

## КЛИНИЧЕСКИЙ И ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ НАСЛЕДСТВЕННОГО СИНДРОМА УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT, ФАКТОРЫ РИСКА СИНКОПЕ И ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ

*Московский НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ, детский научно-практический центр нарушений сердечного ритма МЗ РФ, Москва*

*Рассматриваются история открытия, распространенность, этиология и патогенез наследственного синдрома удлинения интервала QT, предлагаются алгоритмы обследования больных и методика мониторинга индивидуальных факторов риска внезапной сердечной смерти.*

**Ключевые слова:** синдром удлиненного интервала QT, синдром Романо-Уорда, синдром Джервелла-Ланге-Нильсена, внезапная сердечная смерть, синкопальные состояния.

*Considered are the history of discovery, the prevalence, etiology, and pathogeny of hereditary long QT-interval syndrome. The algorithms of the patient examination and the technique of monitoring of individual risk factors of sudden cardiac death is offered.*

**Kew words:** long QT-interval syndrome, Romano-Ward syndrome, Jarwell-Lange-Nielsen syndrome, sudden cardiac death, syncope.

Внезапная сердечная смерть (ВСС) до настоящего времени остается одной из наиболее значительных нерешенных проблем клинической кардиологии. На долю ВСС в развитых странах приходится 12-18% от всех причин смерти и более 50% от всех случаев сердечной смерти [1, 2]. Популяционный риск ВСС среди лиц старше 35 лет достигает 0,1-0,2% в год (1-2 на 1000) и у мужчин он более чем в три раза выше чем у женщин [3]. В возрасте до 35 лет частота ВСС составляет около 1 на 100000 и у спортсменов повышается более чем в 2 раза [4]. Следует отметить, что достаточно часто (до 10% случаев) ВСС в молодом возрасте развивается у лиц, не имеющих каких-либо структурных изменений сердечно-сосудистой системы [5].

Несмотря на успехи, достигнутые в понимании механизмов внезапной смерти, выявление пациентов с высоким риском ее возникновения все еще представляет значительные трудности. Решение данного вопроса напрямую зависит от клинических и популяционных исследований в четко верифицированных группах риска [6]. Так, значительные успехи в изучении электрофизиологических и генетических механизмов развития жизнеугрожающих аритмий были достигнуты благодаря исследованиям семейной патологии с высоким риском внезапной сердечной смерти. Они позволили получить уникальную информацию о клеточных и молекулярно-генетических основах реполяризации миокарда, установить клиничко-электрофизиологические маркеры риска жизнеугрожающих аритмий, изучить роль средовых факторов, половых и возрастных различий в реализации генетически детерминированной электрической нестабильности миокарда и на этой основе разработать принципы ранней диагностики и профилактики ВСС [7, 8, 9]. Одним из наиболее распространенных семейных заболеваний с высоким риском ВСС, является синдром удлиненного интервала QT. Риск внезапной смерти в отсутствие адекватного лечения достигает при данном синдроме 71% [10].

История открытия синдрома, вероятнее всего, ведет отсчет с 1856 года, когда Т.Meissner описал внезап-

ную смерть во время стрессовой ситуации молодого человека, в семье которого еще двое детей умерли при аналогичных обстоятельствах. Только через 100 лет, в 1957 году Jervell и Lange-Nielsen представили полное клиническое описание «синдрома длинного QT» у четырех членов одной семьи, страдающих врожденной глухотой, частыми приступами потери сознания и имеющих стойкое удлинение интервала QT на электрокардиограмме [11]. Вскоре Romano (1963) и Ward (1964) представили наблюдение аналогичного синдрома, но без врожденной глухоты [12, 13]. С этого времени известны два варианта наследственного синдрома удлиненного интервала QT (СУИQT), названные по фамилиям авторов: синдром Романо-Уорда и Джервелла-Ланге-Нильсена. В последнем случае удлинение QT сочетается с врожденной глухотой.

Частота встречаемости наследственного синдрома удлиненного интервала QT по данным исследований последних лет достаточно высока. Установлено, что синдром Романо-Уорда выявляется в популяции с частотой 1:10000 [14], а в детском возрасте 1:5000-1:7000 [15]. Синдром Джервелла-Ланге-Нильсена является редкой патологией. Согласно данным Fraser G.R. данный синдром встречался в популяции 4-10 летних детей Соединенного Королевства с частотой 1,6 на 1млн. [16]. По данным Bricker J.T. [17] СУИQT с высокой частотой выявляется у лиц, страдающих пароксизмальными состояниями, а у детей с врожденной глухотой - около 0,8%. При обследовании групп пациентов с кардиогенными синкопальными состояниями синдром выявлен в 36% случаев. Имеются указания на высокую частоту обнаружения патологического удлинения интервала QT при сопутствующем электрокардиографическом обследовании [18].

### *Этиология и патогенетические механизмы наследственного синдрома удлиненного интервала QT.*

Этиология синдрома до недавнего времени оставалась до конца невыясненной, хотя обнаружение заболевания у нескольких членов одной семьи позволило

практически с момента первого описания рассматривать его как наследственную патологию. Были установлены соотношения числа пораженных и непораженных лиц в семьях больных с синдромом Джервелла-Ланге-Нильсена и Романо-Уорда. Они соответствовали аутосомно-рецессивному и аутосомно-доминантному типам наследования соответственно [18]. Все эти данные послужили основанием для активной разработки генетической теории и поиска гена, ответственного за развитие заболевания. В патогенезе синдрома удлиненного интервала QT ведущая роль принадлежит нескольким основным гипотезам. Одна из них - гипотеза симпатического дисбаланса - предполагает нарушение правосторонней симпатической иннервации сердца. В результате формируется асимметрия иннервации с преобладанием левосторонних симпатических влияний. Связь этого нарушения с удлинением интервала QT на ЭКГ была убедительно доказана в экспериментах с удалением правосторонних симпатических ганглиев.

Кроме гипотезы симпатического дисбаланса также в качестве основной существует гипотеза «внутрисердечных аномалий», согласующаяся с теорией о патологии ионных каналов. Мутации в генах, ответственных за развитие синдрома удлиненного интервала QT, приводят к нарушению функционирования ионных каналов (калиевого или натриевого) и увеличению продолжительности потенциала действия в кардиомиоците. Нарушения функционирования ионных каналов при сопутствующих условиях могут облегчить появление ранних или поздних постдеполяризаций и, следовательно, полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» («torsades de pointes»).

В настоящее время считается, что за развитие типичных клинических проявлений синдрома удлиненного интервала QT ответственны не менее 6 различных генов [19], а их белковыми продуктами являются трансмембранные ион-селективные каналы (табл. 1).

При анализе мутаций в семьях с диагностированным синдромом Романо-Уорда оказалось, что они не

ограничены какой-либо одной локализацией, а обнаруживаются в различных местах каждого гена в разных семьях. Таким образом, можно было предположить, что выраженная генетическая гетерогенность и обуславливает выраженную клиническую вариабельность заболевания. Однако, для генов KvLQT1 и HERG было выявлено несколько «горячих точек» мутаций (специфических позиций внутри гена, для которых выявлены мутации во многих семьях) [20], и была выдвинута гипотеза о том, что одинаковые генетические нарушения повлекут за собой схожие клинические проявления. Вопреки ожиданиям, уже первые исследования показали, что значительная фенотипическая гетерогенность сохраняется даже при идентичных мутациях, что может быть связано как с различной экспрессивностью гена, модифицирующим влиянием других генов, так и с влиянием других, негенетических факторов [21].

В случае синдрома Джервелла-Ланге-Нильсена клиническая картина заболевания развивается в том случае, если индивид унаследовал поврежденные KvLQT1 и/или KCNE1 аллели от обоих родителей. Мутантные аллели могут быть одинаковыми (пробанд гомозиготен, обычно в семьях с кровным родством родителей) или разными (составные гетерозиготы, или компаунды). Таким образом, оба родителя пробанда с синдромом Джервелла-Ланге-Нильсена должны являться носителями мутаций в данных генах, несмотря на то, что они, как правило (но не всегда!) не имеют клинических проявлений болезни [20].

Существование двух основных гипотез патогенеза наследственного синдрома удлиненного интервала QT предполагает изучение в настоящее время взаимосвязи генетической природы и адренергических механизмов данного заболевания на уровне ионно-электролитных взаимодействий [22].

#### **Критерии диагностики.**

В 1985 году Schwartz P.J. [10] предложил применять большие и малые диагностические критерии. К большим критериям отнесены: удлинение скорректированного интервала QTc более 440 мс на ЭКГ покоя; синкопе; случаи выявления удлинения QT в семье. Среди малых критериев - врожденная глухота; альтернация зубца T; низкая частота сердечных сокращений и нарушение процесса реполяризации миокарда желудочков. СУИQT диагностируется при наличии двух больших или одного большого и двух малых критериев. Критерии были дополнены Schwartz P.J. в 1993 г.

Таким образом, к настоящему времени установлено, что наследственный синдром удлиненного интервала QT является заболеванием с четкими диагностическими критериями, доказана генетическая природа патологии. Характерная электрокардиографическая картина (удлинение интервала QT и пароксизмы желудочковой тахикардии), типичные клинические проявления в виде повторяющихся приступов потери сознания и высокая концентрация случаев ВСС в пораженных семьях выдвинули синдром на одно из первых мест в ряду патологических состояний, ставших оптимальными моделями для изучения внезапной смерти. Недостаточная информированность педиатров, терапевтов и невропатологов и даже кардиологов о данном патологическом

**Таблица 1.**

#### **Молекулярно-генетические варианты синдрома удлиненного интервала QT [18].**

Вариант	Локализация	Ген	Белковый продукт
LQT1	11p15.5	KCNQ1 (KvLQT1)	$\alpha$ -субъединица калиевого канала
LQT2	7q35-36	HERG	$\alpha$ -субъединица калиевого канала
LQT3	3p21-24	SCN5A	натриевый канал
LQT4	4q25-27	?	?
LQT5	21q22.1-22	KCNE1 (Mink)	$\beta$ -субъединица калиевого канала
LQT 6	21q22.1-22	KCNE2 (MiRP 1)	$\beta$ -субъединица калиевого канала
JLN1	11p15.5	KCNQ1	$\alpha$ -субъединица калиевого канала
JLN2	21q22.1-22	KCNE1	$\beta$ -субъединица калиевого канала

ком состоянии нередко является причиной врачебных ошибок. Наиболее часто имеет место гипердиагностика эпилепсии, вследствие синкопальных состояний, клинически схожих с классическими эпилептическими приступами. Это нередко приводит к трагическим исходам – внезапной смерти больных с синдромом удлиненного интервала QT, состояние которых, несмотря на регулярное посещение клиник и множества специалистов, было интерпретировано неверно. Несмотря на то, что синдром удлиненного интервала QT был подробно описан в Европе еще в начале 60-х годов XX века, в течение длительного времени он так плохо диагностировался, что послужил причиной многих внезапных смертей в пораженных семьях.

Под нашим наблюдением с 1985 года находилось более 200 семей с наследственным синдромом удлиненного интервала QT. В настоящее время ведется наблюдение за 127 семьями, в которых 69% родственников по пораженной линии имеет это заболевание. Так, помимо пробандов, возраст которых колебался от 2 до 18 лет, выявлены 560 больных с СУИQT в возрасте от 1 до 68 лет среди их родственников. Всем больным ежегодно проводится полное клиничко-инструментальное обследование, включая стандартную ЭКГ и ЭКГ высокого разрешения, холтеровское мониторирование с оценкой вариабельности сердечного ритма, стресс-тесты (больным с бессинкопальной формой СУИQT), ультразвуковое исследование сердца. Молекулярно-генетические исследования проведены в 60 неродственных семьях. Они включали PCR-SSCP-анализ, рестрикционный анализ и последующую идентификацию нуклеотидной замены методом прямого секвенирования.

Длительное (от 5 до 15 лет) наблюдение и анализ семейной ситуации позволили установить ряд клинических закономерностей. Внезапная смерть в обследованных семьях в основном (68%) имела место в молодом возрасте (до 35 лет). У детей в отсутствие лечения риск внезапной смерти спустя 3-5 лет после первого приступа потери сознания достигает 32% и максимален в пубертатном периоде. Обращает внимание более высокий риск внезапной смерти у лиц мужского пола, а именно у мальчиков в препубертатном и пубертатном периодах. Частота клинической смерти у них значительно (в 2 раза) выше, чем у девочек: 0,50 и 0,25 соответ-

ственно ( $p < 0,05$ ). При генеалогическом анализе внезапная сердечная смерть отмечена в обследованных семьях у лиц мужского и женского пола по пораженной линии с частотой 0,21 и 0,10 ( $p < 0,05$ ). При этом абсолютное большинство случаев клинической и внезапной смерти отмечено у мальчиков в период активного полового созревания: в возрасте 11-14 лет.

#### *Клинико-электрокардиографическая характеристика синдрома.*

В отсутствие возможности проведения молекулярно-генетических исследований до настоящего времени клиническая диагностика остается самой точной и надежной. При этом наиболее труден именно первый шаг – подтверждение наличия наследственного синдрома удлиненного интервала QT у пробанда. Последующая диагностика в сомнительных клинических случаях облегчена в силу высокой вероятности повторных случаев в пораженных семьях. Наследственный синдром удлиненного интервала QT-заболевание клинически гетерогенное (рис. 1). Нами выделены четыре различных клинических варианта течения синдрома [23]:

- синкопе + удлинение интервала QT (38%);
- изолированное удлинение интервала QT (40%);
- синкопе в отсутствие удлинения интервала QT (11%);
- скрытая форма – «немое», латентное течение синдрома (11%).

Последний вариант предполагает наличие высокого риска синкопе и внезапной смерти, без каких либо очевидных указаний на это со стороны наиболее важных фенотипических проявлений заболевания. До настоящего времени данный вариант синдрома можно было с высокой вероятностью диагностировать только ретроспективно, после внезапной смерти родственников пробанда, считавшихся ранее практически здоровыми.

Приступы потери сознания у больных с синдромом удлиненного интервала QT провоцируются, как правило, физической и психоэмоциональной нагрузкой и вызваны злокачественной аритмией, наиболее часто – желудочковой тахикардией (рис. 2, 3).

Все больные, хотя бы раз в жизни имевшие синкопе, должны быть отнесены к группе повышенного риска по внезапной сердечной смерти. Частота рецидивов жизнеугрожающих желудочковых аритмий лежит в пределах 3-5% в год. У детей, переживших подростковый

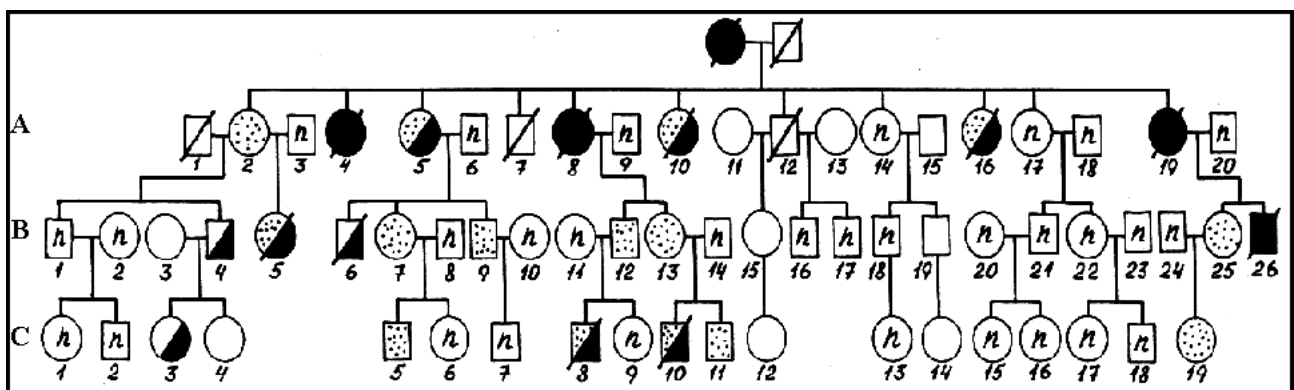
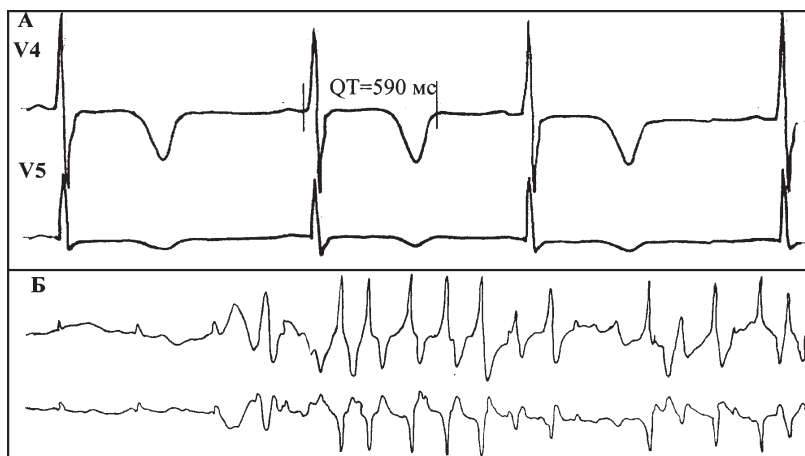


Рис. 1. Родословная семьи с синдромом Романо-Уорда: А, В и С – поколения родственников пробанда, черным цветом показано наличие синкопе в анамнезе, точки обозначают удлинение интервала QT, п – обследованные родственники, у которых не выявлено признаков заболевания, никак не помечены не обследованные члены семьи, перечеркнутые объекты обозначают умерших родственников.





**Рис. 2.** Электрокардиограмма (А) и залп полиморфной желудочковой тахикардии (Б), зарегистрированной при холтеровском мониторировании во время кратковременного эпизода потери сознания у больного Ч., 9 лет с СУИQT.

период, заболевание приобретает менее злокачественное течение: частота синкопе с возрастом уменьшается [24]. По нашим данным продолжительность потери сознания во время приступов у больных молодого возраста составляет 1-2 минуты, но в отдельных случаях может достигать и 20 минут. У больных с синкопальной формой приступ сопровождается судорогами тонико-клонического характера с непроизвольным мочеиспусканием, реже – дефекацией. Наличие судорог служит безусловным критерием тяжести синкопе, поскольку известно, что бессознательное состояние сопровождается судорогами только при достаточно продолжительной и глубокой ишемии мозга. Частота и количество синкопе являются критериями тяжести заболевания, однако, обращает на себя внимание тот факт, что смерть может наступить во время первого приступа потери сознания [25].

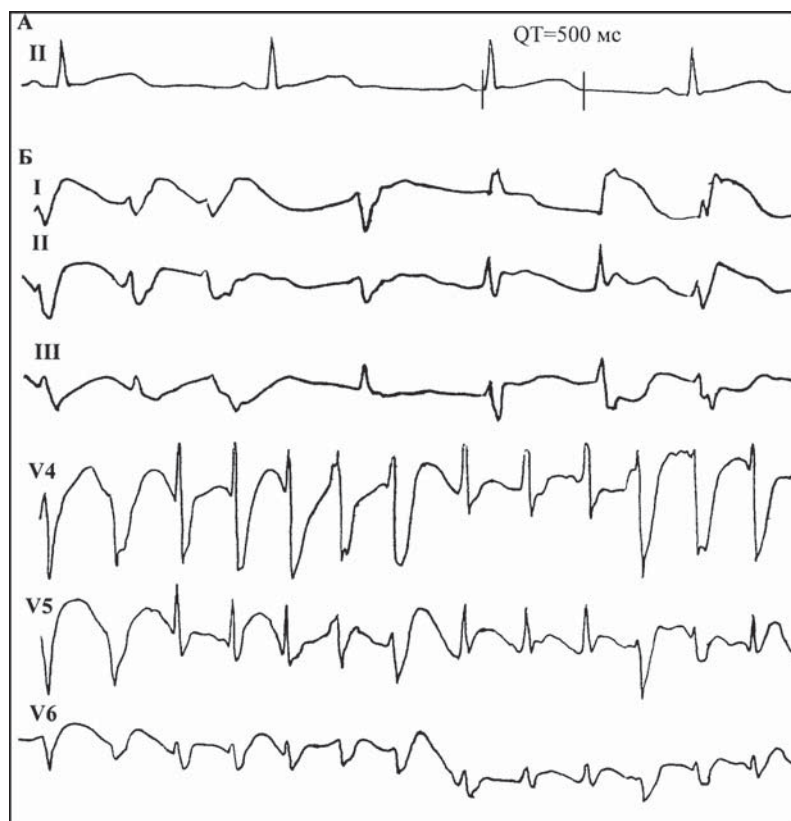
Клиническая характеристика синкопального состояния с судорожным компонентом сходна с большим эпилептическим припадком, что затрудняет дифференциальный диагноз. Между эпилептическим и аритмогенным пароксизмами, однако, имеются характерные отличия. При синдроме удлиненного интервала QT синкопе возникают на высоте нагрузки; типичны предсинкопальные состояния; после окончания синкопе сознание восстанавливается очень быстро; не отмечается каких-либо амнестических нарушений и сонливости в послеприступный период; не выявляется типичных для больных эпилепсией изменений личности. Основным отличительным признаком следует считать быстрое восстановление сознания и хорошую степень ориентации после окончания приступа.

При анализе факторов, провоцирующих синкопе, установлено, что практически у 40% больных они регистри-

руются на фоне сильного эмоционального возбуждения (гнев, страх). Примерно в 50% случаев приступы провоцируются физической нагрузкой (исключая плавание), у 20% детей – плаванием, в 15% случаев они происходят во время пробуждения от ночного сна, в 5% случаев – как реакция на резкие звуковые раздражители (телефонный звонок, звонок в дверь и др.). Таким образом, эмоциональное возбуждение и физическая активность в равной степени являются аритмогенными факторами для детей с синдромом удлиненного интервала QT. На зарегистрированной у шести из них ЭКГ во время синкопе имели место полиморфная желудочковая тахикардия типа пируэт и фибрилляция желудочков (рис. 2, 3).

Соотношение лиц мужского и женского пола при синкопальной и бессинкопальной формах у детей составляет соответственно 1:1,5 и 1:1,8. При этом частота синкопе в год у мальчиков в среднем несколько выше. Таким образом, с учетом описанных выше различий в вероятности ВСС, у мальчиков заболевание протекает в более острой, злокачественной форме. Это справедливо для всех возрастных групп и особенно для подросткового периода.

Генетическая гетерогенность синдрома удлиненного интервала QT определяет и некоторую вариабельность фенотипа. Были установлены различия в



**Рис. 3.** Электрокардиограмма (А) и залп полиморфной желудочковой тахикардии (Б), зарегистрированной при холтеровском мониторировании во время кратковременного эпизода потери сознания у больного Г., 8 лет с СУИQT.

реакции на провоцирующие факторы и специфические ЭКГ-паттерны реполяризации для различных вариантов синдрома. Отмечена также не одинаковая реакция на назначение бета-блокаторов, являющихся в настоящее время основной медикаментозной терапией синдрома удлиненного интервала QT. При назначении бета-блокаторов положительный эффект более часто достигается у пациентов с LQT1. Данное обстоятельство, вероятно, связано с тем, что  $I_{Ks}$  важен для поддержания адекватной продолжительности потенциала действия по отношению к частоте сердечных сокращений. Положительный эффект бета-блокаторов обусловлен тем, что развитие «torsades de pointes» может быть вызвано как ранними, так и поздними следовыми деполяризациями. Следовательно, полиморфные желудочковые тахикардии могут возникать в различных ситуациях, сопряженных с эффектами ранней и поздней деполяризации. Физическая и психоэмоциональная нагрузки – наиболее частые причины развития аритмогенных синкопальных состояний у пациентов с LQT1. Риск синкопе, внезапной смерти в покое или во время сна значительно выше у пациентов с LQT3, а для пациентов с LQT2 наиболее характерным триггерным фактором является резкий звуковой раздражитель.

Электрокардиография имеет нередко определяющее значение в диагностике основных клинических вариантов синдрома (рис. 2). Увеличение продолжительности интервала QT более, чем на 50 мс по отношению к нормальным значениям для данной ЧСС должно насторожить исследователя в плане исключения синдрома удлиненного интервала QT. Практика показывает, что за исключением детей раннего возраста, при наследственном СУИQT интервал QT, как правило, всегда превышает 400 мс. В сомнительных случаях необходимо дифференцировать первичное и вторичное удлинение QT при помощи анализа других маркеров ВСС. Величина интервала QT на ЭКГ покоя у больных с синкопальной формой заболевания колеблется от 400 до 650 мс. У больных с бессинкопальной формой синдрома продолжительность этого интервала достоверно меньше и в среднем составляет 440-450 мс. Корригированный интервал QT ( $QT_c$ ), рассчитанный по формуле Базетта ( $QT_c = QT / \sqrt{RR}$ ), также достоверно выше у больных с синкопе. В настоящее время проводятся исследования по выявлению характерных паттернов морфологии зубца T и T+U при различных генетических вариантах СУИQT. У пациентов с LQT2 был выявлен характерный электрокардиографический паттерн: двугорбый или двухфазный зубец T, наиболее выраженный в левых прекардиальных отведениях (рис. 4).

Помимо собственно удлинения интервала QT, электрокардиограмма позволяет выявить и другие признаки электрической нестабильности миокарда, такие как альтернация зубца T, желудочковые аритмии, а также сопутствующие нарушения ритма и проводимости. Важна также и оценка частоты синусового ритма, так как у больных с наследствен-

ным синдромом удлиненного интервала QT как правило отмечается брадикардия. Этот является одним из важнейших прогностических критериев.

Холтеровское мониторирование позволяет установить значения максимальной продолжительности интервала QT. Продолжительность интервала QT по данным Холтеровского мониторирования не должна превышать 400 мс у детей раннего, 460 мс у детей дошкольного, 480 мс у детей старшего возраста и 500 мс у взрослых [27]. Следует отметить, что критерии удлинения интервала QT (по данным Холтеровского мониторирования) не входят в диагностические критерии, предложенные Schwartz P.J (1985, 1993г.). Данный метод также выявляет у больных с СУИQT степень брадикардии (рис. 5), альтернацию зубца T (рис.6), желудочковые аритмии

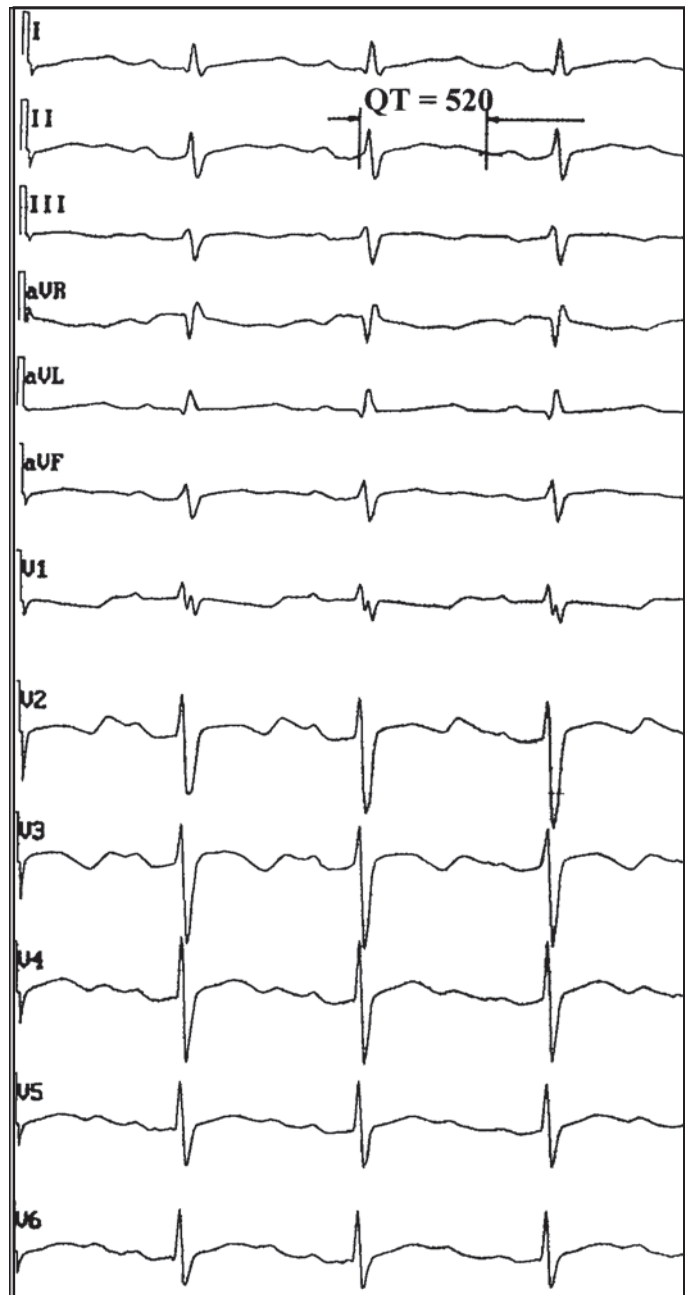


Рис. 4. Электрокардиограмма больного Г., 12 лет с диагнозом: «Наследственный синдром удлиненного интервала QT (LQT2), синкопальная форма»: синусовый ритм с ЧСС 80-87 уд/мин ( $RR=0,75-0,69$  сек),  $QT(II)=500-540$  мс,  $QT_c(II)=575-651$  мс.

Таблица 2.

**Показатели variability ритма сердца по данным Холтеровского мониторирования у больных с СУИQT и здоровых [27].**

Показатели	Здоровые (n=30)	СУИQT (n=25)
Mean (мс)	761,1±42,8	811,5±99,1*
SDNN (мс)	144,5±55,2	85,5±10,1*
rMSSD (мс)	59,3±10,9	33,7±10,9*
PNN50(%)	26,3±2,5	11,7±4,1*
Циркадный индекс	1,31±0,09	1,12±0,14 *

\* достоверность отличий  $p < 0,05$

(рис.7), нарушения проводимости и ригидность суточного сердечного ритма со снижением циркадного индекса менее 1,2, которая характерна для больных с наиболее тяжелой синкопальной формой заболевания [27]. Степень нарушения вегетативной регуляции сердца у больных с СУИQT выявляется при помощи оценки variability сердечного ритма, результаты анализа которой представлены в табл. 2. Отмечается снижение всех параметров временного анализа variability ритма на фоне ригидной синусовой брадикардии, что свидетельствует о специфичности вегетативного поражения с признаками вегетативной денервации сердца при синкопальной форме СУИQT.

Анализ предикторов синкопе и внезапной смерти у больных с СУИQT показал, что в детском возрасте маркеры риска несколько отличаются от таковых у взрослых. Так, если по данным А. Moss [28] риск внезапной смерти при синдроме выше среди женщин, по нашим данным наиболее злокачественное течение синдрома в детском возрасте отмечается именно у мальчиков. Не информативным у детей является  $QTc > 460$  мс, так как встречается не только у всех детей с синкопе, но и у 90% – без синкопе. Кроме того, относительная редкость обнаружения у детей желудочковой экстрасистолы на ЭКГ покоя, затрудняет использование этого признака в качестве предиктора внезапной смерти при данном способе регистрации.

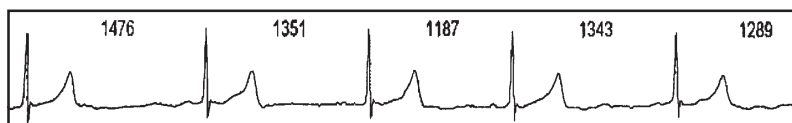
Учитывая достоверность различия в частоте встречаемости клинических и электрокардиографических фе-

номенов у детей с синкопальной и бессинкопальной формами синдрома, нами определена значимость каждого из них как независимого маркера риска синкопе и внезапной смерти в детском возрасте (табл. 3).

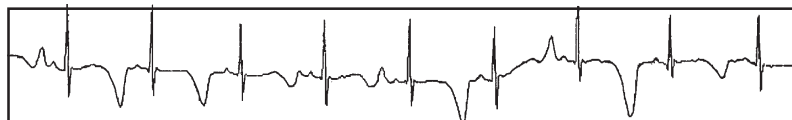
Концентрация предикторов синкопе и ВСС достоверно нарастает с тяжестью клинической картины заболевания и максимальна у больных, перенесших клиническую смерть. Вопреки существовавшему ранее мнению, что больные с СУИQT в отсутствие синкопе имеют минимальный риск ВСС и, следовательно, не нуждаются в лечении, мы считаем необходимым всех больных с наличием нескольких маркеров, таких как значительное удлинение скорректированного интервала QT, выраженная синусовая брадикардия, альтернация зубца Т, предсинкопальные состояния, относить к груп-

пе высокого риска по ВСС. Такой подход более чем оправдан, учитывая высокую вероятность внезапной смерти во время первого в жизни приступа потери сознания [29].

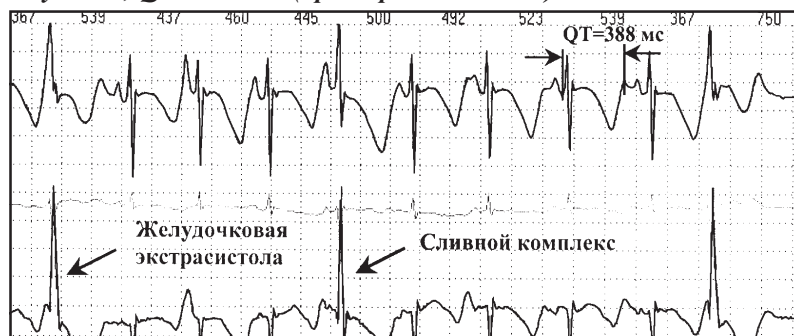
Среди терапевтических методов лечения общепринятым является длительное, нередко пожизненное, назначение бета-блокаторов. Показанием к их назначению служат синкопальные состояния в анамнезе, а также высокое число предикторов ВСС. Чаще всего применяются обзидан, атенолол, коргард [30]. С антиаритмической целью широко назначается финлепсин, ранее хорошо зарекомендовавший себя при лечении пароксизмальных нарушений ритма [31]. В последние годы получены доказательства того, что финлепсин активно участвует в регуляции натриевого тока (усиливает инактивацию зависимых от напряжения  $Na^+$ -каналов и задерживает восстановление их активности), нарушенного в частности, при LQT3 [32]. При LQT3 с антиаритмической целью также показано назначение препарата класса I мексилетина. Синкопальным больным назначается комплекс препаратов, улучшающих метаболизм миокарда и окислительно-восстановительные процессы на клеточном уровне (рибофлавин, липоевая кислота, пангамат кальция, цитохром С, карнитин).



**Рис. 5. Фрагмент холтеровского мониторирования ребенка 5 лет с наследственным синдромом удлиненного интервала QT. Регистрируется брадикардия с ЧСС до 41 уд/мин.**



**Рис. 6. Фрагмент Холтеровского мониторирования ребенка 5 лет с наследственным синдромом удлиненного интервала QT. Регистрируется выраженная альтернация зубца "Т" – изменение амплитуды и морфологии "Т" в соседних кардиоциклах. ЧСС = 70 уд/мин, QT = 640 мс (при норме до 460 мс).**



**Рис. 7. Желудочковая экстрасистолия (указана стрелкой) и удлинение интервала QT (при ЧСС 115 уд/мин. QT=388 мс, QTc=539 мс) у новорожденной девочки 2-х дней по данным Холтеровского мониторирования.**



Таблица 3.

*Характеристика общепринятых (А) и дополнительных (Б) маркеров синкопе и внезапной смерти детей с СУИQT (в %).*

Маркеры	Чувст.	Специф	Информ.
<b>А.</b>			
Женский пол	58,8	37,5	50,0
ЭСЖ (ЭКГ)	8,8	100	65,5
Интервал QT > 440ms (ЭКГ) *	80,0	63,6	70,0
Интервал QTc > 460ms (ЭКГ)	100,0	7,2	42,2
Альтернатива Т-зубца (ЭКГ) *	41,0	87,5	70,0
<b>Б.</b>			
Предсинкопальные состояния*	100,0	68,6	80,0
ЧСС < 65 в мин.(ЭКГ) *	73,5	55,4	62,2
Интервал QTc > 500ms (ЭКГ) *	65,0	78,6	73,3
ЭСЖ (ХМ) *	52,9	92,9	77,7
Альтернатива Т-зубца (ХМ) *	88,2	55,4	67,7
ЭЭГ-паттерн*	100,0	73,2	83,3
Циркадный индекс < 1,2 *	97,0	75,0	83,3

\* достоверное различие ( $p < 0,05$ ) по частоте встречаемости признака у детей с синкопальной и бессинкопальной формами синдрома

Учитывая известные данные об асимметричной симпатической иннервации сердца у больных с СУИQT, было предложено удаление левого звездчатого ганглия, что приводит к значительному снижению аритмогенных вегетативных влияний на миокард [33]. Имеются сообщения о положительном клиническом эффекте при имплантации электрокардиостимуляторов и кардиовертеров-дефибрилляторов [34]. Следует отметить, что своевременно назначенная медикаментозная терапия способствует предотвращению синкопе более, чем у 87% больных.

#### **Мониторинг индивидуальных факторов риска ВСС**

Пациенты, отнесенные в группу высокого риска по ВСС, должны длительное время находиться под наблюдением специалистов. Достоверный контроль эффективности профилактических курсов возможен только на основе мониторинга индивидуальных факторов риска ВСС, выявленных у каждого конкретного пациента. Динамический контроль уникальных для каждого больного маркеров риска ВСС позволяет наиболее эффективно проводить коррекцию терапии. Через некоторое время после начала лечения может появиться тенденция к уменьшению QT-интервала. В одном случае мы наблюдали прогрессивное уменьшение продолжительности интервала QT с 500 мс в возрасте 11 лет до 420 мс – в 16 лет. Moss и Robinson [35] также описали взрослых пациентов с синдромом Романо-Уорда, которые имели синкопе и увеличение интервала QT только в детстве.

Показано, что на фоне комплексной терапии число факторов риска прогрессивно снижается [36]. В то же время, при перенесении инфекционных заболеваний, сильных стрессовых ситуаций, хирургических вмешательств, а также на фоне отмены терапии число их может нарастать. Оба процесса характеризуются постепенностью и должны быть зафиксированы при обследова-

нии не реже одного раза в 6 месяцев и после провоцирующих стрессовых ситуаций. В первичном обследовании на наличие факторов риска нуждаются все члены семьи по пораженной линии, а в мониторинговании – только лица с явными (удлинение интервала QT более 440 мс и синкопе) признаками заболевания или высокой концентрацией факторов риска развития жизнеугрожающих аритмий.

Таким образом, мониторингование основных клинико-электрофизиологических маркеров риска ВСС при СУИQT позволяет своевременно назначить лечение и избежать осложнений, проводить профилактику жизнеугрожающих аритмий у больных с латентной и бессинкопальной формами заболевания.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. De Vreede-Swagemakers JJ, Gorgels AP, Dubois-Arbouw WI et al. Out of hospital cardiac arrest in the 1990s: a population based study in the Maastrich area on incidence, characteristics and survival. J Am Coll Cardiol 1997; 30(6):1500.
2. Sotoodehnia N, Zivin A, Bardy GH, Siscovick DS. Reducing mortality from sudden cardiac death in the community: lessons from epidemiology and clinical applications research. Cardiovasc Res 2000; 50:197-209.
3. Myerburg RJ, Interian A, Mitrani RM et al. Frequency of sudden cardiac death and profiles of risk. Am J Cardiol 1997;80(5B):10F-19F.
4. Basso C, Calabrese F, Corrado D, Thiene G. Postmortem diagnosis in sudden cardiac death victims: macroscopic, microscopic and molecular findings. Cardiovasc res 2001;50:290-300.
5. Corrado D, Basso C, Thiene G. Sudden cardiac death in young people with apparently normal heart. Cardiovasc res 2001;50:399-408.
6. Bayes de Luna, Coumel P., Leclercq J.F. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. Amer. Heart J. - 1989. - Vol. 117. - N 1. - P. 151-159.
7. Wang Q, Chen Q, Towbin JA. Genetics, molecular mechanisms and management of Long QT syndrome. Ann Med 1998; 30: 58-65.
8. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, present ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. J Am Coll Cardiol 1992;20:1391-1396.
9. Roden DM, Spooner PM. Inherited long QT syndromes: paradigm for understanding arrhythmogenesis. J Cardiovasc Electrophys 1999;10:1664-1683.
10. Schwartz PJ Idiopathic long QT syndrome: progress and questions. Am Heart J. 1985 Feb;109(2):399-411.
11. Jervell A., Lange-Nielson F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of QT interval and sudden death. Am. Heart J. 1957 Vol. 54. N1. P.59-68.

12. Romano C., Gemme G., Pongiglione R. Aritmie cardiache rare dell'eta pediatrica La Clin. Paediatr.- 1963.- Vol. 45- P. 656-659.
13. Ward O.V. A new familial cardiac syndrome in children. J. Irish. Med. Ass. – 1964.-Vol. 47.-N2- P. 102-104.
14. London B. Overview of inherited diseases that predispose to the development of cardiac arrhythmias (LQTS, ARVD, AF, Brugada). North America Society of Pacing and Electrophysiology (NASPE) 21<sup>st</sup> Annual Scientific Sessions.
15. Moss A, Schwartz PJ, Crampton RS et al. The long QT syndrome: prospective longitudinal study of 328 families. *Circul*, 1991, 84: 1136-1144
16. Fraser G.R., Froggat P., Murphy T. Genetics aspects of the cardioauditory syndrome of Jervell and Lange-Nielsen (congenital deafness and electrocardiographic abnormalities). *Ann Hum Genet.*- 1964.-Vol. 28.- P.133-157.
17. Bricker J.T., Garson A.Jr., Gillette P.C. A family history of seizures associated with sudden cardiac deaths. *Am. J Dis Child.* -1984. - Vol. 138. - P. 866-868.
18. Hashiba K. Sex differences in phenotypic manifestation and gene transmission in the Romano-Ward syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 1992. Vol. 644. P.142-157.
19. El-Sherif N., Gioia Turitto The Long QT Syndrome and Torsade De Pointes. *PACE.*- 1999.-Vol.22.- N.1.- P.91-109.
20. Priori S.G., Barhanin J., Hauer R.W. et al. Genetic and molecular basis of cardiac arrhythmias. Impact on clinical management.//*Eur.Heart J.*-1999.-Vol.20.-P.174-195.
21. Vincent G.M. The molecular genetics of the long QT syndrome: genes causing fainting and sudden death. // *Annu. Rev. Med.* – 1998.-Vol.49.-P. 263-274.
22. Manoach M, Fein A, Hecht Z, Varon D. A cellular basis for the prolonged QT interval in Mammals. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 1992. Vol. 644.
23. Школьникова М.А. Прогнозирование риска развития жизнеугрожающих состояний и внезапной смерти при нарушениях сердечного ритма у детей, принципы профилактики. Автореф. докт. дисс. М.-1993.-106 с.
24. Школьникова М.А. Жизнеугрожающие аритмии у детей. М.: Нефтяник, 1999. 232 с.
25. Лаан М.А. Характеристика предикторов внезапной сердечной смерти у детей с синдромом удлинённого интервала QT. Автореф. канд.дисс. М., 1989. 18 с.
26. Zareba W., Moss A.J., Schwartz P.J. et al. Influence of genotype on the clinical course of the long-QT syndrome. *N. Engl. J. Med.* - 1998.- Vol.339.- P. 960-965.
27. Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование. М.: Медпрактика. - 2000.- 216 с.
28. Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Locati E, Carleen E. The long QT syndrome: a prospective international study. *Circulation.* 1985 Jan;71(1):17-21.
29. Школьникова М.А. Жизнеугрожающие аритмии у детей. Москва; 1999; 232 с.
30. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Benhorin J, Vincent GM, Locati EH, Priori SG, Napolitano C, Medina A, Zhang L, Robinson JL, Timothy K, Towbin JA, Andrews ML. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2000 Feb 15;101(6):616-23
31. Березницкая В.В. Роль нарушений нейровегетативной регуляции сердечного ритма в формировании пароксизмальной тахикардии у детей и обоснование эффективной терапии. Автореф. канд. дисс., Москва, 1993, 24с.
32. Зенков Л.Р. Карбамазепин в лечении эпилепсии. *Русский медицинский журнал.* 2000. Том 8. N13-14 (114-115). с.593-596.
33. Schwartz P., Locati E., Moss A. et al. Left cardiac sympathetic denervation in therapy of congenital long QT syndrome. A worldwide report. *Circulation* 1991; 84:503-511.
34. Breithardt G., Wicher T., Haverkamp W. et al. Implantable cardioverter defibrillator therapy in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, long QT syndrome, or no structural heart disease. *Am Heart J* 1994; 127:1151-1158.
35. Moss AJ, Robinson JL. Clinical aspects of the idiopathic long QT syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1992 Jan 27;644:103-11
36. Синдром удлинённого интервала QT (под ред. Школьниковой М.А.). М.: Медпрактика, 2001, 128с.