

13. Nuss H. B., Johns D. C., Kaab S. et al. Reversal of potassium channel deficiency in cells from failing hearts by adenoviral gene transfer: A prototype for gene therapy for disorders of cardiac excitability and contractility // Gene Ther. — 1996. — Vol. 3. — P. 900–912.
14. Nuss H. B., Marban E., Johns D. C. Overexpression of a human potassium channel suppresses cardiac hyperexcitability in rabbit ventricular myocytes // J. Clin. Invest. — 1999. — Vol. 103. — P. 889–896.
15. Plotnikov A. N., Sosunov E. A., Qu J. et al. A biological pacemaker implanted in the canine left bundle branch provides ventricular escape rhythms having physiologically acceptable rates // Circulation. — 2004. — Vol. 109. — P. 506–512.
16. Qu J., Plotnikov A. N., Danilo P. Jr et al. Expression and function of a biological pacemaker in canine heart // Ibid. — 2003. — Vol. 107. — P. 1106–1109.
17. Schroeder B. C., Waldegger S., Fehr S. et al. A constitutively open potassium channel formed by KCNQ1 and KCNE3 // Nature. — 2000. — Vol. 403. — P. 196–199.
18. Terraciano C. M., Hajjar R. J., Harding S. E. Overexpression of SERCA2a accelerates repolarisation in rabbit ventricular myocytes // Cell Calcium. — 2002. — Vol. 31. — P. 299–305.
19. Valiunas V., Doronin S., Valiuniene L. et al. Human mesenchymal stem cells make cardiac connexins and form functional gap junctions // J. Physiol. — 2004. — Vol. 555, № 3. — P. 617–626.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 616.12-008.318:612.172.2-08

КЛИНИЧЕСКАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ И ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПОДТВЕРЖДЕННЫМ ГЕНЕТИЧЕСКИ СИНДРОМОМ УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT, ТИП 1

Л. А. Бокерия, А. Ш. Ревшвили, Е. А. Пантелева, И. В. Проничева,
Е. В. Заключинская*, А. В. Поляков*

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (дир. — академик РАМН Л. А. Бокерия)
РАМН, *ГУ Медико-генетический научный центр (дир. — академик РАМН Е. К. Гинтер) РАМН, Москва

В статье представлены результаты клинического и молекулярно-генетического обследования 13 больных с синдромом удлиненного интервала QT из 8 неродственных семей. В 5 семьях диагноз первичного синдрома удлиненного интервала QT был подтвержден молекулярно-генетическими методами. Проведен анализ клинической variability синдрома, а также оценка эффективности различных методов лечения.

Ключевые слова: желудочковые аритмии, синкопе, генетическая гетерогенность, variability фенотипа.

We present the results of clinical and molecular-genetic investigation of 13 patients with long QT syndrome from 8 non-related families. In 5 families diagnosis of inherited long QT syndrome was confirmed by molecular-genetic tests. We have analyzed clinical variability of this syndrome and assessed the efficacy of different treatment methods.

Key words: ventricular arrhythmias, syncope, genetic heterogeneity, phenotype variability.

Синдром удлиненного интервала QT (СУQT) — заболевание, характеризующееся увеличением продолжительности интервала QT, синкопальными состояниями и высоким риском внезапной смерти вследствие перехода полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ) типа «пируэт» («torsades de pointes») в фибрилляцию желудочков (ФЖ). Внезапная сердечная смерть возможна при первом синкопальном эпизоде в отсутствие долж-

ного лечения. Выделяют две клинические формы заболевания: синдром Романо—Уорда (Romano—Ward) с аутосомно-доминантным типом наследования и синдром Джервелла—Ланге—Нильсена (Jervell—Lange—Nielsen) с аутосомно-рецессивным типом наследования. В последнем случае удлинение интервала QT сочетается с врожденной нейросенсорной глухотой. Этиология и патогенез заболевания длительное время были неясны. Все эти дан-

Таблица 1

Гены, ответственные за синдром удлиненного интервала QT (частота 1:5–7 тыс. населения)

Вариант СУQT	Локус	Ген	Белок
СУQT1	11p15.5	<i>KCNQ1 (KvLQT1)</i>	α -субъединица калиевого канала (IKs)
СУQT2	7q35-36	<i>KCNH2 (HERG)</i>	α -субъединица калиевого канала (IKr)
СУQT3	3p21-24	<i>SCN5A</i>	натриевый канал
СУQT4	4q25-27	<i>ANKB</i>	анкирин В
СУQT5	21q22.1-22	<i>KCNE1 (MinK)</i>	β -субъединица калиевого канала (IKs)
СУQT 6	21q22.1-22	<i>KCNE2 (MiRP1)</i>	β -субъединица калиевого канала (IKr)
СУQT 7	17q23	<i>KCNJ2</i>	α -субъединица калиевого канала (IKir2.1)

ные послужили основанием для активной разработки генетической теории и поиска гена, ответственного за развитие заболевания. Развитие молекулярно-генетических методов исследования позволило достоверно установить наследственный характер заболевания и сделать важные шаги в понимании клеточных и молекулярно-генетических основ формирования потенциала действия клеток миокарда. В настоящее время известно не менее 7 различных генов, мутации в которых ответственны за развитие синдрома удлиненного интервала QT (табл. 1). Белковыми продуктами этих генов являются α - и β -субъединицы трансмембранных ион-селективных каналов, экспрессирующихся в миокарде. Нарушение их функционирования может привести к появлению постдеполяризаций по типу ранней триггерной активности и, следовательно, к желудочковой тахикардии [9]. Удлинение интервала QT на ЭКГ является признаком нарушения фазы реполяризации в кардиомиоцитах. Калиевые исходящие ионные токи участвуют в реполяризации, вовлекаясь практически во все фазы потенциала действия. Изменение проницаемости каналов меняет форму сердечного потенциала действия, что отображается электрокардиографически (рис. 1). Калиевый канал, обеспечивающий медленный компонент тока с задержанным выпрямлением (IKs) фазы реполяризации, и калиевый канал, обеспечивающий быстрый компонент тока с задержанным выпрямлением (IKr) фазы реполяризации

в миокарде необходимы для поддержания адекватной продолжительности потенциала действия по отношению к частоте сердечных сокращений [4]. Калиевые каналы, формирующие исходящие реполяризующие ионные токи, являются гетеротетрамерами, образованными в результате взаимодействия α - и β -субъединиц, кодируемых разными генами. Белковым продуктом *KCNQ1* является α -субъединица калиевого канала, которая состоит из 6 трансмембранных доменов (S1–S6). Субъединицы ориентированы таким образом, что образуют центральное отверстие (пору) с обращенными внутрь поры доменами S5 и S6. Мутации в генах, которые кодируют белки, образующие трансмембранные ионселективные каналы, ответственны за развитие клинических проявлений. Выявление мутации в конкретном гене напрямую свидетельствует о наличии заболевания, независимо от степени выраженности клинических симптомов, и даже при их отсутствии.

Среди методов лечения общепринятой является длительная, нередко пожизненная фармакотерапия, препаратами выбора которой являются бета-блокаторы. В то же время значение бета-блокаторов, по-видимому, не стоит переоценивать, поскольку, по данным S. Priori и соавт. [6, 8, 11], около 20% больных резистентны к терапии максимально допустимыми дозами бета-блокаторов. У них не прекращаются синкопе, некоторые пациенты погибают внезапно. У части пациентов назначение этой группы препаратов затрудняется выраженной брадикардией. Высокая смертность больных в отсутствие лечения и недостаточная эффективность фармакотерапии или ее отсутствие у ряда больных стимулируют поиск других эффективных методов лечения, в том числе и хирургических [1]. В патогенезе жизнеугрожающих аритмий при СУQT существенную роль играют брадикардия и постэкстрасистолические паузы, возникающие перед развитием феномена «каскада», предшествующего фатальной аритмии. В соответствии с этим имеются предположения о возможной эффективности имплантации электрокардиостимулятора, способного предотвратить развитие брадиаритмий. Другим методом хирургического интервенционного вмешательства является имплантация кар-

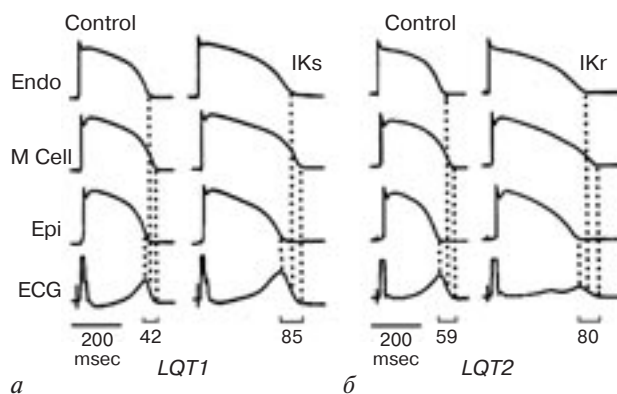


Рис. 1. Трансмембранные потенциалы и ЭКГ при СУQT. а – изменения, происходящие в форме потенциала действия и ЭКГ при СУQT, тип 1; б – при СУQT, тип 2.

диовертера-дефибриллятора, проводящего электрошок после регистрации начала фибрилляции желудочков. Но единого мнения относительно предпочтения терапевтических или хирургических методов лечения в зависимости от генетического варианта СУQT на сегодняшний день нет.

Целью настоящего исследования явилось изучение клинической вариабельности синдрома удлиненного интервала QT, тип 1, вызванного мутациями в гене *KCNQ1*, а также оценка эффективности различных методов лечения на основании особенностей клинико-генетического полиморфизма.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С 1997 по 2004 г. под нашим наблюдением находились 13 пациентов (женщин — 11, мужчин — 2) из 8 неродственных семей с СУQT, в возрасте от 11 до 36 лет (в среднем 17,5 года), из них 7 пациентов были оперированы (к концу 2004 г.)*. Обследование включало в себя помимо традиционных клинико-инструментальных методов ряд специальных молекулярно-генетических методов исследования. Диагноз был установлен на основании критериев, предложенных P. Schwartz (1993).

Клинико-инструментальное обследование включало стандартное и многоканальное электрокардиографическое исследование (ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру (в том числе по 12 каналам), инвазивное электрофизиологическое обследование по показаниям, сбор генеалогического анамнеза с оценкой электрокардиограмм всех членов семьи, включая доступных дальних родственников, с выявлением случаев внезапной смерти в семье. Оценивались следующие параметры: частота базисного ритма, продолжительность интервала QT по отношению к текущей частоте сердечного ритма, наличие альтернации зубца T, динамика длительности интервала QT, скорректированный интервал QTc (рассчитывался по формуле Базетта (1918): $QTc = QT / \sqrt{RR}$), дисперсия интервала QT (QTd) (рассчитывалась в мс как разность максимального и минимального значений интервала в каждом из 12 стандартных отведений: $QTd = QT_{max} - QT_{min}$), скорректированная дисперсия интервала QT (QTcd) определялась как разница между максимальным и минимальным значением скорректированного интервала QTc ($QTcd = QTc_{max} - QTc_{min}$). Во время проведения суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру также оценивались длительность интервала QT, динамика продолжительности интервала QT, признаки электрической нестабильности миокарда, наличие желудочковых аритмий. Желудочковый генез

аритмии был подтвержден данными холтеровского мониторирования, регистрацией ЭКГ во время приступа в ряде случаев, при проведении инвазивного электрофизиологического исследования.

Молекулярно-генетическое исследование проводилось на образцах ДНК больных, выделенной из лейкоцитов венозной крови стандартным методом с использованием набора реагентов и протокола для выделения ДНК фирмы DAtom™ DNAPrep100 (Россия). Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) проводили с помощью термоциклера «МС2» производства фирмы «ДНК-технология» (Россия) с использованием Taq-полимеразы фирмы «Биомастер» (Россия). Была проанализирована кодирующая последовательность гена *KCNQ1* с прилегающими интронными областями. Поиск мутаций в экзоне 1A проводился методом прямого секвенирования, в экзонах 1–15 — методом PCR-SSCP с последующим прямым секвенированием фрагментов с аномальной электрофоретической подвижностью на автоматическом секвенаторе ABI™ 3100 фирмы «Applied Biosystems». Наличие нуклеотидных замен у кровных родственников пробандов выявляли методом рестрикционного анализа. Использованные эндонуклеазы произведены фирмами «СибЭнзим» (Россия) и НПО «Fermentas» (Латвия).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе анализировались клинические проявления СУQT, вызванного различными мутациями в гене *KCNQ1*, проводилось сравнение тяжести клинических проявлений у больных с разными мутациями, оценивалось значение конкретной мутации для определения тактики ведения больных. Полученные нами результаты ДНК-диагностики подтвердили наличие СУQT, тип 1, у 10 (76,9%) больных, в пяти из 8 обследованных неродственных семей доля выявленных мутаций составила 62,5%. В двух неродственных семьях у 4 больных заболевание было обусловлено мутацией A341V. В трех семьях мутации были разными. Мутация G306R идентифицирована у 4 родственных больных, пациенты с мутациями G314S и G589D были единственными больными в своих семьях. Мутации по-разному затрагивают структуру белка калиевого канала: мутации G314S и G306R затрагивают порообразующую область белка, а A341V — мембраносвязанный домен S6 (рис. 2). Мутации представляют собой аминокислотные замены: мутация G306R — замена глицина на аргинин в положении 306, G314S — замена глицина на серин в положении 314, A341V — замена аланина на валин в положении 341, G589D — замена глицина на аспарагиновую кислоту в положении 589. Каждая из мутаций приводит к изменению свойств белка и, следовательно, к нарушению калиевой проводимости. В пяти семь-

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

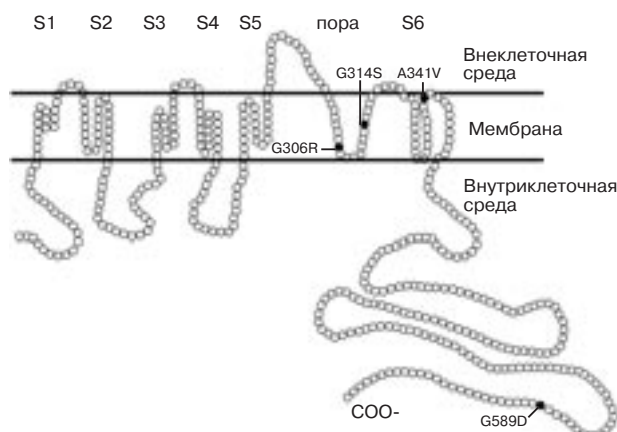


Рис. 2. Схема белка калиевого канала, кодируемого геном *KCNQ1* (СУQT, тип 1), с указанием мутаций, выявленных у наших пациентов.

ях прослеживалось наследование заболевания более чем в одном поколении, в трех семьях пробанд был единственным больным. У трех больных мутаций в гене *KCNQ1* выявлено не было.

У 12 из 13 (92,3%) больных на электрокардиограмме была увеличена продолжительность интервала *QT*. Среднее значение интервала *QT* на электрокардиограмме покоя составило 458 ± 59 мс, значение скорректированного интервала *QT* (*QTc*) составило в среднем 464 ± 87 мс. Следует отметить, что у 3 из 13 (23%) больных подобные изменения сегмента *QT* были выявлены только при проведении холтеровского мониторирования, а на электрокардиограммах покоя длительность интервала *QT* находилась в пределах нормы или на верхней ее границе.

Клинические проявления заболевания у больных с выявленными мутациями в гене *KCNQ1* (СУQT, тип 1) характеризовались вариабельностью в неродственных и родственных семьях. В клинической картине доминировали приступы потери сознания (синкопе), для которых характерна связь с провоцирующим фактором. Универсального фактора, вызывающего синкопе, не удалось выделить, так как приступы возникали на разном фоне. Факторы, провоцирующие синкопе, были представлены психоэмоциональным возбуждением (60%), физической нагрузкой (50%), в части случаев были связаны с пробуждением от ночного сна (20%). Пятеро (50%) больных пережили клиническую смерть с последующими реанимационными мероприятиями. Данные ЭКГ показали различную морфологию зубца *T* у больных с подтвержденным генетически

СУQT, тип 1. В четырех (40%) из 10 случаев морфология зубца *T* была обычной, зубец *T* с широким основанием был представлен в 5 (50%) случаях, двухфазный *T*-зубец встретился в 1 случае (10%). На электрокардиограммах в данной группе больных выявлялись и другие признаки электрической нестабильности миокарда, такие, как альтернация зубца *T*, а также сопутствующие нарушения ритма и проводимости. Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру оказалось более информативным, чем стандартная ЭКГ, в плане выявления стойкой синусовой брадикардии в половине случаев (50%), альтернации зубца *T* в 6 (60%) случаях и особой формы ЖТ с хаотическим изменением электрической оси эктопических комплексов – полиморфной ЖТ типа «пируэт», которая регистрировалась в период приступа – в 8 (80%) случаях. В 3 случаях из 8 полиморфная ЖТ была зарегистрирована в сочетании с ФЖ, мономорфная ЖТ была представлена единственным случаем (10%), частая желудочковая экстрасистолия высоких градаций по Лауну отмечалась в 3 (30%) случаях. Сопоставление данных, полученных при одновременной регистрации ЭКГ в 12 отведениях, и данных 12-канального суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру выявило электрическую негетогенность миокарда, а именно наличие дисперсии интервала *QT* различной степени выраженности. Мы оценивали: *QT min*, *QT max*, дисперсию интервала *QT* (*QTd*), скорректированный интервал *QT* (*QTc*), дисперсию скорректированного интервала *QT* (*QTcd*). В зависимости от степени тяжести клинических проявлений пациенты были разделены на две группы, для каждой из которых характерны свои электрокардиографические особенности. Первую группу составили больные с редкими синкопе и хорошим ответом на β -блокаторы (1 больной с мутацией G314S и 4 больных с мутацией G306R). Во вторую группу вошли больные с более тяжелым течением: частыми синкопе, клинической смертью в анамнезе и сохранением приступов синкопе на фоне лечения бета-блокаторами (4 больных с мутацией A341V и 1 больная с мутацией G589D). Показатели дисперсии достоверно выше во второй группе больных ($p < 0,05$), чем в первой (табл. 2).

Учитывая частые синкопе, в ряде случаев приведшие к состоянию клинической смерти, потребовавшей проведения реанимационных мероприятий, а также данные ЭКГ, трое больных из второй

Таблица 2

Сравнение значений дисперсии интервала *QT* по двум группам больных с различной степенью тяжести клинических проявлений

Группы	<i>QTmin</i> , мс	<i>QTmax</i> , мс	<i>QTc min</i> , мс	<i>QTc max</i> , мс	<i>QTd</i> , мс	<i>QTcd</i> , мс
1-я группа ($n=5$) (G314S – 1 б., G306R – 4 б.)	456 ± 47	492 ± 42	469 ± 65	504 ± 68	36 ± 7	35 ± 5
2-я группа ($n=5$) (A341V – 4 б., G589D – 1 б.)	462 ± 81	533 ± 82	471 ± 68	550 ± 76	71 ± 15	79 ± 18

Таблица 3

**Сравнительная характеристика клинических особенностей течения заболевания
у пациентов с подтвержденным генетически СУQT, тип 1**

Показатели	1-я группа		2-я группа	
	G306R	G314S	A341V	G589D
Число пробандов	1	1	2	1
Общее число пациентов	4	1	4	1
<i>QTc</i> , мс (II ст. отведение)	459±54,1	457,43±31,5	522±35,8	514±34,2
Наличие синкопальных состояний до лечения	3	1	4	1
Пациенты, сохраняющие синкопе на фоне терапии	1	0	4	1
Клиническая смерть	0	0	4	1
Внезапная смерть в семье пробанда	0	0	2	1
Пациенты с удаленным левым звездчатым ганглием	1	0	2	0
ИКД	0	0	0	1
ЭКС	1	0	2	0
ААТ	2	1	4	1

группы и один больной из первой группы были прооперированы. Одному пациенту был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор, трем пациентам был имплантирован электрокардиостимулятор и назначены адекватные дозы бета-блокаторов.

Полиморфизм заболевания в нашей группе больных представлен на молекулярно-генетическом уровне в виде разных мутаций в одном гене. Клиническая картина заболевания характеризуется межсемейным и внутрисемейным полиморфизмом на фенотипическом уровне. Совокупность генетической гетерогенности и фенотипической вариабельности диктует особенности ведения и тактики лечения у больных с генетически подтвержденным СУQT, тип 1 (табл. 3).

Трое пациентов, у которых не были выявлены мутации в гене *KCNQ1*, учитывая клинические данные, также были оперированы. В двух случаях был имплантирован электрокардиостимулятор, в одном случае кардиовертер-дефибриллятор.

Согласно многочисленным клиническим и молекулярно-генетическим исследованиям, клинические особенности СУQT, а также эффективность различных подходов к лечению в значительной степени определяются пораженным геном. Кроме того, тяжесть состояния больных с одним молекулярно-генетическим вариантом зависит от конкретной мутации, приводящей к заболеванию.

Собственные данные позволяют считать, что заболевание, обусловленное мутацией A341V в гене *KCNQ1*, характеризуется тяжелым течением. Эти данные согласуются с опубликованными в зарубежной литературе результатами клинических наблюдений [5, 13]. Учитывая высокую частоту внезапных смертей в семьях больных, сохранение синкопе на фоне терапии бета-блокаторами у всех носителей мутации A341V, только медикаментозное лечение нельзя считать достаточным. Мы считаем, что выявление этой мутации у больных с СУQT может рассматриваться как показание к более агрессивному лечению. В группе с тяжелым

течением заболевания также наблюдалась пациентка с заболеванием, обусловленным «финской» мутацией G589D. Эта мутация является причиной не менее трети всех случаев СУQT в Финляндии [7]. Обычно эта мутация приводит к мягкому течению заболевания. У 50% носителей этой мутации наблюдается продолжительность *QTc* менее 460 мс, и 8% гемодинамически значимых приступов ЖТ и/или ФЖ ассоциируется с приемом различных групп лекарственных препаратов (так называемый вторичный синдром СУQT), в спектр побочных действий которых, по мнению К. Piippo и соавт. [7], входит нарушение процессов реполяризации. Такие данные диктуют особенности анализа клинических и анамнестических данных у наших больных. Очень важным является генетическое обследование всех кровных родственников больных и выявление группы высокого риска развития полиморфной ЖТ. В семье больной с мутацией G589D нам неизвестно о других больных с СУQT, однако при этой мутации, как указано выше, в 50% случаев характерно скрытое течение заболевания, когда без применения молекулярно-генетических методов диагностировать СУQT практически невозможно. Также необходим более тщательный анализ факторов, предшествующих манифестации заболевания, на предмет выявления ассоциации с возможным фармакологическим провоцирующим фактором. В случае выявления этой мутации у других членов семьи будет необходимо, по меньшей мере, регулярное обследование у кардиолога всех выявленных лиц и ознакомление их со списком лекарственных препаратов, способных привести к манифестации заболевания. Тяжелое течение заболевания у нашей пациентки может быть обусловлено не только модифицирующими влияниями среды, но и генетическими влияниями. По данным лаборатории ДНК-диагностики ГУ МГНЦ РАМН не менее 3–5% случаев СУQT обусловлены наличием более чем одной мутации в генах, ответственных за заболевание

[18]. Во всех этих случаях клиническая картина заболевания у больного с двумя мутациями является более тяжелой, чем у родственников с одной мутацией. Эти данные также обсуждаются в работах P. Westenskow и соавт. [15]. Поэтому представляется целесообразным продолжение для данной больной молекулярно-генетического скрининга в других генах, ответственных за СУQT, для выявления или исключения дополнительных мутаций, что позволит лучше понять молекулярную природу заболевания, уточнить прогноз и провести более эффективное медико-генетическое консультирование в данной семье. Благоприятное течение заболевания наблюдалось у пациентов с мутациями G314S и G306R, что согласуется с имеющимися в литературе клиническими описаниями больных с указанными генетическими дефектами по данным Wang и соавт. (1996), Jongbloed и соавт. (1999) (цит. по [18]).

Диагностика СУQT в настоящее время остается сложной, поскольку возможны различные варианты течения, особенно трудно выявить скрытое течение заболевания, с минимальными электрокардиографическими проявлениями, при этом риск развития жизнеугрожающих аритмий остается высоким [4, 14]. Клиническая гетерогенность СУQT проявляется, например, в различии провоцирующих факторов, ведущих к синкопальному эпизоду. В литературе отмечается стабильная связь между физической и психоэмоциональной нагрузками и развитием аритмогенных синкопальных состояний у пациентов с СУQT, тип 1 [16]. Для пациентов с СУQT, тип 2 наиболее характерным триггерным фактором является резкий звуковой раздражитель [16]. Среди наших пациентов с синкопальной формой заболевания, у которых были выявлены мутации в гене *KCNQ1*, этот фактор не был отмечен ни разу. Эти наблюдения согласуются с данными G. Vincent (1992), I. Splawski (1998), J. Lupoglazoff (2001), описывающих этот провоцирующий фактор преимущественно у пациентов с СУQT, тип 2 [13, 14, 16]. Однако этот признак может быть использован в качестве дифференциально-диагностического критерия с большой осторожностью, так как J. Wei (2000) описал пациента с делецией 504delG в гене *KCNQ1* и синкопальными состояниями, вызванными резким звонком будильника. На основании комплексных клиничко-генетических исследований в литературе описывается различная морфология зубца *T* для различных вариантов синдрома, что нередко имеет определяющее значение в диагностике основных клинических вариантов синдрома. По мнению A. J. Moss и соавт. (1995) (цит. по [4]), одинаковые генетические нарушения повлекут за собой схожие клиничко-электрокардиогра-

фические проявления, и для каждого молекулярно-генетического варианта характерен определенный электрографический паттерн. Так, мутации в гене *KCNQ1*, ответственном за СУQT, тип 1, фенотипически проявляются изменениями на ЭКГ в виде *T*-зубца с широким основанием. Генетически детерминированная электрическая нестабильность миокарда электрокардиографически проявляется в виде удлинения интервала *QT*, альтернации зубца *T*, дисперсии интервала *QT*. Считается, что альтернация зубца *T* (изменение его формы, полярности или амплитуды в течение коротких промежутков времени) увеличивает вариабельность интервала *QT*, нарушается синхронизация между базовой ЧСС и длительностью интервала *QT*, что в целом отражает высокий уровень электрической нестабильности миокарда. W. Shimizu, C. Antzelevitch и соавт. в своих работах показывают, что повышенный риск развития желудочковых аритмий ассоциируется не только с увеличением продолжительности фазы реполяризации (показатели *QTmax*, *QTcmax*, отражающие продолжительность процесса реполяризации в миокарде), но и с увеличением показателей дисперсии интервала *QT* (*QTd*), отражающих выраженную неоднородность (негомогенность) процесса реполяризации и готовность миокарда к аритмогенезу [12, 17]. Поэтому считают, что дисперсия интервала *QT* является важным показателем, отражающим риск развития внезапной смерти [2, 3, 9], и больным, у которых этот показатель достаточно высок, требуется более агрессивное лечение.

Изучение клинического и генетического полиморфизма заболевания позволило получить возможность ассоциативной оценки фенотипических и молекулярно-генетических проявлений в рамках одного патологического состояния. Благодаря работам зарубежных исследователей и нашим исследованиям в этой области получена возможность прогнозирования вероятности развития жизнеугрожающих аритмий и внезапной смерти, притом, что тяжесть течения заболевания значительно варьирует даже в пределах одной семьи. В большинстве случаев точно поставить диагноз можно только при помощи молекулярно-генетических методов исследования. Внутрисемейный клинический полиморфизм может быть обусловлен как наличием более одной мутации в генах, ответственных за заболевание, так и влиянием на проявление мутаций модифицирующих факторов в виде других генов или воздействий среды [10]. Таким образом, выраженная генетическая гетерогенность обуславливает выраженный клинический полиморфизм заболевания. Одним из факторов, определяющих тяжесть течения заболевания, является степень функциональной недостаточности мутантного белка.

ВЫВОДЫ

1. Синдром удлинённого интервала *QT* — заболевание с выраженным межсемейным и внутрисемейным полиморфизмом клинической картины. Вследствие этого все описанные закономерности не имеют характера четких дифференциально-диагностических критериев. Однако на основании сопряжения тяжелого течения заболевания, увеличенных показателей дисперсии интервала *QT* с наличием мутации A341V выделяют группу больных, которым наряду с медикаментозными показаны и интервенционные методы лечения, в частности имплантация кардиовертера-дефибриллятора.

2. Учитывая тяжесть прогноза, представляется важным дальнейший поиск корреляции между генетической этиологией и клиническими особенностями заболевания для уточнения прогноза и выбора наиболее адекватного метода лечения. ДНК-диагностика синдрома удлинённого интервала *QT* является наиболее информативным методом исследования, позволяющим решать вопросы дифференциальной диагностики, а также осуществлять подбор оптимальных хирургических и медикаментозных методов лечения для разных молекулярно-генетических вариантов синдрома удлинённого интервала *QT*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л. А., Ревшвили А. Ш., Ардашев А. В. и др. Желудочковые аритмии. — М., 2002.
2. Бокерия Л. А., Голухова Е. З., Полякова И. П. Электрофизиологическая неомогенность миокарда у больных с желудочковыми аритмиями различного генеза // Кардиология. — 1997. — Т. 2. — С. 22–26.
3. Бокерия Л. А., Голухова Е. З., Полякова И. П., Павлович Е. Р. О клинико-морфофункциональных особенностях и механизмах аритмогенеза при синдроме удлинённого интервала *QT* // Вестник РАМН. — 1996. — Т. 5. — С. 3–9.
4. Школьникова М. А. Синдром удлинённого интервала *QT*. — М.: Медпрактика, 2001.
5. Donger C., Denjoy I., Berthet M. et al. KVLQT1 C-terminal missense mutation causes a forme fruste long-QT syndrome // Circulation. — 1997. — Vol. 96. — P. 2778–2781.
6. Moss A. J., Zareba W., Hall W. J. et al. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome // Ibid. — 2000. — Vol. 15 (101), № 6. — P. 616–623.
7. Piippo K., Swan H., Pasternack M. et al. A founder mutation of the potassium channel KCNQ1 in long QT syndrome: Implications for estimation of disease prevalence and molecular diagnostics // J. Amer. Coll. Cardiol. — 2001. — Vol. 37, № 2. — P. 562–802.
8. Priori S. G., Schwartz P. J., Napolitano C. et al. Risk stratification in the long-QT syndrome // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 348, № 19. — P. 1866–1874.
9. 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.
10. Priori S. G., Napolitano C. Mini-symposium: Long QT syndrome and torsade de pointes — is the doctor or the patient at fault? Genetic defects of cardiac ion channels. The hidden substrate for torsades de pointes // Cardiovasc. Dr. and Ther. (Molec. Cardiol. Labor. Univers. of Pavia, Italy). — 2002. — Vol. 16. — P. 89–92.
11. Priori S. G., Napolitano C., Schwartz P. J. et al. Association of long QT syndrome loci and cardiac events among the patients treated with β -blockers // JAMA. — 2004. — Vol. 292 (15), № 11. — P. 1341–1344.
12. Shimizu W., Antzelevitch C. Cellular basis for long QT, transmural dispersion of repolarization and torsade de pointes in the long QT syndrome // J. Electrocardiol. — 1999. — Vol. 32. — P. 177–184.
13. Splawski I., Shen J., Timothy K. W. et al. Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes. KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1, and KCNE2 // Circulation. — 2000. — Vol. 102, № 10. — P. 1178–1188.
14. Vincent G. M. The molecular basis of the long QT syndrome. Genes causing fainting and sudden death // Ann. Rev. Med. — 1998. — Vol. 49. — P. 257–263.
15. Westenskow P., Splawski I., Timothy K. W. et al. Compound mutations — a common cause of severe long QT syndrome // Circulation. — 2004. — Vol. 109. — P. 1834–1841.
16. Wilde A. M., Jongbloed R. J. E., Doevendans P. A. Auditory stimuli as a trigger for arrhythmic events differentiate herg-related (LQTS2) patients from KVLQT1-related patients (LQTS1) // J. Amer. Coll. Cardiol. — 1999. — Vol. 33, № 2. — P. 327–332.
17. Yan G. X., Antzelevitch C., Shimizu W., Sicouri S. Cellular basis for QT dispersion // J. Electrocardiol. — 1998. — Vol. 30. — P. 168–175.
18. Zaklyazminskaya E., Chuprova S., Kovalevskaya T., Polyakov A. Molecular genetic analysis of long QT syndrome in 67 russian families // Eur. Heart J. — 2003. — Vol. 24 (Abstr. Suppl.). — P. 44.