

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

© О. Л. БОКЕРИЯ, Л. А. ГЛУШКО, 2010

УДК 616.124-008.318

СИНДРОМ АНДЕРСЕНА–ТОВИЛА

О. Л. Бокерия*, Л. А. Глушко

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

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

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

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

Особенности электрофизиологии сердечной мышцы

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

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

мембрана, разделяющая внутри- и внеклеточное пространство, обладает избирательной проницаемостью для различных ионов, прежде всего ионов Na^+ , K^+ и Ca^{2+} . В спокойном (невозбужденном) состоянии электрический заряд внутренней стороны мембраны кардиомиоцитов (проводящих и сократительных) является отрицательным по отношению к наружной поверхности клеточной мембраны, то есть мембрана кардиомиоцитов находится в поляризованном состоянии. Это обусловлено тем, что в состоянии покоя клеточная мембрана непроницаема для ионов Na^+ и частично проницаема для ионов K^+ , поэтому благодаря процессу диффузии ионы K^+ покидают кардиомиоцит и создают положительный заряд на внешней поверхности мембраны кардиомиоцита. Внутренняя поверхность мембраны при этом приобретает отрицательный заряд, величина которого равна -90 мВ. Эта величина называется потенциалом покоя, или диастолическим потенциалом.

Возбуждение клетки нервным импульсом изменяет проницаемость клеточной мембраны для ионов Na^+ , K^+ и Ca^{2+} , перемещение которых во внутри- или внеклеточное пространство формирует потенциал действия. (Движение ионов через клеточную мембрану происходит по специальным трансмембранным каналам. Они открываются под воздействием возбуждающего сигнала в разные фазы потенциала действия, поэтому каналы для ионов Na^+ , K^+ и Ca^{2+} называют потенциалзависимыми). На первом этапе возбуждения клеточной мембраны значительно возрастает ее проницаемость для ионов Na^+ , которые поступают в клетку через быстрые потенциалзависимые трансмембранные натриевые каналы. В результате заряд наружной поверхности мембраны изменяется на отрицательный, а внутренняя поверхность получает положительный заряд, величина которого достигает $+20...30$ мВ. Другими словами, в результате входа ионов Na^+ через быстрые потенциалзависимые ионные натриевые каналы в клетку заряд внутренней стороны клеточной мембраны меняется на противоположный, то есть происходит ее деполяризация. Если зарегистрировать потенциал действия на экране осциллографа или графически на бумаге, то в момент входа ионов Na^+ в клетку будет отмечаться быстро нарастающий сдвиг заряда в положительном направлении, а фаза нарастания потенциала действия называется фазой деполяризации, или фазой 0 потенциала действия (рис. 1).

В тот момент, когда заряд внутренней стороны мембраны достигает значения $+20...30$ мВ, то есть в период, когда заряд мембраны достигает своего максимального значения, трансмембранные потенциалзависимые ионные натриевые каналы закрываются и начинает формироваться более дли-

тельный период потенциала действия — период реполяризации, или период восстановления потенциала покоя.

Период реполяризации включает три фазы.

Первая фаза — фаза начальной (ранней), или быстрой, реполяризации на графике, отражающем потенциал действия, представлена коротким участком кривой, направленным круто вниз (см. рис. 1). Эта фаза обусловлена входом в клетку через трансмембранные хлорные каналы отрицательно заряженных ионов Cl^- , которые уменьшают положительный заряд внутренней поверхности клеточной мембраны. Определенную роль в формировании 1-й фазы играет трансмембранный ток ионов K^+ .

Вторая фаза — фаза медленной реполяризации, или фаза плато потенциала действия, характеризуется относительно медленным протеканием процесса восстановления отрицательного заряда внутренней поверхности клеточной мембраны в среднем от 0 до -10 мВ (см. рис. 1). Образование плато потенциала действия обусловлено в основном входом в клетку через медленные потенциалзависимые трансмембранные кальциевые каналы ионов Ca^{2+} , но одновременно с этим, особенно в конце 2-й фазы, начинается процесс выхода из клетки положительно заряженных ионов K^+ , что объясняет поддержание заряда мембраны на прежнем уровне.

Третья фаза — конечная фаза реполяризации, которая на графике, отражающем потенциал действия, представляет собой достаточно продолжительный отрезок кривой, направленный резко вниз, и свидетельствует о быстром нарастании отрицательного заряда внутренней поверхности клеточной мембраны. Эта фаза реполяризации характеризуется прекращением входа в клетку ионов Ca^{2+} и нарастающим выходом ионов K^+ из клетки.

Таким образом, потенциал действия сердечной клетки включает в себя фазы, которые можно обозначить следующим образом: 0 — фаза деполяризации; 1 — фаза ранней быстрой реполяризации; 2 — фаза медленной реполяризации или плато; 3 — конечная фаза реполяризации; 4 — фаза потенциала покоя.

В конце этой фазы реполяризации восстанавливается исходный потенциал покоя, или диастолический потенциал, характеризующийся положительным зарядом внешней и отрицательным зарядом внутренней поверхностей клеточной мембраны (см. рис. 1).

Во время потенциала покоя отрицательный заряд внутренней стороны клеточной мембраны поддерживается не только движением ионов K^+ , но и работой трансмембранного ионного Na^+/K^+ -насоса и $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника.

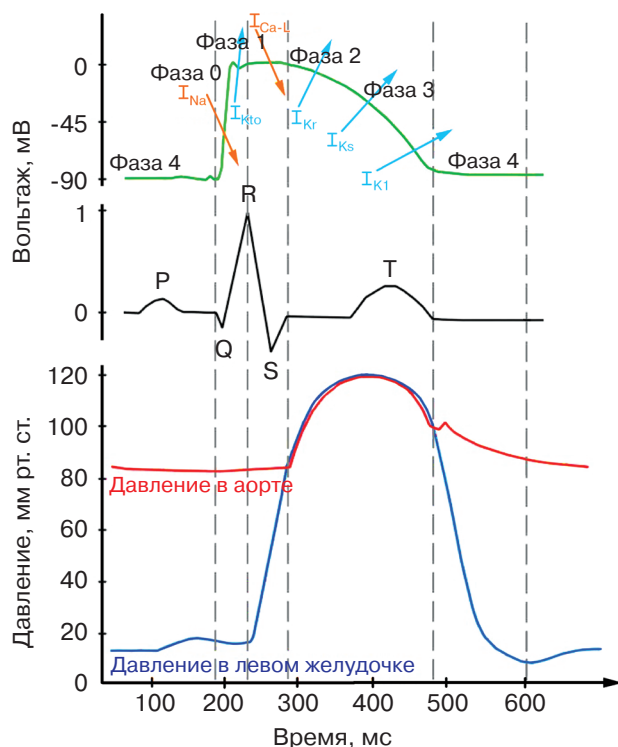


Рис. 1. Электрофизиологические процессы систолы желудочков

В таблице 1 приведены обобщенные данные, характеризующие функциональную роль основных трансмембранных ионных каналов, принимающих участие в формировании потенциала действия сердечной мышцы.

Характеристика основных ионных каналов

Ток	Канал	Функциональная роль
I_{K1}	K^+ -канал (калиевый канал аномального выпрямления, направленный внутрь)	Поддерживает высокую проницаемость для K^+ во время фазы 4. Его ослабление способствует диастолической деполяризации
I_K	K^+ -канал (задержанного выпрямления)	Вызывает фазу 3 потенциала действия. Может активироваться при увеличении внутриклеточного содержания ионов Ca^{2+}
I_{Kto}	K^+ -канал (быстро активируемый калиевый канал)	Способствует возникновению фазы 1 потенциала действия
I_{KATP}	K^+ -канал (АТФ-чувствительный)	Увеличивает проницаемость для ионов K^+ при низкой концентрации АТФ
I_{KACh}	K^+ -канал (активируемый ацетилхолином)	Обуславливает эффект стимуляции блуждающего нерва. Уменьшает диастолическую деполяризацию. Вызывает гиперполяризацию мембраны во время потенциала покоя
I_{Na}	Na^+ -канал (быстрый)	Обуславливает развитие фазы 0 потенциала действия. Его инактивация может способствовать возникновению фазы 1 потенциала действия
I_f	Смешанный канал, через который осуществляется два ионных тока	Принимает участие в формировании пейсмекерного потенциала
I_{SNa}	Na^+ -ток (направленный внутрь)	
I_{SK}	K^+ -ток (направленный наружу)	
I_{Ca}	Ca^{2+} -канал (медленный канал L-типа)	Преимущественно отвечает за фазу 2 потенциала действия

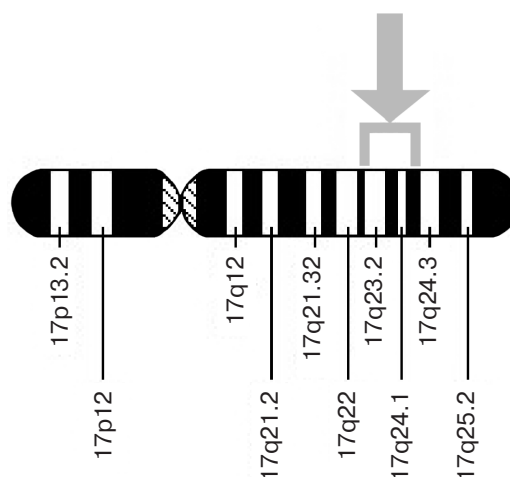


Рис. 2. Цитогенетическое расположение гена *KCNJ2*

В таблице 2 представлены электрофизиологические процессы систолы желудочков.

Причина кардиальных нарушений при САТ или LQT7 оставалась неясной до тех пор, пока не была выявлена мутация в гене *KCNJ2* K^+ -канала, идентифицированная в дальнейшем как причина САТ [10]. Ген *KCNJ2* кодирует белок Kir 2.1 (рис. 2). Этот белок формирует входящий калиевый канал ($I_{ток K1}$), который необходим для завершения реполяризации ПД и поддержания потенциала покоя. Удлинение 3-й фазы реполяризации приводит к умеренному удлинению Q–T. В свою очередь, удлинение ПД индуцирует кальциевую перегрузку, активирует входящий натрий-кальциевый

Таблица 1

Таблица 2

Электрофизиологические процессы систолы желудочков

Фрагмент ЭКГ	Электрические процессы в пределах $Q-T$	Биохимическая реализация электрических процессов в пределах $Q-T$	Механическая реализация электробиохимических процессов в пределах $Q-T$ (указаны значения АД здорового взрослого человека)
Зубец Q	Прохождение импульса по межжелудочковой перегородке	—	—
Восходящее колено комплекса QRS (QR)	Распространение импульса по миокарду желудочков, быстрая деполяризация кардиомиоцитов желудочков, развитие пика потенциала действия (фаза 0)	Активация входящего натриевого тока (I_{Na}), закрытие калиевых каналов (I_{Kr} , I_{Ks} , I_{K1}) (фаза 0)	Фаза асинхронного сокращения миокарда желудочков, при котором сокращаются отдельные кардиомиоциты без изменения формы желудочков
Вершина зубца R	—	—	Начало синхронного изоволюметрического сокращения желудочков. Длина кардиомиоцитов остается прежней, увеличивается их напряжение. Закрытие митрального и трехстворчатого клапанов. Давление в левом желудочке возрастает до 80 мм рт. ст., в правом — до 20 мм рт. ст. Конец периода напряжения
Нисходящее колено комплекса QRS (RS)	Охват возбуждением кардиомиоцитов желудочков, фаза начальной реполяризации (фаза 1)	Кратковременный выходящий калиевый ток (I_{Kto}) (фаза 1)	Открытие аортального клапана и клапана легочной артерии — начало фазы быстрого изгнания
Сегмент ST	Полный охват возбуждением кардиомиоцитов желудочков, отсутствие разности потенциалов миокарда желудочков, проявляющееся на ЭКГ изолинией, фазой плато реполяризации (фаза 2)	Баланс входящего медленного кальциевого тока (I_{Ca-L}) и выходящих медленного (I_{Ks}) и быстрого (I_{Kr}) калиевых токов (фаза 2)	Продолжение повышения давления в ЛЖ и повышения давления в аорте до 120 мм рт. ст., конец фазы быстрого изгнания, начало фазы медленного изгнания
Зубец T	Конечная реполяризация желудочков (фаза 3)	Инактивация входящего кальциевого тока (I_{Ca-L}) и увеличение выходящего тока (I_{Ks} , I_{Kr} , I_{K1})	Снижение давления в аорте и ЛЖ, закрытие аортального клапана, конец фазы изгнания
Сегмент TP	Потенциал покоя (фаза 4)	Калиевые каналы (I_{Kr} , I_{Ks} , I_{K1}) остаются открытыми	—

обменный ток, что вызывает раннюю деполяризацию 3-й фазы и удлинит следовую деполяризацию 4-й фазы, приводя к желудочковой тахикардии и трепетанию желудочков.

Где расположен ген *KCNJ2*? Данный ген расположен на длинном (q) плече 17-й хромосомы между 23.1 и 24.2 позициями (основные аллели — с 68,165,675 по 68,176,184) (см. рис. 2).

Клинические проявления синдрома Андерсена–Товила

Клинические особенности САТ представляют спектр фенотипических проявлений, охватывающих в дополнение к черепно-лицевым и скелетным аномалиям опорно-двигательную и сердечно-сосудистую системы (рис. 3). Главное препятствие в по-

становке клинического диагноза САТ — высокая степень фенотипической вариабельности и непенетрантности. Полная триада клинических особенностей (желудочковые аритмии, периодический паралич и дисморфологические особенности) присутствует у 58–78% пациентов с положительной мутацией [15], в то время как у 32–81% пациентов САТ проявляется двумя из трех возможных признаков. И наконец, непенетрантность синдрома встречается в 6–20% случаев у людей с наличием мутации в гене *KCNJ2* [1, 10, 15]. В своем исследовании G. Andelfinger и соавт. обследовали большую семью с САТ, в которой наблюдались специфические для пола клинические проявления [1]. В этом семействе у женщин САТ проявлялся желудочковыми аритмиями, в то время как у мужчин возникал периодический



Рис. 3. Типичные дисморфологические проявления у человека с САТ: низкорасположенные уши, гипертелоризм (широкое межзрачковое расстояние), микрогнатия (маленькая нижняя челюсть) (а, б) и клинодактилия пятого пальца (в)

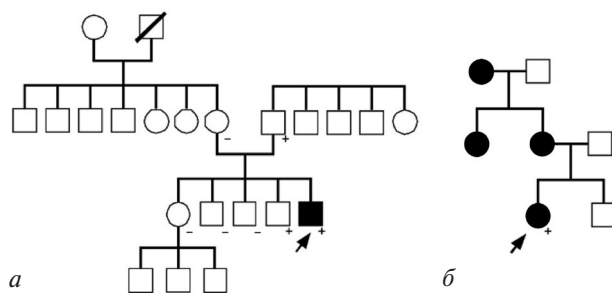


Рис. 4. Родословные двух семей (а, б) с фенотипом САТ связаны с мутацией в гене *KCNJ2*. Круги представляют женщин, квадраты — мужчин, в случае обследуемых участников они закрашены. Стрелки указывают пробандов, носители мутаций отмечены знаком плюс (+), в случае отсутствия носительства мутации — знаком минус (-). Умершие люди перечеркнуты линией

паралич. Ни у одного из 41 носителя мутации не возникло полной триады САТ.

Синдром Андерсена–Товила наследуется по аутосомно-доминантному типу (рис. 4). Данный синдром характеризуется спорадическим нарушением желудочковой реполяризации, проявляется умеренным удлинением интервала $Q-T_c$, но выраженным удлинением интервала $Q-U_c$. Описаны видимые волны U .

L. Zhang и соавт. недавно сообщили о различных электрокардиографических особенностях, характерных для САТ: это удлинение косонисходящей волны T , широкий интервал $T-U$ и высокая амплитуда широкой U -волны (рис. 5) [20].

Аритмии у пациентов с САТ включают в себя частую желудочковую экстрасистолию (ЖЭ), желудочковую бигеминию и полиморфную



Рис. 5. ЭКГ лиц с синдромом Андерсена–Товила:

а — ЭКГ отражает удлинение интервала $Q-T$; б — на данной ЭКГ зарегистрирована короткая пробежка нестабильной полиморфной ЖТ, сопровождающаяся бигеминией (чередование нормального комплекса QRS с преждевременным желудочковым комплексом). Желудочковые аритмии доминировали над синусовым ритмом у этого пациента в течение дня; в — двунаправленная ЖТ, переходящая в короткую пробежку полиморфной ЖТ; г — зарегистрированная на ЭКГ волна U (указана стрелками)

желудочковую тахикардию (ЖТ) [15]. Как правило, ЖТ неустойчива и двунаправлена по природе с частотой сердечных сокращений 130–150 уд/мин. Степень желудочковой эктопии является весьма переменной среди лиц с САТ, но до 50% всех ударов могут быть желудочковыми по происхождению [20]. В то время как довольно часто у лиц с САТ возникает желудочковая тахикардия [4], переходы их в смертельные желудочковые аритмии происходят относительно редко [17]. Например, ЖТ типа «пируэт» была зарегистрирована только у 3 из 96 человек с положительной мутацией *KCNJ2* [20].

Лечение частой желудочковой эктопической активности, характерной для САТ, трудно поддается медикаментозной терапии [4, 16]. К тому же многие пациенты с частой желудочковой эктопической активностью полностью бессимптомны, и медикаментозная терапия у большинства из них не проводится. Однако идентификация субпопуляции пациентов с САТ, входящих в группу риска жизнеугрожающих аритмий остается важной задачей [4, 16]. Ввиду отсутствия общепризнанных критериев, любого пациента с пробежками быстрой полиморфной ЖТ или такими симптомами, как обморок, нужно считать кандидатом на имплантацию кардиовертера-дефибриллятора (ИКД).

Молекулярная основа I_{K1}

Входящий выпрямительный ток I_{K1} — главный определяющий фактор мембранного потенциала покоя в сердце, который участвует в терминальной фазе реполяризации потенциала действия [4]. Ток I_{K1} проводится по гомотетраммерным и/или гетеротетраммерным каналам, сформированным подсемействами белков Kir 2.x (Kir 2.1, Kir 2.2 и Kir 2.3). Исследования показали, что передача и экспрессия белка Kir 2.1 — самая распространенная субпопуляция в желудочковой ткани [18, 21]. Было обнаружено, что болезнь у человека вызывают мутации в *KCNJ2* (но не гены, кодирующие Kir 2.2 и Kir 2.3), что подчеркивает главную роль Kir 2.1 как первичного компонента I_{K1} .

Заключение

Практически все мутации *KCNJ2*, описанные в настоящее время, вызывают доминирующую отрицательную супрессию функции канала Kir 2.1. Лишь небольшое число мутаций изменяют совокупность и движение, приводя к накоплению субъединиц в пределах эндоплазматического ретикула и аппарата Гольджи [3]. Большинство мутированных субъединиц собираются в субъединицы дикого типа и движутся соответственно на поверхность клетки, но они оказываются не в состоянии нормально функционировать. Механизм, лежащий в основе этой патологической функции, является

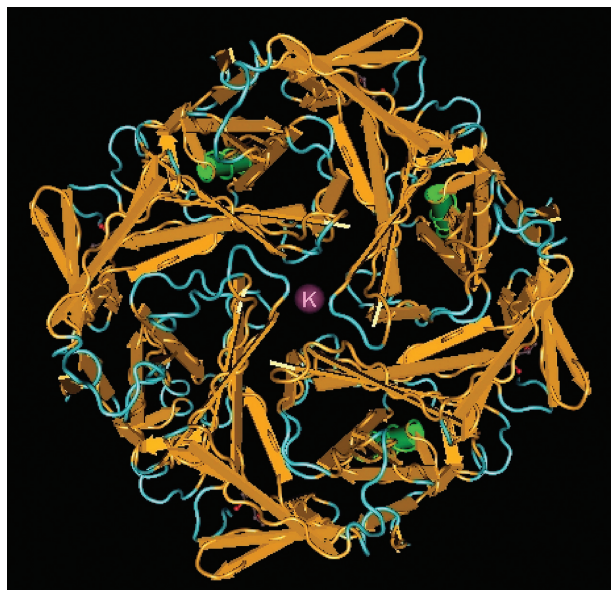


Рис. 6. Эндоплазматическая доменная структура Kir 2.1, содержащего мутацию гена *KCNJ2* при синдроме Андерсена–Товила (трехмерное изображение, построенное в CN3d)

измененной чувствительностью канала-мутанта к разграниченному мембраной вторичному мессенджеру фосфатидилинозиту 4,5 — дифосфату (PIP_2), основному активатору большинства входящих выпрямительных K^+ -каналов [6]. Почти половина всех известных мутаций *KCNJ2* встречается в отрезках, ответственных за взаимодействие PIP_2 -канала, поддерживая теорию о том, что снижение взаимодействия с PIP_2 -каналом является важным аспектом в патогенезе САТ [5]. Недавно эффекты мутаций при САТ были изучены на атомарном уровне с помощью кристаллизации N- и C-конца эндоплазматических доменов Kir 2.1 (рис. 6, 7).

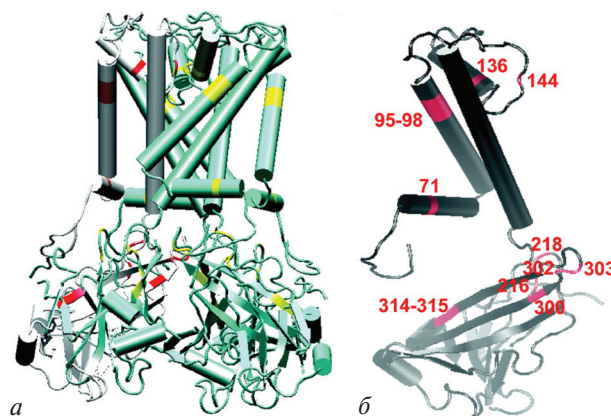


Рис. 7. Локализация мутаций при САТ на кристаллической структуре Kirbac 1.1.

Отрезки гена *KCNJ2* 71, 95–98, 136, 144, 216, 218, 300, 302, 303 и 314–315, которые отождествляют с отрезками Kirbac 1.1 50, 74–77, 104, 112, 179, 181, 259, 261, 262 и 273–274 соответственно, показаны для четырех субъединиц (а) или для одной субъединицы (б). Идентичность отрезков для каждой из субъединиц отмечена красным цветом

В С-конце Арг-218 и Глу-303 заряжены таким образом, чтобы обеспечивать полярные взаимодействия с соседними отрезками Три-309 и Арг-312 [8, 9]. Мутации при САТ в Арг-218 и Глу-303 дестабилизируют эти взаимодействия и, вероятно, делают канал нечувствительным к активирующим эффектам PIP_2 . До настоящего времени не существует ясной взаимосвязи между фенотипом и генотипом при САТ. Ни одна мутация, описанная по настоящее время, не является наиболее вероятной при нестабильных желудочковых аритмиях.

Как сниженная функция канала Kir 2.1 приводит к желудочковой эктопической активности? Этот вопрос изучался группой исследователей во главе с J. A. Sanchez-Chapula в 2001 г. [11]. Избирательная блокада I_{K1} в волокнах Пуркинье у кошек приводит к удлинению потенциала действия и увеличению частоты спонтанных потенциалов действия [7]. В исследовании, проведенном *in vivo*, генное моделирование мутации Kir 2.1 вызвало удлинение интервала Q–T у зараженных аденовирусом гвинейских свинок, так же как и удлинение спонтанного потенциала действия в изолированных желудочковых миоцитах [7]. Оба исследования подтверждают, что снижение I_{K1} приводит к возникновению спонтанной желудочковой активности. Последствия, возникающие в клетке вследствие снижения I_{K1} , были изучены благодаря использованию кристаллов кварца. Снижение I_{K1} первоначально вызывает умеренное удлинение терминальной части потенциала действия в кардиомиоцитах [14]. Выраженное снижение I_{K1} приводит к генерации спонтанных потенциалов действия. В свою очередь, удлинение ПД индуцирует кальциевую перегрузку, активирует входящий натрий-кальциевый обменный ток [14, 15], что вызывает раннюю деполяризацию 3-й фазы и удлиняет следовую деполяризацию 4-й фазы, приводя к желудочковой тахикардии и трепетанию желудочков. Компьютерная симуляция снижения I_{K1} в виртуальной левожелудочковой ткани показывает увеличение продолжительности потенциала действия через желудочковую стенку без увеличения трансмуральной дисперсии реполяризации [14]. Таким образом, низкая частота ЖТ типа «пируэт» у пациентов с САТ может быть следствием недостаточности трансмуральной дисперсии реполяризации в восстановлении сниженного I_{K1} , несмотря на то что продолжительность потенциала действия удлинена. Таким образом, исходя из данных этого наблюдения, пациенты с САТ могут быть особенно восприимчивыми изменению I_{K1} (препаратам, блокирующим hERG-канал или снижающим концентрацию сывороточного K^+).

Идентификация молекулярных основ САТ продвинула понимание фундаментальных биофизиче-

ских свойств канала Kir 2.1. Различие клеточного механизма этого нарушения обеспечило дополнительное понимание клинических проявлений САТ. Каналы Kir 2.1 обеспечивают ток реполяризации во время конечной фазы потенциала действия кардиомиоцита. Сниженная функция канала Kir 2.1 вызывает умеренное удлинение продолжительности потенциала действия, обуславливая умеренное удлинение интервала Q–T, что приводит к возникновению жизнеугрожающих желудочковых аритмий.

В свете сказанного очевидно, что необходим поиск активатора каналов Kir 2.1, поскольку такое средство может оказаться эффективным в лечении САТ, что предотвратит возникновение внезапной сердечной смерти вследствие жизнеугрожающих аритмий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Andelfinger, G. *KCNJ2* mutation results in Andersen syndrome with sex-specific cardiac and skeletal muscle phenotypes / G. Andelfinger, A. R. Tapper, R. C. Welch et al. // *Amer. J. Hum. Genet.* — 2002. — Vol. 71, № 3. — P. 663–668.
2. Andersen, E. D. Intermittent muscular weakness, extrasystoles, and multiple developmental anomalies. A new syndrome? / E. D. Andersen, P. A. Krasilnikoff, H. Overvad // *Acta Paediatr. Scand.* — 1971. — Vol. 60, № 5. — P. 559–564.
3. Bendahhou, S. Defective potassium channel Kir 2.1 trafficking underlies Andersen–Tawil syndrome / S. Bendahhou, M. R. Donaldson, N. M. Plaster et al. // *J. Biol. Chem.* — 2003. — Vol. 278, № 51. — P. 51779–51785.
4. Chun, T. U. Polymorphic ventricular tachycardia and *KCNJ2* mutations / T. U. Chun, M. R. Epstein, M. Dick II et al. // *Heart Rhythm.* — 2001. — Vol. 1, № 2. — P. 235–241.
5. Donaldson, M. R. PIP(2) binding residues of Kir 2.1 are common targets of mutations causing Andersen syndrome / M. R. Donaldson, J. L. Jensen, M. Tristani-Firouzi et al. // *Neurology.* — 2003. — Vol. 60, № 11. — P. 1811–1816.
6. Lopes, C. M. Alterations in conserved Kir channel-PIP2 interactions underlie channelopathies / C. M. Lopes, H. Zhang, T. Rohacs et al. // *Neuron.* — 2002. — Vol. 34, № 6. — P. 933–944.
7. Miale, I. Biological pacemaker created by gene transfer / I. Miale, E. Marban, H. B. Nuss // *Nature.* — 2002. — Vol. 419, № 6903. — P. 132–133.
8. Pegan, S. Andersen's syndrome mutation effects on the structure and assembly of the cytoplasmic domains of Kir 2.1 / S. Pegan, C. Arrabit, P. A. Slensinger, S. Choe // *Biochemistry.* — 2006. — Vol. 45, № 28. — P. 8599–8606.
9. Pegan, S. Cytoplasmic domain structures of Kir 2.1 and Kir 3.1 show sites for modulating gating and rectification / S. Pegan, C. Arrabit, W. Zhou et al. // *Nat. Neurosci.* — 2005, № 3. — P. 279–287.
10. Plaster, N. M. Mutations in Kir 2.1 cause the developmental and episodic electrical phenotypes of Andersen's syndrome / N. M. Plaster, R. Tawil, M. Tristani-Firouzi et al. // *Cell.* — 2001. — Vol. 105, № 4. — P. 511–519.
11. Sanchez-Chapula, J. A. Blockade of currents by the antimalarial drug chloroquine in feline ventricular myocytes / J. A. Sanchez-Chapula, E. Salinas-Stefanon, J. Torres-Jacome et al. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2001. — Vol. 297, № 1. — P. 437–445.
12. Sanginetti, M. C. Delayed and inward rectifier potassium channels / M. C. Sanginetti, M. Tristani-Firouzi // *Cardiac Electrophysiology From Cell to Bedside*. Ed. D. P. Zipes [et al.], 3rd ed. — Philadelphia, PA: W. B. Saunders Co., 2000.
13. Sansone, V. Andersen's syndrome: a distinct periodic paralysis / V. Sansone, R. C. Griggs, G. Meola et al. // *Ann. Neurol.* — 1997. — Vol. 42. — P. 305–312.
14. Secmann, G. Modeling of IK1 mutations in human left ventricular myocytes and tissue / G. Secmann, F. B. Sachse, D. L. Weiss et al. // *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2006. — Vol. 292, № 1. — P. H549–H559.

15. *Tristani-Firouzi, M.* Functional and clinical characterization of *KCNJ2* mutations associated with LQT7 (Andersen syndrome) / M. Tristani-Firouzi, J. L. Jensen, M. R. Donaldson et al. // *J. Clin. Invest.* — 2002. — Vol. 110, № 3. — P. 381–388.
16. *Tristani-Firouzi, M.* Polymorphic ventricular tachycardia associated with mutations in *KCNJ2* / M. Tristani-Firouzi // *Heart Rhythm.* — 2004. — Vol. 1, № 2. — P. 242–243.
17. *Venance, S. I.* The primary periodic paralyses: Diagnosis, pathogenesis and treatment / S. I. Venance, S. C. Cannon, D. Fialho et al. // *Brain.* — 2006. — Vol. 129 (Pt. I). — P. 8–17.
18. *Wang, Z.* Differential distribution of inward rectifier potassium channel transcripts in human atrium versus ventricle / Z. Wang, I. Yue, M. White et al. // *Circulation.* — 1998. — Vol. 98, № 22. — P. 2422–2428.
19. *Yoon, G.* Andersen–Tawil syndrome: prospective cohort analysis and expansion of the phenotype / G. Yoon, S. Oberoi, M. Tristani-Firouzi et al. // *Amer. J. Med. Genet. A.* — 2006. — Vol. 140, № 4. — P. 312–321.
20. *Zhang, L.* Electrocardiographic features in Andersen–Tawil syndrome patients with *KCNJ2* mutations: characteristic T-U-wave patterns predict the *KCNJ2* genotype / L. Zhang, D. W. Benson, M. Tristani-Firouzi et al. // *Circulation.* — 2005. — Vol. 111, № 21. — P. 2720–2726.
21. *Zibel, C.* Molecular dissection of the inward rectifier potassium current (I_{K1}) in rabbit cardiomyocytes: Evidence for heteromeric coassembly of Kir 2.1 and Kir 2.2 / C. Zibel, H. C. Cho, T. T. Nguyen et al. // *J. Physiol.* — 2003. — Vol. 550 (Pt. 2). — P. 365–372.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2010

УДК 615.84:616.12-036.886

ИНВАЗИВНОЕ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ: РОЛЬ В ПРОГНОЗЕ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ

Л. А. Бокерия*, О. Л. Бокерия, А. Х. Меликулов, Т. Г. Ле

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

Использование внутрисердечных катетеров (рис. 1) для оценки риска возникновения жизнеугрожающих аритмий насчитывает около 40 лет. В 1972 г. Н. Wellens и соавт. открыли, что желудочковая тахикардия (ЖТ) у больных с предшествующим острым инфарктом миокарда (ОИМ) может быть индуцирована программированной стимуляцией желудочков (ПСЖ) [42]. Это вызвало большой интерес к использованию данной методики. В 1980-х годах многие кардиологи отмечали ПСЖ как самый точный метод определения у пациентов риска возникновения внезапной сердечной смерти (ВСС). Считалось, что под-

бор антиаритмической терапии, основанный на подавлении индуцируемости ЖТ в лабораторных условиях, представлял научный подход к лечению жизнеугрожающих аритмий.

Последующие крупные электрофизиологические исследования (ЭФИ) привели к заключению об ограниченных возможностях использования инвазивного ЭФИ, однако во многих ситуациях оно все еще широко применяется для стратификации риска. В данной статье наиболее широко освещается роль ПСЖ в определении риска ВСС у пациентов с предшествующим ОИМ, а также представлена информация относительно исполь-

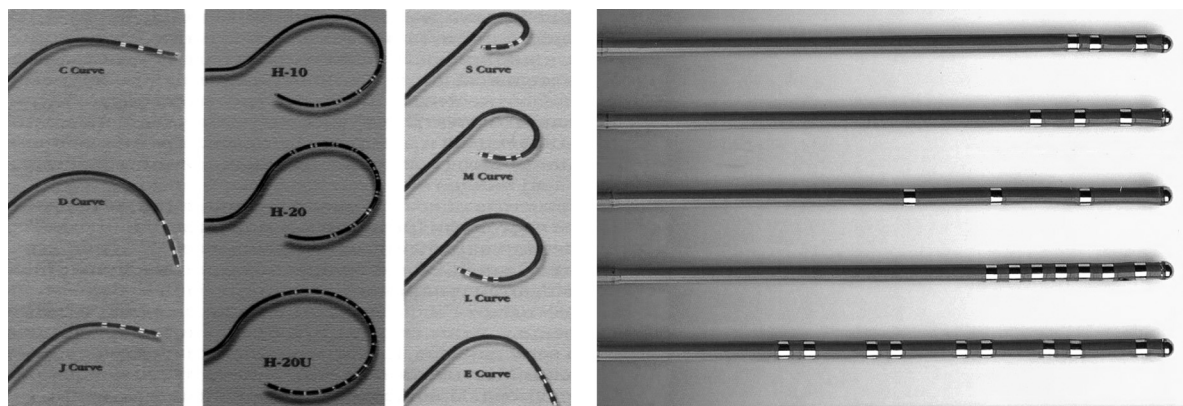


Рис. 1. Внутрисердечные катетеры-электроды, используемые при электрофизиологическом исследовании

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