

М.А.Школьникова, З.О.Романцова, С.А.Термосесов, Л.А.Кравцова,
И.М.Миклашевич, В.Ю.Воинова, И.Л.Ильич, Л.А.Калинин

СОЧЕТАНИЕ УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT, АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНОЙ БЛОКАДЫ И СИНДАКТИЛИИ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ РЕДКОГО НАСЛЕДСТВЕННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ С ВЫСОКИМ РИСКОМ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ

ФГУ Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий, Детский научно-практический центр нарушений ритма сердца

Представлено первое в России описание синдрома Тимоти, представляющего сочетание удлиненного интервала QT, атриовентрикулярной блокады и синдактилии, связанного с высоким риском внезапной сердечной смерти, выявленного у ребенка 3 лет, направленного на обследование по поводу синкопальных состояний.

Ключевые слова: синдром Тимоти, синдром удлиненного интервала QT, атриовентрикулярная блокада, синдактилия, синкопальные состояния, внезапная сердечная смерть.

The case report is presented for the first time in Russia of Timothy syndrome: the combination of the long QT syndrome, atrioventricular block, and syndactyly associated with a high risk of the sudden cardiac death in a 3 year old patient referred for examination because of recurrent syncope.

Key words: Timothy syndrome, long QT syndrome, atrioventricular block, syndactyly, syncope, sudden cardiac death.

Наследственный синдром удлиненного интервала QT (СУИQT) является заболеванием с высоким риском внезапной сердечной смерти и встречается у детей с частотой 1:500-7000 [1]. Этот синдром относится к генетически детерминированным первичным электрическим заболеваниям сердца. В настоящее время выделено 8 молекулярно-генетических вариантов синдрома, которые наряду с общими характеристиками в виде значительного удлинения интервала QT на ЭКГ, приступов потери сознания на фоне жизнеугрожающих аритмий и случаев внезапной смерти в семьях, имеют клинико-электрокардиографические особенности, обусловленные спецификой электролитных нарушений, вызванных изменениями в генах, модулирующих функциональную активность сердечных ионных каналов [2]. СУИQT обусловлен как мутациями, отвечающими за потерю функции калиевых каналов с задержкой реполяризации (1, 2, 5, 6 и 7 варианты), так и усилением функции натриевых (5 вариант) или кальциевых каналов (8 вариант), отвечающих за задержку токов реполяризации. Трудности диагностики данного синдрома обусловлены тем, что выявить заболевание в отсутствие клинических проявлений и семейного анамнеза можно только на основании электрокардиографического обследования. В связи с этим, часты случаи поздней диагностики, при которых заболевание выявляется после повторных синкопальных состояний, каждое из которых может закончиться внезапной смертью больного. Такие пациенты нередко длительно наблюдаются невропатологами с диагнозом «эпилепсия». Описаны случаи выявления СУИQT в семьях с этим заболеванием только после внезапной смерти одного из членов семьи во время первого в жизни приступа потери сознания.

Среди всех вариантов СУИQT особое место принадлежит трем, при которых наряду с удлинением интервала QT и кардиогенными приступами потери сознания на фоне жизнеугрожающих аритмий, имеет место тяжелое поражение других органов и систем. К ним от-

носятся синдром Джервелла-Ланге-Нильсена (сочетание СУИQT с нейросенсорной тугоухостью) [3], синдром Андерсена-Тавила (СУИQT с полиморфной желудочковой тахикардией, периодическими параличами и скелетными аномалиями) [4] и синдром Тимоти [5].

Синдром Тимоти диагностируется на основании сочетания поражения сердечно-сосудистой системы (экстремального удлинения интервала QT, атриовентрикулярной (АВ) блокады II степени и, возможно, пороков сердца) с синдактилией, транзиторными метаболическими нарушениями, аномалиями умственного и психического развития, иммунодефицитными состояниями (табл. 1). Для этого синдрома, который обозначается как 8 молекулярно-генетический вариант СУИQT, характерно особенно злокачественное течение с крайне высоким риском развития внезапной смерти в раннем возрасте. С 1989 года по настоящее время в мире описано 22 пациента с этим заболеванием [6]. 10 из 17 больных с синдромом Тимоти, описанных I.Splawski с соавт в 2004 г. умерли в раннем возрасте (средний возраст смерти 2,5 года) [5].

При сочетании СУИQT с поражением других органов и систем акцент в диагностике ставится на более очевидную патологию, в то время как протекающие некоторое время без выраженных клинических проявлений электролитные нарушения в миокарде, сопряженные с риском внезапной смерти, как правило, длительно не диагностируются вплоть до манифестации кардиогенных приступов потери сознания. Поздняя диагностика значительно усугубляет неблагоприятный прогноз заболевания.

Представлено первое в России описание синдрома Тимоти, выявленного у ребенка 3 лет, который с рождения наблюдался специалистами в связи с синдактилией кистей и стоп. Заболевание диагностировано в детском аритмологическом центре, куда ребенок был направлен для обследования с целью уточнения генеза приступов потери сознания.

© М.А.Школьникова, З.О.Романцова, С.А.Термосесов, Л.А.Кравцова, И.М.Миклашевич, В.Ю.Воинова, И.Л.Ильич, Л.А.Калинин

Таблица 1.

Частота встречаемости различных фенотипических признаков классического синдрома Тимоти [5]

Поражение сердечно-сосудистой системы	Удлинение интервала QT	100%
	Брадикардия, АВ блокада	94%
	Желудочковая тахикардия	71%
	Открытый артериальный проток	59%
	Гипертрофическая кардиомиопатия	50%
	Открытое овальное окно	29%
	Дефекты МЖП	18%
Неврологические расстройства	Тетрада Фалло	6%
	Аутичные расстройства	80%
	Аутизм	60%
	Гипотония	40%
	Задержка психического развития	25%
Бронхолегочные заболевания	Эпилептические припадки	21%
	Пневмонии/бронхиты	47%
Эндокринные нарушения	Легочная гипертензия	21%
	Гипогликемия	36%
	Гипокальцемиа	33%
Другие признаки	Гипотиреозидизм	8%
	Синдактилия	100%
	Отсутствие волос при рождении	100%
	Маленькие зубы	100%
	Лицевой дисморфизм	53%
	Кариозные полости	50%
	Иммунодефицитные состояния	43%
	Гипотермия	33%
	Синуситы	29%
	Миопия	25%
Повышенный рвотный рефлекс	31%	

где, МЖП - межжелудочковая перегородка

Девочка трех лет поступила в клинику ФГУ МНИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий с направляющим диагнозом АВ блокада II степени, вторичное удлинение интервала QT, синкопальное состояние. Из анамнеза жизни установлено, что девочка родилась от 5 беременности, протекавшей с угрозой прерывания на ранних сроках гестации, 2-х срочных физиологических родов. Масса тела при рождении 2793 г, длина 49 см, оценка по Апгар 8/9б. Девочка родилась с билатеральной кожной синдактилией 3-4-5 пальцев кистей и стоп. В периоде новорожденности на голове отсутствовал рост волос, которые начали расти только с 2-х летнего возраста. Находилась на грудном вскармливании до 1 года 3 месяцев. Психомоторное, физическое развитие соответствовали возрасту. Профилактические прививки проведены в декретированные сроки, патологических реакций на них не было. Перенесенные заболевания: частые острые респираторно-вирусные инфекции, бронхиты, пневмония.

Генеалогический анализ показал, что у дедушки пробанда, внезапно умершего в возрасте 50 лет, имела место синдактилия кистей рук. При анализе элект-

рокардиограмм мамы, папы и сестры (21 год) пробанда - патологии не выявлено, интервал QT соответствует нормальным значениям. Вторая беременность у матери закончилась самопроизвольным прерыванием на сроке гестации 20 недель (синдактилии у плода не выявлено). При третьей и четвертой беременностях выявлен замерший плод.

Больная впервые обследована кардиологом в августе 2006 в связи с предстоящей операцией разделения 3-4 пальцев правой и левой кистей. На ЭКГ выявлена АВ блокада II степени 2:1. Операция была успешно выполнена, после чего пациентка 1,5 года наблюдалась кардиологом с диагнозом АВ блокада, вторичное удлинение интервала QT, получала курсы метаболической терапии. В октябре 2007 г. у ребенка на фоне эмоционального стресса развилось синкопальное состояние продолжительностью 30-40 с, сопровождавшееся тонико-клоническими судорогами, непроизвольным мочеиспусканием. Девочка была направлена в отделение клинической и интервенционной аритмологии МИНИИП и ДХ с целью выявления генеза синкопального состояния и решения вопроса об имплантации электрокардиостимулятора. В качестве причины синкопе предположили асистолию на фоне АВ блокады.

При поступлении отмечено, что ребенок имеет физическое развитие ниже среднего, гармоничное, рост 88 см (ниже 3 перцентилей), вес 11,5 кг (менее 3 перцентилей). Наблюдалась синдактилия 4-5 пальцев кистей, локтевая девиация третьих пальцев кистей (рис. 1 - см. на цветной вклейке), синдактилия 3-4-5 пальцев стоп. Физикальный осмотр показал, что границы сердца не изменены, тоны звучные, ритмичные, ЧСС 60 уд/мин, мягкий систолический шум на верхушке, АД - 90/55 мм рт.ст., пульс на бедренных артериях симметричный, удовлетворительного наполнения.

Консультация генетика подтвердила помимо синдактилии наличие малых аномалий развития: эпикант, измененный рисунок ушных раковин, мелкие зубы. Отмечено снижение уровня гемоглобина в крови до 101 г/л, количество эритроцитов составило $3,78 \times 10^{12}/л$, Ht 32,5%, что соответствует анемии I степени. Биохимические параметры крови, электролиты оценены как нормальные. По результатам иммунологического, вирусологического исследования патологии не выявлено.

На стандартной ЭКГ покоя выраженная ригидная брадикардия с частотой желудочковых сокращений (ЧЖС) 60-62 в мин, АВ блокада II степени 2:1, удлинение интервала QT до 700 мс ($QTc = 687$ мс) (рис. 2), в ортостазе - синусовая брадикардия, ЧСС 70 уд/мин, QT = 690 мс, ($QTc = 615$ мс); периодически отмечались периоды макроальтернации T зубца.

Эхокардиографическое исследование выявило незначительную дилатацию обоих желудочков (конечный диастолический диаметр левого желудочка 35-36 мм при норме до 34,6 мм), левого предсердия (24,2 мм при

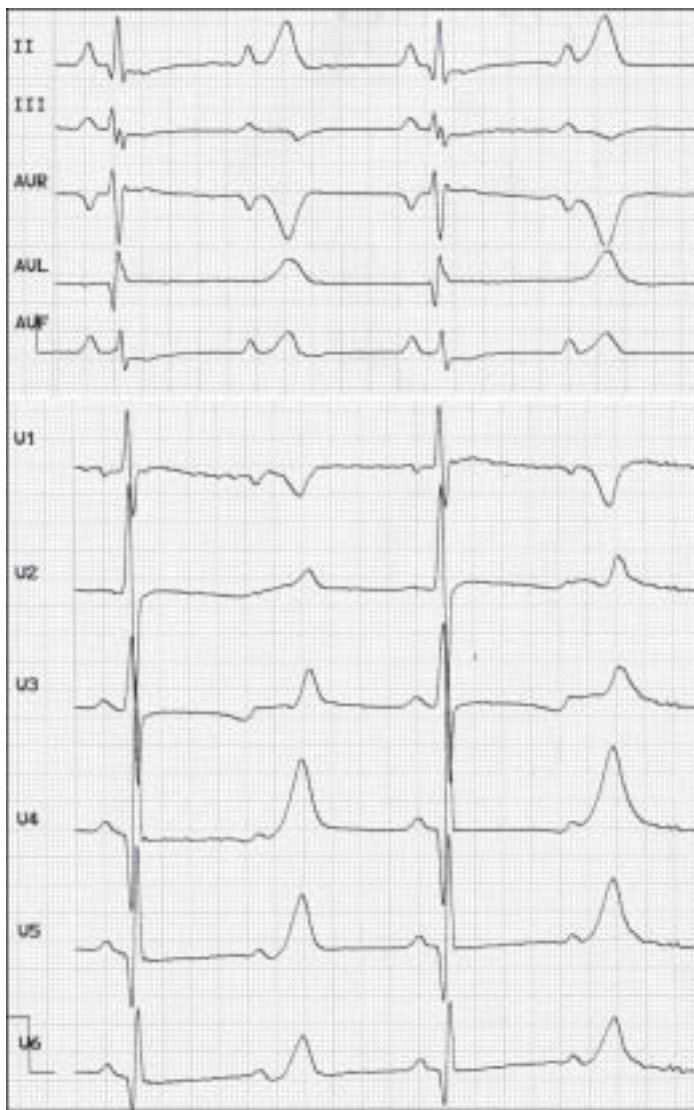


Рис 2. Фрагмент ЭКГ покоя при поступлении. Выраженная ригидная брадикардия с ЧСС желудочков 60-62 в мин, АВ блокада II степени 2:1, удлинение интервала QT до 700 мс ($QT_c=687$ мс).

норме 22,9 мм), трикуспидальную недостаточность II степени, признаки легочной гипертензии (расчетное давление в правом желудочке составило 47 мм рт.ст. при норме до 30), выявлено увеличение скорости кровотока в стволе легочной артерии ($V_{La}=1,83$ м/с).

При холтеровском ЭКГ мониторинге в течение 20 часов зарегистрирована выраженная брадикардия на фоне постоянной АВ блокады 2:1 в дневное и ночное время; минимальная ЧЖС 44 уд/мин. Частые эпизоды выраженной альтернации Т зубца (рис. 3). Продолжительность интервала QT на минимальной ЧСС (за 10 секунд) 42 уд/мин достигала 828 мс ($QT_c = 699$ мс); на ЧСС 95 уд/мин QT = 450 мс ($QT_c = 546$ мс). Максимальная пауза ритма за счет АВ блокады 2 степени составила 1500 мс. Имели место кратковременные эпизоды синусового ритма с проведением 1:1.

Таким образом, при обследовании у ребенка было выявлено уникальное сочетание клинических и электрокардиографических проявлений, характерных для синдрома Тимоти: выраженное удлинение интервала QT, макроальтернация зубца Т, АВ блокада 2:1; синкопальное состояние с глубокой потерей сознания;

имеет место синдактилия кистей и стоп; признаки лицевого дисморфизма.

При мониторинге маркеров и факторов риска, имеющих неблагоприятное прогностическое значения у больных с СУИQT, получены следующие предикторы развития жизнеугрожающих состояний: синкопе, брадикардия; интервал QTc на ЭКГ покоя, значительно превышающий 500 мс ($QT_c = 687$ мс), частые эпизоды макроальтернации зубца Т зубца на ЭКГ покоя и при холтеровском ЭКГ мониторинговании; отягощенный по внезапной смерти семейный анамнез. Учитывая высокий риск развития внезапной сердечной смерти при повторных синкопальных состояниях на фоне жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма, была выработана тактика лечения с назначением антиаритмической терапии метопрололом в дозе 0,5 мг/кг в сутки и имплантацией автоматического кардиовертера-дефибриллятора (ИКД).

Имплантация ИКД проводилась в условиях рентгеноперационной с использованием общей анестезией. Учитывая малый вес (11,5 кг), больной была выполнена имплантация двухкамерного ИКД эпикардальным доступом с использованием подкожной шоковой спирали. Первым этапом имплантирована подкожная шоковая спираль. От эпигастрия до средней части медиального края лопатки сформирован тоннель в подкожно-жировой клетчатке. В сформированный тоннель введен электрод с шоковой спиралью 6996 SQ (Medtronic). Вторым этапом имплантированы эпикардальные электроды. Выполнена частичная стернотомия, один полюс предсердного биполярного эпикардального электрода CAPSURE EPI 4968 (Medtronic) фиксирован в области основания ушка правого предсердия, второй в области верхней части правого предсердия. Оба полюса желудочкового биполярного эпикардального электрода CAPSURE EPI 4968 (Medtronic) фиксированы в малососудистой зоне на передней стенке правого желудочка. Порог стимуля-

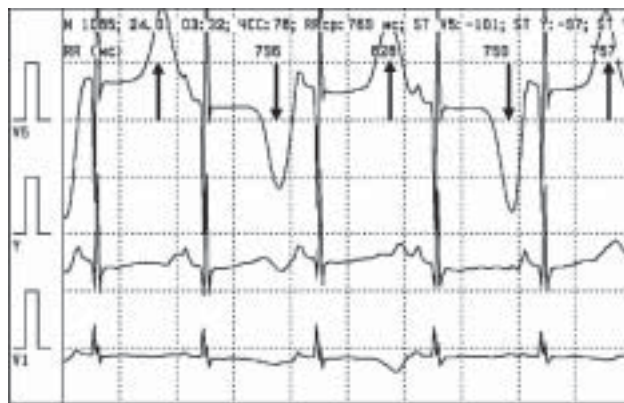


Рис 3. Фрагмент холтеровского мониторинга ЭКГ при поступлении. На фоне выраженной синусовой брадикардии с ЧСС 78 в мин, АВ блокадой 2:1, регистрируется выраженное удлинение интервала QT, макроальтернация зубца Т (указана стрелками).

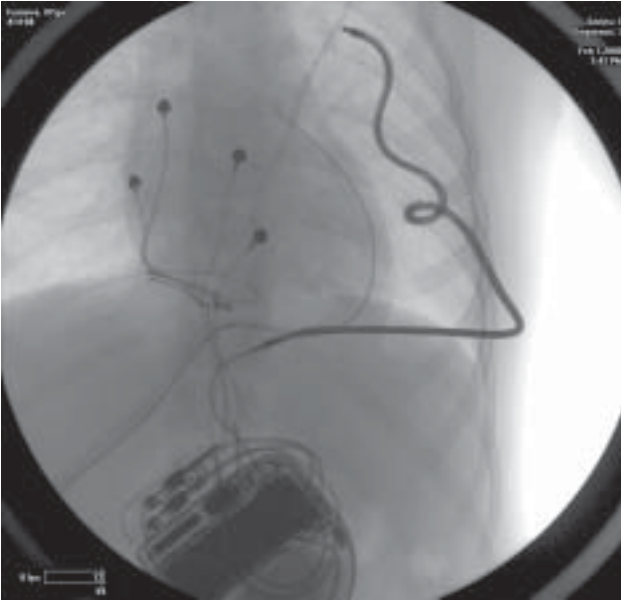


Рис. 4. Рентгенограмма после имплантации ИКД. Объяснение в тексте.

ции по предсердному каналу 0,7 В, амплитуда Р-волны - 4,0 мВ, импеданс - 740 Ом. Порог стимуляции по желудочковому каналу 0,8 В, амплитуда R-волны - 15,7 мВ, импеданс - 1550 Ом. Сформированы компенсаторные петли электродов в полости перикарда, в полость перикарда установлен дренаж. В ложе обеих прямых мышц живота сформировано ложе ИКД. К электродам и шоковой спирали подключен и имплантирован в ложе ИКД VIRTUOSO DR D164AWG (Medtronic) (рис. 4). Установлен режим стимуляции AAI \leftrightarrow DDD с базовой частотой 60 имп/мин. Проведен тест на определение порога дефибрилляции - протоколом стимуляции «50 Гц» индуцирована устойчивая ФЖ, купирована разрядом ИКД 20J. Установлена мощность первого и последующих разрядов 35 J, зона детекции фибрилляции желудочков 300 мс. Продолжительность операции составила 220 мин.

На вторые сутки дренаж из полости перикарда удален. Течение послеоперационного периода без особенностей. На девятые сутки сняты швы. Через три недели выполнена проверка системы ИКД: эпизодов тахикардий не зафиксировано, режим AAI \leftrightarrow DDD, базовая частота 60 имп/мин, АВ-задержка 130-150 мс, сопротивление предсердного электрода 576 Ом, сопротивление желудочкового электрода 720 Ом, сопротивление шоковой спирали 36 Ом, Р-волна 4,1 мВ, R-волна 6,7 мВ, порог стимуляции по предсердному и желудочковому каналу составил 1,0 В.

На фоне антиаритмической терапии уже на вторые сутки был достигнут терапевтический эффект в виде уменьшения продолжительности интервала QT и QTc на ЭКГ (табл. 2, рис. 5), исчезновения периодов альтернации Т зубца. На фоне приема бета-блокатора уровень глюкозы в крови оставался в пределах нормы.

При 23-х часовом холтеровском ЭКГ мониторинге на фоне антиаритмической терапии регистрируется умеренная синусовая арит-

мия, в ночное время единичные сокращения от ИКД в режиме AAI с базовой частотой 60 уд/мин, максимальная продолжительность интервала QT в ручном режиме при минимальной ЧСС 60 уд/мин составила 608 мс (QTc = 608 мс), на максимальной ЧСС 127 уд/мин QT = 376 мс (QTc = 608 мс). Зарегистрированы два коротких эпизода макроальтернации Т зубца.

Синдром Тимоти является редким наследственным заболеванием, распространенность которого в популяции не установлена. Синдром был идентифицирован в 1989 г. доктором Katherine W. Timothy из университета штата Юта, которая впервые обратила внимание на сочетание редких клинических проявлений (сочетание удлинения QT с синдактилией) у своего пациента в возрасте 2,5 лет. Первое описание синдрома в специальной литературе было сделано в 1992 г. [7]. С момента открытия синдрома заболевание было диагностировано у 22 детей [5, 6, 7-11].

Характерной особенностью синдрома является устойчивое сочетание редких клинических феноменов - удлинения интервала QT с АВ блокадой II степени и синдактилии. Все эти симптомы обнаруживаются у 100% больных с данным синдромом. Несмотря на то, что в

Таблица 2.

Динамика электрокардиографических показателей на фоне антиаритмической терапии в послеоперационном периоде

	Исход	День приема метопролола						
		2	3	4	6	8	9	10
QT (мс)	700	540	470	430	490	400	490	530
QTc (мс)	687	632	553	533	558	529	581	596
ЧЖС	60	82	83	90	77	105	85	79
АВБ	2:1	-	-	-	-	-	-	-

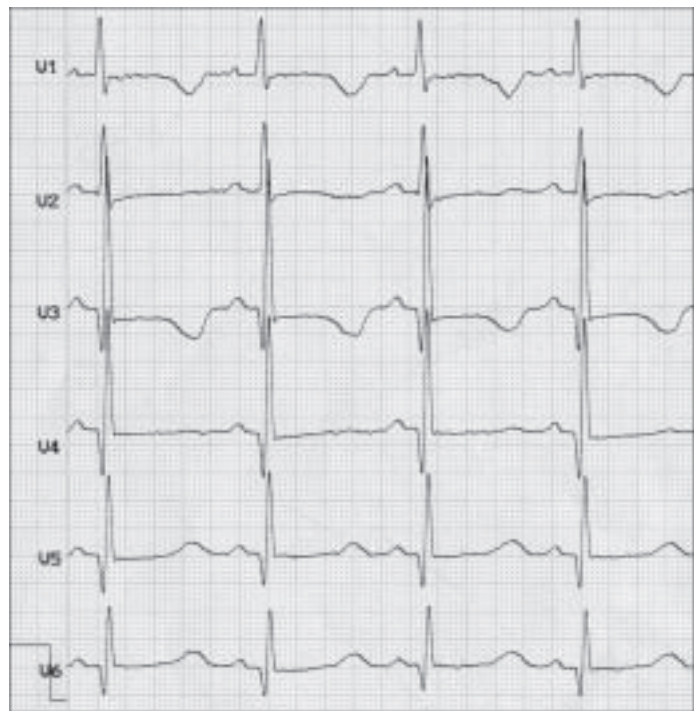


Рис. 5. Фрагмент ЭКГ покоя, грудные отведения. Синусовый ритм с ЧСС 105 уд/мин. QT = 400 мс, QTc = 529 мс.

литературе описано только 22 случая синдрома Тимоти, в настоящее время представляется возможным судить о вариативности других, менее устойчивых клинических проявлений, таких как врожденные пороки сердца (открытое овальное окно, открытый артериальный проток, тетрада Фалло, дефекты межжелудочковой перегородки), кардиомиопатии, неврологические нарушения, иммунодефицитные состояния и как следствие часто развивающиеся бронхолегочные заболевания, легочная гипертензия, эндокринные дисфункции (табл. 1). Причиной смерти служат желудочковые аритмии, нередко развивающихся на фоне инфекций и гипогликемии, а средний возраст смерти при этой патологии около 2,5 лет.

Mark Keating с группой коллег из Гарвардского университета в октябре 2004 года обнаружил у 15 пациентов с клинически диагностированным синдромом Тимоти аутосомно-доминантную мутацию *de novo* G406R в гене в *CACNA1C*, кодирующем CaV1.2 L тип сердечных кальциевых каналов [6]. В остальных известных случаях синдрома Тимоти диагноз основывался на клинко-электрокардиографических данных. Были установлены два молекулярно-генетических варианта синдрома Тимоти, один из которых обусловлен миссенс мутацией G406R в экзоне 8а гена *CACNA1C* и описан как классический тип (13 случаев), и нетипичный вариант (2 случая), вызванный одной или двумя мутациями G406R и G402S в 8 экзоне этого же гена (изоформа). При нетипичном варианте отмечено более выраженное удлинение интервала QT с большей частотой выявления желудочковых аритмий или мозаицизм. У родителей пробандов с синдромом Тимоти заболевание не было подтверждено, однако в ряде случаев присутствовал свойственный также родственникам пробандов с синдромом Антерсена-Тавила мозаицизм. Риск для sibсов пробандов при синдроме Тимоти был расценен как минимальный, но sibсов относят к группе риска по возникновению мутаций в гене *CACNA1C* [5].

Лечение синдрома заключается в назначении бета-блокаторов с целью стабилизации интервала QT и предупреждения желудочковых аритмий, имплантации электрокардиостимулятора для контроля АВ блокады 2:1 и связанной с ней брадикардии и имплантации кардиовертера-дефибриллятора с целью предупреждения внезапной сердечной смерти больного. Клиническое наблюдение помимо контроля факторов риска обязательно включает мониторинг уровня глюкозы в крови, так как бета-блокаторы могут маскировать гипогликемические состояния [10].

Описанный нами случай является классическим вариантом синдрома Тимоти. У девочки отмечены оба признака, являющихся необходимыми для постановки диагноза - выраженное удлинение QT на ЭКГ в сочетании с синдактилией. Среди других признаков были выявлены мелкие зубы, которые также встречаются в 100% случаев и некоторые другие признаки лицевого дизморфизма; АВ блокада 2:1, имеющая место в 94% случаях, признаки легочной гипертензии, встречающиеся у 21% пораженных. До 2-х летнего возраста у больной отсутствовал рост волос на голове, что также описано у 100% больных. Характерной является также манифестация синкопе в раннем возрасте. Приступ протекал с судорожным компонентом и непроизвольным мочеиспусканием, что свидетельствует о глубокой потере сознания.

Учитывая имеющиеся данные о ранней смертности больных, с высокой вероятностью можно предположить, что риск внезапной сердечной смерти во время этого синкопального эпизода был уже очень высок.

К клиническим особенностям данного случая следует отнести отсутствие пороков сердца, которые выявляются у 70% больных, и отсутствие данных за поражение центральной нервной системы в виде аутичных расстройств, наблюдаемых у 80% больных с синдромом Тимоти. Среди сердечных дефектов наиболее часто имеют место открытый артериальный проток, открытое овальное окно, тетрада Фалло, гипертрофическая кардиомиопатия. В настоящее время нет убедительных данных об ассоциации тех или иных симптомов, сопутствующих основным проявлениям синдрома, с прогнозом. У нашей больной не выявлено задержки умственного развития, иммунодефицита и гипогликемии. Учитывая высокий риск появления этих расстройств, девочку следует наблюдать у специалистов.

У пациентки имеют место характерные электрокардиографические проявления синдрома в виде экстремально удлиненного интервала QT и АВ блокады 2:1, которая не является следствием нарушения АВ проведения, а развивается вторично к выраженной задержке желудочковой реполяризации и, соответственно, задержанной рефрактерности миокарда желудочков. Это подтверждается исчезновением АВ блокады при сокращении интервала QT. Интересен также факт сохраненной частотной зависимости интервала QT, который укорачивается при учащении синусового ритма. Эта зависимость менее выражена при навязывании ритма ЭКС, чем при спонтанном его учащении. Все эти особенности отличают синдром Тимоти от других вариантов СУИQT. Кроме того, у девочки имела место выраженная *beat-to-beat* макроальтернация зубца Т, которая также характерна для 3 варианта СУИQT [12].

Диагностику синдрома Тимоти в нашем случае следует считать поздней, так как заболевание может быть выявлено сразу после рождения на основании данных ЭКГ и наличия синдактилии. Нарушение ритма должно быть диагностировано еще внутриутробно на основании выраженной брадикардии плода с ЧСС 70-80 в мин вместо 130-160 в мин и АВ блокады 2:1. В настоящее время еще не получены данные молекулярно-генетического обследования ребенка (в работе), однако отчетливые клинические проявления позволяют нам, так же как и в других, известных в мире неподтвержденных генетически случаях синдрома Тимоти, диагностировать данную патологию. Особенностью нашего случая является обнаружение в семье внезапной смерти у деда по линии отца, у которого также имела место синдактилия. До настоящего времени повторных случаев синдрома Тимоти в других поколениях в семьях больных с данной патологией не описано. Достоверно судить об удлинении интервала QT (а, следовательно, о диагнозе) у деда не представляется возможным, так как ЭКГ не сохранилась. Однако это первый случай обнаружения еще одного члена семьи из другого поколения, умершего внезапно и имеющего синдактилию. Большое

число самопроизвольно прерванных, в том числе неразвивающихся беременностей у матери, также не позволяет исключить возможность рождения в данной семье других больных с генетической патологией. В литературе описана одна семья с двумя детьми с синдромом Тимоти, в которой у матери, не имеющей клиники синдрома, был выявлен мозаицизм [6].

Назначение бета-блокатора в дозе 0,5 мг/кг позволило несколько стабилизировать проявления электрической нестабильности. Увеличение дозы могло теоретически сопровождаться урежением синусового ритма и, соответственно, нарастанием продолжительности интервала QT. В этом случае вновь должна была бы компенсаторно развиваться АВ блокада 2:1. У нашего ребенка в имплантированном антиаритмическом устройстве присутствует функция кардиостимулятора, которая предупреждает развитие выраженной брадикардии. Это позволяет назначать адекватные дозы антиаритмического препарата. В то же время, адаптация QT к ЧСС при навязанном предсердном ритме, возможно, будет менее выражена.

Такие антиаритмические препараты как мексилетин и блокаторы кальциевых каналов исследуются как потенциально эффективные в плане предупреждения желудочковых аритмий и восстановления АВ проведения, однако результаты их клинического применения обсуждались в единичных исследованиях [11].

Тактика выбора метода имплантации ИКД у детей раннего возраста разрабатывается. Некоторые авторы

предлагают имплантировать системы ИКД детям с весом более 40 кг эндокардиальным доступом, а детям с весом менее 40 кг эпикардиальным [13]. Имплантация эпикардиальным доступом возможна с использованием эпикардиальной пластины [14] или подкожной шоковой спирали [15]. Предложена также тактика использования в таких случаях обычного шокового эндокардиального электрода с расположением его в полости перикарда [16]. По нашему мнению, у детей раннего возраста предпочтительно применение эпикардиальных электродов с подкожной шоковой спиралью, так как имплантация эпикардиальной пластины сопряжена с высоким риском развития рестриктивной кардиомиопатии.

Данный случай является первым описанием синдрома Тимоти в России и 23 описанием в мире. Проанализирована специфика клинических и электрофизиологических проявлений синдрома у нашей больной. Тактика лечения была основана на существующих рекомендациях с учетом индивидуальных особенностей пациентки - таких как возраст, базовые показатели ритма, адаптационные электрофизиологические механизмы. Учитывая высокий риск ВСС, девочка нуждается в постоянном наблюдении, включающем мониторинг кардиальных маркеров риска, а также состояния ЦНС, иммунной системы и уровня сахара в крови. Необходимо молекулярно-генетическое обследование всех доступных членов семьи и определение генетического риска при планировании последующих беременностей в данной семье.

ЛИТЕРАТУРА

1. G.M.Vincent. The LongQT and Brugada Syndromes: Causes of Unexpected Syncope and Sudden Cardiac Death in Children and Young Adults // *Semin Pediatr Neurol*, 2005, 12:15–24.
2. Ch.Newton-Chehand, R. Shah. Genetic determinants of QT interval variation and sudden cardiac death // *Current Opinion in Genetics & Development*, 2007, 17:213–221.
3. P.J.Schwartz, C.Spazzolini, L.Crotti et al. The Jervell and Lange-Nielsen Syndrome. Natural History, Molecular Basis, and Clinical Outcome // *Circulation*, 2006,14;113(6):783-90.
4. MR Donaldson, G Yoon, YH Fu, LJ Ptacek. Andersen-Tawil syndrome: a model of clinical variability, pleiotropy, and genetic heterogeneity // *Ann Med*. 2004; 36 (Suppl 1): 92–7.
5. Splawski I, Timothy KW, Sharpe LM, et al. Ca(V)1.2 calcium channel dysfunction causes a multisystem disorder including arrhythmia and autism // *Cell*. 2004. 119:19-31.
6. Bloise R., Napolitano C., Timothy K.W. et al. Clinical profile and risk of sudden death in children with Timothy syndrome // *Circulation*. 2006; 114: II-502.
7. H.Reichenbach, EM Meister, H Theile [The heart-hand syndrome. A new variant of disorders of heart conduction and syndactyly including osseous changes in hands and feet] // *Kinderarztl Prax*. 1992; 60:54-56.
8. ML Marks, DL Trippel, MT Keating. Long QT syndrome associated with syndactyly identified in females // *Am J Cardiol*, 1995; 76:744-745.
9. ML Marks, SL Whisler, C Clericuzio, M Keating. A new form of long QT syndrome associated with syndactyly // *J Am Coll Cardiol*. 1995; 25:59-64.
10. I.Splawski, KW Timothy, N Decher et al. Severe arrhythmia disorder caused by cardiac L-type calcium channel mutations // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 102: 8089-8096.
11. A. Jacobs, B. Knight, K. McDonald, M. Burke. Verapamil decreases ventricular tachyarrhythmias in a patient with Timothy syndrome (LQT8) // *Heart Rhythm*, 2006; 3,8: 967-970.
12. L. Zang, KW Timothy, GM Vincent et al. Spectrum of ST-T wave patterns and repolarization parameters in congenital long-QT syndrome: ECG findings identify genotypes // *Circulation*; 2000, 102, 2849-2855.
13. WR Wilson, GE Greer, BP Grubb. Implantable cardioverter-defibrillators in children: a single-institutional experience // *Ann Thorac Surg*. 1998; 65: 775-778.
14. RM Hamilton, P. Dorian, RM.Gow, WG. Williamse Five-year experience with implantable defibrillators in children // *Am J Cardiol* 1996; 77: 524-526.
15. R.Graaus, D.Hammel, S.Kotthoff, D.Bocker. Nonthoracotomy Implantable Cardioverter Defibrillator Placement in Children: Use of Subcutaneous Array Leads and Abdominally Placed Implantable Cardioverter Defibrillators in Children // *Jornal of Cardiovascular Electrophysiology*, 2001; 12:356-360.
16. EA.Stephenson, AS.Batra, TK.Knilans et al. A Multi-center Experience with Novel Implantable Cardioverter Defibrillation Configurations in the Pediatric and Congenital Heart Disease Population // *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2006, Vol. 17, pp. 41-46.