

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВРОЖДЕННОГО СИНДРОМА УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT

А.А. Чернова*, С.Ю. Никулина, А.В. Гульбис

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. 660022, Красноярский край, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Генетические аспекты врожденного синдрома удлиненного интервала QT

А.А. Чернова*, С.Ю. Никулина, А.В. Гульбис

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. 660022, Красноярский край, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Описаны проявления и клинические варианты синдрома удлиненного QT, представлена молекулярно-генетическая диагностика данного кардиологического синдрома и подходы к ведению таких больных.

Ключевые слова: синдром удлиненного интервала QT, синдром Джервелла-Ланге-Нильсена, синдром Романо-Уорда, молекулярная диагностика.

РФК 2012;8(5):694-698

Genetic aspects of congenital long QT syndrome

A.A. Chernova*, S.Yu. Nikulina, A.V. Gul'bis

Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky. Partizana Zheleznyaka ul. 1, Krasnoyarsk, 660022 Russia

The main symptoms and clinical types of long QT syndrome are described. Molecular genetic diagnostics and updated approaches to the management of patients with long QT syndrome are presented.

Key words: long QT syndrome, Jervell and Lange-Nielsen syndrome, Romano-Ward syndrome, molecular diagnostics.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(5):694-698

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): anechkachernova@yandex.ru

Введение

Генетические факторы играют важную роль в патогенезе значительного количества болезней. По данным проекта расшифровки генома человека в организме существует около 350000 генов, изменения каждого из которых могут быть причиной патологического состояния. В последние годы прогресс в молекулярной биологии и геномной инженерии позволил клиницистам на новом уровне подойти к изучению молекулярных механизмов развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе нарушений ритма сердца [1].

В настоящее время идентифицированы гены, функция которых имеет непосредственное отношение к процессам, происходящим в миокарде человека [2].

Таким образом, генетически детерминированные нарушения ритма сердца ответственны за большую часть случаев внезапной сердечной смерти (ВСС) у лиц как в отсутствие, так и при наличии структурной патологии сердца. Эти заболевания и синдромы, как правило, манифестируют в молодом возрасте и имеют определенные фенотипические и генотипические черты [3].

Целью настоящего обзора было представить возможности молекулярно-генетической диагностики синдрома удлиненного интервала QT на основе анализа отечественной и зарубежной литературы.

Сведения об авторах:

Чернова Анна Александровна — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней №1 КрасГМУ

Никулина Светлана Юрьевна — д.м.н., профессор, заведующая той же кафедрой

Гульбис Алина Владимировна — клинический ординатор той же кафедры

Электрофизиологические аспекты

Интервал QT (рис. 1) отражает продолжительность общей электрической активности желудочков, включая как деполяризацию, так и реполяризацию, а его удлинение — замедленную и асинхронную реполяризацию миокарда желудочков. Длительность интервала QT в норме изменяется в зависимости от частоты сердечных сокращений [4].

В последние годы в клинической кардиологии проблема удлинения интервала QT привлекает к себе пристальное внимание отечественных и зарубежных исследователей как фактор, приводящий к внезапной смерти. Установлено, что как врожденные, так и приобретенные формы удлинения интервала QT являются предикторами фатальных нарушений ритма, которые, в свою очередь, приводят к внезапной смерти больных.

Синдром удлиненного интервала QT (Long QT, LQT) характеризуется наличием удлиненного интервала QT (QT скорректированный — $QT_c > 460$ мс), синкопальных атак и случаев внезапной смерти вследствие развития полиморфной желудочковой тахикардии (torsades de pointes — типа «пируэт») и фибрилляции желудочков [5].

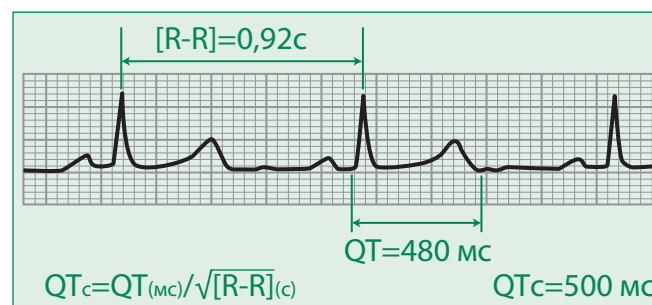


Рисунок 1. Интервал QT на ЭКГ

Таблица 1. Молекулярно-генетические варианты синдромов удлиненного интервала QT

Генетический вариант	Локус хромосомы	Ген/белковый продукт	Изменение ионного тока
Синдром Джервелла-Ланге-Нильсена			
JLN1	11p15.5	KCNQ1/ α	снижение I_{Ks}
JLN2	21q22.1	KCNE1/ β	снижение I_{Ks}
Синдром Романо-Уорда			
LQT1	11p15.5	KCNQ1/ α	снижение I_{Ks}
LQT2	7q35-36	KCNH2/ α	снижение I_{Kr}
LQT3	3p21-p24	SCN5A/ α	повышение I_{Na}
LQT4	4q25-q27	ANKB/анкирин B	снижение I_{Na} , I_{Ks} снижение I_{NaK}
LQT5	21q22.1	KCNE1/ β	снижение I_{Ks}
LQT6	21q22.1	KCNE2/ β	снижение I_{Kr}
LQT9	3p25	CAV3/кавеолин 3	повышение I_{Na}
LQT10	11q23.3	SCN4B/ $\beta 4$	повышение I_{Na}
LQT11	7q21-22	AKAP9/Yotiao	снижение I_{Ks}
LQT12	20q11.2	SNTA1/синтропин	повышение I_{Na}
I_{Ks} – медленный калиевый ток задержанного выпрямления; I_{Kr} – быстрый калиевый ток задержанного выпрямления; I_{Na} – натриевый ток; $I_{Na, K}$ – натриево-калиевый ток			

Распространенность синдрома в популяции составляет 1:2500–1:5000 при пенетрантности до 90% [6].

Синдром LQT служит уникальной моделью для изучения всех первичных электрических заболеваний сердца, влияния различных средовых факторов на генетически обусловленные изменения электрофизиологических свойств миокарда, а также влияния пола и возраста на риск внезапной сердечной смерти.

Генетическая основа и клинические варианты

Генетическая природа LQT впервые идентифицирована Keating M. с соавт. в 1991 г. [7]. В настоящее время мутации, объясняющие механизм аритмогенеза при синдроме LQT, выявляются в 75% клинически подтвержденных случаев [6]. Таким образом, генетическая гетерогенность синдрома до настоящего времени еще не полностью изучена. Трудности диагностики синдрома обусловлены неспецифической клинической картиной заболевания (сходство с эпилепсией), невозможностью диагностировать синдром в отсутствие данных ЭКГ и высокой частотой скрытой формы, при которой диагностика возможна только при помощи молекулярно-генетического анализа.

Клинически LQT синдром разделяют на аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный типы наследования.

Аутосомно-рецессивная форма – синдром Джервелла-Ланге-Нильсена (Jervell-Lange-Nielsen, JLN) – была открыта в 1957 г. Синдром Джервелла-Ланге-Нильсена является одной из самых тяжелых клинических форм синдрома LQT. Она встречается редко (с частотой 1:25000), а удлинение интервала QT и риск ВСС

вследствие развития жизнеопасных аритмий ассоциируются не только с удлинением интервала QT и синкопальными состояниями, но и с врожденной глухонемой [8].

Большинство случаев обусловлено мутациями в гене KCNQ1 и KCNE1 (табл. 1). По данным наиболее полного описания Schwartz P. с соавт., включающего, в том числе и российские данные, у 15% больных развиваются кардиогенные синкопе уже в течение первого года жизни, у 50% – в течение первых 3-х лет жизни и практически у 90% – в возрасте до 18 лет [8].

Значительно более распространена аутосомно-доминантная форма – синдром Романо-Уорда, которая описана в 1963 г. Romano C. и соавт. [9] и в 1964 г. Ward O. [10], и имеет изолированный «сердечный» фенотип [6]. Популяционная частота данной формы составляет 1:10 000 и 1:15 000, а пенетрантность – 0,9.

По данным самого большого проспективного исследования синдрома «International LQTS Registry» в 57% случаях внезапная смерть наступает в возрасте до 20 лет [11].

За развитие данного синдрома отвечают несколько генов. Соответственно, патологии в определенных генах выделяют генетические варианты синдрома LQT (табл. 1).

Причиной наследственных нарушений ритма сердца считают аномалии следующих основных классов белков: сократительных и цитоскелетных; ионных каналов и межклеточных контактов; трансмембранных переносчиков, а также их модуляторов [12]. В норме потенциал действия кардиомиоцитов характеризуется активацией потенциал-зависимых ионных каналов, деполяризующих мембрану с последующей активацией выходящих реполяризующих токов.

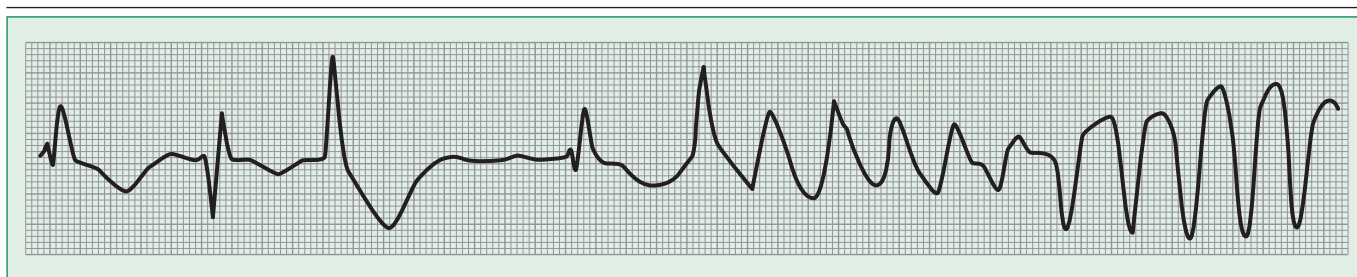


Рисунок 2. Желудочковая тахикардия типа «пируэт»

В результате указанных генных мутаций развивается дисфункция ионных каналов, что приводит к увеличению времени общей электрической активности желудочков и удлинению интервала QT на ЭКГ [13].

Основным клиническим проявлением синдрома LQT являются приступы потери сознания, обусловленные рецидивами желудочковой тахикардии (ЖТ) типа «пируэт» (рис. 2).

Тахикардия типа «пируэт» характеризуется на ЭКГ изменением направления, формы и амплитуды основных зубцов комплекса QRST на противоположное в одном и том же отведении. ЧСС при этом колеблется от 150 до 250 в мин [14].

Диагноз основывается на анализе предшествующей истории синкопальных эпизодов, семейном анамнезе (подтвержденные случаи синдрома LQT и/или случаи внезапной сердечной смерти в семье в возрасте менее 40 лет), оценке специфических ЭКГ проявлений.

В 1985 г. Schwartz P.J. предложил набор диагностических критериев врожденных форм синдрома LQT [15]:

1. «Большие» критерии: а) удлинение интервала QT ($QT_c > 0,44$ с.); б) наличие в анамнезе эпизодов потери сознания; в) наличие синдрома LQT у членов семьи.

2. «Малые» критерии: а) врожденная нейросенсорная глухота; б) эпизоды альтернации зубца T; в) медленный сердечный ритм (у детей); г) патологическая желудочковая реполяризация.

Диагноз может быть поставлен при наличии 2 больших или 1 большого и 2 малых критериев.

Еще до получения доказательства генетической природы заболевания были выделены четыре варианта клинического течения: 1) синкопальный с удлинением интервала QT, 2) бессинкопальный с удлинением интервала QT, 3) синкопальный с нормальной продолжительностью интервала QT и 4) немая (латентная) форма [16].

Частота и количество синкопе являются критериями тяжести заболевания, однако, обращает на себя внимание тот факт, что смерть может наступить и во время первого приступа потери сознания. Это диктует необходимость определения степени риска внезапной сердечной смерти у больных как с синкопальной, так и с бессинкопальной формами синдрома.

Проведены исследования по выявлению характерной ЭКГ-картины при различных генетических вариантах синдрома LQT. Установлено, что для LQT1 характерен уширенный зубец T, для LQT2 — низкоамплитудный и

Таблица 2. Сравнительная клинико-электрокардиографическая характеристика наиболее распространенных вариантов LQT

Параметр	Вариант/Ген		
	LQT1/KCNQ1	LQT2/KCNH2	LQT3/SCN5A
Эффект мутации на ионный ток	Снижение тока I_{Ks}	Снижение тока I_{Kr}	Усиление плато I_{Na}
Факторы, провоцирующие жизнеопасные нарушения ритма сердца	Эмоциональный или физический стресс, плавание	Резкий звуковой сигнал, эмоциональный или физический стресс	На фоне брадикардии (в покое или во сне)
Особенности реполяризации на синусовом ритме	Широкая, симметричная T волна	Низкая амплитуда волны T, двуфазная волна T	Удлинённый изоэлектрический сегмент ST
Наличие пауз ритма при индукции жизнеопасных нарушений ритма сердца	Нет	Характерны	Нет
Динамика QT_c на нагрузке	Удлинение (нарушение адаптации к ЧСС)	Укорочение (нормальная динамика)	Значительное укорочение
Динамика QT_c при введении АПП I класса	Нет	Нет	Укорочение
Эффективность терапии β -адреноблокаторами	Есть, более 80%	Есть, около 50%	Не известно

двугорбый зубец Т (чаще в левых грудных отведениях), для LQT3 — удлинение интервала QT при нормальном зубце Т [7].

В последние годы исследованы корреляции между выраженностью фенотипических проявлений при синдроме LQT и генетическими вариантами синдрома. Выявлены специфические ЭКГ-фенотипы, характерные для основных молекулярно-генетических вариантов — LQT1, LQT2 и LQT3, на долю которых приходится до 90% от всех генетически подтвержденных случаев (табл. 2) [17].

Основы ведения пациентов

В настоящее время на основании клинико-электрокардиографического анализа возможно предположить вероятность одного из трех наиболее изученных и распространенных генетических вариантов синдрома (LQT1, LQT2, LQT3). Это позволяет еще до получения результатов молекулярно-генетического исследования принять решение о патогенетической терапии [6, 11].

Лечение больных с синдромом LQT заключается в максимальном исключении триггеров жизнеугрожающих аритмий, специфических для каждого пациента, а также исключении препаратов, способных удлинять интервал QT. Обязательно длительное (пожизненное) назначение антиаритмического препарата. Препаратом выбора является β -адреноблокатор. Данная группа препаратов особенно эффективна при LQT1 (81%), при котором риск ВСС напрямую связан с реакцией на симпатическую стимуляцию. При LQT2 и LQT3 β -адреноблокаторы менее эффективны (53% и 50%, соответственно) [18]. Хороший эффект достигается при добавлении к лечению пациентов с синдромом LQT3 мексилетина (антиаритмический препарат IB класса) — блокатора натриевых каналов.

Даже при наличии клинических критериев заболевания генетическое исследование пациентов с синдромом LQT будет целесообразно для определения стратегии ведения пациентов с различными вариантами мутаций.

В случае неэффективности медикаментозной терапии (чаще при LQT2 и LQT3 [19]) прибегают к хирургическим методам лечения. Долгое время использовалась левосторонняя шейно-грудная симпатэктомия.

Однако данный метод давал высокую эффективность только в ранние послеоперационные сроки, но, в свою очередь, приводил к большому проценту рецидивов в отдаленный период, что было связано с возрастанием чувствительности β -адренорецепторного аппарата [20].

Альтернативным методом, который применяется в настоящее время при устойчивости к медикаментозному лечению синдрома LQT, является имплантация таким больным электрокардиостимулятора, работающего в режимах AAIR, VVIR, DDDR [19, 21–23], или кардиовертера-дефибрилятора [24]. Показанием к имплантации электрокардиостимулятора является выраженная брадикардия в период между приступами, чаще при синдроме LQT 3-го типа [25].

Кардиовертеры-дефибрилляторы используют у пациентов с высоким риском внезапной смерти, особенно при указании в анамнезе на фибрилляцию желудочков. После его имплантации риск внезапной смерти при тяжелом течении LQT снижался до 1–5% [26].

Прогноз при синдроме LQT неблагоприятный. Больные часто умирают во время приступов вследствие фибрилляции желудочков или асистолии. При врожденном синдроме LQT у детей в пубертатном периоде течение заболевания усугубляется, а у взрослых заболевание протекает более благоприятно, приступы наблюдаются значительно реже [27].

15-летняя выживаемость пациентов, не получавших лечение при синдроме Романо-Уорда, составляет 45% [28]. Частота ВСС при врожденном синдроме LQT достигает 73% [29] (20% в первый год после первого эпизода потери сознания и около 50% — в течение 10 лет [13]).

Заключение

Таким образом, спустя почти столетия с момента первого описания синдрома LQT, данная патология по-прежнему представляет весьма сложную и актуальную кардиологическую проблему, требующую своего решения.

Конфликт интересов. Авторы не сообщили об отсутствии потенциального конфликта интересов по данной статье.

Литература

- Shkol'nikova M.A. Primary electrical heart disease as a cause of sudden death. *Doktor.ru* 2008; (3): 25–32. Russian (Школьникова М.А. Первичные электрические заболевания сердца как причина внезапной смерти. *Доктор.ру* 2008; (3): 25–32).
- Georgijevic M.L. Molecular genetics in the hereditary form of long QT syndrome. *Med Pregl* 2000; 53(1–2): 51–54.
- Shkol'nikova M.A., Kharlap M.S., Il'darova R.A. Genetically determined disorders of heart rhythm. *Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal* 2011; 87(1): 8–25. Russian (Школьникова М.А., Харлап М.С., Ильдарова Р.А., Генетически детерминированные нарушения ритма сердца. *Российский Кардиологический Журнал* 2011; 87(1): 8–25).
- Vatutin N.T., Keting E.V., Kalinkana N.V., et al. QT interval dispersion: the current state of the problem. *Ukrainskiy Kardiologicheskii Zhurnal* 2000; (1–2): 92–97. Russian (Ватулин Н.Т., Кетинг Е.В., Калинкана Н.В., и др. Дисперсия интервала QT: современное состояние проблемы. *Украинский кардиологический журнал* 2000; (1–2): 92–97).
- Shul'man V.A., Nikulina S.Yu., Matyushin G.V., Kuzhel' D.A. Genealogy and Genetics of cardiac arrhythmias. *Krasnoyarsk: Sirius*; 2005. Russian (Шульман В.А., Никулина С.Ю., Матюшин Г.В., Кужель Д.А. Генеалогия и генетика сердечных аритмий. Красноярск: Сириус; 2005).
- Crotti L., Celano G., Dagradi F., Schwartz P.J. Congenital long QT syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3:18.
- Shkol'nikova M.A. Long QT syndrome. Moscow: Medpraktika; 2001. Russian (Школьникова М.А., Синдром удлиненного интервала QT. М.: Медпрактика; 2001).
- Schwartz P.J., Spazzolini C., Crotti L., et al. The Jervell and Lange-Nielsen Syndrome. Natural history, molecular basis, and clinical outcome. *Circulation* 2006; 113: 783–790.
- Rolf S., Bruns H.-J., Wicher T., et al. The ajmaline challenge in Brugada syndrome: diagnostic impact, safety and recommended protocol. *Eur Heart J* 2003; 24: 1104–1112.
- Wang D.W., Viswanathan P.C., Balser J.R., et al. Clinical, Genetic and Biophysical Characterization of SCN5A Mutations Associated with Atrioventricular Conduction Block. *Circulation* 2002; 105: 341–6.
- Zareba W., Moss A.J., Schwartz P.J. et al. Influence of genotype on the clinical course of the long-QT syndrome. *International Long-QT Syndrome Registry Research Group. N Engl J Med* 1998; 339(14): 960–5.
- Antzelevitch C., Burashnikov A. Overview of Basic Mechanisms of Cardiac Arrhythmia. *Card Electrophysiol Clin* 2011; 3(1): 23–45.
- Ol'binskaya L.I., Ignatenko S.B. Long QT syndrome. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya* 1999; (5): 44–46. Russian (Ольбинская Л.И., Игнатенко С.Б. Синдром удлиненного интервала QT. *Клиническая Фармакология и Терапия* 1999; (5): 44–46).
- Kechker M.I. Guide to Clinical Electrocardiography. M.: Insayt; 2000. Russian (Кечкер М.И. Руководство по клинической электрокардиографии. М.: Инсайт; 2000).
- Schwartz P.J., Priori S.G., Cerrone M., et al. Left cardiac sympathetic denervation in the management of high-risk patients affected by the long QT syndrome. *Circulation* 2004; 109: 1826–1833.
- Shkol'nikova M.A., Chuprova S.N. Clinical and genetic polymorphism of the hereditary syndrome extended interval QT, the risk factors of syncope and sudden death. *Vestnik aritmologii* 2002; 26: 35–42. Russian (Школьникова М.А., Чупрова С.Н. Клинический и генетический полиморфизм наследственного синдрома удлиненного интервала QT, факторы риска синкопе и внезапной смерти. *Вестник аритмологии* 2002; 26: 35–42).
- Shkol'nikova M.A., Makarov L.M., Berezniatskaya V.V., Kalinin L.A. Life-threatening arrhythmias and sudden cardiac death in children. *Vestnik aritmologii* 2000; 18: 57–58. Russian (Школьникова М.А., Макаров Л.М., Березницкая В.В., Калинин Л.А. Жизнеугрожающие аритмии и внезапная сердечная смерть у детей. *Вестник аритмологии* 2000; 18: 57–58).
- Sauer A., Moss A., McNitt S., et al. Long QT syndrome in adults. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 329–337.
- Viskin S., Fish R. Prevention of ventricular arrhythmias in the congenital long QT syndrome. *Curr Cardiol Rep* 2000; 2(6): 492–497.
- Strutynskiy A.V., Baranov A.P., Banzelyuk E.N., Glazunov A.B. Pathophysiological basis arrhythmology. *Lechebnoe Delo* 2009; (2): 69–74. Russian (Струтынский А.В., Баранов А.П., Банзельюк Е.Н., Глазунов А.Б. Патофизиологические основы аритмологии. *Лечебное Дело* 2009; (2): 69–74).
- Shlant R.K., Aleksander R.V., Faster V. Clinical Cardiology. SPb.: Nevskiy Dialekt; 2002. Russian (Шлант Р.К., Александр Р.В., Фастер В. Клиническая кардиология. СПб.: Невский Дialekt; 2002).
- Bokeriya L.A., Revishvili A.Sh., Pronicheva I.V. Long QT syndrome. *Annaly aritmologii* 2005; (4): 7–17. Russian (Бокерия Л.А., Ревিশвили А.Ш., Проничева И.В. Синдром удлиненного интервала QT. *Анналы аритмологии* 2005; (4): 7–17).
- Revishvili A.Sh., Pronicheva I.V., Zaklyaz'minskaya E.V., et al. Experience in application of molecular diagnosis in patients with the syndrome extended interval QT. *Vestnik aritmologii* 2006; 42: 35–43. Russian (Ревিশвили А.Ш., Проничева И.В., Заклязьминская Е.В., и др. Опыт применения методов ДНК-диагностики в лечении больных с синдромом удлиненного интервала QT. *Вестник аритмологии* 2006; 42: 35–43).
- Fried M., Grayns S., editors. Cardiology in tables and diagrams. M: Practice, 2001. Russian (Фрид М., Грайнс С., редакторы. Кардиология в таблицах и схемах. М: Практика; 2001).
- 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; 102(10): 1178–1185.
- Abriel H., Wehrens X.H., Benhorin J. et al. Molecular pharmacology of the sodium channel mutation D1790G linked to the long-QT syndrome. *Circulation* 2000; 102(8): 921–925.
- Bokeriya L.A., Bokeriya O.L., Musaeva M.E. Long QT syndrome and its treatment. *Annaly Aritmologii* 2010; (3): 56–61. Russian (Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Мусаева М.Э. Синдром удлиненного интервала QT и методы лечения. *Анналы Аритмологии* 2010; (3): 56–61).
- Rodionova V.V., Kulikova O.M., Smirnova T.N., Polyakov V.E. Outpatient diagnosis and management of children with long QT syndrome (Romano-Ward). *Rossiyskiy Meditsinskiy Zhurnal* 1999; 6: 34–37. Russian (Родионова В.В., Куликова О.М., Смирнова Т.Н., Поляков В.Е. Амбулаторная диагностика и тактика ведения детей с синдромом удлиненного интервала QT (Романо-Йорда). *Российский Медицинский Журнал* 1999; 6: 34–37).
- Shilov A.M., Mel'nik M.V., Sanodze I.D. et al. Congenital long QT syndrome. *Rossiyskie Meditsinskie Vesti* 2000; 5(3): 60–63. Russian (Шилов А.М., Мельник М.В., Санодзе И.Д. и др. Врожденный синдром удлинения интервала QT. *Российские Медицинские Вести* 2000; 5(3): 60–63).

Поступила: 12.03.2012

Принята в печать: 09.07.2012