

ЛЕКЦИИ

© ЧЕРНОВА А.А.

УДК: 616.12-008.318

СИНДРОМ УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT

А.А. Чернова

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов; кафедра внутренних болезней №1, зав. – д.м.н., проф. С.Ю. Никултна.

***Резюме.** В лекции даны основные симптомы, клинические варианты синдрома удлиненного интервала QT, диагностические критерии и молекулярно-генетическая диагностика данного кардиологического синдрома.*

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

Чернова Анна Александровна – к.м.н., ассистент каф. внутренних болезней №1 КрасГМУ; e-mail: anekkachernova@yandex.ru.

Генетические факторы играют важную роль в патогенезе значительного количества болезней. По данным проекта расшифровки генома человека в организме существует около 350 000 генов, изменения каждого из которых может быть причиной патологического состояния. В последние годы прогресс в молекулярной биологии и генной инженерии позволил клиницистам на новом уровне подойти к изучению молекулярных механизмов развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе нарушений ритма сердца [11].

В настоящее время идентифицированы гены, функция которых имеет непосредственное отношение к процессам, происходящим в миокарде человека [21].

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 [13].

Интервал QT 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 [3] (рис. 1).

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 (корригированный QT > 460 мс), синкопальных атак и случаев внезапной смерти вследствие развития полиморфной желудочковой тахикардии (*torsades de pointes* – типа «пируэт») и фибрилляции желудочков [17].

Распространенность синдрома в популяции составляет 1:2500 – 1:5000 при пенетрантности до 90% [20].

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 анализа влияния пола и возраста на степень риска внезапной сердечной смерти.

Генетическая природа LQT, впервые идентифицирована M.Keating et al. в 1991 году [22]. В настоящее время мутации, объясняющие механизм аритмогенеза при синдроме LQT, выявляются в 75% клинически подтвержденных случаев [20]. 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 году. Является одной из самых тяжелых клинических форма синдрома LQT. Она встречается редко (с частотой 1:25000), а удлинение интервала QT и риск внезапной сердечной смерти вследствие развития жизнеопасных аритмий ассоциируются не только с удлинением интервала QT и синкопальными состояниями, но и с врожденной глухонемой [25].

Большинство случаев обусловлено мутациями в гене KCNQ1 и KCNE1 (табл. 1). По данным P. Schwartz et al. (2000), включающих и российские данные, у 15% больных развиваются кардиогенные синкопе уже в течение первого года жизни, 50% – в течение первых трех лет жизни и практически 90% – в возрасте до 18 лет [25].

Значительно более распространена аутосомно-доминантная форма – *синдром Романо-Уорда*, которая описана в 1963 г. C. Romano et al. [23] и в 1964 году O. Ward [29], имеет изолированный «сердечный» фенотип [20], популяционная частота 1:10 000 и 1:15 000, пенетрантность 0,9.

По данным самого большого проспективного исследования синдрома LQT “International LQTS Registry” в 57% случаев внезапной смерти она наступает в возрасте до 20 лет [30]. 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 [19]. В норме потенциал действия кардиомиоцитов характеризуется активацией потенциал-зависимых ионных каналов, деполяризующих мембрану с последующей активацией выходящих реполяризующих токов. В результате указанных генных мутаций развивается дисфункция ионных каналов, что приводит к увеличению времени общей электрической активности желудочков и удлинению интервала QT на ЭКГ [6].

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 варьирует от 150 до 250 в мин. [5].

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

В 1985 году P.J. Schwartz предложил набор диагностических критериев врожденных форм синдрома LQT [26].

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 двух больших или одного большого и двух 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, 4) немая (латентная) форма [15].

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 двугорбый зубец T (чаще в левых грудных отведениях), для LQT3 – удлинение интервала QT при нормальном зубце T [12].

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) [14].

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 [20, 30].

Лечение больных с синдромом LQT заключается в максимальном исключении триггеров жизнеугрожающих аритмий, специфических для каждого пациента, а также исключение препаратов, способных удлинять интервал QT. Обязательно длительное (пожизненное) назначение антиаритмического препарата. Препаратом выбора является бета-блокатор. Данная группа препаратов особенно эффективна при LQT1 (81%), при котором

риск внезапной сердечной смерти напрямую связан с реакцией на симпатическую стимуляцию. При LQT2 и LQT3 бета-блокаторы менее эффективны (53% и 50% соответственно) [24]. Хороший эффект достигается при добавлении мексилетина (антиаритмический препарат IB - класса) – блокатора натриевых каналов, к лечению пациентов с синдромом LQT3.

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 [28]) 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 [9].

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 [28, 16, 2, 7], или кардиовертера-дефибрилятора [4]. Показанием к имплантации электрокардиостимулятора является выраженная брадикардия в период между приступами, чаще при синдроме LQT 3-го типа [27].

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% [18].

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 [1].

15-летняя выживаемость пациентов, не получавших лечение при синдроме Романо-Уорда, составляет 45% [8]. Частота сердечной внезапной смерти при врожденном синдроме LQT достигает 73% [10] (20% в первый год после первого эпизода потери сознания и около 50% в течение 10 лет [6]).

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

THE SYNDROME OF ELONGATED QT INTERVAL

A.A. Chernova

Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Vojno-Yasenetsky

Abstract. In the lecture are given the main symptoms, the clinical variants of the syndrome of elongated QT interval, diagnostic criteria and molecular genetic diagnosis of this cardiac syndrome.

Key words: syndrome of elongated QT interval, Djervell-Lange-Nielsen syndrome, Romano-Ward syndrome, molecular diagnostics.

Литература

1. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Мусаева М.Э. Синдром удлиненного интервала QT и методы лечения // Анналы аритмологии. – 2010. – № 3. – С. 56-61.
2. Бокерия Л.А., Ревешвили А.Ш., Проничева И.В. Синдром удлиненного интервала QT // Анналы аритмологии. – 2005. – № 4. – С. 7-17.

3. Ватутин Н.Т., Кетинг Е.В., Калинкана Н.В. и др. Дисперсия интервала QT: современное состояние проблемы // Український кардіологічний журнал. – 2000. – № 1-2. – С. 92-97.
4. Кардиология в таблицах и схемах: пер. с англ. Под ред. М. Фрида и С. Грайнс. – М: Практика. – 2001. – 736 с.
5. Кечкер М.И., Руководство по клинической электрокардиографии. – Москва, 2000. – 395 с.
6. Ольбинская Л.И., Игнатенко С.Б., Синдром удлинённого интервала QT // Клиническая фармакология и терапия. – 1999. – № 5. – с. 44-46.
7. Ревшвили А.Ш., Проничева И.В., Захлязьминская Е.В. и др. Опыт применения методов ДНК-диагностики в лечении больных с синдромом удлинённого интервала QT // Вестн. аритмологии. – 2006. – № 42. – С. 35-43.
8. Родионова В.В., Куликова О.М., Смирнова Т.Н. и др. Амбулаторная диагностика и тактика ведения детей с синдромом удлинённого интервала QT (Романо-Уорда) // Рос. медиц. журн. – 1999. – № 6. – С. 34-37.
9. Струтынский А.В., Баранов А.П., Банзелюк Е.Н. и др. Патофизиологические основы аритмологии // Лечебное дело. – 2009. – №2. – С. 69-74.
10. Шилов А.М., Мельник М.В., Санодзе И.Д. и др., Врожденный синдром удлинения интервала QT // Рос. медиц. вести. – 2000. – Т. 5, № 3. – С. 60-63.
11. Школьников М.А. Первичные электрические заболевания сердца как причина внезапной смерти // Доктор.ru. – 2008. – № 3 – С. 25-32.
12. Школьников М.А. Синдром удлинённого интервала QT. – М., 2001. – С. 128.
13. Школьников М.А., Харлап М.С., Ильдарова Р.А., Генетически детерминированные нарушения ритма сердца // Рос. кардиол. журн. – 2011. – Т. 87, № 1. – С. 8-25.

14. Школьников М.А., Макаров Л.М., Березницкая В.В. и др. Жизнеугрожающие аритмии и внезапная сердечная смерть у детей // Вестн. аритмологии. – 2000. – № 18. – С. 57-58.
15. Школьников М.А., Чупрова С.Н., Клинический и генетический полиморфизм наследственного синдрома удлиненного интервала QT, факторы риска синкопе и внезапной смерти // Вестн. аритмологии. – 2002. – № 26. – С. 35-42.
16. Шлант Р.К., Александер Р.В., Фастер В., Клиническая кардиология. – СПб.: Невский Диалект, 2002. – С. 672.
17. Шульман В.А., Никулина С.Ю., Матюшин Г.В. и др, Генеалогия и генетика сердечных аритмий. – Красноярск, 2005. – с. 8-14.
18. 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. – Vol. 102, № 8. – P. 921-925.
19. Antzelevitch C., Pollevick G., Cordeiro J. et al. Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death // Circulation. – 2007. – Vol. 115. – P. 442-449.
20. Crotti L., Celano G., Dagradi F. et al. Congenital long QT syndrome // Orphanet. J. Rare Diseases – 2008. – Vol. 3 – P. 18.
21. Georgijevic Milic L. Molecular genetics in the hereditary form of long QT syndrome // Med Pregl. – 2000. – Vol 53, № 1-2. – p. 51-54.
22. Gussak I., Antzelevitch C. Electrical diseases of the heart // Genetics, mechanisms, treatment, prevention. – Springer, 2008. – P. 461-654.
23. 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. – Vol. 24. – P. 1104-1112.
24. Sauer A., Moss A., McNitt S. et al. Long QT syndrome in adults // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 49. – P. 329-337.

25. Schwartz P. J., Spazzolini C., Crotti L. et al. The Jervell and Lange-Nielsen Syndrome. Natural history, molecular basis, and clinical outcome // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. 783-790.
26. 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. – Vol. 109. – P. 1826-1833.
27. 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. 1178-1185.
28. Viskin S., Fish R., Prevention of ventricular arrhythmias in the congenital long QT syndrome // Curr Cardiol Rep. – 2000. – Vol. 2, № 6. – P. 492-497.
29. 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. – Vol. 105. – P. 341.
30. 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. – Vol. 339. – P. 960.