

А.Ш.Ревшвили¹, И.В.Проничева¹, Е.В.Заклязьминская²,
Е.А.Пантелеева¹, А.В.Поляков²

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДОВ ДНК-ДИАГНОСТИКИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT

¹Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева РАМН,

²ГУ Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

Представлены результаты клинического и молекулярно-генетического обследования 17 пациентов с синдромом удлинённого интервала QT из 11 неродственных семей, в 9 из которых диагноз был подтвержден молекулярно-генетическими методами; проводится анализ фенотипической и генетической вариабельности синдрома, оценивается значение конкретной мутации для определения тактики интервенционного лечения.

Ключевые слова: синдром удлинённого интервала QT, желудочковые аритмии, синкопе, мутация, генетическая гетерогенность, вариабельность фенотипа, имплантируемые устройства.

Presented are the results of clinical and molecular genetic study of 17 patients with the long QT syndrome from 11 non-relative families; in 9 ones of them, the diagnosis was confirmed using molecular genetic methods. The analysis of phenotype and genetic variability of the syndrome was made; the significance of specific mutations for determination of type of interventional treatment was assessed.

Key words: long QT syndrome, ventricular arrhythmias, syncope, mutation, genetic heterogeneity, phenotype variability, implantable devices.

Одно из важнейших мест в здравоохранении занимает вопрос предупреждения внезапной сердечной смерти (ВСС). Непосредственной причиной ВСС являются нарушения ритма, среди которых до 90% составляют желудочковые тахикардии. Сложно переоценить своевременность выявления больных с высоким риском развития этого грозного явления. Однако, среди пациентов молодого и трудоспособного возраста, у которых развитие жизнеугрожающих желудочковых аритмий (ЖА) не связано с ишемическим или воспалительным поражением миокарда, такая оценка бывает затруднительной. Это заставляет искать принципиально новые диагностические пособия, направленные на успешное решение данной проблемы.

Внедрение в современную аритмологию молекулярно-генетических методов исследования ознаменовалось пониманием генетической обусловленности некоторых видов ЖА, которые ранее традиционно рассматривались как «идиопатические». Из этой группы аритмий наиболее высоким риском развития ВСС отличается наследственный синдром удлинённого интервала QT (LQTS), характеризующийся удлинением интервала QT на ЭКГ, синкопальными состояниями и особой формой жизнеугрожающей полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ) типа пируэт («torsades de pointes») [3].

Частота заболевания в настоящее время оценивается в 1:7000 - 1:5000 населения в европейской и американской популяциях [12]. Мутации в любом из 8 указанных генов могут привести к развитию заболевания (табл. 1). Около 85% всех генетически подтвержденных случаев LQTS вызваны мутациями в генах, кодирующих калиевые каналы: KCNQ1

(около 57% всех случаев LQTS), KCNH2 (около 23%), KCNE1 (около 4%) и KCNE2 (около 0,5%) [14]. Вклад нарушений в гене натриевого канала SCN5A в структуру заболевания составляет около 15%.

Основным электрофизиологическим (ЭФ) механизмом, лежащим в основе ЖА при всех типах LQTS, является триггерный автоматизм, обусловленный ранней постдеполяризацией (начало 3-й фазы потенциала действия), а основными молекулярными мишенями - исходящий калиевый ток и, в меньшей степени, входящие натриевый и кальциевый токи. Для синхронизации сокращения миокарда, контроля и ограничения сердечной возбудимости необходима значительная продолжительность потенциала действия, которую поддерживают калиевые каналы, формирующие исходящие реполяризующие ионные токи. Каналы данного типа полноценно работают только в результате взаимодействия α - и β -субъединиц, кодируемых разными генами.

Субъединицы α - и β -калиевого канала, обеспечивающего медленный компонент тока с задержанным выпрямлением (IKs) фазы реполяризации, кодируются генами

Таблица 1.

Гены, ответственные за развитие LQTS

Вариант LQTS	Локализация	Ген	Белковый продукт
LQT1	11p15.5	KCNQ1	α -субъединица калиевого канала (I_{Ks})
LQT2	7q35-36	KCNH2	α -субъединица калиевого канала (I_{Kr})
LQT3	3p21-24	SCN5A	α -субъединица натриевого канала (I_{Na})
LQT4	4q25-27	AnkK	Анкирин В
LQT5	21q22.1-22	KCNE1	β -субъединица калиевого канала (I_{Ks})
LQT 6	21q22.1-22	KCNE2	β -субъединица калиевого канала (I_{Kr})
LQT 7	17q23.1-q24.2	KCNJ2	α -субъединица калиевого канала (I_{Ks})
LQT 8	12p13.3	CACN1C	α -1C субъединица кальциевого канала L-типа (I_{Ca-L})

ми KCNQ1 и KCNE1 [14, 15]. Быстрый компонент этого тока (IKr), обеспечивается каналом, состоящим из α - и β -субъединиц, кодируемых генами KCNH2 и KCNE2, соответственно, проявляя свою максимальную интенсивность в фазы (2) и (3) потенциала действия. Большинство мутаций, описанных в этих генах, представляют собой миссенс-мутации, реализующиеся по типу «loss of function» (снижение функции), либо оказывают доминант-негативный эффект [14]. К развитию клинического фенотипа LQT3 приводят мутации в гене SCN5A, реализующиеся по типу «gain of function» [13, 14]. В результате таких мутаций нарушается инактивация натриевого канала и формируется персистирующий поздний натриевый ток, отсутствующий в норме. Постоянный приток ионов Na^+ в клетку приводит к неполной реполяризации мембраны и ее гипервозбудимости.

Тяжесть течения заболевания зависит от выраженности функциональной недостаточности мутантного белка. В зависимости от конкретной мутации, снижение уровня калиевого тока варьирует. Степень снижения функции зависит от характера замены и числа мутантных субъединиц, включенных в тетрамер [13]. Даже небольшие изменения функционирования ограниченного числа белковых субъединиц могут нарушить трансмембранный транспорт, способствуя формированию ранней постдеполяризации и пусковой активности. Феномен ранней постреполяризации может проявиться в виде одиночной или множественной экстрасистол или пробежек тахикардии. Одним из факторов, предрасполагающих к развитию ЖТ, является гетерогенность реполяризации миокарда желудочков, что может быть неинвазивно оценено путем измерения показателей реполяризации на ЭКГ в нескольких отведениях [13]. В начале 60-х годов J.Нап и G.Мое показали, что увеличение асинхронизма реполяризации желудочков снижает порог их фибрилляции, тем самым обосновав метод оценки дисперсии интервала QT. В последующие годы было подтверждено, что повышенный риск развития ЖА ассоциируется не только с увеличением продолжительности фазы реполяризации (QT, QTc), но и с увеличением дисперсии интервала QT (QTd) [13].

Симптоматические проявления ЖТ весьма разнообразны - от головокружения до потери сознания (синкопе) и ВСС. Электрокардиографические (ЭКГ) проявления LQTS также характеризуются вариабельностью. Было проведено большое количество исследований, направленных на выявление ЭКГ признаков, которые, в отсутствие ДНК-диагностики, могли бы помочь предсказать различные молекулярно-генетические варианты заболевания. Наиболее специфичными в этом отношении явились особенности морфологии зубца T [5, 16]. Однако анализ ЭКГ и клинических особенностей заболевания, тем не менее, не позволяет достоверно предсказать генетический вариант заболевания. Фенотипы различных типов LQTS зачастую перекрываются, что диктует необходимость использования молекулярно-генетических методов.

Гетерогенность клинических проявлений заболевания делает затруднительной не только диагностирование заболевания, но и оценку степени риска ВСС, что является ключевым моментом в определении тактики лечения

больного. Особые трудности представляет выявление пациентов с бессимптомным течением заболевания, которые не имеют типичных клинико-электрокардиографических симптомов и считаются практически здоровыми, но у которых существует риск ВСС. Около трети пациентов с LQT1, более половины с фенотипом LQT2, и 82% с фенотипом LQT3 длительное время остаются бессимптомными, что объясняется неполной пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью ряда мутаций [9]. Таким образом, достоверная диагностика LQTS на основании только клинико-электрокардиографических алгоритмов, в отсутствие возможности проведения молекулярно-генетических исследований, представляется затруднительной.

Более половины пациентов в отсутствие адекватного лечения умирают до достижения возраста 15 лет [8]. Риск развития ВСС наиболее высок у лиц молодого возраста, особенно у детей, в момент дебюта аритмии. Летальность при естественном течении LQTS составляет около 20% в первый год после первого приступа потери сознания и достигает величины более 50% к концу пятого года. Известно, что у пациентов, которым адекватно подобрана терапия, риск внезапной смерти снижается до 4% за такой же период времени.

С целью первичной профилактики ВСС в основном используют бета-блокаторы. Приблизительно 80% пациентов показывают симптоматическое облегчение на фоне фармакотерапии [4]. Однако показано, что эффективность терапии в большой степени зависит от первичного генетического дефекта [8, 10].

Показано, что риск развития синкопе и ВСС на фоне лечения бета-блокаторами в 2,81 раза выше при LQT2 и в 4 раза - при LQT3 по сравнению с LQT1 [8, 10]. Вероятно, для больных, несущих мутации в генах LQT2 и LQT3, кардиопротективный эффект бета-блокаторов недостаточен, и в условиях неэффективности фармакотерапии при отборе кандидатов для более агрессивного лечения, в том числе имплантации кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД), у больных целесообразно проводить ДНК-диагностику [8]. В последующих исследованиях также было подтверждено, что базовая терапия с использованием бета-блокаторов наиболее эффективна для пациентов с LQT1 и LQT5 [4]. Фармакологическая терапия может быть не только профилактической. У пациентов с LQT3 используется патогенетическая терапия мексилетином или флекаинидом (в низких дозах), вследствие высокой тропности данных препаратов к медленным натриевым каналам, затронутым при данном типе синдрома (Belhassen B., 1999). Комбинированное использование бета-блокаторов с препаратами калия (спиринолактон, хлорид калия) и препаратами, открывающими калиевые каналы, приводит к 24% укорочению QTc у пациентов с LQT2 и LQT6 [1, 4]. Кроме того, наблюдается снижение выраженности характерных для LQT2 нарушений морфологии зубца T.

Говоря о положительных эффектах лекарственной терапии, нельзя обойти вопрос о ее побочных действиях, ограничениях и недостатках. Около 20% больных резистентны к терапии максимально допустимыми дозами бета-блокаторов [10]. У части пациентов прием адекватных доз бета-блокаторов сопровождается брадиаритми-

ями вплоть до полной поперечной блокады сердца. Высокая смертность больных в условиях недостаточной эффективности фармакотерапии у ряда больных стимулируют поиск других эффективных методов лечения, в том числе и хирургических.

В основе первых подходов к хирургическому лечению заболевания лежала теория симпатического дисбаланса, заключающаяся в усилении левосторонней симпатической иннервации сердца. Попытки удаления левого симпатического ганглия для коррекции асимметричной симпатической иннервации сердца и снижения аритмогенных вегетативных влияний на миокард, не увенчались полным успехом, исключая дальнейший прием бета-блокаторов [11].

Учитывая брадисистемный характер ЖТ типа пируэт и роль постэкстрасистолической паузы, возникающей перед развитием феномена «каскада», предшествующего фатальной аритмии, предложено использование имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС), способного предотвратить развитие брадиаритмий. Показано, что имплантация ЭКС предотвращает паузы и «short-long-short» последовательность, сокращает QT интервалы, и уменьшает дисперсию интервала QT [7].

В качестве профилактики ВСС в настоящее время успешно используются ИКД, которые применяются в клиниках с 1980 г. На сегодняшний день существует пять поколений ИКД, что является показателем темпа развития данного метода лечения. К сожалению, в России данное имплантируемое устройство широкого распространения в лечении жизнеугрожающих нарушений ритма еще не получило, и основную группу больных с ИКД составляют пациенты НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева РАМН (Бокерия Л.А., Ревинский А.Ш., Неминущий Н.М., 2005).

Учитывая пожизненность терапии имплантируемыми устройствами, необходимо принимать во внимание, что даже с современными схемами стратификационного риска, пациенты, которые отнесены к группе низкого риска, могут иметь 30% риск возникновения ВСС [8]. Поэтому, актуальность разработки более надежных пособий для идентификации пациентов действительно низкого риска, которые, возможно, не требуют внедрения имплантируемых устройств, не оставляет сомнений. Содружественное взаимодействие аритмологов и генетиков позволяет накапливать сведения о конкретных мутациях, детерминирующих различную степень тяжести клинических проявлений. Если предварительные данные о том, что определенные мутации проявляют себя более злокачественно, чем другие, будет подтверждено, станет возможной разработка локус-специфичных схем стратификации риска, основанная или на определенных мутациях или на их функциональных эффектах. Это позволит, в случае выявления у пациента мутации, известной злокачественным течением и высокой концентрацией ВСС в семье

больных, применить более агрессивные методы лечения, даже в случае отсутствия каких-либо очевидных указаний на наличие высокого риска синкопе со стороны наиболее важных фенотипических проявлений заболевания, не дожидаясь первого сердечного эпизода, который может закончиться ВСС. Исходя из постулата о ведущей роли ионных нарушений при данном синдроме, зависящей от выраженности функциональной недостаточности мутантного белка, предполагается, что в дальнейшем станет возможной соответствующая выявленному типу мутаций тактика лечения.

Таким образом, проблема предупреждения ВСС больных с LQTS имеет две составляющие - это кардиологическая настороженность относительно заболевания для своевременного выявления носителей мутаций с помощью молекулярно-генетических методов диагностики и выбор оптимальных лечебно-профилактических мероприятий, опирающийся на результаты данных исследований. Многообразие существующих методов лечения, которые могут применяться в виде монотерапии или в комбинациях, только подчеркивает сложность данной проблемы и ставит перед клиницистом главный вопрос - какому из них отдать предпочтение.

Целью данного исследования явилась оценка применения различных видов имплантируемых устройств у больных с LQTS, выбор которых осуществлялся с учетом результатов молекулярно-генетических методов исследования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В отделении хирургического лечения тахикардий НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева с 1998 года по 2004 гг. находилось под наблюдением 17 пациентов с синдромом удлиненного интервала QT (мужчин - 5, женщин - 12, средний возраст $23,4 \pm 15,1$) из 11 неродственных семей и было оперировано 9 пациентов (табл. 2). Диагноз был установлен на основании критериев, предложенных P.Schwartz (1993). Продолжительность наблюдения за больными в среднем составила $16,4 \pm 11,2$ мес (от 11 до 96 мес). Всем больным, помимо традиционных клинико-инструментальных методов исследования, проводилась ДНК-диагностика.

Клинико-инструментальное обследование включало стандартное и многоканальное ЭКГ исследование, 12-

Таблица 2.

Клиническая характеристика пациентов с LQTS

Количество пациентов	17 человек
Пол	М - 5, Ж - 12
Средний возраст	$21,4 \pm 15,1$ (от 13 до 48 лет)
Синкопальные состояния	15 пациентов (88%)
Клиническая смерть в анамнезе	4 пациента (23,5%)
Резистентность к фармакотерапии	9 пациентов (52,9%)
Сопутствующие нарушения ритма и проводимости сердца	СБ - 11 (СССУ по данным ЭФИ - 5), АВ-блокада 1-2 степени - 4, НЖТ - 1
Сопутствующая патология сердца	ПМК - 6 пациентов, ОО - 1 пациент
Фракция выброса	$57,2 \pm 3,4\%$

где, СБ - синусовая брадикардия, СССУ - синдром слабости синусового узла, ЭФИ - электрофизиологическое исследование, АВ - атриовентрикулярная, НЖТ - наджелудочковая тахикардия, ПМК - пролапс митрального клапана, ОО - открытое овальное окно

ти каналное холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ, инвазивное электрофизиологическое обследование (ЭФИ) по показаниям, сбор генеалогического анамнеза с оценкой ЭКГ всех членов семьи, включая доступных дальних родственников, с выявлением случаев ВСС в семье. Оценивались следующие параметры: частота базисного ритма, скорректированный интервал QT (QTc), альтернатива зубца T, дисперсия интервала QT (QTd), которая рассчитывалась в мсек. как разность максимального и минимального значения интервала в каждом из 12 стандартных отведений ($QTd = QT_{max} - QT_{min}$) в течение одного сердечного цикла и скорректированная дисперсия интервала QT ($QTcd = QT_{cmax} - QT_{cmin}$). Во время проведения ХМ оценивались вариабельность интервала QT и другие признаки электрической нестабильности миокарда, наличие сопутствующих аритмий. Желудочковый генез аритмии был подтвержден данными ХМ, регистрацией ЭКГ во время приступа, в ряде случаев, при проведении ЭФИ.

Молекулярно-генетическое исследование проводилось на образцах ДНК больных, выделенной из лейкоцитов венозной крови стандартным методом с использованием набора реагентов DNAPrep100 и протокола для выделения ДНК фирмы D1Atom™ (Россия). Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) проводили с помощью термоциклера «МС2» производства фирмы «ДНК-технология» (Россия) с использованием Taq-полимеразы фирмы «Биомастер» (Россия). Была проанализирована кодирующая последовательность генов KCNQ1, KCNH2, KCNE1, KCNE2 и SCN5A с прилегающими интронными областями. Поиск мутаций проводился методами PCR-SSCP и прямого секвенирования на автоматическом секвенаторе ABI™ 3100 фирмы «Applied Biosystems». Наличие нуклеотидных замен у кровных родственников пробандов выявляли методами прямого секвенирования и рестрикционного анализа. Эндонуклеазы произведены фирмами «СибЭнзим» (Россия) и НПО «Fermentas» (Латвия), рестрикционный анализ проводился согласно протоколу фирмы - производителя.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С помощью молекулярно-генетических методов исследования у 15 пациентов из 9 неродственных семей был подтвержден диагноз LQTS и установлен его вариант.

LQTS, тип 1, вызывается мутациями в гене KCNQ1. Этот вариант заболевания был верифицирован в 5 из 11 обследованных неродственных семей, что составило 45%. Под нашим наблюдением в разное время находились 11 больных из указанных пяти семей с генетически подтвержденным LQT1. В 2 семьях у 5 больных заболевание было вызвано мутацией A341V. Мутация G306R идентифицирована у 4 родственных больных, пациенты с мутациями G314S и G589D были единственными больными в своих семьях. Установленные генетические изменения приводят к изменениям в разных областях белка калиевого канала. Мутации G314S, G306R и A341V затрагивают мембраносвязанную область, а мутация G589D - С-терминальный домен (рис. 1).

LQTS, 3-го типа (LQT3), вызываемый мутациями в гене натриевого канала SCN5A, был верифицирован в

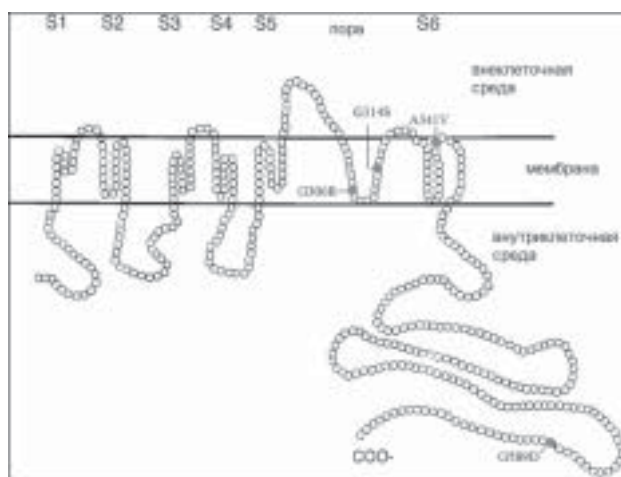


Рис. 1. Схема α -субъединицы калиевого канала I_{Ks} , кодируемого геном KCNQ1, с указанием локализации мутаций, выявленных у наших пациентов ($n=11$).

двух неродственных семьях (18%). У наблюдавшихся в нашем Центре пациенток были выявлены мутации F2004L и A572D (рис. 2 - см. цветную вкладку), в последнем случае в сочетании с частым полиморфизмом H558R, что является вариантом нормы и не имеет самостоятельного клинического значения (рис. 3 - см. цветную вкладку).

Мутации в генах KCNE1 и KCNE2, ответственных за развитие LQT5 (рис. 4 и рис. 5 - см. цветную вкладку) и LQT6 (рис. 6), соответственно, были выявлены в двух неродственных семьях.

Каждая из выявленных мутаций приводит к изменению свойств белка, и, следовательно, к нарушению калиевой проводимости.

В 3 семьях прослеживалось наследование заболевания более чем в одном поколении, в 6 семьях пробанд был единственным больным.

В двух из 11 наблюдавшихся семей (18%), в которых были больные с клиническими признаками LQTS, мутаций в обследованных генах выявлено не было.

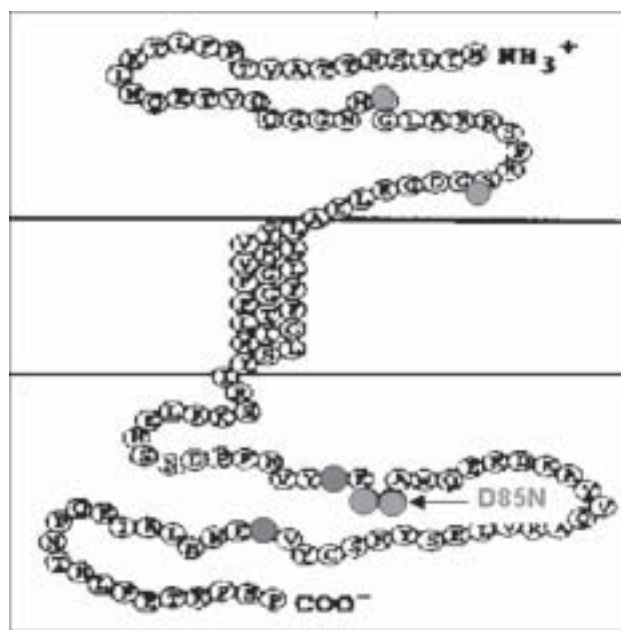


Рис. 4. Модель β -субъединицы калиевого канала, кодируемого геном KCNE1, с указанием выявленной мутации D85N ($n=1$).

Клинический фенотип больных с LQTS отличался вариабельностью: от предсинкопе и однократной кратковременной потери сознания до частых синкопе и/или клинической смерти с последующими реанимационными мероприятиями. Тяжесть течения заболевания значительно варьировала даже в пределах одной семьи. Среди предъявляемых жалоб доминировали приступы потери сознания (синкопе).

В группе синкопального течения заболевания с гемодинамически значимыми пароксизмами ЖТ наблюдались больные, у которых были выявлены следующие мутации: LQT1 - A341V, G589D, G306R, LQT6 - T8A, LQT3 - F2004L и LQT5 - D85N. Среди этой группы выделились пациенты с мутациями D85N (LQT5), T8A (LQT6), F2004L (LQT3) и G306R (LQT1), у которых заболевание манифестировало в подростковом возрасте, проявляясь относительно редкими синкопе, клиническая смерть в анамнезе и случаи ВСС в семье не регистрировались.

Наиболее тяжелая синкопальная форма заболевания с выраженными клиническими проявлениями наблюдалась у больных с мутациями A341V и G589D (LQT1). 3 пациентов с мутациями A341V и 1 пациент G589D (LQT1) пережили неоднократные эпизоды клинической смерти с последующими реанимационными мероприятиями, причем у пациентов с мутацией A341V наблюдалась ВСС в семье. У больных отмечены частые гемодинамически значимые приступы ЖТ/ФЖ, резистентные к приему бета-блокаторов. Необходимо заметить, что клинические проявления мутации A341V отличались внутрисемейным полиморфизмом. В семье 059, у пробанда случаев клинической смерти или документированных эпизодов ФЖ не зарегистрировано. Одновременно, в этой же семье, до поступления пробанда под наше наблюдение, у другого больного, несмотря на наличие приступов синкопе неясного генеза, своевременно не был установлен диагноз, он был оставлен без лечения и в течение года внезапно умер. Postmortem у этого больного был поставлен диагноз LQTS и идентифицирована мутация A341V (рис. 7 - см. цветную вкладку).

Случаев синкопе или документированных эпизодов ЖТ не было выявлено у 2-х пациентов, у которых верифицировано по одной мутации: G314S (LQT1) и A572D (LQT3).

У большинства пациентов выявлялось удлинение интервала QT свыше 440 мс на ЭКГ покоя. Значительное увеличение интервала QTc, превышавшее 500 мс, отме-

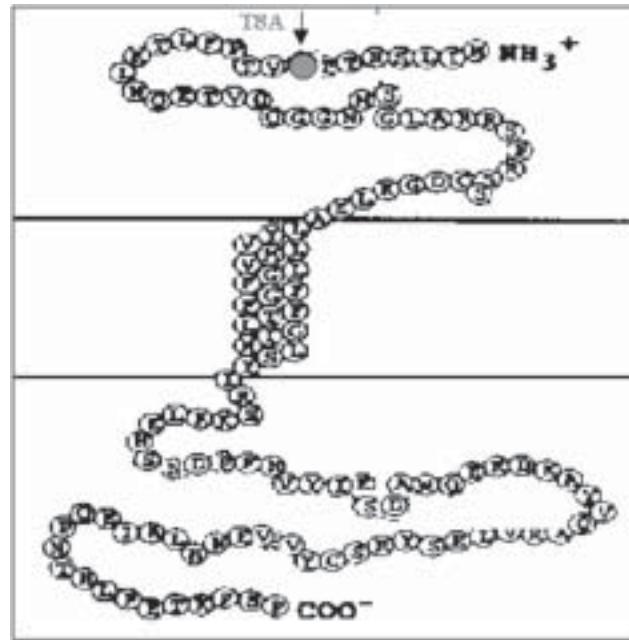


Рис. 6. Модель β -субъединицы калиевого канала, кодируемого геном KCNE2, с указанием выявленной мутации T8A (n=1)

чено у больных с мутациями A341V и G306R (LQT1), F2004L (LQT3) и T8A (LQT6). В табл. 3 приведены ЭКГ характеристики пациентов с выявленными мутациями в генах, ответственных за LQTS. Из 15-ти пациентов с верифицированным LQTS 7 пациентов (47%) имели нормальную морфологию зубца T, у 2 пациентов (13%) - отдаленный T зубец и у 6 пациентов (40%) выявлен T зубец с широким основанием.

В исследуемой группе показатели QTd имели различные значения. Самая высокая вариабельность некорригированного интервала QT - значения QTd $228 \pm 9,4$, $108 \pm 8,9$ и $216 \pm 2,8$ - отмечена у больных с мутациями A341V, G589D (LQT1) и T8A (LQT6), соответственно, достоверно различаясь между группами больных с другими мутациями ($p < 0,005$). Показатели корригированной QTd в двух первых случаях также оставались значительно превышенными ($146 \pm 11,9$ и $125 \pm 6,6$), в то время как в третьем отмечено уменьшение показателя QTdc ($96 \pm 3,4$).

Подобная выраженная негомогенность процессов реполяризации, наблюдаемая у обсуждаемых больных, отражает высокий уровень электрической нестабильности миокарда, что может служить определяющим фактором в повышенной готовности миокарда к аритмогенезу. QTd у

больных с мутациями A572D и G306R незначительно превышала нормативные значения и составляла в среднем $94 \pm 1,9$ и 95 ± 19 , соответственно. У пациентов с мутациями G314S и D85N значения QTd не превышали 70 мс (как и в группе здоровых лиц). Таким образом, чувствительность и диагностическая надежность увеличения степени дисперсии интервала QT составили соответственно 55 и 75%.

Электрокардиографические характеристики больных с LQTS

	Мутации	QTmin, мс	QTmax, мс	QTcmin, мс	QTcmax, мс	QTd, мс	QTcd, мс
LQT1	A341V	$447 \pm 13,1$	$685 \pm 16,1$	$439 \pm 12,2$	$587 \pm 11,8$	$228 \pm 9,4^*$	$146 \pm 11,9$
	G589D	$431 \pm 10,8$	$538 \pm 10,3$	$442 \pm 11,9$	$565 \pm 11,1$	$108 \pm 8,9^*$	$125 \pm 6,6$
	G306R	432 ± 15	492 ± 18	447 ± 16	487 ± 17	95 ± 19	65 ± 18
	G314S	$388 \pm 0,9$	$439 \pm 1,1$	$419 \pm 1,2$	$441 \pm 1,3$	$47 \pm 1,2$	$33 \pm 1,4$
LQT3	A572D	$389 \pm 1,2$	$491 \pm 0,7$	$434 \pm 1,3$	$512 \pm 1,5$	$94 \pm 1,9$	$79 \pm 1,8$
	F2004L	$374 \pm 1,6$	$461 \pm 1,8$	$365 \pm 1,7$	$445 \pm 2,1$	$89 \pm 1,9$	$83 \pm 1,2$
LQT5	D85N	$439 \pm 1,1$	$485 \pm 1,5$	$437 \pm 1,9$	$465 \pm 1,4$	$48 \pm 1,7$	$31 \pm 1,8$
LQT6	T8A	$447 \pm 0,9$	$665 \pm 1,2$	$426 \pm 1,3$	$521 \pm 1,1$	$216 \pm 2,8^*$	$96 \pm 3,4$

Таблица 3.

У больных с синкопальным течением (60%) при ХМ регистрировался и другой признак электрической нестабильности миокарда, а именно альтернация зубца Т, которая носила непостоянный характер, преимущественно проявляясь в предутренние часы, тем самым способствуя увеличению вариабельности интервала QT.

При анализе записей ХМ ЭКГ у большинства пациентов регистрировалась выраженная брадикардия. Среднесуточные параметры временного анализа вариабельности ритма сердца не выявили значительной разницы между носителями мутаций G314S (LQT1), D85N (LQT5), T8A (LQT6), A572D (LQT3) и здоровыми. У пациентов с верифицированной мутацией A341V (LQT1) отмечалось парадоксальное снижение всех параметров временного анализа вариабельности ритма сердца на фоне ригидной синусовой брадикардии, количественные значения соответствующих параметров отличались статистически значительно по сравнению с контрольной группой ($p < 0,005$). Значения циркадного индекса не превышали 1,2 у больных с мутацией A341V и G306R (LQT1), что характеризует прогрессирующие поражение вагосимпатической регуляции.

У пациентов с неясными обмороками и/или предполагаемой ЖТ, у которых не удалось зафиксировать ЖТ с помощью неинвазивных методов исследования, а также по показаниям проводилось ЭФИ с целью воспроизведения тахикардии и оценки длины цикла ЖТ, его стабильности и влияния на гемодинамику. При триггерном автоматизме работают критерии индукции и купирования ЖТ программируемой стимуляцией. В случае брадикардических тахикардий, к которым относится ЖТ типа пируэт, эффективна подавляющая «overdrive» стимуляция, вследствие уменьшения дисперсии рефрактерности. Иницируемая при ЭФИ устойчивая ЖТ, а также частые и/или ранние желудочковые экстрасистолы, неустойчивая ЖТ при ХМ ЭКГ, рассматривались как прогностически неблагоприятные и потенциально опасные маркеры возникновения ВСС. Учитывалось, что индукция ЖТ с длительностью цикла менее 230 мс не будет иметь существенного прогностического значения ввиду того, что чем «быстрее» тахикардия, тем меньше ее специфичность. Среди больных с синкопальной формой, без клинической смерти в анамнезе, у которых частой стимуляцией ЖТ не индуцировалась, наблюдались больные с мутацией D85N (LQT5) и с мутацией T8A (LQT6).

Всего с 1997 по 2004 г. было оперировано 9 пациентов с последующим назначением адекватных доз антиаритмических препаратов. Было имплантировано 3 (33%) многокамерных ИКД с эндокардиальными системами электродов. В 6 случаях (67%) был имплантирован ЭКС. Имплантируемые у наших пациентов ИКД относятся к последним четвертому и пятому поколениям, обладают сложными алгоритмами детекции аритмий, в них используются программируемые разряды с низкой энергией (кардиоверсия), а также выполняются функции антитахикардической стимуляции и ЭКС. Кроме того, при имплантации ИКД учитывалось существование у больных брадиаритмий, требующих предсердной и двухкамерной стимуляции. Потребность в физиологических режимах (AAI, DDD) ЭКС рассматривалась в плане не только наличия брадикардического компонента, но и возможной хро-

нотропной недостаточности, обусловленной приемом антиаритмических препаратов. В случае имплантации ИКД, при проведении ЭФИ определяли антероградную точку Венкебаха, что позволяет спрогнозировать возможную частоту желудочкового ритма при сопутствующей наджелудочковой тахикардии и выбрать правильный алгоритм дискриминации, а в случае имплантации двухкамерной системы узнавали, имеется ли ретроградная проводимость и какова она при типичном пароксизме ЖТ.

Основанием для установки имплантируемого устройства явились анамнестические и клиничко-электрокардиографические данные, позволившие выявить наличие жизнеугрожающих аритмий, с развитием или без развития клинической смерти. Существенную роль в выборе оптимального типа имплантируемого прибора играли результаты ДНК-диагностики.

Согласно многочисленным клиническим и молекулярно-генетическим исследованиям, клинические особенности заболевания, а также эффективность различных подходов к лечению в значительной степени определяются пораженным геном.

В генах, ответственных за LQTS, нет «мажорных» мутаций в классическом понимании. В большинстве случаев в разных семьях заболевание является результатом разных, «индивидуальных» генных изменений. Однако существуют мутации, которые выявлены в разных семьях более одного раза, и их можно считать относительно частыми. Такими мутациями являются все замены в гене KCNQ1, выявленные в обследованных нами семьях.

Собственные данные позволяют считать, что заболевание, обусловленное мутацией A341V в гене KCNQ1, характеризуется тяжелым течением в виде гемодинамически значимых приступов ЖТ/ФЖ, в ряде случаев приводящих к развитию клинической смерти, выраженной негетерогенности процессов реполяризации и сохранении синкопе на фоне терапии бета-блокаторами. Полученные данные согласуются с опубликованными в отечественной и зарубежной литературе результатами клинических наблюдений [2, 6, 15]. Учитывая вышеизложенное, только медикаментозное лечение, в случае выявления мутации A341V, нельзя считать достаточным. Двум пробандам, у которых была верифицирована мутация A341V и отмечалось парадоксальное снижение всех параметров временного анализа вариабельности ритма сердца на фоне ригидной синусовой брадикардии, имплантация ЭКС была дополнена левосторонней стеллятэктомией.

Синкопальное течение заболевания, обусловленное редкими гемодинамически значимыми приступами ЖТ, которую на ЭФИ частой стимуляцией индуцировать не удается, наблюдалось у больных с мутацией G306R в гене KCNQ1. Наличие данной мутации редко приводит к злокачественному течению и ВСС, однако, учитывая низкую эффективность антиаритмической терапии в виде сохранения приступов синкопе при их относительном уменьшении на фоне приема бета-блокаторов, пробанду имплантирован ЭКС. У кровных родственников прием бета-блокаторов сопровождался существенным эффектом.

В группе с синкопальным течением заболевания и неоднократной клинической смертью в анамнезе, что

потребовало более агрессивного лечения и внедрения ИКД, наблюдалась пациентка с заболеванием, обусловленным «финской» мутацией G589D. Однако, течение заболевания, вызванного заменой G589D, редко отличается злокачественным течением. Мутация G589D является мажорной в финской этнической группе. На долю этой мутации приходится не менее трети случаев LQTS в Финляндии (Piippo K, Swan H, 2001). У 50% больных наблюдаются нормальные или пограничные показатели QTc, в ряде случаев манифестация заболевания связана с приемом лекарственных препаратов, вторично удлиняющих продолжительность QT. Это диктует особенности анализа клинических и анамнестических данных у нашей больной. Необходим более тщательный анализ факторов, предшествующих манифестации заболевания на предмет выявления ассоциации с возможным фармакологическим провоцирующим фактором.

В случае выявления этой мутации у других членов семьи будет необходимо, по меньшей мере, регулярное обследование у кардиолога всех выявленных лиц и ознакомление их со списком лекарственных препаратов, способных привести к манифестации заболевания. Тяжелое течение заболевания у нашей пациентки может быть обусловлено не только модифицирующими средовыми, но и генетическими влияниями. По данным лаборатории ДНК-диагностики ГУ МГНЦ РАМН, не менее 5% случаев LQTS обусловлены наличием более, чем одной мутации в генах, ответственных за заболевание [15]. Во всех этих случаях клиническая картина заболевания у больного с двумя мутациями является более тяжелой, чем у родственников с одной мутацией [12]. Поэтому представляется целесообразным продолжение для данной больной молекулярно-генетического скрининга в других генах, ответственных за LQTS, для выявления или исключения дополнительных мутаций, что позволит лучше понять молекулярную природу заболевания, уточнить прогноз и провести более эффективное медико-генетическое консультирование в данной семье.

У больной с мутацией F2004L в гене SCN5A, ответственного за развитие LQT3, наблюдались частые гемодинамически значимые пароксизмы ЖТ/ФЖ, на ЭФИ индуцировалась ФЖ, при этом значения QTc не превышали 500 мс. Учитывая тяжелое синкопальное течение, больной имплантирован ИКД.

Нуклеотидные замены в генах KCNE1 и KCNE2, ответственных за редкие формы заболевания LQT5 и LQT6, которые проявились относительно редкими синкопе и умеренно выраженной вариабельностью процессов реполяризации (значения QTd $31 \pm 1,8$ и $96 \pm 3,4$, соответственно), были выявлены в разных семьях. Мутации D85N (KCNE1) и T8A (KCNE2) длительное время считались полиморфизмами, не приводящими к заболеванию. Однако в 2005 году было опубликовано Priory et al. исследование, учитывающее ЭФ характеристики мутантных белков. Было показано, что указанные замены приводят к нарушению работы калиевых каналов, однако выраженность их менее значительна, чем при других хорошо известных «тяжелых» мутациях. Довольно часто для проявления заболевания, вызванного этими мутациями, необходимо действие провоцирующего фактора, в виде стресса или приема лекарственных препаратов, удлиня-

ющих QT. Представляется вероятным, что наличие этих мутаций на неблагоприятном фоне привело к наблюдаемой клинической картине у наших больных. Учитывая особенности течения заболевания, обусловленного мутациями D85N и T8A, в качестве имплантируемого устройства был выбран ЭКС.

Благоприятное течение заболевания наблюдалось у бессинкопальных пациентов с мутациями G314S (LQT1) и A572D (LQT3), демонстрировавших незначительное увеличение значений QTc и QTd, что согласуется с имеющимися в литературе клиническими описаниями больных с указанными генетическими дефектами. С предупредительной целью больным назначены небольшие дозы антиаритмических препаратов.

Двое пациентов, у которых не были выявлены мутации в гене KCNQ1 и гене KCNE1, исходя из клинических данных, также были оперированы. В одном случае был имплантирован ЭКС, в другом - ИКД.

Фенотипическая вариабельность синдрома, злокачественное течение в детском возрасте, высокий риск ВСС требуют четких критериев и методов диагностики для успешной идентификации пациентов с LQTS. В ряде случаев точно поставить диагноз, верифицировать молекулярно-генетический вариант заболевания, можно только при помощи молекулярно-генетических методов исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика LQTS в настоящее время остается сложной, поскольку возможны различные варианты течения заболевания, в том числе практически бессимптомное, с минимальными электрокардиографическими проявлениями, при котором остается высоким риск развития жизнеугрожающих аритмий. Мы считаем, что использование современных молекулярных диагностических технологий позволяет более эффективно оценивать риск ВСС и разрабатывать подходы к эффективному лечению больных с генетически детерминированными нарушениями сердечного ритма.

Определение типа LQTS с помощью выявления характерного ЭКГ-паттерна в настоящее время не имеет определяющего значения, а играет, скорее, вспомогательную роль, принимая во внимание межсемейный и внутрисемейный полиморфизм клинико-электрокардиографической картины. Необходимость предварительного анализа электрокардиограмм пробанда, равно как и семейное электрокардиографическое обследование, определяется повышением точности идентификации генотипа и способности упростить генетическое сканирование, предполагая для начального исследования изменения в определенном гене.

Обобщая результаты исследования, можно заключить, что сопоставление литературных и собственных данных с результатами ДНК-диагностики, позволяет характеризовать мутацию A341V в гене KCNQ1, как прогностически неблагоприятную, клинически ассоциируемую с высоким риском развития жизнеугрожающих аритмий и ВСС. Мы считаем, что выявление этой мутации у больных с LQTS может рассматриваться как показание к более агрессивному лечению, в частности к установке ИКД. Таким образом, такие современные мето-

ды исследования, как ДНК-диагностика, внедряемые в клиническую практику, значительно расширяют наши возможности в выборе адекватной терапии, уточнении

прогноза и риска развития жизнеугрожающих нарушений ритма сердца у пациентов с болезнями гетерогенной генетической этиологии.

ЛИТЕРАТУРА

- Berthet M., Denjoy I., Donjer C. et al. C-terminal HERG mutations: the role of hypokaliemia and a KCNQ1-associated mutation in cardiac event occurrence // *Circulation*. - 1999. - Vol. 99. - P. 1464-1470.
- Donger C., Berthet M., Neyroud N. et al. KVLQT1 C-Terminal missense mutation causes a forme fruste Long-QT Syndrome // *Circulation*. - 1997. - Vol. 96. - P. 2778-2781.
- Jervella A., Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death // *Am Heart J*. - 1957. - Vol. 54. - P.59-68.
- Moss A.J., Zareba W., Schwartz P.J. et al. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome // *Circulation*. - 2000. - Vol. 101(6). - P. 616-623.
- Moss A.J., Zareba W., Benhorin J. et al. ECG T-wave patterns in genetically distinct forms of the hereditary long QT syndrome // *Circulation*. - 1995. - Vol. 92. - P. 2929-2934.
- Neyroud N., Richard P., Vignier N. et al. Genomic organization of the KCNQ1 K⁺ channel gene and identification of C-terminal mutations in the long-QT syndrome // *Circ Res*. - 1999. - Vol. 84. - P.290-7.
- Norihiro Komiyama, Tanaka K., Doi Y. A patient with LQTS in whom verapamil administration and permanent pacemaker implantation were useful for preventing torsade de pointes. Third department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine, Nagasaki, Japan // *PACE*. - 2004. - Vol. 27. - P. 123-124.
- Priory S. G., Schwartz P. J., Napolitano C. et al. Risk stratification in the Long-QT Syndrome // *N. Engl. J. Med*. - 2003. - Vol. 348. - N. 19. - P. 1866-1874.
- Priory S.G., Napolitano C., Schwartz P.J. Low penetrance in the long QT syndrome. Clinical impact // *Circulation*. - 1999. Vol. 99. - P.529-533.
- Priory S. G., Napolitano C., Schwartz P. J. et al. Association of long QT syndrome loci and cardiac events among the patients treated with β -blockers // *JAMA*. - 2004. - Vol. 292(15), № 11. - P.1341-1344.
- Schwartz P., Locati E., Moss A. et al. Left cardiac sympathetic denervation in therapy of congenital long QT syndrome. A worldwide report // *Circulation*. - 1991. - Vol. 84. - P.503-511.
- Schwartz P. J., Priory S. G., Napolitano C. How really rare are rare diseases? The intriguing case of independent compound mutations in the long QT syndrome. *J. Cardiovasc. Electrophysiol*. Vol. 14 pp. 1120-1121 October 2003
- Shimizu W., Antzelevitch C. Cellular basis for long QT, transmural dispersion of repolarization and torsade de pointes in the long QT syndrome // *J. Electrocardiol*. - 1999. - Vol. 32. - P.177-184.
- Splawski I., Shen J., Timothy K.W. et al. Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes. KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1, and KCNE2 // *Circulation*. - 2000. - Vol. 102. - P.1178-85.
- Zaklyazminskaya E., Chuprova S., Kovalevskaya T., Polyakov A. Molecular genetic analysis of long QT syndrome in 67 Russian families // *Eur. Heart J*. - 2003. - Vol. 24. (Abstr. Suppl.). - P.44.
- Zhang L., Timothy K. W., Vincent G.M. et al. Spectrum of ST-T-wave patterns and repolarization parameters in congenital long-QT syndrome: ECG findings identify genotypes // *Circulation*. - 2000. - Vol. 102. - P.2849-55.

Исследования в данной области были поддержаны Научным Центром Сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева РАМН (отделением хирургического лечения тахикардий) и грантом РФФИ №04-0589/04.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДОВ ДНК-ДИАГНОСТИКИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT

А.Ш.Ревивили, И.В.Проницева, Е.В.Заклязьминская, Е.А.Пантелева, А.В.Поляков

С целью оценки применения различных видов имплантируемых устройств у больных с синдромом удлиненного интервала QT (LQTS) обследованы 17 пациентов (мужчин - 5, женщин - 12, средний возраст 23,4±15,1) из 11 неродственных семей и было оперировано 9 пациентов. Диагноз был установлен на основании критериев, предложенных P.Schwartz (1993). Продолжительность наблюдения за больными в среднем составила 16,4±11,2 мес (от 11 до 96 мес). Проводили стандартное и многоканальное ЭКГ исследование, 12-ти канальное холтеровское мониторирование, инвазивное электрофизиологическое обследование по показаниям, сбор генеалогического анамнеза. Оценивали частоту базисного ритма, скорректированный интервал QT (QTc), альтернацию зубца T, дисперсию интервала QT (QTd) и скорректированную дисперсию интервала QT. Молекулярно-генетическое исследование проводилось на образцах ДНК больных, выделенной из лейкоцитов венозной крови стандартным методом.

С помощью молекулярно-генетических методов исследования у 15 пациентов из 9 неродственных семей был подтвержден диагноз LQTS и установлен его вариант. LQTS, тип 1, вызванный мутациями в гене KCNQ1 был верифицирован у 11 больных в 5 из 11 семей. В 2 семьях у 5 больных заболевание было вызвано мутацией A341V. Мутация G306R идентифицирована у 4 родственных больных, пациенты с мутациями G314S и G589D были единственными больными в своих семьях. LQTS, 3-го типа, вызванный мутациями в гене натриевого канала SCN5A, был верифицирован в двух неродственных семьях (18%). Мутации в генах KCNE1 и KCNE2, ответственных за развитие LQT5 и LQT6, соответственно, были выявлены в двух неродственных семьях. Наиболее тяжелая синкопальная форма заболевания с выраженными клиническими проявлениями наблюдалась у больных с мутациями A341V и G589D (LQT1). 3 пациентов с мутациями A341V и 1 пациент G589D (LQT1) пережили неоднократные эпизоды клинической смерти с последующими реанимационными мероприятиями, причем у пациентов с мутацией A341V наблюда-

лась ВСС в семье. У больных отмечены частые гемодинамически значимые приступы ЖТ/ФЖ, резистентные к приему бета-блокаторов. Случаев синкопе или документированных эпизодов ЖТ не было выявлено у 2-х пациентов, у которых верифицировано по одной мутации: G314S (LQT1) и A572D (LQT3). У большинства пациентов выявлялось удлинение интервала QT свыше 440 мс на ЭКГ покоя. Значительное увеличение интервала QTc, превышавшие 500 мс, отмечены у больных с мутациями A341V и G306R (LQT1), F2004L (LQT3) и T8A (LQT6).

Всего с 1997 по 2004 г. было оперировано 9 пациентов с последующим назначением адекватных доз антиаритмических препаратов. Было имплантировано 3 многокамерных кардиовертера-дефибриллятора с эндокардиальными системами электродов. В 6 случаях был имплантирован электрокардиостимулятор. Основанием для установки имплантируемого устройства явились анамнестические и клинико-электрокардиографические данные, позволившие выявить наличие жизнеугрожающих аритмий, с развитием или без развития клинической смерти. Существенную роль в выборе оптимального типа имплантируемого прибора играли результаты ДНК-диагностики.

Выявление у больных прогностически неблагоприятной, клинически ассоциируемой с высоким риском развития жизнеугрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти мутации A341V в гене KCNQ1 может рассматриваться как показание к установке кардиовертера-дефибриллятора. Таким образом, такие современные методы исследования, как ДНК-диагностика, внедряемые в клиническую практику, значительно расширяют наши возможности в выборе адекватной терапии, уточнении прогноза и риска развития жизнеугрожающих нарушений ритма сердца у пациентов с болезнями гетерогенной генетической этиологии.

METHODS OF DNA-DIAGNOSTICS IN TREATMENT OF PATIENTS WITH LONG QT SYNDROME

A.Sh. Revishvili, I.V. Pronicheva, E.V. Zaklyaz'minskaya, E.A. Panteleeva, A.V. Polyakov

To assess effects of different implantable devices in patients with the long QT syndrome (LQTS), 17 patients from non-related families were examined (5 men, 12 women, age 23.4 ± 15.1 years), 9 ones of them were operated on. The diagnosis was determined on the grounds of the criteria by P. Schwartz (1993). The patients were followed up for 11-96 months (mean 16.4 ± 11.2 months). The standard and multi-lead ECG, 12-lead Holter monitoring, and invasive electrophysiological study (when indicated) were performed and the patient genealogical history was ascertained. The baseline heart rate, corrected QT-interval (QT_c), T-wave alternations, QT-interval dispersion (QT_d), and corrected QT-interval dispersion were evaluated. The molecular genetic study was carried out on the patient DNA samples isolated for the venous blood leukocytes by a commonly used technique.

According to the molecular genetic data, the diagnosis of LQTS was confirmed and its type was determined in 15 patients from 9 non-related families. The 1-type LQTS caused by the gene KCNQ1 mutation was found in 5 patients from 5 families of 11. In 2 families (5 patients), the disease was connected with the A341V mutation. The G306R mutation was identified in 4 related patients; the patients with mutations of the G314S and G589D were only ones in their families. The 3-type LQTS caused by a mutation in the sodium channel gene SCN5A was verified in two non-relative families (18%). Mutations in the genes KCNE1 and KCNE2 responsible for development of LQT5 and LQT6, respectively, were revealed in 2 non-relative families. The most severe disease with significant syncope and hemodynamic alterations was observed in patients with mutations in A341V and G589D (LQT1). Three patient with mutations of A341V and one with mutation of G589D (LQT1) survived repetitive cardiac arrests with subsequent successful resuscitation, the sudden cardiac death being reported in families of the patients with mutation of A341V. The patients experienced frequent hemodynamically significant episodes of ventricular tachycardia/fibrillation resistant to beta-blockers. In 2 patients with single mutations G314S (LQT1) and A572D (LQT3), no syncope or documented ventricular tachycardia were observed. Lengthening of QT-interval for more than 440 ms was found in the majority of patients on ECG at rest. A significant increase in QT_c -interval to the values exceeding 500 ms was observed in the patients with mutations of A341V and G306R (LQT1), F2004L (LQT3), and T8A (LQT6).

Altogether, 9 patients were operated on in 1997-2004 with subsequent medical antiarrhythmic treatment in adequate doses. Three multi-chamber cardioverters-defibrillators with endocardial electrode systems were implanted. In 6 cases, a cardiac pacemaker was implanted. The historical, clinical, and electrocardiographic data which gave evidence of presence of life-threatening arrhythmias with or without cardiac arrest were reasons for implantation of the device. The results of DNA-diagnosics also played a significant role in the choice of an optimal type of implantable device.

The revelation of unfavorable mutation A341V in the gene KCNQ1 associated with a high risk of life-threatening arrhythmias and the sudden cardiac death could be considered as an indication for implantation of the cardioverter-defibrillator. Thus, DNA-diagnosics, an up-to-date technique being applied in the routine practice, significantly expands the physician potentialities concerning the choice for an effective medical treatment, definition of outcome and risk of life-threatening cardiac arrhythmias in patients with diseases of a heterogeneous genetic origin.