

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2011

УДК 616.12-008.311-053.3:615.036-021.3

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ ТАХИАРИТМИЙ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

ЧАСТЬ 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНЫХ ЭЛЕКТРИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

М. А. Школьникова^{1*}, Л. А. Кравцова¹, В. В. Березницкая¹, М. С. Харлан^{1, 2}, Р. А. Ильдарова¹

¹ ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии» Минздравсоцразвития РФ, Москва; ² ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздравсоцразвития РФ, Москва

В последние годы все чаще появляются описания жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма у детей раннего возраста с первичными электрическими заболеваниями сердца (каналопатиями). К ним относятся наследственные заболевания, такие как СУИQT, синдром укороченного интервала $Q-T$, синдром Бругада, катехоламинергическая желудочковая тахикардия, идиопатическая фибрилляция желудочков, обусловленные изменениями свойств потенциалзависимых ионных каналов [3, 6, 10]. Ряд исследователей к этой группе относят также болезнь Ленегра, наследственный синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта и наследственную форму фибрилляции предсердий (см. табл. 2 на с. 10).

У детей первых трех лет жизни наиболее часто выявляются такие молекулярно-генетические варианты синдрома удлиненного интервала $Q-T$, как LQT1, LQT2 и LQT3. Редкой тяжелой формой является синдром Тимоти. Описаны единичные случаи манифестации в раннем возрасте синдрома Бругада и идиопатической фибрилляции желудочков [3, 6]. Клиническая манифестация большинства других вышеупомянутых синдромов приходится на более старшую возрастную группу.

Наследственный синдром (синдромы) удлиненного интервала $Q-T$ встречается у новорожденных с частотой 1:2000 [10, 11] и характеризуется удлинением интервала $Q-T$ на стандартной ЭКГ, желудочковой тахикардией типа «пируэт» и синкопальными состояниями. В настоящее время выделены 13 молекулярно-генетических

вариантов синдрома (см. табл. 2 на с. 10), которые наряду с общими характеристиками в виде значительного удлинения интервала $Q-T$ на ЭКГ, приступов потери сознания на фоне жизнеугрожающих аритмий и случаев внезапной смерти в семьях имеют клинко-электрокардиографические особенности, обусловленные спецификой изменений ионных токов в зависимости от наличия того или иного генетического дефекта. Выявить заболевание в отсутствие клинических проявлений и семейного анамнеза можно только на основании электрокардиографического исследования. В этой связи становятся особенно актуальными вопросы ЭКГ-скрининга новорожденных и детей раннего возраста.

Независимыми факторами риска ВСС у детей с СУИQT являются: выраженное (более 480 мс) удлинение интервала $Q-T_c$, синкопе или документированные эпизоды желудочковой тахикардии (рис. 1), признаки электрической нестабильности миокарда (альтернация Т-зубца, выраженная брадикардия), третий молекулярно-генетический вариант синдрома [6].

Синдром Джервелла–Ланге–Нильсена является одной из самых тяжелых клинических форм СУИQT. Большинство описанных случаев обусловлено мутациями в гене KCNQ1. Наследование осуществляется по аутосомно-рецессивному типу. Фенотипически синдром проявляется врожденной глухотой, что позволяет установить диагноз уже в раннем детском возрасте. Он характеризуется значимым удлинением интервала $Q-T_c$ на электрокардиограмме (ЭКГ) более 500 мс и

* Адрес для переписки: e-mail: arcentr@pedklin.ru

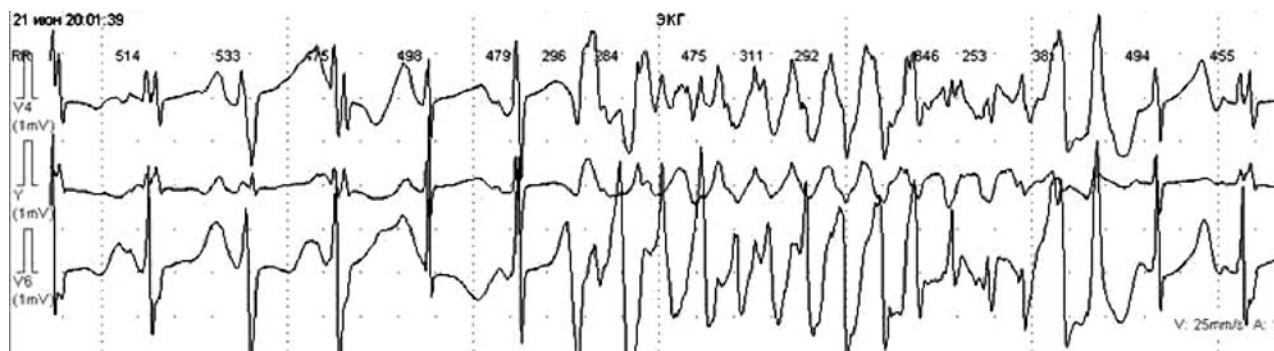


Рис. 1. Фрагмент холтеровского мониторинга у девятимесячной девочки с синдромом удлиненного интервала $Q-T$. Резкое удлинение $Q-T$, альтернация зубца T . Короткий, самопроизвольно купирующийся пароксизм фибрилляции желудочков

высоким риском ВСС. По результатам наиболее полного описания, включающего в том числе и российские данные, примерно у 15% больных кардиогенные синкопе развиваются уже в течение первого года жизни, у 50% — в течение первых трех лет жизни [12]. Синкопе чрезвычайно редко случаются в покое. Прогноз у больных с этим вариантом синдрома крайне неблагоприятный, бета-адреноблокаторы недостаточно эффективны в профилактике жизнеугрожающих аритмий, вследствие чего практически во всех случаях требуется безотлагательная имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКД).

Синдром Тимоти (LQT8) является редким наследственным заболеванием, распространенность которого в популяции не установлена. В 1989 г. доктор К. W. Timothy из университета штата Юта впервые дала описание данного синдрома у ребенка в возрасте 2,5 года с синдактилией в сочетании с удлиненным интервалом $Q-T$. Синдром Тимоти диагностируется на основании сочетания поражения сердечно-сосудистой системы (экстремального удлинения интервала $Q-T$ с высокоамплитудным зубцом U , атриовентрикулярной блокады II степени и в ряде случаев пороков сердца) с синдактилией, транзиторными метаболическими нарушениями, аномалиями умственного и психического развития, иммунодефицитными состояниями. Для этого синдрома, который обозначается как 8-й молекулярно-генетический вариант СУИQT, характерно особенно злокачественное течение с крайне высоким риском внезапной смерти в раннем возрасте [1, 3]. С 1989 г. по настоящее время в мировой медицинской литературе описаны 22 пациента с манифестацией заболевания в раннем возрасте, десять из которых умерли в результате развития жизнеугрожающих желу-

дочковых аритмий в возрасте до 2,5 года. Характерной особенностью синдрома является устойчивое сочетание редких клинических феноменов — удлинения интервала $Q-T$ с АВ-блокадой II степени и синдактилии (рис. 2). Все эти симптомы обнаруживаются у 100% больных с данным синдромом. Причиной смерти служат желудочковые тахикардии, нередко развивающиеся на фоне инфекций и гипогликемии, а средний возраст, до которого доживают больные при этой патологии, — около 2,5 года.

Лечение больных с СУИQT остается трудной и до конца не решенной проблемой, хотя разработанный в настоящее время комбинированный подход позволяет уменьшить риск ВСС до 2% по сравнению с 78% у лиц, не получающих адекватную терапию [6]. Основными методами лечения являются антиаритмическая терапия, преимущественно бета-адреноблокаторами и препаратами IC класса, имплантация ИКД и левосторонняя симпатэктомия [1, 8].

Бета-адреноблокаторы являются препаратом первого выбора, однако их эффективность варьирует в зависимости от молекулярно-генетического варианта и составляет 81% у пациентов с первым вариантом синдрома, 59% — со вторым и 50% — с третьим [6, 9]. Таким образом, для пациентов с LQT1, у которых желудочковая полиморфная тахикардия провоцируется симпатической стимуляцией, бета-адреноблокаторы можно считать ген-специфической терапией. Среди бета-адреноблокаторов в терапии СУИQT наиболее широко применяются надолол, пропранолол и атенолол. Среди других препаратов, влияние которых на продолжительность интервала $Q-T$ и способность предотвращать пароксизмы полиморфной желудочковой тахикардии были исследованы, — антиаритмические средства

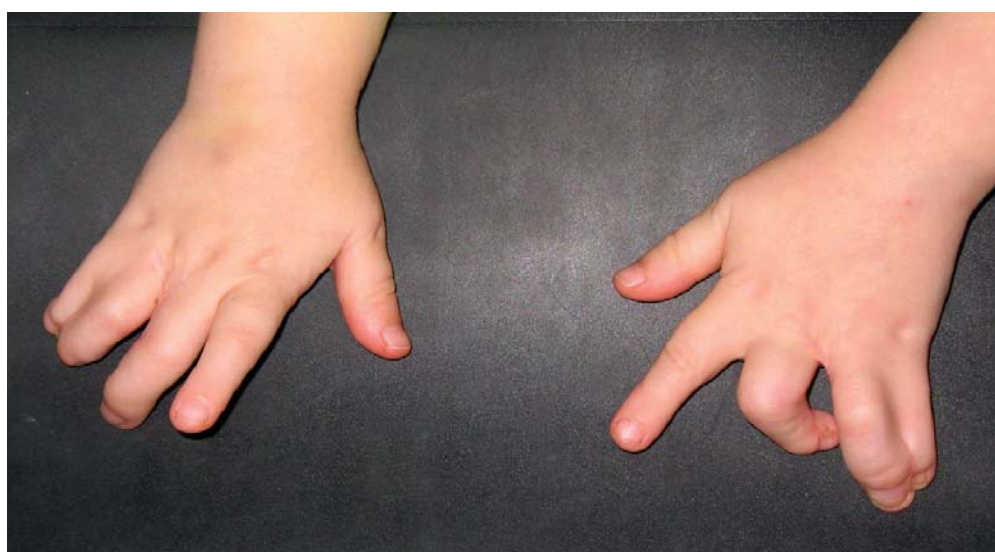
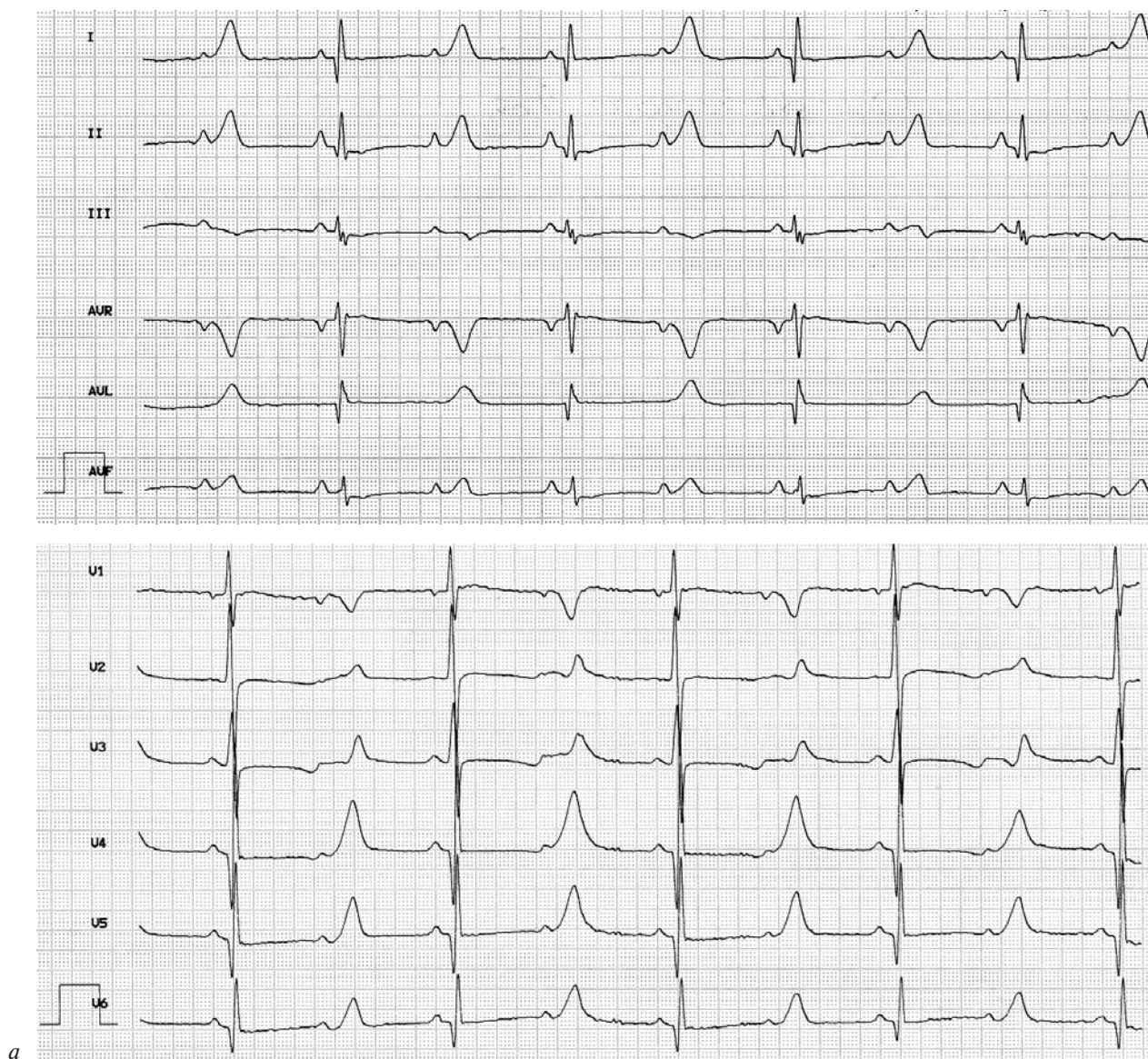


Рис. 2. Синдром Тимоти:

а – ЭКГ трехлетней девочки с синдромом Тимоти. Выраженная ригидная брадикардия: ЧСС 60 уд/мин; АВ-блокада II ст., 2:1; $Q-T=700$ мс, $Q-T_c=687$ мс; б – синдактилия IV и V пальцев кистей, контрактуры и локтевая девиация III пальцев кистей

IB и IC классов. В 1995 г. P. Schwartz и соавт. убедительно продемонстрировали эффективность препарата I класса — мексилетина у пациентов с LQT3 [9]. В то же время было показано, что, снижая трансмуральную дисперсию процесса реполяризации, мексилетин в равной степени способствует профилактике рецидивов ПЖТ и при LQT1 и LQT2. Benhorin и соавт. в 2000 г. продемонстрировали способность флекаинида уменьшать продолжительность интервала $Q-T$ у пациентов с мутацией в гене SCN5A-D1790G. Так как быстрые калиевые каналы, дефекты в которых приводят к развитию LQT2, чувствительны к уровню межклеточного калия, было предложено в качестве ген-специфической терапии для пациентов с данным вариантом длительное применение препаратов калия [1, 9].

В 2004 г. были опубликованы результаты симпатэктомии у 147 пациентов [8]. За 8 лет наблюдения на 91% уменьшилось количество синкопальных состояний, продолжительность интервала $Q-T$ стала меньше в среднем на 39 мс; летальность в группе высокого риска снизилась до 3%.

Среди пациентов с ранней манифестацией симптомов, к которым относятся дети в возрасте до года с гомозиготными мутациями в генах KCNQ1 и KCNE1 (синдром Джервелла—Ланге—Нильсена), KCNH2 и SCN5A (экстремальное увеличение интервала $Q-T$, сопровождающееся функциональной блокадой АВ-проведения) и с гетерозиготной мутацией в гене CACNA1C (синдром Тимоти), чаще встречаются случаи рефрактерности к антиадренергической терапии. На основании данных Международного регистра по СУИQT С. Spazzolini и соавт. (2009 г.) определили факторы риска развития жизнеугрожающих состояний для детей раннего возраста. К ним относятся продолжительность $Q-Tc$ более 500 мс, частота сердечных сокращений менее 100 уд/мин и женский пол. Синкопе не включены в эту группу, что обусловлено возрастом пациентов и трудностью интерпретации у них нарушений сознания. В литературе описаны единичные случаи применения хирургических методов лечения у детей раннего возраста, что не позволяет достоверно судить об их эффективности. У детей раннего возраста с недостаточной эффективностью бета-адреноблокаторов в качестве хирургического метода лечения следует рассматривать имплантацию ИКД, несмотря на то что процедура сопряжена со значительными техническими трудностями.

Синдром внезапной смерти младенцев (СВСМ) ответственен за пик ВСС, который приходится на возраст от рождения до 6 мес жизни. До настоящего времени вклад нарушений ритма сердца в СВСМ является предметом активного изучения [2, 5]. Исследования последнего десятилетия продемонстрировали убедительную связь данного синдрома с СУИQT (LQT3) и возможную связь с синдромом Бругада, то есть с синдромами, при которых мутации локализуются в гене SCN5A, ответственном за функцию натриевого канала [3, 5]. Наиболее часто встречаются мутации в гене SCN5A, но также могут встречаться в генах KCNQ1 и KCNH2. Синдром удлиненного интервала $Q-T$ обнаружен у 9% жертв синдрома внезапной смерти детей грудного возраста [4, 13]. В основе гипотезы о наличии у жертв синдрома внезапной смерти младенцев удлинения интервала $Q-T$ лежат данные о возможности возникновения мутации *de novo*, ответственной за развитие СУИQT у новорожденного в случае, если его родители здоровы [11]. Выявлено также, что 50% детей, в дальнейшем погибших от СВСМ, имели на первой неделе жизни более высокие значения интервала $Q-T$ (более 440 мс), при этом у родителей новорожденных данный показатель был в норме. Таким образом, спонтанные мутации *de novo*, определяющие развитие жизнеугрожающих ЖТ вследствие нарушения функции ионных каналов кардиомиоцитов, могут в ряде случаев послужить причиной внезапной смерти младенцев [7].

Заключение

Тахикардии являются самым распространенным видом нарушений ритма сердца у детей раннего возраста. Подавляющее большинство гетеротопных тахикардий представлены суправентрикулярными тахикардиями. В то же время внимание к желудочковым тахикардиям у новорожденных и детей раннего возраста в последние годы неуклонно возрастает в связи с доказанной клинической значимостью первичных электрических заболеваний сердца в этой возрастной группе, в том числе их роли в развитии синдрома внезапной смерти младенцев. По сравнению с детьми старше трех лет, тахикардии у детей раннего возраста значительно чаще сопряжены с органическими изменениями сердечно-сосудистой системы. Представленность гетеротопных тахикардий в группах детей с ВПС, в том числе среди оперированных больных, значительно выше, чем среди детей без сопутствующей

шей кардиальной патологии. Клинические проявления пароксизмальных форм тахикардий у детей раннего возраста неспецифичны, при этом они нередко выявляются уже на фоне развития недостаточности кровообращения.

Анализ аритмий у детей по принципу конфликтности проводящей системы сердца и области операционного воздействия позволяет прогнозировать вариант нарушения ритма и вероятность его развития после коррекции ВПС. К достижениям современной кардиохирургии относят уменьшение числа послеоперационных блокад, в связи с чем в структуре послеоперационных аритмий наибольшую актуальность приобретают гетеротопные тахикардии.

Синкопальные состояния в этом возрасте могут служить первым симптомом первичного электрического заболевания сердца (синдром удлиненного интервала $Q-T$, синдром Тимоти), наблюдаться у детей из группы риска по синдрому внезапной смерти младенцев (очевидные жизнеугрожающие состояния) и требуют повышенного внимания клиницистов. Интервенционное лечение у детей раннего возраста, в том числе имплантация антиаритмических устройств, представляет определенные трудности и выполняется строго по жизненным показаниям.

Акцент в лечении и профилактике рецидивов у детей раннего возраста делают на антиаритмическую терапию. При выявлении таких факторов риска развития и поддержания тахикардий в раннем возрасте, как ante- и перинатальная гипоксия и нарушение нейровегетативного контроля сердечного ритма, обосновано проведение курсов нейрометаболической терапии, что позволяет улучшить прогноз. Все дети раннего возраста с диагностированными клинически значимыми тахикардиями требуют длительного динамического наблюдения. При манифестации СВТ в возрасте старше одного года вероятность ее рецидивов достигает 94%. Больные с установленными наследственными синдромами, ассоциирующимися с высоким риском внезапной сердечной смерти, нуждаются в пожизненной терапии адекватными дозами бета-блокато-

ров. Они с высокой вероятностью являются кандидатами на имплантацию ИКД в старшем возрасте.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ильдарова, Р. А.* Врожденный синдром удлиненного интервала $Q-T$ как проявление первичной электрической патологии сердца / Р. А. Ильдарова, М. А. Школьников // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 2010. — Т. 55, № 2. — С. 42–50.
2. *Кравцова, Л. А.* Современные аспекты синдрома внезапной смерти детей грудного возраста / Л. А. Кравцова // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 2010. — Т. 55, № 2. — С. 60–68.
3. *Antzelevitch, C.* Molecular biology and cellular mechanisms of Brugada and long $Q-T$ syndromes in infants and young children / C. Antzelevitch // J. Electrocardiology. — 2001. — № 34. — P. 177–181.
4. *Arnestad, M.* Prevalence of long-QT syndrome gene variants in sudden infant death syndrome / M. Arnestad, L. Crotti, T. O. Rognum et al. // Circulation. — 2007. — Vol. 115. — P. 361–367.
5. *Plant, L. D.* A common cardiac sodium channel variant associated with sudden infant death in african americans, SCN5A S1103Y / L. D. Plant, P. N. Bowers, Q. Liu et al. // J. Clin. Investig. — 2006. — Vol. 116. — P. 430–435.
6. *Priori, S. G.* Inherited arrhythmogenic diseases / S. G. Priori, C. Antzelevich // Sudden cardiac death; eds. S. G. Priori, D. P. Zipes. — Blackwell publishing. — 2006. — P. 132–146.
7. *Schwartz, P. J.* A molecular link between the sudden infant death syndrome and the long-QT syndrome / P. J. Schwartz, S. G. Priori, R. Dumaine et al. // NEJM. — 2000. — Vol. 343, № 4. — P. 262–267.
8. *Schwartz, P. J.* Left cardiac sympathetic denervation in the management of high-risk patients affected by the long $Q-T$ syndrome / P. J. Schwartz, S. G. Priori, M. Cerrone et al. // Circulation. — 2004. — № 109. — P. 1826–1833.
9. *Schwartz, P. J.* Long $Q-T$ syndrome patients with mutations on the SCN5A and HERG genes have differential responses to Na^+ channel blockage and to increases in heart rate. Implications for gene-specific therapy / P. J. Schwartz, S. G. Priori, E. H. Locati et al. // Circulation. — 1995. — № 92. — P. 3381–3386.
10. *Schwartz, P. J.* Prevalence of the congenital long $Q-T$ syndrome / P. J. Schwartz, M. Stramba-Badiale, L. Crotti et al. // Circulation. — 2009. — Vol. 120. — № 18. — P. 1761–1767.
11. *Schwartz, P. J.* Stillbirths, sudden infant deaths, and long-QT syndrome: puzzle or mosaic, the pieces of the jigsaw are being fitted together / P. J. Schwartz // Circulation. — 2004. — Vol. 109. — P. 2930–2932.
12. *Schwartz, P. J.* The Jervell and Lange-Nielsen syndrome. Natural history, molecular basis, and clinical outcome / P. J. Schwartz, C. Spazzolini, L. Crotti et al. // Circulation. — 2006. — № 113. — P. 783–790.
13. *Tester, D. J.* Sudden infant death syndrome: how significant are the cardiac channelopathies? / D. J. Tester, M. J. Ackerman // Cardiovasc. Res. — 2005. — Vol. 67. — P. 388–396.

Поступила 21.03.2012