

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

© С. М. КРУПЯНКО, Т. Т. КАКУЧАЯ, 2005

УДК 616.12-008.6

СИНДРОМ АНДЕРСЕНА

С. М. Крупянка, Т. Т. Какучая

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

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

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

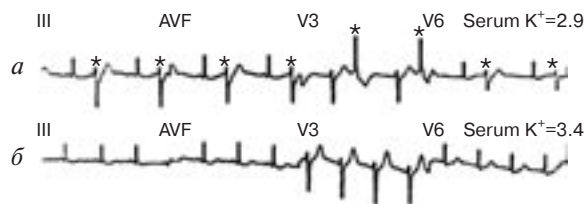


Рис. 1. Эпизод желудочковой бигеминии у девушки 16 лет с синдромом Андерсена на фоне гипокалиемии (а) (звездочками указаны желудочковые экстрасистолы); б — нормализация уровня калия в крови привела к исчезновению аритмии [22].

Serum K⁺ — калий сыворотки крови.

Несмотря на невысокую распространенность в популяции, синдром Андерсена представляет большой научно-практический интерес для современной медицины, так как является единственным среди всех генетически детерминированных каналопатий, поражающим как поперечно-полосатую (скелетную) мускулатуру, так и сердечную мышцу. Другие заболевания, проявляющиеся парезами и параличами мышц, вызваны мутациями генов, ответственных за транспорт ионов натрия, кальция и калия в клетках скелетных мышц [7], тогда как различные формы синдрома удлиненного интервала QT вызваны мутациями генов, кодирующих перенос ионов натрия и калия только в кардиомиоцитах [12]. Ранее проведенные исследования исключали вероятность аллельного генеза синдрома Андерсена [1, 2]. Однако в 2001 г. N. Plaster и соавт. при проведении молекулярно-генетического исследования в большой семье (15 индивидуумов) обнаружили связь между вероятностью наследования синдрома Андерсена и патологией 17q локуса 23 хромосомы и выявили гетерозиготную миссенс-мутацию гена *KCNJ2* (17q локус 23 хромосомы перекрещивается с локусом гена *KCNJ2* — 17q23.1–17q24.2) [14]. Мутации гена *KCNJ2* были обнаружены более чем у 50% пациентов с синдромом Андерсена, подтверждая таким образом тот факт, что ген *KCNJ2* ответственен за развитие этой патологии [3, 4]. В настоящее время идентифицированы более 20 гетерозиготных миссенс-мутаций гена *KCNJ2*, вызывающих синдром Андерсена (рис. 2). Гены семейства *KCNJ* широко экспрессируются в различных тканях: мышцах (*KCNJ2*, *KCNJ11*), сердце (*KCNJ2*, *KCNJ3*, *KCNJ5*, *KCNJ11*), мозге (*KCNJ3*, *KCNJ6*, *KCNJ9*, *KCNJ11*), эпителии (*KCNJ1*, *KCNJ2*) и многих других. Мутации в семействе гена *KCNJ* могут приводить к развитию трех наследственных заболеваний у человека и одного заболевания у мышей. Так, мутации гена *KCNJ1* (Kir1.1) приводят к развитию синдрома Барттера — аутомно-рецессивного заболевания, характеризующегося гипокалиемией и потерей натрия организмом человека; мутации гена *KCNJ11* (Kir6.2) и связанного с ним протеина SUR1 приводят к развитию постоянной гиперинсулинемической гипо-

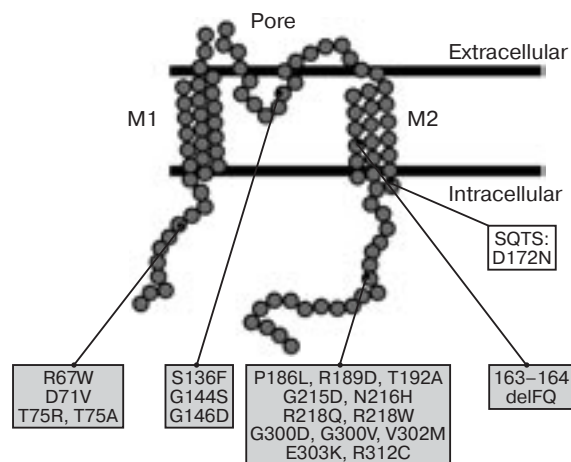


Рис. 2. Структура субъединицы Kir2.1 канала [17].

Pore — центральное отверстие (пора); M1, M2 — трансмембранные домены; extracellular — внеклеточный; intracellular — внутриклеточный.

В серых квадратах указаны 20 мутаций, идентифицированных в настоящее время у пациентов с синдромом Андерсена; в белом квадрате указана мутация, выявленная при синдроме укороченного интервала QT.

гликемии у детей, мутации Kir3.2 (*GIRK2*) — к аутомно-рецессивной патологии у мышей, проявляющейся потерей нейронов и тяжелой атаксией, и, наконец, мутации гена *KCNJ2* ассоциируются с развитием синдрома Андерсена. *KCNJ2* кодирует синтез белка Kir2.1, входящего в состав калиевого канала в клетках, способных к возбудимости, включая кардиомиоциты, клетки поперечно-полосатой мускулатуры и головного мозга. Каналы Kir2.1 являются важнейшими регуляторами мембранного потенциала покоя сердечной и скелетных мышц и, таким образом, возбудимости клеток этих тканей в целом, так как обеспечивают выход ионов калия из клеток с гиперполяризованной мембраной во время конечной фазы реполяризации потенциала действия. Белок Kir2.1 состоит из 427 аминокислот с двумя трансмембранными доменами (M1, M2) и центрального отверстия (поры) (H5) и регулирует I_{K1} компонент калиевого тока с задержанным выпрямлением фазы реполяризации (см. рис. 2). Северный блоттинг-анализ (Northern blot analysis) выявил 5,5-kb транскрипцию гена *KCNJ2* с высоким содержанием Kir2.1 в сердце, мозге, плаценте, легких и скелетных мышцах и меньшим содержанием в почках. В сердце Kir2.1 каналы преобладают в предсердиях, желудочках (с высокой скоростью проведения I_{K1} тока) и волокнах Пуркинье и меньше встречаются в узловых клетках. Субъединицы Kir2.1, кодируемые геном *KCNJ2*, объединяются в тетрамер внутри клеточной стенки кардиомиоцитов, формируя функционирующий канал; они могут также соединяться с другими субъединицами семейства Kir2.1 как гетеромультимеры, что указывает на их функциональную сложность и разнообразие. Большинство мутаций гена *KCNJ2* являются миссенс-мутациями,

оказывающими доминант-негативный эффект [9], что приводит к снижению I_{K1} тока, уменьшению реполяризации и увеличению продолжительности потенциала действия. Как результат вышеуказанных процессов происходит деполяризация и дестабилизация мембранного потенциала покоя, что инициирует появление желудочковых аритмий или миотонических сокращений скелетных мышц. Более того, исследователи предполагают, что дисфункция Kir2.1 канала и уменьшение I_{K1} тока играют важную роль в развитии сигнальных дисфункций в невозбудимых тканях, что может объяснить проявления дисморфогенеза у пациентов с синдромом Андерсена [2, 14, 22]. M. Tristani-Firouzi и соавт. изучали функциональные последствия мутаций при синдроме Андерсена путем экспрессии измененного протеина в условиях *in vitro* [22]. Значительное ухудшение функции Kir2.1 канала наблюдалось при всех видах мутаций, выявленных к настоящему времени [22].

Клинические проявления синдрома Андерсена чрезвычайно вариабельны, что объясняется существованием разнообразных мутаций, способствующих проявлению различных фенотипов заболевания. Вполне вероятно, что в этиологии синдрома Андерсена имеют значение и дефекты других ионных каналов [15]. Периодически возникающие мышечные параличи могут быть вызваны патологией кальциевых, натриевых и калиевых каналов миоцитов. Пациенты ощущают кратковременные эпизоды слабости в руках, ногах, вплоть до генерализованных парезов и параличей конечностей. Такие приступы могут наблюдаться в покое, после физических нагрузок или при пробуждении по утрам. Следует отметить, что пусковые факторы заболевания различны. В настоящее время известны не все пищевые факторы, провоцирующие возникновение приступа паралича мышц при синдроме Андерсена. Вероятно, к триггерам могут быть отнесены продукты, богатые калием и глюкозой. Другими факторами, провоцирующими возникновение периодического паралича мускулатуры, могут быть: смена видов деятельности — покой после физической нагрузки, физическая активность после долгого сидения, пробуждение после сна, длительная пешая прогулка натошак, обильный прием пищи. Любое простудное заболевание может также вызвать мышечный паралич; в литературе имеются сообщения о случаях, когда триггерами были вдыхаемые газы — углекислый газ, пары бензина или даже запах масляной краски [20]. В исследовании Tristani-Firouzi [22] циклический паралич мускулатуры наблюдался у 23 (64%) из 36 пациентов с мутациями гена *KCNJ2*. Покой после физических нагрузок являлся наиболее частым триггером в возникновении паралича мышц, как и при классических вариантах подоб-

ных состояний, при этом у большинства (55%) пациентов имела место гипокалиемия (концентрация калия сыворотки крови меньше либо равна 3,4 мэкв/л), гиперкалиемия отмечалась у 22%, а нормокалиемия — у 10% пациентов. Однако при синдроме Андерсена гипокалиемическим состояниям не предшествовал прием в пищу углеводов, как это бывает при классических вариантах гипокалиемических параличей мышц. Мышечная биопсия, выполненная у 12 пациентов, выявила неспецифические изменения — незначительные миопатии и/или тубулярные агрегаты, наблюдаемые при других формах циклических мышечных парезов или параличей. Ингибиторы ангидазы углерода были эффективными в уменьшении частоты приступов параличей при синдроме Андерсена, так же, как и при классических формах параличей мышц.

Наиболее характерными изменениями на ЭКГ у пациентов с синдромом Андерсена являются удлинение интервала QT и высокоамплитудные зубцы U (рис. 3). В настоящее время среди исследователей существуют противоречивые мнения относительно причастности синдрома Андерсена к одному из вариантов синдрома удлиненного интервала QT. Поскольку синдром Андерсена рассматривается как генетически детерминированная патология реполяризации мышечных клеток, то его стали относить к синдрому удлиненного интервала QT (*LQT*), а именно к 7-му типу (*LQT7*). В настоящее время выделены 5 генов, мутации в которых достоверно ответственны за развитие типичных клинических проявлений синдрома удлиненного интервала QT: *KCNQ1* (*LQT1*), *HERG* (*KCNH2*, *LQT2*), *SCN5A* (*LQT3*), *KCNE1* (*LQT5*), *KCNE2* (*LQT6*). Аналогично другим формам врожденного синдрома удлиненного QT, первичным проявлением со сторо-

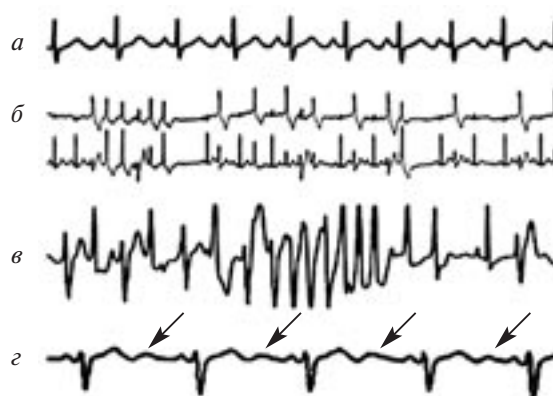


Рис. 3. Наиболее типичные электрокардиографические изменения и нарушения ритма, выявляемые у больных с синдромом Андерсена [22].

а — удлинение интервала QT; б — короткая пробежка неустойчивой полиморфной желудочковой тахикардии с последующей желудочковой бигеминией; в — двунаправленная желудочковая тахикардия; г — стрелками указаны выступающие зубцы U.

ны сердечно-сосудистой системы при синдроме Андерсена являлось удлинение интервала QT , идентифицированное у 71% всех носителей гена *KCNJ2* [22]. Среднее значение скорректированного интервала QT (QT_c) у мужчин и женщин — пробандов при синдроме Андерсена составляло 479 и 493 мс соответственно [22], тогда как при других формах синдрома удлиненного QT — 497 и 510 мс соответственно [10]. В связи с наличием удлиненного интервала QT и возможностью развития жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма некоторые исследователи рассматривают синдром Андерсена как один из подтипов врожденного синдрома удлиненного QT [22]. Однако, как оказалось, несмотря на частую встречаемость желудочковых аритмий (желудочковых экстрасистол и пробежек неустойчивых желудочковых тахикардий, в том числе и двунаправленных желудочковых тахикардий, см. рис. 3) — у 64% пациентов в исследовании М. Tristani-Firouzi, риск внезапной сердечной смерти при синдроме Андерсена был ниже, чем при синдроме удлиненного интервала QT и других наследственных каналопатиях [22]. Для выявления механизмов возникновения желудочковых аритмий при синдроме Андерсена авторы симулировали подавление функции $Kir2.1$ канала кардиомиоцитов желудочка сердца в эксперименте. Оказалось, что подавление функции $Kir2.1$ канала на фоне гипокалиемии приводило к удлинению конечной фазы потенциала действия сердечной мышцы, возникновению задержанных постдеполяризаций вследствие индукции Na^+/Ca^{2+} -обмена и развитию спонтанных аритмий. Авторы пришли к выводу,

что субстрат возникновения желудочковых аритмий при синдроме Андерсена отличается от такового при других формах врожденного синдрома удлиненного интервала QT и более близок к аритмиям, возникающим вследствие Ca^{2+} перегрузки или дигиталисной интоксикации (таким, как двунаправленная и полиморфная желудочковая тахикардия). Таким образом, при синдроме Андерсена сочетаются клинические проявления врожденного синдрома удлиненного интервала QT и семейной (катехоламинергической) полиморфной желудочковой тахикардии (при последней, как правило, не наблюдается удлиненного интервала QT). Спектр нарушений ритма, встречающихся при синдроме Андерсена, представлен в таблице.

Высокая амплитуда зубцов U является специфической находкой при синдроме Андерсена и регистрируется преимущественно в передних грудных отведениях (см. рис. 3). Этот признак был выявлен у 76% пробандов и 47% носителей мутантных генов *KCNJ2* по данным М. Tristani-Firouzi [22]. Следует отметить, что в норме у здоровых людей зубец U можно зарегистрировать при редком сердечном ритме [18], тогда как у пробандов с синдромом Андерсена в исследовании М. Tristani-Firouzi средняя частота сердечных сокращений составляла 84 ± 17 уд/мин (от 52 до 115 уд/мин) [22]. Известно, что при гипокалиемии амплитуда зубца U может быть также высокой, однако работ, сообщающих об уровне калия в сыворотке крови у пациентов с высокоамплитудными зубцами U нам найти не удалось, поэтому нельзя исключить роль гипокалиемии в генезе высокоамплитудных зубцов U при синдроме Андерсена. Авто-

Клинические проявления синдрома Андерсена у пробандов с мутантным геном *KCNJ2*

Мутация	Кластер	Пол	ЧСС	Длительность QT , мс	Нарушения ритма
D71V	4415	Ж	100	513	Не выявлено
$\Delta 95-98$ (Δ -делеция)	3328	Ж	83	475	Бигеминия, полиморфная ЖТ
S136F	6634	Ж	68	500	Бигеминия
G144S	3856	Ж	83	480	Двунаправленная ЖТ
P186L	7246	М	94	ПБПНПГ*	Полиморфная ЖТ
N216H	3442	Ж	65		Двунаправленная ЖТ, нефатальная остановка сердца
R218W	2401	Ж	100	560	Бигеминия, нефатальная остановка сердца, АВ-блокада I степени, мерцание, трепетание желудочков
R218W	2679	М	68	510	Бигеминия, полиморфная ЖТ
R218W	2681	Ж	75	488	Бигеминия, полиморфная ЖТ
R218W	7480	М	94	525	Бигеминия
R218W	6515	М	52	416	Бигеминия, полиморфная ЖТ
R218Q	6562	М	70	469	Не выявлено
G300V	3387	М	88	474	Двунаправленная ЖТ, частые желудочковые экстрасистолы
G300V	3677	Ж	100	480	Бигеминия, полиморфная ЖТ
V302M	2682	М	79	ПБПНПГ*	Бигеминия
E303K	2281	Ж	85		Частые желудочковые экстрасистолы
$\Delta 314-315$	5768	Ж	115		Мерцание, трепетание желудочков, мономорфная ЖТ

* Полная блокада правой ножки пучка Гиса препятствовала точному измерению интервала QT .

ры также оценивали взаимосвязь между степенью выраженности мутаций (тяжестью дисфункции Kir2.1 канала) и тяжестью клинических проявлений (удлинением QT_c , аритмиями, нейромышечными симптомами, дисморфогенезом) синдрома Андерсена. Оказалось, что клинический фенотип заболевания не коррелировал со степенью доминантно-негативной супрессии функции Kir2.1 канала.

G. Andelfinger и соавт. идентифицировали гетерозиготную миссенс-мутацию R67W гена *KCNJ2* у 41 кровного родственника, при этом оказалось, что наследование желудочковых аритмий и периодического паралича мышц отличалось по половому признаку: так, желудочковые нарушения ритма доминировали у женщин (у 13 из 16, или 81%), а нейромышечные симптомы — у мужчин (у 10 из 25, или 40%) [2]. При этом желудочковые аритмии начинали появляться в возрасте после 10 лет, и они были менее частыми во время беременности (в то время как при других типах мутаций гена *KCNJ2* у женщин нарушения ритма были более частыми во время беременности) и после 55 лет (во время менопаузы). Примечательно, что в данной родословной не отмечалось удлинения интервала QT . В этой группе пациентов синкопальные состояния в анамнезе наблюдались у троих; одному пациенту, выжившему после внезапной сердечной смерти, был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор. У 8 пациентов мужского пола эпизоды мышечной слабости или параличи отмечались после физических нагрузок, у 2-х имела место гипокалиемия. Гипертелоризм наблюдался у 4-х индивидуумов, малая величина нижней челюсти — у 10, синдактилия пальцев кисти или стопы — у 9, клинодактилия — у 12. Признаки дисморфогенеза в одинаковой степени часто встречались у лиц мужского и женского пола. Хирургическому лечению по поводу сколиоза был подвергнут 1 пациент мужского пола, а по поводу незаращения неба — 1 пациентка женского пола. Весьма необычным оказалось выявление в исследуемой родословной односторонней дисплазии почки и клапанной патологии сердца — стеноза легочного клапана (диагностированного у одного пациента в возрасте 6 месяцев), двухстворчатого аортального клапана (у 3-х пациентов) и двухстворчатого аортального клапана с коарктацией аорты (у 1 пациента). Подобные отклонения были впервые выявлены у пациентов с синдромом Андерсена. Кроме того, было сообщение о смерти новорожденного с неустановленным пороком сердца. Атриовентрикулярная (AB) блокада I степени наблюдалась у 4-х мужчин и у одной женщины в сочетании с блокадой левой ножки пучка Гиса. Ни у одного индивидуума не отмечалось одновременно всех проявлений, характерных для синдрома Андерсена. Плейотропность фенотипических проявлений при синдроме Андерсена внутри

данной родословной (рис. 4) можно объяснить или специфическим воздействием мутации R67W, или вариацией экспрессии аллелей, или модифицирующим воздействием внешних факторов.

Описаний применяемого при синдроме Андерсена лечения существует немного [6, 16, 19]. В качестве примера приведем сообщение J. Junker и соавт. [8]: у пациентки 6 лет без отягощенного по наследственным и сердечно-сосудистым заболеваниям семейного анамнеза впервые начали возникать рецидивирующие эпизоды атоничных парезов. В возрасте 10 лет у нее был заподозрен постстрептококковый миокардит из-за высокого уровня креатинкиназы сыворотки крови (до 447 U/L) и асимптоматичных полиморфных желудочковых экстрасистол (ЖЭ), регистрируемых на ЭКГ. Из-за спонтанно купирующихся приступов мышечной слабости врачи не исключали вероятность их психогенного происхождения. В возрасте 15 лет у пациентки возник эпизод фибрилляции желудочков (ФЖ), была успешно проведена сердечно-легочная реанимация. При программируемой электрической стимуляции индуцировались устойчивые желудочковые тахикардии, QT_c составлял 0,45 с. Пациентке был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор (ИКД). Через год начали возникать ежедневные приступы ФЖ, требующие разрядов ИКД, и наблюдались эпизоды выраженной мышечной слабости (вплоть до паралича мышц). Из особенностей при физикальном обследовании привлекали внимание: широкое основание носа, клинодактилия, сколиоз и низкий рост. Атоничные мышечные параличи охватывали разные группы мышц верхних и нижних конечностей, возникали внезапно, длились несколько часов или дней и купировались самостоятельно. Уровни калия сыворотки крови и креатинкиназы были нормальными. Приступы слабости индуцировались гиперкалиемией или холодом, а физическая нагрузка сопровождалась уменьшением потенциала действия мышц. При биопсии мышц были выявлены тубулярные агрегаты и несколько вакуолей. Клинический диагноз sporadического варианта синдрома Андерсена был подтвержден после молекулярно-генетического исследования, выявившего гетерозиготную миссенс-мутацию R218W гена *KCNJ2* у девочки, но не у ее родителей. Соталол и антиаритмические препараты (ААП) I класса, включая флекаинид и пропафенон, оказались неэффективными. К терапии каптоприлом, надололом и дигитоксином был добавлен амиодарон в нагрузочной дозе 200 мг в день. Желудочковые нарушения ритма быстро исчезли, а приступы мышечной слабости продолжали рецидивировать. Через 2 месяца к вышеуказанной терапии был добавлен ацетазоламид (диамокс) в дозе 750 мг в день. В течение последующих 2-х лет у пациентки

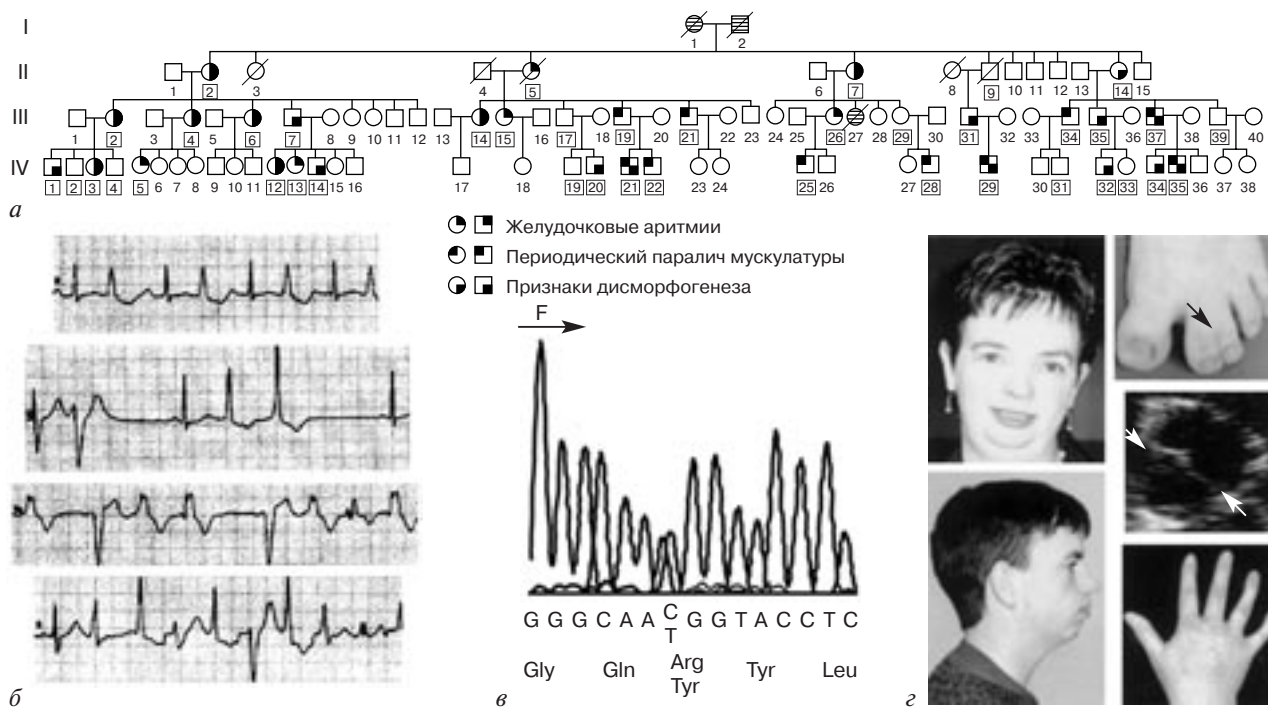


Рис. 4. Генотип и фенотипические проявления синдрома Андерсена.

a – генеалогическое дерево (квадратами обозначены лица мужского пола, кружочками – женского пола; зачеркнутые квадраты и кружочки – неизвестный статус; возникновение желудочковых аритмий, периодического паралича мышц и признаков дисморфогенеза обозначено маленькими темными квадратами; цифра в квадрате обозначает наличие мутации R67W); *б* – регистрируемые желудочковые нарушения ритма у 4-х пациенток женского пола; *в* – трансформация C→T (C199T), меняющая последовательность – аргинин на триптофан (R67W), обозначена направлением F; *г* – признаки дисморфогенеза (по часовой стрелке, снизу вверх и направо) – маленькая нижняя челюсть, гипертелоризм, синдактилия пальцев стопы (черная стрелка), двухстворчатый аортальный клапан (белая стрелка указывает на линию кооптации створок) и клинодактилия, наблюдаемая у 5 представителей разных семей.

отмечалось всего 8 коротких приступов умеренной мышечной слабости, а еще через 6 месяцев нейромышечная симптоматика полностью исчезла. Лечение проходило без возникновения каких-либо побочных эффектов. J. Junker и соавт. пришли к выводу, что выявление мутации *R218W* гена *KCNJ2* у девочки, отсутствующей у ее родителей, еще раз подтверждает тот факт, что мутации гена *KCNJ2* лежат в основе возникновения заболевания и что, возможно, *R218W* мутации являются наиболее частыми из всех при синдроме Андерсена. После безуспешного приема ААП I класса и бета-блокаторов терапия амиодароном и ацетазоламидом оказалась эффективной и привела к стойкому и длительному улучшению состояния больной. Тем не менее, другие исследователи [6, 16, 19] сообщают либо о безуспешности терапии амиодароном и ацетазоламидом у пациентов с синдромом Андерсена, либо о необходимости ее прекращения из-за развития побочных эффектов. С другой стороны, возможно, существует фармакогенетическое взаимодействие между мутацией типа *R218W* и терапевтическим ответом на амиодарон и ацетазоламид, что требует подтверждения на примере других пациентов. Поскольку амиодарон ингибирует I_{K1} ток [5], то логично предположить, что он ингибирует гипертонизируемость сердечной мышцы путем замедления функции натриевых и кальциевых каналов, а также бета-адренорецепто-

ров, корректируя тем самым изменения, вызванные потерей функции $Kir2.1$ канала. Тем не менее, из-за вероятности развития выраженных побочных эффектов прием амиодарона может быть рекомендован пациентам с симптоматическими нарушениями ритма. Ацетазоламид, препарат, меняющий кислотность крови, может предотвращать приступы периодических параличей мускулатуры любого генеза за счет избирательного открытия мышечных $K_{Ca^{2+}}$ каналов [21], что, возможно, компенсирует дисфункцию I_{K1} тока и предотвращает падение мембранного потенциала мышц при синдроме Андерсена. Пациенты с гипокалиемическими формами мышечных парезов могут принимать калия хлорид, растворенный в несладком растворе (обычно симптомы исчезают в течение часа); они должны избегать пищи, богатой углеводами, и чрезмерных физических нагрузок. Пациенты с гиперкалиемическими формами мышечных параличей могут предотвратить эти приступы путем частых приемов пищи, богатой углеводами и с низким содержанием калия.

Таким образом, мы представили наиболее полноценный на сегодняшний день обзор о клинике, диагностике и лечении синдрома Андерсена, одной из уникальных патологий среди наследственных каналопатий благодаря необычной комбинации фенотипических проявлений со стороны кардиальной и скелетно-мышечной систем в сочетании с разно-

образными признаками дисморфогенеза, механизм возникновения которых до сих пор остается неясным. Аналогично открытиям новых вариантов таких генетически детерминированных заболеваний, как синдром удлиненного или укороченного интервала QT, дальнейшие исследования в области молекулярной генетики помогут выявить новые формы синдрома Андерсена, глубже изучить механизмы действия мутаций (мутации могут нарушать функции ионных каналов и трансмембранных белков на разных уровнях их взаимодействия) и объяснить необычные фенотипические проявления этого заболевания, а фармакогенетические исследования смогут разработать новые методы лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Andersen E. D., Krasilnikoff P. A., Overad H. Intermittent muscular weakness, extrasystoles and multiple developmental abnormalities: A new syndrome? // *Acta Paediatr. Scand.* — 1971. — Vol. 60. — P. 559–564.
2. Andelfinger G., Tapper A. R., Welch R. C. et al. KCNJ2 mutation results in Andersen syndrome with sex-specific cardiac and skeletal muscle phenotypes // *Amer. J. Hum. Genet.* — 2002. — Vol. 71. — P. 663–668.
3. Baker N., Iannaccone S. T., Burns D., Scott W. Andersen's syndrome: Episodic weakness and familial ventricular dysrhythmia // *J. Child. Neurol.* — 1996. — Vol. 11. — P. 152 (Abstr.).
4. Bendahhou S., Donaldson M. R., Plaster N. M. et al. Defective potassium channel Kir2.1 trafficking underlies Andersen-Tawil syndrome // *J. Biol. Chemistry.* — 2003. — Vol. 278, № 51. — P. 51779–51785.
5. Bosch R. F., Li G. R., Gaspo R., Nattel S. Electrophysiological effects of chronic amiodarone therapy and hypothyroidism, alone and in combination, on guinea pig ventricular myocytes // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1999. — Vol. 289. — P. 156–165.
6. Canun S., Perez N., Beirana L. G. Andersen syndrome autosomal dominant in three generations // *Amer. J. Med. Genet.* — 1999. — Vol. 85. — P. 147–156.
7. Jen J., Placek L. J. Channelopathies // *Metabolic and molecular bases of inherited disease* / C. R. Scriver, A. L. Beaudet, W. S. Sly, D. Valle (eds). — N.Y.: McGraw-Hill, 2001. — P. 5223–5238.
8. Junker J., Haverkamp W., Schulze-Bahr E. et al. Amiodarone and acetazolamide for the treatment of genetically confirmed severe Andersen syndrome // *Neurology.* — 2002. — Vol. 59, № 3. — P. 466.
9. Lange P. S., Er F., Gassanov N., Hoppe U. C. Andersen mutations of KCNJ2 suppress the native inward rectifier current IK1 in a dominant-negative fashion // *Cardiovasc. Res.* — 2003. — Vol. 59, № 2. — P. 321–327.
10. Kimbrough J. et al. Clinical implications for affected parents and siblings of probands with long-QT syndrome // *Circulation.* — 2001. — Vol. 104. — P. 557–562.
11. Klein R., Genelin R., Marks J. F. Periodic paralysis with cardiac arrhythmia // *J. Pediatr.* — 1965. — Vol. 62. — P. 371–385.
12. Keating M. T., Sanguinetti M. C. Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrhythmias // *Cell.* — 2001. — Vol. 104. — P. 569–580.
13. Levitt L. P., Rose L. I., Dawson D. M. Hypokalemic periodic paralysis with arrhythmia // *N. Engl. J. Med.* — 1972. — Vol. 286. — P. 253–254.
14. Plaster N. M. et al. Mutations in Kir2.1 cause the developmental and episodic electrical phenotypes of Andersen's syndrome // *Cell.* — 2001. — Vol. 105. — P. 511–519.
15. Pouget J., Philip N., Faugere G., Pellissier J. F. Andersen syndrome: A particular form of paralysis with cardiac dysrhythmia // *Rev. Neurol. (Paris).* — 2004. — Vol. 160, № 5 (Pt. 2). — S. 38–42 (French).
16. Sansone V. et al. Andersen's syndrome: A distinct periodic paralysis // *Ann. Neurol.* — 1997. — Vol. 42. — P. 305–312.
17. Schulze-Bahr E. Short QT syndrome or Andersen syndrome: Yin and yang of Kir2.1 channel dysfunction // *Circ. Res.* — 2005. — Vol. 96. — P. 703–704.
18. Surawicz B. U wave: Facts, hypotheses, misconceptions, and misnomers // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* — 1998. — Vol. 9. — P. 1117–1128.
19. Tawil R. et al. Andersen's syndrome: Potassium-sensitive periodic paralysis, ventricular ectopy, and dysmorphic features // *Ann. Neurol.* — 1994. — Vol. 35. — P. 326–330.
20. Tawil R. et al. Randomized trials of dichlorphenamide in the periodic paralyses. Working Group on Periodic Paralysis // *Ibid.* — 2000. — Vol. 47. — P. 46–53.
21. Tricarico D., Barbieri M., Conte Camerino D. Acetazolamide opens the muscular K_{Ca2+} channel: A novel mechanism of action that may explain the therapeutic effect of the drug in hypokalemic periodic paralysis // *Ibid.* — 2000. — Vol. 48. — P. 304–312.
22. Tristani-Firouzi M., Jensen J. L., Donaldson M. R. et al. Functional and clinical characterization of KCNJ2 mutations associated with LQT7 (Andersen syndrome) // *J. Clin. Invest.* — 2002. — Vol. 110, № 3. — P. 381–388.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 616.124.3:616.127]-07-08

ДИАГНОСТИКА, ТЕЧЕНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНОЙ АРИТМОГЕННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ/ДИСПЛАЗИИ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Л. А. Бокерия, В. А. Базаев, А. Х. Меликулов, У. Т. Кабаев, О. Л. Бокерия, Р. В. Висков,
А. Г. Филатов, А. Н. Грицай, В. В. Чумаков

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

Аритмогенная дисплазия правого желудочка, или аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия/дисплазия — патология неясной этиологии, часто наследственная, характеризующаяся жи-

ровой или фиброзно-жировой инфильтрацией миокарда преимущественно ПЖ, сопровождающаяся желудочковыми нарушениями ритма различной степени тяжести, включая фибрилляцию желудочков [13, 15].