии;
- хроническая терапия для профилактики приступов;
- радикальное устранение субстрата тахикардии.

Необходимость и выбор планового лечения определяются частотой приступов и их тяжестью, наличием сопутствующей патологии, особенностями аномального проведения и наличием риска внезапной смерти, а также желанием пациента и спецификой его профессиональной деятельности.

2.7. ВЫБОР ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ

При выборе тактики ведения больного с синдромом WPW можно выделить 5 подгрупп:

1. *Пациенты с выраженной симптоматикой (пресинкопе, синкопе, фибрилляция желудочков), требующие экстренной госпитализации.*

Методом выбора является катетерная деструкция, если нет противопоказаний, связанных с ограниченным доступом к ДАВС – аномалии венозной системы, наличие кавафилтра, искусственного клапана сердца. В подобных случаях может быть рассмотрена медикаментозная или хирургическая тактика.

2. *Пациенты с умеренной симптоматикой без необходимости госпитализации.*

Нет гарантии, что не возникнет ФП. Выбор определяется совместно с больным – катетерная операция или медикаментозная терапия.

3. *Асимптоматичные пациенты, связанные с профессией высокого риска – водители поездов, автобусов, летчики.*

Необходима оценка риска внезапной смерти.

4. *Асимптоматичные больные, не связанные с профессиями высокого риска.*

Оценка риска возникновения ФП при желании больного, целесообразно чреспищеводное ЭФИ. Особенно необходимо для спортсменов.

5. *Асимптоматичные пациенты в других ситуациях.*

Необходимость оценки риска нужна для продолжения карьеры (военные летчики, профессиональные спортсмены) или для страхования жизни. Необходима оценка и возможна коррекция для продолжения профессиональной деятельности.

2.8. МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Выбор терапии при синдроме WPW определяется направленностью действия антиаритмических препаратов. В случае ортодромной тахикардии возможно воздействие на оба звена цепи рентири – либо на АВУ, либо на ДАВС. Использование препаратов, изолированно влияющих только на АВУ, оправданно только в случаях ретроградно-функционирующих ДАВС (табл. 2.2).

Таблица 2.2. Направленность действия антиаритмических препаратов

АВ-узел	ДАВС	АВ-узел и ДАВС
Дигоксин	Хинидин	Флекаинид
Бета-блокаторы	Новокаинамид	Пропафенон
Кальциевые блокаторы	Дизопирамид	Соталол
	Лидокаин	Амиодарон

В ургентной практике возможно купирование тахикардии методом чаштой стимуляции – эндокардиальной или чреспищеводной.

Неотложная терапия АВРТ

При гемодинамически значимой симптоматике на фоне АВРТ (синкопе, пресинкопе, стенокардия, гипотензия, нарастание признаков сердечной

недостаточности) показана незамедлительная наружная электрическая кардиоверсия (100 Дж) [1, 4, 3]. Исторически в нашей стране широко распространен метод чреспищеводной электрокардиостимуляции, который также может использоваться для неотложного купирования АВРТ в режиме сверхчастой (400–600 в минуту) и/или частой стимуляции (превышающей частоту сердечных сокращений во время тахикардии более чем на 10 %) [8].

Препаратами и методами первой линии в лечении хорошо переносимых пароксизмов ортодромных АВРТ являются:

- проведение рефлекторных приемов (проба Вальсальвы, массаж каротидного синуса);
- аденозинтрифосфат (АТФ) внутривенно 5–10 мг болюсом, в отсутствие эффекта через 3 минуты – 10–20 мг;
- β-адреноблокаторы [1, 3].

В случае, если после использования вышеперечисленных препаратов (β-адреноблокаторы, АТФ) синусный ритм не восстановлен и гемодинамика остается стабильной, рекомендуется использовать антиаритмические препараты Ic подклассов (этmozин, этацизин, пропафенон). Эффективность этих препаратов составляет около 80 %. Однако реальная угроза тяжелых побочных и аритмогенных действий этих препаратов обуславливает необходимость применения их лишь при устойчивой к β-адреноблокаторам тахикардии [1, 2, 5, 7, 20].

При антидромных АВРТ и при купировании ФП при синдроме WPW целесообразно назначение антиаритмических препаратов Ic и III классов (этацизин, пропафенон, амиодарон, нибентан, вернакалант). Например:

- этацизин внутривенно медленно 50 мг со скоростью 5 мг/мин;
- пропафенон внутривенно 1–2 мг/кг в течение 10–20 минут;
- амиодарон внутривенно 3–5 мг/кг в течение 5–20 мин;
- нибентан внутривенно 0,125–0,375 мг;
- вернакалант внутривенно 3 мг/кг в течение 10 минут [1, 2, 5, 7, 20, 23].

Использование β-адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов и сердечных гликозидов противопоказано из-за того, что они замедляют проведение по АВС и не влияют на проведение импульса по ДАВС антероградное или даже усиливают его. В конечном итоге это является потенциально опасным в отношении трансформации АВРТ в желудочковую тахикардию и/или ФЖ.

Таким образом, современный алгоритм лечения относительно хорошо переносимых пароксизмов АВРТ подразумевает поэтапное использование различных методов купирования аритмии (вагусные маневры → ААП → чреспищеводная электрокардиостимуляция → электроимпульсная терапия) и зависит от ранее установленной эффективности применения каждого из этих методов. Постоянная антиаритмическая терапия. В случае если у больных с синдромом WPW при клиническом обследовании не выявляются признаки выраженной структурной патологии миокарда, наиболее эффективным средством является назначение препаратов Ic класса (флекаинид и пропафенон). На фоне их приема у 35 % пациентов в течение года АВРТ не рецидивирует, в то время как эффективность блокаторов кальциевых каналов составляет лишь 25 %. Следует соблюдать осторожность при назначении блокаторов кальциевых каналов

недигидропиридинового ряда (верапамил или дилтиазем) или β -блокаторов лицам с манифестирующим синдромом WPW и верифицированной антидромной тахикардией. У пациентов с редкими пароксизмами АВРТ (1–2 раза в год) без выраженной гемодинамической значимости возможно применение антиаритмических средств только во время приступа тахикардии (принцип «Pills in pocket» – по требованию) [1, 2, 5, 11, 18, 20, 22, 23].

Благодаря стремительному развитию методов катетерной абляции в лечении НЖТ в настоящее время проведение постоянной ААТ показано только тем пациентам с АВРТ, которые отказываются от проведения РЧА.

2.9. КАТЕТЕРНАЯ РАДИОЧАСТОТНАЯ АБЛАЦИЯ (РЧА)

В настоящее время в повседневной практике используются показания к РЧА ДАВС у больных с синдромом WPW, разработанные ВНОА в 2005 г.:

Класс I, РЧА абсолютно показана:

1) пациентам с симптоматической АВРТ, устойчивой к антиаритмическим препаратам, а также при непереносимости препаратов пациентом или его нежелании продолжать длительную лекарственную терапию;

2) пациентам с ФП (или другой предсердной тахиаритмией) и быстрым желудочковым ответом, связанным с антероградным проведением импульса по ДАВС, если тахикардия устойчива к действию антиаритмических препаратов, а также при непереносимости препаратов пациентом или его нежелании продолжать длительную ААТ.

Класс II, РЧА относительно показана:

1) пациентам с АВРТ или ФП с высокой частотой сокращений желудочков, верифицированной в ходе проведения ЭФИ;

2) в отсутствие симптомов пациентам с предвозбуждением желудочков, если их профессиональная деятельность, страховые возможности, душевный комфорт или интересы общественной безопасности будут нарушены в результате возникновения спонтанных тахиаритмий;

3) пациентам с указаниями в анамнезе на ФП и признаками предвозбуждения на поверхностной ЭКГ;

4) пациентам с признаками предвозбуждения и семейным анамнезом внезапной сердечной смерти.

Класс III, РЧА не показана:

пациентам, у которых аритмии, связанные с проведением по ДАВС, эффективно контролируются проводимой ААТ, легко переносятся, или пациент предпочитает медикаментозную терапию проведению РЧА.

В большинстве случаев первичная эффективность РЧА при синдроме WPW составляет 95 %. Повторные сессии РЧА, как правило, позволяют достигнуть показателей абсолютной эффективности при лечении этого заболевания [1, 2].

Новая компьютеризированная система нефлюороскопического картирования, позволяя выстраивать трехмерное изображение распространения возбуждения, дает несомненные преимущества в топической диагностике и катетерной деструкции ДАВС (рис. 2.12).

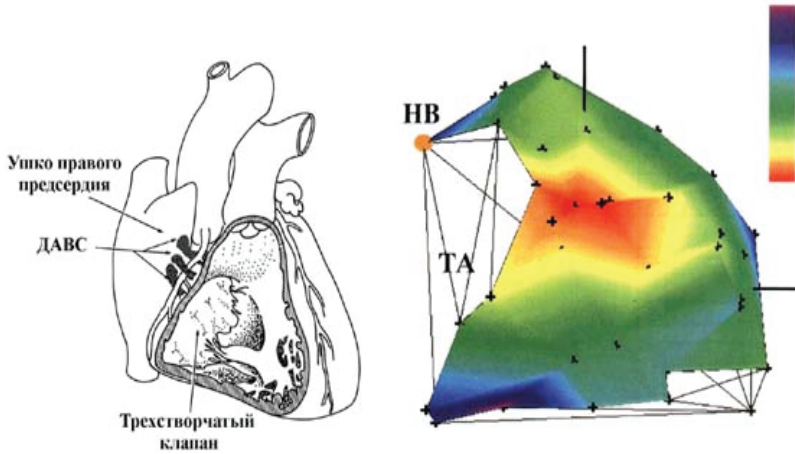


Рис. 2.12. Трехмерное изображение распространения возбуждения

2.10. КАТЕТЕРНАЯ ДЕСТРУКЦИЯ

В 1987 г. Borggreffe сообщил о первой в мире успешной катетерной деструкции правостороннего ДАВС с использованием тока высокой частоты. В настоящее время этот метод является приоритетным в лечении синдрома WPW. Особенности методики катетерной операции в основном касаются деструкции левосторонних ДАВС, где может быть применен ретроградный доступ через аорту или выполнена трансептальная пункция.

Эффективность КД зависит от опыта и локализации аномальных соединений и варьирует от 71 % до 98,8 %. При точной установке катетера в области аномального проведения эффект достигается в течение первых секунд воздействия. В целом устранение аномального проведения, независимо от локализации, может быть достигнуто у 95 % больных (рис. 2.13).



Рис. 2.13. Катетерная деструкция ДАВС: ЭКГ в процессе операции

2.11. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

В настоящее время операции на «открытом сердце» выполняются в редких случаях сочетанной патологии или невозможности, или неэффективности катетерных операций. Используют эндокардиальный или эпикардиальный хирургические доступы для устранения аномального проведения.

2.12. РУКОВОДСТВО ПО ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Рекомендации по лечению ФП и предвозбуждения желудочков.

Класс I.

1. Катетерная абляция дополнительного пути у пациентов с симптомами с ФП, у которых имеется WPW-синдром, особенно с обмороками из-за частого сердечного ритма или с коротким рефрактерным периодом ДПП (*уровень доказательств: B*).

2. Немедленное выполнение электрической кардиоверсии для профилактики фибрилляции желудочков у пациентов с WPW, у которых ФП протекает с частым желудочковым ответом, связанным с гемодинамической нестабильностью (*уровень доказательств: B*).

3. Назначение внутривенно прокаинамида или ибутилида для восстановления синусного ритма у пациентов с WPW, у которых ФП происходит без гемодинамической нестабильности при широких QRS комплексах на кардиограмме (больше или равные 120 мс) (*уровень доказательств: C*).

Класс II.

1. Назначение внутривенно хинидина, прокаинамида, дизопирамида, ибутилида или амиодарона гемодинамически устойчивым пациентам с ФП с вовлечением проведения по дополнительному пути (*уровень доказательств: B*).

2. Требование немедленной кардиоверсии, если развиваются очень частая тахикардия или гемодинамическая нестабильность у пациентов с ФП с вовлечением проведения по дополнительному пути (*уровень доказательств: B*).

Класс III.

1. Внутривенное назначение бета-блокаторов, сердечных гликозидов, дилтиазема или верапамила у пациентов с WPW-синдромом, у которых имеется предвозбуждение желудочков при ФП (*уровень доказательств: B*).

2.13. ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- Нормальная ЭКГ не исключает наличия ДП.
- Определение локализации ДП по наличию и полярности дельта-волны в различных отведениях ЭКГ не имеет существенного клинического значения.
- Врожденный пучок Кента может проявляться на ЭКГ псевдоинфарктными изменениями.
- Тактика ведения синдрома предвозбуждения желудочков определяется наличием тахикардии и проводящими свойствами ДП.

- Пациентам определенных профессий с признаками предвозбуждения на ЭКГ требуется определение электрофизиологических свойств ДП в связи с высоким риском неблагоприятных ситуаций уже при первом приступе тахикардии.
- Верапамил и дигоксин ускоряют проведение по дополнительному пути Кента и могут быть опасными при развитии фибрилляции или трепетания предсердий.
- АВ узловая реципрокная тахикардия может быть обусловлена ретроградно функционирующим ДП.
- При тахикардии с очень высокой ЧСС (>200–250 в минуту) нужно исключать синдром предвозбуждения желудочков.

Список литературы

1. Ардашев В.Н., Ардашев А.В., Стеклов В.И. Лечение нарушений сердечного ритма. – М.: Медпрактика-М, 2005. – 240 с.
2. Ардашев А.В., Рыбаченко М.С. Эффективность лечения больных синдромом Вольфа – Паркинсона – Уайта методом радиочастотной катетерной абляции дополнительного атриовентрикулярного соединения // Воен.-мед. журнал. – 2007. – 6. – С. 73.
3. Доцицин В.Л. Купирование и предупреждение пароксизмальных аритмий сердца // Рус. мед. журнал. – 2003. – 19. – Р.1083–1088.
4. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. – СПб.: Фолиант, 2012. – 642 с.
5. Медведев М.М. Пробы с аденозинтрифосфатом в комплексной диагностике синдрома Вольфа – Паркинсона – Уайта // Вестник аритмологии. – 2005. – № 41. – С. 51–58.
6. Рекомендации Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции (ВНОА). – М., 2011. – 518 с.
7. Шубик Ю.В. Неинвазивное электрофизиологическое исследование при аномалиях проводящей системы сердца. – СПб.: Инкарт, 1999. – 84 с.
8. Чреспищеводная электрокардиостимуляция в диагностике и лечении нарушений ритма сердечной деятельности / А.Д. Яворский, Э.Д. Римша, Ю.В. Зубрин [и др.] // Информационное письмо № 7. – М., 1987. – С. 42.
9. Яшин С.М., Бутаев Т.Д. Синдром Вольфа – Паркинсона – Уайта. – СПб., 2009. – 88 с.
10. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology / V. Fuster, L.E. Ryden, R.W. Asinger [et al.] / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology // Circulation. – 2001. – 104. – P. 2118–2150.
11. Levine S.A., Beeson R.B. The Wolff – Parkinson – White syndrome with paroxysms of ventricular tachycardia // Am. Heart J. – 1941. – 22. – 401.
12. A population study of the natural history of Wolff – Parkinson – White syndrome in Olmsted County, Minnesota, 1953–1989 / T.M. Munger, D.L. Packer, S.C. Hammill [et al.] // Circulation. – 1993. – 87. – P. 866–873.
13. Initiation of atrial fibrillation in the Wolff – Parkinson – White syndrome: the importance of the accessory pathway / M. Wathen, A. Natale, K. Wolfe [et al.] // Am Heart J – 1993. – 125. – P. 753–759.

«Избежать катастрофы может только тот,
кто считает ее возможной»

В. Шведель, немецкий ученый и публицист

ГЛАВА III. СИНДРОМЫ УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT

Синдром удлинненного интервала QT (LQTS) – наследственное заболевание, характеризующееся патологическим удлиннением интервала QT на ЭКГ покоя ($QT_c > 460$ мс у женщин и $QT_c > 440$ мс у мужчин), синкопальными состояниями и высоким риском ВСС вследствие развития полиморфной желудочковой тахикардии типа пируэт (torsades de pointes).

3.1. ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

История открытия синдрома удлинненного интервала ведет свой отсчет с 1856 г., когда Т. Meissner описал внезапную смерть молодого человека во время эмоционального стресса. В семье еще двое детей умерли при аналогичных обстоятельствах.

Только через 100 лет, в 1957 г., А. Jervell и F. Lange-Nielsen представили полное клиническое описание LQTS у четырех членов одной семьи, где все страдали врожденной глухотой, частыми потерями сознания и имели стойкое удлинение интервала QT на ЭКГ. Вскоре С. Romano (1963) и О. Ward (1964) представили наблюдение аналогичного синдрома, но без врожденной глухоты.

В 1957 г. А. Jervell и F. Lange-Nielsen [48] первыми описали случаи сочетания врожденной глухонмоты с удлиннением интервала QT и эпизодами потери сознания, которые, как было установлено позже, нередко заканчивались внезапной смертью детей в первую декаду жизни. С. Romano с соавт. [64] и О. Ward [78] независимо друг от друга описали аналогичную клиническую картину: удлинение интервала QT в сочетании с сердечными аритмиями, эпизодами потери сознания и случаями внезапной смерти у детей без нарушения слуха и речи.

Исторические события

- 1957: сообщение о первом семейном случае LQTS (синдром Джервелла – Ланге-Нильсена);
- 1963–1964: описание синдрома Романо – Уорда;
- 1958–1970: описано 25 случаев LQTS;
- 1971: первый эффективный метод лечения LQTS – удаление левого звездчатого ганглия;
- 1979: регистр LQTS;
- 1991–2001: идентифицированы основные гены LQTS;
- К 2012 г. идентифицировано 13 генов LQTS.

3.2. КЛАССИФИКАЦИЯ

Существует несколько классификаций LQTS [18] (табл. 3.1), а также в том числе следующая:

Таблица 3.1

КЛИНИКО-ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ УДЛИНЕНИЯ ИНТЕРВАЛА QT

По клиническим проявлениям:

1. С приступами потери сознания (головокружения и т. п.)
2. Бессимптомное

По происхождению:

I. Врожденные:

1. Синдром Gervell и Lange-Nielsen
2. Синдром Romano – Ward
3. Спорадическое

II. Приобретенные

1. Вызванное лекарственными препаратами

Антиаритмические препараты

- I A класс – хинидин, новокаиномид, дизопирамид
- I C класс – энкаинид, флекаинид
- III класс – амиодарон, соталол, семаптид

Другие кардиотропные препараты (прениламин, лиофлазин, пробукол)

Психотропные средства (тиоридазин, галоперидол)

Трициклические антидепрессанты

Антигистаминные средства (терфенадин, астемизол)

Антибиотики (эритромицин, спирамицин, пентамидин, сульфаметоксазол-триметоприм)

Противогрибковые средства (кетоканазол, флуконазол, итраконазол)

Диуретики (кроме калийсберегающих)

2. Электролитные нарушения:

- Гипокалиемиа
- Гипокальциемиа
- Гипомагниемиа

3. Нарушения со стороны ЦНС:

- Субарахноидальные кровоизлияния
- Тромбозы
- Травма
- Эмболия
- Опухоль
- Инфекция

4. Заболевания сердца:

- Синусовая брадикардия, блокады
- Миокардиты
- Ишемия миокарда
- Инфаркт миокарда
- Пролапс митрального клапана
- Кардиопатии

5. Разное:

- Малобелковая диета
- Хронический алкоголизм
- Остеогенная саркома
- Карцинома легкого
- Операция на шее
- Семейный периодический паралич
- Яд скорпионов
- Синдром Конна
- Феохромоцитомы
- Гипотермия
- Ваготомия

I. По этиологии:

1. Врожденный (идиопатический, семейный), наследственные формы:

- синдром Джервелла – Ланге-Нильсена (сочетание приступов потери сознания и внезапной смерти с врожденной глухонемой);
- синдром Романо – Уорда (аналогичный синдром без врожденной глухонемой);
- спорадические формы, обусловленные спонтанными мутациями.

2. Приобретенный:

- острый (удлинение интервала QT, причиной которого является острое состояние);
- хронический (удлинение интервала QT при хроническом заболевании).

II. По клиническим проявлениям:

1. Бессинкопальный:

- изолированное удлинение интервала QT (феномен удлиненного интервала QT);
- скрытая форма (синкопе и удлинение интервала QT не регистрируются).

2. Синкопальный (собственно LQTS):

- синкопе на фоне удлинения интервала QT;
- синкопе в отсутствие удлинения интервала QT.

3.3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Частота встречаемости наследственного синдрома удлиненного интервала QT по данным исследований последних лет достаточно высока. LQTS обнаружен во всех этнических группах. Врожденный синдром LQTS встречается с частотой 1–2:10000. Установлено, что синдром Романо – Уорда выявляется в популяции с частотой 1: 5000–7000 [52], а в детском возрасте 1:5000–1:7000 [58]. Синдром Джервелла – Ланге-Нильсена является редкой патологией. Согласно данным G.R. Fraser, данный синдром встречался в популяции 4–10-летних детей Соединенного Королевства с частотой 1,6 на 1 млн [44]. По данным J.T. Bricker [31], LQTS с высокой частотой выявляется у лиц, страдающих пароксизмальными состояниями, а у детей с врожденной глухотой – около 0,8 %. При обследовании групп пациентов с кардиогенными синкопальными состояниями синдром выявлен в 36 % случаев. Имеются указания на высокую частоту обнаружения патологического удлинения интервала QT при сопутствующем электрокардиографическом обследовании [49].

Приобретенное удлинение интервала QT в 3 раза чаще встречается у мужчин и характерно для лиц более пожилого возраста с заболеваниями, при которых доминирующим является коронарогенное поражение миокарда [19]. В зависимости от клинического варианта течения LQTS процент встречаемости различный:

- изолированное удлинение интервала QT (40 %);
- синкопе с удлинением интервала QT (38 %);
- синкопе без удлинения интервала QT (11 %);
- скрытая форма – «немое», латентное течение (11 %), – которая предполагает наличие высокого риска синкопе и ВСС без каких-либо очевидных фенотипических проявлений заболевания.

Последний можно с высокой вероятностью диагностировать только ретроспективно, после внезапной смерти родственников пробанда, считавшихся ранее практически здоровыми.

3.4. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Врожденная форма LQTS обусловлена генными мутациями, а именно мутацией в 13 генах, на основании чего выделяют 13 генотипов синдрома (табл. 3.2). В литературе описано 6 типов врожденного LQTS в зависимости от локализации мутировавшего гена [13, 32, 43, 45, 46, 47].

Это мутации в 6 генах калиевых каналов (KCNQ1, KCNH2, KCNE1, KCNE2, KCNJ2, KCNJ5), 2 генах натриевых каналов (SCN5A, SCN4B), 1 гене кальциевых каналов (CACNA1C) и 4 генах специфических связывающих и строительных белков (AKAP9, ANK9, CAV3, SNTA1). В результате либо снижается концентрация ионов калия в клетке, либо увеличивается концентрация ионов натрия и кальция и нарушается Na/Ca-обмен, что способствует увеличению длительности потенциала действия.

Первый генотип синдрома (LQT1) – самый распространенный и встречается в 35–50 % случаев всех вариантов синдрома LQT и в 90 % случаев обуславливает развитие синдрома Джервелла – Ланге-Нильсена, в то время как остальные 10 % связаны с пятым генотипом (LQT5). Второй генотип синдрома (LQT2) встречается в 25–40 % случаев. Шестой генотип синдрома (LQT6) фенотипически сходен с LQT2, но регистрируется гораздо реже. Третий генотип синдрома (LQT3) встречается в 5–10 % случаев. Остальные генотипы являются наиболее редкими формами и встречаются менее чем в 1,5 % случаев.

Таблица 3.2. Гены, ассоциированные с LQTS

Gene	Syndrome	Frequency	Locus	Protein (Functional effect)
KCNQ1 (LQT1)	RWS, JLNS	40-55	11p15.5	Kv7.1 (↓)
KCNH2 (LQT2)	RWS	30-45	7q35-36	Kv11.1(↓)
SCN5A (LQT3)	RWS	5-10	3p21-p24	NaV1.5(↑)
ANKB (LQT4)	RWS	<1 %	4q25-q27	Ankyrin B (↓)
KCNE1 (LQT5)	RWS, JLNS	<1 %	21q22.1	MinK(↓)
KCNE2 (LQT6)	RWS	<1 %	21q22.1	MiRP1 (↓)
KCNJ2 (LQT7)	AS	<1 %	17q23	Kir2.1 (↓)
CACNA1C (LQT8)	TS	<1 %	12p13.3	L-type calcium channel (↑)
CAV3 (LQT9)	RWS	<1 %	3p25	Caveolin 3 (↓)
SCN4B (LQT10)	RWS	<1 %	11q23.3	Sodium channel -β4 (↓)
AKAP9 (LQT11)	RWS	<1 %	7q21-q22	Yotiao(↓)
SNTA1 (LQT12)	RWS	<1 %	20q11.2	Syntrophin-α1 (↓)
KCNJ5 (LQT13)	RWS	<1 %	11q24	Kir3.4 (↓)

RWS – синдром Романо – Урда, JLNS – синдром Джервелла – Ланге-Нильсена, AS – синдром Андерсона, TS – синдром Тимоти

В результате указанных генных мутаций развивается дисфункция ионных каналов, что приводит к увеличению времени общей электрической активности желудочков и удлинению интервала QT на ЭКГ [14]. Для каждого локуса описаны десятки мутаций, приводящих к возникновению LQTS. Синдром Романо – Уорда, который наследуется по аутосомно-доминантному типу, может развиваться при наличии мутации в любом из шести генов, синдром Джервелла – Ланге-Нильсена, который наследуется по аутосомно-рецессивному типу, развивается, когда ребенок от обоих родителей получает мутантные гены KVLQT1 или KCNE1 [71, 72].

3.5. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СИНДРОМА LQTS

- Двое из пяти носителей мутантных аллелей не имеют удлинения QT.
- Пенетрантность низкая и различна у разных типов синдрома $LQT1 < LQT2 < LQT3$.
- Пенетрантность существенно увеличивается при применении средств, удлиняющих интервал QT.
- Бессимптомные носители патологических аллелей имеют меньший риск фатальных аритмий, но этот риск существенно повышается в случае приема лекарств, удлиняющих интервал QT. Примерно у 20 % больных, имеющих вторичное удлинение QT, выявляются специфические для LQTS мутации.
- Корреляция между генотипом и фенотипом имеется только у $LQT1$ - $LQT8$.
- Высокая генетическая гетерогенность: 13 генов, более 760 мутаций.
- Наследуется преимущественно аутосомно-доминантным путем, а $LQT1$ и $LQT5$ еще и аутосомно-рецессивным.
- 5–10 % случаев синдрома LQT развиваются вследствие спонтанных sporadических мутаций.
- 20–25 % случаев синдрома LQT являются генетически неуловимыми, что требует поиска новых причинных мутаций.
- У ряда больных фиксируются мутации сразу в нескольких генах, что приводит к более выраженным клиническим проявлениям заболевания.
- В настоящее время есть технические возможности исследования полной последовательности кодирующей части соответствующего гена [13].

Этиология синдрома до недавнего времени оставалась до конца невыясненной, хотя обнаружение заболевания у нескольких членов одной семьи позволило практически с момента первого описания рассматривать его как наследственную патологию. Были установлены соотношения числа пораженных и непораженных лиц в семьях больных с синдромом Джервелла – Ланге-Нильсена и Романо – Уорда. Они соответствовали аутосомно-рецессивному и аутосомно-доминантному типам наследования соответственно [49]. Все эти данные послужили основанием для активной разработки генетической теории и поиска гена, ответственного за развитие заболевания.

В *патогенезе* синдрома удлиненного интервала QT ведущая роль принадлежит нескольким основным гипотезам.

Одна из них – гипотеза симпатического дисбаланса – предполагает нарушение правосторонней симпатической иннервации сердца. В результате формируется асимметрия иннервации с преобладанием левосторонних симпатических влияний. Связь этого нарушения с удлинением интервала QT на ЭКГ была убедительно доказана в экспериментах с удалением правосторонних симпатических ганглиев.

Кроме гипотезы симпатического дисбаланса также в качестве основной существует гипотеза «внутрисердечных аномалий», согласующаяся с теорией о патологии ионных каналов. Мутации в генах, ответственных за развитие синдрома удлиненного интервала QT, приводят к нарушению функционирования ионных каналов (калиевого или натриевого) и увеличению продолжительности потенциала действия в кардиомиоците. Нарушения функционирования ионных каналов при сопутствующих условиях могут облегчить появление ранних или поздних постдеполяризаций и, следовательно, полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (*torsades de pointes*).

В настоящее время считается, что за развитие типичных клинических проявлений синдрома удлиненного интервала QT ответственны не менее 6 различных генов [40]:

1-й тип – ген KVLQT1 (LQT1) на коротком плече 11-й хромосомы 11p15,5 кодирует структуру альфа-субъединицы медленных калиевых каналов;

2-й тип – ген HERG (LQT2) на длинном плече 7-й хромосомы 7q35–36 кодирует структуру альфа-субъединицы быстрых калиевых каналов;

3-й тип – ген SCN5A (LQT3) на коротком плече 3-й хромосомы 3p21–24 кодирует структуру белка натриевых каналов;

4-й тип – ген LQT4 на длинном плече 4-й хромосомы 4q25–27 (изучен недостаточно);

5-й и 6-й типы – гены KCNE1 и KCNE2 (LQT5 и LQT6) на длинном плече 21-й хромосомы 21q22,1–22 отвечают за синтез бета-субъединиц медленных и быстрых калиевых каналов соответственно.

При анализе мутаций в семьях с диагностированным синдромом Романо – Уорда оказалось, что они не ограничены какой-либо одной локализацией, а обнаруживаются в различных местах каждого гена в разных семьях. Таким образом, можно было предположить, что выраженная генетическая гетерогенность и обуславливает выраженную клиническую вариабельность заболевания. Однако для генов KVLQT1 и HERG было выявлено несколько «горячих точек» мутаций (специфических позиций внутри гена, для которых выявлены мутации во многих семьях) [61], и была выдвинута гипотеза о том, что одинаковые генетические нарушения повлекут за собой схожие клинические проявления. Вопреки ожиданиям уже первые исследования показали, что значительная фенотипическая гетерогенность сохраняется даже при идентичных мутациях, что может быть связано как с различной экспрессивностью гена, модифицирующим влиянием других генов, так и с влиянием других негенетических факторов [73].

В случае синдрома Джервелла – Ланге-Нильсена клиническая картина заболевания развивается в том случае, если индивид унаследовал поврежденные KvLQT1 и/или KCNE1-аллели от обоих родителей. Мутантные аллели могут быть одинаковыми (пробанд гомозиготен, обычно в семьях с кровным родством родителей) или разными (составные гетерозиготы, или компаунды). Таким образом, оба родителя пробанда с синдромом Джервелла – Ланге-Нильсена должны являться носителями мутаций в данных генах, несмотря на то, что они, как правило (но не всегда!), не имеют клинических проявлений болезни [61].

Существование двух основных гипотез патогенеза наследственного синдрома удлинённого интервала QT предполагает изучение в настоящее время взаимосвязи генетической природы и адренергических механизмов данного заболевания на уровне ионно-электролитных взаимодействий [54].

Приобретенный острый LQTS может возникнуть при применении некоторых лекарственных средств в терапевтических дозах, отравлениях медикаментами и веществами, оказывающими кардиотоксическое действие (пахикарпин в токсических дозах, ряд алкалоидов – аконит, конин, вератрин и др.). Для клинициста важно знать, какие препараты могут вызвать удлинение интервала QT, что дало толчок к развитию нового направления – разработки методик преклинической оценки риска развития LQTS под действием лекарственных веществ [33].

Большое значение при острых случаях удлинения интервала QT имеет нарушение электролитного баланса с гипокальциемией [55] и гипокалиемией [55]. Общеизвестно удлинение интервала QT при острой ишемии и инфаркте миокарда, при мио- и перикардитах [55]. Описано удлинение интервала QT у пациентов с нервной анорексией, туберкулезным миокардитом [39].

Острые случаи удлинения интервала QT с аритмиями и высоким риском внезапной смерти могут возникать при повреждении головного мозга (травма, инсульт) и грудной клетки [8].

Приобретенный хронический LQTS может возникнуть при кардиосклерозе, кардиомиопатии, пролапсе митрального клапана, гипертрофии межжелудочковой перегородки, хронической церебрососудистой недостаточности, опухолях головного мозга [8, 50], некоторых эндокринных заболеваниях (сахарный диабет, болезнь Иценко – Кушинга, глюкокостерома, синдром Конна).

Патогенез приобретенного LQTS разнообразен, так как в зависимости от этиологии обусловлен различными механизмами, приводящими к нарушению распространения процессов реполяризации по сердечной мышце. В последнее время появились работы, доказывающие, что возникновение приобретенного LQTS связано с наличием у больных «молчащей» мутации в одном из генов, ответственных за врожденный LQTS [59].

Считается, что снижение уровня магния в сыворотке крови и дисбаланс между право- и левожелудочковой симпатической иннервацией сердца играют особую роль в патогенезе как врожденного, так и приобретенного LQTS [9, 21, 22, 74, 75].

Основной причиной развития пароксизмальной желудочковой тахикардии типа *torsade de pointes* у таких больных является неомогенность реполяризации миокарда, приводящая на фоне удлинения периода относительной рефрактерности к возникновению поздних желудочковых потенциалов, желудочковых экстрасистол и механизма *re-entry* [12, 27].

В большинстве случаев запуску этой фатальной аритмии предшествует так называемая *short-long-short*-последовательность, или феномен «каскада» [76]. В основе классической *short-long-short*-последовательности лежит чередование суправентрикулярной экстрасистолы, постэкстрасистолической паузы и повторной желудочковой экстрасистолы, после которой запускается тахикардия типа «пируэт» [44]. Другим механизмом возникновения пароксизмов желудочковой тахикардии *torsade de pointes* при врожденном LQTS является сопутствующая в части случаев дисплазия соединительной ткани, клинически манифестирующая пролапсом створок митрального или трехстворчатого клапана. Резкое провисание створок клапанного аппарата вызывает механическое раздражение миокарда с формированием эктопического гетерогенного очага возбуждения [23].

3.6. КЛИНИКА

Выделяют 2 основных клинических варианта течения синдрома [18]:

1. Бессинкопальный:

- изолированное удлинение интервала QT (без синкопе в анамнезе). Эта форма диагностируется случайно при обследовании по поводу другого заболевания или в связи с наличием в семье больного СУИ QT;

- скрытая форма – латентное течение синдрома (синкопе и удлинение интервала QT не регистрируются). Диагноз может быть установлен только ретроспективно после внезапной смерти неясной этиологии «здорового» родственника больного LQTS;

2. Синкопальный:

- синкопе на фоне удлинения интервала QT;
- синкопе в отсутствие удлинения интервала QT.

Основное клиническое проявление LQTS – синкопальные состояния. Они состоят из трех последовательно сменяющихся стадий: предсинкопальной, синкопальной и восстановительного периода [4].

Предсинкопальное состояние проявляется головокружением, общей внезапной слабостью, потемнением в глазах, сердцебиением, ощущением тяжести за грудиной, «звоном в ушах». Перед повторным синкопе больные нередко испытывают чувство тревоги, страха смерти.

В период собственно *синкопе* отмечается потеря сознания продолжительностью от нескольких секунд до 3–5 минут (в среднем 1–2 мин.). Глубокая утрата сознания с арефлексией, судорогами тонико-клонического характера, непроизвольным мочеиспусканием и дефекацией отмечается примерно у половины больных. Наличие судорог является критерием тяжести синкопе, так как бессознательное состояние сопровождается судорогами только при достаточно продолжительной и глубокой ишемии мозга [4].

В *постсинкопальном периоде*, продолжающемся в среднем 0,5–3 часа, больные испытывают чувство слабости, разбитости, сонливости, головную боль. Послеприступный сон наблюдается редко, бывает непродолжительным, поверхностным.

Возраст, в котором в большинстве случаев впервые возникают синкопальные состояния при врожденном LQTS, колеблется от первых месяцев жизни до 16 лет. Тяжесть их может нарастать в препубертатном и пубертатном периодах, а затем ослабевать [15].

Синкопальные приступы возникают с различной частотой: у одних больных они отмечаются несколько раз в день, у других – один раз в год или несколько лет (в среднем 2–4 раза в год). Клиническая картина синкопального состояния с судорогами напоминает большой эпилептический припадок.

Отличиями синкопе при LQTS являются [18]:

- возникновение на высоте психоэмоциональной или физической нагрузки;
- предсинкопальное состояние, клиника которого описана выше, отличается от эпилептической ауры (ощущение различных запахов и вкусов, двигательные и речевые автоматизмы, парестезии различных участков тела);
- быстрое восстановление сознания и отсутствие анамнестических нарушений в послеприступный период;
- отсутствие у больных изменений личности, типичных для больных эпилепсией.

У ряда больных приступы могут протекать без потери сознания и характеризуются внезапно появляющейся резкой слабостью, больной бледнеет, садится или ложится, отмечает перебои в работе сердца, боли в груди или животе. Такой симптомокомплекс расценивают как эквивалент предсинкопального состояния [4]. Синкопе связаны с развитием приступов политопной пароксизмальной желудочковой тахикардии типа *torsade de pointes* (рис. 3.1) [60, 69]. Они бывают короткими, спонтанно прекращающимися, но могут трансформироваться в фибрилляцию желудочков или асистолию и приводить к внезапной смерти. Провоцирующими факторами для развития синкопального состояния могут быть физическая нагрузка, эмоциональное перенапряжение и др. [4]. Для каждого больного провоцирующие факторы настолько однотипны, что в дальнейшем он сознательно старается избегать ситуаций, способствующих развитию синкопальных состояний [69, 70].

При синдроме Джервелла – Ланге-Нильсена приступы потери сознания сочетаются с врожденной нейросенсорной глухотой [48].

Виды нарушения ритма при врожденных и приобретенных синдромах:

- 1) полиморфные желудочковые тахикардии (рис. 3.1):
 - двунаправленные веретенообразные ЖТ (тахикардия типа «пируэт» или *torsade de pointes*);
 - «хаотическая» ЖТ;
- 2) желудочковые экстрасистолии;
- 3) фибрилляция и/или трепетание желудочков, внезапная смерть.

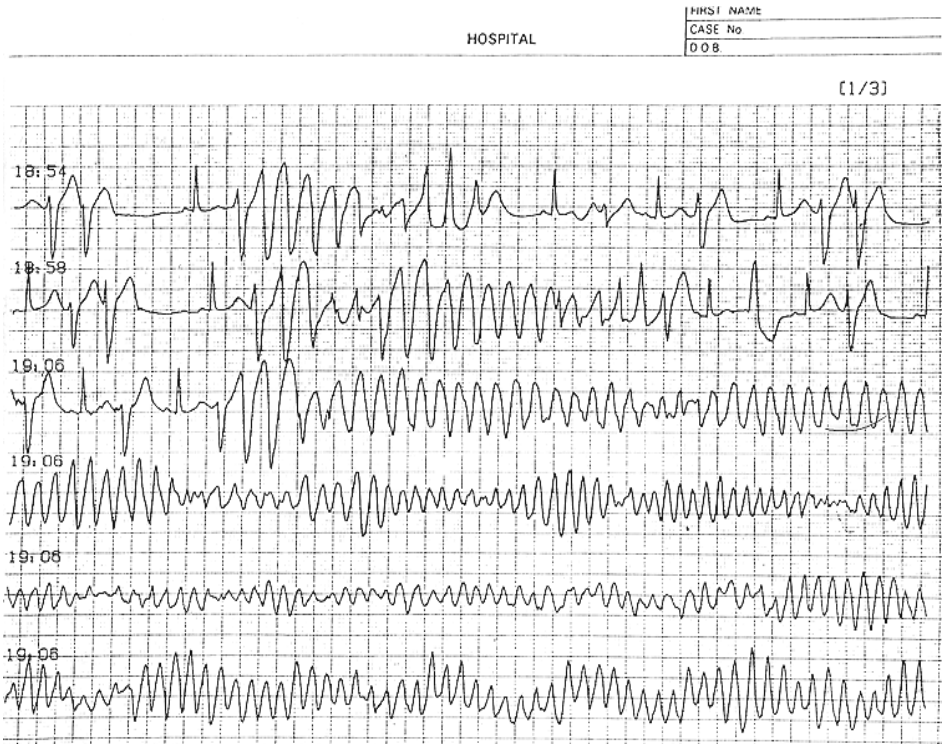


Рис. 3.1. Двухнаправленные веретенообразные ЖТ (тахикардия типа «пируэт» или torsade de pointes)

3.7. ДИАГНОСТИКА

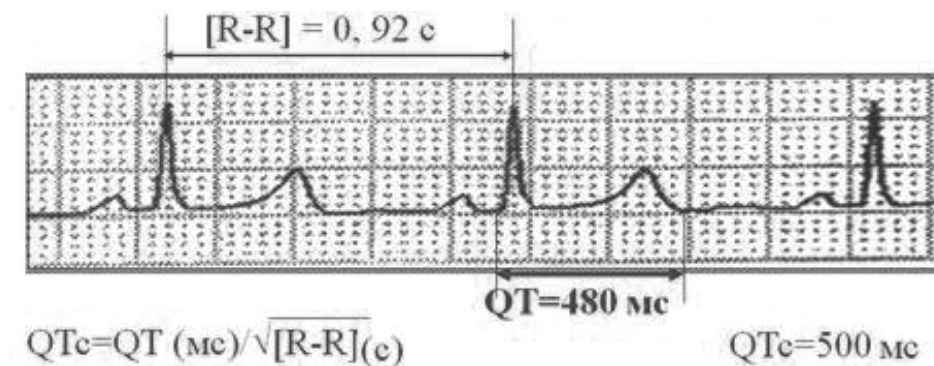
Основным методом диагностики LQTS является ЭКГ. Длительность интервала QT определяют на основании оценки 3–5 циклов. Увеличение продолжительности интервала QT более чем на 50 мс по отношению к нормальным значениям для данной ЧСС при соответствующей клинической картине служит подтверждением диагноза LQTS. У больных также могут наблюдаться брадикардия, изменения сегмента ST, зубца T, появление зубца U [7, 8].

Интервал QT отражает продолжительность общей электрической активности желудочков, включая как деполяризацию, так и реполяризацию, а его удлинение – замедленную и асинхронную реполяризацию миокарда желудочков. Длительность интервала QT в норме изменяется в зависимости от частоты сердечных сокращений (ЧСС). Для расчета нормальной величины интервала QT с учетом ЧСС используют различные формулы, таблицы и номограммы [14, 66]. Наибольшее распространение получили:

$$\text{формула Базетта } QT = K \sqrt{R - R},$$

где K – коэффициент, равный 0,37 с. для мужчин и 0,40 с. для женщин.

Продолжительность интервала QT отражает время реполяризации желудочков сердца. С диагностической целью чаще всего используют абсолютный показатель QTc (корригированный интервал QT), который рассчитывают по формуле Базетта. В расчет этого показателя введена поправка на текущую частоту сердечного ритма. Пример расчета QTc:



Нормальная продолжительность корригированного интервала QT (QTc):

SQTS	Пограничные значения	НОРМА	Пограничные значения	LQTS
<340	340–360	360–440	440–460	>460

На основании формулы Базетта было предложено вычислять *корригированный* в соответствии с ЧСС интервал: QT минус $QTc = QT / \sqrt{R - R}$.

В норме максимальная величина QTc составляет, 0,42 с. или 0,44 с. [14]. Удлиненным считается интервал QT, превышающий более чем на 50 мс нормативные для данной ЧСС значения [18, 62].

Иногда для расчета применяют другой вариант расчета:

формула Хегглина – Хольцмана $QT = 0,39 \sqrt{R}$ минус $R \pm 0,04$.

Сам интервал QT измеряют от наиболее ранней точки комплекса QRS, соответствующей переходу изоэлектрической линии сегмента PQ в зубец Q, до максимально поздней точки зубца T в месте его перехода в изоэлектрическую линию TP.

У некоторых лиц точному определению величины интервала QT на ЭКГ препятствует зубец U, накладывающийся на конечную часть зубца T [7]. В таких случаях измеряют величину интервала QU. Нормальную продолжительность интервала QU можно рассчитать по формуле Цукермана:

$QU = 85$ минус $0,37F/100 \pm 0,025$, где F – ЧСС в минуту.

Окончание зубца T можно также определить по максимальному углублению на кривой между зубцами T и U [3].

В.Л. Дошицин с соавт. [7] предложили для практической работы пользоваться таблицами максимальной длительности интервалов QT и QU при различной ЧСС, рассчитанными по формулам Базетта и Цукермана.

В настоящее время проводятся исследования по выявлению характерной ЭКГ-картины при различных генетических вариантах врожденного LQTS. Установлено, что для LQT1 характерен уширенный зубец Т, для LQT2 – низкоамплитудный и двугорбый зубец Т (чаще в левых грудных отведениях), для LQT3 – удлинение интервала QT при нормальном зубце Т [18].

При приобретенном LQTS электрокардиографические изменения в значительной степени связаны с его этиологией и отличаются особенностями, имеющими диагностическое значение [7]. Так, у больных инфарктом миокарда, постинфарктным кардиосклерозом, а также при диффузных поражениях сердечной мышцы любого происхождения интервал QT, как правило, удлиняется за счет увеличения продолжительности зубца Т, который нередко бывает инвертирован. У больных с поражением головного мозга наряду с расширением зубца Т нередко увеличиваются амплитуда и ширина зубца U. Для гипокалиемии характерно наличие высокоамплитудного и широкого зубца U, наслаивающегося на зубец Т (удлинение интервала QU), кроме того, как правило, наблюдается корытообразная депрессия сегмента ST. При гипокальциемии удлинение интервала QT происходит за счет увеличения продолжительности сегмента ST. Удлинению интервала QT, вызванному различными отравлениями и передозировкой медикаментов, нередко сопутствуют выраженная синусовая брадикардия, синоатриальная блокада, ускользающие узловые комплексы.

Появление резкой брадикардии, желудочковых экстрасистол, увеличения дисперсии интервала QT более 55 мс, изменений зубца Т (он может быть острым, двухфазным, инвертированным, его амплитуда – повышенной или сниженной), возникновение выраженного зубца U на ЭКГ у больных СУИ QT являются предшественниками развития приступа пароксизмальной желудочковой тахикардии типа *torsade de pointes* [3, 7, 35, 37, 76].

Поскольку желудочковые нарушения ритма являются пароксизмальными, для их диагностики следует проводить холтеровское мониторирование ЭКГ. Это исследование используют для диагностики скрытых форм LQTS, когда при записи стандартной ЭКГ длительность интервала QT может быть нормальной, но наблюдаются синкопальные приступы [53].

С этой же целью используют нагрузочные пробы (велоэргометрия, тредмил), при проведении которых укорочение интервала QT не соответствует увеличению ЧСС, что проявляется резким удлинением QTc, появляется альтернация зубца Т.

- Абсолютный интервал QT > 370 мс при ЧСС 100 в минуту после нагрузки с высокой вероятностью свидетельствует о наличии LQT1 или LQT2.
- Абсолютный интервал QT < 340 мс делает диагноз маловероятным.
- Сохранение QT > 445 мс в течение 9-минутного восстановительного периода после прекращения нагрузки подтверждает диагноз [36].

При выполнении этих проб необходима готовность медперсонала к проведению реанимационных мероприятий, поскольку возможно развитие па-

роксизмальной желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков [25]. Тахикардия типа «пируэт» характеризуется на ЭКГ изменением направления, формы и амплитуды основных зубцов комплекса QRST на противоположное в одном и том же отведении. ЧСС при этом колеблется от 150 до 250 в минуту [11].

При обследовании больных с LQTS используют также ЭКГ высокого разрешения, с помощью которого определяются поздние желудочковые потенциалы, маркеры высокого риска развития жизнеугрожающих аритмий [30].

Электрическая неоднородность миокарда, даже при отсутствии изменений на стандартной ЭКГ, может быть также выявлена при помощи метода поверхностного картирования. Этот метод особенно ценен для диагностики скрытой формы LQTS [57].

Новым методом для пренатальной диагностики врожденного LQTS является плодная магнитокардиография, позволяющая диагностировать врожденный LQTS внутриутробно [56].

Выявлена тесная отрицательная корреляционная связь длительности интервала QT с концентрацией магния в сыворотке крови, поэтому некоторые авторы рекомендуют определять ее для уточнения тяжести LQTS [21].

Поскольку причиной врожденного LQTS являются изменения на уровне генов, то для подтверждения диагноза и определения генетического типа заболевания могут быть использованы методы генетической диагностики: выявление гена-кандидата и метод позиционного клонирования [46].

При синкопальной форме врожденного LQTS трудно провести дифференциальную диагностику с эпилепсией, в связи с чем всем больным с синкопальными состояниями и судорожным синдромом, особенно атипично протекающим, необходимо наряду с неврологическим обследованием проводить тщательное кардиологическое обследование [17].

В 1985 г. P.J. Schwartz предложил набор диагностических критериев врожденных форм LQTS [70]:

1. «Большие» критерии:

- удлинение интервала QT ($QTc > 0,44$ с.);
- наличие в анамнезе эпизодов потери сознания;
- наличие СУИ QT у членов семьи.

2. «Малые» критерии:

- врожденная нейросенсорная глухота;
- эпизоды альтернации зубца T;
- медленный сердечный ритм (у детей);
- патологическая желудочковая реполяризация.

Диагноз может быть поставлен при наличии 2 больших или 1 большого и 2 малых критериев.

Поскольку врожденный LQTS является в большинстве случаев наследственным заболеванием, всех родственников больного необходимо подвергнуть тщательному обследованию для исключения у них LQTS.

Диагностические критерии LQTS: модифицированная шкала Schwartz

Критерии		Баллы
QTc	≥ 480 мс	3
	460–479 мс	2
	450–459 мс (у мужчин)	1
QTc на 4-й минуте восстановительного периода после нагрузки ≥ 480 мс		1
Torsade de pointes		2
Альтернация зубца Т		1
Двухфазный зубец Т в 3 отведениях		1
Низкая ЧСС для данного возраста (ниже 2 перцентиля для данного возраста)		0,5
Синкопе	Провоцируемые стрессом	2
	Без стресса	1
Врожденная глухота		0,5
Члены семьи с диагностированным LQTS		1
Неожиданная внезапная смерть до 30 лет у родственников первой степени		0,5

≤ 1 балла – низкая вероятность LQTS,
 1,5–3 балла – средняя вероятность LQTS,
 ≥ 5 баллов – высокая вероятность LQTS [13, 67].

Семейный скрининг [36]:

- зарегистрировать ЭКГ с оценкой QTc у всех родственников первой степени родства;
- лиц с QTc ≥ 440 мс необходимо вести, как пациентов с вероятным LQTS;
- генетическое тестирование.

Генетическое тестирование проводится [13]:

- всем детям и подросткам с удлинением интервала QT на ЭКГ покоя (> 460 мс у лиц женского пола и > 440 мс у лиц мужского пола), имеющим основные факторы риска ВСС (необъяснимые синкопе, остановка сердца, семейный анамнез ВСС), а также детям с эпилепсией без эффекта от проводимой терапии;
- всем больным, имеющим высоковероятный LQTS на основании анамнеза и ЭКГ-фенотипирования;
- бессимптомным лицам с QTc > 480 мс (дети) или > 500 мс (взрослые) в отсутствие заболеваний и состояний, вызывающих удлинение QT;
- если генетическое тестирование у пробанда привело к выявлению мутации, ответственной за LQTS, родственникам первой и второй степени родства независимо от клинического фенотипа показано селективное генетическое тестирование;
- при выявлении удлинения QT на фоне приема лекарственных препаратов генетическое тестирование позволяет выявить носительство мутаций, ответственных за первичный LQTS;
- если нет возможности скрининга всех известных мутаций – провести селективный анализ генов LQTS 1–3.

3.8. ЛЕЧЕНИЕ

Лечение синдромов LQTS можно представить следующими позициями:

- 1) изменение образа жизни;
- 2) медикаментозная терапия:
 - ААП – максимально переносимые дозы β -блокаторов (пропранолол 2–4 мг/кг), амиодарон (до 1000 мг в сутки);
 - сульфат магния (2 мг внутривенно болюсом, затем от 3 до 20 мг в минуту 7–48 часов);
 - изопроterenол (2–8 мг в минуту болюсом до появления укорочения интервала QT);
- 3) ЭКС (временная предсердная или желудочковая, допускается пищеводная);
- 4) ЭИТ (дефибрилляция);
- 5) имплантация кардиовертера-дефибриллятора;
- 6) хирургическое лечение (левосторонняя шейно-грудная симпатэктомия, трансплантация сердца).

Изменение образа жизни:

- ограничение физических нагрузок, особенно состязательной спортивной деятельности, для носителей LQT1 – плавания и дайвинга;
- избегать сильных эмоций (экзамены), внезапных акустических стимулов, особенно во время сна (будильник, телефон, сигнал автомобиля), особенно носителям LQT2;
- не принимать лекарственные препараты, удлиняющие QT, и пищевые добавки с неопределенным составом.

Медикаментозная терапия.

В настоящее время наиболее оптимальным методом предотвращения нарушений ритма и внезапной смерти при врожденной форме LQTS является применение бета-адреноблокаторов (пропранолол, атенолол) [22, 74, 75].

- Бета-блокаторы представляют собой терапию первого выбора у пациентов с симптомным LQTS и у лиц с несомненным удлинением интервала QT, не имеющих специфических противопоказаний;
- они наиболее эффективны при LQT1, LQT5, несколько менее – при LQT2;
- могут быть рекомендованы бессимптомным носителям причинных мутаций.

При их неэффективности дополнительно назначают мекситил, эффективный при аномалии натриевых каналов (LQT3) [14], никорандил, вызывающий укорочение интервала QT при аномалии калиевых каналов (LQT1 и LQT2) [61], или препараты магния (магнерот, магне-В6) [22].

Альтернативным методом, который применяется в настоящее время при устойчивости к медикаментозному лечению врожденного LQTS и при хроническом приобретенном LQTS, является имплантация таким больным электрокардиостимулятора, работающего в режимах AAIR, VVIR, DDDR [1, 5, 74], или кардиовертера-дефибриллятора [10, 43].

3.9. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ ВСС

Класс I

1. Больным с установленным диагнозом (клинически и/или с помощью молекулярно-генетического исследования) синдрома удлиненного интервала QT рекомендуется изменение образа жизни (В).

2. Больные с установленным диагнозом (клинически и/или установленным с помощью молекулярно-генетического исследования) синдрома удлиненного интервала QT не должны принимать лекарственные препараты, которые вызывают удлинение интервала QT (В).

3. В целях первичной профилактики ВСС больным с диагнозом синдрома удлиненного интервала QT (LQT3), установленным с помощью молекулярно-генетического исследования, рекомендуется имплантация ИКД (В).

4. В целях вторичной профилактики ВСС пациентам с диагнозом синдрома удлиненного интервала QT (LQT1, LQT2, LQT5 и LQT6), установленным с помощью молекулярно-генетического исследования, имеющим указания в анамнезе на эпизод сердечного ареста (основной фактор риска), рекомендуется имплантация ИКД (В).

Класс IIa

1. Бета-адреноблокаторы рекомендуются пациентам с диагнозом синдрома удлиненного интервала QT (LQT1 и LQT5), установленным с помощью молекулярно-генетического исследования (В).

2. Назначение препаратов калия рекомендуется пациентам с диагнозом синдрома удлиненного интервала QT (LQT2 и LQT6), установленным с помощью молекулярно-генетического исследования (В).

3. Назначение ААП IB класса рекомендуется пациентам с диагнозом синдрома удлиненного интервала QT (LQT3), установленным с помощью молекулярно-генетического исследования.

4. Имплантация ИКД оправдана пациентам с клиническим диагнозом синдрома удлиненного интервала QT с наличием основных факторов риска ВСС (синкопе и/или желудочковые аритмии) на фоне приема β -адреноблокаторов (В).

Класс IIb

1. Блокаторы кальциевых каналов и ААП IB класса могут быть назначены пациентам с диагнозом синдрома удлиненного интервала QT (LQT2 и LQT6), установленным с помощью молекулярно-генетического исследования (В).

2. Бессимптомным носителям причинных мутаций может быть рекомендован профилактический прием бета-блокаторов (В).

3. Левосторонняя симпатэктомия может обсуждаться у больных с клиническим диагнозом синдрома удлиненного интервала QT, имеющих основные факторы риска ВСС (указания в анамнезе на эпизод сердечного ареста, ЖТ по типу «пируэт») на фоне приема бета-адреноблокаторов (В).

При наличии частых синкопальных состояний или изменений на электроэнцефалограмме, свидетельствующих о снижении порога судорожной готовности, больным дополнительно назначают противосудорожную тера-

пию (финлепсин, фенobarбитал, дифенин), нейрометаболические препараты (глутаминовая кислота, церебролизин, аминалон, ноотропил) и средства, улучшающие мозговое кровообращение (циннаризин, инстенон) [18].

При непереносимости или неэффективности β -адреноблокаторов, отсутствии эффекта от электрокардиостимулятора и невозможности имплантировать кардиовертер-дефибриллятор пациентам с LQTS выполняют левостороннюю шейно-грудную симпатэктомию [58], что обеспечивает устранение дисбаланса симпатической иннервации сердца. Рекомендуют удалять T1–T4 симпатические узлы и звездчатый узел или, по меньшей мере, его нижнюю треть [63]. Вместе с тем имеются наблюдения, что при высокой эффективности метода в ранние сроки после операции возможно рецидивирование заболевания в отдаленный период.

Некоторые авторы сообщают об успешном лечении врожденного LQTS с использованием метода аутотрансплантации сердца в целях устранения патологической иннервации [16].

В настоящее время разрабатывается *ген-специфическая терапия* LQTS. В частности, установлено, что β -адреноблокаторы наиболее эффективны при LQTS 1-го типа, препараты калия – 2-го типа, блокаторы натриевых каналов (мексилетин) – 3-го типа [28]. Для лечения врожденного LQTS 3-го типа, обусловленного DG-мутацией, используют флекаинид [29].

Новым препаратом в лечении больных с врожденным LQTS 1-го и 2-го типа является никорандил, открывающий АТФ-чувствительные калиевые каналы кардиомиоцитов. В испытаниях на небольших группах пациентов с LQTS применение препарата в суточной дозе 15–30 мг способствовало укорочению интервала QT на 3-и сутки с (600 ± 90) до (540 ± 50) мс без изменения частоты сокращений сердца (ЧСС) и артериального давления. Несмотря на то, что все перечисленные препараты заметно укорачивают интервал LQTS, их влияние на предотвращение аритмий недостаточно изучено. Кроме того, в настоящее время нет реальной возможности обследовать всех больных с LQTS с помощью методов генетической диагностики для подбора ген-специфической терапии. В связи с этим лечение таким больным в основном подбирают эмпирическим путем. Эффективность терапии оценивают по данным нагрузочных проб (велозерометрия, тредмил).

3.10. НЕОТЛОЖНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ВОЗНИКНОВЕНИИ ПРИСТУПА TORSADE DE POINTES ВКЛЮЧАЕТ [75]:

- 1) прекардиальный удар;
- 2) отмену всех препаратов, которые могут вызывать удлинение интервала QT и оказывать аритмогенное действие;
- 3) введение препаратов магния (даже при нормальном уровне магния в сыворотке). Обычно применяют сульфат магния (10%-й раствор) по различным схемам:
 - в/в струйно 2,5 г за 2–5 мин. и далее капельно 3–20 мг в мин [20];
 - в/в струйно (1–2 г за 1–2 мин, если нет эффекта – повторно струйно через 5–15 мин) или капельно (50 мг в мин в течение 2 ч). Затем 1–2

суток проводят непрерывную инфузию препарата со скоростью 2–10 мг в мин;

- в/в 2,5–5 г, затем в/м по 10 мл 25 % раствора каждые 6–8 ч. [6];

С успехом может быть использовано также в/в введение лидокаина, три-мекаина, мекситила [6];

- 4) назначение седативных препаратов [75].

При развитии тяжелых гемодинамических нарушений показана срочная электрическая кардиоверсия [6].

Для предотвращения приступов *torsade de pointes* при врожденном LQTS применяют β -адреноблокаторы [57, 74] в больших дозах (пропранолол по 120–1000 мг/сут), которые устраняют аритмогенные симпатические влияния на проводящую систему сердца, подавляют гетерогенный автоматизм, стабилизируют содержание калия в миокарде. Это способствует предотвращению приступов *torsade de pointes* у 75–80 % пациентов. Необходимо строго соблюдать порядок применения препарата, так как описаны наблюдения смерти больных при внезапном прекращении лечения. Имеются сообщения об успешном использовании β -адреноблокаторов в сочетании с препаратами магния (магния сульфат, магнерот, магне-В6) [22]; блокаторами кальциевых каналов (верапамил); М-холинолитиками (атропин). Также могут быть использованы препараты калия и блокаторы натриевых каналов (мексилетин, флекаинид) [29].

Для предотвращения приступа *torsade de pointes* при появлении предшественников на ЭКГ (резкое удлинение интервала QT, увеличение его дисперсии, повышение или снижение амплитуды, двухфазность или инверсия зубца Т, высокоамплитудный зубец U) применяется учащающая электрокардиостимуляция с частотой 100 и более в мин, при невозможности выполнить немедленно электрокардиостимуляцию используют медикаментозное учащение сердечного ритма путем в/в введения изопроterenолола (2–10 мкг в мин до ЧСС около 100 в мин) [20, 75]. Необходимо помнить, что изопроterenол повышает потребность миокарда в кислороде и обуславливает ряд периферических сосудистых эффектов, поэтому противопоказан пациентам с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией.

При возникновении фибрилляции желудочков практически единственным способом ее прекращения является проведение электрической дефибрилляции. При неэффективности повторных попыток дефибрилляции показаны интубация, искусственная вентиляция легких и проведение прямого массажа сердца.

Если тахикардия *torsade de pointes* трансформировалась в фибрилляцию желудочков, практически единственным способом ее прекращения является электрическая дефибрилляция в сочетании с реанимационными мероприятиями [20]. В соответствии с рекомендациями специалистов Американской ассоциации сердца (1992) последовательность реанимационных мероприятий при фибрилляции желудочков следующая:

1. Дефибрилляция (до 3 раз с возрастающей энергией разряда 200–300–360 Дж) в виде непрерывной серии. Одновременно осуществлять искусственную вентиляцию легких и непрямой массаж сердца в период зарядки

дефибриллятора. При отсутствии дефибриллятора выполняют прекардиальный удар.

2. При сохранении фибрилляции желудочков необходимо продолжить сердечно-легочную реанимацию, интубировать трахею, обеспечить венозный доступ и мониторинг ЭКГ.

3. Внутривенное струйное введение адреналина по 1 мг через каждые 3–5 мин по меньшей мере 1–2 раза. В отсутствие венозного доступа адреналин вводят эндотрахеально (2–2,5 мг). Если это не дает эффекта, можно использовать другие схемы: применение промежуточных (2–5 мг внутривенно струйно через каждые 3–5 мин), возрастающих (1, 3, 5 мг внутривенно струйно через каждые 3 мин) или высоких (0,1 мг/кг или не менее 7 мг внутривенно струйно через каждые 3–5 мин) доз адреналина.

4. При сохранении фибрилляции желудочков через 30–60 секунд после введения начальной (стандартной) дозы адреналина вновь выполнить дефибрилляцию разрядом с энергией 360 Дж.

5. При сохранении или рецидивировании фибрилляции желудочков целесообразно применить антиаритмические препараты. Через 30–60 секунд после каждого введения препарата следует дефибрилляция разрядом с энергией 360 Дж. Принцип лечения: «лекарство – разряд, лекарство – разряд». В такой ситуации применяют препараты:

- лидокаин вводят внутривенно струйно в дозе 1,5 мг/кг, повторно – через 3–5 мин (насыщающая доза 3 мг/кг); при восстановлении самостоятельного кровообращения начинают его непрерывную инфузию со скоростью 2–4 мг/мин;

- бретилий при неэффективности лидокаина вводят внутривенно струйно в дозе 5 мг/кг, через 5 мин – 10 мг/кг, инъекции в такой дозе можно повторять через каждые 5 мин (общая доза 30–35 мг/кг);

- магния сульфат вводят внутривенно струйно в дозе 1–2 г (в течение 1–2 мин);

- прокаинамид вводят внутривенно со скоростью 30 мг/мин (до общей дозы 17 мг/кг, или приблизительно 1–1,2 г).

6. При длительной остановке кровообращения вводят натрия бикарбонат в дозе 1 мэкв/кг массы тела.

Если после дефибрилляции возникает асистолия, прогноз неблагоприятный. Для оказания помощи при асистолии необходимо:

1. Продолжить реанимационные мероприятия, интубировать трахею, проводить катетеризацию центральных вен.

2. Вводить адреналин внутривенно струйно по 1 мг через 3–5 мин до наступления эффекта.

3. При появлении фибрилляции продолжить мероприятия по предыдущей схеме.

4. Атропин внутривенно по 1 мг через каждые 3–5 мин до общей дозы 0,04 мг/кг (приблизительно 3 мг).

5. При неэффективности адреналина с атропином проводить временную электрокардиостимуляцию (лучше эндокардиальную).

Сердечно-легочную реанимацию прекращают приблизительно через 30 минут, если проведенные правильно и в полном объеме мероприятия не

способствуют восстановлению деятельности сердца и возникают признаки биологической смерти.

В августе 2000 г. American Heart Association и European Resuscitation Council опубликовано заключение Международной конференции по сердечно-легочной реанимации и неотложной сердечно-сосудистой помощи, в котором внесены изменения в приведенную схему [13, 60]:

1. Проводить дефибрилляцию с помощью бифазных импульсов с энергией менее 200 Дж (а не монофазных 200–360 Дж).

2. Применять вазопрессин (40 ЕД) и адреналин (1 мг) для купирования фибрилляции желудочков.

3. При рефрактерной фибрилляции желудочков использовать амиодарон (300 мг).

До настоящего времени проводили лечение только синкопальной формы LQTS. Сейчас определены факторы риска возникновения синкопе и внезапной смерти детей с бессинкопальной формой LQTS [18]. К ним отнесены:

- 1) пресинкопальные состояния;
- 2) интервал QT более 440 мс на ЭКГ в покое;
- 3) интервал QTc более 500 мс на ЭКГ в покое;
- 4) желудочковая экстрасистолия при любом способе выявления;
- 5) альтернация зубца T на ЭКГ в покое или при холтеровском мониторинге;
- 6) синусовая брадикардия;
- 7) изменение суточной динамики ЧСС по данным холтеровского мониторинга (увеличение ЧСС во время ночного сна);
- 8) наличие поздних потенциалов желудочков на ЭКГ высокого разрешения;
- 9) изменения на электроэнцефалограмме;
- 10) мужской пол;
- 11) дисперсия интервала QT более 55 мс [3].

Обследование пациентов для выявления факторов риска следует проводить не реже одного раза в 6 месяцев. При наличии более 4 из перечисленных факторов лечение проводят даже в отсутствие синкопальных состояний [18].

При наличии приобретенного LQTS прежде всего необходимо выяснить причину его возникновения и принять меры по ее устранению (отмена лекарственных препаратов, замедляющих реполяризацию миокарда, коррекция нарушения баланса электролитов и т. д.).

При остром приобретенном LQTS (вследствие инфаркта миокарда, кардиотоксического действия лекарственных средств) применяют препараты магния [51, 65], мексилетин, калия хлорид. При назначении лекарственных средств, вызывающих удлинение интервала QT, необходимо учитывать наличие у больного следующих факторов риска:

- врожденный LQTS;
- клинически значимая брадикардия;
- нарушения баланса электролитов (особенно гипокалиемия и гипомagneмизация);
- нарушение функции печени или почек;

- применение других лекарственных средств, вызывающих удлинение интервала QT.

При наличии хотя бы одного из этих факторов риска назначать «опасные» препараты нельзя [38].

Для лечения больных с хроническим приобретенным LQTS также с успехом используют постоянную электрокардиостимуляцию [7, 8]. При пароксизмах желудочковой тахикардии после перенесенного инфаркта миокарда (обусловленных наличием рубца) применяют соталол и амиодарон, имплантируют кардиовертеры-дефибрилляторы. Имеются сообщения об укорочении интервала QTc, удлиненного вследствие постинфарктного кардиосклероза, под влиянием нового антиаритмического препарата III класса нифекаланта.

3.11. ПРОГНОЗ

Прогноз при LQTS серьезный. Больные часто умирают во время приступов вследствие фибрилляции желудочков или асистолии. При врожденном LQTS у детей в пубертатном периоде течение заболевания усугубляется, а у взрослых заболевание протекает более благоприятно, приступы наблюдаются значительно реже [46].

Пятнадцатилетняя выживаемость пациентов, не получавших лечение при синдроме Романо – Уорда, составляет 45 % [17]. Частота сердечной внезапной смерти при врожденном LQTS достигает 73 % [22] (20 % в первый год после первого эпизода потери сознания и около 50 % в течение 10 лет [14]).

Таким образом, спустя почти столетия с момента описания эта проблема по-прежнему является весьма сложной и актуальной кардиологической проблемой, требующей своего решения.

3.12. СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА

На основании знания генотипа, пола и значения интервала QT производится стратификация риска развития синкопе, желудочковых аритмий и ВСС (табл. 3.3). [13]. Проведение теста с физической нагрузкой, который у больного с синкопальным состоянием в анамнезе провоцирует развитие полиморфной желудочковой тахикардии и/или выраженное (более 520 мс) удлинение коррегированного интервала QT и альтернацию зубца Т, является дополнительным фактором, утверждающим риск развития жизнеугрожающих аритмий. Есть единичные данные, которые указывают, что тип мутации может иметь существенное значение в определении прогноза больного и может быть основанием для превентивной имплантации ИКД. Это касается мутации A341V гена KCNQ. Больные JLNS, синдромом Тимоти и другими гомозиготными синдромами подвержены наиболее высокому риску ВСС уже в детском возрасте. Больные, реанимированные после ВСС, имеют наиболее неблагоприятный прогноз повторной остановки сердца, с относительным риском, повышенным в 12,9 раза. Расположение мутации в порообразующем регионе белка считается независимым генетическим фактором риска ВСС, сопоставимым с

удлинением QTc > 500 мс. Риск смерти у бессимптомных носителей мутаций, приводящих к развитию LQT1, максимален в молодом возрасте.

Стратификация риска [36]

1. Продолжительность интервала QT на ЭКГ (особенно более 500 мс).
2. Анамнез остановки сердца.
3. Развитие синкопе на фоне медикаментозной терапии.
4. Пол и возраст (в детстве риск выше у мужчин, далее – у женщин).
5. У женщин во время беременности риск снижается, но значительно увеличивается в течение 9 месяцев после родов, особенно при LQT2.

Стратификация риска при LQTS [13] (табл. 3.3).

Таблица 3.3

Риск кардиальных событий к 40 годам	QTc в покое	Генотип	Пол
Высокий (> 50 %)	> 500 мс	LQT 1 LQT 2 LQT 3	Муж/жен Муж/жен Муж
Средний (30–49 %)	Любой < 500 мс < 500 мс	LQT 3 LQT 3 LQT 2	Жен Муж Жен
Низкий (< 30 %)	< 500 мс	LQT 2 LQT 1	Муж Муж/жен

3.13. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Необходимо помнить о LQTS при наличии подозрительных клинических проявлений у молодых людей.
- Измерять интервал QT на ЭКГ и рассчитывать QTc вручную.
- Давать рекомендации по изменению образа жизни.
- Своевременно назначать бета-блокаторы и строго контролировать compliance.
- Проводить семейный скрининг.
- Проводить молекулярно-генетическую верификацию у пробандов и их родственников.
- Своевременно определять показания для имплантации ИКД.

Список литературы

1. К вопросу о лечении синдрома удлиненного интервала QT / И.П. Арлевский, А.А. Галеев, И.Н. Сафин, Р.Г. Мухина // Кардиология. – 1997. – 37(12). – С. 85–87.
2. Бобкова В.М., Швецов И.М. Симпатическая иннервация сердца и синдром удлиненного интервала QT // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1989. – 2. – Р.49–51.
3. Дисперсия интервала QT: современное состояние проблемы / Н.Т. Ватутин, Е.В. Кетинг, Н.В. Калинкина [и др.] // Український кардіологічний журнал. – 2000. – 1–2. – Р.92–9.
4. Клинико-физиологическая характеристика синкопальных состояний при синдроме удлиненного интервала QT (синдром Романо – Уорда) / А.М. Вейн,

С.Б. Шварков, Р.Р. Гиоргобиани [и др.] // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1991. – 91(8). – С. 3–6.

5. Голухова Е.З., Полякова И.П., Павлович Е.Р. Результаты нефармакологических методов лечения синдрома удлинённого интервала QT // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 1997. – 2. – С. 85–86.

6. Денисюк В.И. Аритмии сердца: Достижения, проблемы и перспективы на рубеже XX–XXI веков. – Винница: Логос, 1999. – 520 с.

7. Дощицин В.Л., Орлов Ю.М., Лапин А.Ю. Приобретённый феномен и синдром удлинённого интервала QT // Клиническая медицина 198. – 3. – С. 140–145.

8. Дощицин В.Л., Сигал Е.С., Седов В.В. Удлинение интервала QT ЭКГ: классификация, клиническое значение // Кардиология. – 1981. – 10. – С. 22–28.

9. Клиническая значимость и взаимосвязь замедленной желудочковой активности, продолжительности интервала QT и его дисперсии у больных инфарктом миокарда на госпитальном этапе / В.Н. Каретникова, С.Д. Бернс, Е.Н. Гуляева [и др.] // Вестник аритмологии. – 1999. – 11. – С. 19–22.

10. Кардиология в таблицах и схемах: в переводе с англ. под ред. М. Фрида и С. Грайнс.: Практика, 1996. – 736 с.

11. Кечкер М.И. Руководство по клинической электрокардиографии. – М., 2000. – 395 с.

12. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. Руководство для врачей. – СПб.: ИКФ «Фолиант», 1998. – 640 с.

13. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной смерти. – М., 2012.

14. Ольбинская Л.И., Игнатенко С.Б. Синдром удлинённого интервала QT // Клиническая фармакология и терапия. – 1999. – 5. – С. 44–46.

15. Попов С.В., Плеханов И.Г., Антонченко И.В. Варианты обследования и лечения врождённого синдрома удлинённого интервала QT // Педиатрия, 1991. – 1. – С. 88–90.

16. Лечение тахикардии у больной с синдромом удлинённого интервала QT с помощью аутотрансплантации сердца и стимуляции предсердий, управляемой синусовым узлом / Д. Пфайфер, Х. Фиёринг, Х. Варнке [и др.] // Кардиология. – 1990. – Т. 30, № 11. – С. 90–92.

17. Амбулаторная диагностика и тактика ведения детей с синдромом удлинённого интервала QT (Романо – Уорда). В.В. Родионова, О.М. Куликова, Т.Н. Смирнова, В.Е. Поляков / Российский медицинский журнал // 1999. – 6. – С. 34–37.

18. Синдром удлинённого интервала QT / под ред. проф. М.А. Школьниковой. – М.: Медпрактика, 2001. – 128 с.

19. Скоробогатый А.М. Частота синдрома удлинённой электрической систолы прогностического критерия внезапной смерти при гипертонической болезни и ишемической болезни сердца // Гипертоническая болезнь, атеросклероз и коронарная недостаточность. – Киев: Здоров'я, 1988. – Вып. 20. – С. 37–39.

20. Шевченко Н.М. Рациональная кардиология: справ. Руководство. – М.: Стар'Ко; 1997. – 256 с.

21. Синдром удлинённого интервала QT у больных острым инфарктом миокарда: диагностика и лечение / А.М. Шилов, М.В. Мельник, В.В. Кравченко [и др.] // Российские медицинские вести. – 2000. – 5(1): – С. 45–48.

22. Врождённый синдром удлинённого интервала QT / А.М. Шилов, М.В. Мельник, И.Д. Санодзе [и др.] // Российские медицинские вести. – 2000. – 5(3). – С. 60–63.

23. К вопросу о механизме пролапса створок митрального клапана у школьников с врождённой нейросенсорной патологией слуха и удлинённым интервалом QT /

А.М. Шилов, М.В. Мельник, И.Д. Санодзе, М.С. Дудаев // ТОП-Медицина. – 2000. – 9(6). – С. 20–23.

24. *Школьников М.А.* Жизнеугрожающие аритмии у детей. – М.: Нефтяник, 1999. – 232 с.

25. *Школьников М.А.* Первичные электрические заболевания сердца как причина внезапной смерти // Доктор.ру. – 2008. – 3. – С. 25–32.

26. *Шлант Р.К., Александер Р.В.* Клиническая кардиология. – М.; – СПб: БИ-НОМ: – Невский Диалект, 1998. – 576 с.

27. Нарушения ритма и проводимости сердца / З.И. Янушкевичус, Ю.Ю. Бреди-кис, А.Й. Лукошявичюте, П.В. Забела // М.: Медицина, 1984. – С. 288.

28. Molecular pharmacology of the sodium channel mutation D1790G linked to the long-QT syndrome / H. Abriel, X.H. Wehrens, J. Benhorin [et al.] // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102, № 8. – P. 921–925.

29. Effects of flecainide in patients with new SCN5A mutation: mutation-specific therapy for long-QT syndrome? / J.Benhorin, R.Taub, M. Goldmit [et al.] // *Circulation*. – 2000. – Vol. 101, № 14. – P. 1698–1706.

30. *Berul C.I.* Congenital long QT syndromes: who,s at the risk for sudden cardiac death? // *Circulation*. – 2008. – 117. – P. 2178–2180.

31. *Bricker J.T., Garson A.Jr., Gillette P.C.* A famili histori of seizures associated with sudden cardiac deaths// *Am. J Dis Child*. – 1984. – Vol. 138. – P. 866–868.

32. *Brugada J., Brugada R., Brugada P.* Pharmacological and device approach to therapy of inherited cardiac diseases associated with cardiac arrhythmias and sudden death // *J Electrocardiol*. – 2000. – 33 Suppl. P. 41–47.

33. The preclinical assessment of the risk for QT interval prolongation/ P. Champeroux, E. Martel, C. Vannier [et al.] // *Therapie*. – 2000. – Jan-Feb; 55(1). – P. 101–109.

34. Congenital long QT syndrome / L. Crotti, G. Celano, F. Dagradi, P.J. Schwartz // *Orphanet J. Rare Dis*. – 2008. – 3–18.

35. Electrical behavior of T-wave polarity alternans in patients with congenital long QT syndrome / F.E. Cruz Filho, I.G. Maia, M.L. Fagundes [et al.] // *J Am Coll. Cardiol*. – 2000. – Jul; 36(1). –P. 167–173.

36. CSANZ Guidelines for the diagnosis and management of Familial LQTS. – 2011.

37. Predictive factors of ventricular fibrillation triggered by pause-dependent torsades de pointes associated with acquired long QT interval: role of QT dispersion and left ventricular function / A. Da Costa, T. Chalvidan, A. Belounas [et al.] // *J Cardiovasc Electrophysiol*. – 2000. – Sep; 11(9). – P. 990–997.

38. *De Ponti F., Poluzzi E., Montanaro N.* QT-interval prolongation by non-cardiac drugs: lessons to be learned from recent experience // *Europ. J. Clin. Pharmacology*. – 2000. – Vol. 56, № 1. – P. 1–18.

39. Tuberculous myocarditis presenting as long QT syndrome / J.A. Diaz-Peromingo, A.I. Marino-Callejo, C. Gonzalez-Gonzalez [et al.] // *Eur J Intern Med*. – 2000. – Dec 20. – 11(6). – P. 340–342.

40. *El-Sherif N., Gioia Turitto* The Long QT Syndrome and Torsade De Pointes // *PACE*. – 1999. – Vol. 22. – N. 1. – P. 91–109.

41. *Escande D.* Pharmacogenetics of cardiac K(+) channels // *Eur J Pharmacol*. – 2000/ – Dec 27. – 410(2–3).–P.281–287.

42. Long QT syndrome in children in the era of implantable defibrillators / S.P. Etheridge, S. Sanatani, M.I. Cohen [et al.] // *J.Am.Coll. Cardiol* 2007; 50.–P.1335–1340.

43. Retention in the endoplasmic reticulum as a mechanism of dominant-negative current suppression in human long QT syndrome / E. Ficker, A.T. Dennis, C.A. Obejero-Paz [et al.] // *J Mol Cell Cardiol*. – 2000. – Dec; 32(12). – P. 2327–2337.

44. *Fraser G.R., Froggat P., Murphy T.* Genetics aspects of the cardioauditory syndrome of Jervell and Lange-Nielsen (congenital deafness and electrocardiographic abnormalities) // *Ann Hum Genet.* – 1964 – Vol. 28. – P. 133–157.
45. Molecular genetics of inherited long QT syndromes/ J. Geelen, P. Doevendans, R. Jongbloed [et al.] // *Eur Heart J.* – 1998. – 19. –P. 1427–1433.
46. *Georgijevic Milic L.* Molecular genetics in the hereditary form of long QT syndrome // *Med Pregl.* – 2000. – JanFeb; 53(1–2). –P. 51–54.
47. *January C.T., Gong Q., Zhou Z.* Long QT syndrome: cellular basis and arrhythmia mechanism in LQT2// *J Cardiovasc Electrophysiol.* – 2000 – Dec; 11(12). –P. 1413–1418.
48. *Jervell A., Lange-Nielsen F.* Congenital deafmutism, functional heart disease with prolongation of the QT interval and sudden death // *Amer Heart J.* – 1957. – 54. –P. 59–68.
49. *Hashiba K.* Sex differences in phenotypic manifestation and gene transmission in the Romano-Ward syndrome // *Annals of the New York Academy of Sciences.* – 1992. – Vol. 644. – P. 142–157.
50. Prolongation of QT interval and ventricular septal hypertrophy/ N. Kotajima, T. Hirakata, T. Kanda [et al.] // *Jpn Heart J.* – 2000. – Jul; 41(4). –P. 463–469.
51. *Lengyel C., Varkonyi T., Fazekas T.* Erythromycin-induced “torsade de pointes” ventricular tachycardia // *Orv. Hetil.* – 1997. – Vol. 138, № 16. – P. 1003–1006.
52. *London B.* Overview of inherited diseases that predispose to the development of cardiac arrhythmias (LQTS, ARVD, AF, Brugada) / North America Society of Pacing and Electrophysiology (NASPE) // 21st Annual Scientific Sessions.
53. Notched T waves on Holter recordings enhance detection of patients with LQ_t2 (HERG) mutations / J.M. Lupoglazoff, I. Denjoy, M. Berthet [et al.] // *Circulation.* – 2001. – Feb 27; 103(8). –P. 1095–1101.
54. A cellular basis for the prolonged QT interval in Mammals / Manoach M, Fein A, Hecht Z, Varon D // *Annals of the New York Academy of Sciences.* – 1992. – Vol. 644.
55. *Marinella M.A., Burdette S.D.* Visual diagnosis in emergency medicine. Hypokalemia-induced QT interval prolongation // *J. Emerg. Med.* – 2000. – Nov; 19(4). – P. 375–376.
56. Prenatal diagnosis of QT prolongation by magnetocardiography / T. Menendez, S. Achenbach, E. Beinder [et al.] // *Pacing Clin Electrophysiol.* – 2000. – Aug; 23(8). – P. 1305–1307.
57. *Moss A.J.* Long QT syndromes // *Cur. Treatment options in cardiovasc. Med.* – 2000. – Vol. 2, № 4. – P. 317–322.
58. The long QT syndrome: prospective longitudinal study of 328 families / A. Moss, P.J. Schwartz, R.S. Crampton [et al.] // *Circul.* – 1991. – 84. –P. 1136–1144.
59. Evidence for a cardiac ion channel mutation underlying drug-induced QT prolongation and life-threatening arrhythmias / C. Napolitano, P.J. Schwartz, A.M. Brown [et al.] // *J Cardiovasc Electrophysiol.* – 2000. – Jun; 11(6). –P. 691–696.
60. *Passman R., Kadish A.* Polymorphic ventricular tachycardia, long Q-T syndrome, and torsades de pointes// *Med Clin North Am.* – 2001. – Mar; 85(2). –P. 321–341.
61. *Priori S.G., Barhanin J., Hauer R.W.* [et al.] Genetic and molecular basic of cardiac arrhythmias. Impact on clinical management. // *Eur.Heart J.* – 1999. – Vol. 20. – P. 174–195.
62. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram Part IV: The ST Segment, T and U Waves, and the QT Interval / P. Rautahaju, B. Surawicz, L. Gettes [et. al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – 53. – P. 982–991.
63. Left thoracoscopic sympathectomy and stellate ganglionectomy for treatment of the long QT syndrome / P.R. Reardon, B.D. Matthews, T.K. Scarborough [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2000. – Vol. 14, № 1. – P. 86.

64. Aritmie cardiache rare dell eta pediatrica / C. Romano, G. Gemme, R. Pongiglione, O.C. Ward // New familial cardiac syndrome in children // J Irish Med Assoc. – 1964. – 54. –P. 103–106.
65. The Jervell and Lange-Nielsen Syndrome. Natural history, molecular basis, and clinical outcome / P.J. Scywertz, C. Sparzolini, L. Crotti [et. al.] // Circulation. 2006. – 113. –P. 783–790.
66. Schwartz P.J. // J. Intern Med. – 2006. – 259. –P. 39–47.
67. Schwartz P.J. [et al.] Circ Arrhythm Electrophysiol. – 2012. – 5. –P. 868–877.
68. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias / P.J. Schwartz, S.G. Priori, C. Spazzolini [et al.] // Circulation. – 2001. – Jan 2, 103(1). –P. 89–95.
69. Schwartz P.J. Idiopathic long QT syndrome: progress and questions // Amer Heart J. – 1985. – 111. –P. 399–411.
70. Effect of magnesium sulfate on the haloperidol-induced QT prolongation assessed in the canine in vivo model under the monitoring of monophasic action potential / Y. Satoh, A. Sugiyama, K. Tamura [et al.] // Jap. Circ. J. – 2000. – Vol. 64, № 6. – P. 445–451.
71. Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes. KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1, and KCNE2 / I. Splawski, J. Shen, K.W. Timothy [et al.] // Circulation. – 2000. – Sep 5, 102(10). –P. 1178–1185.
72. Mutational spectrum in the cardioauditory syndrome of Jervell and Lange-Nielsen / J. Tyson, L. Tranebjaerg, M. McEntagart [et al.] // Hum Genet. – 2000. – Nov; 107(5). –P. 499–503.
73. Viskin S., Fish R. Prevention of ventricular arrhythmias in the congenital long QT syndrome // Curr Cardiol Rep. – 2000. – Nov; 2(6). –P. 492–497.
74. Viskin S. Torsades de Pointes // Current treatment options in cardiovascular medicine / – 1999. – Aug; 1(2). –P. 187–195.
75. Vincent G.M. The molecular genetics of the long QT syndrome: genes causing fainting and sudden death // Annu. Rev. Med. – 1998. – Vol. 49. – P. 263–274.
76. Vos M.A., Gorenek B., Verduyn S.C. et al. Observations on the onset of torsade de pointes arrhythmias 23 in the acquired long QT syndrom / M.A. Vos, B. Gorenek, S.C. Verduyn [et al.] // Cardiovasc Res. – 2000. – Dec; 48(3). –P. 421–429.
77. Witchel H.J., Hancox J.C. Familial and acquired long qt syndrome and the cardiac rapid delayed rectifier potassium current// Clin Exp Pharmacol Physiol. – 2000. – Oct; 27(10). –P. 753 – 766.
78. Ward O.C. New familial cardiac syndrome in children // J Irish Med Assoc. – 1964. – 54. –P. 103–106.

«Проблемы важнее решения.
Решения могут устареть, а проблемы остаются»
Нильс Бор, датский физик

ГЛАВА IV. СИНДРОМ РАННЕЙ РЕПОЛЯРИЗАЦИИ ЖЕЛУДОЧКОВ

4.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Синдром ранней реполяризации желудочков (СРРЖ) – это электрокардиографический феномен, характеризующийся наличием подъема сегмента ST (точки j, зазубрины или волны соединения на нисходящей части зубца R, иногда напоминающей зубец r'), поворотом электрической оси сердца против часовой стрелки по продольной оси (рис. 4.1). Подъем сегмента ST при СРРЖ может сочетаться либо с высокоамплитудными положительными, либо с отрицательными зубцами Т. Перечисленные характеристики СРРЖ могут регистрироваться изолированно или в сочетании [33]. Из других особенностей ЭКГ при синдроме отмечают:

- двугорбый зубец Р нормальной продолжительности;
- амплитуды, укорочение интервалов PR и QT;
- быстрое и резкое нарастание амплитуды зубца R в грудных отведениях с одновременным уменьшением и исчезновением зубца S [33, 19].



Рис. 4.1. ЭКГ при СРРЖ

Основной критерий синдрома – волна j в литературе имеет разные названия: «признак верблюжьего горба», «волна Осборна» [56], «поздняя дельта-волна» [76], «соединение типа шляпного крючка», «гипотермическая волна» или «гипотермический горб», «точка-волна J», «волна K», «волна H» и «ток повреждения» [71, 90, 91].

Ранее СРРЖ рассматривался только как ЭКГ-феномен без каких-либо клинических проявлений [36]. В настоящее время, в связи с получением новых научных данных, эта позиция пересматривается.

4.2. ИСТОРИЯ. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СРРЖ

Впервые СРРЖ был описан в 1936 г. R.Shipley и W.Halloran как вариант нормальной ЭКГ. После описания признаков синдрома изучение СРРЖ долгое время не получало дальнейшего развития. Лишь в конце 70-х – начале 80-х гг. этот феномен вновь привлек внимание исследователей. Предметом

изучения стали клиническое значение СРРЖ, механизмы его возникновения, а также уточнение его ЭКГ-признаков [15, 33, 64, 65, 66, 67].

Распространенность СРРЖ в популяции, по данным разных авторов, колеблется в широких пределах – от 1,5 до 10,4 % [12, 15, 20, 36]. У мужчин этот феномен встречается в 3 раза чаще, чем у женщин [1, 2]. Частота его распространения в нашей стране, по данным Т.Ю. Большаковой [12], в возрастных группах от 21 до 60 лет колеблется незначительно – от 8,1 до 8,8 %. В группе старше 60 лет СРРЖ встречается реже – в 4,7 % случаев, и создается определенное впечатление, что с возрастом этот феномен может исчезать либо маскироваться приобретенными нарушениями реполяризации [43]. Имеются данные о большей его распространенности среди жителей Африки, Кавказа и особенно среди молодых мужчин негроидной расы [3].

4.3. КЛАССИФИКАЦИЯ

1. А. Скоробогатый (1986) [41] построил свою классификацию по таким критериям, как: наличие сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы, топография синдрома, его постоянство.

Предложены *два основных варианта*:

- СРРЖ без поражения сердечно-сосудистой и других систем;
- СРРЖ с поражением сердечно-сосудистой и других систем, а также *три типа* (на основании локализации ЭКГ-признаков):
 1-й тип – преобладание признаков синдрома в отведениях V1–V2;
 2-й тип – преобладание признаков синдрома в отведениях V4–V6;
 3-й тип – промежуточный (без преобладания признаков в каких-либо отведениях).

Выделены также *особые варианты*:

- СРРЖ с альтернирующими признаками;
- СРРЖ в сочетании с нарушениями ритма и проводимости.

Кроме этого, СРРЖ может быть *постоянным или преходящим (скрытым)*.

2. Отправной *точкой классификации СРРЖ*, предложенной Л.П. Воробьевым и соавт. (1991), является предположение о возникновении данного синдрома в результате проведения импульса по атриофасцикулярному тракту к ограниченному участку миокарда.

Авторами выделяются следующие варианты СРРЖ:

- постоянный,
- непостоянный,
- впервые возникший,
- внезапно исчезнувший,
- интермиттирующий,
- с гигантским зубцом Т,
- с отрицательным зубцом Т,
- с кратковременной инверсией зубца Т,
- в сочетании с синдромом Вольфа – Паркинсона – Уайта,
- в сочетании с дополнительной хордой левого желудочка.

3. А.Л. Бобров, С.Н. Шуленин [7] предложили классификацию СРРЖ по степени его выраженности. В ней учитывается общее количество отведений, в которых выявляются признаки j-point и j-wave.

Классификация делит всех лиц с синдромом на три класса.

В первом классе выраженности СРРЖ наблюдаются минимальные ЭКГ-проявления синдрома, во втором – умеренные проявления и в третьем классе – максимальные проявления.

Выраженность синдрома определяется общим количеством отведений, в которых выявляются признаки j-point и j-wave. Выявление 2–3 ЭКГ-отведений с признаками СРРЖ соответствует 1-му классу (минимальной выраженности) СРРЖ, 4–5 отведений с признаками синдрома – 2-му классу (умеренной выраженности), 6 и более отведений – 3-му классу (максимальной выраженности) СРРЖ. Чувствительность и специфичность диагностики для каждого класса составляют 85 % и 87 % соответственно.

4.4. ТЕОРИИ ПАТОГЕНЕЗА СИНДРОМА РАННЕЙ РЕПОЛЯРИЗАЦИИ ЖЕЛУДОЧКОВ

В настоящий момент существует несколько теорий происхождения СРРЖ [13]:

- врожденные электрофизиологические особенности проводящей системы при СРРЖ [35, 36];
- функционирование атриовентрикулярных паранодальных путей [15, 35, 36];
- связь с вегетативной дисфункцией (преобладание влияния блуждающего нерва) [1];
- как следствие электролитных нарушений [41];
- СРРЖ при недифференцированной дисплазии соединительной ткани [48, 49];
- другие теории возникновения СРРЖ [31, 32, 42].

Роль электрофизиологических особенностей и проводящей системы ДПП в возникновении СРРЖ

У большинства пациентов момент формирования синдрома неизвестен. Многие авторы считают причиной СРРЖ функционирование дополнительных путей проведения. Считается, что этот феномен является проявлением аномалии предсердно-желудочкового проведения с функционированием дополнительных атриовентрикулярных или паранодальных путей [1, 11, 12, 17, 35, 36].

Исследователи полагают, что зубурин на нисходящем колене комплекса QRS представляет собой отсроченную дельта-волну. В качестве доказательства наличия дополнительного пути как причины СРРЖ приводятся данные об укорочении интервала P-Q.

Комплексное клинко-электрофизиологическое обследование 108 пациентов с СРРЖ в 13,3 % выявило различные формы синдрома предвозбуждения желудочков (неманифестирующие формы составили 60 %), что значительно превосходило популяционные данные – 2–4 % [28].

Проведение электрофизиологического исследования сердца у пациентов с СРРЖ на фоне имеющихся аномалий проводящей системы сердца выявило более высокую скорость антеградного проведения по атриовентрикулярному соединению и дополнительным проводящим путям по сравнению с лицами без данного синдрома [30]. В то же время у лиц с СРР не обнаружены ретроградно проводящие дополнительные атриовентрикулярные соединения. Это подтверждает мнение о роли дополнительных атриовентрикулярных соединений с достаточно большим диаметром и выраженным антеградным проведением импульса в формировании ЭКГ-картины СРРЖ [16].

Неравномерность протекания процессов де- и реполяризации желудочков

Высказываются предложения о существовании следующих механизмов развития СРРЖ [30]:

- СРРЖ возникает как следствие чрезмерного перекрывания процессов деполяризации и реполяризации из-за их замедления, но в разной степени, или преобладания одного из них;
- СРРЖ возникает как одновременное возбуждение части миокарда желудочков с различных направлений по так называемым путям желудочковой деполяризации.

В норме процесс реполяризации начинается на основании, а завершается в области верхушки сердца и происходит в направлении от эпикарда к эндокарду. Самой поздно деполяризующейся частью миокарда желудочков является заднебазальная область, расположенная вокруг межжелудочковой перегородки [85].

Существует несколько точек зрения на происхождение волны j и подъема сегмента ST при СРРЖ. Подъем сегмента ST в грудных отведениях при СРРЖ отражает передненаправленное смещение вектора сегмента ST как результат либо задержанной реполяризации в субэндокардиальной зоне, либо преждевременной (ранней) реполяризации субэпикардиальной зоны [75]. Эта последняя точка зрения признается большинством авторов, полностью оправдывая термин «ранняя реполяризация желудочков».

Отчасти эту гипотезу подтверждают данные об уменьшении либо исчезновении подъема сегмента ST под влиянием физической нагрузки и при введении изопроterenолола [83], что расценивается как результат уменьшения длительности потенциала действия в субэпикардиальных участках миокарда желудочков [76]. Однако в более поздних исследованиях [82] показано, что термин «ранняя реполяризация» для электрокардиографического феномена СРРЖ, по-видимому, не всегда является достаточно корректным.

При использовании метода многополюсного ЭКГ-картирования сердца показано, что ранние положительные токи реполяризации за 5–30 мс до окончания комплекса QRS с одинаковой частотой регистрируются у пациентов как с СРРЖ, так и без него [43]. Также установлено, что наиболее раннее ЭКГ-проявление СРРЖ – первичное нарушение процесса конечной деполяризации желудочков в виде резкого замедления спада положительного потенциала на нисходящем колене зубца R и отсутствия на ЭКГ зубца S. Такая ситуация возможна лишь при нарушении физиологического асинхронизма деполяризации в различных участках сердечной мышцы в результате

или более раннего возбуждения заднебазальных отделов сердца, или (чаще) более поздней деполяризации миокарда передней стенки желудочков. У части пациентов обнаруживается быстрое, почти одновременное возбуждение передней и задней стенок сердца.

В связи с этим правомочна интерпретация СРРЖ как результата наложения вектора запаздывающей деполяризации отдельных участков миокарда на начальную реполяризационную фазу желудочков. При изопотенциальном картировании установлено, что зазубрина на нисходящем колене зубца R в левых прекардиальных отведениях ($V_3 - V_6$) служит проявлением ранней реполяризации, тогда как такие же изменения в правых прекардиальных отведениях ($V_1 - V_2$) вызваны миграцией токов конечной активации желудочков [82]. Возможно, именно этим можно объяснить данные, полученные в процессе многополюсного ЭКГ-картирования сердца, когда ранние положительные токи реполяризации, возникающие за 5–30 мс до окончания комплекса QRS, с одинаковой частотой регистрировались у пациентов как с СРРЖ, так и у лиц без него.

Влияние повышенного тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы и электролитных нарушений на возникновение синдрома ранней реполяризации желудочков

Преобладание тонуса блуждающего нерва у лиц с СРРЖ отмечено во многих исследованиях [24, 38]. Проба с изопроterenолом способствует нормализации ЭКГ [60], после введения прокаинамида [40] или пропранолола [1, 85] выраженность критериев синдрома, наоборот, усиливается. Однако проба с атропином на фоне брадикардии или ингаляция амилнитрита не приводит к устранению синдрома [85]. Неполное восстановление ЭКГ отмечается также при выполнении субмаксимальной физической нагрузки на фоне тахикардии (велоэргометрическая проба (ВЭП)): сегмент ST, несмотря на достигнутую изoeлектричность, сохраняет характерную корытообразную вогнутость; зубец S отсутствует или незначительно углубляется; во всех случаях идентифицируется соединительная точка, или волна J [99]. Однако проба с атропином (для исключения гиперваготонии) у лиц с СРРЖ на фоне брадикардии не приводила к его ликвидации. Таким образом, дисфункция вегетативной нервной системы способствует проявлению признаков СРРЖ, но не определяет их генез. Оперативное удаление предполагаемого источника рефлекторного раздражения также не устраняло СРРЖ.

Предпринимались попытки связать СРРЖ с электролитными нарушениями [60]. В то же время отклонений от нормы в содержании электролитов у пациентов с СРРЖ не обнаружено. Опираясь на данные, полученные Р. Carone (1986), электрокардиографические критерии СРРЖ вряд ли можно объяснить электролитными нарушениями, в том числе гиперкалиемией, так как сам синдром не демонстрирует склонность к тахикардии в отличие от гиперкалиемии. Гиперкальциемическая теория J-образной волны впервые сформулирована еще в 1920–1922 гг. F. Kraus [74], обратившим внимание на появление точки J во время экспериментально вызванной гиперкальциемии. Сходные J-образные волны, связанные с повышенным уровнем кальция, отмечались и другими авторами [92, 93]. Наиболее важные отличия гиперкальциемической волны J – отсутствие куполообразной конфигурации и

укорочения интервала Q-T. В целом первичное изменение электролитного баланса в качестве причины возникновения СРРЖ считается большинством авторов несостоятельной теорией, так как отклонений от нормы в содержании электролитов плазмы крови и эритроцитов у лиц с СРРЖ не обнаружено [92, 93]. Вероятно, электролитными нарушениями можно объяснить электрокардиографическую динамику некоторых критериев синдрома, например изменение полярности зубца Т, длительности интервалов ЭКГ при различных физиологических и патологических состояниях.

Взаимосвязь синдрома дисплазии соединительной ткани сердца с синдромом ранней реполяризации желудочков и другие теории патогенеза

Среди наиболее распространенных проявлений синдрома дисплазии соединительной ткани сердца (СДСТС) отличаются пролоббированные створки атриовентрикулярных клапанов и аномально расположенные хорды (АРХ) ЛЖ сердца (соединительнотканый или мышечный тяж, соединяющий поперечно-полосатые стенки желудочков или папиллярные мышцы). Обнаружение в фиброзно-мышечных АРХ проводящих миоцитов подтверждает предположение о проведении импульса, которое может опережать внутрижелудочковое проведение, что приводит к более раннему возбуждению прилежащих сегментов левого желудочка (ЛЖ) и более раннему выходу из него этих участков. При наличии продольных и диагональных базально-срединных хорд импульс от верхней трети межжелудочковой перегородки может проводиться к верхушке сердца в зону распространения передней верхней ветви пучка Гиса, создавая условия для преждевременного возбуждения миокарда. По данным Т.М. Домницкой [27], наибольшая частота критериев СРРЖ на ЭКГ – в группе с продольными и диагональными базально-срединными топографическими вариантами АРХ. По данным А.Л. Боброва [10], наличие у пациентов косой базально-срединной хорды сочеталось с максимальной выраженностью синдрома (элевация ST – на 0,1 мВ), а у лиц, имевших поперечную срединную ДХ, элевация сегмента ST приближалась к 0. Значит, можно предположить, что косая базально-срединная хорда обеспечивает наиболее быстрое прохождение электрического импульса к миокарду задней и боковой стенки ЛЖ (зоне наиболее частого выявления критериев СРРЖ), вызывая там более раннюю реполяризацию [10]. При патологоанатомическом исследовании АРХ в полости ЛЖ выявлены в 13,0 %; в 9,0 % АРХ имеют сердечные проводящие миоциты, пуркиньеподобные клетки – в полостные разветвления периферической проводящей системы сердца, что объясняет происхождение СРРЖ у этих пациентов. По данным Г.И. Строжакова (1988), у 50,0 % больных с СРРЖ выявляется пролапс митрального клапана (ПМК), у 17,0 % – ДХ ЛЖ, что также позволило авторам высказать предположение о возможной патогенетической связи СРРЖ и СДСТС.

Высказана гипотеза о наличии взаимосвязи между синдромом предвозбуждения желудочков и легкими формами генерализованного заболевания соединительной ткани [45]. Имеются сообщения о случаях одновременной регистрации у пациентов с заболеваниями соединительной ткани синдромов предвозбуждения и ранней реполяризации желудочков. На основании выявления обсуждаемых синдромов у родителей и детей делают вывод об их наследственной обусловленности [45]. Клиническое значение синдромов

предвозбуждения, по мнению некоторых авторов, и ранней реполяризации желудочков состоит в частом их сочетании с НРС. Высокая частота встречаемости признаков дисплазии соединительной ткани при НРС свидетельствует о существенном значении соединительной ткани сердца в возникновении аритмий. Вместе с тем логично допустить существование у больных с синдромами предвозбуждения и ранней реполяризации желудочков специфического набора признаков дизэмбриогенеза, что может помочь не только в решении клинических проблем, но и в определении места этих пациентов в единой фенотипической линии соединительнотканых дисплазий.

Согласно данным исследования А.В. Ягода, Н.Н. Гладких (2003) исходно у больных с синдромами предвозбуждения и ранней реполяризации желудочков отмечалось более выраженное усиление симпатических влияний на сердечный ритм по сравнению с больными без указанных синдромов. Несмотря на исходное превалирование симпатической направленности вегетативного тонуса у этих пациентов, активная ортостатическая проба выявила напряжение механизмов вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы и, как следствие этого, отсутствие адекватного адаптивного ответа на физиологическую нагрузку и тенденцию к большей аритмогенной активности [48] с малыми аномалиями сердца [49].

СРРЖ может быть следствием воздействия экстракардиальных факторов, в частности раздражения эпикарда грыжевым выпячиванием [1]. Хотя существует и другое мнение, согласно которому роль экстракардиальных факторов в происхождении СРРЖ кажется весьма сомнительной, так как их устранение (оперативное лечение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, желудка, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и так далее) не устраняло картины синдрома.

В экспериментальных исследованиях, проведенных еще в 60–70-е гг., отмечалось, что односторонняя стимуляция правого возвратного нерва или правого звездчатого ганглия вызывает у животных (собак) подъем сегмента ST, аналогичный наблюдаемому при СРРЖ. Это связано с более значительным укорочением рефрактерного периода в области межжелудочковой перегородки по сравнению с передней стенкой [80]. При стимуляции левого вентромедиального нерва укорочение рефрактерного периода в этих зонах происходит в меньшей степени, но в отличие от правого, он вызывает достоверные изменения рефрактерного периода в области задней стенки сердца. Таким образом, существуют анатомические предпосылки к возникновению локальных изменений электрофизиологических процессов в желудочках [80].

4.5. ДИАГНОСТИКА СРРЖ

Диагностика СРРЖ проводилась по наличию общепринятых электрокардиографических критериев (рис. 4.1, 4.2) [14, 35, 36, 72.]. Выделяют достоверные и вероятные электрокардиографические критерии СРРЖ [28].

Достоверные критерии СРРЖ:

- горизонтальный или нисходящий подъем сегмента ST $\geq 0,2$ мВ с выпуклостью, направленной книзу;

- наличие точки соединения (Gunction point), т. е. отчетливой зазубрины, или волны соединения (J wave) $>0,1$ мВ на нисходящем колене зубца R;

Вероятные критерии СРРЖ:

- высокая волна соединения, нередко симулирующая псевдозубец r';
- поворот электрической оси сердца против часовой стрелки по продольной оси;
- быстрое и резкое нарастание амплитуды зубца R в грудных отведениях с одновременным уменьшением или исчезновением зубца S;
- сочетание подъема сегмента ST выше изоэлектрической линии с отрицательным зубцом T в соответствующих отведениях;
- двугорбый зубец R нормальной продолжительности и амплитуды в отведениях II, III, AVR, V₂, V₃ (нарушение внутрипредсердной проводимости) [39];
- смещение переходной зоны как вправо, так и влево [1, 20] или ее исчезновение [14];
- укорочение интервалов P-R и Q-T [1, 20];
- сочетание подъема сегмента ST с заостренным высокоамплитудным зубцом T [43].

Указанные критерии СРРЖ на ЭКГ встречаются как в комбинации, так и отдельно. Некоторые из них, а иногда и все, могут на время исчезать [1, 81].

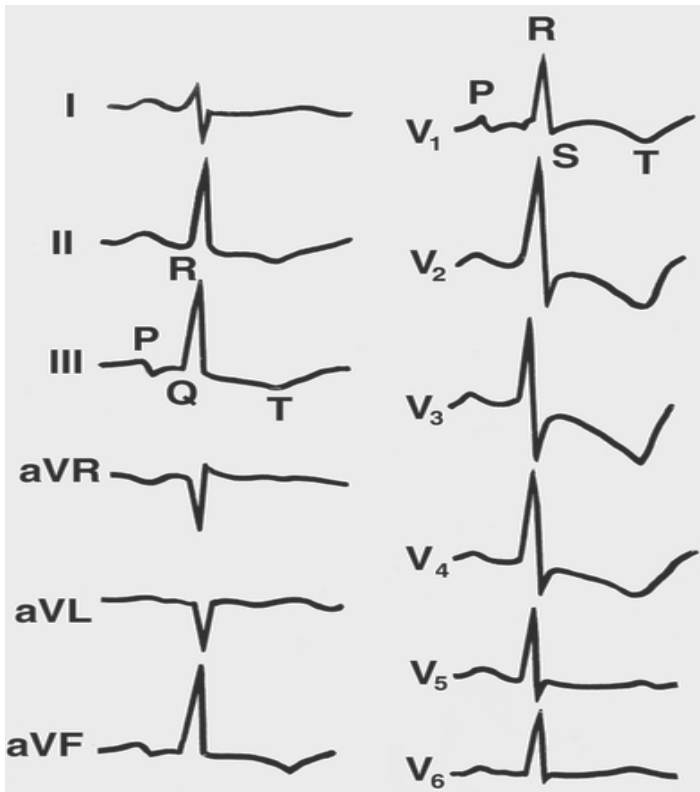


Рис. 4.2. ЭКГ при СРРЖ

Для лучшего выявления СРРЖ предложены различные *диагностические приемы* [11]:

- *искусственная гиперкалиемия* (информативность 100,0 %); снижение концентрационного градиента и плотности выходящего калиевого тока приводит к снижению уровня плато и укорочению потенциала действия, больше проявляющегося на клетках с исходно меньшим значением калиевого тока, т. е. верхушки (ЛЖ, субэпикард). Изменение потенциала действия в этих клетках будет значительнее, чем изменение потенциала действия миокардиальных клеток основания (правый желудочек, субэндокард), в которых калиевый ток имеет большее значение; возникает еще большая разница в уровне и продолжительности потенциалов действия разных участков миокарда, что проявляется усилением критериев СРРЖ;

- *обзидановая проба* (информативность 78,0 %); β -адреноблокаторы, тормозя эффект катехоламинов, увеличивают асинхронность процессов реполяризации [11];

- *атропиновый тест* (информативность 9,20/0); подъем сегмента ST может быть более выраженным и при снижении и при увеличении частоты сердечных сокращений (ЧСС). При преобладании симпатической иннервации (информативность 7,9 %) введение атропина может приводить к исчезновению критериев СРРЖ;

- *новокаиномидовая проба* [41]; критерии СРРЖ после введения новокаинамида становятся более отчетливыми;

- инверсия отрицательного зубца Т исчезает при *калиевой и индераловой пробе*, что говорит о функциональном характере изменений;

- *проба с физической нагрузкой* – велоэргометрия (дифференциальная диагностика с инфарктом миокарда), новодриновый тест (информативность 100,0 %). Эффект физической нагрузки и новодрина можно объяснить непосредственным влиянием катехоламинов на миокард, которые уменьшают асинхронность процессов реполяризации в различных отделах миокарда желудочков и, таким образом, приводят к сглаженности и исчезновению критериев СРРЖ. Кроме того, вследствие учащения сердечного ритма происходит укорочение потенциала действия, укорочение процессов реполяризации, что также приводит к исчезновению критериев СРРЖ. При отсутствии патологии и наличии функциональных изменений наблюдается возврат сегмента ST к изоэлектрической линии, а отрицательный зубец Т становится положительным (однако через 5–10–20 минут отдыха исходная картина полностью восстанавливается [1, 23];

- *чреспищеводная стимуляция левого предсердия* (информативность 23,2 %) вызывает изменения, напоминающие сдвиги при тахикардии симпатического происхождения.

У больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы СРРЖ встречается чаще, чем у лиц с экстракардиальной патологией. Среди экстракардиальной патологии следует отметить: остеохондроз, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, грыжу пищеводного отверстия диафрагмы, острый холецистит, хронический бронхит [1, 5, 23].

Появление J-образной волны может быть при гиперкальциемии [74], а также отмечено у лиц, находящихся в критическом состоянии, например

подвергшихся воздействию низких температур [63], при субарахноидальном кровоизлиянии [58], при ушибе или смерти мозга [62].

По поводу прогностического значения СРРЖ нет единого мнения. Большинство исследователей признают доброкачественный характер синдрома ранней реполяризации, отвергая связь его с коронарной патологией или каким-либо заболеванием сердца, а ЭКГ при СРРЖ рассматривают как вариант нормы [1, 15, 40, 41]; хотя «псевдокоронарный» подъем сегмента ST над изоэлектрической линией симулирует коронарную патологию, а псевдозубец r' – блокаду правой ножки пучка Гиса.

Данные об аритмогенности СРРЖ крайне противоречивы от отрицания связи с нарушениями ритма [20] до возникновения опасных для жизни желудочковых тахикардий [50, 89]. В случае появления волны J при гипотермии, частота желудочковых тахикардий варьирует от 0 до почти 100,0 % [95]. Охлаждение тела часто сопровождается появлением суправентрикулярных нарушений ритма: синусовой брадикардии, Ф-ТП [69], ритма атриовентрикулярного соединения [63] и нарушений атриовентрикулярной проводимости [53]. Гиперкальциемия и неврологические нарушения обычно не сопровождаются НРС [92, 93]. При СРРЖ частые СЭ и пароксизмы Ф-ТП наблюдаются почти у 1/3 больных [29]. Стабильные нарушения ритма и проводимости у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями при наличии СРРЖ встречаются в 2,4 раза чаще и могут сочетаться с пароксизмами СТ [39].

Предполагается [39], что нарушения ритма и проводимости, возникающие у лиц с СРРЖ, обусловлены не столько самим синдромом, сколько его «провоцирующей» аритмогенной активностью при патологии сердечно-сосудистой системы, и это необходимо учитывать при планировании антиаритмической терапии (ААТ) [6, 8, 9].

Неоднократно отмечалась связь идиопатической волны J с опасными для жизни желудочковыми тахикардиями. Р. Bjenegaard [89] приводит случай часто возникающих синкопальных состояний у 47-летней американки африканского происхождения, причиной которых была полиморфная ЖТ. Р. Brugada и J. Brugada [54, 55] описали 8 пациентов без заболеваний сердца с повторными эпизодами внезапной смерти, вызванной желудочковой тахикардией или фибрилляцией. Они предположили возможное участие вегетативной нервной системы и наследственных факторов в генезе злокачественной аритмогенности. ЭКГ некоторых пациентов из этих исследований имеют изменения конечной части комплекса QRS, соответствующие общепризнанным критериям волны J.

Механизмом, ответственным за возникновение желудочковых аритмий у пациентов с волной J на фоне гипотермии, вероятно, служит триггерный автоматизм [68]. В переполненных кальцием клетках формируется ранняя или поздняя постдеполяризация, являющаяся основой для триггерной активности [70]. У пациентов с идиопатической волной J рециркуляция волны возбуждения в стенке желудочка, вызванная гетерогенностью его миокарда, скорее всего связана с дисбалансом вегетативной нервной системы [78, 79], однако не исключены и другие механизмы [77].

Но отмечено, что не во всех исследованиях была выявлена разница в частоте и структуре НРС, возникающих у лиц с СРРЖ, по сравнению с аналогичной группой лиц без этого синдрома [4, 20, 37].

Выявление при ЭКГ-обследовании СРР требует выполнения следующего алгоритма:

1. Проведение расспроса и физикального исследования с целью выявления признаков хронической сердечной недостаточности, нарушений сердечного ритма.

2. Фенотипическое обследование пациента с целью выявления внешних признаков недифференцированной СД, оценка выраженности дисплазии.

3. Оценка степени выраженности синдрома ранней реполяризации.

4. Проведение суточного мониторирования ЭКГ с целью исключения пароксизмальных нарушений сердечного ритма.

5. Проведение эхокардиографии покоя с целью исключения скрытой систолической и диастолической дисфункции миокарда, наличия ремоделирования ЛЖ.

6. У лиц со средней и максимальной выраженностью СРРЖ при нормальных показателях эхограммы в покое проведение стресс-эхокардиографии с целью выявления признаков систолической дисфункции на фоне физической нагрузки.

При выявлении диастолической и систолической дисфункции ЛЖ и признаков его ремоделирования пациентам с СРРЖ следует рекомендовать комплекс принятых современной клинической практикой немедикаментозных мер, направленных на профилактику и лечение хронической сердечной недостаточности,— оптимизация питания, употребления соли и воды; индивидуализация объема физической нагрузки и организации образа жизни; регулярный медицинский мониторинг функциональных показателей сердечно-сосудистой системы.

Таким образом, СРРЖ не является безобидным ЭКГ-феноменом, как считалось в середине прошлого века. СРРЖ выявляется у 20 % пациентов терапевтического стационара, преобладая в группе больных с сердечно-сосудистой патологией. Синдром сочетается с более частым возникновением наджелудочковых нарушений сердечного ритма. СРРЖ является кардиальным маркером соединительнотканной дисплазии. Увеличение выраженности синдрома сочетается с более частым выявлением фенотипических признаков соединительнотканной дисплазии. СРРЖ сопровождается ухудшением состояния центральной гемодинамики. По мере усиления выраженности синдрома эти изменения нарастают, в отдельных случаях приводя к появлению признаков хронической сердечной недостаточности, развитию гипертрофического ремоделирования миокарда.

Список литературы

1. Аббакумов С.Д., Романов М.М., Стае М. Синдром преждевременной реполяризации желудочков // Кардиология. — 1979. — Т. 19, № 7. — С. 82–86.
2. Андрейченко Т.А., Шепелева А.А., Сергеев И.Н. Состояние здоровья выпускников медицинского колледжа // Приложение к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». — 2005. — Т. 4, № 4. — С. 14–15.

3. *Ахмедов Н.А.* Синдром ранней реполяризации и функциональное состояние сердца у жителей Азии, Африки и Латинской Америки // Кардиология. – 1986. – Т. 26, № 6. – С. 63–65.
4. *Бенюмович М.С., Сальников С.Н.* Дифференциальная диагностика синдрома преждевременной реполяризации желудочков и поражений миокарда // Кардиология. – 1984. – Т. 24, № 5. – С. 96–99.
5. *Бобров А.Л.* Течение заболеваний внутренних органов у пациентов с синдромом ранней реполяризации желудочков сердца // Достижения и перспективы медицинской реабилитации: сб. науч. трудов, посв. 70-лет. военн. санатория «Чемитоквадже». – Сочи, 2004. – С. 174–175.
6. *Бобров А.Л., Бойцов С.А., Темнов А.Н.* Электро- и эхокардиографические особенности синдрома ранней реполяризации желудочков // Сердечная недостаточность. – 2002. – № 4. – С. 565–569.
7. *Бобров А.Л., Шуленин С.Н.* Новая классификация синдрома ранней реполяризации желудочков: клиническое значение и применение // Кардиология СНГ. – 2006. – Т. 4, № 1. – С. 123.
8. *Бобров А.Л., Шуленин С.Н.* Эхокардиографические изменения у практически здоровых лиц с синдромом ранней реполяризации // Вестник Российской военно-медицинской академии. Приложение. – 2005. – № 1 (13). – С. 63–64.
9. *Бобров А.Л., Шуленин С.Н.* Эхокардиографические изменения у практически здоровых лиц среднего возраста с синдромом ранней реполяризации желудочков // Вестник Российской военно-медицинской академии. Приложение. – 2005. – № 2 (13). – С. 127–128.
10. *Бобров А.Л., Бойцов С.А.* Состояние центральной гемодинамики при синдроме ранней реполяризации // Вестник аритмологии. – 2001. – № 22. – С. 30–33.
11. *Большакова Т.Ю.* Распространенность синдрома преждевременной реполяризации желудочков // Клиническая Медицина. – 1996. – Т. 74. – № 7. – С. 21–24.
12. *Большакова Т.Ю.* Электрокардиографический синдром преждевременной реполяризации желудочков: распространенность, патогенез, дифференциальная диагностика: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 1992. – 23 с.
13. *Большакова Т.Ю., Шульман В.А.* О патогенезе синдрома ранней реполяризации // Кардиология. – 1996. – Т. 36, № 10. – С. 55–56.
14. *Воробьев Л.П.* Клинико-электрокардиографическая классификация синдрома ранней реполяризации желудочков // Терапевт. Архив. – 1992. – № 3. – С. 93–97.
15. Сочетание синдрома ранней реполяризации желудочков и синдрома Вольфа – Паркинсона – Уайта / Л.П. Воробьев, И.Н. Грибкова, М.Г. Басина, Н.М. Петрусенко // Кардиология. – 1988. – Т. 28, № 8. – С. 104.
16. Возможные механизмы возникновения синдрома ранней реполяризации желудочков / Воробьев Л.П., Грибкова И.Н., Петрусенко Н.М. // Кардиология. – 1985. – Т. 25, № 4. – С. 110–112.
17. Взаимоотношения синдрома ранней реполяризации желудочков, пролапса митрального клапана и добавочных хорд левого желудочка / Воробьев Л.П., Грибкова И.Н., Петрусенко Н.М. [и др.] // Кардиология. – 1991. – Т. 31, № 9. – С. 106–108.
18. Малые признаки при синдроме ранней реполяризации желудочков / Л.П. Воробьев, И.Н. Грибкова, Н.М. Петрусенко // Кардиология. – 1990. – Т. 30, № 3. – С. 92–94.
19. Синдром ранней реполяризации желудочков у больных пороками сердца / Л.П. Воробьев, И.Н. Грибкова, Н.М. Петрусенко, Т.М. Ляхова // Кардиология. – 1990. – Т. 30, № 6. – С. 85–88.

20. 25-летнее наблюдение за больным с синдромом ранней реполяризации желудочков, имитирующим рецидивирующий инфаркт миокарда / И.Н. Грибкова, Н.М. Петрусенко, А.Н. Казюлин, А.И. Демин // Кардиология. – 1987. – Т. 27, № 7. – С. 118–119.
21. *Гриценко Э.Т.* Некоторые аспекты генеза синдрома ранней реполяризации желудочков // Кардиология. – 1990. – № 6. – С. 81–85.
22. *Гуляев В.А., Карташов В.Т.* Перспективы развития диспансеризации в армии и на флоте // Воен.-мед. журн. – 2003. – Т. 324, № 1. – С. 28–36.
23. Поздние потенциалы у лиц с синдромом ранней реполяризации желудочков / Г.В. Гусаров, В.С. Морошкин, И.С. Антонова, И.А. Канцевич // Вестн. аритмологии. – 1998. – № 10. – С. 55–57.
24. Синдром преждевременной реполяризации желудочков и как причина ошибочного диагноза ишемической болезни сердца / А.А. Дашевская, Э.Я. Скрибник, Р.А. Чевалкова, Г.А. Серова // Сов. медицина. – 1983. – № 1. – С. 81–83.
25. *Домбровский А., Пиотрович Г., Тушиновский Г.* Нарушение сердечного ритма при синдроме ранней реполяризации желудочков // Кардиология. – 1986. – Т. 26, № 11. – С. 102–103.
26. *Домницкая Т.М.* Прижизненная диагностика аномально расположенных хорд сердца у взрослых и детей // Терапевт. арх. – 1997. – Т. 69, № 11. – С. 60–62.
27. *Домницкая Т.М.* Синдром ранней реполяризации желудочков у детей и взрослых с аномально расположенными хордами левого желудочка сердца // Кремлевская медицина. – 1998. – № 2. – С. 64–66.
28. *Дупляков Д.В., Емельяненко В.М.* Синдром Вольфа – Паркинсона – Уайта у лиц с синдромом ранней реполяризации желудочков // Кардиология. – 1998. – Т. 38, № 3. – С. 46–48.
29. Клинико-функциональная характеристика синдрома преждевременной реполяризации желудочков / Б.А. Черняк [и др.] // Терапевт. архив. – 1983. – № 4. – С. 57–61.
30. *Колесников Д.В.* Наследственные маркеры пароксизмальных нарушений сердечного ритма у больных с аномалиями проводящей системы сердца: автореф. дис. канд. мед. наук. – СПб., 1997. – 21 с.
31. Клинико-инструментальная оценка синдрома ранней реполяризации желудочков / С.Л. Локшин, Л.И. Васильева, С.А. Правосудович [и др.] // Материалы 2-го международного панславянского конгресса по электрокардиостимуляции и клинической электрофизиологии сердца. – Санкт-Петербург, 1994. – 146с.
32. *Нраниян Н.В.* Клиническое значение ложных сухожилий желудочков сердца (результат пятилетнего наблюдения) // Кардиология. – 1991. – Т. 31, № 1. – С. 83–86.
33. *Переточилина Т.Ф., Иорданиди С.А., Антюфьев В.Ф.* Аритмогенное значение аномальных хорд сердца // Кардиология – 1995. – № 3. – С. 23–25.
34. Синдром ранней реполяризации желудочков при патологии сердечно-сосудистой системы / А.М. Скоробогатый [и др.] // Кардиология. – 1990. – № 6. – С. 103–105.
35. *Скоробогатый А.М.* Электрокардиографическая диагностика и классификация синдрома ранней реполяризации желудочков // Клинич. медицина. – 1985. – Т. 63, № 1. – С. 47–51.
36. *Скоробогатый А.М.* Синдром ранней реполяризации желудочков // Кардиология. – 1986. – Т. 26, № 11. – С. 89–94.
37. Синдром ранней реполяризации желудочков при патологии сердечно-сосудистой системы / А.М. Скоробогатый, Б.А. Калитенко, А.П. Пекут, А.В. Сидоренко // Кардиология. – 1990. – Т. 30, № 6. – С. 103–105.

38. Синдром ранней реполяризации желудочков / Г.И. Сторожаков [и др.] // Кардиология. – 1992. – № 9 – 10. – С. 107–111.
39. Патология сердечно-сосудистой системы и синдром ранней реполяризации желудочков / А.М. Скоробогатый, Б.А. Калитенко, А.П. Пекуш, А.В. Сидоренко // Терапевт. арх. – 1990. – Т. 62, № 4. – С. 33–35.
40. *Скоробогатый А.М.* Диагностика синдрома ранней реполяризации желудочков // Терапевт. архив. – 1984. – Т. LVI. – № 4. – С. 122–124.
41. *Скоробогатый А.М.* Синдром ранней реполяризации желудочков // Кардиология. – 1986. – Т. 26. – № 11. – С. 107–110.
42. Ложные хорды: расположение в полости желудочка и клиническая значимость / Г.И. Сторожаков, Г.Е. Гендлин, И.Г. Блохина [и др.] // Визуализация в клинике. – 1993. – № 2. – С. 9–12.
43. Синдром ранней реполяризации желудочков / Г.И. Сторожаков, А.В. Струтынский, Р.А. Авадьяев, О.А. Кисляк // Кардиология. – 1992. – Т. 32, № 9/10. – С. 107–111.
44. Способ диагностики скрытой сердечной недостаточности: пат. 2279843 Российской Федерация, МПК8 А 61В 5/02/ Шуленин С.Н., Бобров А.Л. № 2004113713/14; заявл. 05.05.04; опубл. 20.07.06. Бюл. № 20. – 2 с.
45. *Фомина И.Г.* Клинико-генетические аспекты синдрома преждевременного возбуждения желудочков: автореф. дис. ... канд. мед. наук – М., 1991. – С. 24.
46. *Эпштейн Р.С., Кузнецова З., Ячейка М.* // Астраханская обл. науч. конф. врачей: тез. докл. – Астрахань, 1989. – С. 45–46.
47. Об аномальных хордах сердца / А.П. Юренев, Р. Деверэ, Е.Е. Рынская, П.Б. Дубов // Терапевт. арх. – 1995. – Т. 67, № 8. – С. 23–25.
48. *Ягода А.В., Гладких Н.Н., Евсеева М.Е.* Возможности ранней диагностики нарушений сердечно-сосудистой регуляции при синдроме дисплазии соединительной ткани // Мед. помощь. – 2002. – № 2. – С. 22–24.
49. *Ягода А.В., Гладких Н.Н., Боев И.В.* Особенности психической дезадаптации у молодых пациентов с малыми аномалиями сердца // Терапевт. архив. – 2005. – № 12. – С. 29–32.
50. An attempt at electrical catheter ablation of the arrhythmogenic area in idiopathic ventricular fibrillation / Y. Aizawa [et al.] // Am. Heart J. – 1992. – Vol. 123. – P. 257–265.
51. Stellectomy and exercise in man / Austoni H., Rosati R., Gregorini L. [et al.] // Amer. J. Cardiol. – 1979. – Vol. 43, № 5. – P. 399.
52. *Boitsov S., Bobrov A.* Correlations between connective tissue dysplasia and early repolarization syndrome // European Heart Journal. – Vol. 24, Abstr. Suppl. – September 2003. – P. 49.
53. *Belardinelli R., Purcaro A.* Effects of trimetazidine on the contractile response of chronically dysfunctional myocardium to low-dose dobutamine in ischaemic cardiomyopathy // Eur. Heart J. – 2001.
54. *Brugada P., Brugada J.* A distinct clinical and electrocardiographic syndrome: right bundle branch block, persistent ST segment elevation with normal QT interval, and sudden cardiac death // PACE. – 1991. – Vol. 14. – P. 746.
55. *Brugada P., Brugada J.* Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome: a multicenter report // J. Am. Coll. Cardiol. – 1992. – Vol. 20. – P. 1391.
56. *Chou T.C.* Electrocardiography in clinical practice. – New York: Grune and Stratton, 1979. – IX–599 p.
57. *Kraus F., Zondek S.G.* Über die durchströmungsspannung // Klin. Wochensh. I. Jahrgang. – 1922. – Vol. 36. – P. 1773.

58. *De Sweit J.* Change simulating hypothermia in the electrocardiogram in subarachnoid hemorrhage // *J. Electrocardiol.* – 1972. – № 5. – P. 193–195.
59. *Douglas P.S., Carmichael K.A., Pavlsky P.M.* Extreme hypercalcemia and electrocardiographic changes // *Am. J. Cardiol.* – 1984. – Vol. 54, № 6. – P. 674.
60. Effect of isoproterenol on the “early repolarization” syndrome / G. Morace [et al.] // *Am. Heart. J.* – 1979. – Vol. 97. – P. 343–347.
61. Electrocardiographic findings in brain death: description and presumed mechanism / Y. Drory [et al.] // *Chest.* – 1975. – Vol. 67. – P. 425–433.
62. *Emslie-Smith D., Salden G.E., Stirling G.R.* The significance of changes in the electrocardiogram in hypothermia // *Br. Heart J.* – 1959. – Vol. 21. – P. 343.
63. *Goldberger E.* Electro-vectorcardiography; a simple method of studying vectorcardiography, using the conventional electrocardiogram // *Am. J. Cardiol.* – Vol. 3, № 1. – 1959. – P. 124–128.
64. Differential diagnosis of early repolarization syndrome in patients with ST-segment elevation: report of 5 cases / Z.G. Guo, J. Peng, S.R. Meng, P. Wang // *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao.* – 2002. – Vol. 22, № 11. – P. 1033.
65. *Gussak I., Antzelevitch C.* Early repolarization syndrome: clinical characteristics and possible cellular and ionic mechanisms // *J. Electrocardiol.* – 2000. – Vol. 33, № 4. – P. 299–309.
66. *Hasbak P., Engelmann M.D.* Early repolarization. ST-segment elevation as a normal electrocardiographic variant // *Ugeskr. Laeger.* – 2000. – Vol. 162, № 44. – P. 5928–5929.
67. Heterogeneity within the ventricular wall: electrophysiology and pharmacology of epicardial, endocardial, and M cells / C. Antzelevitch [et al.] // *Circ. Res.* – 1991. – Vol. 69. – P. 1427.
68. *Hicks C.E., McCord M.C., Blount S.G.* Electrocardiographic changes during hypothermia and circulatory occlusion // *Circulation.* – 1956. – Vol. 13. – P. 21.
69. *Hill J.A., Coronado R., Strauss H.C.* Reconstitution and characterization of calcium-activated channel from heart // *Circ. Res.* – 1988. – V. 62. – P. 411.
70. *Hugo N., Dormehl I.C., Gelder A.L.* A positive wave at the J-point of electrocardiograms of anaesthetized baboons // *J. Med. Primatol.* – 1988. – Vol. 17, № 6. – P. 347.
71. *Kambara H., Phillips H.J.* Long-term evaluation of early repolarization syndrome (normal variant ST-T segment elevation) // *Am. J. Cardiol.* – 1976. – № 38. – P. 157–161.
72. *Kirshman S.C., Antzelevitch C.* Flecainide-induced arrhythmia in canine ventricular epicardium: phase 2 re-entry? // *Circulation.* – 1993. – Vol. 87. – P. 562.
73. *Kraus F., Zondek S.G.* Über die durchtrankungsspannung // *Klin. Wochensh. I. Jahrgang.* – 1922. – Vol. 36. – P. 1773.
74. Local ventricular repolarisation changes due to sympathetic nerve branch stimulation / T.A. Kralios, L. Martin, M.L. Burgess, K. Malar // *Amer. J. Physiol.* – 1975. – Vol. 228, № 5. – P. 16–21.
75. *Kuo C.S., Surawicz B.* Ventricular monophasic action potential changes associated with neurogenic wave abnormalities and isoprotarenal administration in dogs // *Amer. J. Cardiol.* – 1976. – Vol. 38, № 2. – P. 170–177.
76. *Kirshman S.C., Antzelevitch C.* Flecaidine-induced arrhythmia in canine ventricular epicardium: phase 2 re-entry? // *Circulation.* – 1993. – Vol. 87. – P. 562.
77. *Litovsky S.H., Antzelevitch C.* Differences in the electrophysiology of ventricular epicardium and endocardium as the basis for the Osborn wave // *Circulation.* – 1989. – V. 80. – P. 29.

78. *Litovsky S.H., Antzelevitch C.* Rate dependence of action potential duration and refractoriness in canine ventricular endocardium differs from that of epicardium: role of the transient outward current. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1989. – Vol. 14. – P. 1053.
79. Local ventricular repolarization changes due to sympathetic nerve-branch stimulation / F.A. Kralios [et. al.] // *Am. J. Physiol.* – 1975. – Vol. 228. – P. 1621–1627.
80. *MacKenzie R.* Asymptomatic ST segment elevation // *J. Insur. Med.* – 2004. – Vol. 36, № 1. – P. 84–87.
81. *Mirvis D.M.* Evalution of normal variations in S-T segment patterns by body surface isopotential mapping S-T segment elevation in absense of heart desease // *Amer. J. Cardiol.* – 1982. – Vol. 50, № 1. – P. 122–128.
82. Effect of isoproterenol on the “early repolarisation” syndrome / G. Morace, L. Padeletti, V.C. Porciani, Fantini F. // *Amer. Heart J.* – 1979. – Vol. 97, № 3. – P. 343–347.
83. *Okamoto M., Nagata S., Parn J.* [et. al.] // *J. Cardiography.* – 1981. – Vol. 11, № 1. – P. 265–270.
84. *Parisi F., Beckmann C.H., Lancaster M.C.* The spectrum of ST segment elevation in the electrocardiograms of healthy adult men // *J. Electrocardiol.* – 1971. – Vol. 4, № 1. – P. 137–144.
85. Early repolarization pattern occurring with the Wolff-Parkinson-White syndrome / K.K. Poh, A. Low, H.C. Tan, B.L. Chia // *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* – 2003. – Vol. 11, № 3. – P. 263–265.
86. Regional cardiac distribution of the sympathetic nerves / W.C. Randall, I.D. Armour, W.P. Gels [et. al.] // *Fed. Proc.* – 1972. – Vol. 31, № 4. – P. 1199–1208.
87. Patterns of sympathetic nerve projection on to canine heart / W.C. Randall, M. Szentivanyi, I.B. Pace [et. al.] // *Circulat. Res.* – 1968. – Vol. 22, № 3. – P. 315.
88. Recurrent syncope in a patient with prominent J wave / P. Bjerregaad [et al.] // *Am. Heart J.* – 1994. – Vol. 127. – P. 1426–1430
89. *Shipley R.A., Halloran W.R.* The fourlead electrocardiogram in 200 normal men and women // *Amer. Heart J.* – 1936. – № 11. – P. 325–345.
90. The electrocardiographic features of hypothermia / A.Solomon, R.A. Barish, B. Browne, E. Tso // *J. Emerg. Med.* – 1989. – Vol. 7, № 2. – P. 169.
91. *Sridharan M.R., Horan L.G.* Electrocardiographic J wave of hypercalcemia // *Am. J. Cardiol.* – 1984. – Vol. 54. – P. 672.
92. *Sridharan M.R., Horan G., Johnsan J.C.* Effect of barium chloride on the J wave and monophasis action potentials in hypothermia // *Am. Fed. Clin. Res.* – 1983. – Vol. 31. – P. 219A.
93. The prevalence and clinical features of pathologically abnormal mitral valve leaflets (myxomatosis mitral valve) in the mitral valve prolapse syndrome: an echocardiographic and pathological comparative study / T. Takamoto, M. Nitta, T. Tsujibayashi [et al.] // *J. Cardiol.* – 1991. – Vol. 21. – P. 75–86.
94. *Trevino A., Rasi B., Beller B.M.* The characteristic electrocardiogram of accidental hypothermia // *Arch. Intern. Med.* – 1971. – Vol. 127. – P. 470.
95. Electrocardiographic and vector-cardiographic changes produced by electrical stimulation of the cardiac nerves / H. Ueda, Y. Yanai, S. Murao [et al.] // *Jap. Heart. J.* – 1964. – Vol. 28. – P. 359–372.
96. *Vacanti L.J.* Thoracic pain and early repolarization syndrome at the cardiologic emergency unit // *Arq. Bras. Cardiol.* – 1996. – Vol. 67, № 5. – P. 3353–38.
97. Normal diastolic filling patterns of the left ventricle / I. Van Dam, J. Fast, T. de Boo [et al.] // *Europ. Heart J.* – 1988. – Vol. 9, № 2. – P. 165.
98. *Wasserburger R.H.* The normal RS-T segment elevation variant / R.H. Wasserburger, W.J. Alt, C.J. Lloyd // *Am. J. Cardiol.* – 1961. – № 8. – P. 184–193.

ГЛАВА V. РЕДКИЕ АРИТМОЛОГИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

5.1. СИНДРОМ БРУГАДА

В современной клинической медицине выделен ряд заболеваний и синдромов, тесно ассоциированных с высоким риском внезапной смерти в молодом возрасте. К ним относятся синдром ВСС младенцев (sudden infant death syndrome), синдром удлиненного интервала QT, синдром внезапной необъяснимой смерти (sudden unexplained death syndrome), аритмогенная дисплазия правого желудочка, идиопатическая фибрилляция желудочков и ряд других. Одно из наиболее «загадочных» заболеваний в этом ряду – это синдром Бругада.

В 1992 г. братья Р. и J. Brugada впервые описали новый клинико-электрокардиографический синдром, характеризующийся блокадой правой ножки пучка Гиса, стойкой элевацией сегмента ST в правых грудных отведениях и ВСС [21].

Причиной синдрома Бругада считают первично «электрическую» болезнь, связанную с ненормальной электрофизиологической активностью в эпикарде правого желудочка, обусловленную мутацией гена ионных каналов (SCN5A) [29]. С мутацией этого гена связывают также некоторые варианты синдрома удлиненного Q-T-интервала [31]. Именно электрическая гетерогенность эпикарда (но не эндокарда) правого желудочка приводит к возникновению тесно сцепленных желудочковых сокращений по механизму re-entry, провоцирующих, в свою очередь, ЖТ или ФЖ. Семейные исследования показали аутосомно-доминантный тип наследования синдрома Бругада [22, 28, 34].

Промежуточный итог исследований подводят в одной из последних своих работ сами авторы синдрома Бругада [20]. Они суммировали сведения о 63 пациентах, которые наблюдались в 33 центрах всего мира. Анализ показал, что подавляющее большинство больных составляют молодые мужчины (57 больных, средний возраст которых составил 38 лет). У 41 из них в анамнезе имел место хотя бы один эпизод внезапной смерти. Однако из 22 пациентов, у которых выявлялись лишь ЭКГ-признаки синдрома Бругада, за время наблюдения, которое составило в среднем 34 месяца, у 6 возникла ЖТ или ФЖ. Проведенный мета-анализ убедительно показал, что лишь имплантация кардиовертера-дефибриллятора надежно предохраняла пациентов от внезапной смерти. Применение амиодарона, бета-адреноблокаторов и их сочетание не снижали достоверно летальность (26 %) в сравнении с группой больных, не получавших лечения (31 %).

Клинические проявления синдрома Бругада обнаруживаются чаще у лиц мужского пола в возрасте 30–40 лет. Принято считать, что синдром ответ-

ственен за 4–12 % всех случаев ВСС. Эпидемиологическими исследованиями в Японии показано, что частота встречаемости синдрома Бругада от 0,12 до 0,14 % в общей популяции.

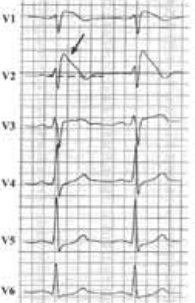
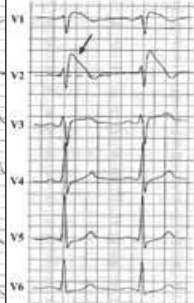
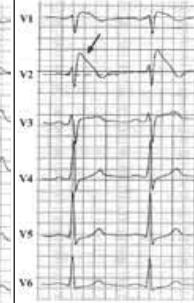
ЭКГ-признаками синдрома Бругада являются:

- блокада правой ножки пучка Гиса с усиленной (акцентуированной) волной J в виде наличия элевации сегмента ST в правых прекардиальных отведениях (V_1 – V_3), часто с последующим отрицательным зубцом T;
- желудочковые экстрасистолы с коротким интервалом сцепления;
- эпизоды полиморфной ЖТ, с переходом в ФЖ в части случаев.

Выявление большинства признаков требует мониторингового контроля ЭКГ. При обнаружении элевации сегмента ST в правых грудных отведениях ЭКГ, безусловно, необходимо проводить дифференциальную диагностику с состояниями, вызывающими сходные электрокардиографические изменения. Заболевания, ведущие к элевации сегмента ST в правых прекардиальных отведениях ЭКГ: блокада правой или левой ножек пучка Гиса, гипертрофия миокарда левого желудочка, острый миокардит, острый инфаркт миокарда или ишемия миокарда, расслаивающая аневризма аорты, острая тромбоэмболия легочной артерии, передозировка гетероциклических антидепрессантов, мышечная дистрофия Дюшенна, атаксия Фридрейхса, недостаточность тиамина, гиперкальциемия, гиперкалиемия, интоксикация кокаином, опухоль средостения с обструкцией выходного тракта правого желудочка, аритмогенная дисплазия правого желудочка, синдром удлиненного интервала QT, третий молекулярно-генетический вариант, синдром ранней реполяризации, вариант нормы, особенно у лиц мужского пола.

На основании характера изменений конечной части желудочкового комплекса синдром Бругада подразделяется на три ЭКГ-типа (табл. 5.1).

Таблица 5.1. ЭКГ-типы синдрома Бругада

ЭКГ-критерии	Тип 1	Тип 2	Тип 3
Элевация точки J	≥ 2 мм	≥ 2 мм	≥ 2 мм
Волна T	отрицательная	положительная или двухфазная	положительная
Конфигурация ST – T	типа «свода»	типа «спинки седла»	типа «спинки седла»
			
Конечная часть сегмента ST	постепенное снижение	элевация ≥ 1 мм	элевация < 1 мм

Наибольшей диагностической значимостью обладает ЭКГ типа Бругада Ia (или тип «бультерьера») (рис. 5.1).

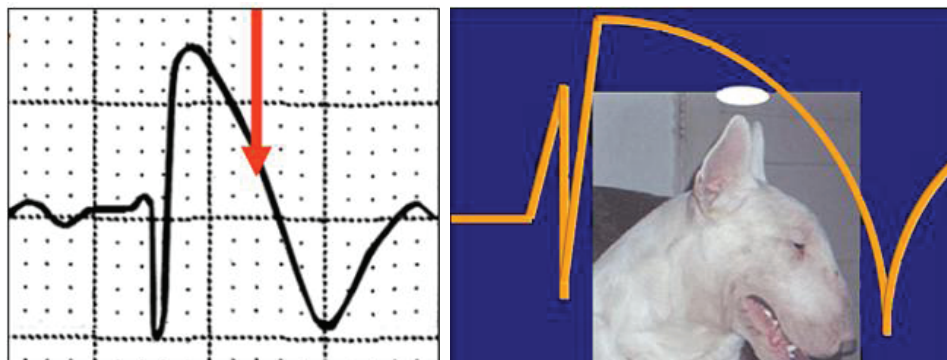


Рис. 5.1. ЭКГ типа «Бругада Ia»

Интервал QT при синдроме Бругада может быть как нормальным, так и удлиненным [18]. Одним из методов уточнения диагностических ЭКГ-критериев является перенос электрода V1 из третьего межреберья во второе, однако чувствительность этого метода не установлена. Также было предложено регистрировать ЭКГ после обильной еды, что позволяет подтвердить наличие синдрома в сомнительных случаях у половины пациентов. Установление точного диагноза у пациентов с идиопатической фибрилляцией желудочков и предполагаемым синдромом Бругада возможно в ряде случаев только после проведения *провокационных лекарственных тестов* с внутривенным введением препаратов из группы блокаторов натриевых каналов (аймалин, дизопирамид, флекаинид, прокаинамид) [23].

Диагностическими критериями являются:

- появление желудочковых тахикардий;
- уширение QRS-комплекса более чем на 30 % от исходной величины;
- трансформация морфологии 2-го и 3-го ЭКГ-типов в морфологию 1-го ЭКГ-типа;
- появление волны J амплитудой более 2 мм в отведениях V1 и/или V2 и/или V3 с наличием или отсутствием блокады правой ножки пучка Гиса.

Такие ЭКГ-изменения в ответ на введение препарата служат основанием для постановки диагноза синдрома Бругада с отсутствием типичных критериев на исходной ЭКГ. В ходе теста возможно развитие угрожающих жизни желудочковых НРС, включая ФЖ, что требует немедленного прекращения введения препарата, проведения реанимационных мероприятий и начала инфузии изопроterenола (1–3 мкг/мин) [12].

Синкопальные эпизоды или случай ВСС могут быть единственным клиническим проявлением синдрома Бругада. Холтеровское мониторирование ЭКГ у этих больных в ряде случаев выявляет неустойчивые эпизоды полиморфной ЖТ. Характерным является их возникновение в ночное время. Случаи ВСС чаще всего развиваются во время сна или в предутренние часы.

Среди больных с синдромом Бругада возникновение пароксизмальных наджелудочковых тахикардий регистрируется чаще, чем в общей популяции. Прогностическая ценность положительного результата инвазивного ЭФИ составляет 37–50 %, отрицательного – 46–97 % [20].

В ходе проведения молекулярно-генетического анализа синдрома Бругада выявлено сцепление заболевания с геном SCN5A, кодирующим α -субъединицу натриевого канала [2]. В настоящее время идентифицировано более 100 различных мутаций, имеющих значение для развития синдрома, в данном гене. Помимо генетически детерминированного нарушения функции натриевых каналов выявлены мутации в генах, модулирующих функцию натриевых каналов и кодирующих L-тип сердечных кальциевых каналов. Однако генетическая природа патологии у большинства пациентов с фенотипом синдрома Бругада все еще остается невыясненной.

G. Yan и C. Antzelevitch предложили обоснование изменений ЭКГ и развития желудочковых тахикардий при этом синдроме. В основу была положена клеточная теория региональной гетерогенности характеристик ПД, определяемая внутри стенок желудочков сердца как между правым и левым желудочками, так и в толще миокарда между эпикардом, внутренними слоями миокарда и эндокардом [18, 30]. Наличие трех преобладающих типов клеток – эпикардальных, М-клеток и эндокардиальных – является основой различий морфологии ПД в разных слоях и отделах сердца.

Существующие в настоящее время *рекомендации по лечению* включают назначение высоких доз хинидина. Изопротеренол также показан как эффективный препарат, способный подавить электрический шторм у больных с синдромом Бругада.

Имплантация ИКД является единственным эффективным методом профилактики ВСС. *У бессимптомных пациентов показаниями к имплантации* являются:

- индуцирование ФЖ при проведении ЭФИ в сочетании со спонтанным или зарегистрированным на пробе с блокатором натриевых каналов 1-м типом ЭКГ феномена Бругада;
- индуцированный на пробе феномен 1-го типа Бругада в сочетании с наличием в семье случаев ВСС у лиц молодого возраста.

Лица, имеющие ЭКГ феномен Бругада (1-й тип), индуцированный на пробах, в отсутствие симптомов и случаев ВСС в семье должны наблюдаться. Проведение ЭФИ и имплантация ИКД в этих случаях не показаны. Некоторые локусы и мутации в гене SCN5A ответственны одновременно за несколько наследственных аритмогенных заболеваний: LQT3, синдром Бругада и болезнь Ленегра [17, 18]. Обсуждается также, что феномен «внезапной необъяснимой смерти в ночное время» и синдром Бругада имеют в своей основе сходные генетические аномалии. Синдром ВСС в ночное время встречается у практически здоровых молодых мужчин и описан как заболевание в Юго-Восточной Азии, чаще в Таиланде, Японии и на Филиппинах. Его частота составляет 26–38 случаев на 100 000 населения в год, в Лаосе – 1 на 1 000 в год. В Таиланде давно известно заболевание – «смерть во время сна» [20].

5.2. БОЛЕЗНЬ (СИНДРОМ) ЛЕНЕГРА

Синдром Ленегра (идиопатический двухсторонний фиброз ножек пучка Гиса, изолированная болезнь проводящей системы сердца, идиопатическая хроническая сердечная блокада) – первичное (идиопатическое) неишемическое дегенеративное двухстороннее поражение ветвей пучка Гиса. Как правило, оно проявляется сочетанием полной блокады правой ножки и передневерхнего разветвления левой ножки пучка Гиса. Болезнь Ленегра поражает преимущественно мужчин молодого и среднего возраста, однако существуют данные о ее возникновении у детей и пожилых людей [14]. Проблема первичного изолированного поражения проводящей системы сердца – синдрома Ленегра – в настоящее время является объектом пристального внимания исследователей и врачей. Ее актуальность определяется не только тем, что она является одной из главных причин возникновения опасных для жизни брадиаритмий и ВСС, но и тем, что практически всегда приводит к необходимости имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС).

Кроме того, это заболевание, как правило, несвоевременно диагностируют, поскольку большинство практикующих врачей рассматривают нарушения проводимости сердца в первую очередь как следствие другой кардиальной патологии, а не как самостоятельную нозологическую единицу.

Эпидемиология. Достоверных сведений о распространенности синдрома Ленегра нет. В то же время существует мнение, что в экономически развитых странах на 100 000 жителей выполняется не менее 15 имплантаций ЭКС по поводу этой болезни.

История. В 1964 г. французский кардиолог Jean Lenegre впервые обратил внимание на случаи изолированных склеротических и дегенеративных изменений в дистальной части проводящей системы сердца без признаков атеросклероза коронарных сосудов и ишемических изменений миокарда. Обобщая эти сведения, он сделал вывод о существовании первичного заболевания проводящей системы сердца, которое в финале приводит к полной атриовентрикулярной (АВ) блокаде. В середине 70-х годов XX века впервые были выявлены семейные случаи хронической дистальной и проксимальной полной АВ-блокады, что позволило обсуждать возможность генетической природы этого заболевания. J. Combrink и соавт., а позже W. Steenkamp описали разные южноафриканские семьи, у членов которых наблюдалось прогрессирование нарушения проводимости и случаи внезапной смерти. Позднее A. Brink и M. Torrington пришли к выводу, что описанные ранее патологические нарушения в проводящей системе сердца весьма распространены в Южной Африке, и выделили два основных их типа, первый из которых проявлялся дистальными, а второй – и проксимальными блокадами. Наконец, совсем недавно D. Coggado и соавт. предложили включить болезнь Ленегра в новую классификацию кардиомиопатий в раздел каналопатий.

Этиология, патогенез, патоморфология. Непосредственной причиной нарушения проводимости при синдроме Ленегра являются фиброз и дегенерация дистальных отделов ножек пучка Гиса без вовлечения в процесс миокарда и фиброзного остова сердца. Поврежденные волокна долгое время

могут сохранять замедленную проводимость. Со временем, однако, степень блокады нарастает и развивается полная АВ-блокада [11].

Согласно данным современных исследований [1, 16] в основе заболевания лежат электрофизиологические нарушения в клетках проводящей системы сердца, обусловленные мутацией гена SCN5A, кодирующего α -субъединицу потенциалзависимых натриевых каналов (Nav1.5) и их модуляторов. Этот ген располагается на коротком плече 3-й хромосомы в позиции 21.

Известно, что в формировании потенциала действия принимает участие белок. Этот белок имеет 4 натриевых, кальциевых и калиевых ионных канала, находящихся в мембране кардиомиоцитов. Именно они обеспечивают два важнейших свойства мембраны – селективность и проводимость. Натриевый канал влияет на деполяризацию мембраны посредством усиленного поступления ионов натрия внутрь клетки (инициирует электрический импульс). При инактивации натриевых каналов их проницаемость уменьшается, а кальциевых, наоборот, увеличивается (достигается фаза плато). Последующая активация калиевых каналов обеспечивает стадию реполяризации мембраны [3].

Натриевый канал клеток проводящей системы сердца является сложным мембранным белком, который состоит из двух субъединиц: трансмембранной α - и цитоплазматической β -субъединицы. α -субъединица натриевого канала представляет собой трансмембранный белок, включающий 2016 аминокислотных остатков и ассоциирующийся с β -субъединицей. Этот белок имеет 4 гомологичных трансмембранных домена – I, II, III и IV, каждый из которых состоит из 6 трансмембранных сегментов (S1-S6). Сегменты S5 и S6 образуют заполненную водой ион-проводящую пору, а линкер или компановщик между этими сегментами – входное устье и селективный фильтр. По мнению некоторых исследователей [3, 47], функцию самого канала выполняет α -субъединица, а β -субъединица лишь регулирует его активность.

Мутация гена SCN5A является миссинг-мутацией, вызывающей изменение структуры кодона и приводящей к остановке синтеза белка. При этом наблюдается снижение функции натриевого канала, что приводит к уменьшению возбудимости сердечной мышцы и скорости проводимости.

Первое описание мутации в гене SCN5A было сделано в 1999 г. при исследовании большой французской семьи с прогрессирующей болезнью Ленегра. Следствием данной мутации является снижение функции натриевого канала. У каждого члена этой семьи с возрастом происходило удлинение интервалов P, PR, QRS, что приводило к необходимости имплантации ЭКС [30, 48].

Следует отметить, что мутации в гене SCN5A могут приводить к развитию нескольких патологических состояний, а именно к синдромам удлиненного интервала QT, Бругада, Ленегра, идиопатической фибрилляции желудочков или их сложной комбинации [47].

Таким образом, считается, что существуют два механизма развития поражения проводящей системы сердца при синдроме Ленегра – структурный и функциональный. При этом нарушение функции натриевых каналов вследствие мутаций в гене SCN5A, вероятно, является наиболее важным патофизиологическим звеном. В то же время структурные изменения в про-

водящей системе сердца еще в большей степени их усугубляют и поддерживают [44].

Классификация. Известно два основных типа синдрома Ленегра.

Первый характеризуется полной блокадой правой ножки пучка Гиса, передней ветви левой ножки и клинически проявляется при развитии полной АВ-блокады предобморочными состояниями и обмороками или ВСС.

Второй тип проявляется синусной брадикардией и блокадой задней ветви левой ножки пучка Гиса. Оба типа являются прогрессирующими и наследуются по аутосомно-доминантному типу.

Клиническая картина. Клинические симптомы болезни Ленегра могут проявляться в молодом и среднем возрасте. Они скудны и неспецифичны. При появлении АВ-блокады высокой степени у больных наблюдаются ощущения перебоев в работе сердца, слабость, утомляемость, головокружения, предобморочные состояния и обмороки, признаки сердечной недостаточности. У них часто выслушиваются так называемый пушечный тон и раздвоение тонов сердца [7].

Прогрессирующее нарушение проводимости при синдроме Ленегра может приводить к возникновению таких угрожающих жизни состояний, как желудочковые тахи- и брадикардии, фибрилляции желудочков и асистолия. Эти аритмии и блокады являются главными причинами ВСС таких больных [11].

Р. Gray и соавт. (1976 г.) описали случай болезни Ленегра у молодого мужчины, которая проявлялась полной блокадой правой ножки пучка Гиса, АВ-блокадой второй степени с нестойкими эпизодами периодов Самойлова – Венкебаха.

Е. Stephan (1978, 1979 гг.) описал семью жителя Ливана, который имел 265 потомков от 3 жен; у 31 из этих потомков были выявлены нарушения в проводящей системе сердца, по поводу которых трем был имплантирован ЭКС. Полная блокада правой ножки была диагностирована у 12 пациентов из 31, у 7 – неполная, у 6 – полная блокада правой ножки сочеталась с отклонением оси сердца влево, у 4 – с отклонением оси вправо, у 2 – полная АВ-блокада. Блокады, как правило, сочетались с синусной брадикардией, а также были отмечены приступы обмороков и случаи ВСС.

Следует отметить, что прием некоторых лекарственных препаратов может усугубить течение и ускорить прогрессирование болезней Ленегра. В частности, это относится к противосудорожным препаратам, антидепрессантам, нейролептикам, анксиолитикам и нормотимикам, которые способны блокировать медленные калиевые каналы, натриевые и кальциевые каналы L-типа, вызывая их функциональную недостаточность [8].

Дополнительные методы исследования. Для диагностики синдрома Ленегра используются стандартная ЭКГ, ее холтеровское мониторирование и электрофизиологическое исследование.

Основным методом диагностики является стандартная ЭКГ. Она выявляет проксимальную или дистальную АВ-блокаду различной степени. В начале болезни чаще всего наблюдается полная блокада правой ножки пучка Гиса, в последующем появляется блокада передневерхнего разветвления

левой ножки и реже – задней ее ветви. В разгар заболевания обычно развивается полная поперечная блокада [1, 7].

R. Dhingra и соавт. (1979 г.) предположили использовать следующие *критерии для диагностики* болезни Ленегра:

- возникновение прогрессирующей внутрижелудочковой блокады, приводящей в финале к полной АВ-блокаде;
- локализация АВ-блокады ниже общего ствола пучка Гиса;
- отсутствие других органических поражений сердца.

Единственным *лабораторным методом диагностики* болезни является молекулярно-генетическое исследование для выявления мутации в гене SCN5A. Считается [45], что углубленному обследованию должны подвергаться все ближайшие родственники внезапно умерших лиц.

Дифференциальный диагност. Синдром Ленегра, прежде всего, необходимо дифференцировать от болезни Лева. Эта болезнь выявляется, как правило, у лиц пожилого возраста, чаще у женщин. Вначале у пациентов с болезнью Лева наблюдаются проксимальные блокады в системе Гиса – Пуркинье. Однако в финале заболевания, как правило, развивается дистальный вариант АВ-блокады. Отличительной особенностью болезни Лева является наличие склеротических изменений и обызвествление преимущественно левой половины фиброзного остова сердца, колец аортального и митрального клапанов, их створок, центрального фиброзного тела мембранозной и верхней части межжелудочковой перегородки.

Лечение. Поскольку основными причинами ВСС при синдроме Ленегра являются нарушения проводимости, медикаментозное лечение, как правило, не оказывает положительно эффекта. Единственно возможный метод лечения – имплантация ЭКС. Согласно рекомендациям American Heart Association, American College of Cardiology и North American Society for Pacing and Electrophysiology [15] ЭКС имплантируется при следующих состояниях:

- неустойчивая АВ-блокада III степени;
- АВ-блокада II степени 2-го типа;
- АВ-блокада III степени на любом анатомическом уровне, ассоциированная с одним из условий:
 - а) брадикардия, возникшая из-за АВ-блокады;
 - б) симптоматическая синусная брадикардия;
 - в) зарегистрированные периоды асистолии длительностью 3 секунды и более;
 - г) альтернирующая блокада ножек пучка Гиса.

Поскольку в патогенезе синдрома Ленегра ведущую роль играют мутации в гене, кодирующем натриевые каналы, перспективными считаются методы генной терапии, которые в настоящее время разрабатываются.

Таким образом, синдром (болезнь) Ленегра представляет несомненный интерес для современной медицинской науки и практики, требующей совершенствование методов диагностики, разработки новых способов лечения, позволяющих предотвратить возникновение опасных для жизни состояний.

5.3. СИНДРОМ АНДЕРСЕНА – ТАВИЛА (LQT7)

Синдром Андерсена – Тавила – редкая патология, характеризующаяся периодическим параличом (гипер- или гипокалиемическим), желудочковыми НРС и дисморфическими чертами. Такой специфический фенотип объясняется сочетанием аномалий скелетной мускулатуры и миокарда. Лицевой дисморфизм часто является ключом к диагностике синдрома. С возрастом эпизоды паралича становятся реже и короче во времени [43].

Синдром Андерсена – Тавила – заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, ассоциируется с мутацией в гене *KCNJ2*, кодирующем калиевый канал Kir 2.1., ответственный за входящий калиевый ток I_{K1} [1]. У большинства пациентов имеют место множественные особенности реполяризации на ЭКГ: специфическая волна Т с покатым растянутым нисходящим коленом, широкая волна TU и двухфазная широкая волна U (рис. 5.2).

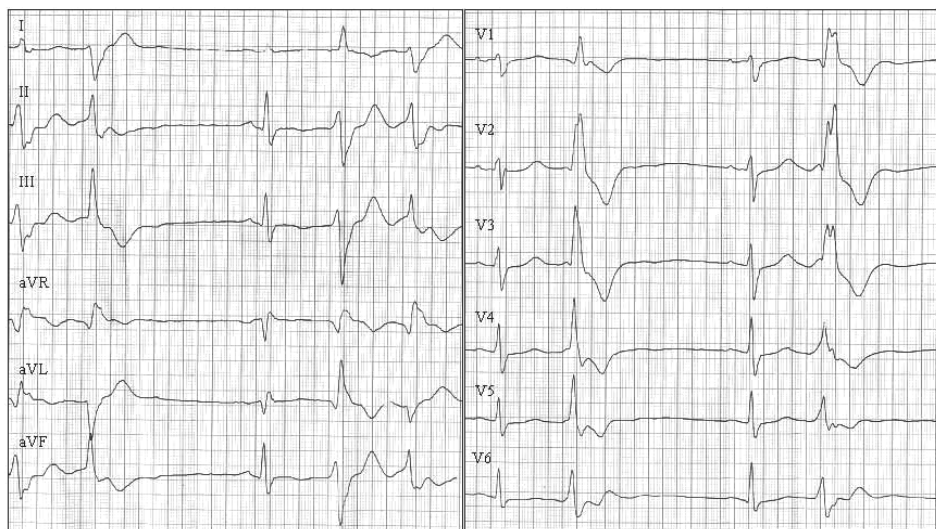


Рис. 5.2. ЭКГ: при синдроме Андерсена – полиморфная желудочковая тахикардия непрерывно-рецидивирующая.

Такая особенность TU волны обусловлена уменьшением входящего калиевого тока в результате мутации в гене *KCNJ2*. Специфическая волна U является дифференциально-диагностическим признаком, позволяющим в ряде сложных для диагностики случаев отличить синдром Андерсена от катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии, которая ассоциируется с мутациями в каналах *RyR2* и *CASQ2*. Описаны как доброкачественное течение заболевания, так и случаи БСС у этих больных [26].

Лечение должно быть согласовано между невропатологами и кардиологами, оно нацелено на уменьшение частоты и выраженности приступов периодического паралича и контроль НРС. С целью профилактики повторных атак периодического паралича применяют ингибиторы карбоангидразы (ацетазоламид или дихлорфенамид), а также калийсберегающие диурети-

ки – спиронолактон или триамтерен. С целью профилактики жизнеугрожающих аритмий необходимо, как и при других вариантах удлинения интервала QT, избегать триггеров (эмоциональных и физических стрессов), препаратов, способных удлинять интервал QT. Стандартное антиаритмическое лечение заключается в длительном приеме бета-блокаторов. Считается оптимальным держать верхнее значение частоты сердечного ритма в пределах до 130 ударов в минуту. Блокаторы кальциевых каналов, такие как амлодипин и нифедипин, также показали свою эффективность у ряда пациентов. Имплантация ИКД показана пациентам с высоким риском ВСС, при этом терапия бета-блокаторами остается необходимым элементом терапии.

5.4. СИНДРОМ УКОРОЧЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT

Синдром укороченного интервала QT (SQTS) – генетически обусловленное заболевание, характеризующееся укорочением как абсолютного ($QT \leq 300\text{--}340$ мс), так и скорректированного ($QTc < 320$ мс) значения интервала QT, высоким, симметричным, остроконечным зубцом T и большим спектром нарушений сердечного ритма от ФП до ЖА.

Обморок и ВСС обычно случаются в состоянии покоя или во сне. Обморок при синдроме SQT встречается менее часто, чем ВСС, которая является первым проявлением заболевания у большинства пациентов.

Диагностические критерии SQTS, основанные на балльной оценке клинических данных и данных генотипирования, представлены в табл. 5.2.

При этом синдроме отмечается ослабление адаптации интервала QT к изменениям ЧСС, и поэтому его измерения целесообразно осуществлять при ЧСС около 60 в минуту для исключения искажения результатов, вносимых формулой коррекции Базетта. Необходимо исключение вторичного характера изменений, так как к укорочению интервала QT могут приводить такие состояния, как гиперкальциемия, гипокалиемия, интоксикация сердечными гликозидами, ацидоз, гипо- или гипертермия, прием некоторых ААТ (микселитин, токаирид). Распространенность SQTS не известна.

За развитие типичных клинических проявлений врожденного синдрома SQT ответственны мутации в 5 различных генах, на основании которых выделяют 5 генотипов синдрома SQT. Это мутации в 3 генах калиевых каналов (KCNQ1, KCNH2, KCNJ2) и 2 генах кальциевых каналов (CACNA1C, CACNB2B). Следствием этих мутаций является либо увеличение концентрации ионов калия в клетке, либо уменьшение концентрации ионов кальция, что приводит к укорочению потенциала действия в кардиомиоцитах. Генотипы синдрома SQT, связанные с мутациями в генах кальциевых каналов, обязательно фенотипически сочетаются с синдромом Бругада. Применение хинидина может восстанавливать продолжительность QT. Единственным методом профилактики ВВС является имплантация ИКД.

Генетический анализ, по-видимому, не несет дополнительной информации в отношении риска развития ВСС.

Генетические особенности SQTS:

- низкая пенетрантность;
- возможное бессимптомное носительство патологических аллелей;

- отсутствие корреляции между генотипом и фенотипом;
- высокая генетическая гетерогенность: 5 генов, более 5 мутаций;
- наследование аутосомно-доминантным путем;
- возможны спорадические случаи.

Таблица 5.2. Диагностические критерии SQTS

Диагностические критерии	Баллы
Длина QTc, мс <370	1
<350	2
<330	3
Интервал от точки J до максимального уровня (пика) T <120 мс	1
Анамнез	
Сердечный арест в анамнезе	2
Документированная ЖТ или фибрилляция желудочков	2
Синкопе без явных причин	1
Мерцательная аритмия	1
Семейный анамнез	
Родственники 1С-й и 2С-й линии родства, имеющие высоковероятный SQTS	2
Внезапно необъяснимо умершие родственники 1С-й и 2С-й линии родства	1
Синдром младенческой внезапной смерти	1
Генотип	
Выявлена описанная ранее мутация	2
Мутация неизвестной значимости, выявленная в генах KCNH2, KCNQ1, KCNE2	1
Оценка вероятности диагноза SQTS	
Наличие STQS высоковероятно	4 и более
Наличие STQS высоковероятно	3
Наличие STQS маловероятно	1–2

Рекомендации по генетическому тестированию: генетическое тестирование следует выполнять для уточнения диагноза у больных с низкой и промежуточной вероятностью наличия SQTS. Тестирование родственников больного рекомендовано при выявлении патогенетической мутации у про-банда.

Рекомендации по профилактике ВСС: в целях вторичной профилактики ВСС больным с диагнозом синдрома укороченного интервала QT при наличии основных факторов риска ВСС (сердечный арест в анамнезе, синкопе, индуцированные в ходе проведения эндо-ЭФИ устойчивые гемодинамически значимые ЖНР) рекомендована имплантация ИКД. Назначение хинидина может быть эффективным для снижения риска ВСС у пациентов с синдромом укороченного интервала QT, если возможность имплантации ИКД отсутствует.

5.5. ИЗОЛИРОВАННАЯ НЕКОМПАКТНОСТЬ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Изолированная некомпактность миокарда левого желудочка (ИНМЛЖ) – редкое заболевание сердца, наследственный генез которого уточняется. В настоящее время ее относят к кардиомиопатиям и определяют как «неклассифицированная кардиомиопатия» [38]. В основе патологии лежат нарушения эндомикардиального эмбриогенеза, приводящие к развитию трабекулярности сердца с глубокими межтрабекулярными пространствами.

Клиническая симптоматика варьирует от бессимптомного течения до развития тяжелой степени сердечной недостаточности. Частой манифестацией являются желудочковые аритмии, тромбоэмболии и, как следствие, ВСС [26, 43]. По данным M. Ritter с соавторами на основании результатов ЭхоКГ ИНМЛЖ встречается в 0,05 % случаев в популяции. Встречаются как спорадические, так и семейные формы, которые выявляются в 40–50 % случаев детской популяции и в 18 % – среди взрослых.

Показано, что прогноз при манифестации синдрома в раннем детском возрасте значительно хуже. В 42 % случаев дети не доживали до 5-летнего возраста. По результатам некоторых исследований был сделан вывод, что изолированная некомпактность миокарда левого желудочка у взрослых пациентов является в большинстве случаев заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования [26]. Обнаружены мутации в гене G4.5 в локусе Xq28, ответственном за структурный белок тафазин.

Молекулярно-генетический анализ проводился преимущественно у пациентов детского возраста. У взрослых больных выявляются сходные аномалии развития ЛЖ, но вклад генетических факторов, в том числе мутаций в гене G4.5, не до конца изучен. Мутации в гене Lamin A/C, кодирующем структурный белок мембраны кардиомиоцитов и гене Cypher/ZASP, кодирующем протеин, являющийся компонентом Z-полоски как в скелетных, так и в сердечных миоцитах, были найдены в семейных случаях ИНМЛЖ, так же как и при семейных формах ДКМП. Четких ЭКГ-критериев синдрома не описано. Встречаются ЭКГ-особенности, в том числе вольтажные критерии гипертрофии миокарда ЛЖ и критерии предвозбуждения.

Основой диагностики является эхокардиография.

В зависимости от ЭхоКГ изменений по степени вовлечения отделов сердца в патологический процесс выделяется несколько форм ИНМЛЖ. Диагностические критерии ИНМЛЖ разработаны R. Jenni с соавторами в 2001 г., к ним относятся: отсутствие других нарушений структуры сердца; 2-слойная структура стенки ЛЖ с тонким компактным эпикардиальным и более толстым эндокардиальным слоем в виде трабекулярной сети с глубокими межтрабекулярными пространствами. Максимальное соотношение некомпактного слоя к компактному в систолу >2 ; преимущественная локализация патологии в средних сегментах боковой стенки, в области верхушки и средних сегментах нижней стенки ЛЖ; межтрабекулярные пространства сообщаются с полостью ЛЖ на основании результатов цветного доплеровского картирования [26, 43].

Лечение ИНМЛЖ является симптоматическим, включающим профилактику тромбоэмболических осложнений, комплексную терапию сердечной недостаточности, а также профилактику ВСС. Методом выбора считается имплантация ИКД. Описаны случаи успешной трансплантации сердца при развитии тяжелой сердечной недостаточности у больных ИНМЛЖ. С целью первичной профилактики ВСС всем пациентам с кардиомиопатиями запрещено занятие соревновательными видами спорта.

5.6. АРИТМОГЕННАЯ ДИСПЛАЗИЯ (КАРДИОМИОПАТИЯ) ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Аритмогенная дисплазия правого желудочка (АДПЖ), или аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия – генетически гетерогенное наследственное заболевание сердца, характеризующееся фиброзно-жировым замещением миокарда преимущественно правого желудочка (ПЖ), клинически манифестирующее НРС в виде желудочковой экстрасистолы (ЖЭ) и правожелудочковой тахикардии с высоким риском ВСС у лиц молодого возраста, а также спортсменов [48]. Аритмогенной дисплазией правого желудочка в 1977 г. G. Fontaine et al. назвали заболевание, выявившееся у группы пациентов, страдавших резистентной к медикаментозной терапии ЖТ без явной сердечно-сосудистой патологии. Позже была выявлена связь АДПЖ с необъяснимой ВСС в молодом возрасте у лиц, не имеющих признаков коронарной болезни. На основании рекомендаций Всемирной организации здравоохранения АДПЖ была отнесена к кардиомиопатиям [38]. Наследственная этиология подтверждается в 30 % случаев заболевания. Гены, ответственные за АДПЖ, не до конца идентифицированы. В табл. 5.3 представлены молекулярно-генетические варианты АДПЖ, известные к настоящему времени, в зависимости от генетического дефекта. В большинстве случаев наследование осуществляется по ауто-сомно-доминантному типу [12, 42]. В семьях с ауто-сомно-рецессивным типом наследования АДПЖ сочетается с пальмаплантарной кератодермией и другими изменениями со стороны соединительной ткани в виде «шерстяных волос». Данная форма заболевания носит название – болезнь Нахос. Она была описана среди лиц, проживающих на греческом острове Нахос. Молекулярно-генетический анализ показал АДПЖ – врожденное нарушение развития ПЖ («дисплазия»).

Теории формирования:

- Метаболические и биохимические воздействия на ПЖ.
- Нарушение «процессов заживления» миокардита.
- Формирование очагов замедленного проведения импульсов и образование субстрата для аритмий по механизму re-entry.
- Симпатическая денервация и образование «катехоламиновой гиперчувствительности»
- Дефект в гене, ответственном за синтез белков: плакоглобин или десмоплакин.

Тип наследования в семье и за десмоглобин в трех семьях (табл. 5.3).

Таблица 5.3. Наследственные заболевания со структурным поражением сердца, сопровождающиеся нарушениями ритма и проводимости

Аритмогенная дисплазия правого желудочка					
Фенотип	Тип наследования	Локус	Ген	Белок	Скелетная миопатия
АДПЖ1	АД	14q24.3	Рианодиновый рецептор (RyR2)	Рианодиновый рецептор	–
АДПЖ2	АД	1q42.1–43	Рианодиновый рецептор (RyR2)	Рианодиновый рецептор	Мышечная дистрофия
АДПЖ3	АД	14q12-q22	Неизвестный	Рианодиновый рецептор	–
АДПЖ4	АД	2q32.1-q32.3	Неизвестный	Рианодиновый рецептор	–
АДПЖ5	АД	3p21.3–3p25	TMEM43	Рианодиновый рецептор	–
АДПЖ6	АД	10p12-p14	Неизвестный	Рианодиновый рецептор	–
АДПЖ7	АД	10q22.3	Неизвестный	Рианодиновый рецептор	–
АДПЖ8	АД	6p24	Десмоплакин (DES)	Десмоплакин	–
АДПЖ9	АД	12p11	Плакохилин-2	Плакохилин-2	–
АДПЖ10	АД	18q12.1-q12.2	Десмоглеин-2 (DSG2)	Десмоглеин-2	–
АДПЖ11	АД	18q12.1	Десмоколлин-2 (DSC2)	Десмоглеин-2	–
АДПЖ	АР	17q21	Плакоглобин (PLAK)	Плакоглобин	–
АДПЖ	АР	14q-24q	Неизвестный	Плакоглобин	–
АДПЖ	АР	6p24	Десмоплакин (DES)	Десмоплакин	–
Нахос болезнь	АР	17q21	Плакоглобин (JUP)	Плакоглобин	–

Примечание: АД – аутосомно-доминантный; АР – аутосомно-рецессивный. I

По клинической картине выделяют 4 типичные формы АДПЖ [13]:

- скрытая форма, при которой ВСС вследствие ФЖ является первым проявлением заболевания;
- аритмическая форма, характеризующаяся наличием документированных желудочковых тахикардий (ЖЭС и ЖТ) с конфигурацией комплекса QRS по типу блокады левой ножки пучка Гиса;
- форма с симптомами средней степени тяжести, такими как приступы сердцебиения, боль в области сердца;
- форма, проявляющаяся сердечной недостаточностью, преимущественно правожелудочковой, с наличием или отсутствием НРС.

Наиболее частыми проявлениями АДПЖ являются желудочковые аритмии с ЭКГ-морфологией по типу блокады левой ножки пучка Гиса; на ЭКГ имеются изменения деполяризации и реполяризации миокарда желудочков,

выявляемые в правых прекардиальных отведениях; нарушения глобальной и/или локальной сократимости правого желудочка и изменения структуры миокарда по данным ЭхоКГ и магнитно-резонансной томографии.

Диагностические критерии АДПЖ представлены ниже [12].

Критерии диагноза АДПЖ

<p><i>I. Глобальная или региональная дисфункция и структурные изменения</i> БОЛЬШИЕ</p> <p>Значительная дилатация и снижение фракции выброса ПЖ при отсутствии (или незначительном) вовлечения ЛЖ.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Локальные аневризмы ПЖ (акинетичные или дискинетичные области с диастолическим выбуханием). • Значительная сегментарная дилатация ПЖ. <p>МАЛЫЕ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Умеренная дилатация ПЖ или снижение фракции выброса ПЖ при нормальном ЛЖ. • Умеренная сегментарная дилатация ПЖ. • Региональная дискинезия ПЖ.
<p><i>II. Характеристика ткани стенок</i> БОЛЬШОЙ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Фиброзно-жировое замещение миокарда по данным эндомикардиальной биопсии.
<p><i>III. Нарушения реполяризации</i> МАЛЫЙ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Инверсия Т-волны в правых прекардиальных отведениях (V2 и V3) (для лиц старше 12 лет; при отсутствии блокады правой ножки п. Гиса).
<p><i>IV. Нарушения деполяризации/ проведения</i> БОЛЬШОЙ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Эпсилон волны или расширение комплекса QRS (>110 мс) в правых прекардиальных отведениях (V1 – V3). <p>МАЛЫЙ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Поздние потенциалы желудочков (сигнал-усредненная ЭКГ).
<p><i>V. Аритмии</i> МАЛЫЕ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Желудочковая тахикардия с ЭКГ-морфологией блокады левой ножки п. Гиса (устойчивая и неустойчивая) (ЭКГ, мониторирование ЭКГ по Холтеру, нагрузочные пробы). • Частая желудочковая экстрасистолия ($>1000/24$ ч) (мониторирование ЭКГ по Холтеру).
<p><i>VI. Семейный анамнез</i> БОЛЬШОЙ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Наследственный характер патологии, подтвержденный аутопсией или при операции. <p>МАЛЫЕ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Семейный анамнез внезапной смерти в молодом возрасте (<35 лет) предположительно вследствие АДПЖ. • Семейный анамнез (клинический диагноз, основанный на представленных критериях).

Как и другие сходные наследственные аритмогенные заболевания, АДПЖ генетически гетерогенна. Мутация в гене RyR2 обнаружена также и при другой вышеописанной патологии – катехоламин-зависимой желудочковой тахикардии [1]. Не исключено, что катехоламин-зависимая желудочковая тахикардия аутосомно-рецессивная форма АДПЖ – аллельное или одно и то же заболевание. Лечение АДПЖ складывается из симптоматической терапии сердечной недостаточности, предотвращения тромбоэмболических осложнений и ВСС, а также катетерной аблации аритмогенной зоны в правом желудочке [13].

Инструментальная диагностика АДПЖ: ЭКГ; ЭФИ; рентгенография органов грудной клетки; ЭхоКГ; ЯМР; радионуклидная визуализация; ангиография ПЖ; эндомиокардиальная биопсия.

Диагноз АДПЖ ставится при оценке больших и малых критериев.

Большие:

- выраженная дилатация и ФВ ПЖ при отсутствии или минимальном вовлечении ЛЖ;
- локальные аневризмы ПЖ;
- значительная сегментарная дилатация ПЖ.

Малые:

- ЖТ с морфологией БЛНПГ (устойчивая или неустойчивая);
- частая ЖЭ (более 1000/сут);
- семейный анамнез;
- умеренная дилатация ПЖ и/или \square ФВ при нормальном ЛЖ;
- умеренная сегментарная дилатация ПЖ;
- региональная гипокинезия ПЖ.

Критерии диагностики АДПЖ:

2 больших критерия; 1 большой + 2 малых критерия; 4 малых критерия.

Лечение АДПЖ:

- Медикаментозное – соталол, амиодарон + бета-блокатор, верапамил+ бета-блокатор (83 %).
- Радиочастотное катетерное разрушение субстрата ЖТ (70–80 %).
- Имплантация кардиовертера-дефибриллятора.

5.7. КАТЕХОЛАМИН-ЗАВИСИМАЯ ЖЕЛУДОЧКОВАЯ ТАХИКАРДИЯ

Катехоламин-зависимая желудочковая тахикардия – гетерогенное наследственное заболевание, характеризующееся индуцируемой физическим или эмоциональным стрессом двунаправленной или полиморфной ЖТ (рис. 5.3), быстро переходящей в фибрилляцию желудочков, с высоким риском ВСС, при котором обнаружены генетические дефекты кальциевого канала [12, 48].

На фоне синусовой тахикардии регистрируются залпы неустойчивой полиморфной желудочковой тахикардии, одиночные и парные желудочковые экстрасистолы.



Рис. 5.3. Фрагмент холтеровского мониторинга ребенка 10 лет с катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардией

Наиболее характерным ее признаком является стресс – индуцируемая ЖТ, возникающая у 80 % больных на фоне предшествующей синусовой тахикардии [42]. Симптомы чаще манифестируют в возрасте 7–8 лет [42]. Эти больные так же, как и пациенты с СУИQT, нередко длительно наблюдаются невропатологами и получают без эффекта противосудорожную терапию. На ЭКГ вне приступа, как правило, регистрируются брадикардия и нормальные значения QTc. Реакция на стресс-тест в виде развития полиморфной ЖТ является в высокой степени воспроизводимой, а сам тест служит ключевым в диагностике заболевания. Характерно прогрессивное нарастание аритмиче-

ских симптомов – от единичной мономорфной желудочковой экстрасистолии к бигимении, полиморфной экстрасистолии и полиморфной ЖТ.

В настоящее время идентифицированы два генетических типа, ответственных за более чем 50 % случаев данного заболевания [13, 48].

Первый тип – с аутосомно-доминантным типом наследования, вызывающийся мутацией в гене, расположенном на хромосоме 1 (1q42–q43), ответственным за рианодиновый рецептор.

Второй тип – заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, при котором выявлены мутации в гене CASQ2, расположенном на 1-й хромосоме (1p11–13.3), кодирующем кальсиквестрин (табл. 5.4).

Таблица 5.4. Молекулярно-генетические варианты первичных электрических заболеваний сердца

Катехоламин-зависимая желудочковая тахикардия					
Вариант	Локус хромосомы	Ген/белковый продукт	Тип наследования	Изменение ионного тока	% лиц/ детей с данным генотипом
CPVT1	1q42.1-q43	RyR2 рианодиновый рецептор	АД	ICaL↑	65
CPVT2	1p13.3-p11	CASQ2 кальсиквестрин 2	АР	ICaL↑	5

Примечание: АД – аутосомно-доминантный; АР – аутосомно-рецессивный;

Клинически оба типа не различаются, но при аутосомно-рецессивном типе манифестация симптомов и случаи ВСС происходят в более раннем возрасте – до 7 лет, имеется склонность к синусовой брадикардии [38, 48]. При отсутствии лечения смертность очень высока и достигает 30–50 % к возрасту 30 лет [42]. При этом чем раньше клиническая манифестация заболевания, тем более высок риск ВСС. Бета-блокаторы (надолол, конкор, атенолол, пропранолол) являются обязательным компонентом медикаментозной терапии больных с полиморфной ЖТ, они существенно снижают риск ВСС. Эффективные дозы этих препаратов, как правило, в 2 раза выше таковых у больных с СУИQT. Наиболее эффективным препаратом является надолол (коргард), к сожалению, не зарегистрированный для применения в нашей стране. Как правило, у таких больных эффективна только комбинированная антиаритмическая терапия, при этом к бета-блокатору добавляется еще один ААП с учетом его возможного воздействия на триггерные факторы, такие как суправентрикулярные аритмии. В качестве второго ААП у лиц молодого возраста эффективными могут быть мексилетин, пропафенон, амиодарон, верапамил или этацин. Поддерживающая доза ААП определяется индивидуально. При увеличении интервала QT более чем на 25 % от исходных значений препараты III класса отменяются. Все больные с полиморфными ЖТ, как и пациенты с СУИQT, должны находиться на мониторинжном наблюдении с контролем числа и выраженности индивидуальных факторов риска развития синкопе и ВСС. Комплексная терапия считается эффективной, если она позволяет избежать рецидивов ЖТ, понизить класс желудочковой аритмии, уменьшить число модифицируемых факторов риска синкопе и ВСС. С целью доказательства эффективности антиаритмической терапии рекомендуется мониторировать дневные и ночные параметры ЧСС,

длительность пауз ритма, изменение циркадности аритмии под действием ААП, другие нарушения ритма и проводимости. Проводится динамический контроль параметров центральной гемодинамики по данным ЭхоКГ на синусном ритме и в залпах аритмии. Развитие на фоне терапии синкопальных атак, наличие критической синусовой брадикардии, ограничивающей возможности последующей антиаритмической терапии, а также сохранение на фоне лечения высокой степени риска развития ВСС являются показаниями к имплантации ИКД. При выявлении триггерных факторов развития ЖТ подключаются режимы их контроля в имплантированных устройствах (режим антитахикардической стимуляции и др.). Имплантация ИКД не проводится больным с частыми эпизодами ЖТ или при развитии у больных с ЖТ частых эпизодов суправентрикулярной аритмии с высокой частотой ритма (более 200 в мин), так как в этом случае неизбежны частые срабатывания антиаритмического имплантированного устройства. Необходимо в этих случаях максимально использовать дополнительные ресурсы антиаритмической терапии, в последние годы доказана эффективность левосторонней симпатэктомии.

5.8. СИНДРОМ «НЕМОГО ПРЕДСЕРДИЯ»

Это понятие может трактоваться достаточно широко и включает три ситуации:

- отсутствие механической систолы предсердий при сохраненном синусном ритме (чаще всего в первые дни после восстановления синусного ритма у больных с ФП);
- проведение синусного импульса к АВ-узлу без полноценного возбуждения предсердий (так называемый синовентрикулярный ритм);
- полный электрический паралич предсердий с отсутствием синусного импульса и ответа на эндокардиальную стимуляцию.

5.9. ИЗОЛИРОВАННАЯ ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ

Впервые E. Phillip и S. Levin в 1949 г. сообщили о возможности развития пароксизмов фибрилляции предсердий (ФП) у людей, не имеющих каких-либо заболеваний сердца, кроме самой тахикардии. Через 5 лет W. Ewans и P. Swann (1954) рекомендовали называть такую форму предсердной тахикардии «lone auricular fibrillation», т. е. изолированной фибрилляцией предсердий. Позже E. Davidson и соавт. (1989) рекомендовали применять этот термин только у тех больных, которые сохранили нормальные размеры левого предсердия (переднезадний диаметр <4,0 см).

Семейная форма фибрилляции предсердий. Фибрилляция предсердий (ФП) сопровождается ряд органических заболеваний сердца. На долю идиопатической изолированной формы приходится от 5 до 15 % случаев в популяции. Анализ данных, полученных при проведении фамингемского исследования, выявил, что наличие ФП у родителей повышает риск развития ФП у детей, определяя ее наследственную предрасположенность. Впервые

семейная форма заболевания описана в 1943 г. С 1996 г. до настоящего времени Р. Brugada с коллегами описали 10 семей с аутосомно-доминантным типом наследования и выявили сцепление семейной формы ФП с локусом на хромосоме 10 (10q22), однако ген, ответственный за заболевание, еще не найден. Также описана семья из 34 человек, при проведении молекулярно-генетического исследования в которой выявлено сцепление с локусом на 6-й хромосоме. При исследовании одной семьи в Китае с изолированной формой ФП найдена мутация в гене KCNQ1 (KvLQT1), которая приводит к усилению функции медленного калиевого канала, вызывая укорочение продолжительности ПД и эффективного рефрактерного периода предсердия, характерных для ФП. Отмечено исходное удлинение интервала QT на ЭКГ у этих больных. Недавно появились работы с указанием на наличие мутаций в генах KCNE2 и HERG в семьях с ФП. Специфического лечения для семейной формы не разработано. Подходы к терапии аналогичны таковым при приобретенной форме ФП [48].

В наше время термин «изолированная ФП» нередко встречается в литературе, хотя с ним конкурируют такие наименования, как идиопатическая, функциональная или фибрилляция предсердий неизвестной причины.

По современным статистическим данным до 72 % случаев приходится на долю неревматической (неклапанной) ФП, и лишь в 18 % случаев причиной аритмии служат ревматические пороки сердца (Lok N., Lau C, 1995) [37]; у 10–30 % больных не удается найти какие-либо очевидные объяснения возникшей у них ФП. Между клиницистами существует согласие по поводу того, что идиопатической следует называть ФП, которая возникает у лиц, свободных от ревматической болезни сердца, ИБС, артериальной гипертензии, кардиомиопатий, перикардита, тиреотоксикоза, застойной недостаточности кровообращения. Неясными и в известной мере спорными являются вопросы, увеличено ли левое предсердие при идиопатической ФП, каково ее отличие от изолированной ФП [19].

При изолированной ФП размеры левого предсердия (переднезадний диаметр), по данным большинства исследователей, остается в пределах нормы. Особый интерес вызвали измерения величины и функции ушка левого предсердия. Известно, что в период синусного ритма площадь ушка левого предсердия в среднем равняется 5,5 кв. см. Установлено также, что больным с ФП неревматической этиологии свойственна выраженная систолическая дисфункция левого ушка, даже если оно еще не расширено. Отмечалась также обратная корреляция между функцией ушка и длительностью ФП. Сохранение хорошей функции ушка левого предсердия, по-видимому, может указывать на потенциальную обратимость ФП. С помощью измерений функции ушка, возможно, удастся предсказывать успех дефибрилляции у больных, переносящих пароксизмы ФП неизвестной продолжительности.

В исследовании В.Ю. Зиминой у больных с идиопатической ФП минимальная площадь ушка составляла 3,0 см², максимальная – 13,8 см², средняя – 7,2 см². Следовательно, размеры ушка были увеличены в большей степени, чем размеры левого предсердия. Возможно, что данное обстоятельство может в части случаев способствовать возникновению изолированной ФП, хотя этот вопрос почти не нашел отражения в литературе.

Фибрилляция может возникать под влиянием нервно-вегетативных факторов, изменяющих электрофизиологические свойства мышцы предсердий. Фундаментальные работы Ph. Countel (1984, 1995) указывают на возможность вагусного, адренергического и «смешанного» типов ФП, развивающихся у больных с нормальными размерами предсердий.

С другой стороны, в последние годы возрастает число описаний фокусной (очаговой) левопредсердной фибрилляции. В частности, показано, что такая фибрилляция исходит из левого предсердного аритмического тракта, расположенного в *ligamentum Marshal* (связка Маршалла), лежащей несколько латеральнее левой верхней легочной вены, которая в таких случаях имеет расширенное устье. Начало тахиаритмии обеспечивает предсердная экстрасистолия с коротким интервалом сцепления, что активизирует механизм аномального автоматизма, лежащий в основе очаговой ФП. О последнем свидетельствует эффективность пропранолола, верапамила и новокаинамида, подавляющих приступ ФП [32].

Неоднократно предпринимались попытки представить электрокардиографическую картину фокусной левопредсердной фибрилляции. Р. Jais и соавт. (1997) сообщили о возможности по ЭКГ диагностировать очаговую ФП, которую они распознали у 11 больных со средним возрастом 39 лет. По мнению этих исследователей, признаками такой ФП является сочетание на ЭКГ фибрилляции с мономорфной предсердной тахикардией или с экстрасистолией у молодых людей, не имеющих структурных изменений в сердце. Устраняет эту тахикардию ограниченное радиочастотное воздействие на область левой верхней легочной вены.

В содержательной монографии А.В. Ардашева [2] приводит иллюстрацию стереотипного начала левопредсердной фибрилляции. Она стартует после предсердной экстрасистолы типа Р на Т. Зубцы Р в отведениях II, III, aVF сохраняют положительную полярность; в отведении V зубцы Р не всегда мономорфны. Интервалы R – R не одинаковы. Автор провел у больного 59 лет радиочастотное воздействие в области левой верхней легочной вены. Четкий клинический эффект, по мнению автора, не вызывал сомнений, однако на 8-е сутки после операции появились частые предсердные экстрасистолы, исходившие из той же области. В последующем возникло атипичное левопредсердное трепетание с частотой цикла 375 в минуту; АВ-узловая блокада варьировала от 2:1 до 3:1. Лечение больного дилтиаземом (80 мг в сутки) оказалось успешным более 10 месяцев наблюдения.

Таким образом, имеющиеся результаты проведенных исследований позволяют сделать выводы:

1. Понятия идиопатическая и изолированная фибрилляции предсердий не вполне идентичны: хотя обе формы возникают у людей без других заболеваний сердца, для изолированной фибрилляции характерно отсутствие увеличения размеров левого предсердия.

2. Изолированная фибрилляция предсердий чаще встречается при алкогольно-токсической и нейровегетативной формах этой тахиаритмии.

3. Более 90 % больных с изолированной фибрилляцией предсердий страдают пароксизмальной формой и только около 10 % – персистирующей формой этой аритмии.

4. При изолированной фибрилляции предсердий тромбоэмболические осложнения и «нормализационные» эмболии встречаются весьма редко.

Список литературы

1. *Андерсон А.Г.* Первичные (генетически детерминированные) заболевания проводящей системы сердца и их взаимосвязь с нарушениями функции натриевого канала // *Анналы аритм.* – 2005. – 4.50–55.
2. *Ардашев А.В.* Трепетание предсердий. – М.: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко «Экономика», 2001. – 142 с.
3. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии / С.А. Кодиров, В.Л. Журавлев, Т.А. Сафонова и др.* – 2004. – №4. – С. 27 – 41.
4. *Кушаковский М.С.* Фибрилляция предсердий. – СПб.: Фолиант, 1999. – 175 с.
5. *Кушаковский М.С., Пучков А.Ю.* Электрофизиологический анализ функции синусового узла и состояния миокарда предсердий у больных с пароксизмами фибрилляции предсердий // *Материалы Междунар. конгр. по электрофизиологии.* – Минск, 1985. – С. 65.
6. *Кушаковский М.С., Гришкин Ю.Н., Пучков А.Ю.* Пароксизмальная форма фибрилляции (трепетания) предсердий при алкогольно-токсической дистрофии миокарда // *Тез. докл. IV Всесоюз. съезда кардиол.* – М., 1986. – С. 50–51.
7. *Кушаковский М.С., Балябин А.А., Успенская М.К.* Хронические идиопатические блокады ножек пучка Гиса: болезни Ленегра и Лева. // *Кардиология* – 1991. – С. 99 – 103.
8. *Лиманкина И.Н.* Синдром Бругада и бругадоподобные изменения ЭКГ при лечении психотропными препаратами // *Вест. аритмол.* – 2007. – 50. –С. 40–46.
9. *Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф.* Клиническое применение эритропозтина // *Педиатрия.* – 1997. – 4. –С. 83–87.
10. *Румянцев А.Г., Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф.* Эритропозтин. Биологические свойства, возрастная регуляция эритропоза, клиническое применение. – М: ГЭО-ТАР-МЕД, 2002. – 400 с.
11. *Федоров Ю.В.* Ідіопатичні хвороби та пошкодження провідної системи серця // *Серце і судини.* – 2007. – 2. – С. 12–16.
12. *Школьников М.А.* Жизнеугрожающие аритмии у детей. – М.: Нефтяник, 1999.
13. *Школьников М.А.* Прогнозирование риска развития жизнеугрожающих состояний и внезапной смерти при нарушениях сердечного ритма у детей, принципы профилактики: автореф. дис. д-ра мед. наук. – 1993. – 106 с.
14. *Идиопатические заболевания проводящей системы сердца / В.А. Шульман, С.Ю. Никулина, Г.В. Матюшин [и др.]* // *Кардиология.* – 2000. – 40, 1 – С. 89–91.
15. *ACC/AHA/NASPE Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices. A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee on Pacemaker Implantation)* // *Circulation.* – 2002. – 106. – P. 2145.
16. *Amin A.S., Asghari-Roodsart A., Tan H.I.* Cardiac sodium channelopathien // *Eur. J. Physiol.* – 2010. – 460 (2): 223 – 37.
17. *Ankerman M.* Cardiac causes of sudden unexpected death in children and their relationship to seizures and syncope: genetic testing for cardiac electropathies // *Semin. Pediatr. Neurol.* – 2005. – Vol. 12. – P. 52–58.
18. *Antzelevitch C., Burashnikov A., Di Diego J.* Mechanisms of cardiac arrhythmia. – 2008. – P. 65–133.

19. Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation / F.N. Brand, K.D. Abbot, W.B. Kannel [et al.] // JAMA. – 1985. – P. 3449–3453.
20. *Brugada J., Brugada R., Brugada P.* Right bundle-branch block and ST-segment elevation in leads V1 through V3: a marker for sudden death in patients without demonstrable structural heart disease // Circulation. – 1998. 10. 97(5). –P. 457–460.
21. *Brugada P., Brugada J.* Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. // JACC. – 1992. – 15; – 20(6). –P. 1391–1396.
22. *Brugada R.* Genetic bases of arrhythmias // Rev. Esp. Cardiol. – 1998. – 51(4). – P. 274–285.
23. *Chen P., Priori S.* The Brugada Syndrome // JACC. – 2008. – 51(12).–P. 1176–1180.
24. Diagnosis and characteristics of lone atrial fibrillation // Davidson E., Rotenberg Z., Weinberger I. [et al.] Chest. – 1989. – № 5. – P. 1048–1050.
25. Andersen – Tawil syndrome: a model of clinical variability, pleiotropy, and genetic heterogeneity / M.R. Donaldson, G. Yoon, Y. Fu [et al.] // Ann. Med. – 2004. – 36 (Suppl 1). –P. 92–97.
26. Isolated Non-Compaction / R. Engberding, C. Stollberger, P. Ong // Cardiomyopathy Dtsch Arztebl Int. – 2010 March. – 107(12). –P. 206–213.
27. *Ewans W., Swann F.* Lone atrial fibrillation // Br. Heart J. – 1997. – V. 96. – P. 189–194.
28. *Goethals P., Debruyne P., Saffarian M.* Drug – induced Brugada syndrome. // Acta Cardiol. – 1998. – 53(3). –P. 157–160.
29. *Gussak I., Antzelevitch C.* Electrical diseases of the heart. Genetics, mechanisms, treatment, prevention // Springer. 2008. – P. 461–654, 705–719.
30. Identification of left atrial tract (Marshall) potential from left pulmonary vein // H. Nakajima [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1999. – V. 33. – № 2 –P. 11 A.
31. Isolated Non – Compaction Cardiomyopathy // R. Engberding, C. Stollberger, P. Ong et al. // Congenit Dtsch Arztebl Int. – 2010 March. – 107(12): 206–213.
32. *Janse M.J., Wilde A.A.* Molecular mechanisms of arrhythmias // Rev. Port. Cardiol. – 1998. – 17(2). –P. 41–46.
33. *Leenhard A., Lucet V., Denjoy I.* Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children // Circulation. – 1995. – 91: – 1512–1519.
34. Left ventricular non compaction in children. Weisz S.H., Limongelli G., Pacileo G. [et al.] // Congenit Heart Dis. – 2010. 5(5): 284 – 297.
35. *Levy S.* Factors predisposing to the development of atrial fibrillation // PACE. – 1997. – V. 20 (Pt. II) – P. 2670–2674.
36. *Lok N.S., Lan C.P.* Presentation and management of patients admitted with atrial fibrillation: a review of 291 cases in regional hospital // Int. J. Cardiol. – 1991. – V. 48. – P. 271–278.
37. *Maron B.J., Towbin J.A., Thiene G.* Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement From the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee. Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups. and Council on Epidemiology and Prevention // Circulation. – 2006. – 113: 1807–1816.
38. *Patel Ch., Antzelevitch Ch.* Pharmacological approach to the treatment of long and short QT syndromes // Pharmacology and Therapeutics. – 2008. – 3(118): 138–151.
39. *Prekash V.S.* et al. Dilated pulmonary veins in focal atrial fibrillation originating from pulmonary veins // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1999. – V. 33. – № 2. – P. 110 A.

40. *Priori S.G., Antzelevitch C.* Inherited arrhythmogenic diseases. In Sudden Cardiac Death // Ed. by Silvia G. Priori, Douglas P. Zipes. – 2006.
41. *Sansone V., Tawil R.* Management and treatment of Andersen – Tawil syndrome // *Neurotherapeutics*. – 2007. – 4(2):233 – 237.25.
42. *Smits J.P.P., Marieke W., Veldkamp, Wilde A.A.* M Mechanisms of inherited cardiac conduction disease // *Europace*. – 2005. – 7:122 – 137.
43. Sodium channel kinetic changes that produce Brugada syndrome or progressive cardiac conduction system disease. Zhang Z-S, Tranquillo J., Neplioueva V. [et al.] // *Am.J. Physiol Heart Circulat Physiol*. – 2007. – 292:399 – 407
44. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins // M. Haissaguerre, P. Jais [et al.] *N. Engl. J. Med.* – 1998. – V. 92. – P. 1954–1959.
45. *Stephard R., Semsarian C.* Advances in the prevention of sudden cardiac death in the young // *Ther Adv Cardiovasc Dis*. – 2009. – 33:2:145 – 155.
46. The Brugada syndrome: clinical, electrophysiologic and genetic aspects / I. Gussak, C. Antzelevitch, P. Bjerregaard [et al.] // *JACC*. – 1999. 33(1). 5–15.
47. The natural history of lone atrial fibrillation / P.Z. Kopecky [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1987 – V. 317. – P. 663–674.
48. *Zipes D.P., Jalife J.* Cardiac electrophysiology. From cell to bedside. Elsevier. Fifth edition. – 2009// *Ventricular arrhythmias: mechanisms, features, and, management*. – P. 675–699, 723–779.

«Задача знания заключается в том,
чтобы отыскивать то, что еще не найдено,
а будучи найдено является лучше того,
что было ранее»

Философские афоризмы Гиппократа

ГЛАВА VI. АРИТМОЛОГИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ – РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ (Кафедра госпитальной терапии ПГМУ)

ВВЕДЕНИЕ

На кафедре госпитальной терапии одним из направлений в научно-исследовательской работе является изучение различных нарушений ритма сердца – это патогенетические механизмы возникновения, новые методы диагностики и возможности применения различных методов коррекции. Работы выполняются под общим руководством заслуженного деятеля науки РФ, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой Александра Васильевича Туева, в настоящее время кафедрой заведует член-корреспондент РАН, профессор Ольга Витальевна Хлынова, которая продолжает развивать данное направление.

Аритмологическая школа профессора А.В. Туева



В настоящее время всего выполнено 20 научных исследований:

Тиунов Вячеслав Юрьевич – врач специализированной кардиологической бригады – впервые в СССР применил метод ЭФИ для диагностики и купирования аритмий и внедрил его использование на догоспитальном этапе в г. Перми (70-е годы).

Докторские диссертации, выполненные по тематике нарушений ритма сердца:



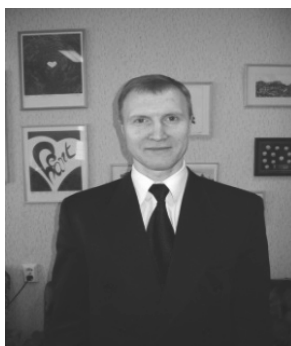
Тарловская Екатерина Иосифовна – докторская диссертация «Оптимизация диагностики и терапии нарушений ритма сердца: патогенетические и нозологические подходы, противоаритмические эффекты антиоксидантов», 1994 г.

Концепция: существуют предпосылки для формирования патогенетических моделей нарушений ритма сердца с учетом причин их возникновения, что обосновывает в последствии использование комплексного терапевтического подхода, включая группу антиоксидантов.



Соловьев Олег Владимирович – докторская диссертация «Дисфункция синусного узла (клинико-электрофизиологическое исследование)», 1999 г.

Концепция: предложена клинико-патогенетическая классификация ДСУ. ДСУ состоит минимум из трех основных патогенетически неоднородных вариантов – это вегетативная дисфункция, синдром слабости синусного узла и органическая дисфункция, имеющая только электрофизиологические критерии поражения доминантного пейсмекера. Выявление электрофизиологического варианта ДСУ позволяет дифференцированно подходить к назначению истинных антиаритмических препаратов с отрицательным хронотропным эффектом.



Чапурных Александр Васильевич – докторская диссертация «Структурно-функциональное и электрическое ремоделирование сердца при аритмиях», 2000 г.

Концепция: результатом работы А.В. Чапурных явилась смелая гипотеза об аритмогенной дисплазии сердца как первичного универсального субстрата аритмии. Выявлены особенности ремоделирования сердца у больных с различными наджелудочковыми аритмиями, особенно при фибрилляции предсердий.



Василец Любовь Михайловна – докторская диссертация «Пароксизмальные суправентрикулярные тахикардии и желудочковая экстрасистолия: клинко-электрофизиологические и биохимические аспекты оптимизации лечения», 2000 г.

Концепция: одним из механизмов аритмогенеза является патологическая интенсификация ПОЛ. Выявлено отрицательное влияние дисбаланса ПОЛ на пейсмекерную функцию СУ, состояние атрио-вентрикулярного соединения, АГМ. Продолжение работы явилось доказательством, что АО способствуют уменьшению проаритмического действия антиаритмиков и могут применяться в комплексном лечении НРС. Апробированы принципы немедикаментозной терапии (плазмаферез, лазеротерапия, иглорефлексотерапия) как в комплексе с ААП, так и изолированно. Разработаны конкретные показания к различным видам лечения.



Потешкина Наталья Георгиевна – докторская диссертация «Артериальная гипертония: структурно-функциональное и электрофизиологическое ремоделирование миокарда и его роль в прогнозировании нарушений ритма и проводимости сердца», 2000 г.

Концепция: определены диагностические критерии прогнозирования органической дисфункции синусного узла, а также диагностические показатели прогнозирования фибрилляции предсердий.



Григориади Наталья Евгеньевна – докторская диссертация «Фибрилляция предсердий: роль фиброза и воспаления в формировании структурно-функционального и электрического ремоделирования миокарда», 2014 г.

Концепция: дисбаланс сывороточных маркеров фиброза и воспаления у лиц с фибрилляцией предсердий прямо коррелирует с патогистологическими и иммуногистохимическими показателями данных процессов. Их тесные связи со структурно-функциональными и электрофизиологическими изменениями позволяет обозначить новый вид ремоделирования миокарда – воспалительно-фиброзный.

Результаты проведенных исследований позволили сформулировать **концепцию**, дополняющую существующую гипотезу возникновения и развития

фибрилляции предсердий. Дисбаланс сывороточных маркеров фиброза и воспаления прямо коррелирует с патогистологическими и иммуногистохимическими показателями данных процессов, их тесные связи со структурно-функциональными и электрофизиологическими изменениями позволяют говорить о новом виде ремоделирования миокарда – воспалительно-фиброзном. Факторы, приводящие к его становлению, можно считать факторами риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, таких как ФП, ИБС и АГ. Максимальный вклад в развитие ИБС приносят маркеры фиброза, в развитие ФП и АГ – воспалительные показатели. Присутствие нескольких заболеваний отягощает течение каждого и, в свою очередь, ухудшает значение параметров фиброза и воспаления. Их определение может быть причислено к стратификации риска развития и прогрессирования ФП, ИБС и АГ и включено в план обследования пациентов.

Кандидатские диссертации, выполненные по тематике НРС



Козьминых Е.В., к.м.н. – «Изменение вегетативной нервной системы при пароксизмальных нарушениях ритма сердца», 1992 г.



Щербнев В.М., д.м.н. – «Клинико-функциональные аспекты иглорефлексотерапии в лечении пароксизмальных суправентрикулярных тахикардий», 1998 г.



Агафонов А.В., д.м.н. – «Нарушения ритма сердца у больных артериальной гипертензией и их динамика в процессе лечения периндоприлом», 1999 г.



Вышенская А.Ю., к.м.н. – «Проводящая система, вариабельность ритма и морфометрические показатели сердца у больных с синдромом и феноменом преэкситации желудочков», 2001 г.



Григориади Н.Е., к.м.н. – «Вариабельность ритма сердца, ее взаимосвязь с функциональным состоянием проводящей системы и показателями суточного мониторирования артериального давления у больных артериальной гипертонией», 2004 г.



Севастьянова И.А., к.м.н. – «Показатели гетерогенности реполяризации миокарда у больных артериальной гипертонией и их значение в прогнозировании аритмий», 2004 г.



Тарасова О.А., к.м.н. – «Маркеры при фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертонией, их прогностическая значимость», 2007 г.



Шапошникова А.И., к.м.н. – «Хламидийная инфекция и показатели воспаления при фибрилляции предсердий у больных ИБС, их прогностическая значимость», 2007 г.



Корягина Н.А., к.м.н. – «Эффекты милдроната в комплексной антиаритмической терапии фибрилляции предсердий и желудочковой экстрасистолии у больных ИБС», 2007 г.



Сарапулова О.Н., к.м.н. – «Маркеры воспаления при желудочковых нарушениях ритма у пациентов с артериальной гипертонией, их прогностическая значимость», 2011 г.



Вустина В.В., к.м.н. – «Маркеры воспаления при дисфункции синусного узла, их прогностическая значимость», 2012 г.



Ратанова Е.А., к.м.н. – «Роль факторов фиброза в диагностике и прогнозировании желудочковых аритмий при артериальной гипертензии», 2013 г.



Треногина К.В., к.м.н. – «Факторы воспаления, их диагностическая и прогностическая значимость в возникновении аритмии при синдромах преждевременного возбуждения желудочков», 2013 г.



Кривая А.А., к.м.н. – «Сывороточные маркеры фиброза миокарда, их диагностическая и прогностическая роль в развитии нарушений ритма сердца при синдромах предэкзитации желудочков», 2015 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Работы в основном посвящены изучению новых патогенетических механизмов аритмогенеза, а именно – изучению роли факторов воспаления и фиброза в формировании нарушений ритма. Поводом послужили следующие теоретические предпосылки.

Патогенез НРС весьма сложен и сочетает множество факторов, одним из которых являются структурно-морфологические и электрические изменения в сердце [1, 35]. Согласно современным представлениям для возникновения аритмии необходимы определенные взаимоотношения между триггерами, субстратом и модулирующими факторами. Субстрат представляет собой сочетание анатомических и функциональных составляющих, которые играют роль в возникновении и поддержании механизма re-entry.

Надо отметить, что многочисленные исследования о причинах НРС посвящены изучению непосредственной роли кардиомиоцитов в развитии аритмии, например, за счет нарушения функции ионных каналов [19, 30] или изменений в обмене кальция [22, 33]. Но это лишь один из аритмогенных механизмов предсердной реконструкции, так называемое ионное ремоделирование, влияющее на электрические свойства кардиомиоцитов [28].

В течение последнего десятилетия значительно изменился взгляд на роль внеклеточного матрикса, а именно фибробластов, в возникновении и поддержании аритмии. При этом именно структурное ремоделирование ЛП определено в качестве ключевого механизма, где интерстициальный фиброз может являться доминирующим фактором, а воспаление выступать в качестве модификатора [6, 13].

Митрофанова Л.Б. и соавт. выявили при разных формах фибрилляции предсердий признаки хронического воспаления миокарда, результатом которого являлся фиброз, причем более выраженный интерстициальный фиброз наблюдался при перманентной ФП, что подтверждает предположения о фиброзе как основном субстрате аритмии [4].

В неизменной сердечной мышце кардиомиоциты занимают примерно 75 % от нормального объема миокардиальной ткани, составляя при этом лишь 30–40 % от общего числа клеток [43]. Большинство из оставшихся клеток представлено фибробластами и в меньшей степени эндотелиальными и гладкомышечными клетками сосудов. Причем именно фибробласты с позиций их численности образуют одну из крупнейших популяций клеток [8].

Фибробласты, являясь клетками мезенхимального происхождения, синтезируют интерстициальный коллаген. В миокарде содержится коллаген I, III, V, VI типов, при этом I тип составляет около 85 % от общего коллагена [7].

Имеются и выраженные региональные отличия в организации соединительной ткани сердца. Так, в желудочках строго ориентированные мышечные слои встроены в плотную соединительнотканную сеть [9]. А в синусном узле содержание фибробластов достигает 45–75 % от объема ткани и, увеличиваясь с возрастом, может становиться причиной его дисфункции у пожилых людей [35].

Надо отметить, что изучение фибробластов в естественных условиях ограничено из-за отсутствия специфического маркера и их роль в кардиаль-

ной патофизиологии еще недостаточно изучена. Известно лишь, что роль фибробластов не ограничивается только поддержанием структуры миокарда, они участвуют в гомеостазе внеклеточного матрикса и производстве факторов, влияющих на синтез и деградацию его белков [8].

Внеклеточный матрикс (ВКМ) содержит в своем составе интерстициальный коллаген, протеогликаны, гликопротеины, цитокины, факторы роста, протеазы. В норме ВКМ выполняет ряд важных функций: обеспечивает каркас для кардиомиоцитов, распределяет механические силы во всем миокарде, передает механические сигналы в отдельные клетки и участвует в движении жидкости в интерстициальном пространстве [11].

Более интересным представляется роль отдельных компонентов ВКМ в условиях воздействия патологических раздражителей и при ремоделировании сердца. В здоровом сердце взрослого человека отложение коллагена низкое, но оно значительно возрастает как при различных патологических процессах, так и в процессе старения организма.

В ряде исследований [4, 17] были предприняты попытки изучить гистопатологический субстрат при различных формах фибрилляции предсердий. При изучении образцов биоптатов из области перехода легочных вен в ЛП и тканей ушка правого предсердия у пациентов с хронической формой фибрилляции предсердий выявлено наличие пятнистого фиброза и обширной лимфомононуклеарной инфильтрации, в равной степени выраженных в двух видах образцов. Причем среднее количество фиброза у пациентов с ФП больше, чем у пациентов с синусным ритмом [30]. В другом исследовании изучалась морфология межпредсердной перегородки у пациентов с «идиопатической» фибрилляцией предсердий в сравнении с данными биопсии у пациентов с синдромом Вольфа – Паркинсона – Уайта. Именно в тканях при ФП были выявлены признаки воспаления и неспецифического фиброза [17].

В экспериментах на моделях животных показано не только увеличение объемов предсердного фиброза с возрастом, но и значимость селективного предсердного фиброза для возникновения ФП даже в отсутствие другой сердечной патологии [42].

Точные механизмы возникновения ФП в присутствии фиброза еще обсуждаются и остаются до конца не ясными. В более поздних исследованиях обсуждалось, что фиброз может нарушать упорядоченное распространение электрического возбуждения, выступая в качестве непосредственного препятствия [37]. В последнее время важное значение придается частичному разрыву щелевых контактов между фибробластами и кардиомиоцитами в зоне патологического ремоделирования [32]. Влияние на возможность индукции предсердных аритмий соединительных белков коннексинов активно изучается. Так, в экспериментальных исследованиях при быстрой стимуляции предсердий у собак выявлено, что увеличение фиброза коррелировало с активацией экспрессии белков Cx40, Cx43 в тканях предсердий [46]. Установлено, что подобные изменения коннексинов могут не только инициировать, но и поддерживать фибрилляцию предсердий [10].

Таким образом, не вызывает сомнений, что интерстициальный фиброз и накопление коллагена способны изменять электрофизиологические свойства миокарда.

Роль воспаления в патогенезе нарушений ритма сердца

Существует мнение, что предсердный фиброз связан не только со стимуляцией фибробластов, но и с активацией лейкоцитов. Это, в свою очередь, ведет к выходу активных форм кислорода, цитокинов и факторов роста, что сопровождается увеличением интерстиция и ведет к прогрессированию предсердного ремоделирования. Таким образом, воспаление является необходимым условием для аритмий [15].

Интересные данные были получены в ходе экспериментального создания моделей с искусственно вызванным фиброзом предсердий и развитием ФП. Эти модели продемонстрировали, что именно воспаление и оксидативный стресс обладают выраженными профиброгенными свойствами. А снижать объем интерстициального коллагена могут белки теплового шока, антиоксиданты и активаторы пролиферации пероксисом [27, 39].

На сегодняшний день накоплено достаточно данных, доказывающих связь воспаления с возникновением и поддержанием ФП [1, 14]. Наиболее изученными провоспалительными маркерами стали СРП, ФНО- α , интерлейкины – 2, 6 и 8. Хотя исследования в этой области так до конца и не ответили на вопросы о том, что же первично – НРС или воспаление, его характер: локальное или системное, а также с чем в большей степени связано это воспаление – с аритмией или основным заболеванием [21].

А вот является ли воспаление системным при ФП – остается вопросом спорным. Так, Marcus G., Smith L. и соавт. отмечали более высокие уровни СРП и ИЛ-6 при взятии крови из коронарного синуса в момент приступа ФП, нежели из периферических вен при синусном ритме. На основании этого был сделан вывод, что ФП приводит к секвестрации воспалительных цитокинов в сердце, и, возможно, с этим связаны различия в концентрации цитокинов при ФП [26]. В работе О.А. Тарасовой повышение концентрации ФНО- α наблюдалось в сыворотке крови при пароксизме ФП и низкие значения при перманентной форме ФП [5].

Таким образом, цитокины и факторы роста, по сути, играют роль ближайших химических сигналов, которые активизируют протеазы и запускают биохимический каскад структурной перестройки интерстиция [11].

Возможности неинвазивной диагностики кардиального фиброза

Золотым стандартом диагностики интерстициального фиброза миокарда, безусловно, является проведение прижизненной биопсии. Существуют определенные методики для расчета объемной фракции интерстициального коллагена с учетом отношения суммы площадей всех участков соединительной ткани к сумме площадей всех регионов соединительной ткани и миоцитов [33].

Однако возможности проведения предсердной или левожелудочковой биопсии в клинической практике весьма ограничены, так как требуют значительной квалификации мастера, и тем не менее эти манипуляции ча-

сто приводят к осложнениям. Поэтому большое значение придается поиску косвенных и легко выполнимых тестов для оценки степени изменений интерстиция миокарда. В литературе имеются единичные исследования по описанию методов оценки кардиального фиброза.

В литературе в настоящее время в качестве возможных методов визуализации интерстиция миокарда обсуждаются эхокардиография, магнитно-резонансная и позитронно-эмиссионная томография [45].

О.М. Драпкиной с целью оценки объемной фракции фиброза в предсердиях предложена оригинальная эхокардиографическая методика, когда с помощью компьютерной программы проводится количественный расчет объема «100 % ярких» пикселей в толще межпредсердной перегородки из апикальной четырехкамерной позиции [3]. Однако возможным недостатком данного метода является трудность дифференцировки сигналов от ткани предсердий и лежащих рядом структур.

Сердечно-сосудистая МРТ с использованием определенного режима может являться ценным методом диагностики миокардиального фиброза (регионального и диффузного) благодаря своей уникальной способности непосредственно отображать не только фиброз, но и некроз, отек миокарда [28]. Но важно отметить, что МРТ, являясь, по сути, «измерителем» относительного объема межклеточного пространства, не всегда различает компоненты интерстиция между собой: коллаген, отек или инфильтрация амилоидом. Позитронно-эмиссионная томография, позволяя дать оценку изменений тканей на молекулярном уровне, пока еще продолжает изучаться [45]. Таким образом, ограниченная доступность описанных выше методов является причиной поиска биохимических маркеров, способных косвенно отражать структурную перестройку внеклеточного матрикса в миокарде. В качестве подобных маркеров могут использоваться плазменные продукты синтеза и деградации коллагена.

Сывороточные маркеры фиброза миокарда

Волокнистый коллаген синтезируется в фибробластах в виде проколлагена, содержащего аминок- и карбоксиконцевой пропептид. С-терминальный пропептид проколлагена типа I (PICP) – это пептид, который отщепляется от проколлагена I типа при внеклеточном синтезе коллагена типа I с помощью фермента проколлагена I типа карбоксиконцевой протеиназы и выделяется в кровь при стехиометрическом соотношении 1:1. Аминоконцевой пропептид проколлагена III типа образуется при конверсии проколлагена в коллаген III типа и также может служить маркером его синтеза при условии сохраненной желчной экскреции. В деградации коллагена I типа участвует интерстициальная коллагеназа, которая расщепляет альфа-цепи коллагена в определенном локусе аминоконцевого участка, в результате чего образуются два телопептида с разной молекулярной массой. И если «большой» телопептид спонтанно денатурирует и подвергается воздействию желатиназ, то оставшийся телопептид с меньшей массой со стехиометрическим соотношением 1:1 попадает в кровь, где в последующем может быть опре-

делен при условии сохраненной почечной функции в виде С-концевого тепопептида коллагена I типа [19, 24]. Поэтому концентрация в сыворотке этих показателей была предложена в качестве маркеров синтеза и деградации коллагена.

Следует отметить, что продукты обмена коллагена в качестве маркеров фиброза миокарда в большей степени изучены только при АГ [18, 25]. Лишь единичные работы имеются по описанию значений этих маркеров при фибрилляции предсердий. В работе Tziakas D. и соавт. концентрация сывороточных маркеров и генетическое исследование проводились пациентам с ФП на фоне АГ. Выявлено, что наличие аллеля D у больных АГ с ФП связано с ослаблением деградации коллагена I типа и, соответственно, снижением в крови уровня тепопептида коллагена I типа. Причем терапия ингибиторами АПФ сопровождалась повышением его концентрации [41]. В работе Swartz M. и соавт. установлена зависимость уровня сывороточных маркеров синтеза коллагена с данными интраоперационной предсердной биопсии и последующим риском развития послеоперационной ФП [38]. При изучении взаимосвязи маркеров фиброза с формой аритмии выявлено, что при персистирующей и постоянной ФП определяются низкие значения маркера деградации коллагена (тепепептида) [40].

В отечественной литературе данных по изучению маркеров обмена коллагена в качестве возможной диагностики кардиального фиброза при фибрилляции предсердий найти не удалось.

Отдельное внимание стоит уделить семейству матриксных металлопротеиназ, которое представлено цинк- и кальцийзависимыми эндопептидазами, способными расщеплять практически все компоненты внеклеточного матрикса, чем и обусловлено их название.

Семейство насчитывает более 20 металлопротеиназ, из которых в миокардиальном ремоделировании установлено участие для ММП-1, ММП-3, ММП-8, ММП-13, ММП-2, ММП-9, ММП-12, и ММП-28. Протеолитическая деятельность ММП в нормальном миокарде жестко контролируется их тканевыми ингибиторами, среди которых в здоровом сердце более выражена экспрессия ТИМП-2, ТИМП-3, ТИМП-4 и в меньшей степени – ТИМП-1 [80]. Интерес к изучению металлопротеиназ связан с возможностью косвенной оценки степени развития деструктивного процесса в соединительнотканном матриксе по изменению их концентраций в крови, что также послужило поводом для исследования их роли в патогенезе различных сердечно-сосудистых заболеваний.

Возможные взаимосвязи между активностью ММП и ФП продолжают изучаться. Так, в исследовании Huxley R. и соавт. проводилась оценка связи риска возникновения ФП с активностью ММП-1, ММП-2, ММП-9, ТИМП-1 и ТИМП-2, а также уровнем PСР. Результаты показали, что все биомаркеры были связаны с ФП, но только отношения между концентрацией ММП-9 и ФП оставались значимыми в модели: каждое стандартное увеличение концентрации ММП-9 было связано с 27 % увеличением риска ФП (95 % ДИ: от 7 % до 50 %) без признаков зависимости от расы и пола обследуемых [22].

Матриксные металлопротеиназы могут играть определяющую роль в структурном ремоделировании предсердий и хронизации ФП. При изучении экспрессии различных ММП и ТИМП в тканях предсердий выявлено, что экспрессия ММП-3, ММП-7, ММП-9, ТИМП-1, ТИМП-2, ТИМП-3 и ТИМП-4 были значительно увеличены в предсердиях группы с ФП по сравнению с группой синусного ритма [44].

Сведения о содержании в плазме этих показателей среди пациентов с ФП на фоне гипертонической болезни весьма ограничены. В работе Kalogeropoulos A. и соавт. выявлено, что снижение сывороточного уровня ТИМП-1 являлось самым значимым независимым фактором, связанным с инициацией ФП у пациентов с АГ и нормальной систолической функцией ЛЖ. Хотя более высокие уровни ММП – особенно ММП-9 и ММП-3 – не являлись независимыми предикторами заболеваемости ФП, но были значительно увеличены у пациентов с постоянной ФП.

Точный механизм повышения уровня ММП-9 у пациентов с ФП остается неясным. В отечественной литературе описано повышение уровня ММП-9 у пациентов с метаболическим синдромом в сочетании с пароксизмальной формой ФП [2].

Также была установлена взаимосвязь ММП-9 и ТИМП-1 со значением индекса ЛП к ППТ. Целью исследования было изучение клинических характеристик и серологических биомаркеров в когорте с факторами риска развития субклинической сердечной недостаточности, которую диагностировали при выявлении постепенной дилатации ЛП. В группе лиц с признаками прогрессирования дилатации ЛП была установлена взаимосвязь ММП-9 и ТИМП-1 с изменением значений индекса объема ЛП к ППТ, что позволило сделать вывод о предикторном значении этих биомаркеров для выявления бессимптомной сердечной недостаточности [12].

Таким образом, различные заболевания сердца, в том числе и АГ, могут оказывать значительное воздействие на белки, регулирующие обмен внеклеточного матрикса, с чем, возможно, и связан разнообразный профиль изменений этих сывороточных маркеров, что требует дальнейших исследований.

РЕЗЮМЕ. Установлено, что кроме наличия триггера, в поддержании аритмии имеет значение структурное ремоделирование предсердий и желудочков, а именно наличие интерстициального фиброза. Воспалению в большей степени отводится роль модулирующего фактора, активность которого может зависеть от наличия основного заболевания. Для лучшего понимания взаимосвязей между НРС и аритмогенными компонентами предсердного субстрата необходимо одновременное исследование нескольких маркеров у актуальных больных. Понимание патофизиологических процессов НРС на ультраструктурном уровне улучшит возможности клиницистов в реализации первичной и вторичной профилактики аритмии.

Список литературы

1. Аракелян М.С., Потешкина Н.Г., Могутова П.А. Современный взгляд на проблему фибрилляции предсердий и ее рецидивирования // Клиницист. – 2011. – № 3. – С. 10–19.
2. Металлопротеиназная активность у больных с метаболическим синдромом и фибрилляцией предсердий / В.А. Ахмедов, В.Т. Долгих, Д.В. Наумов, В.Э. Дворников // Вестник Новосиб. гос. ун-та. Сер.: Биология, клиническая медицина. – 2010. – Т. 8, № 4. – С. 113–118.
3. Дранкина О.М. Фибрилляция предсердий и фиброз миокарда. Когда нужны статины? // Российские медицинские вести. – 2012. – Т. 17, № 2. – С. 17–26.
4. Сравнительное морфометрическое исследование различных отделов предсердий при их пароксизмальной и постоянной фибрилляции / Л.Б. Митрофанова, Д.С. Лебедев, И.В. Антонова, П.Г. Платонов // Вестник аритмологии. – 2010. – № 62. – С. 32–36.
5. Тарасова О.А. С-реактивный протеин и фактор некроза опухолей - альфа при фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертонией, их прогностическая значимость // Сиб. мед. журнал (г. Томск). – 2007. – Т. 22, № 1. – С. 29–34.
6. New insights into mechanisms of atrial fibrillation / B. Aldhoon, V. Melenovský, P. Peichl, J. Kautzner // *Physiol Res.* – 2010. – Vol. 59, № 1. – P. 1–12.
7. Beverly H. Lorell, Blase A. Carabello. Left Ventricular Hypertrophy. Pathogenesis, Detection, and Prognosis // *Circulation.* – 2000. – № 102. – P. 470–479.
8. Camelliti P., Borg T., Kohl P. Structural and functional characterisation of cardiac fibroblasts // *Cardiovasc Res.* – 2005. – Vol. 65, № 1. – P. 40–51.
9. Camelliti P., McCulloch A., Kohl P. Microstructured cocultures of cardiac myocytes and fibroblasts: a two-dimensional in vitro model of cardiac tissue // *Microsc Microanal.* – 2005. – Vol. 11, № 3. – P. 249–259.
10. The role of connexin40 in atrial fibrillation / S. Chaldoupi, P. Loh, R. Hauer [et al.] // *Cardiovasc Res.* – 2009. – Vol. 84, № 1. – P. 15–23.
11. Colby A., Stephanie L., Troy A. Cardiac Fibroblast. The Renaissance Cell // *Circulation Research.* – 2009. – № 105. – P. 1164–1176.
12. Progression of left atrial volume index in a population at risk for heart failure: a substudy of the STOP-HF (St Vincent's Screening TO Prevent Heart Failure) trial / P. Collier, C. Watson, D. Waterhouse [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2012. – Vol. 14, № 9. – P. 957–964.
13. Delayed rhythm control of atrial fibrillation may be a cause of failure to prevent recurrences: reasons for change to active antiarrhythmic treatment at the time of the first detected episode / F. Cosio, E. Aliot, G. Botto [et al.] // *Europace.* – 2008. – № 10. – P. 21–27.
14. Role of tumornecrosisfactor-alpha in the pathogenesis of atrial fibrillation / H. Deng, Y. Xue, X. Zhan [et al.] // *Chin Med J (Engl.)*. – 2011. – Vol. 124, № 13. – P. 1976–1982.
15. Friedrichs K., Klinker A., Baldus S. Inflammatory pathways underlying atrial fibrillation // *Trends Mol Med.* – 2011. – Vol. 17, № 10. – P. 556–563.
16. Frustaci A., Chimenti C., Bellocci F. [et al.]. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation // *Circulation.* – 1997. – Vol. 96, № 4. – P. 1180–1184.
17. An update on biomarkers of heart failure in hypertensive patients / A. Gluba, A. Bielecka, D. Mikhailidis [et al.] // *J Hypertens.* – 2012. – Vol. 30, № 9. – P. 1681–1689.

18. Biochemical markers of myocardial remodelling in hypertensive heart disease / A. González, B. López, S. Ravassa [et al.] // *Cardiovasc Res.* – 2009. – Vol. 15, № 81(3). – P. 509–518.
19. A proton leak current through the cardiac channel is linked to mixed arrhythmia and the dilated cardiomyopathy phenotype / P. Gosselin-Badaroudine, D. Keller, H. Huang [et al.] // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, № 5. – DOI: 10.1371/journal.pone.0038331.
20. Guo Y., Lip Apostolakis S. Inflammation in Atrial Fibrillation // *J Am Coll Cardiol.* – 2012. – Vol. 60, № 22. – P. 2263–2270.
21. Novel association between plasma matrix metalloproteinase-9 and risk of incident atrial fibrillation in a case-cohort study: The Atherosclerosis risk in communities study / R. Huxley, F. Lopez, R. Macle hose [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 3. – DOI: 10.1371/journal.pone.0059052.
22. Abnormal calcium handling in atrial fibrillation is linked to up-regulation of adenosine A2A receptors / A. Llach, C. Molina, C. Prat-Vidal [et al.] // *Eur Heart J.* – 2011. – Vol. 32, № 6. – P. 721–729.
23. The use of collagen-derived serum peptides for the clinical assessment of hypertensive heart disease / B. Lopez, A. Gonzalez, R. Querejeta [et al.] // *J Hypertens.* – 2005. – Vol. 23, № 8. – P. 1445–1451.
24. Left ventricular mass, diastolic function and collagen metabolism biomarkers in essential hypertension / B. Macías, D. Fatela-Cantillo, L. Jiménez [et al.] // *Med Clin (Barc).* – 2012. – Vol. 138, № 4. – P. 139–144.
25. Intracardiac and extracardiac markers of inflammation during atrial fibrillation / G. Marcus, L. Smith, K. Ordo vas [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2010. – № 7. – P. 149–154.
26. Impaired myofibrillar energetics and oxidative injury during human atrial fibrillation / M. Mihm, F. Yu, C. Carnes [et al.] // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104, № 2. – P. 174–180.
27. Cardiac magnetic resonance in acute myocarditis: a new non-invasive diagnostic gold standard? / P. Monney, D. Locca, S. Muzzarelli [et al.] // *Rev Med Suisse.* – 2012. – Vol. 30, № 8(343). – P. 1177–1183.
28. Mechanisms of atrial remodeling and clinical relevance / S. Nattel, A. Shiroshita-Takeshita, S. Cardin, P. Pelletier // *Curr Opin Cardiol.* – 2005. – Vol. 20, № 1. – P. 21–25.
29. Histopathological substrate for chronic atrial fibrillation in humans / B. Nguyen, M. Fishbein, L. Chen [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2009. – Vol. 6, № 4. – P. 454–460.
30. Mutations in the potassium channel subunit KCNE1 are associated with early-onset familial atrial fibrillation / M. Olesen, B. Bentzen, J. Nielsen [et al.] // *BMC Med Genet.* – 2012. – № 3. – P. 13–24.
31. Rohr S. Role of gap junctions in the propagation of the cardiac action potential // *Cardiovasc Res.* – 2004. – Vol. 62, № 2. – P. 309–322.
32. Sabbah H., Sharov V., Lesch M. Progression of heart failure: a role for interstitial fibrosis // *Mol. Cell. Biochem.* – 1995. – Vol. 147. – P. 29–34.
33. Decreased sarcolipin protein expression and enhanced sarco(endo)plasmic reticulum Ca²⁺ uptake in human atrial fibrillation / M. Shanmugam, C. Molina, S. Gao, [et al.] // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2011. – Vol. 410, № 1. – P. 97–101.
34. Quantitative histological analysis of the human sinoatrial node during growth and aging / I. Shiraishi, T. Takamatsu, T. Minamikawa. [et al.] // *Circulation.* – 1992. – Vol. 85, № 6. – P. 2176–2184.
35. Solun B., Marcovicic D., Dicker D. Does treatment of hypertension decrease the incidence of atrial fibrillation and cardioembolic stroke? // *Eur J Int Med.* – 2009. – № 20. – P. 125–131.

-
36. *Spach M., Boineau J.* Microfibrosis produces electrical load variations due to loss of side-to-side cell connections: a major mechanism of structural heart disease arrhythmias // *Pacing Clin Electrophysiol.* – 1997. – № 20. – P. 397–413.
37. Elevated pre-operative serum peptides for collagen I and III synthesis result in post-surgical atrial fibrillation / *Swartz M., Fink G., Sarwar M. [et al.]* // *J Am Coll Cardiol.* – 2012. – Vol. 60, № 18. – P. 1799–1806.
38. *Takahashi N., Kume O., Wakisaka O.* Novel strategy to prevent atrialfibrosis and fibrillation // *Circ J.* – 2012. – Vol. 76, № 10. – P. 2318–2326.
39. Circulating levels of collagen type I degradation marker depend on the type of atrial fibrillation / *D. Tziakas, G. Chalikias, N. Papanas [et al.]* // *Europace.* – 2007. – Vol. 9, № 8. – P. 589–596.
40. Effect of angiotensin-converting enzyme insertion/deletion genotype on collagen type I synthesis and degradation in patients with atrial fibrillation and arterial hypertension / *D. Tziakas, G. Chalikias, D. Stakos [et al.]* // *Expert Opin Pharmacother.* – 2007. – Vol. 8, № 14. – P. 2225–2234.
41. Increased vulnerability to atrial fibrillation in transgenic mice with selective atrial fibrosis caused by overexpression of TGF-beta1 / *Verheule S., Sato T., Everett T. [et al.]* // *Circ Res.* – 2004. – Vol. 94, № 11. – P. 1458–1465.
42. Myocardial changes in pressure overload-induced left ventricular hypertrophy / *H. Vliegen, A. van der Laarse, C. Cornelisse, F. Eulerink* // *Eur Heart J.* – 1991. – Vol. 12, № 4. – P. 488–494.
43. *Wang W., Zhang H., Yang X.* Effect of matrix metalloproteinase and their inhibitors on atrial myocardial structural remodeling // *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* – 2013. – Vol. 14, № 4. – P. 265–269.
44. Characterising the myocardial interstitial space: the clinical relevance of non-invasive imaging / *S. White, D. Sado, A. Flett [et al.]* // *Heart.* – 2012. – Vol. 98, № 10. – P. 773–779.

Хлынова О.В., Василец Л.М., Туев А.В.

**Наследственные аритмологические синдромы:
принципы диагностики и лечения**

Монография

Издатель – Российская академия наук

Публикуется в авторской редакции

Издается по решению Научно-издательского совета
Российской академии наук (НИСО РАН) и
распространяется бесплатно

Подписано в печать 15.05.2018.

Формат 70х100/16. Бумага офсетная. Гарнитура Times.
Уч.-изд. л. 7,89. Усл.-печ. л. 9,62. Заказ № 2329.3. Тираж 300.

Отпечатано в типографии ООО «Принт».
426035, г. Ижевск, ул. Тимирязева, 5.