ПРОБЛЕМЫ ПРОФИЛАКТИКИ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ В ВООРУЖЕННЫХ СИЛАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

В. В. Тыренко¹, Ю. В. Овчинников², С. Г. Бологов¹, С. Б. Игнатьев¹, В. А. Качнов¹, А. В. Кольцов¹

¹ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург, Россия

² Филиал ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, г. Москва, Россия

PROBLEMS OF PREVENTION OF SUDDEN CARDIAC DEATH IN ARMED FORCES OF THE RUSSIAN FEDERATION

V. V. Tyrenko¹, Yu. V. Ovchinnikov², S. G. Bologov¹, S. B. Ignatev¹, V. A. Kachnov¹, A. V. Koltsov¹

¹ S. M. Kirov Military Medical Academy the Russian Defense Ministry, Saint Petersburg, Russia

² The branch of the S. M. Kirov Military Medical Academy the Russian Defense Ministry, Moscow, Russia

Резюме. В настоящее время в связи с развитием методов генетического исследования повышается внимание к проблеме внезапной смерти и возможностям ее профилактики. Большинство остановок сердечной деятельности происходят без предшествующих симптомов и почти всегда заканчиваются летальным исходом, несмотря на проведение реанимационных мероприятий. В молодом возрасте причина внезапной сердечной смерти (ВСС) часто остается неясной даже после проведения аутопсии, поскольку некоторые заболевания, например наследственные каналопатии или лекарственные аритмии, не связаны с какими-либо структурными изменениями сердечно-сосудистой системы (ССС) и приводят к летальному исходу в этой возрастной группе. В последние годы технологический прогресс в сфере генетики облегчил изучение большого количества генов, что позволило сопоставить нескольких ключевых генов с причинами развития ВСС, и это может позволить проводить стратификацию риска у молодых лиц на основе полученных генетических данных (2 рис., библи.: 38 ист.).

Ключевые слова: болезни ионных каналов, внезапная сердечная смерть, генетическое типирование, катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия, синдром Бругада, синдром удлиненного интервала QT, синдром укороченного интервала QT.

Проблеме ВСС руководство Министерства обороны Российской Федерации (РФ) и Главное военно-медицинское управление последние 2 года уделяет пристальное внимание. К сожалению, статистического учета случаев ВСС в Вооруженных силах (ВС) РФ до недавнего времени не было, так же как и официальные статистические отчеты Министерства здравоохранения РФ не содержат информации относительно частоты встречаемости ВСС в структуре смертности населения России. Тщательный сбор информации за последние 3 года дал следующую информацию:

– за период с июля 2014 по июнь 2017 г. по причине ВСС скончались 133 военнослужащих. Это несопоставимо больше, чем от инфекционной патологии и пневмоний;

– с июля по декабрь 2014 г. — 6 военнослужащих, из них 2 — на территории воинской части,

Summary. Currently, in connection with the development of methods for genetic studies, increased attention to the problem of sudden death and its prevention. The majority of stops cardiac activity occur without prior symptoms and is almost always fatal despite resuscitation. At a young age cause of sudden cardiac death often remains unclear even after autopsy, because some diseases, such as channelopathies, or drug-arrhythmia, not associated with any structural changes of the cardiovascular system and result in death in this age group. In recent years, technological progress in the field of genetics has facilitated the study of a large number of genes, which allowed to map several key genes with the reasons for the development of sudden cardiac death, which may allow the stratification of risk in young individuals based on the genetic data (2 figs, bibliography: 38 refs).

Key words: Brugada syndrome, catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, diseases of ion channels, genetic typing, long QT syndrome, short QT syndrome, sudden cardiac death.

остальные 4 — во внеслужебное время, вне лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) (дома и т. д.);

– с января по декабрь 2015 г. — 32 военнослужащих, у 25 из них смерть констатирована вне лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) и воинской части, во внеслужебное время (дома и т. д.); у 5 — на территории воинской части; у 2 — в ЛПУ;

– с января по декабрь 2016 г. — 58 военнослужащих, у 37 из них смерть констатирована вне ЛПУ и воинской части, во внеслужебное время (дома и т. д.), у 3 — в отпуске; у 4 — на территории воинской части; у 9 — в ЛПУ; у 8 место летального исхода не указано в отчете;

– с января по июнь 2017 г. — 37 военнослужащих, у 17 из них смерть констатирована вне ЛПУ и воинской части, во внеслужебное время (дома и т. д.); у 10 — на территории воинской части; у 3 — в ЛПУ; у 7 место летального исхода не указано в отчете.

Министром обороны РФ перед медицинской службой ВС поставлена задача разработать комплекс эффективных мер, позволяющих снизить эту драматичную статистику.

В предоставленных для анализа данных не содержится достаточно информации для проведения всестороннего и углубленного изучения причин развития летальных исходов и выработки полноценных рекомендаций по их профилактике. Изучение проблемы ВСС в ВС РФ в полном объеме невозможно также в связи с тем, что лишь в 9 случаях из 133 имеются данные патологоанатомического заключения. Кроме того, преимущественное большинство ВСС отмечается во внеслужебное время (дома, в отпуске и т. д.). Все это в настоящее время не позволяет разработать эффективную систему мер профилактики ВСС в ВС РФ.

В настоящее время под термином «внезапная смерть» понимают непредвиденное смертельное событие, не связанное с травмой и возникающее в течение 1 ч с момента появления симптомов у практически здорового человека. Если смерть наступила в отсутствие очевидцев, к практически здоровым можно отнести лиц с хорошим самочувствием и отсутствием жалоб в течение предшествующих 24 ч [1].

Термин «внезапная сердечная смерть» применяется в следующих случаях:

- если врожденное или приобретенное потенциально фатальное заболевание сердца было диагностировано при жизни, или

- если на аутопсии выявлена патология ССС, способная потенциально быть причиной смерти, или

- если очевидные экстракардиальные причины смерти по данным аутопсии не выявлены и нарушение ритма служит наиболее вероятной причиной [2].

В молодом возрасте причина ВСС может оставаться неясной даже после проведения аутопсии, поскольку некоторые заболевания, например наследственные каналопатии или лекарственные аритмии, не связаны с какими-либо структурными изменениями и при этом часто являются причиной ВСС в данной возрастной группе [3, 4]. Большинство остановок сердечной деятельности происходят без предшествующих симптомов и почти всегда заканчиваются летальным исходом, несмотря на проведение реанимационных мероприятий [5]. У большинства погибших не отмечено предшествующих клинических признаков заболеваний ССС [6]. В связи с этим снижение частоты ВСС лежит не в плоскости реализации профилактических мероприятий и коррекции факторов риска, а состоит в поиске предикторов ее развития, стратификации риска у молодых лиц и возможных путей влияния на предотвращение развития ВСС [7].

Одним из современных направлений работы ученых по профилактике ВСС является разработка предсказательной модели риска развития ВСС у пациентов без клинического диагноза сердечно-сосудистых заболеваний (рис. 1). Как видно из

Рис. 1. Методы риск-стратификации ВСС

рисунка, использование большинства из представленных методов крайне затратно и не подходит для массового скрининга. В случае военнослужащих это должны быть высокопредиктивные критерии в основе которых лежит применение недорогих скрининговых методов исследований.

Решение этого вопроса в развитых странах имеет национальные особенности [8, 9]. В США группа экспертов AmericanHeartAssociation (AHA) предложила программу «12 шагов». Она предусматривает проведение следующих пошаговых исследований:

- Сбор анамнеза: боли в грудной клетке/дискомфорт на нагрузке; внезапные обмороки/предобмороки; головокружения на фоне нагрузки; шумы сердца; высокое артериальное давление (АД) (более 140/90 мм рт. ст., выявленное неоднократно).

- Сбор семейного анамнеза: внезапная смерть родственников моложе 50 лет; близкие родственники моложе 50 лет, страдающие сердечно-сосудистыми заболеваниями; наличие у родственников синдрома удлинённого интервала QT, синдрома Марфана, аритмогенной дисплазии правого желудочка и других заболеваний с риском опасных аритмий или поражения артерий сердца.

- Проведение физикального обследования: шумы сердца; пульс на бедренных артериях; проявление синдрома Марфана; измерение АД (в положении сидя).

Обращает на себя внимание отсутствие электрокардиографического обследования в данном скрининге.

Европейский опыт, который лег в основу рекомендаций Международного олимпийского комитета, включает как подробный сбор анамнеза, при котором особое внимание уделяется выявлению жалоб потенциально аритмогенного генеза (сердцебиение, боли в сердце и др.), синкопе, сердечно-сосудистых заболеваний и случаев ВС в семье, особенно в молодом (моложе 50 лет) возрасте, так и данные физикального и электрокардиографического обследования с выделением патологических шумов сердца, изменений АД, электрокардиографических критериев гипертрофии камер сердца, признаков ишемии миокарда, укорочения или удлинения интервалов QT и PR, желудочковых и наджелудочковых тахикардий. В Италии использование подобного скрининга, включая ЭКГ, в оценке риска ВСС за 25-летний период показало, что частота ВСС у молодых спортсменов 12–35 лет, вовлечённых в соревновательный спорт, снизилась на 89%.

Эхокардиография — доступный и малозатратный метод диагностики может играть определённую роль в оценке риска ВСС в общей популяции, однако более практичным методом оценки риска

ВСС в общей популяции все же является использование ЭКГ-параметров в крупномасштабном скрининге. Популяционное многолетнее исследование на финской когорте мужчин среднего возраста (более 10 тыс. чел.) помогло обеспечить некоторые наиболее полезные данные стратификации риска ВСС на основе ЭКГ (57–60 лет). В этой когорте анализировались ширина комплекса QRS ≥ 110 мс, нарушение внутрижелудочковой проводимости (но не блокады ножек пучка Гиса) и ранняя реполяризация (по меньшей мере 0,2 мВ). Все эти показатели были независимыми прогностическими признаками аритмической смерти. Тем не менее низкая распространенность каждого из этих маркеров может ограничить их применение в крупномасштабном скрининге.

Клиническая значимость синдрома ранней реполяризации (СРР) на ЭКГ вызвала повышенный интерес после двух результативных исследований, демонстрирующих связь между СРР и идиопатической ФЖ и внезапной смертью. Исследователи сравнили встречаемость СРР у выживших после остановки сердца с сохранённой фракцией выброса, в семьях с внезапной аритмической смертью и других семьях с ранней реполяризацией на ЭКГ. СРР в нижних отведениях, особенно в случаях без других сложных аномалий QRS, по-видимому, может предсказать появление желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков, но не сердечные события иного генеза. Считается, что ранняя реполяризация — специфический признак повышенной уязвимости миокарда в отношении желудочковых аритмий. Программированная стимуляция желудочков не выявила повышенную стратификацию риска у пациентов с СРР, даже среди тех, кто входит в когорту максимально высокого риска, переживших остановку сердечной деятельности. Несмотря на растущее количество доказательств в этой области, споры о клинической значимости, последствиях и оптимальном лечении больных с СРР не затихают до сих пор. Несколько ЭКГ-параметров, включающих длительность QRS, фрагментированные ЭКГ-комплексы и сигнал-усреднённую ЭКГ (SAECG), были тщательно изучены в контексте прогнозирования желудочковых аритмий у больных с ишемической кардиомиопатией. Хотя ряд исследований показал некоторое значение этих тестов в прогнозировании ВСС, их общая положительная прогностическая точность оказалась недостаточной для того, чтобы они могли быть использованы исключительно в качестве инструмента риск-стратификации.

Фрагментированные комплексы QRS (fQRS) на обычной ЭКГ в 12 отведениях были описаны как маркер аномальной желудочковой деполаризации

и продемонстрированы в качестве предиктора ВСС. fQRS является простым, недорогим и легко доступным ЭКГ-признаком, который может иметь значение при определении риска ВСС и направлении на профилактическую имплантацию кардиовертер-дефибриллятора (ИКД) после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ). В недавнем метаанализе 12 исследований с участием 5009 пациентов наличие fQRS-комплексов было связано со смертностью от всех причин и ВСС. Следовательно, fQRS-комплексы, по всей видимости, являются полезным маркером повышенного риска ВСС. Тем не менее требуются большие проспективные многоцентровые исследования, прежде чем этот неспецифический маркер может быть принят к использованию в клинической практике.

Предиктивное значение SAECG в прогнозировании смертности после ИМ было изучено в ходе многочисленных исследований на протяжении последних нескольких десятилетий. Чувствительность SAECG в предсказании аритмогенных событий была очень изменчива в этих исследованиях (в пределах 15–75%). Основное предназначение SAECG, как представляется в настоящее время, заключается в выявлении пациентов с низким уровнем риска ВСС ввиду его высокой отрицательной прогностической ценности (более 90%), в то время как его положительная прогностическая точность в выявлении ВСС значительно ниже.

Бауэр и соавт. обнаружили, что наличие поздних желудочковых потенциалов (VLPs) достоверно не было связано с риском ВСС или серьезным аритмическим событием. Аналогичные результаты получены в исследовании Ikeda и соавт. Прогностическая ценность SAECG может быть повышена, если этот метод использовать в сочетании с другими тестами для стратификации риска, такими как сниженная ФВ и наличие неустойчивой ЖТ.

Микровольтная альтернация зубца Т (MTWA) также была предложена в качестве мощного прогностического показателя ВСС у пациентов, перенесших ИМ как со снижением, так и без снижения ФВ. Как представляется, MTWA является лучшим предиктором риска ВСС по сравнению с SAECG и может иметь еще большую прогностическую значимость в сочетании с ФВ и инвазивным электрофизиологическим (EP) исследованием. Значение MTWA в стратификации риска может заключаться на самом деле в определении того, какие пациенты в наименьшей степени выиграют от ИКД, как это было предложено в исследовании «ABCD» (Alternans Before Cardioverter Defibrillator). Это проспективное многоцентровое исследование было первым, предложившим использование MTWA для принятия ре-

шения о профилактической ИКД. Исследователи продемонстрировали, что использование MTWA в оценке степени риска было сопоставимо с EP исследованием и что оба метода дополняют друг друга при использовании в комбинации.

В связи с тем что у лиц моложе 35 лет причинами развития ВСС чаще являются различные виды фатальных аритмий без структурной патологии CCC, которые обусловлены наследуемыми генетическими заболеваниями, активно развивается другое направление поиска предикторов развития ВСС, а именно проведение генетического анализа и поиск генов, ответственных за развитие того или иного заболевания, вызывающего ВСС. К таким заболеваниям относятся кардиомиопатии, наследственные первичные аритмии (болезни ионных каналов, каналопатии), СРП желудочков и синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта. В последние годы технологический прогресс в сфере генетики облегчил изучение большого количества генов, что позволило сопоставить нескольких ключевых генов с причинами развития ВСС.

К болезням ионных каналов относятся синдром удлиненного интервала QT (LQTS), синдром укороченного интервала QT (SQTS), синдром Бругада и катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия (КПЖТ).

Согласно современным рекомендациям, синдром LQTS диагностируется при наличии одного из следующих критериев:

1. Корригированный QT (QTc) $\geq$ 480 мс при повторной регистрации ЭКГ в 12 отведениях.
2. Количество баллов по шкале LQTS $>$ 3.
3. Подтвержденная патологическая мутация LQTS независимо от длительности интервала QT.
4. По данным ЭКГ диагноз LQTS следует рассматривать при наличии QTc $\geq$ 460 мс при повторной регистрации ЭКГ в 12 отведениях у пациентов с синкопальными состояниями неясного генеза или документированной желудочковой тахикардией или ФЖ в отсутствие заболеваний сердца.

LQTS характеризуется удлинением интервала QT и появлением желудочковых аритмий, которые запускаются главным образом за счет адренергической активации [10]. Заболевание обычно дебютирует в молодом возрасте, ежегодная частота ВСС при отсутствии лечения составляет от 0,33 до 0,9%, а при наличии обмороков ~5%. Непосредственной причиной смерти, как правило, является полиморфная желудочковая тахикардия типа torsades de pointes, которая быстро трансформируется в ФЖ [11].

В настоящее время показано, что LQTS может быть как врожденным, так и приобретенным. При-

чинами появления приобретенного LQTS могут быть употребление ряда лекарственных препаратов и нарушение электролитного баланса (гипокалиемии, гипокальциемии и гипомагниемии). К таким наиболее часто используемым лекарственным препаратам относятся: азитромицин, ципрофлоксацин, кларитромицин, дроперидол, эритромицин, ципралекс, фамотидин, флуконазол, левофлоксацин, лоперамид, моксифлоксацин, омепразол и множество других. Как видно из представленного перечня, большинство лекарственных средств могут использоваться пациентами самостоятельно, и не всегда удается установить связь их использования с развитием ВСС. Также к удлинению интервала QT может приводить прием наркотических веществ, например таких, как кокаин. Учитывая эти данные, следует соблюдать настороженность при использовании лекарственных средств у пациентов с LQTS и пациентов с пограничным значением интервала QT на ЭКГ.

Врожденный LQTS связан с мутациями в ионных каналах и/или ассоциированных с ними белках [12, 13]. Генетическая гетерогенность LQTS привела к его классификации на подтипы, основанные на генетических локусах [14, 15]. В настоящее время в рамках LQTS выделяют мутации в 19 генах, большинство из которых кодируют субъединицы калиевых, натриевых или кальциевых потенциалзависимых ионных каналов. 16 мутаций наследуется по аутосомно-доминантному типу (AKAP9, ANK2, CACNA1C, CALM1, CALM2, CALM3, CAV3, KNCE2, KCNH2, KCNJ2, KCNJ5, RYR2, SCN1B, SCN4B, SCN5A и SNTA1), 1 — по аутосомно-рецессивному типу (TRDN) и 2 — по аутосомно-доминантному и аутосомно-рецессивному типам (KCNQ1 и KCNE1) [16–19].

SQTS является достаточно редкой каналопатией, распространенность которой составляет менее 1 на 10 тыс. [20–22].

Согласно современным рекомендациям, SQTS диагностируется при наличии уменьшения продолжительности QTс ≤ 340 мс. Диагноз SQTS следует рассматривать при продолжительности интервала QTс ≤ 360 мс и наличии одного или более из следующих критериев:

- подтвержденная патологическая генетическая мутация;
- случаи выявления SQTS в семье;
- семейный анамнез внезапной смерти в возрасте < 40 лет;
- наличие в анамнезе синкопальных состояний неясного генеза или документированной желудочковой тахикардии/ФЖ при отсутствии структурных заболеваний сердца [2].

С точки зрения патологической физиологии SQTS характеризуется уменьшением продолжительности реполяризации миокарда, что создает субстрат для развития угрожающих жизни аритмий, как наджелудочковых, так и желудочковых. SQTS по механизму возникновения может быть как врожденным, так и приобретенным, на фоне гиперкальциемии, гиперкалиемии, ацидоза и приема ряда лекарственных препаратов [23].

Для SQTS характерен аутосомно-доминантный тип наследования. В настоящее время генетические мутации, вызывающие SQTS, были верифицированы в шести генах (KCNQ1, KCNH2, KCNJ2, CACNA1C, CACNB2 и CACNA2D1) [24, 25]. Несмотря на то что заболевание является генетически обусловленным, чувствительность и специфичность проведения генетического скрининга достаточно низка и колеблется от 15 до 40%. Заболевание отличается высокой летальностью в любом возрасте, а вероятность первой остановки сердца в возрасте до 40 лет составляет $> 40\%$.

В настоящее время синдром Бругада диагностируется у пациентов с элевацией сегмента ST ≥ 2 мм с морфологией I типа в одном или нескольких правых грудных отведениях (V_1 и/или V_2 , при наложении их во 2-м, 3-м или 4-м межреберьях), которая регистрируется спонтанно или после медикаментозных провокационных тестов с внутривенным назначением блокаторов натриевых каналов (аймалин, флекаинид или новокаинамид). Непосредственными причинами летального исхода при этом синдроме являются ФЖ или полиморфная желудочковая тахикардия.

Для синдрома Бругада (рис. 2) характерен аутосомно-доминантный тип наследования, а его пенетрантность зависит от возраста и пола: клинические проявления заболевания чаще наблюдаются во взрослом возрасте и у мужчин (в восемь раз чаще, чем у женщин). Средний возраст на момент развития ФЖ составляет около 40 лет, однако она может возникать в любом возрасте, обычно во время отдыха или во сне. Лихорадка, злоупотребление алкоголем и переедание — триггерные факторы, приводящие к появлению I типа ЭКГ и предрасполагающие к развитию ФЖ [26, 27].

Первым генетическим маркером, ассоциированным с синдромом Бругада, был ген SCN5A, кодирующий α -субъединицу Na-каналов сердечной мышцы [28]. В дальнейшем было открыто более 450 патогенетических вариаций в 24 генах, кодирующих натриевые, калиевые и кальциевые каналы и их структурные белки (ABCC9, CACNA1C, CACNA2D1, CACNB2, FGF12, GPD1L, HCN4, HEY2, KCND2, KCND3, KCNE3, KCNE5, KCNH2, KCNJ8, PKP2, RANGRF, SCN10A,

Рис. 2. Синдром Бругада

SCN1B, SCN2B, SCN3B, SCN5A, SEMA3A, SLMAP и TRPM4) [29]. В то же время у 65–70% больных с синдромом Бругада не удастся выявить убедительных генетических маркеров заболевания [30]. Таким образом, синдром Бругада представляет собой наиболее генетически разнородное заболевание, что обуславливает целый ряд трудностей в генетической верификации данного заболевания [31, 32].

КПЖТ — это наследственное заболевание ионных каналов, клинически характеризующееся полиморфной или двунаправленной желудочковой тахикардией, вызванной физической нагрузкой, которая может перейти в ФЖ. В отличие от синдрома удлиненного QT и синдрома Бругада, это состояние не сочетается с аномалиями на 12-канальной ЭКГ. Провоцирующими факторами развития КПЖТ являются физические нагрузки и эмоциональные переживания. Постановка диагноза КПЖТ представляет определенные трудности из-за отсутствия каких-либо изменений на ЭКГ и при ЭхоКГ, в связи с чем при подозрении на КПЖТ рекомендуется выполнять стресс-тест, способный выявить предсердные и желудочковые аритмии (двунаправленную или полиморфную желудочковую тахикардию).

В 2001 г. был определен первый ген, кодирующий сердечный рианодинный рецептор (RYR2)

у 4 из 12 пробандов с типичной КПЖТ при отсутствии структурных аномалий сердца. С этого времени было выявлено около 150 различных мутаций в гене RYR2, которые могут приводить к развитию КПЖТ [33, 34]. Было описано, что генетически дефективные рианодинные рецепторы сердца способствуют аномальному высвобождению кальция из саркоплазматического ретикулума [35]. Соответственно потенциальная аритмия вызывается триггерной активностью миокарда, что обусловлено процессами поздней постдеполяризации, которые провоцируются увеличением содержания межклеточного кальция и активизируются адренергической стимуляцией, например физической нагрузкой [36].

Таким образом, в настоящее время обнаружена связь между достаточно большим количеством генетических дефектов и развитием БСС у молодых лиц, причем ряд генов может играть важную роль в появлении нескольких каналопатий [37, 38]. Так, мутация в генах KCNH2 и CACNA1C может приводить к развитию SQTs, синдрома удлиненного интервала QT и синдрома Бругада, мутации в генах CACNA2D1 и CACNB2 — SQTs и синдрома Бругада, SCN5A и SCN1B — синдрома удлиненного интервала QT и синдрома Бругада, KCNJ2 — SQTs, синдрома удлиненного интервала QT и КПЖТ, KCNQ1 —

SQTS и синдрома удлиненного интервала QT, ANK2, CALM1, CALM2, CALM3, TRDN, RYR2 — синдрома удлиненного интервала QT и КПЖТ.

Учитывая многообразие генетических вариантов, всегда встает вопрос о необходимости и целесообразности проведения генетического типирования в каждом конкретном случае.

На наш взгляд, целесообразно выделить ряд показаний для проведения генетического тестирования, к которым можно отнести:

- наличие ЭКГ-признаков синдрома удлиненного или укороченного интервала QT или синдрома Бругада;
- наличие синкопального состояния неясного генеза у молодых лиц;
- документированный эпизод желудочковой тахикардии или ФЖ в отсутствие органического заболевания сердца;
- отягощенный семейный анамнез по эпизодам ВСС;

– назначение на длительный период времени лекарственных препаратов, употребление которых может изменять интервал QT;

– лица, которые по характеру своего профессионального труда подвергаются высокому риску.

Подводя итог нашему обзору исследований по проблеме предиктивной диагностики ВСС, следует отметить, что в настоящее время в ВС РФ отсутствует достаточный учет всех ВСС, необходимый для выработки организационных решений и правильной организации профилактических мероприятий для предотвращения ее развития. В то же время, учитывая, что достаточно часто первым клиническим проявлением каналопатий бывает наступление ВСС, необходимо разработать прогностическую модель для расчета риска ВСС, и проведение генетического типирования военнослужащих с высоким риском ее развития поможет проводить эффективные профилактические мероприятия, направленные на ее предотвращение.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCE

1. Shlyakhto E. V., Arutyunov G. P., Belenkov Yu. N., Ardashev A. V. National Guidelines for risk assessment and prevention of sudden cardiac death. *Arkhiv vnutrenney meditsiny*. 2013; 4: 5–15. Russian (Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Беленков Ю. Н., Ардашев А. В. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти. *Архив внутренней медицины*. 2013; 4: 5–15).
2. Silvia P. G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A., Bloma N., Borggrefe M., Camm J., Elliott P., Fitzsimons D., Hatala R., Hindricks G., Kirchhof P., Kjeldsen K., Kuck K., Hernandez A., Nikolaou N., Norekvål T., Spaulding C., Veldhuisen D. 2015 ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Russian Journal of Cardiology*. 2016; 7: 5–86. Russian (Silvia P. G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A., Bloma N., Borggrefe M., Camm J., Elliott P., Fitzsimons D., Hatala R., Hindricks G., Kirchhof P., Kjeldsen K., Kuck K., Hernandez A., Nikolaou N., Norekvål T., Spaulding C., Veldhuisen D. Рекомендации ESC по лечению пациентов с желудочковыми нарушениями ритма и профилактике внезапной сердечной смерти 2015. *Российский кардиологический журнал*. 2016; 7: 5–86). DOI: 10.15829/1560-4071-2016-7-5-86
3. Campuzano O., Allegue C., Partemi S., Iglesias A., Oliva A., Brugada R. Negative autopsy and sudden cardiac death. *Int. J. Leg. Med.* 2014; 128: 599–606.
4. Eckart R. E., Shry E. A., Burke A. P., McNear J. A., Appel D. A., Castillo-Rojas L. M., Avedissian L., Pearse L. A., Potter R. N., Tremaine L., Gentles P. J., Huffer L., Reich S. S., Stevenson W. G. Sudden death in young adults: An autopsy-based series of a population undergoing active surveillance. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58: 1254–61.
5. Mazzanti A., O'Rourke S., Ng K., Miceli C., Borio G., Curcio A., Esposito F., Napolitano C., Priori S. G. The usual suspects in sudden cardiac death of the young: A focus on inherited arrhythmogenic diseases. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2014; 12: 499–519.
6. Boczek N. J., Tester D. J., Ackerman M. J. The molecular autopsy: An indispensable step following sudden cardiac death in the young? *Herzschrittmacherther. Elektrophysiol.* 2012. 23: 167–73.
7. The ARIC Investigators. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: design and objectives. *Am. J. Epidemiol.* 1989; 129: 687–702.
8. Deo R., Norby F. L., Katz R., Sotoodehnia N., Adabag S., DeFilippi C. R., Kestenbaum B., Chen L. Y., Heckbert S. R., Folsom A. R., Kronmal R. A., Konety S., Patton K. K., Siscovick D., Shlipak M. G., Alonso A. Development and Validation of a Sudden Cardiac Death Prediction Model for the General Population. *Circulation*. 2016; 34 (11): 806–16.
9. Fried L. P., Borhani N. O., Enright P., Furberg C. D., Gardin J. M., Kronmal R. A., Kuller L. H., Manolio T. A., Mittelmark M. B., Newman A., O'Leary D. H., Psaty B., Rautaharju P., Tracy R. P., Weiler P. G. The Cardiovascular Health Study: design and rationale. *Ann. Epidemiol.* 1991; 1: 263–76.
10. Kaufman E. S. Arrhythmic risk in congenital long QT syndrome. *J. Electrocardiol.* 2011; 44: 645–9.
11. Schwartz P. J., Moss A. J., Vincent G. M., Crampton R. S. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation*. 1993; 88: 782–4.
12. Romano C., Gemme G., Pongiglione R. Rare cardiac arrhythmias of the pediatric age. II. Syncopal attacks due to paroxysmal ventricular fibrillation (presentation of 1st case in Italian pediatric literature). *Clin. Pediatr.* 1963; 45: 656–83.
13. Ward O. C. A new familial cardiac syndrome in children. *J. Ir. Med. Assoc.* 1964; 54: 103–6.
14. Jervell A., Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the QT interval and sudden death. *Am. Heart J.* 1957; 54: 59–68.
15. Levine S. A., Woodworth C. R. Congenital deaf-mutism, prolonged QT interval, syncopal attacks and sudden death. *N. Engl. J. Med.* 1958; 259: 412–7.

16. Curran M. E., Splawski I., Timothy K. W., Vincent G. M., Green E. D., Keating M. T. A molecular basis for cardiac arrhythmia: Herg mutations cause long QT syndrome. *Cell*. 1995; 80: 795–803.
17. Mohler P. J., Schott J. J., Gramolini A. O., Dilly K. W., Guatimosim S., duBell W. H., Song L. S., Haurogné K., Kyndt F., Ali M. E., Rogers T. B., Lederer W. J., Escande D., Le Marec H., Bennett V. Ankyrin-b mutation causes type 4 long-QT cardiac arrhythmia and sudden cardiac death. *Nature*. 2003; 421: 634–9.
18. Vatta M., Ackerman M. J., Ye B., Makielski J. C., Ughanze E. E., Taylor E. W., Tester D. J., Balijepalli R. C., Foell J. D., Li Z., Kamp T. J., Towbin J. A. Mutant caveolin-3 induces persistent late sodium current and is associated with long-QT syndrome. *Circulation*. 2006; 114: 2104–12.
19. Wang Q., Shen J., Splawski I., Atkinson D., Li Z., Robinson J. L., Moss A. J., Towbin J. A., Keating M. T. SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. *Cell*. 1995; 80: 805–11.
20. Gaita F., Giustetto C., Bianchi F., Wolpert C., Schimpf R., Riccardi R., Grossi S., Richiardi E., Borggrefe M. Short QT syndrome: A familial cause of sudden death. *Circulation*. 2003; 108: 965–70.
21. Gollob M. H., Redpath C. J., Roberts J. D. The short QT syndrome: Proposed diagnostic criteria. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2011; 57: 802–12.
22. Gussak I., Brugada P., Brugada J., Wright R. S., Kopecky S. L., Chaitman B. R., Bjerregaard P. Idiopathic short QT interval: A new clinical syndrome? *Cardiology*. 2000; 94: 99–102.
23. Holbrook M., Malik M., Shah R. R., Valentin J.-P. Drug induced shortening of the QT/QTc interval: An emerging safety issue warranting further modelling and evaluation in drug research and development? *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*. 2009; 59: 21–8.
24. Bellocq C., van Ginneken A. C., Bezzina C. R., Alders M., Escande D., Mannens M. M., Baró I., Wilde A. A. Mutation in the KCNQ1 gene leading to the short QT-interval syndrome. *Circulation*. 2004; 109: 2394–7.
25. Templin C., Ghadri J. R., Rougier J. S., Baumer A., Kaplan V., Albesa M., Sticht H., Rauch A., Puleo C., Hu D., Barajas-Martinez H., Antzelevitch C., Lüscher T. F., Abriel H., Duru F. Identification of a novel loss-of-function calcium channel gene mutation in short QT syndrome (SQTS6). *Eur. Heart J*. 2011; 32: 1077–88.
26. Berne P., Brugada J. Brugada syndrome 2012. *Circ. J*. 2012; 76: 1563–71.
27. Brugada R., Campuzano O., Sarquella-Brugada G., Brugada J., Brugada P. Brugada syndrome. *Methodist Debakey Cardiovasc. J*. 2014; 10: 25–8.
28. Shy D., Gillet L., Abriel H. Cardiac sodium channel NaV1.5 distribution in myocytes via interacting proteins: The multiple pool model. *Biochim. Biophys. Acta*. 2013; 1833: 886–94.
29. Kattygnarath D., Maugenre S., Neyroud N., Balse E., Ichai C., Denjoy I., Dilanian G., Martins R. P., Fressart V., Berthet M., Schott J. J., Leenhardt A., Probst V., Le Marec H., Hainque B., Coulombe A., Hatem S. N., Guicheney P. MOG1: A new susceptibility gene for Brugada syndrome. *Circ. Cardiovasc. Genet*. 2011; 4: 261–8.
30. Burashnikov E., Pfeiffer R., Barajas-Martinez H., Delpón E., Hu D., Desai M., Borggrefe M., Häissaguerre M., Kanter R., Pollevick G. D., Guericoff A., Laiño R., Marieb M., Nademanee K., Nam G. B., Robles R., Schimpf R., Stapleton D. D., Viskin S., Winters S., Wolpert C., Zimmern S., Veltmann C., Antzelevitch C. Mutations in the cardiac L-type calcium channel associated with inherited J-wave syndromes and sudden cardiac death. *Heart Rhythm*. 2010; 7: 1872–82.
31. Brugada R., Hong K., Dumaine R., Cordeiro J., Gaita F., Borggrefe M., Menendez T. M., Brugada J., Pollevick G. D., Wolpert C., Burashnikov E., Matsuo K., Wu Y. S., Guericoff A., Bianchi F., Giustetto C., Schimpf R., Brugada P., Antzelevitch C. Sudden death associated with short-QT syndrome linked to mutations in HERG. *Circulation*. 2004; 109: 30–5.
32. Hu D., Barajas-Martinez H., Pfeiffer R., Dezi F., Pfeiffer J., Buch T., Betzenhauser M. J., Belardinelli L., Kahlig K. M., Rajamani S., DeAntonio H. J., Myerburg R. J., Ito H., Deshmukh P., Marieb M., Nam G. B., Bhatia A., Hasdemir C., Häissaguerre M., Veltmann C., Schimpf R., Borggrefe M., Viskin S., Antzelevitch C. Mutations in SCN10A are responsible for a large fraction of cases of Brugada syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2014; 64: 66–79.
33. Postma A. V., Denjoy I., Hoorntje T. M., Lupoglazoff J. M., Da Costa A., Sebillon P., Mannens M. M., Wilde A. A., Guicheney P. Absence of calsequestrin 2 causes severe forms of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ. Res*. 2002; 91: 21–6.
34. Priori S. G., Napolitano C., Tiso N., Memmi M., Vignati G., Bloise R., Sorrentino V., Danieli G. A. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (HRYR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2001; 103: 196–200.
35. Sumitomo N. Current topics in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J. Arrhythm*. 2016; 32: 344–51.
36. Chen Q., Kirsch G. E., Zhang D., Brugada R., Brugada J., Brugada P., Potenza D., Moya A., Borggrefe M., Breithardt G., Ortiz-Lopez R., Wang Z., Antzelevitch C., O'Brien R. E., Schulze-Bahr E., Keating M. T., Towbin J. A., Wang Q. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature*. 1998; 392: 293–6.
37. Fernández-Falgueras A., Sarquella-Brugada G., Brugada J., Brugada R., Campuzano O. Cardiac Channelopathies and Sudden Death: Recent Clinical and Genetic Advances. *Biology*. 2017; 6 (1): 7.
38. Makita N., Yagihara N., Crotti L., Johnson C. N., Beckmann B. M., Roh M. S., Shigemizu D., Lichtner P., Ishikawa T., Aiba T., Homfray T., Behr E. R., Klug D., Denjoy I., Mastantuono E., Theisen D., Tsunoda T., Satake W., Toda T., Nakagawa H., Tsuji Y., Tsuchiya T., Yamamoto H., Miyamoto Y., Endo N., Kimura A., Ozaki K., Motomura H., Suda K., Tanaka T., Schwartz P. J., Meitinger T., Käb S., Guicheney P., Shimizu W., Bhuiyan Z. A., Watanabe H., Chazin W. J., George A. L. Jr. Novel calmodulin mutations associated with congenital arrhythmia susceptibility. *Circ. Cardiovasc. Genet*. 2014; 7: 466–74.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Тыренко Вадим Витальевич — докт. мед. наук, профессор, полковник мед. службы, начальник кафедры факультетской терапии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, e-mail: vadim_tyrenko@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Tyrenko Vadim V. — M. D., D. Sc. (Medicine), Prof., Colonel of Medical Service, the Head of Faculty Therapy Department, S. M. Kirov Military Medical Academy the Russian Defense Ministry, 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044, e-mail: vadim_tyrenko@mail.ru

Овчинников Юрий Викторович — докт. мед. наук, профессор, полковник мед. службы, начальник кафедры терапии неотложных состояний, филиал ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, 111020, Россия, г. Москва, ул. Малая Черкизовская, д. 7, e-mail: ovchinnikov.munkc@mail.ru

Бологов Сергей Генрихович — докт. мед. наук, профессор, полковник мед. службы в отставке, профессор кафедры факультетской терапии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, e-mail: bologovs@inbox.ru

Игнатьев Сергей Борисович — канд. мед. наук, подполковник мед. службы, помощник начальника клиники факультетской терапии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, e-mail: ignatev_sergei@mail.ru

Кольцов Андрей Валентинович — канд. мед. наук, майор мед. службы, начальник отделения клиники факультетской терапии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, e-mail: andrewkoltsov83@mail.ru

Качнов Василий Александрович — канд. мед. наук, майор мед. службы, начальник отделения клиники факультетской терапии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, e-mail: kvasa@mail.ru

Ovchinnikov Yu. V. — M. D., D. Sc. (Medicine), Prof., Colonel of Medical Service, the Head of Therapy of Emergency States Department, the branch of the S. M. Kirov Military Medical Academy the Russian Defense Ministry, 7, Malaya Cherkizovskaya str., Moscow, Russia, 111020, e-mail: ovchinnikov.munkc@mail.ru

Bologov Sergei G. — M. D., D. Sc. (Medicine), Prof., retired Colonel of Medical Service, Prof. of Faculty Therapy Department, S. M. Kirov Military Medical Academy the Russian Defense Ministry, 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044, e-mail: bologovs@inbox.ru

Ignatev Sergey B. — M. D., Ph. D. (Medicine), Lieutenant Colonel of Medical Service, the deputy Head of Faculty Therapy Clinic, S. M. Kirov Military Medical Academy the Russian Defense Ministry, 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044, e-mail: ignatev_sergei@mail.ru

Koltsov Andrey V. — M. D., Ph. D. (Medicine), Major of Medical Service, the Head of Faculty Therapy Clinic Department, S. M. Kirov Military Medical Academy the Russian Defense Ministry, 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044, e-mail: andrewkoltsov83@mail.ru

Kachnov Vasilii A. — M. D., Ph. D. (Medicine), Major of Medical Service, the Head of Faculty Therapy Clinic Department, S. M. Kirov Military Medical Academy the Russian Defense Ministry, 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044, e-mail: kvasa@mail.ru