

**Н.А. ЦИБУЛЬКИН**

УДК 616.12-008.313

Казанская государственная медицинская академия

Синдром удлинённого интервала QT — основные клинико-патофизиологические аспекты

Цибулькин Николай Анатольевич

кандидат медицинских наук, доцент кафедры кардиологии и ангиологии

420012, г. Казань, ул. Муштары, д. 11, тел. (843) 261-74-11, e-mail: diagnost@ksu.ru

Одной из частых причин развития тяжелых желудочковых нарушений ритма является синдром удлинённого интервала QT. Как врожденные, так и приобретенные его формы связаны с нарушением молекулярных механизмов электрической активности в мембране клеток миокарда. В статье рассматриваются основные аспекты патогенеза, диагностики, лечения и профилактики синдрома удлинённого интервала QT, актуальные в практической работе терапевта и кардиолога.

Ключевые слова: синдром удлинённого интервала QT, патогенез, диагностика, лечение, профилактика.

N.A. TSYBULKIN

Kazan State Medical Academy

Long QT syndrome — the main clinical and pathophysiological aspects

One of the most frequent causes of serious ventricular arrhythmia syndrome is an elongated interval QT. Both congenital and acquired forms related to its violation of the molecular mechanisms of electrical activity in the membrane of myocardial cells. The article discusses the main aspects of the pathogenesis, diagnosis, treatment and prevention of the syndrome elongated interval QT, current practice in the practitioner and cardiologist.

Keywords: syndrome in an elongated interval QT, pathogenesis, diagnosis, treatment, prevention.

История открытия и изучения

Первое упоминание о феномене удлинённого интервала QT электрокардиограммы и связанных с ним клинических проявлениях относится к 1957 году и принадлежит двум норвежским врачам А. Джервеллу (A. Jervell) и Ф. Ланге-Нильсену (F. Lange-Nielsen), опубликовавшим описание клинического случая сочетания врожденной глухоты с рецидивирующими приступами потери сознания и удлинением интервала QT на ЭКГ. Данная клинико-электрокардиографическая картина была названа авторами сурдо-кардиальным синдромом, но в дальнейшем стала известна как синдром Джервелла — Ланге-Нильсена (ДЛН). Аналогичные случаи были описаны уже в следующем году С. Woodworth и S. Levine. Через несколько лет после первой публикации, в начале 60-х годов, С. Romano и О. Ward независимо друг от друга описали две семьи, члены которых демонстрировали рецидивирующие приступы потери

сознания и удлинённого интервала QT, но имели нормальный слух. Данная патология встречалась значительно чаще, чем синдром ДЛН, и была названа синдромом Романо — Уорда (РУ). По мере открытия новых генотипических и клинических вариантов сочетание синкопальных состояний аритмического генеза с увеличенной продолжительностью интервала QT было названо синдромом удлинённого QT интервала (уQT). В дальнейшем были опубликованы (Yanowitz F., 1966) результаты экспериментальных исследований на собаках, у которых проводилась односторонняя стимуляция звездчатого симпатического узла, приводившая в том числе и к удлинению интервала QT. Полученные данные позволили предположить, что синдром уQT связан с нарушением баланса симпатических влияний на сердце. Эта точка зрения стала основой для клинического применения левосторонней симпатической денервации сердца у пациентов с различными вариантами синдрома уQT.



Хотя в дальнейшем и были выявлены более тонкие молекулярные механизмы этой патологии, тем не менее, дисбаланс симпатической иннервации сердца может рассматриваться как один из факторов патогенеза синдрома уQT. Об этом свидетельствует положительный клинический эффект левосторонней симпатической денервации сердца у большинства пациентов с данным заболеванием. Логическим продолжением этой концепции послужило широкое внедрение в практику профилактической терапии бета-блокаторами, которая и в настоящее время остается одним из основных направлений неинвазивного лечения таких больных.

Существенным подспорьем в изучении синдрома уQT явилось создание в 1979 году международного регистра больных, имеющих врожденное удлинение интервала QT. На сегодняшний день в нем числится почти полторы тысячи семей, члены которых имеют те или иные признаки синдрома уQT. Общее число больных, находящихся таким образом под наблюдением превышает три с половиной тысячи. Исследования, основанные на сведениях из этого регистра, послужили основным источником данных по вопросам патогенеза, генетических механизмов, а также факторов риска и прогноза рассматриваемого заболевания.

Клиническое значение состояний, связанных с удлинением интервала QT, существенно расширилось благодаря открытию так называемого приобретенного синдрома уQT, возникающего, как правило, вследствие приема определенных лекарственных препаратов. Приобретенность и транзиторность удлинения интервала QT вследствие медикаментозной терапии не делает этот вариант синдрома менее опасным по последствиям и прогнозу. Пациенты с данной формой синдрома уQT на практике встречаются существенно чаще, чем с его врожденными формами, что и определяет его практическую актуальность.

Эпидемиология и молекулярные механизмы

На сегодняшний день синдром уQT рассматривается как группа сходных по патогенезу, клинической картине, течению и прогнозу состояний, объединенных общностью электрокардиографических проявлений в виде различной степени удлинения интервала QT в сочетании со склонностью к развитию жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма. В его основе лежит асинхронность реполяризации различных участков миокарда желудочков и, как следствие, увеличение ее общей продолжительности. Электрокардиографическим признаком асинхронной реполяризации миокарда является удлинение интервала QT, а также степень его дисперсии. Специфическим клиническим проявлением этого состояния считается склонность к синкопальным состояниям аритмического генеза и повышенный риск развития фатальных сердечных аритмий, главным образом желудочковой тахикардии по типу пируэт (*torsades de pointes*). Принято выделять врожденный и приобретенный варианты синдрома уQT.

Врожденный вариант представляет собой генетически детерминированное заболевание, встречающееся в одном случае на 3-5 тысяч населения, причем от 60 до 70% всех больных составляют женщины. По данным Международного регистра, примерно в 85% случаев заболевание является наследственным, в то время как около 15% случаев представляют собой следствие новых спонтанных мутаций. Примерно у 10% пациентов с синдромом уQT при генотипировании было выявлено как минимум две мутации, связанные с генезом данного состояния, что определяет вариативность его клинических проявлений и характера наследования [1]. Это позволяет предположить, что фактическая распространенность генотипов, предрасполагающих к проявлениям синдрома уQT, в действительности гораздо шире, чем оценивается на основании числа клинических

случаев данной патологии. Вероятно, пациенты с приобретенной формой этого синдрома нередко являются латентными носителями таких генотипов, клинически проявляющихся под воздействием внешних провоцирующих факторов. Такое предположение делает обоснованным применение генотипирования даже у лиц с транзиторным удлинением интервала QT.

Наиболее полно клинко-генетические корреляции изучены для синдромов Джервелла — Ланге-Нильсена и Романо — Уорда. Аутосомно-рецессивный синдром ДЛН, включающий врожденное нарушение слуха, возникает при гомозиготности пациента по данному признаку, что определяет высокую степень выраженности клинических проявлений, а продолжительность QT при этом нередко превышает 0.60 с. Синдром РУ является аутосомно-доминантным и связан с гетерозиготным вариантом носительства указанных признаков. При этом аритмический компонент синдрома выражен более умеренно, а средняя продолжительность QT составляет 0.50-0.55 с [2].

Патогенез синдрома уQT связан с нарушением электрической активности миокарда. Деполяризация миокарда определяется открытием быстрых натриевых каналов и инверсией заряда мембраны кардиомиоцитов, а его реполяризация и восстановление исходного заряда мембраны происходят за счет открытия калиевых каналов. На ЭКГ этот процесс представлен интервалом QT. Нарушение функции калиевых или натриевых каналов вследствие генетических мутаций приводит к замедлению реполяризации миокарда и, следовательно, к удлинению интервала QT на ЭКГ. Аминокислотные последовательности большинства ионных каналов в клетках миокарда изучены достаточно хорошо, как и участки генома, кодирующие их структуру. Генетическое типирование больных может не только пролить свет на механизм аритмогенеза, но и существенно повлиять на выбор лечебной тактики и ее эффективность. На сегодняшний день выявлено тринадцать генотипов, определяющих наличие разных вариантов синдрома уQT и обозначаемых как LQT, но наиболее частыми и клинически значимыми являются три из них: LQT1, LQT2 и LQT3 [3].

Основные генотипы LQT

Транспорт калия в процессе реполяризации опосредуется калиевыми каналами нескольких типов. К одному из них относится наиболее частая мутация, встречающаяся при врожденном синдроме уQT, определяемая как генотип LQT1. Вследствие структурных изменений, связанных с этим генотипом, функция каналов подавляется, выход калия из клетки замедляется, что приводит к замедлению реполяризации и удлинению интервала QT на ЭКГ. Похожие изменения вследствие другой мутации могут происходить со вторым типом калиевых каналов, несколько отличающихся от предыдущих по кинетике и структуре. Мутация гена, кодирующего данный тип каналов, определяется как генотип LQT2 и приводит к последствиям, во многом аналогичным таковым при генотипе LQT1. Третий тип молекулярных дефектов, выявляемых при синдроме уQT, касается натриевых каналов и приводит к усилению их активности. Избыточное проникновение натрия в клетки миокарда также замедляет реполяризацию, приводя к удлинению интервала QT. Данный вариант нарушений обозначается как генотип LQT3.

Таким образом, несмотря на определенные различия в молекулярных механизмах, все три варианта патогенеза данного состояния имеют сходную электрокардиографическую картину в виде удлинения интервала QT. Данные генотипы врожденного синдрома уQT наиболее распространены и встречаются в 95% случаев, в которых проводилось генотипирование. Степень удлинения интервала QT, характер изменения других элементов кардиограммы, а также связанные с ними клинические и прогностические аспекты могут существенно различаться при



разных генотипах [4]. Это будет определяться гомозиготностью или гетерозиготностью индивида по данным признакам, сочетанием разных мутаций и полиморфизмов, а также внешними условиями, которые могут влиять на клинические проявления имеющихся генотипов.

Примерно в четверти всех случаев врожденного удлинения интервала QT никаких признаков изменения аминокислотной структуры ионных каналов выявлено не было. Это свидетельствует о том, что помимо нарушения функции ионных каналов имеются и другие механизмы, способные влиять на электрическую активность клеток миокарда. В частности, существует предположение о неомогенности электрофизиологических свойств различных участков миокарда и связанной с этим неодинаковой их чувствительности к факторам, удлиняющим реполяризацию, что приводит к асинхронности ее течения и развитию аритмий.

Многообразие потенциальных патофизиологических механизмов осложняет возможность дифференциальной диагностики отдельных вариантов синдрома uQT в повседневной практике, особенно когда клинические симптомы могли быть спровоцированы приемом лекарственных средств. Неопределенность в понимании генеза и предрасполагающих факторов приобретенного синдрома uQT требует столь же внимательного отношения к таким пациентам, как и к лицам с доказанными врожденными формами.

Методы диагностики. В поле зрения врачей пациент с синдромом uQT попадает, как правило, в следующих случаях: либо в результате случайного выявления удлиненного интервала QT на ЭКГ, либо вследствие развития приступа потери сознания; либо по результатам холтеровского мониторирования ЭКГ, выявившего наличие желудочковой тахикардии типа пирует или удлиненного QT. Независимо от характера признаков в дебюте заболевания, следует проводить максимальное клинико-функциональное обследование пациента. Первым этапом диагностического поиска является расчет скорректированного по формуле Базетта (H. Bazett, 1920, в модификации I. Taran, N. Szilaggi, 1947) интервала QT (QTc), равного отношению измеренного интервала QT к квадратному корню из измеренного интервала RR в секундах:

$$QTc = QT / \sqrt{RR}$$

Расчетный QTc интервал нивелирует различия фактической длительности интервала QT на различных частотах сердечного ритма, приводя его к длительности, соответствующей частоте ритма 60 в минуту, и представляет собой универсальный показатель продолжительности электрической систолы желудочков. В качестве пороговых значений патологического удлинения QTc в кардиологической практике чаще всего используются следующие: QTc >0.43-0.45 с для мужчин и QTc >0.45-0.47 с для женщин (European Agency for the Evaluation of Medical Products). Чем больше превышен порог, тем с большим основанием можно говорить о синдроме uQT. Длительность QTc >0.55 с свидетельствует о том, что скорее всего у данного пациента имеется одна из форм врожденного синдрома uQT, и велика вероятность развития клинических симптомов сердечной аритмии [5].

Следующим шагом является оценка морфологии зубца T на ЭКГ. В соответствии с тремя упомянутыми генотипами синдрома uQT выделяют три типа изменения конфигурации зубца T. Для генотипа LQT1 характерно наличие выраженного положительного зубца T с широким основанием; для генотипа LQT2 считается типичным наличие небольшого, нередко деформированного или зазубренного зубца T; генотип LQT3 характеризуется удлинением сегмента ST и заостренным зубцом T (рис. 1). Наличие изменений зубца T, типичных для того или

иного варианта синдрома uQT, позволяет с большей уверенностью предполагать врожденный характер данной патологии. Практическое значение определения типа синдрома uQT заключается в том, что они имеют особенности клинического течения, которые целесообразно принимать во внимание при назначении лечения и определении прогноза.

Необходимым, хотя и не всегда эффективным, исследованием является холтеровское мониторирование ЭКГ [6]. Помимо выявления эпизодов желудочковой тахикардии типа пирует, данный метод может выявить характерные изменения морфологии зубца T, удлинение интервала QT и QTc, склонность к брадикардии или высокую степень желудочковой аритмической активности. Наличие эпизодов тахикардии в сочетании с вышеприведенными клиническими и кардиографическими признаками подтверждает диагноз, но их отсутствие на данной записи не исключает возможности их появления в других ситуациях и, следовательно, не может служить основанием для снятия данного диагноза.

Дополнительным диагностическим методом выявления малосимптомных случаев синдрома uQT, по мнению некоторых специалистов, могут являться нагрузочные ЭКГ тесты, провоцирующие появление диагностических признаков заболевания [7]. Данный тест нечасто дает положительные результаты и способен выявлять преимущественно пациентов с генотипом LQT1. В то же время именно носители этого генотипа подвергаются наибольшему риску во время теста, т.к. основным фактором, провоцирующим желудочковые аритмии в этой группе больных, является физическая нагрузка, и даже первый аритмический эпизод может оказаться фатальным.

Альтернативным методом, позволяющим выявить склонность к удлинению интервала QT в неопределенных случаях, является тест с введением адреналина или изопропилнорадреналина, который также может проводиться только в условиях готовности к оказанию неотложной помощи при возникновении желудочковых аритмий [8]. Инвазивное электрофизиологическое исследование с целью индуцирования желудочковой тахикардии редко ведет к уточнению диагноза и вряд ли может быть рекомендовано к использованию. Прочие диагностические методы обследования кардиологических больных, как правило, предоставляют мало дополнительных возможностей для верификации синдрома uQT. Лабораторные исследования позволяют выявить дефицит калия или магния и определить функцию щитовидной железы, однако решающего значения для диагностики также не имеют [9].

Генетическое исследование с целью выявления носительства генотипов LQT представляется желательным даже в случаях несомненного и стойкого удлинения QTc, предполагающего врожденный характер диагностируемой патологии, т.к. генотипы существенно различаются между собой по характеру течения, провоцирующим факторам, эффективности медикаментозной терапии и прогнозу. Таким образом, знание конкретного генотипа синдрома uQT позволяет сформировать для пациента наиболее безопасный образ жизни, а также максимально индивидуализировать лечебную тактику. Кроме того, это позволит оптимизировать последующее обследование членов семьи пациента, которое желательно провести до возникновения у кого-либо из них клинической симптоматики.

В диагностике врожденного синдрома uQT ключевую роль играет анамнез пациента в отношении эпизодов потери сознания и пресинкопальных состояний, перебоев в работе сердца, аритмогенного эффекта физических нагрузок и принимавшихся в последнее время лекарственных препаратов [6]. Кроме того, необходимо выяснить наличие всех вышеперечисленных признаков, а также нарушений слуха у родственников пациента. Обязательным является анализ всех имеющихся электрокар-



диограмм с целью выявления изменений, свойственных данному синдрому, и их динамики.

В конце прошлого века была разработана система суммарной оценки различных диагностических критериев синдрома уQT в баллах (P. Schwartz, 1993). Данная методика не получила широкого распространения в отечественной кардиологии, но предложенное ранее подразделение диагностических признаков на основные и дополнительные представляется актуальным (табл. 1). Для постановки диагноза достаточно двух признаков из каждой группы [10]. Дифференциальная диагностика проводится в основном со следующими состояниями: транзиторное удлинение интервала QT на фоне лекарственной терапии; желудочковые аритмии, возникающие при других заболеваниях; идиопатические формы нарушений ритма; синкопальные состояния неврогенного происхождения; синдром Бругада; эпилепсия.

Рисунок 1.
Схема вариантов зубца Т
при различных генотипах LQT

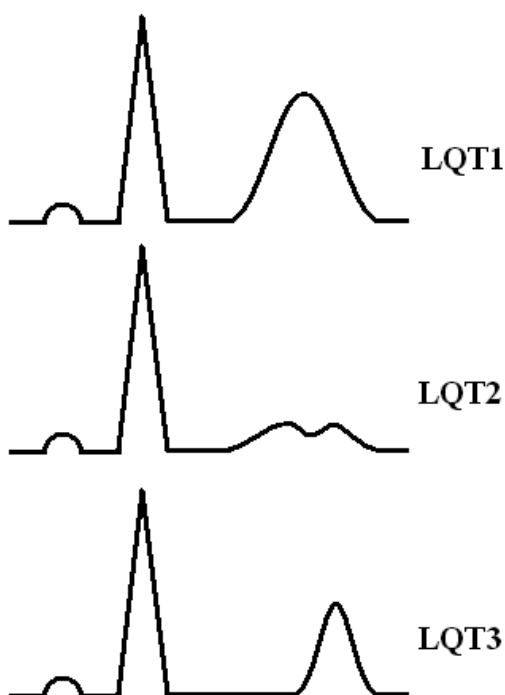


Таблица 1.
Диагностические критерии врожденного синдрома уQT (Schwartz, 1985)

Основные критерии *
— продолжительность QTc более 0.44 с
— синкопальные состояния, связанные со стрессом
— врожденный синдром уQT у родственников
Дополнительные критерии *
— врожденная глухота
— альтерация зубца Т
— другие нарушения реполяризации
— брадикардия (у детей)

* Для постановки диагноза достаточно двух признаков из каждой группы

Таблица 2.
Факторы риска развития желудочковых аритмий при врожденном синдроме уQT

- остановка сердца с успешной реанимацией
- тахикардия типа пируэт по результатам холтеровского мониторирования
- врожденное нарушение слуха
- врожденный синдром уQT у родственников
- синкопальные или пресинкопальные состояния
- желудочковая тахикардия и синкопальные состояния при лечении бета-блокаторами
- продолжительность QTc более 0.50 с
- продолжительность QTc более 0.46, но менее 0.50 с
- атриовентрикулярные блокады 2-й степени
- гипокалиемия, гипомagneмизация

Таблица 3.
Стратификация риска при врожденном синдроме уQT (по Ellinor P., 2003)

QTc	мужчины		женщины	
	>0.50 с	<0.50 с	>0.50 с	<0.50 с
LQT1	В	Н	В	Н
LQT2	В	Н	В	С
LQT3	В	С	С	С

В — высокий риск (>50%); С — средний риск (30-50%); Н — низкий риск (<30%)

Прогноз и клиническое течение

По данным обследования пациента, представляется возможным примерно оценить риск развития у него неблагоприятных клинических симптомов. Факторами высокого риска в этом отношении являются следующие (табл. 2): эпизод остановки сердца с успешной реанимацией; приступы тахикардии типа пируэт, зарегистрированные во время проведения холтеровского мониторирования; врожденное нарушение слуха; семейный анамнез синдрома уQT; эпизоды потери сознания и пресинкопальные состояния; рецидивирующие эпизоды желудочковой тахикардии или синкопальные состояния на фоне терапии; продолжительность QTc от 0.46 до 0.50 с и более 0.50 с; атриовентрикулярная блокада 2-й степени; гипокалиемия и гипомagneмизация.

Риск развития синкопальных состояний и остановки сердца зависит от ряда факторов, в частности, от генотипа LQT, пола, продолжительности QTc (табл. 3). При отсутствии профилактического лечения к группе высокого риска (>50%) относятся все носители генотипов LQT1 и LQT2 с QTc >0.50 с, а также мужчины с генотипом LQT3 с QTc >0.50 с; к группе среднего риска (30-50%) относятся женщины с генотипом LQT3 с QTc >0.50 с и генотипом LQT2 с QTc <0.50 с, а также все лица с LQT3 и QTc <0.50 с; к группе низкого риска (<30%) относятся все лица с генотипом LQT1 и QTc <0.50 с, а также все мужчины с генотипом LQT2 и QTc <0.50 с. (Ellinor P., 2003). При отсутствии данных о генотипе пациента можно считать, что средний риск развития жизнеугрожающих аритмических событий в течение пяти лет колеблется от 14% для пациентов, перенесших остановку сердца, до 0.5% для лиц без специфической симптоматики в анамнезе и с удлинением QTc <0.50 с. Однако в связи с тем, что клинические проявления заболевания и его прогноз в течение жизни могут меняться, существует необходимость регулярного контроля за состоянием пациентов и периодического пересмотра ранее установленных уровней риска.



Определенное значение в прогнозе заболевания имеет возраст пациента. Существенно больший риск аритмических осложнений в молодом возрасте имеют мужчины. В возрасте от двадцати до сорока лет риск для обоих полов примерно равен, а в дальнейшем риск аритмических осложнений прогрессивно нарастает для женщин. Предполагается, что повышенный уровень андрогенов оказывает протективное действие, а эстрогены, напротив, могут усиливать патогенный эффект генетических нарушений, причем, изменение гормонального фона может стать провоцирующим фактором развития аритмических эпизодов. Данный фактор необходимо учитывать при назначении лечения и наблюдении за состоянием больных.

Клиническое течение врожденного синдрома uQT весьма вариабельно и зависит как от генотипа, так и от внешних факторов жизни пациента. Различные генотипы LQT могут определять различное течение и прогноз при врожденном синдроме uQT [11]. В частности, основным провоцирующим фактором при генотипе LQT1 является физическая нагрузка, и более двух третей случаев аритмических проявлений происходят именно при таких обстоятельствах. Самым типичным провоцирующим видом нагрузки для данного генотипа считается плавание. В рамках синдрома ДЛН генотип LQT1 является одним из наиболее серьезных в отношении клинических симптомов и прогноза. Генотип LQT2 характеризуется тем, что клинические признаки, связанные с желудочковыми аритмиями, чаще всего случаются в покое или во сне, могут провоцироваться внезапными звуковыми раздражителями типа звонков будильника, и при этом практически не связаны с физической нагрузкой. Отмечается, что у части носителей данного генотипа аритмический эпизод может быть спровоцирован эмоциональными факторами. Генотип LQT3 также характеризуется малой зависимостью аритмических симптомов от физической нагрузки, и около двух третей таких эпизодов возникают в покое. Таким образом, в повседневной жизни обычного человека генотипы LQT2 и LQT3 могут чаще становиться причинами сердечных аритмий.

Типичным вариантом клинического течения является стойкое удлинение QTc в сочетании с более или менее частыми синкопальными или пресинкопальными состояниями вследствие эпизодов желудочковой тахикардии [12]. Также возможно бессимптомное носительство генотипов LQT с нормальной продолжительностью QT интервала, но риском его удлинения и возникновения сердечных аритмий под воздействием внешних факторов. Наиболее неблагоприятный вариант течения осложняется остановкой сердца, требующей проведения реанимационных мероприятий. Более четверти впервые возникших синкопальных эпизодов у ранее бессимптомных лиц могут протекать с остановкой сердца, что подчеркивает необходимость диагностического поиска и профилактической терапии даже в бессимптомном периоде заболевания. Суммарная летальность по всем типам синдрома uQT составляет к среднему возрасту около 6%, существенно различаясь между отдельными вариантами. Осложнениями синдрома uQT являются устойчивая желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, резидуальная неврологическая симптоматика после успешной реанимации, травматизация при развитии синкопальных состояний.

Лечение и профилактика

Для предупреждения жизнеугрожающих нарушений ритма у лиц с врожденным синдромом uQT могут использоваться лекарственные препараты, хирургические методы и имплантируемые технические средства. Предлагаемые на сегодняшний день лечебные тактики не являются полностью стандартизованными и верифицированными вследствие трудности про-

ведения сравнительного анализа различных вариантов терапии. В любом случае, получая тот или иной вариант лечения, пациент должен максимально избегать воздействия провоцирующих факторов, специфических для данного типа синдрома uQT, в частности физических нагрузок при генотипе LQT1 и эмоционального стресса при генотипе LQT2. Специфические рекомендации по профилактике при генотипе LQT3 затруднительны, т.к. основное число клинических эпизодов происходит в покое или во сне.

Назначение профилактической терапии оправдано для лиц высокого и среднего риска развития фатальных аритмий, в то время как пациентов с низким риском целесообразно держать под регулярным наблюдением, однако в индивидуальном порядке и им может быть назначено постоянное лечение. Хотя терапия у бессимптомных носителей генотипов LQT представляется спорной, но наиболее безопасным подходом было бы назначение медикаментозной профилактики всем лицам из этой группы, т.к. даже первый аритмический эпизод может создать угрозу жизни. Пациенты низкого риска не требуют госпитализации и могут быть обследованы и наблюдаемы амбулаторно. Напротив, пациенты, перенесшие кардиогенное синкопальное состояние или остановку сердца, должны быть в кратчайшее время госпитализированы для дифференциальной диагностики и предотвращения их рецидива [13].

Препаратами первого выбора для профилактического лечения являются бета-блокаторы [10]. Они должны быть назначены всем, в том числе и бессимптомным пациентам, с QTc, превышающим нормативные значения. В недавнем прошлом требовалось назначение высоких доз препаратов, близких к максимальным, однако в настоящее время считается, что и средние терапевтические дозы могут быть эффективны. Препараты данной группы наиболее подходят для носителей генотипа LQT1, имеющих в качестве фактора провоцирования аритмий физические нагрузки [14]. Но даже в этой группе больных успешность лечения не является гарантированной, и фатальные аритмические эпизоды могут происходить даже на фоне проводимой терапии. Вместе с тем число жизнеугрожающих аритмий у больных, лечившихся таким образом, снижалось почти вдвое, а в отдельных группах и более, так что общий результат применения бета-блокаторов расценивается как удовлетворительный.

Определенное исключение в этом случае составляют пациенты с генотипом LQT3, у которых аритмические эпизоды чаще возникают в покое [15]. Существенное число таких больных не только не ответят на терапию бета-блокаторами, но могут оказаться в условиях дополнительного риска за счет чрезмерного снижения частоты сердечных сокращений. С учетом механизма, характерного для этого типа синдрома uQT, положительный эффект предполагается от назначения блокаторов натриевых каналов, в частности флекаинида и мексилетина. Однако эти терапевтические решения не являются общепринятыми и требуют дальнейшей проверки эффективности и безопасности. Можно рассчитывать на положительный эффект от имплантации электрокардиостимуляторов (ЭКС), не допускающих падения частоты ритма ниже определенного уровня. В то же время применение ЭКС при генотипе LQT1 не вполне целесообразно.

В случае сохранения симптоматики у пациентов промежуточного или высокого риска на фоне медикаментозного лечения возможно проведение левосторонней симпатической денервации сердца [16]. Данное вмешательство вдвое снижало число пациентов с клинической симптоматикой и втрое снижало риск развития потенциально опасных аритмий. Дополнением к основным методам лечения может являться регулярный прием препаратов магния и калия для профилактики гипокалиемии



и гипомagneмией как нередких причин, провоцирующих аритмические эпизоды у лиц с врожденным синдромом уQT.

Наиболее эффективным средством профилактики жизнеугрожающих аритмий у пациентов с синдромом уQT является установка имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) в сочетании с терапией бета-блокаторами [17]. Такой подход кардинально снижает риск возникновения фатальных аритмий и целесообразен у пациентов высокого риска, не отвечающих на монотерапию бета-блокаторами. У отдельных пациентов, демонстрирующих частые срабатывания ИКД вопреки параллельному приему бета-блокаторов, может оказаться эффективным проведение упомянутой выше левосторонней симпатической денервации сердца, что позволяет снизить число срабатываний ИКД более чем на 90%. Выраженное бессимптомное удлинение QTс >0.50 с, генотипы LQT2 и LQT3 и синдром Джервелла — Ланге-Нильсена могут сразу потребовать имплантации ИКД как единственно надежного профилактического средства [14].

Профилактика клинических проявлений синдрома уQT предполагает: выявление лиц высокого риска и назначение им соответствующего профилактического лечения; отказ от применения пациентом лекарственных препаратов, удлиняющих QT интервал; предотвращение ситуаций, сопряженных с формированием дефицита калия или магния, и скорейшая коррекция этих состояний, если они возникли; контроль функции щитовидной железы; предупреждение пациента о необходимости постоянно принимать бета-блокаторы и избегать специфических провоцирующих факторов, если таковые установлены; обучение членов семьи пациента приемам сердечно-легочной реанимации; обследование родственников пациента, и ограничение применения ими препаратов, удлиняющих QT интервал.

Приобретенный синдром удлиненного интервала QT

В клинической практике чаще встречается приобретенный вариант синдрома уQT, связанный, как правило, с приемом определенных лекарственных средств, в частности до 10% лиц, принимающих антиаритмические препараты, могут демонстрировать удлинение интервала QT [6]. Механизм его развития во многом аналогичен врожденному синдрому уQT, но функция калиевых каналов нарушается не вследствие изменения их структуры, а в результате воздействия химических веществ. Степень удлинения интервала QT, как правило, пропорциональна плазменной концентрации препарата, вызвавшего эти изменения. Клиника приобретенного синдрома уQT характеризуется обратимостью и более доброкачественным течением. Считается, что в ряде случаев эта патология возникает у лиц, являющихся бессимптомными носителями генотипов LQT, а лекарственный препарат лишь усиливает существующее электрофизиологическое нарушение [18]. Таким образом, пациенты с транзиторным удлинением интервала QT должны проходить полное обследование, а их семейный анамнез должен быть тщательно изучен. Активное раннее выявление лиц, являющихся латентными носителями наследственных форм синдрома уQT, может оказать существенное положительное влияние на его течение и прогноз.

К наиболее известным препаратам, обладающим таким эффектом, относятся: антиаритмические препараты, в основном IA и III класса; антибактериальные препараты из групп макролидов и фторхинолонов; ряд антидепрессантов и седативных средств; некоторые антигистаминные, диуретические и гиполипидемические препараты; химиотерапевтические средства, а также ряд других. Все лекарственные препараты, допускаемые в настоящее время к клиническому применению, тестируются на способность удлинять интервал QT, так что список

потенциально опасных медикаментов постоянно пополняется. В то же время удлинение интервала QT при лечении такими препаратами, как амиодарон и соталол, может расцениваться как проявление их фармакологического действия. Допустимым можно считать удлинение QT на 10% от исходного уровня, что может оцениваться как рассчитанный риск. Однако превышение длительности QTс более чем на 25% от нормы или более 0.52 с может представлять потенциальную опасность развития жизнеугрожающей аритмии [19].

Факторами риска возникновения приобретенного синдрома уQT во время применения указанных препаратов также являются: гипокалиемия, гипомagneмия, гипофункция щитовидной железы, тяжелые органические заболевания сердца, брадикардия, комбинированная антиаритмическая терапия, алкоголизм, нервная анорексия, острые нарушения мозгового кровообращения, субарахноидальные геморагии, фосфорорганические соединения и некоторые другие факторы.

Лечебные мероприятия при данной форме синдрома уQT направлены на отмену препарата, ставшего причиной электрофизиологических нарушений. Этого, как правило, бывает достаточно, и далее осуществляется контроль клинического состояния и электрокардиографической картины. При выраженном удлинении QT пациент должен находиться под мониторингом в палате интенсивной терапии, а при выявлении полиморфной желудочковой тахикардии необходимо начать внутривенное введение препаратов магния и калия. Бета-блокаторы, направленные на купирование тахикардии типа пирует, по-видимому, могут использоваться при данной форме синдрома уQT, но к препаратам первого выбора они не относятся. Противопоказано использование антиаритмических препаратов IA, IC и III классов, способствующих удлинению QT интервала. При отсутствии клинического эффекта от медикаментозной терапии может применяться временная электрокардиостимуляция. В угрожающих ситуациях необходима готовность к проведению реанимационных мероприятий в полном объеме. После купирования аритмии профилактическая терапия и наблюдение должны продолжаться как минимум в течение суток [10].

В дальнейшем пациенту должно быть рекомендовано воздержаться от приема лекарств, влияющих на продолжительность QT интервала. Своевременная оценка продолжительности скорректированного интервала QT с первых дней назначаемой медикаментозной терапии, а также активное выявление индивидуального и семейного анамнеза синкопальных состояний и изначально удлиненного интервала QT позволяют с высокой вероятностью избежать тяжелых и прогностически неблагоприятных клинических состояний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Moss A.J. et al. 25th anniversary of the International Long-QT Syndrome Registry. *Circulation*, 2005;111:1199-201.
2. Ackerman M.J. Genotype-phenotype relationships in congenital long QT syndrome. *J Electrocardiol*. Oct 2005;38(4 Suppl):64-8.
3. Hedley P.L., Jorgensen P., Schlamowitz S. et al. The genetic basis of long QT and short QT syndromes: a mutation update. *Human Mutation*. 2009;30(11):1486-511.
4. Medeiros A., Kaku T., Tester D.J., et al. Sodium channel B4 subunit mutation causes congenital long QT-syndrome. *Heart Rhythm*. 2006;3:S34.
5. Moss A.J. et al. Long QT syndrome. *Heart Dis Stroke*. 1992;1: 309-14.

Полный список литературы на сайтах
www.mfv.ru, www.parchive.ru