

- Le Heuzey J. Y., Ponikowski P., Rutten F. H. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* 2010. Vol. 31. P. 2369–2429.
12. *Graffigna A., Pagani F., Minzioni G.* et al. Left atrial isolation associated with mitral valve operations // *Ann. Thorac. Surg.* 1992. Vol. 54. P. 1093–1098.
 13. *Guiraudon G. M., Campbell C. S., Jones D. L.* et al. Combined sinoatrial node and atrioventricular node isolation. A surgical alternative to His bundle ablation in patients with atrial fibrillation // *Circulation.* 1985. Vol. 72 (Suppl. III):iii–20.
 14. *Harada A., Sasaki K., Fukushima T.* et al. Atrial activation during chronic atrial fibrillation in patients with isolated mitral valve disease // *Ann. Thorac. Surg.* 1996. Vol. 61. P. 104–112.
 15. *Kosakai Y., Kawaguchi A., Isobe F.* et al. Cox maze procedure for chronic atrial fibrillation associated with mitral valve disease // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1994. Vol. 108. P. 1049–1055.
 16. *Lazar S., Dixit S., Marchlinski F. E.* et al. Presence of left-to-right atrial frequency gradient in paroxysmal but not persistent atrial fibrillation in humans // *Circulation.* 2004. Vol. 110. P. 3181–3186.
 17. *McCarthy P. M., Castle L. W., Maloney J. D.* et al. Initial experience with the maze procedure for atrial fibrillation // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1993. Vol. 105. P. 1077–1087.
 18. *Minzioni G., Graffigna A., Pagani F.* Right atrial isolation associated with atrial septal closure in patients with atrial septal defect and chronic atrial fibrillation // *Cardiovasc. Surg.* 1993. Vol. 1. P. 666–669.
 19. *Ng J., Goldberger J. J.* Understanding and interpreting dominant frequency analysis of AF electrograms // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2007. Vol. 18. P. 680–685.
 20. *Ng J., Kadish A. H., Goldberger J. J.* Effect of electrogram characteristics on the relationship of dominant frequency to atrial activation rate in atrial fibrillation // *Heart Rhythm.* 2006. Vol. 3. P. 1295–1305.
 21. *Ng J., Kadish A. H., Goldberger J. J.* Technical considerations for dominant frequency analysis // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2007. Vol. 18. P. 757–764.
 22. *Sanders P., Berenfeld O., Jalife J.* et al. Spectral analysis identifies sites of high-frequency activity maintaining atrial fibrillation in humans // *Circulation.* 2005. Vol. 112. P. 789–797.
 23. *Sanders P., Nalliah C. J., Jonsson A.* et al. Frequency mapping of the pulmonary veins in paroxysmal versus permanent atrial fibrillation // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2006. Vol. 17. P. 965–972.
 24. *Sakamoto S., Yamauchi S., Yamashita H.* et al. Intraoperative mapping of the right atrial free wall during sinus rhythm: variety of activation patterns and incidence of postoperative atrial fibrillation // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2006. Vol. 30. P. 132–139.
 25. *Schuessler R. B., Kay M. W., Melby S. J.* et al. Spatial and temporal stability of the dominant frequency of activation in human atrial fibrillation // *J. Electrocardiol.* 2006. Vol. 39. P. S7–S12.
 26. *Sealy W. C., Gallagher J. J., Kasell J.* His bundle interruption for control of inappropriate ventricular responses to atrial arrhythmias // *Ann. Thorac. Surg.* 1981. Vol. 32, № 5. P. 429–438.
 27. *Sueda T., Nagata H., Shikata H.* et al. Simple left atrial procedure for chronic atrial fibrillation associated with mitral valve disease // *Ann. Thorac. Surg.* 1996. Vol. 62. P. 1796–1800.
 28. *Yamauchi S., Ogasawara H., Saji Y.* et al. Efficacy of intraoperative mapping to optimize the surgical ablation of atrial fibrillation in cardiac surgery // *Ann. Thorac. Surg.* 2002. Vol. 74. P. 450–457.

Поступила 31.08.2012

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 575.224.22-073.96

ВОЗМОЖНОСТИ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ НОВОЙ МУТАЦИИ В ГЕНЕ KСNH2 (ДИАГНОСТИКА МУТАЦИИ В ГЕНЕ KСNH2 de novo)

А. Ш. Ревизвили, С. Ю. Сергуладзе, А. Ю. Григорьев, И. В. Проничева*

ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» (директор – академик РАН и РАМН Л. А. Бокерия) РАМН, Москва

У пациентки с синкопальной формой синдрома удлиненного интервала Q–T выполнено стандартное и многоканальное электрокардиографическое исследование (ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру по 12 каналам, проведен сбор генеалогического анамнеза с оценкой электрокардиограмм всех членов семьи, включая доступных дальних родственников, с выявлением случаев внезапной смерти в семье. Молекулярно-генетическое исследование проводилось на образцах ДНК больной, выделенной из лейкоцитов венозной крови стандартным методом с использованием набора реагентов и протокола для выделения ДНК. Была проанализирована кодирующая последовательность гена KСNH2 с прилегающими интронными областями.

* Адрес для переписки: e-mail: Irene_Pr@mail.ru

Из проанализированных электрокардиографических особенностей заболевания морфология зубца T носила геоспецифичный характер только в отведениях V_3 – V_4 , наиболее часто такая морфология встречается у пациентов с синдромом удлинённого интервала Q–T 2-го типа. Была проанализирована специфика показателей variability ритма сердца у больной в разное время суток. Выявлено снижение ЧСС и удлинение Q–T в ранние утренние часы, их рассинхронизация в момент действия провоцирующего фактора, что характерно для продромальных ритмов перед синкопе. На основании изменения морфологии зубца T на ЭКГ, изменения продолжительности интервала Q–T и временных параметров variability ритма сердца в момент действия провоцирующего фактора (резкий звук) по данным суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру было сделано предположение о наличии дефектного гена, что было подтверждено с помощью молекулярно-генетической диагностики.

Таким образом, тщательный анализ фенотипических особенностей пациентов, а также особенностей variability ритма сердца в разное время суток выявляет признаки, позволяющие на основе клинического анализа предположить наиболее вероятный генетический вариант заболевания, а также оценить специфичность и чувствительность этих признаков.

Ключевые слова: ген, мутация, электрокардиография, холтеровское мониторирование, синкопе, внезапная сердечная смерть.

Standard and multichannel electrocardiography (ECG), 12 channel Holter ECG daily monitoring, genealogic anamnesis acquisition and electrocardiograms assessment for every member of the family including available distant relations were carried out, cases of sudden death in the family were revealed. Molecular genetic analysis was performed with DNA samples of the patient, isolated from leucocytes venous blood by standard technique using a set of reagents and protocol to isolate DNA. KCNH2 gene coding sequence with neighbouring intronic areas was analyzed. Out of analyzed electrocardiographic peculiarities of the disease T-wave morphology was of genetic specific nature only at the V_3 – V_4 leads. Such morphology occurs in patients with syndrome of elongated Q–T interval of the 2 type. The peculiarity of values for the heart rate variability in the patient at different times of the day was analyzed. The decrease of heart rate and Q–T prolongation in the morning hours, their unsynchronization at the moment of the initiating agent that is typically for prodromal rhythms before fainting were detected. We made a suggestion about the presence of defective gene that was confirmed by molecular genetic diagnostics, based on the changes of the T-wave morphology, changes of Q–T prolongation and temporary parameters of heart rate variability at the moment of the initiating agent (sharp noise), according to Holter ECG monitoring.

Thus, a careful analysis of phenotypic peculiarities of patients, and also peculiarities of the heart rate variability at different times of the day detects the characteristics that allow us to suggest more probable genetic type of the disease according to the clinical analysis and also to evaluate specificity and sensitivity of these signs.

Key words: gene, mutation, electrocardiography, Holter monitoring, syncope, sudden cardiac death.

Синдром удлинённого интервала Q–T (LQTS) — наследственное заболевание с высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС). Это заболевание развивается вследствие мутаций в генах, кодирующих сердечные ионные каналы и ассоциированные с ними белки. Благодаря прогрессу в области молекулярно-генетических исследований, в настоящее время известно не менее 13 различных генетических форм синдрома удлинённого интервала Q–T (см. таблицу), из которых первые три формы являются наиболее частыми во всех этнических группах [1]. Каждый вариант, помимо общих характеристик в виде значительного удлинения интервала Q–T на ЭКГ, приступов потери сознания на фоне желудочковых аритмий типа «пируэт» и случаев внезапной смерти в семьях, имеет ряд клинико-электрокардиографических особенностей, обусловленных спецификой электролитных нарушений. Синдром LQTS встречается в популяции с частотой от 1:7000 до 1:5000 [4].

Несмотря на успехи, достигнутые в понимании механизмов заболевания, и выделение клинико-

электрокардиографических критериев, выявление пациентов, несущих мутацию, все еще представляет определенные трудности. Это обусловлено возможностью бессимптомного течения, отсутствием семейного анамнеза, стертыми или транзиторными электрокардиографическими проявлениями. Важную роль в подтверждении диагноза и выявлении больных высокого риска ВСС играет своевременная ДНК-диагностика. Около 37% пациентов с фенотипом LQT1, 54% — с фенотипом LQT2 и 82% — с фенотипом LQT3 длительное время остаются бессимптомными [7]. Такие пациенты могут наблюдаться невропатологами с диагнозом «эпилепсия», сохраняя при этом риск развития ВСС при первом синкопальном эпизоде.

Синдром удлинённого интервала Q–T 2-го типа (LQT2) является вторым по частоте генетическим вариантом синдрома и составляет 45% всех случаев синдрома удлинённого интервала Q–T с установленной генетической формой. Впервые мутации в гене *KCNH2* как причину удлинения интервала Q–T выявили в 1995 г. М. Е. Curren и К. W. Timothy в шести неродственных семьях [2].

Гены, ответственные за развитие различных генетических форм синдрома удлиненного интервала Q–T [1]

Ген	Локус	Белок	Форма LQTS	Источник
<i>Гены, кодирующие субъединицы калиевых каналов</i>				
<i>KCNQ1</i>	11p15.5	KvLQT1	LQTS1	Wang Q., 1996
<i>KCNH2</i>	7q35-36	hERG	LQTS2	Curran M. E., 1995
<i>KCNE1</i>	21q22.1	minK	LQTS5	Bianchi L., 1999
<i>KCNE2</i>	21q22.1	MiRP1	LQTS6	Abbott G. W., 1999
<i>KCNJ2</i>	17q23-24.1	Kir2.1	LQTS7	Tristani-Firouzi M., 2002
<i>KCNJ5</i>	11q24	Kir3.4	LQTS13	Yang Y., 2010
<i>Гены, кодирующие субъединицы натриевых каналов</i>				
<i>SCN5A</i>	3p25	Nav1.5	LQTS3	George A. L., 1995
<i>SCN4B</i>	11q23	Вспомогательная субъединица	LQTS10	Medeiros-Domingo A., 2007
<i>Гены, кодирующие субъединицы кальциевых каналов</i>				
<i>CACNA1C</i>	12p13.3	Cav1.2	LQTS9	Splawski I., 2004
<i>CACNB2B</i>	12p13.3	Cav1.2	SQTS5	Antzelevich C., 2010
<i>Гены, кодирующие канал-ассоциированные белки</i>				
<i>ANK2</i>	4q25-q27	Анкирин В	LQTS4	Mohler P. J., 2003
<i>CAV3</i>	3p25	Caveolin-3	LQTS9	McNally E. M., 1998
<i>AKAP9</i>	7q21-q22	Фиксирующий белок-9 для А-киназы	LQTS11	Chen L., 2007
<i>SNTA1</i>	20q11.2	Синтрофин А1	LQTS12	Ueda K., 2008

В настоящее время известно около 300 мутаций в этом гене, однако ни одна из выявленных генетических замен не является частой. Большинство генетических вариантов были выявлены в единичных неродственных семьях. Мутации в гене *KCNH2*, кодирующем α -субъединицу калиевого канала I_{Kr} , приводят к снижению ионного тока через канал вследствие уменьшения общего количества быстрых калиевых каналов либо нарушения их функциональной активности. Среди нуклеотидных замен преобладают миссенс-мутации, которые проявляют себя либо как доминант-негативные, либо приводят к снижению функции белка.

В настоящем сообщении представлено клиническое наблюдение синдрома удлиненного интервала Q–T2-го типа, предположенного на основании электрокардиографических методов исследования у ребенка 15 лет, с последующим проведением ДНК-диагностики и успешной верификации мутации в гене *KCNH2*. Заболевание диагностировано в Научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева РАМН, куда ребенок был направлен для обследования с целью уточнения генеза приступов потери сознания.

Родители пятнадцатилетней девочки обратились в научно-поликлиническое отделение НЦССХ с направляющим диагнозом: «вегетососудистая дистония пубертатного периода с ведущим кардинальным клиническим синдромом, перманентно-

пароксизмальное течение». Жалобы на головокружения и периодические боли в области сердца. С 2003 г. состоит на диспансерном учете у кардиолога и невролога с диагнозом «вегетососудистая дистония с нарушениями ритма сердца в виде частых предсердных экстрасистол», получала курсы метаболической терапии без эффекта. Росла и развивалась в соответствии с возрастом. Профилактические прививки проведены в декретированные сроки, патологических реакций на них не было. Из анамнеза заболевания установлено, что девочка перенесла 2 эпизода синкопе в возрасте 10 и 11 лет во время проживания на Крайнем Севере, которые развивались без четкой связи с каким-либо провоцирующим фактором, преимущественно в утренние часы, не сопровождались тонико-клоническими судорогами и непроизвольным мочеиспусканием, в себя приходила самостоятельно через 15–20 с.

Генеалогический анализ показал, что у отца пробанда на ЭКГ покоя отмечено увеличение интервала Q–Tc (447 мс). При анализе электрокардиограмм матери, сестер (29 и 14 лет) пробанда патологии не выявлено, интервал Q–T соответствует нормальным значениям. Семейный анамнез по внезапной смерти неотягощен.

При обследовании отмечено, что ребенок имеет физическое развитие правильное, гармоничное, рост 161 см, массу тела 51 кг. Кожные покровы и слизистые чистые, бледно-розовые. Дермографизм медленный, розовый. Физикальный осмотр показал, что

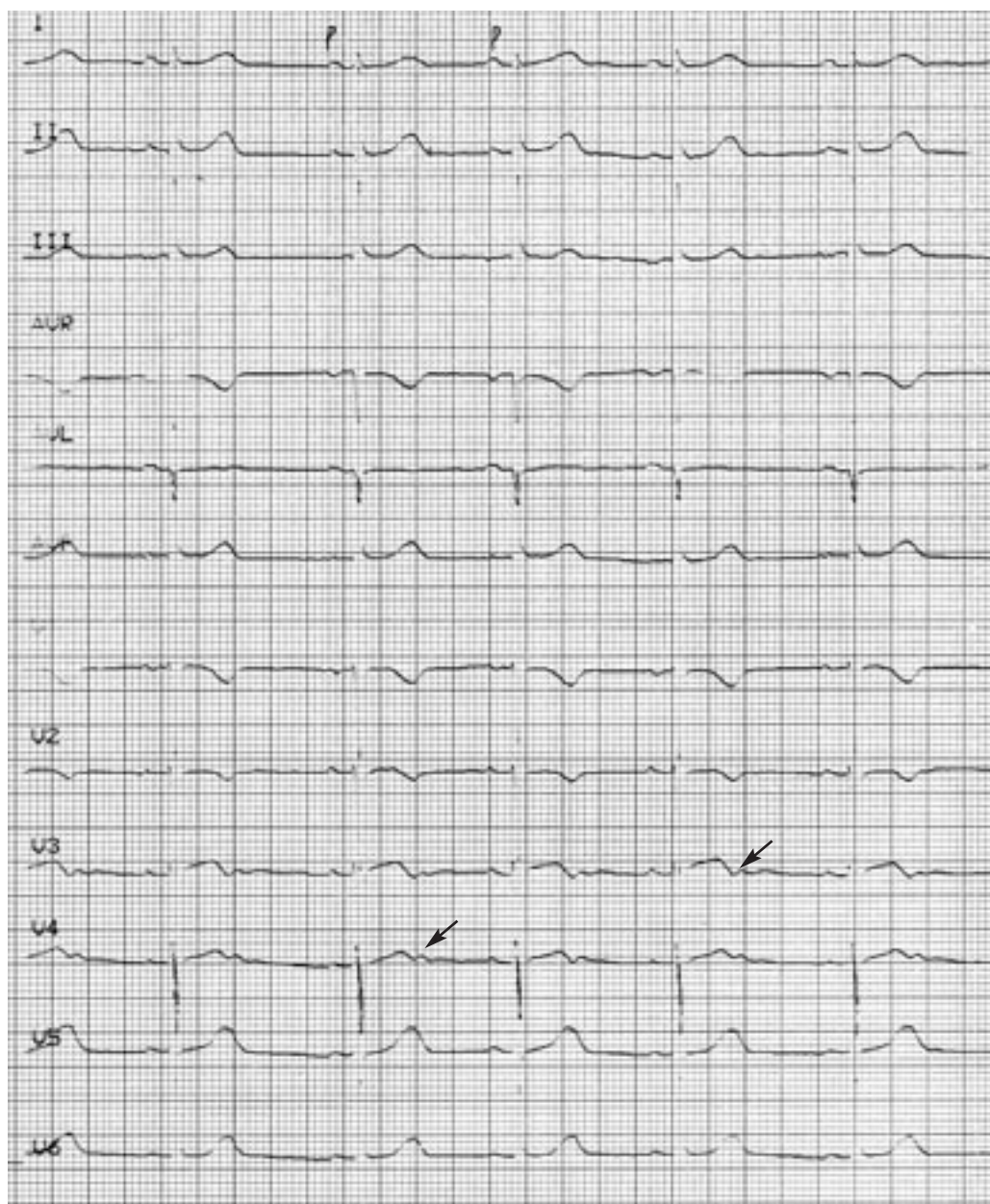


Рис. 1. Электрокардиограмма пробанда на синусовом ритме с частотой сердечных сокращений 65 уд/мин без фармакотерапии

границы сердца не изменены, тоны звучные, ритмичные, ЧСС 60 уд/мин, АД 100/60 мм рт. ст., пульс на бедренных артериях симметричный, удовлетворительного наполнения. В позе Ромберга устойчива, пальценосовую пробу выполняет правильно.

Клинический анализ крови, биохимические параметры крови, электролиты — без отклонений от нормативных показателей. По результатам иммунологического, вирусологического исследования патологии не выявлено.

На стандартной ЭКГ покоя — синусовая брадикардия с частотой желудочковых сокращений 65 в минуту, удлинение интервала $Q-T$ до 460 мс ($Q-T_c$ 445 мс), в отведениях V_3-V_4 отмечен двухфазный зубец T (рис. 1), в ортостазе — синусовый ритм, ЧСС 70–75 уд/мин, $Q-T$ 440 мс, ($Q-T_c$ 435 мс);

периодически отмечались интервалы с альтернативой зубца T .

Был использован метод суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру в течение 24 ч, во время которого выявлялись и изучались следующие параметры: суточный ритм, суточная вариабельность $Q-T/Q-T_c$, поведение интервала $Q-T$ под действием любых провоцирующих факторов (стресс, физическая нагрузка, резкий звук), реакция интервала $Q-T/Q-T_c$ на изменение частоты ритма, желудочковая эктопическая активность, альтернатива зубца T , циркадный ритм, вариабельность ритма сердца.

В течение суток зарегистрирован синусовый ритм со средней ЧСС 77 уд/мин, максимальной ЧСС 160 уд/мин, минимальной ЧСС 48 уд/мин, эпизоды дыхательной аритмии в дневные и ночные

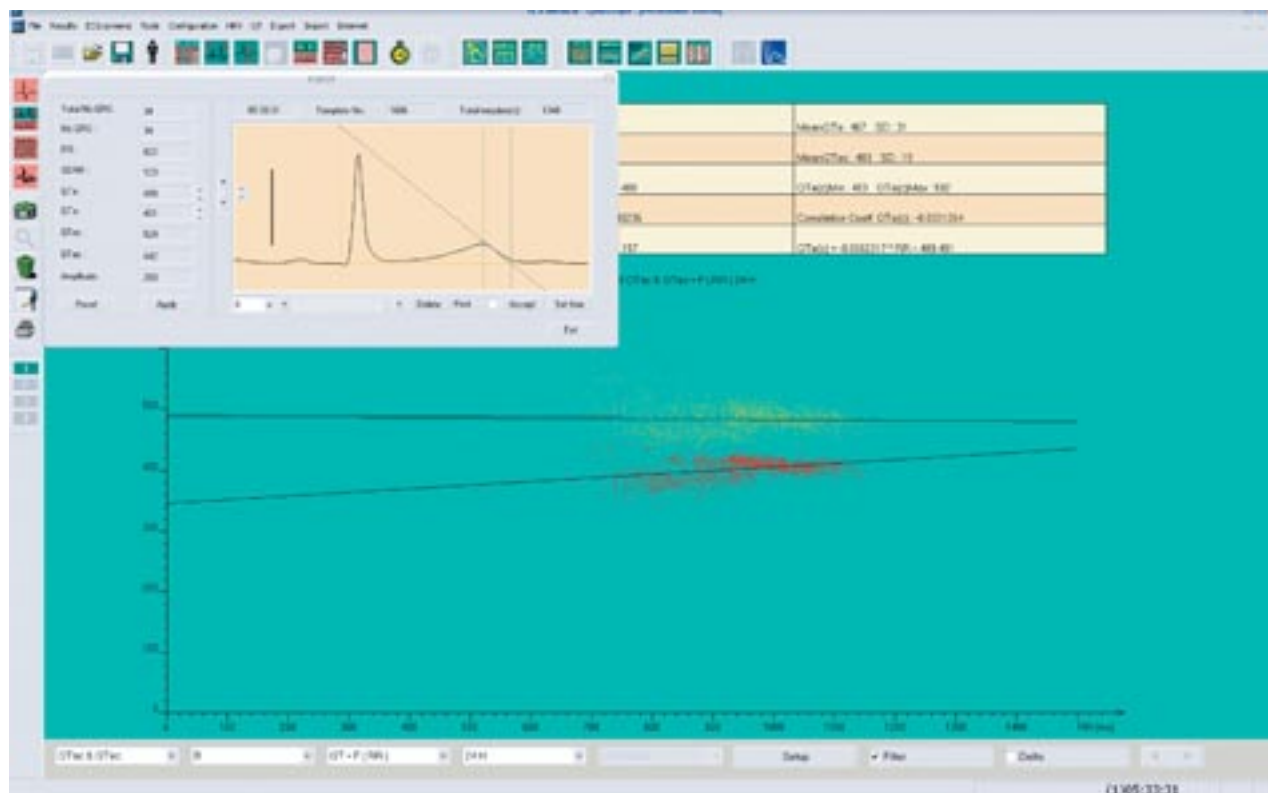


Рис. 2. Фрагмент суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру, на котором зафиксировано максимальное удлинение $Q-Tc$ (до 530 мс)

часы, эпизоды синусовой брадикардии в утренние часы. Задержки атриовентрикулярного проведения не выявлено. Альтернация зубца T выявлена в ранние утренние часы и в момент резких звуков. Продолжительность интервала $Q-T$ на минимальной ЧСС (за 10 с) 52 уд/мин составила 465 мс ($Q-Tc$ 410 мс); на ЧСС 160 уд/мин $Q-T$ составил 380 мс ($Q-Tc$ 340 мс). Колебания интервала $Q-Tc$ варьировали от 340 до 530 мс в течение суток. Показатели дисперсии интервала $Q-T$ ($Q-Td$) составили $87 \pm 7,2$ мс, $Q-Tdc - 68 \pm 4,5$ мс. Максимальное удлинение интервала $Q-Tc$ до 530 мс зафиксировано в утренние часы, согласно анализу активности ребенка, в момент звонка будильника и последующего звонка в дверь (рис. 2). Изучались показатели Mean (среднее значение всех $R-R$ -интервалов, т. е. величина, обратная средней ЧСС) и SDNN (стандартное отклонение всех анализируемых $R-R$ -интервалов), которые отражают анализ следующих друг за другом интервалов $R-R$. Анализ продолжительности $R-R$ -интервала и продолжительности интервала $Q-T$ непосредственно в момент звонков показал рассинхронизацию между базовой ЧСС и длительностью интервала $Q-T$ — на фоне снижения длины $R-R$ -интервала (относительное увеличение ЧСС) отмечалось увеличение $Q-T$ с 518 до 610 мс. В течение остального дневного времени отмечалась относительно позитивная корреляция среднего уровня ЧСС (Mean 734,5)

с продолжительностью интервала $Q-T$. Также отмечено снижение среднесуточных показателей SDNN до 146 мс и рNN50 до 23,7 мс.

Анализ variability ритма сердца выявил снижение функции концентрации ритма (гMSSD 45,6 мс) в ранние утренние часы. Циркадный индекс был рассчитан как отношение средней дневной к средней ночной ЧСС и составил 1,38 у. е.

Желудочковой эктопической активности не выявлено. Зарегистрировано 108 наджелудочковых экстрасистол с различными интервалами сцепления.

Эхокардиографическое исследование не выявило дилатации полостей сердца, клапанной патологии или нарушений сократимости миокарда левого желудочка. Диастолическая функция обоих желудочков сохранена. Выпот в перикард не обнаружен, ФВ 68%.

Таким образом, при анамнестическом и клинико-инструментальном обследовании у ребенка было выявлено удлинение интервала $Q-T$, синкопальные состояния, характерный ЭКГ-паттерн (двухфазный зубец T), изменение поведения интервала $Q-T$ под действием фактора, обычно провоцирующего синкопе у пациентов с синдромом удлиненного интервала $Q-T$ 2-го типа, изменение показателей временного анализа variability ритма сердца в ранние утренние часы на фоне брадикардии и в момент действия провоцирующего фактора.

После тщательного анализа вышеуказанных результатов в качестве вероятного кандидатного гена был предложен ген *KCNH2*. Проведена ДНК-диагностика, в 7-м экзоне гена *KCNH2* верифицирована ранее не описанная нуклеотидная замена, приводящая к изменению аминокислотной последовательности — замене лизина на аспарагиновую кислоту в положении 638 — мутация K638N (рис. 3). Учитывая клиническую картину, эту замену можно с большой долей вероятности считать мутацией *de novo*.

Назначен обзидан в дозе 20 мг × 2 раза в сутки, панангин 1 табл. × 3 раза в сутки под контролем сывороточного калия. На фоне антиаритмической терапии был достигнут терапевтический эффект в виде уменьшения продолжительности интервала $Q-T$ и $Q-Tc$ на ЭКГ покоя, нормализация морфологии зубца T (рис. 4). На фоне приема бета-блокатора уровень глюкозы в крови оставался в пределах нормы.

При повторном суточном мониторинге ЭКГ по Холтеру на фоне приема обзидана отмечено незначительное снижение циркадного индекса (до 1,34) по сравнению с исходным.

При анализе variability ритма сердца обращала на себя внимание нормализация показателей SDNN (182,3) в сочетании с нормальными значениями Mean (814,5). Максимальная продол-

жительность $Q-Tc$ составила 430 мс в ночное время, при этом наблюдалась позитивная корреляция длительности интервала $Q-T$ с уровнем парасимпатической активности (pNN50 37,3 мс). Показатели дисперсии интервала $Q-T$ ($Q-Td$) составили $68 \pm 7,2$ мс, $Q-Tdc$ — $54 \pm 3,5$ мс.

При последующем мониторинге маркеров и факторов риска, имеющих неблагоприятное прогностическое значение у больных с синдромом удлиненного интервала $Q-T$, таких показателей,

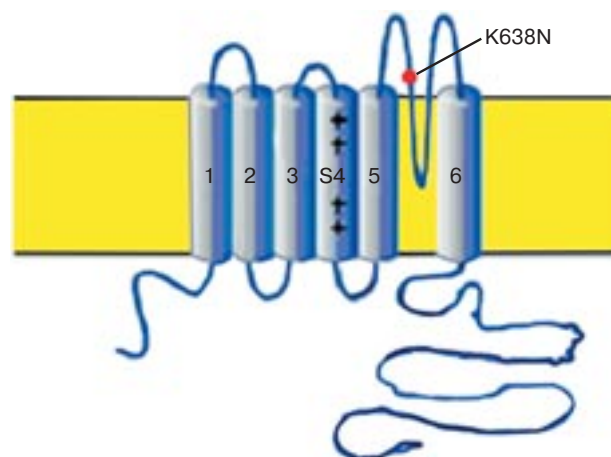


Рис. 3. Схема α -субъединицы калиевого канала I_{Kr} , кодируемого геном *KCNH2*, с указанием верифицированной мутации K638N



Рис. 4. Синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 63 уд/мин, $Q-T$ 390 мс на ЭКГ покоя на фоне терапии

как устойчивая синусовая брадикардия, интервал $Q-T_c$ на ЭКГ покоя, превышающий 460 мс, желудочковые экстрасистолы высоких градаций по Лауну, ригидность циркадного ритма, выявлено не было. Была продолжена антиаритмическая терапия и прием препаратов калия под динамическим контролем, родители ознакомлены со списком препаратов, индуцирующих удлинение интервала $Q-T$.

Важным инструментом, позволяющим предположить молекулярно-генетический вариант заболевания, является персональный и семейный анамнез заболевания. Факторы, провоцирующие синкопальные состояния (в случае синкопальной формы заболевания), и известные обстоятельства смерти кровных родственников в семьях с синдромом удлиненного интервала $Q-T$ также могут быть использованы для формирования начальной гипотезы о молекулярно-генетической причине заболевания.

При синдроме удлиненного интервала $Q-T$ 2-го типа синкопальные состояния провоцируются резким звуковым сигналом, на ЭКГ покоя отмечаются характерные нарушения реполяризации (отрицательные, двугорбые или двухфазные зубцы T) [1]. В нашем случае отсутствовали анамнестические данные о связи синкопе с провоцирующими факторами; характерный ЭКГ-паттерн, выявленный при обследовании, возможно, имел транзиторный характер и не был отмечен ранее, однако его наличие позволило предположить генетическую природу заболевания.

Дальнейшее внимательное изучение поведения интервала $Q-T$ в момент действия определенного провоцирующего фактора и сразу после прекращения этого действия также предоставляет информацию о возможном заинтересованном гене. Быстрое ухудшение реполяризации в ответ на резкий стимул (в нашем случае им оказались звонки) с последующей нормализацией является особенностью синдрома удлиненного интервала $Q-T$ 2-го типа. Показано, что именно у пациентов с этим типом заболевания наблюдается развитие синкопальных состояний на неожиданное воздействие (резкий звуковой раздражитель) [1].

У пациентов с синкопальной формой отмечается парадоксальное снижение всех параметров временного анализа variability ритма на фоне ригидной синусовой брадикардии, что свидетельствует о специфичности вегетативного поражения с признаками вегетативной денервации сердца. Ригидность циркадного ритма со снижением циркадного индекса менее 1,2 характерна для больных с наиболее тяжелой синкопальной формой заболевания с прогрессирующим поражением вагосимпатической регуляции, что клинически ассоции-

руется с высоким риском развития жизнеугрожающих аритмий и ВСС [3, 6].

В нашем случае снижение показателя $rMSSD$ в ранние утренние часы может свидетельствовать о росте вегетативной блокады сердца. Показатель $rMSSD$ отражает степень различия продолжительности двух соседних интервалов $R-R$, и при увеличении этой разницы, например, в случае синусовой аритмии, значения $rMSSD$ будут более высокими. Значительное снижение $rMSSD$ может быть проявлением развивающегося феномена «каскада» и ассоциируется с развитием жизнеугрожающих желудочковых аритмий.

При раздельном анализе раннего периода суток выявлено уменьшение показателей $Mean$ и увеличение продолжительности интервала $Q-T$, в этот же период зафиксирована альтернация зубца T . Показано, что альтернация зубца T чаще регистрируется в утренние часы и во время ее возникновения нарушается синхронизация между базовой ЧСС и продолжительностью интервала $Q-T$, увеличивается variability интервала $Q-T$, что в целом отражает высокий уровень электрической нестабильности миокарда [6]. Также отмечено снижение корреляции продолжительности интервала $Q-T$ с уровнем парасимпатической активности (снижение $pNN50$) в заинтересованный период времени. Таким образом, анализ параметров variability ритма у нашей больной в ранние утренние часы и в момент действия провоцирующего фактора можно интерпретировать как снижение вегетативного контроля над процессами реполяризации, что способствует развитию жизнеугрожающих аритмий.

Данный случай представляется интересным в плане возможностей определения кандидатного гена с помощью электрокардиографических методов исследования. Наиболее значимыми триггерными факторами для корректного предсказания в данной ситуации явились реакция пациентки на резкий звук и оценка показателей временного анализа variability ритма сердца в ранние утренние часы. Последующая ДНК-диагностика подтвердила наличие мутации в предполагаемом гене. Известно, что гены, мутации в которых приводят к развитию первичных аритмий, как правило, имеют значительную протяженность. Например, размер мРНК гена *SCN5A* превышает 6 kb, мРНК генов *KCNQ1* и *KCNH2* составляет около 4 kb [2]. При этом отсутствие частых мутаций и значительная протяженность интронов заставляют анализировать каждый экзон с прилегающими интронными областями независимо. Такой подход, хотя и обеспечивает возможность выявления мутаций, приводит к значительному увеличению стоимости и времени исследования. Предварительный анализ

электрокардиограмм пробанда, равно как и семейное электрокардиографическое обследование, включая доступных дальних родственников, повышает точность идентификации генотипа и способен упростить генетическое сканирование, если предположить для начального исследования изменения в определенном гене. Молекулярно-генетическую диагностику в нашем случае следует считать поздней, так как заболевание могло быть выявлено ранее на основании данных ЭКГ пробанда и отца.

Холтеровское мониторирование позволяет установить значения максимальной продолжительности интервала $Q-T$. Продолжительность интервала $Q-T$, по данным холтеровского мониторирования, не должна превышать 400 мс у детей раннего, 460 мс у детей дошкольного, 480 мс у детей старшего возраста и 500 мс у взрослых [3]. Следует отметить, что критерии удлинения интервала $Q-T$ (по данным холтеровского мониторирования) не входят в диагностические критерии, предложенные R. J. Schwartz (1985, 1993 г.). Важным показателем, который позволяет оценить прогноз заболевания, является дисперсия интервала $Q-T$ ($Q-Td$) и ее скорректированные значения ($Q-Tcd$). Эти параметры отражают не характеристики различных молекулярно-генетических типов заболевания, а прогностическое значение конкретной мутации, что позволяет определиться с преимущественным терапевтическим или хирургическим направлением в лечении пациента [6, 7]. Показатели дисперсии интервала $Q-T$ до и после начала фармакотерапии также говорят за медикаментозное ведение в нашем случае.

Лечение заболевания заключается в назначении бета-блокаторов с целью стабилизации интервала $Q-T$ и предупреждения желудочковых аритмий, имплантации электрокардиостимулятора для контроля брадикардии, в том числе медикаментозно индуцированной, и имплантации кардиовертера-дефибриллятора с целью предупреждения жизнеугрожающих желудочковых аритмий. Приблизительно у 80% пациентов отмечено симптоматическое облегчение на фармакотерапии [5]. Фармакологическая терапия может быть не только профилактической. Показано, что комбинированное использование бета-блокаторов с препаратами калия (спиронолактон, хлорид калия) и препаратами, открывающими калиевые каналы, приводит к 24% укорочению $Q-Tc$ у пациентов со 2-м и 6-м типами синдрома удлиненного интервала $Q-T$ [5, 8].

У нашей пациентки назначение бета-блокатора позволило уменьшить продолжительность интервалов $Q-T$ и $Q-Tc$. Кроме того, было отмечено снижение выраженности характерных для синдрома удлиненного интервала $Q-T$ 2-го типа нару-

шений морфологии зубца T . При этом было выявлено сохранение частотной зависимости интервала $Q-T$, который укорачивался при учащении синусового ритма. В совокупности вышеуказанные признаки являются прогностически благоприятными.

В конце нашего исследования хотелось бы заметить, что у пациентов с выявленными мутациями в ответственных генах должны быть индивидуально выявлены предикторы развития жизнеугрожающих состояний и определен риск развития ВСС в каждом конкретном случае. В первичном обследовании на наличие факторов риска нуждаются также все кровные родственники пробанда. Пациенты, не отнесенные в группу высокого риска по ВСС, у которых отсутствуют имплантированные устройства, тем не менее, должны длительное время находиться под наблюдением специалистов. Достоверный контроль эффективности профилактических курсов возможен только на основе мониторинга индивидуальных факторов риска ВСС, выявленных у каждого конкретного пациента. Динамический контроль уникальных для каждого больного маркеров риска ВСС позволяет наиболее эффективно проводить коррекцию терапии.

Тактика лечения была основана на существующих рекомендациях с учетом индивидуальных особенностей пациентки. Девочка нуждается в динамическом наблюдении, включающем мониторирование основных маркеров риска ВСС. Необходимо молекулярно-генетическое обследование всех доступных членов семьи и определение генетического риска при планировании беременностей.

Клинические проявления синдрома удлиненного интервала $Q-T$ в значительной части случаев носят геноспецифический характер, и наиболее значимыми показателями, позволяющими предположить молекулярно-генетическую форму заболевания, являются морфология зубца T на ЭКГ и факторы, провоцирующие синкопальные состояния. Однако клинические проявления различных генетических форм могут перекрываться, возможны малосимптомные варианты течения заболевания, и в настоящее время корректная диагностика подтипов синдрома удлиненного интервала $Q-T$ по-прежнему возможна только при условии молекулярно-генетического подтверждения.

Наибольшим качественным своеобразием клинической картины характеризуется синкопальная форма синдрома удлиненного интервала $Q-T$ 2-го типа. Несмотря на выявленные различия между молекулярно-генетическими типами заболевания, подобные гипотезы требуют обязательной верификации молекулярно-генетическими методами, так как ни один из клинических, анам-

нестических или инструментальных параметров не обладает абсолютной чувствительностью и специфичностью.

Число известных генов, мутации в которых приводят к синдрому удлинённого интервала $Q-T$, непрерывно расширяется. В настоящее время получено большое количество данных о геноспецифических особенностях протекания заболевания, различной эффективности разных классов антиаритмических препаратов, показаниях к хирургическому лечению, разной степени риска развития ВСС. Содружественное определение степени риска ВСС с помощью клинических и молекулярно-генетических методов исследования позволяет своевременно назначить лечение и избежать осложнений, проводить профилактику жизнеугрожающих аритмий у больных с латентной и малосимптомной формами заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Antzelevitch C., Cordeiro J. M., Perez G. J. et al. Overlapping LQT1 and LQT2 phenotype in a patient with long $Q-T$ syndrome associated with loss-of-function variations in *KCNQ1* and *KCNH2* // Can. J. Physiol. Pharmacol. 2010. Vol. 88, № 12. P. 1181–1190.
2. Curran M. E., Splawski I., Timothy K. W. et al. A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long $Q-T$ syndrome // Cell. 1995. Vol. 80. P. 795–803.
3. Locati E. Torsades de pointes. Clinical aspects of Holter monitoring // Noninvasive Electrocardiology. Cambridge, UK. University Press, 1997. P. 59–73.
4. Moss A. J. Long $Q-T$ syndrome // JAMA. 2003. Vol. 289. P. 2041–2044.
5. Priori S. G., Napolitano C., Schwartz P. J. et al. Association of long $Q-T$ syndrome loci and cardiac events among the patients treated with α -blockers // JAMA. 2004. Vol. 292, № 11. P. 1341–1344.
6. Rashba E. J. Assessment of ventricular repolarization abnormalities in congenital long $Q-T$ syndrome. From the Division of Cardiology, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA // J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2004. Vol. 15, № 5. P. 557–559.
7. Schwartz P. J., Spazzolini C., Priori S. G. et al. Who are the long-QT syndrome patients who receive an implantable cardioverter-defibrillator and what happens to them?: data from the European Long-QT Syndrome Implantable Cardioverter-Defibrillator (LQTS ICD) Registry // Circulation. 2010. Vol. 122, № 13. P. 1272–1282. E-pub. 2010. Sep. 13. PubMed PMID: 20837891.
8. Shimizu W. The long $Q-T$ syndrome: Therapeutic implication of a genetic diagnosis // Cardiovasc. Res. 2005. Vol. 67. P. 347–356.

Поступила 11.09.2012

От редакции. Обращаем ваше внимание на то, что статья Л. А. Бокерия, О. Л. Бокерия и Л. А. Глушко «Метаанализ современных клинических исследований и отдаленные результаты применения хронической ресинхронизирующей терапии», опубликованная в журнале «Анналы аритмологии» № 1 за 2012 год, подготовлена при поддержке гранта МД-2319.2011.7.