

СЕМЕЙНАЯ ПОЛИМОРФНАЯ ЖЕЛУДОЧКОВАЯ ТАХИКАРДИЯ: «ИДЕАЛЬНЫЙ ЭЛЕКТРИЧЕСКИЙ УБИЙЦА»

Е. Л. Бокерия

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

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

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

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

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

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

В 1999 г. H. Swan и соавт. описали аритмический синдром с аутосомно-доминантным типом наследования, который характеризуется полиморфной желудочковой тахикардией, индуцируемой физической нагрузкой, при отсутствии документированного заболевания сердца [19]. Это исследование положило начало генетической расшифровке аритмии. Было показано, что у пациентов имеются изменения в хромосоме 1, локусах *lq42-q43*. Необходимо отметить, что 2-й тип аритмогенной дисплазии правого желудочка также обусловлен мутациями в этих локусах, что позволило предположить аллельный характер заболеваний (эта гипотеза была доказана Tiso и соавт. в 2001 г.).

Ключевая роль в сопряжении возбуждения и сокращения мышцы сердца принадлежит кардиальному риаинодиновому рецептору (RyR2) (ген которого лоцируется в хромосоме *lq42-43*). Изменение потенциала действия вызывает движение ионов Ca^{2+} через сарколемму L-типа кальциевых ка-

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

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

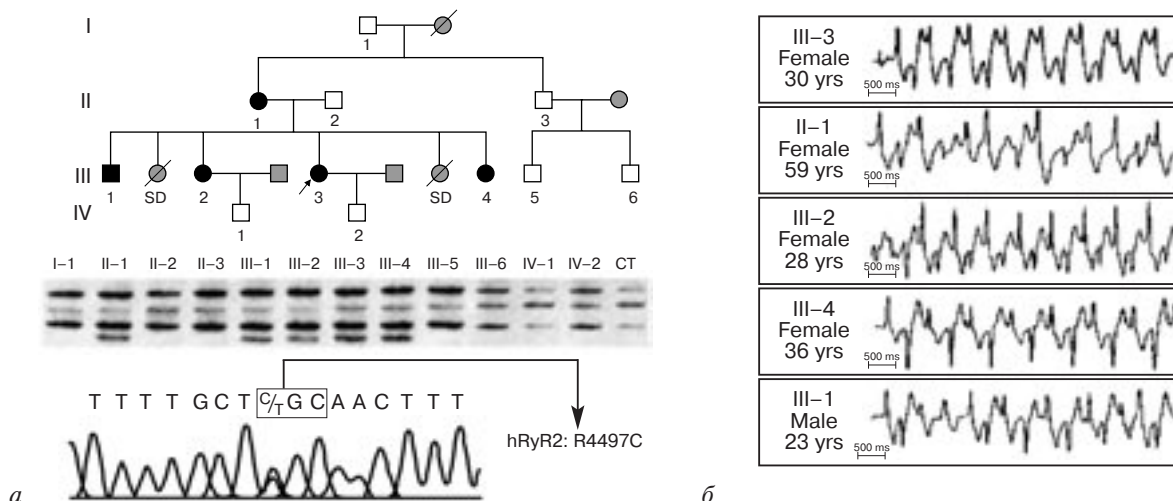


Рис. 1. Результаты молекулярно-генетического исследования одной из 4-х семей (а) и электрокардиограммы (б).

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

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

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

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

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

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

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

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

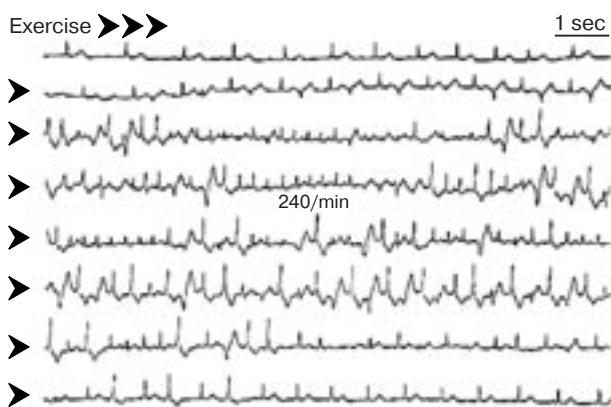


Рис. 2. ЭКГ пациента мужского пола, 7 лет, во время стресс-теста с физической нагрузкой.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

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

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