



ЧАСТЬ II.

**ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД
К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
БОЛЬНЫХ С НАРУШЕНИЯМИ
СЕРДЕЧНОГО РИТМА
И ПРОВОДИМОСТИ**

Глава ПЕРВИЧНЫЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКИЕ 13 ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЦА *М.А. Школьникова*

Среди механизмов внезапной сердечной смерти (ВСС), на долю которой принято относить до 50% от всех случаев сердечно-сосудистой смерти, важную роль играют фатальные сердечные аритмии. Ежедневно в США регистрируется около 1000 случаев ВСС, подавляющее большинство которых наблюдается у лиц пожилого возраста на фоне поражения коронарных артерий. В молодых возрастах наиболее часто при ВСС на аутопсии выявляется гипертрофическая кардиомиопатия, аритмогенная дисплазия правого желудочка, аномалии коронарных артерий, миокардит [1].

В ряде случаев причина внезапной смерти остается невыясненной, несмотря на подробную патоморфологическую экспертизу. Предположение о том, что существенная часть этих случаев также является следствием фатальных сердечных аритмий, обусловленных первичными электрическими нарушениями в миокарде, находит все большее подтверждение. Прогресс в области молекулярной генетики и клеточной электрофизиологии позволил раскрыть механизмы, существенные для понимания причин ВСС. В настоящее время уже определен ряд патологических состояний с высоким риском внезапной смерти вследствие жизнеугрожающих желудочковых аритмий, развивающихся у лиц с анатомически нормальным сердцем. Они объединены в группу “первичных электрических заболеваний сердца” и обозначают врожденные сердечные каналопатии [2]. К этой постоянно пополняющейся группе патологических состояний в настоящее время относят: врожденные синдромы удлиненного интервала QT (LQT), катехоламинергическую желудочковую тахикардию (КЖТ), синдром Бругада, синдром укороченного интервала QT, “идиопатическую” фибрилляцию желудочков. По мнению М. Ankerman, к этой группе также относятся: врожденный синдром слабости синусового узла, прогрессирующее поражение проводящей системы сердца, семейная фибрилляция предсердий и от 5 до 10% всех случаев синдрома внезапной сердечной смерти детей грудного возраста [1].

Каждая из этих сердечных каналопатий обусловлена специфическими мутациями в генах, кодирующих структуру белков ионных сердечных каналов, ответственных за трансмембранный транспорт ионов, регулирующих внутриклеточный электрический заряд кардиомиоцитов [3].

Объединение этих синдромов в отдельную группу обусловлено общим для них принципом генетически детерминированного высокого риска развития желудочковых аритмий с последующим переходом в фибрилляцию желудочков у лиц без видимых морфологических изменений со стороны сердечно-сосудистой системы. Для большинства из этих патологических состояний характерны специфические ЭКГ-аномалии (удлинение или укорочение интервала QT, ЭКГ-паттерн синдрома Бругада, другие нарушения де- и реполяризации), высокая внутрисемейная концентрация; для некоторых из них уже установлены характерные генотипически-фенотипические корреляции. Список этих синдромов, видимо, будет пополняться до тех пор, пока не будут раскрыты все механизмы внезапной необъяснимой сердечной смерти.

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ СИНДРОМ УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT

LQT является генетически гетерогенной патологией с высоким риском внезапной сердечной смерти и встречается с частотой 1:3000–1:5000 [4, 5]. Недооценка значения удлинения интервала QT является довольно частой ошибкой и имеет потенциально фатальные последствия, приводя к пропуску или поздней диагностике тяжелой наследственной патологии – синдрома удлиненного интервала QT, впервые описанного в медицинской литературе в 1957 году. Имея относительно невысокую распространенность в детской популяции, в отсутствие адекватной терапии синдром сопровождается высокой летальностью, достигающей 70% уже в первый год с момента появления клинических симптомов. В то же время при наличии заболевания удлинение интервала QT на ЭКГ, превышающее допустимые значения, как правило, может быть

зарегистрировано уже с рождения и выявлено за несколько лет до потенциально возможной клинической манифестации, сопровождающейся высоким риском ВСС.

Общими для всех вариантов синдрома основными диагностическими фенотипическими признаками являются удлинение интервала QT на ЭКГ – $QTc > 440$ мс (рекомендуется вычислять QTc по формуле Базетта и измерять QT в отведении V_3), аномалии морфологии реполяризации желудочков, синкопальные состояния, семейная концентрация патологии и случаев внезапной сердечной смерти в результате жизнеугрожающих желудочковых аритмий (рис. 13.1).

Этот синдром относится к генетически детерминированным первичным электрическим заболеваниям сердца. Аутосомно-рецессивная форма – синдром Джервелла–Ланге–Нильсена (JLN) – была открыта в 1957 году. Она встречается редко, с частотой 1:25000, а удлинение интервала QT и риск внезапной сердечной смерти вследствие развития жизнеопасных аритмий ассоциируются при этом синдроме с врожденной глухотой. Более известная аутосомно-доминантная форма – синдром Романо–Уорда – описана в 1963 и 1964 гг. и имеет изолированный “сердечный” фенотип.

Синдром является уникальной моделью для изучения влияния различных средовых факторов на генетически детерминированную электрическую нестабильность миокарда, а также влияние пола и возраста на степень риска внезапной смерти. В последние 10 лет исследованы генофенотипические корреляции и разработана стратификация риска внезапной сердечной смерти при этом синдроме. Наследственный синдром удлиненного интервала QT называют “розеттским камнем”, так как именно он явился ключевым для понимания генетических механизмов врожденных жизнеугрожающих нарушений ритма и механизмов “внезапной необъяснимой смерти”.

Первая генетическая мутация, ассоциированная с LQT, была идентифицирована М.Keating в 1991 году. С этого времени открыто более 500 мутаций в 10 различных генах. В настоящее время выделено 10 молекулярно-генетических вариантов синдрома (LQT 1–10), которые наряду с общими характеристиками в виде значительно удлинения интервала QT на ЭКГ, приступов потери сознания на фоне жизнеугрожающих аритмий и случаев внезапной смерти в семьях имеют клинико-электрокардиографические особенности, обусловленные спецификой электро-

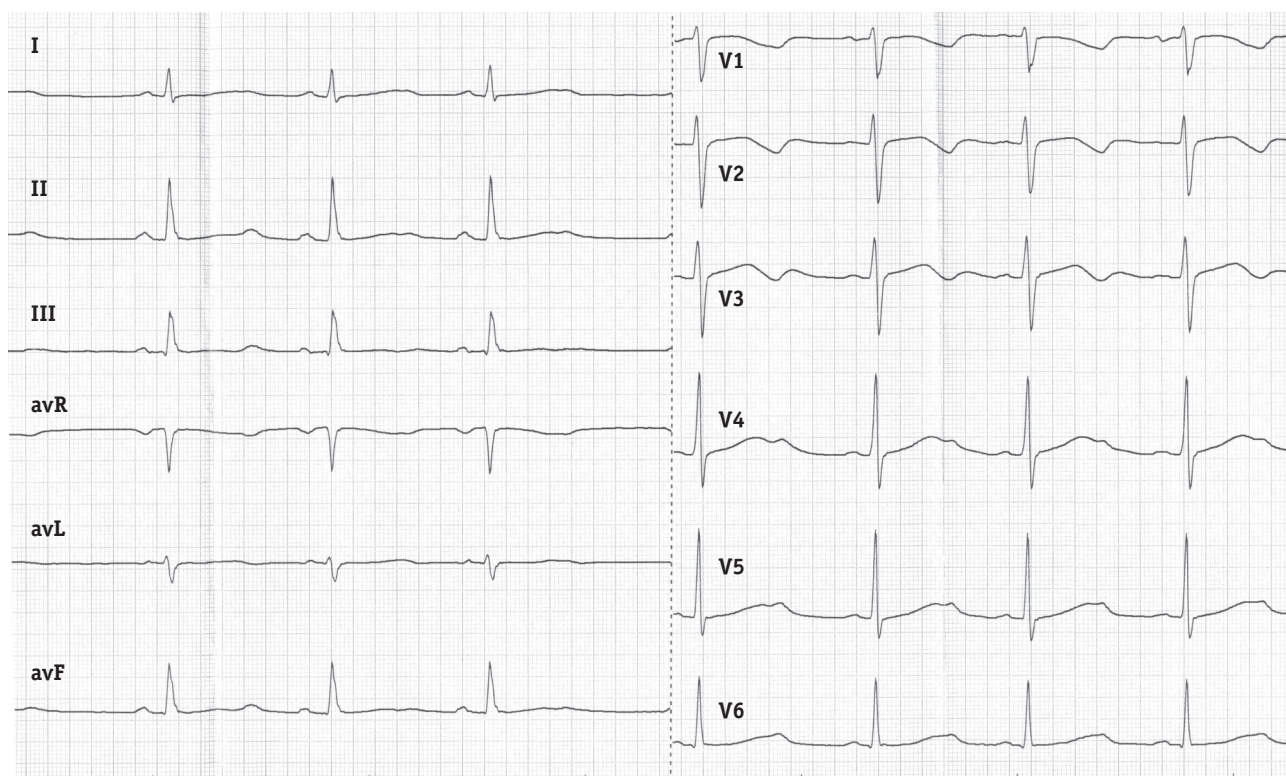


Рис. 13.1. Синдром удлиненного интервала QT второй молекулярно-генетический вариант (LQT2). ЭКГ ребенка, 12 лет. Синусовый ритм с ЧСС 76–90 в мин, (RR = 0,8–0,7 с). Интервал QT = 450 мс, QTc = 503–537 с. Зубец Т “двугорбый”, “двухфазный” в отведениях V_2 – V_6

литных нарушений, вызванных изменениями в генах, модулирующих функциональную активность сердечных ионных каналов (табл. 13.1).

LQT может быть обусловлен как мутациями, регулирующими функцию калиевых или натриевых каналов, так и мембранных компонентов, локализованных в 3, 4, 6, 7, 17 и 21-й хромосомах [6]. Мутации ведут как к потере функции калиевых каналов с задержкой реполяризации (1, 2, 5, 6 и 7-й варианты), так и к усилению функции натриевых (3-й вариант) или кальциевых каналов (8-й вариант), отвечающих за задержку токов реполяризации (см. табл. 13.1).

Мутации, связанные с потерей функции в генах KCNQ1 и KCNE1, кодирующих α - и β -субъединицы медленной активации калиевых каналов (IKs), ответственны за 1-й и 5-й варианты синдрома LQT (LQT1 и LQT5). С потерей функции связаны также мутации в генах KCNH2 и KCNE2, кодирующих α - и β -субъединицы быстрой активации калиевых каналов (IKr), отвечающие за развитие 2-го и 6-го вариантов синдрома. В противоположность этому 3-й вариант синдрома (LQT3) обусловлен мутацией с усилением функции гена SCN5A, кодирующей α -субъединицы сердечных натриевых каналов. Эта мутация,

Таблица 13.1

Молекулярная основа первичных электрических заболеваний сердца [1, 6]

Тип	Локус	Ген	Тип наследования	Ток	% с данным генотипом
Синдром Романо–Уорда					
LQT1	11p15.5	KCNQ1	AD	IKs (α)	30–35
LQT2	7q35-36	KCNH2 (HERG)	AD	IKr (α)	25–30
LQT3	3p21-p24	SCN5A	AD	INa	5–10
LQT4	4q25-q27	ANKB	AD	Na/Ca	<1
LQT5	21q22.1	KCNE1	AD	IKs (β)	<1
LQT6	21q.22.1	KCNE2	AD	IKr (β)	<1
LQT9	3p25	CAV3	AD	INa	
LQT10	11q23.3	SCN4B	AD	INa	
Синдром Джервелла–Ланге–Нильсена					
JLN1	11p15.5	KCNQ1	AR	IKs (α)	
JLN2	21q22.1	KCNE1	AR	IKs (β)	
Синдром Андерсена–Тавила					
ATS1 (LQT7)	17q23	KCNJ2	AD	IK1 (α)	50
Синдром Тимоти					
TS1 (LQT8)	12p13.3	CACNA1C	sporadic	ICa.L(α)	50
Синдром укороченного интервала QT					
SQT1	7q35-36	KCNH2 (HERG)	AD	IKr (α)	
SQT2	11p15.5	KCNQ1		IKs (α)	
SQT3	17q23.1-24.2	KCNJ2	AD	IK1	
SQT4	12p.13.3	CACNA1C		ICa	
SQT5	10p12.33	CACNB2b	AD	ICa	
Синдром Бругада					
BrS1	3p21-p24	SCN5A	AD	INa	15–30
Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия					
CPVT1	1q42.1-q43	RyR2	AD	Ca release	65
CPVT2	1p13.3	CASQ2	AR	Calsequestrin	5
Врожденный синдром слабости синусового узла					
SSS1	3p21-p24	SCN5A	AD	INa	
Прогрессирующее поражение проводящей системы сердца					
PCCD1	3p21-p24	SCN5A	AD	INa	

Примечание: LQT – синдром удлиненного интервала QT; JLN – синдром Джервелла–Ланге–Нильсена; ATS – синдром Андерсена–Тавила; TS – синдром Тимоти; SQT – синдром укороченного интервала QT; BrS – синдром Бругада; CPVT – катехоламинергическая желудочковая тахикардия; SSS1 – врожденный синдром слабости синусового узла; PCCD1 – прогрессирующее поражение проводящей системы сердца; AD – аутосомно-доминантный; AR – аутосомно-рецессивный

приводящая к нарушению инактивации натриевых каналов, сопровождается усилением натриевого тока. Мутация в гене ANKB вызывает повышение внутриклеточной концентрации Ca^{++} , что является механизмом аритмогенеза при LQT4. Мутация в CAV3, кодирующем caveolin-3 (структурный мембранный белок), изменяет биологические свойства натриевых каналов (LQT9).

В настоящее время мутации, объясняющие механизм аритмогенеза при синдроме LQT, выявляются только в 75% клинически подтвержденных случаев. Таким образом, генетическая гетерогенность синдрома до настоящего времени изучена не полностью.

Выделяют четыре варианта клинического течения синдрома: 1) синкопальный с удлинением интервала QT; 2) бессинкопальный с удлинением интервала QT; 3) синкопальный с нормальной продолжительностью интервала QT; 4) немая форма. Третий и четвертый клинические варианты диагностируются у членов семьи по наличию признаков электрической нестабильности миокарда или по результатам генетического анализа, а также у внезапно умерших членов семьи при отсутствии указаний на синкопе в анамнезе и удлинении QT на зарегистрированных ранее ЭКГ.

Трудности диагностики синдрома обусловлены тем, что выявить заболевание в отсутствие клинических проявлений и очевидного семейного анамнеза можно только на основании элект-

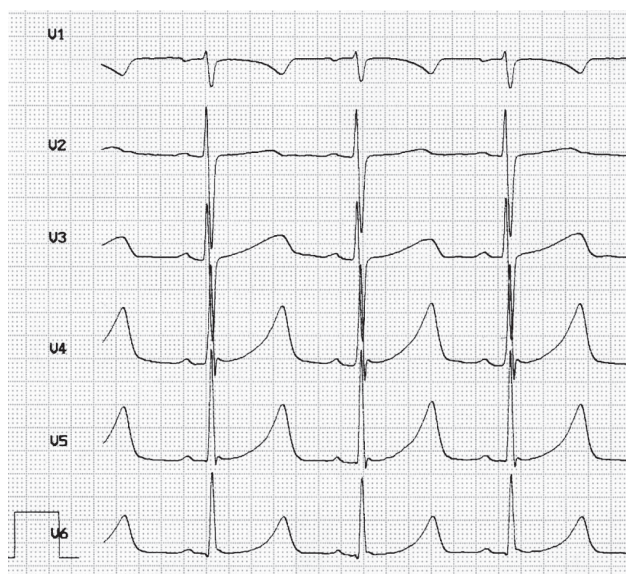


Рис. 13.2. ЭКГ ребенка 6 лет в прекардиальных отведениях (V_1 – V_6) с несвоевременной поздней диагностикой синдрома Джервелла–Ланге–Нильсена. Страдает глухотой и приступами потери сознания с раннего возраста, получала антиконвульсанты без эффекта. Интервал QT = 420 мс, QTc = 506 мс. В настоящее время имплантирован кардиовертер-дефибриллятор, получает бета-блокаторы

рокардиографического обследования. А в случаях так называемой скрытой формы “form frust” диагностика возможна только с помощью молекулярно-генетического анализа членов семьи с уже диагностированным в семье LQT. В связи с этими трудностями часты случаи поздней диагностики, при которых заболевание выявляется только после повторных, многократных синкопальных состояний, каждое из которых может закончиться внезапной смертью больного. Пациенты с LQT могут длительно наблюдаться невропатологами с диагнозом “эпилепсия”. До настоящего времени не редки ситуации выявления семейного варианта LQT только после внезапной смерти одного из членов семьи во время первого в жизни приступа потери сознания.

Синдром Джервелла–Ланге–Нильсена является одной из самых тяжелых клинических форм синдрома. Большинство случаев связано с мутациями в гене KCNQ1 (рис. 13.2). По данным наиболее полного описания, представленного P. Schwartz с соавторами в 2007 г. [7], около 15% больных развивают кардиогенные синкопе уже в течение первого года жизни, 50% – в течение первых 3-х лет жизни и практически 90% – в возрасте до 18 лет. Синкопе провоцируются физической нагрузкой, плаванием и эмоциональным стрессом, но чрезвычайно редко наступают во сне. Прогноз у больных с этим вариантом LQT крайне неблагоприятный, бета-блокаторы недостаточно эффективны в профилактике жизнеугрожающих аритмий, вследствие чего практически во всех случаях требуется безотлагательная имплантация кардиовертера-дефибриллятора.

Синдром Романо–Уорда – наиболее распространенная форма LQT. Риск внезапной смерти в отсутствие адекватного лечения достигает при синдроме Романо–Уорда 71%. По данным Kenny, пятнадцатилетняя выживаемость среди лиц, не получавших лечение, составила 45%. Было установлено, что как минимум 1 из 10000 является носителем гена синдрома удлинённого интервала QT, а число случаев внезапной сердечной смерти, обусловленных данным заболеванием в США, среди лиц молодого возраста достигает 3000–4000 в год. По данным самого большого проспективного исследования синдрома International LQTS Registry в 57% случаев смерть наступает в возрасте до 20 лет. В течение 10-летнего наблюдения у 37% пробандов, 5% пораженных членов семей и около 1% непораженных было отмечено появление приступов потери сознания. У детей в отсутствие лечения риск внезапной смерти спустя 3–5 лет после появления первых симптомов заболевания (первый приступ потери сознания) достигает 32% и максимален в пубертатном периоде. Обращает на себя внимание более высокий риск вне-

запной смерти у лиц мужского пола, а именно у мальчиков в препубертатном и пубертатном периодах. Таким образом, именно у мальчиков заболевание протекает в более острой, злокачественной форме [27].

Приступы потери сознания у больных с синдромом удлинённого интервала QT вызваны злокачественной аритмией – тахикардией типа “пируэт” или фибрилляцией желудочков (рис. 13.3). Стрессорные воздействия, такие как эмоциональное возбуждение и высокая физическая активность, являются аритмогенными факторами для пациентов с данным синдромом. Все больные, хотя бы раз в жизни имевшие синкопе, должны быть отнесены к группе повышенного риска внезапной сердечной смерти. Частота рецидивов жизнеугрожающих желудочковых аритмий лежит в пределах 3–5% в год. У детей, переживших подростковый период, заболевание приобретает менее злокачественное течение: частота синкопе с возрастом уменьшается. Продолжительность потери сознания во время приступов у больных молодого возраста составляет, как правило, 1–2 минуты, но в отдельных случаях может достигать и 20 минут. У 50% больных с синкопальной формой приступ сопровождается судорогами тонико-клонического характера с непроизвольным мочеиспусканием,

реже – дефекацией. Наличие судорог служит безусловным критерием тяжести синкопе, поскольку известно, что бессознательное состояние сопровождается судорогами только при достаточно продолжительной и глубокой ишемии мозга. 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 смерти у больных как с синкопальной, так и с бессинкопальной формами синдрома. Синкопальные состояния при LQT вследствие наличия судорожного компонента следует дифференцировать с эпилептическими приступами.

Между эпилептическим и аритмогенным пароксизмами имеются характерные отличия. При синдроме удлинённого интервала QT:

- синкопе возникают на высоте психоэмоциональной или физической нагрузки, в воде, реже во сне и во время резкого звука;
- типичны предсинкопальные состояния;
- после окончания синкопе сознание восстанавливается очень быстро;
- не отмечается каких-либо амнестических нарушений и сонливости в послеприступный период;

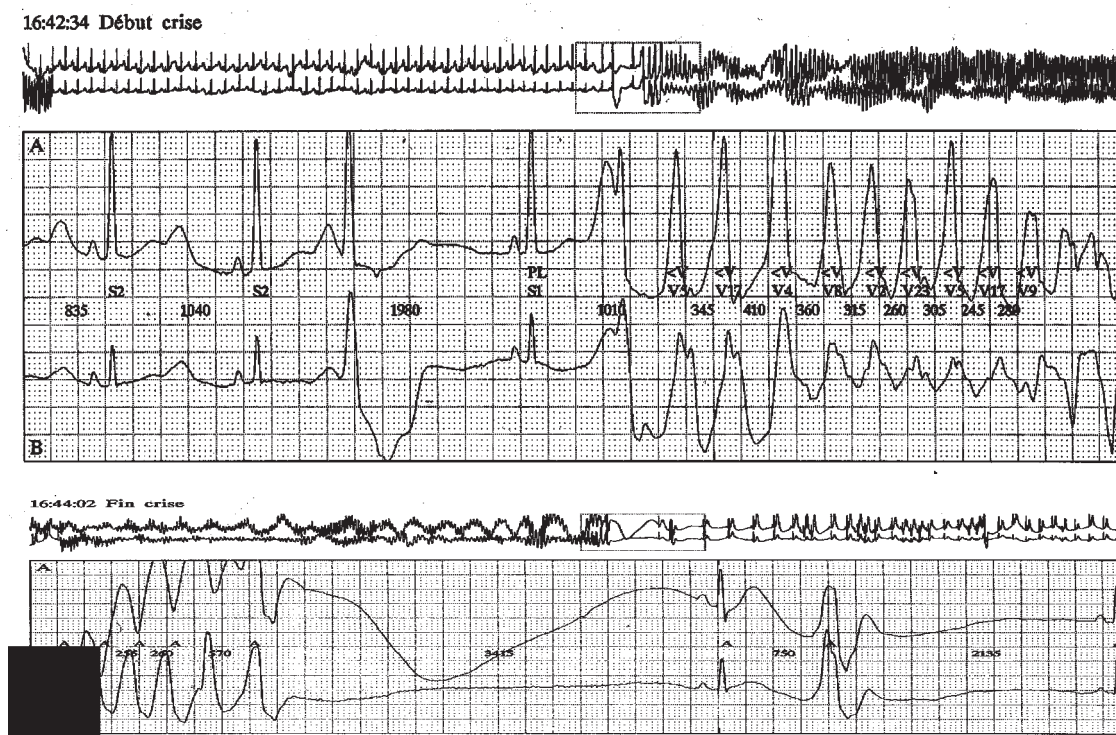
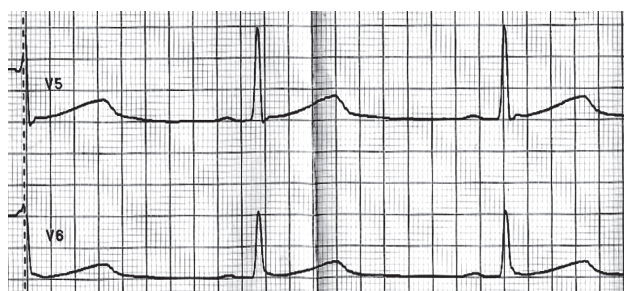


Рис. 13.3. Тахикардия типа “пируэт” у пациентки с синкопальной формой синдрома Романо–Уорда. Начало эпизода непродолжительной желудочковой тахикардии (НЖТ) после ранней желудочковой экстрасистолы в 16:42:34, окончание в 16:44:02 после паузы ритма продолжительностью 3415 мс. На фоне синусового ритма после НЖТ регистрируется желудочковая экстрасистола; постэкстрасистолическая пауза 2135 мс

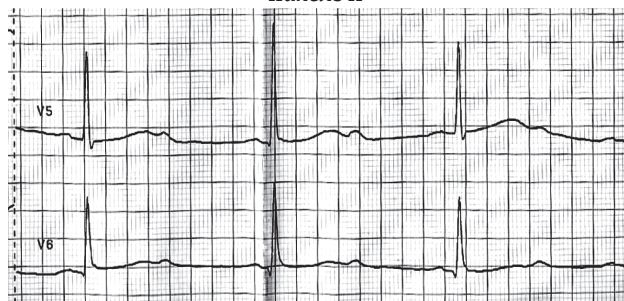
– психологические и неврологические исследования не выявляют у детей с синдромом удлинненного интервала QT изменений личности, типичных для больных эпилепсией [27].

Основными отличительными признаками следует считать быстрое восстановление сознания и хорошую степень ориентации после окончания приступа.

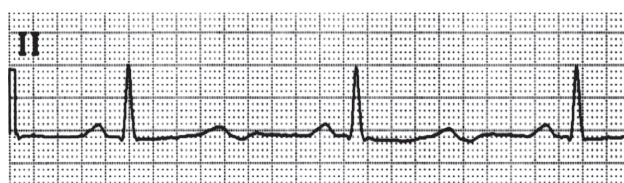
В последние годы исследованы корреляции между выраженностью фенотипических проявлений при LQT и генетическими вариантами синдрома. Выявлены специфические клинико-электрокардиографические паттерны, характерные для основных молекулярно-генетических вариантов – LQT1, LQT2 и LQT3, на долю которых приходится до 90% всех генетически подтвержденных случаев. Паттерны включают: 1) провоцирующие синкопе и внезапную аритмическую смерть факторы (триггеры); 2) морфологию реполяризации на стандартной ЭКГ и по данным поверхностного картирования; 3) различную динамику QTc на нагрузке; 4) относи-



Панель А



Панель Б



Панель В

Рис. 13.4. Электрокардиографические паттерны основных молекулярно-генетических вариантов синдрома LQT. Панель А – LQT1 – равномерно расширенный зубец Т; Панель Б – LQT2 – низкоамплитудный раздвоенный зубец Т; Панель В – LQT3 – удлинение интервала QT в основном за счет удлинения изоэлектричного сегмента ST

тельно молодой возраст манифестации симптомов; 5) эффективность терапии бета-блокаторами и 6) прогноз. Эти данные в настоящее время позволяют оптимизировать стратификацию риска ВСС, тактику ведения пациентов и даже на основании клинико-электрокардиографического анализа предположить вероятность одного из трех наиболее изученных генетических вариантов синдрома, что может быть важно, особенно на первом этапе принятия решения, еще до получения результатов молекулярно-генетического исследования. Открытие молекулярной основы LQT способствовало более глубокому пониманию электрофизиологических механизмов реполяризации.

Генотип-специфические клинические характеристики синдрома LQT

Морфология ST-T при LQT1 представлена равномерно расширенным T-зубцом, тогда как при LQT2 часто отмечается низкоамплитудный, зазубренный, раздвоенный зубец Т, а при LQT3 пациенты демонстрируют удлинение интервала QT в основном за счет изоэлектричного сегмента ST (рис. 13.4). Данные электрокардиографические маркеры были детально описаны L. Zang с соавт. [11]. Большое число отклонений от “типичной” морфологии ST-T было выявлено при всех трех генотипах синдрома. Чувствительность и специфичность генотип-специфических ЭКГ-паттернов при LQT1 и LQT2 составляет от 70 до 80%, они значительно ниже при LQT3.

Имеются указания на то, что удлинение QTc более выражено при LQT2 и LQT3 в сравнении с первым вариантом. При LQT4 описан двухфазный T-зубец, а для пациентов с LQT7, как правило, характерен нормальный QT-интервал с выраженным U-зубцом, разделенным от зубца Т. Недавно описанный вариант LQT10 ассоциируется с экстремально длинным QT-интервалом (>600 мс), врожденной брадикардией (у плода) и АВ-блокадой.

P. Schwartz с соавт. в 2001 году впервые описал генотип-специфические триггеры для LQT1, LQT2 и LQT3 [12]. Наиболее частым триггером при LQT1 служит стресс, особенно стресс, обусловленный физической нагрузкой (62%). При LQT2 синкопе и желудочковые аритмии провоцируются резким звуком или эмоциональным возбуждением, в равной степени физической нагрузкой (13%) или во сне (15%), а пациенты с LQT3 развивают жизнеопасные аритмии в покое или во время сна (39%) и значительно реже при нагрузке (13%). Также было описано, что паузависимая тахикардия типа “пируэт” наиболее часто встречается при LQT2 и значительно реже при LQT1 и LQT3 [13]. Нагрузка или

эмоциональный стресс были описаны как триггерные факторы для желудочковых аритмий при LQT4, а гипокалиемия ассоциируется с желудочковыми аритмиями при LQT7.

Симпатическая стимуляция неодинаково влияет на динамику интервала QT у больных с различными молекулярно-генетическими вариантами синдрома. При LQT1 на пике действия эпинефрина происходит удлинение QTc, сохраняющееся достаточно длительное время в восстановительном периоде. При LQT2 интервал QTc на введение эпинефрина также несколько удлиняется, однако быстро возвращается к исходным значениям. LQT3, напротив, характеризуется минимальным удлинением QTc на нагрузке с последующим быстрым уменьшением скорректированного QT-интервала ниже исходных значений [14]. Аналогичная динамика наблюдается при проведении теста с физической нагрузкой. Пациенты с LQT1 недостаточно учащают ритм и парадоксально удлиняют QT-интервал. Больные с LQT2 способны учащать сердечный ритм на нагрузке, а удлинение скорректированного QT-интервала не так значительно. При третьем генетическом варианте синдрома имеет место нормальный физиологический ответ ЧСС на нагрузку и сокращение продолжительности интервала QT на максимуме ЧСС ниже исходных значений.

Лечение больных с синкопальной формой первичного LQT заключается в максимальном исключении триггеров жизнеугрожающих аритмий, специфических для каждого пациента, исключении препаратов, способных удлинить интервал QT (список выдается пациентам при выписке из стационара), а также в обязательном длительном (пожизненном) назначении антиаритмического препарата. Препаратом первого выбора является бета-блокатор – пропранолол, атенолол, метопролол или надолол. Однако эффективность назначения бета-блокаторов при LQT3 не подтверждена. По данным A. Sauer с соавт. [16], терапия бета-блокаторами снижает риск сердечных событий на 60%. Они особенно эффективны при LQT1 (81%), при котором риск внезапной смерти напрямую связан с реакцией на симпатическую стимуляцию.

При втором и третьем вариантах синдрома бета-блокаторы в профилактике аритмических симптомов менее эффективны (53 и 50% соответственно). При LQT3 бета-блокаторы должны применяться с осторожностью под контролем ЧСС, так как выраженное снижение частоты сердечного ритма повышает дисперсию реполяризации и может облегчать возникновение тахикардии типа “пируэт” при этом варианте синдрома.

Терапию LQT2 было предложено усиливать назначением препаратов калия (содержание элект-

ролита в плазме крови желательно поддерживать на максимально допустимом уровне) в сочетании с калийсберегающими диуретиками. Однако до настоящего времени убедительных доказательств эффективности этого лечения в сравнении с назначением бета-блокаторов не получено.

При LQT3-варианте синдрома P. Schwartz первым в 1995 году предложил назначение мексилетина (антиаритмический препарат Ib класса) – блокатора натриевых каналов. Нами получены данные о терапевтическом эффекте отечественного антиаритмического препарата I класса – лапаконитина гидробромида в дозе 1 мг/кг/сут в три приема длительно у детей с LQT3. Экспериментально было подтверждено, что антиаритмический эффект мексилетина в отношении предупреждения развития тахикардии типа “пируэт” обнаруживается при всех трех вариантах синдрома (LQT1-3). Показана эффективность препарата у больных с синдромом Тимоти (LQT8). Другой препарат – блокатор натриевых каналов Ic класса (флекаинид) – также продемонстрировал свою эффективность у ряда больных с LQT3. В настоящее время рекомендовано дополнительное назначение блокатора натриевых каналов к базовой терапии бета-блокаторами у больных с третьим вариантом синдрома.

В комбинированной антиаритмической терапии при сохранении синкопе на фоне монотерапии антиаритмическим препаратом у детей может быть эффективно назначение противосудорожного препарата карбамазепина. Препарат также оказывает влияние на инактивацию натриевых каналов – механизм реализации третьего варианта синдрома [27]. С целью стабилизации эмоционального фона, при повышенной тревожности, провокации синкопальных состояний эмоциональным возбуждением подключается фенибут. Препарат обладает элементами ноотропной активности, оказывает транквилизирующее действие, уменьшает напряженность, тревогу, улучшает сон. Препараты магния у больных с LQT улучшают адаптацию QT к повышению ЧСС при проведении стресс-тестов.

Генотип оказывает большое влияние на прогноз LQT, являясь наряду с выраженным удлинением QTc (>500 мс) повторными синкопальными состояниями и клинической смертью в анамнезе, независимым предиктором ВСС. Вероятность развития первого эпизода жизнеугрожающей аритмии в возрасте до 40 лет наиболее высока у больных с LQT2 (46%). При LQT3 и LQT1 она составляет 42 и 30% соответственно [15]. Пол также влияет на вероятность сердечных событий. При этом более высока вероятность кардиогенных синкопе у женщин с LQT2. В противоположность этому мужчины с LQT3

имеют более высокую частоту синкопе. В целом, как было отмечено ранее, возраст возникновения первого синкопе ниже у лиц мужского пола.

Имплантация электрокардиостимулятора рассматривается в настоящее время как дополнительный ресурс профилактики повторных аритмических событий у больных с LQT3. Кроме того, при LQT2 имплантация ЭКС может обсуждаться при выявлении паузависимой тахикардии типа “пирует”. Положительный эффект сглаживания частоты сердечного ритма при имплантации ЭКС неоднократно подчеркивался различными авторами.

Имплантация кардиовертера-дефибриллятора показана пациентам с высоким риском ВСС (клиническая смерть в анамнезе или повторные синкопе на фоне проводимой антиаритмической терапии). Как правило, при имплантации современного антиаритмического устройства наряду с функциями дефибриллятора используется функция электрокардиостимуляции.

СИНДРОМ LQT В СОЧЕТАНИИ С МНОЖЕСТВЕННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ОРГАНОВ И СИСТЕМ

Среди всех вариантов LQT особое место принадлежит тем, при которых наряду с удлинением интервала QT и кардиогенными приступами потери сознания на фоне жизнеугрожающих аритмий имеет место тяжелое поражение других органов и систем. К ним относятся синдром Джервелла–Ланге–Нильсена (сочетание LQT с нейросенсорной тугоухостью) [7], синдром Андерсена–Тавила (LQT с полиморфной желудочковой тахикардией, периодическими параличами и скелетными аномалиями) [8] и синдром Тимоти [9].

Синдром Тимоти (LQT8)

LQT8 диагностируется на основании сочетания поражения сердечно-сосудистой системы (экстремального удлинения интервала QT с высокоамплитудным зубцом U, АВ-блокадой II степени и, возможно, пороками сердца) с синдактилией, транзиторными метаболическими нарушениями, аномалиями умственного и психического развития, иммунодефицитными состояниями (табл. 13.2). Для этого синдрома, который обозначается как 8-й молекулярно-генетический вариант LQT, характерно злокачественное течение с крайне высоким риском развития внезапной смерти в раннем возрасте. С 1989 года по настоящее время в мире описано 22 пациента с этим заболеванием, 10 из которых умерли в возрасте до 2,5 лет.

При сочетании LQT с поражением других органов и систем акцент в диагностике ставится на более очевидную патологию, в то время как протекающие некоторое время без выраженных клинических проявлений электролитные

нарушения в миокарде, сопряженные с риском внезапной смерти, как правило, длительно не диагностируются вплоть до манифестации кардиогенных приступов потери сознания. Поздняя диагностика значительно усугубляет неблагоприятный прогноз заболевания.

Синдром Тимоти является редким наследственным заболеванием, распространенность которого в популяции не установлена. Первое описание синдрома относится к 1989 г. Доктор Katherine W. Timothy из университета штата Юта, впервые дает описание данного синдрома, у наблюдаемого ею ребенка в возрасте 2,5 лет с синдактилией в сочетании с удлинением интервала QT. Характерной особенностью синдрома является устойчивое сочетание редких клинических феноменов – удлинения интервала QT с

Таблица 13.2

Частота встречаемости различных фенотипических признаков классического синдрома Тимоти (по результатам обследования 17 больных) [9]

	Удлинение интервала QT	%
Поражение сердечно-сосудистой системы	Аритмия:	
	Брадикардия, АВ-блокада	94%
	Желудочковая тахикардия	71%
	Открытый артериальный проток	59%
	Гипертрофическая кардиомиопатия	50%
	Открытое овальное окно	29%
	Дефекты межжелудочковой перегородки	18%
	Тетрада Фалло	6%
Неврологические расстройства	Аутичные расстройства	80%
	Аутизм	60%
	Гипотония	40%
	Задержка психического развития	25%
	Эпилептические припадки	21%
Бронхолегочные заболевания	Пневмонии/бронхиты	47%
	Легочная гипертензия	21%
Эндокринные нарушения	Гипогликемия	36%
	Гипокальциемия	33%
	Гипотиреозидизм	8%
Другие признаки	Синдактилия	100%
	Отсутствие волос при рождении	100%
	Маленькие зубы	100%
	Лицевой дисморфизм	53%
	Кариозные полости	50%
	Иммунодефицитные состояния	43%
	Гипотермия	33%
	Синуситы	29%
	Миопия	25%
	Повышенная активность рвотного рефлекса	31%

АВ-блокадой II степени (рис. 13.5 и 13.6) и синдактилией (рис. 13.7). Все эти симптомы обнаруживаются у 100% больных с данным синдромом. Несмотря на то что в литературе описано только 22 случая синдрома Тимоти, в настоящее время представляется возможным судить о вариабельности других, менее устойчивых клинических проявлений, таких как врожденные пороки сердца (открытое овальное окно, открытый артериальный проток, тетрада Фалло, дефекты межжелудочковой перегородки), кардиомиопатии, неврологические нарушения, иммунодефицитные состояния и, как следствие, часто развивающиеся бронхолегочные заболевания, легочная гипертензия, эндокринные дисфункции. Причиной смерти служат желудочковые аритмии, нередко развивающиеся на фоне инфекций и гипогликемии, а средний возраст умерших пациентов при этой патологии составляет 2,5 года.

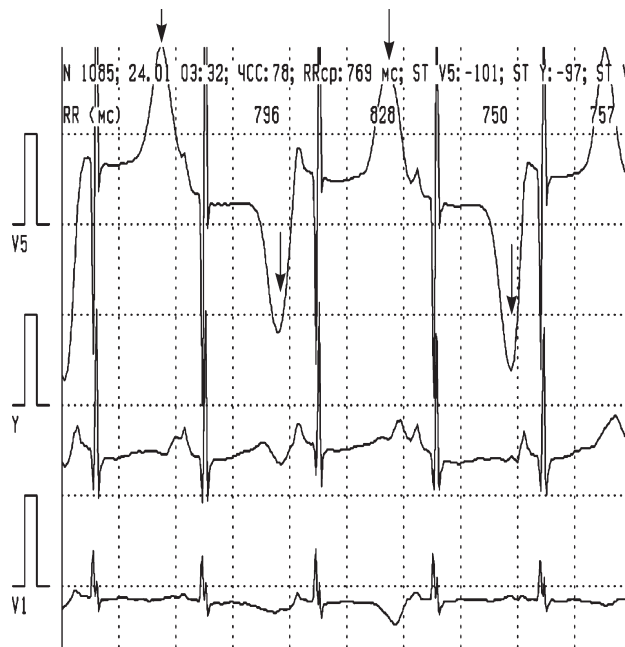


Рис. 13.6. Фрагмент холтеровского мониторинга ребенка 2,5 лет с синдромом Тимоти. Обратите внимания, что на фоне выраженной синусовой брадикардии (ЧСС 78 в мин) регистрируется выраженное удлинение интервала QT, выявляется макроальтернация зубца T (указана стрелками)

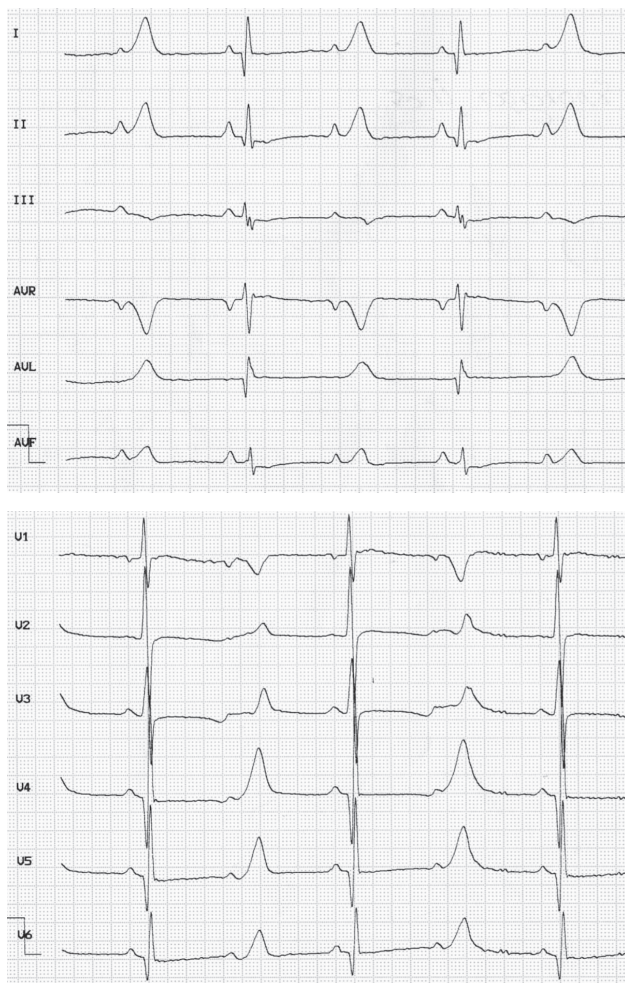


Рис. 13.5. Ребенок 2,5 лет с синдромом Тимоти. На ЭКГ регистрируется выраженная ригидная брадикардия с ЧСС 60–62 в мин, АВ-блокада II степени 2:1, удлинение интервала QT до 700 мс (QTc=687мс)

М. Keating с группой коллег из Гарвардского университета в октябре 2004 года обнаружил у 15 пациентов с клинически диагностированным синдромом Тимоти аутосомно-доминантную мутацию de novo G406R в гене в *CACNA1C*, кодирующем CaV1.2 L-тип сердечных кальциевых каналов [10]. В остальных известных случаях синдрома Тимоти диагноз основывался на клинико-электрокардиографических данных. Были установлены два молекулярно-генетических варианта синдрома Тимоти, один из которых был обусловлен миссенс-мутацией G406R в экзоне

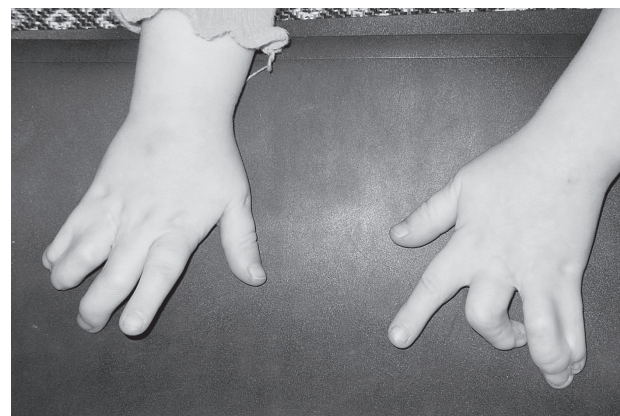


Рис. 13.7. Синдактилия IV–V пальцев кистей, локтевая девиация III пальцев кистей у ребенка 2,5 лет с синдромом Тимоти

8a-гена *CACNA1C* и описан как классический тип (13 случаев), и нетипичный вариант (2 случая), вызванный одной или двумя мутациями G406R и G402S в 8-м экзоне этого же гена (изоформа). При нетипичном варианте отмечено более выраженное удлинение интервала QT с большей частотой выявления желудочковых аритмий (соматический мозаицизм). У родителей пробандов с синдромом Тимоти заболевание не было подтверждено, однако в ряде случаев имел место свойственный родственникам пробандов с синдромом Андерсена–Тавила (САТ) соматический мозаицизм. Риск для sibсов пробандов при синдроме Тимоти расценивается как минимальный, но, поскольку у родителей может присутствовать соматический мозаицизм, sibсов относят к группе риска ВСС по возможному наличию мутаций в гене *CACNA1C*.

Лечение больных с синдромом Тимоти заключается в назначении бета-блокаторов с целью стабилизации интервала QT и предупреждения желудочковых аритмий, имплантации электрокардиостимулятора для контроля АВ-блокады 2:1 и связанной с ней брадикардии и имплантации кардиовертера-дефибриллятора с целью предупреждения внезапной сердечной смерти больного (рис. 13.8). Имплантация антиаритмического устройства должна быть произведена как можно раньше, учитывая высокий риск развития летального исхода в возрасте до 2,5 лет. Клиническое наблюдение помимо контроля факторов риска обязательно включает мониторинг уровня глюкозы в крови, так как бета-бло-

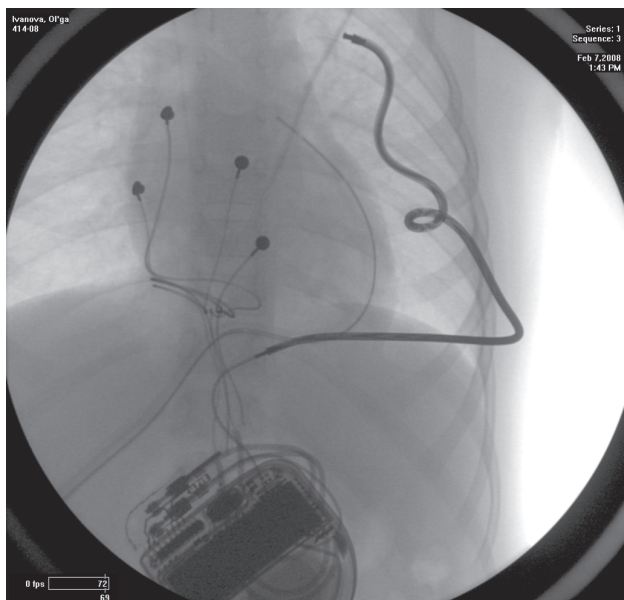


Рис. 13.8. Рентгеновский стоп-кадр, иллюстрирующий позиции электродов у больной 2,5 лет с имплантированным ИКД с экстракардиальным (подкожным) расположением шокового электрода

каторы могут маскировать гипогликемические состояния.

Синдром Андерсена–Тавила (LQT7)

LQT7 – редкая патология, характеризующаяся периодическим параличом (гипер- или гипокалиемическим), желудочковыми нарушениями ритма сердца (даже при нормокалиемии) и дисморфогенетическими чертами. Такой специфический фенотип САТ объясняется сочетанием аномалий развития скелетной мускулатуры и миокарда. Лицевой дисморфизм часто является ключом к диагностике синдрома. Внутри одной семьи могут встречаться лица как с типичной картиной заболевания, так и с изолированными электрокардиографическими изменениями, которые могут быть единственными признаками САТ. Показано, что САТ детерминирован мутацией в гене *KCNJ2*, кодирующем вольтажзависимые калиевые каналы (Kir2.1) [8]. Около 15% пациентов с САТ развивают гиперкалиемические эпизоды периодического паралича, 20% – нормокалиемические и 65% – гипокалиемические параличи. Триггерами являются солевая диета и препараты калия, а также период восстановления после физической нагрузки. Период восстановления после таких приступов достаточно длительный, занимает около 24–48 часов. С возрастом эпизоды паралича становятся реже и короче по продолжительности [24].

У 50% пациентов с САТ наблюдается удлинение интервала QT на ЭКГ, что послужило основанием отнести синдром Андерсена в группу заболеваний с удлинением интервала QT как LQT7. Желудочковые аритмии наблюдаются у 84% пациентов с САТ, а у 32% имеет место двунаправленная желудочковая тахикардия (рис. 13.9). У 10% пациентов отмечаются периодические остановки сердца.

У большинства пациентов с синдромом Андерсена имеют место особенности конечной части желудочкового комплекса на ЭКГ. Зубец T имеет специфическую конфигурацию с покатым растянутым нисходящим коленом. Могут также выявляться широкий зубец TU и двухфазный широкий зубец U. Такая особенность TU-волны обусловлена уменьшением входящего калиевого тока в результате мутации в гене *KCNJ2*. Специфический зубец U является дифференциально-диагностическим признаком, позволяющим в ряде сложных для диагностики случаев отличить синдром Андерсена от катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии, которая ассоциируется с мутациями в каналах *RyR2* и *CASQ2*.

Большая часть пациентов с синдромом Андерсена, у которых регистрируется желудочковая

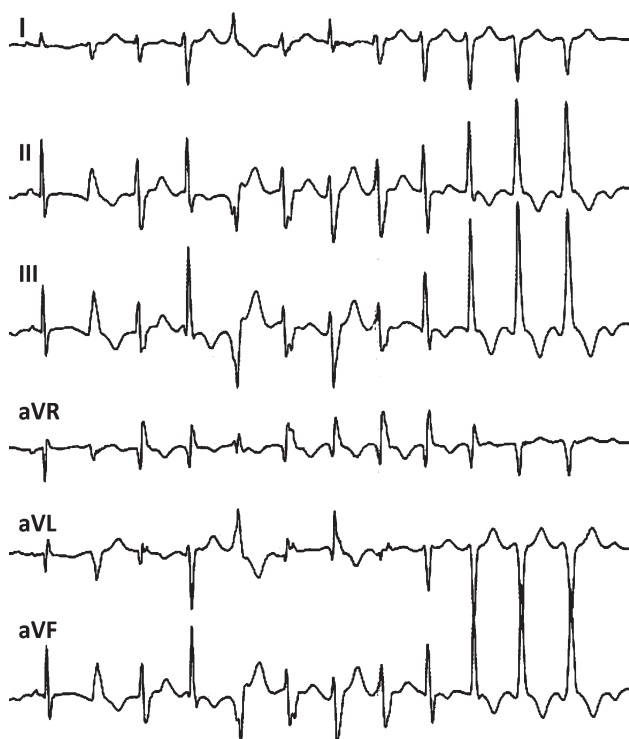


Рис. 13.9. Полиморфная желудочковая тахикардия у ребенка с синдромом Андерсена–Тавила, зарегистрированная в стандартных и усиленных ЭКГ-отведениях

аритмия, асимптомны. Описаны также больные с синдромом Андерсена, у которых желудочковая аритмия сочетается с дилатационной кардиомиопатией.

Среди наиболее часто встречаемых дисморфических черт – широкий лоб, гипоплазия верхней челюсти, гипотелоризм, низкорасположенные ушные раковины, синдактилия пальцев рук и ног (II–III). Относительная микроцефалия также характерна для больных с САТ. Среди других, нечасто встречаемых признаков, – маленькие кисти рук и стопы, расщепление твердого неба, готическое небо.

Лечение пациентов с САТ должно быть согласовано между невропатологами и кардиологами, оно нацелено на уменьшение частоты и выраженности приступов периодического паралича и направлено на контроль нарушений ритма сердца. С целью профилактики повторных атак периодического паралича применяют ингибиторы карбоангидразы (ацетазоламид или дихлорфенамид), а также калийсберегающие диуретики (спиронолактон или триамтерен). С целью профилактики жизнеугрожающих аритмий необходимо, как и при других вариантах удлиненного интервала QT, избегать триггеров (эмоциональных и физических стрессов; препаратов, способных удлинять интервал QT). Стандартное антиаритмическое лечение заключается в длитель-

ном приеме бета-блокаторов в дневной дозе (2–3 мг/кг). Считается оптимальным удерживать верхнее значение частоты сердечного ритма в пределах 130 в мин. Блокаторы кальциевых каналов, такие как амлодипин и нифедипин, также показали свою эффективность у целого ряда пациентов. Имплантация кардиовертера-дефибриллятора показана пациентам с высоким риском ВСС, при этом терапия бета-блокаторами остается необходимым элементом комбинированной терапии. Еще одним терапевтическим ресурсом является левосторонняя симпатэктомия, эффективность которой была доказана пока лишь в единичных случаях [24].

Синдром укороченного интервала QT

Этот синдром известен относительно недавно, с 2000 г., когда была описана первая семья с пароксизмальной фибрилляцией предсердий и укорочением интервала QT [18]. Больные страдают приступами потери сознания и имеют повышенный риск ВСС, особенно в период новорожденности [19].

Одним из основных этапов диагностики синдрома, относящегося к первичным электрическим заболеваниям сердца, является обнаружение на стандартной ЭКГ устойчивого укорочения (по сравнению с нормой) продолжительности интервала QT. Важное значение в диагностике имеют программы популяционного ЭКГ-скрининга, включая диспансеризацию населения. Далее диагноз уточняется на основе комплексных критериев [19]. При спорадических бессимптомных случаях своевременный правильный электрокардиографический диагноз является единственным шансом для больного на получение адекватной медицинской помощи.

Синдром укороченного интервала QT характеризуется коротким интервалом QT на ЭКГ ($QTc < 300$ мс) и высоким риском развития синкопе и ВСС вследствие развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий. Синкопе и внезапная смерть возникают в покое, но возможно их развитие и на фоне нагрузки. Иногда укорочение QT ассоциируется у таких пациентов с эпизодами фибрилляции предсердий.

Мутации, приводящие к укорочению потенциала действия, патогномоничные для данного синдрома, были выявлены в генах *HERG*, *KCNQ1*, *KCNJ2*, *CACNA1C* и *CACNB2b*, локализованных в хромосомах 7,10,11,12 и 17 (см. табл.13.1). Таким образом, также как и LQT, синдром укороченного интервала QT является генетически гетерогенным заболеванием. Интересен тот факт, что четыре из пяти вышеперечисленных генов вовлечены и в генез LQT, однако мутации, связанные с синдромом укороченного интервала QT, увеличивают мощ-

ность реполяризации, а не снижают ее, как это наблюдается при LQT. На сегодняшний день четыре молекулярно-генетических варианта синдрома SQT1, SQT3, SQT4 и SQT5 описаны как семейные случаи. Синдром был выявлен у лиц обоего пола во всех обследованных поколениях, что подразумевает аутосомно-доминантный тип наследования. Второй молекулярно-генетический вариант синдрома SQT2 описан как спорадический случай. К 2008 г. в литературе было описано более 50 больных из 12 семей и несколько спорадических случаев данного синдрома. В большинстве генетически подтвержденных случаев были выявлены мутации в гене *KCNH2* (SQT1) с “горячей зоной” (hot spot) в N588K. Корреляции между фенотипическими проявлениями и генетическими вариантами изучаются до настоящего времени.

Клинические проявления синдрома гетерогенны – выявлен выраженный межсемейный и внутрисемейный полиморфизм. В самом большом описании, представленном в 2006 г. С. Guistetto с соавт., речь идет о 29 пациентах с синдромом укороченного интервала QT, из которых характерные для SQT1 мутации были выявлены только в 25% случаев. Клиническая манифестация заболевания варьировала от 1 мес жизни до 62-летнего возраста. Самому старшему члену семьи, имеющему укорочение интервала QTc менее 300 мс, было 80 лет. Около 62% пациентов с укороченным интервалом QT в этой семье имели симптомы, наиболее часто – остановку сердца (31%). При этом клиническая смерть была первым проявлением заболевания у подавляющего числа пациентов. У двух детей с данным синдромом клиническая смерть была зарегистрирована в очень раннем возрасте – на первом месяце жизни, что позволяет предположить возможное значение синдрома укороченного интервала QT в генезе синдрома внезапной смерти детей грудного возраста. Ощущения сердцебиения были вторым по частоте симптомом заболевания в данной семье и отмечались у 31% больных, в 24% случаев они сопровождались синкопе. У 17% пациентов первым клиническим симптомом была фибрилляция предсердий. По мнению ряда исследователей, частота ее выявления при данном синдроме достигает 31%. Из других клинических проявлений часто имела место желудочковая экстрасистолия. Симптомы не отмечались в 38% случаев, все эти пациенты были выявлены в связи с обнаружением симптоматического течения заболевания у других членов семьи, в рамках семейного целенаправленного ЭКГ-скрининга.

Единственный представленный в литературе случай SQT2 является спорадическим. Синдром выявлен у 70-летнего мужчины, успешно реанимированного после фибрилляции желудочков.

SQT3 выявлен у двух членов одной семьи – 5-летней девочки (асимптомное течение) и 35-летнего отца ребенка, страдающего частыми ночными приступами сердцебиений. SQT4 был описан у двух пациентов из неродственных семей, а SQT5 – у 7 пациентов из одной семьи [21, 22, 23].

Электрокардиографически синдром характеризуется укорочением интервала QT, который, как правило, меньше 360 мс и варьирует от 220 до 360 мс. Другими характеристиками могут быть высокий, заостренный зубец T в прекардиальных отведениях и относительно длинный интервал “T”peak–“T”end. ST-сегмент укорочен или вообще отсутствует, наблюдается нарушение адаптации интервала QT к ЧСС. Кроме того, пациенты с SQT4 и SQT5 могут демонстрировать бругадоподобные изменения в виде элевации сегмента ST в прекардиальных отведениях V_1 и V_2 на исходе или на фоне введения аймалина (рис. 13.10). При SQT4 и SQT5 интервал QTc относительно длинный в сравнении с другими вариантами синдрома укороченного интервала QT и достигает значений около 330 и 360 мс. Электрофизиологические исследования показали снижение рефрактерности предсердий и желудочков и повышенную уязвимость желудочков к возникновению аритмий у большинства обследованных пациентов.

Стратификация риска и медикаментозное лечение при синдроме укороченного интервала QT в настоящее время только разрабатываются. Так как риск внезапной смерти в семьях высок и остановка сердца может стать первым клиническим симптомом заболевания, при широком воз-

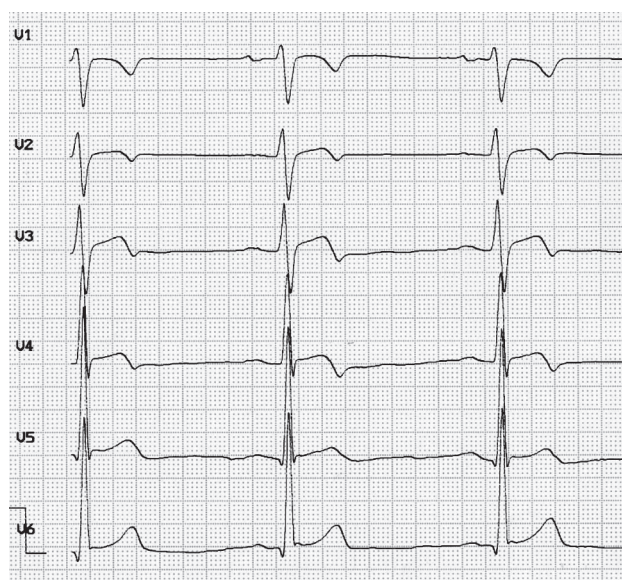


Рис. 13.10. Синдром укороченного интервала QT у ребенка 10 лет. Представлены прекардиальные ЭКГ-отведения (V_1 – V_6). Продолжительность интервала QT = 300 мс, сегмент ST укорочен, элевация сегмента ST в правых прекардиальных отведениях

растном диапазоне манифестации клинических проявлений в настоящее время имплантация кардиовертера-дефибриллятора рекомендуется всем пациентам с диагностированным синдромом в качестве первичной профилактики ВСС. Так как индуцировать фибрилляцию желудочков с помощью стандартного протокола электрофизиологического исследования у пациентов с синдромом укороченного интервала QT удается только в 50% случаев, показания к имплантации кардиовертера-дефибриллятора базируются на наличии клинических симптомов, аритмическом анамнезе, наличии семейной отягощенности по внезапной смерти. В связи с высокой частотой обнаружения высокого заостренного T-зубца при имплантации у этих пациентов особенно высок риск немотивированных шоков, что диктует необходимость применения специальной программы антиаритмических устройств, чтобы избежать “oversensing” зубца T [6].

Поскольку у детей раннего возраста имплантация кардиовертера-дефибриллятора часто проблематична, особое значение приобретает разработка медикаментозной терапии. В настоящее время показано, что только хинидин способен удлинить интервал QT до нормальных значений, восстанавливать адаптацию QT/RR, повышать эффективный рефрактерный период желудочков и снижать риск развития фибрилляции желудочков у больных с первым молекулярно-генетическим вариантом синдрома укороченного интервала QT (препараты Ic и III классов оказались неэффективны). Другим эффективным препаратом в отношении пациентов с SQT1 считается дизопирамид, который также удлиняет интервал QT, повышает рефрактерность желудочков и сокращает интервал “T”peak–“T”end. Некоторые пациенты с синдромом укороченного интервала QT страдают только пароксизмами фибрилляции предсердий, в отношении которых зачастую эффективен пропранолон [6].

ПОЛИМОРФНАЯ (КАТЕХОЛАМИНЕРГИЧЕСКАЯ) ЖЕЛУДОЧКОВАЯ ТАХИКАРДИЯ

Эта злокачественная аритмия, обусловленная наличием желудочковой тахикардии (ЖТ) как минимум двух морфологий, индуцируемая физической нагрузкой или введением изопротеренола (рис. 13.11). Сопровождается синкопальными состояниями, имеет высокий риск ВСС. Семейный вариант полиморфной катехоламинергической ЖТ обсуждается как наследственное заболевание.

Приступы полиморфной желудочковой тахикардии (ПЖТ) провоцируются эмоциональным или физическим стрессом, а также плаванием.



Рис. 13.11. Полиморфная желудочковая тахикардия у ребенка 9 лет. На ЭКГ на фоне синусового ритма (комплексы показаны стрелками) отмечается полная блокада ПНПП и эпизод неустойчивой полиморфной ЖТ с ЧСЖ 170 в мин (показана звездочками), развившийся на 1-й ступени пробы с дозированной физической нагрузкой; парная желудочковая экстрасистолия с различной морфологией QRS-комплексов (VE)

Более чем в 30% случаев синкопе сопровождаются судорогами, что обуславливает позднюю диагностику. Больные, так же как и пациенты с LQT, длительное время могут наблюдаться у невропатолога и получать противосудорожную терапию. На ЭКГ вне приступа, как правило, регистрируются брадикардия и нормальные значения QTc. Реакция на стресс-тест является в высокой степени воспроизводимой, а сам тест служит ключевым в диагностике заболевания, так как с высокой вероятностью провоцирует в этой группе ПЖТ (рис. 13.12). Для больных характерно прогрессивное нарастание аритмических симптомов – от единичной мономорфной желудочковой экстрасистолии к бигимении, полиморфной экстрасистолии и полиморфной ЖТ. Лоцированы хромосомы (1q42-q43 и 1q31-21) и выявлена аутосомно-доминантная мутация в гене рианодинового рецептора RyR2, ответственная за развитие этой злокачественной аритмии (см. табл. 13.1). Недавно была выявлена еще одна генетическая форма катехоламинергической ПЖТ, обусловленная гомозиготной мутацией в гене CASQ2. Обе эти мутации изменяют накопление и высвобождение внутрицитоплазматического кальция, влияют на соот-

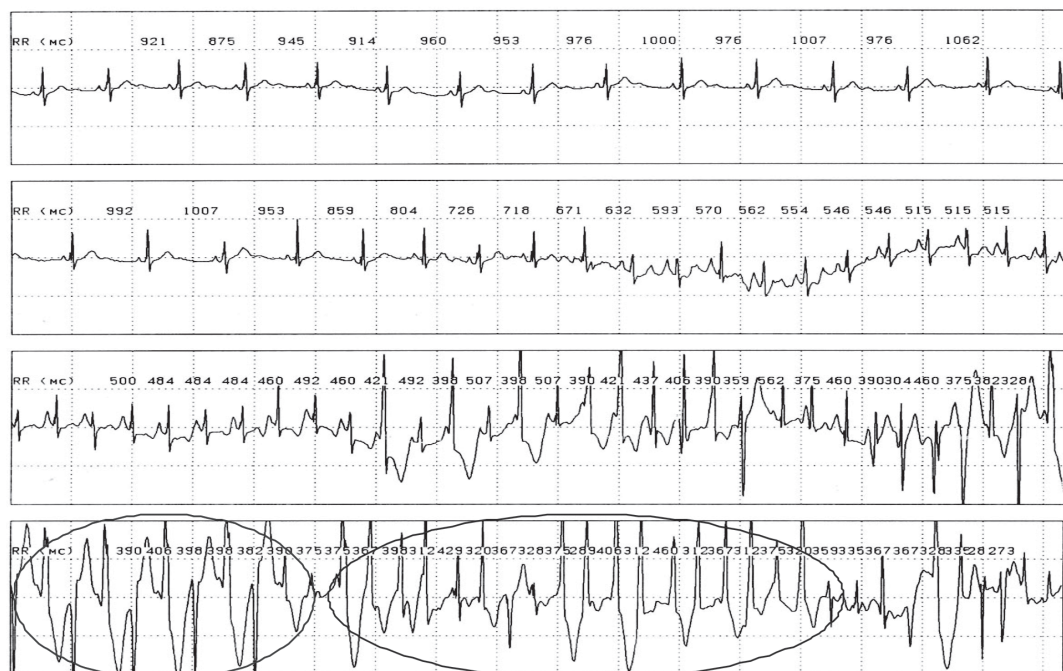


Рис. 13.12. Двухнаправленная и полиморфная желудочковая тахикардия, зарегистрированная во время физической нагрузки при Холтеровском мониторировании у ребенка 9 лет, страдающего приступами потери сознания

ношение между возбуждением и сокращением миокарда.

В отсутствие лечения смертность при этом заболевании очень высока, она достигает 30–50% к возрасту 30 лет [17]. При этом чем раньше наступила клиническая манифестация заболевания, тем более высок риск ВСС. Алгоритм неотложной терапии при полиморфной ЖТ и фибрилляции желудочков представлен на схеме 13.1.

Бета-блокаторы (надолол, конкор, атенолол, пропранолол) являются обязательным компонентом медикаментозной терапии больных с полиморфной ЖТ, они существенно снижают риск внезапной смерти. Дозы этих препаратов должны быть в 2 раза выше тех, которые получают пациенты с LQT. Наиболее эффективным препаратом является надолол, нередко одного антиаритмического препарата бывает недостаточно.

Как правило, у таких больных бывает эффективна только комбинированная антиаритмическая терапия. К бета-блокатору добавляется еще один антиаритмический препарат с учетом его возможного воздействия на триггерные факторы, такие как суправентрикулярные аритмии. В качестве второго антиаритмического препарата у лиц молодого возраста эффективными могут быть: мексилетин в дозе 5 мг/кг/сутки, лапшако-нитина гидрохлорид в дозе 1 мг/кг/сут, пропafenон в дозе 5 мг/кг/сут, амиодарон в дозе 5–7 мг/кг/сутки, верапамил в дозе 2 мг/кг/сут или эта-цизин в дозе 1–2 мг/кг/сут. С антиаритмической

целью в комплексной терапии у детей может быть эффективен карбамазепин. Подбор антиаритмического препарата проводят под контролем ЭКГ и Холтеровского мониторирования с учетом доз насыщения. Максимум терапевтического действия препарата целесообразно рассчитывать с учетом того, в какие периоды суток наиболее выражена ЖТ. Исключение составляют препараты длительного действия и амиодарон. Поддерживающая доза антиаритмического препарата определяется индивидуально. При увеличении продолжительности интервала QT более чем на 25% от исходной величины препараты III класса отменяются. Метаболическая терапия включает антигипоксанты и антиоксиданты. Применяют также ингибиторы АПФ, улучшающие гемодинамические показатели при хронической недостаточности кровообращения.

Развитие синкопальных состояний на фоне терапии, развитие критической синусовой брадикардии, ограничивающей возможности последующей антиаритмической терапии, а также сохранение на фоне лечения высокой степени риска развития ВСС (оценивается по концентрации индивидуальных факторов риска) являются показаниями к проведению интервенционного лечения.

Имплантация электрокардиостимулятора показана детям с брaдизависимой ЖТ, плохо контролирующейся антиаритмическими препаратами. Этот метод лечения позволяет снизить риск развития ЖТ и применять адекватные дозы ан-



Схема 13.1. Алгоритм неотложной терапии при полиморфной желудочковой тахикардии/фибрилляции желудочков

тиаритмических препаратов, не опасаясь развития асистолии. Имплантация кардиовертера-дефибриллятора проводится детям с синкопальными вариантами полиморфной ЖТ, у которых антиаритмическая терапия не позволяет предотвратить развитие синкопе и снизить риск ВСС. При выявлении триггерных факторов развития ЖТ подключаются режимы их контроля в имплантированных устройствах (режим антитахикардической стимуляции). В случаях тяжело рецидивирующего течения ЖТ следует обсуждать вопрос о целесообразности радиочастотной катетерной абляции источника ЖТ или триггерных аритмических зон.

Все больные с полиморфными ЖТ как и пациенты с LQT должны находиться на мониторинге с постоянным контролем числа и выраженности индивидуальных факторов риска (немодифицируемых и модифицируемых) развития синкопе и ВСС. Комплексная терапия считается эффективной, если она позволяет избежать рецидивов ЖТ или понизить класс же-

лудочковой аритмии, уменьшить число модифицируемых факторов риска синкопе и ВСС. С целью более полного контроля за эффективностью антиаритмической терапии рекомендуется мониторировать дневные и ночные параметры ЧСС (включая максимальные, минимальные и средние значения ЧСС), длительность пауз синусового ритма, изменение циркадности аритмии под действием антиаритмических препаратов, другие нарушения ритма и проводимости. Необходим динамический контроль параметров центральной гемодинамики по данным ЭхоКГ на синусовом ритме и на фоне аритмии.

Имплантация ИКД не проводится больным с частыми эпизодами ЖТ или при развитии у больных с ЖТ эпизодов суправентрикулярной аритмии с высокой частотой проведения на желудочки (более 200 в мин), так как в этом случае неизбежны частые срабатывания антиаритмического имплантированного устройства (рис. 13.13). В этих случаях необходимо максимально и эффективно использовать дополни-

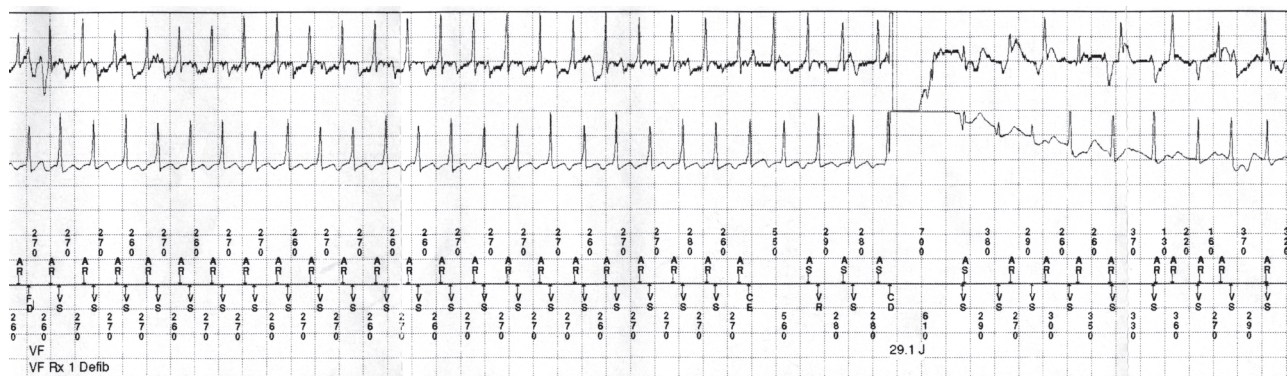


Рис. 13.13. Неоправданное срабатывание имплантированного кардиовертера-дефибриллятора в ответ на предсердную тахикардию с ЧСС 220 в мин у ребенка 9 лет с полиморфной катехоламинергической желудочковой тахикардией

тельные ресурсы антиаритмической терапии. В последние годы показана и эффективность левосторонней симпатэктомии.

Эффективность интервенционного лечения оценивается на основании общепринятых алгоритмов, включая целесообразные и нецелесообразные шоковые воздействия, контроль частоты ритма и др. Катехоламинергическую полиморфную ЖТ дифференцируют с LQT на основании отсутствия удлинения интервалов QT и QTc на стандартной ЭКГ.

СИНДРОМ БРУГАДА

Данный синдром относится к первичным электрическим заболеваниям сердца с высоким риском ВСС. При этом синдроме имеет место задержка проведения по правому желудочку (блокада правой ножки пучка Гиса), подъем сегмента ST в правых прекардиальных отведениях (V_1-V_3) на ЭКГ покоя и высокая частота фибрилляции желудочков и внезапной смерти, преимущественно в ночное время. Принято считать, что синдром диагностируется в 4–12% среди всех случаев ВСС. Эпидемиологическими исследованиями в Японии показано, что частота встречаемости синдрома Бругада колеблется в пределах от 0,12 до 0,14% в общей популяции [25].

У 15–20% пациентов с синдромом Бругада обнаружена мутация в α -субъединице гена натриевых каналов SCN5A. В настоящее время идентифицировано более 100 различных мутаций в данном гене, имеющих значение для развития синдрома. Дополнительно были выявлены мутации в генах, модулирующих функцию натриевых каналов. Помимо генетически детерминированного нарушения функции натриевых каналов, выявлены мутации в генах, кодирующих L-тип сердечных кальциевых каналов. Однако генетическая природа патологии у большинства пациентов с фенотипом синдрома Бругада все еще остается невыясненной.

Впервые характерный ЭКГ-паттерн синдрома Бругада был описан В. Martini с соавт. в 1989 г. [25]. В 1992 г. клинический паттерн был описан как новый синдром и в последующем были предложены три его электрокардиографические разновидности. *Тип 1* характеризуется подъемом точки J на 2 мм и более, сводчатым (coved) типом подъема сегмента ST и инвертированными T-зубцами в отведениях V_1 и V_2 . *Тип 2* также характеризуется подъемом точки J на 2 мм и более, подъемом сегмента ST более чем на 1 мм с седловидной формой ST-сегмента и положительными или двухфазными T-зубцами. *Тип 3* схож с типом 2 синдрома Бругада, за исключением того, что подъем ST-сегмента минимальный – меньше, чем 1 мм. В настоящее время считается, что только тип 1 является

истинным синдромом Бругада [26]. Одним из методов уточнения диагностических ЭКГ-критериев является перенос электрода V_1 из III межреберья во II, однако чувствительность этого метода не установлена. Кроме того, было предложено регистрировать ЭКГ после обильной еды, что позволяет подтвердить наличие синдрома в сомнительных случаях у половины пациентов. Пробы с внутривенным введением блокаторов натриевых каналов (флекаинид, аймалин, прокаинамид) также могут помочь в ЭКГ-диагностике.

Критериями диагностики синдрома Бругада [27] служат сочетание обязательного выявления 1 ЭКГ-типа хотя бы в одном из правых прекардиальных отведений (V_1-V_3) на ЭКГ в состоянии покоя или во время пробы с блокатором натриевых каналов с одним из следующих клинических признаков:

- 1) документированные эпизоды фибрилляции желудочков;
- 2) полиморфная желудочковая тахикардия;
- 3) случаи внезапной смерти в семье в возрасте до 45 лет;
- 4) наличие фенотипа синдрома Бругада (1-й тип) у членов семьи; индуцирование фибрилляции желудочков при стандартном протоколе программированной стимуляции желудочков;
- 5) синкопальные состояния или ночные приступы резкого нарушения дыхания.

Лица с ЭКГ-феноменом 1-го типа должны наблюдаться как пациенты с идиопатическим ЭКГ-паттерном, а не с синдромом Бругада. Таким образом, термином “синдром Бругада” в настоящее время обозначают только сочетание 1-го типа с одним из вышеперечисленных клинико-анамнестических факторов [27].

Помимо аномалий процесса реполяризации и внутрижелудочкового проведения, у пациентов с синдромом Бругада была выявлена задержка проведения по предсердиям – расширение зубца P, что также объясняется редуцированной функцией натриевых каналов в результате мутаций в гене SCN5A. У 14% пациентов имеют место также эпизоды фибрилляции предсердий, как и эпизоды фибрилляции желудочков, возникающие преимущественно в ночное время [27].

Синдром Бругада в 8–10 раз чаще встречается у лиц мужского пола; первые симптомы, как правило, появляются на четвертом десятилетии жизни. Внезапная смерть и срабатывания дефибриллятора у пациентов преимущественно регистрировались в ночное время, что свидетельствует в пользу повышенных парасимпатических влияний. Однако синдром может манифестировать и в детском возрасте. Симптомы могут появляться во время повышения температуры тела. При выявлении в детском возрас-

те сочетания спонтанного 1-го типа ЭКГ-феномена Бругада с приступами потери сознания диагностируется наличие синдрома Бругада и рекомендуется имплантация кардиовертера-дефибриллятора с последующим назначением хинидина [27].

Среди лиц с фенотипом синдрома Бругада (1-й тип) далеко не все имеют клинические симптомы или характеризуются высоким риском развития ВСС. Исследования уделяют все больше внимания динамике внутриклеточного кальция как важному фактору, влияющему на скорость восстановления потенциала действия. Скорости восстановления возбудимости и проводимости миокарда, находящиеся в прямой зависимости от состояния натриевых каналов, также известны как факторы, влияющие на риск развития фибрилляции желудочков. Механизм аритмогенеза при синдроме Бругада объясняется гетерогенностью укорочения длительности потенциала действия в эпикарде правого желудочка. При этом имеет место задержка интервала “активация–восстановление” в результате спонтанного или медикаментозного снижения активности натриевых каналов в эпикарде больше, чем в эндокарде. Электрофизиологическая гетерогенность ведет к возникновению электрического градиента между двумя последовательными потенциалами действия, что косвенно подтверждается часто наблюдаемым изменением морфологий последовательных зубцов Т у пациентов с синдромом Бругада [26].

Существующие в настоящее время рекомендации по лечению включают назначение хинидина в дозе 300–600 мг/сут и выше. Изопротеренол также показан как эффективный препарат, способный подавить электрический шторм у больных с синдромом Бругада. Имплантация кардиовертера-дефибриллятора является единственным эффективным методом профилактики внезапной смерти. Пациенты, имеющие симптомы, должны однозначно рассматриваться как кандидаты на имплантацию. У бессимптомных пациентов показаниями к имплантации являются: 1) индуцирование фибрилляции желудочков при проведении ЭФИ в сочетании со спонтанным или зарегистрированным на пробе с блокатором натриевых каналов 1-м типом ЭКГ-феномена Бругада; 2) индуцированный на пробе феномен 1-го типа Бругада в сочетании с наличием в семье случаев внезапной смерти у лиц молодого возраста. Лица, имеющие ЭКГ-феномен Бругада (1-й тип), индуцированный на пробах, в отсутствие симптомов и случаев ВСС в семье должны наблюдаться у кардиолога. Проведение ЭФИ и имплантация кардиовертера-дефибриллятора в этих случаях не показаны.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первичные электрические заболевания сердца ответственны за большую часть внезапной сердечной смерти у лиц с анатомически нормальным сердцем. Они, как правило, манифестируют в молодом возрасте (за исключением синдрома Бругада) и имеют определенные фенотипические и генотипические черты. Основой своевременной диагностики этих состояний является ЭКГ-скрининг, который оптимально должен быть выполнен в возрасте до 3-х лет (выявление патологических ЭКГ-феноменов). Кроме того, большое диагностическое значение имеет ЭКГ-обследование семей из групп риска и углубленное обследование больных с повторными синкопе. Рекомендуется обязательное обследование всех прямых родственников I–II степени родства пробандов с первичными электрическими заболеваниями сердца и проведение стресс-тестов при наличии в анамнезе у пациента ассоциированных с физической нагрузкой жалоб: головокружения, синкопе или сердцебиения.

Частота встречаемости отдельных первичных электрических заболеваний сердца в настоящее время уже установлена, что должно служить ориентиром для полноты их выявляемости в популяции на уровне первичного звена. Пол и возраст оказывают модулирующий эффект на клиническую манифестацию и вероятность внезапной сердечной смерти больных.

Риск ВСС при LQT обусловлен немодифицируемыми факторами, такими как генетический вариант синдрома (LQT3), пол, возраст манифестации, наличие указаний на внезапную смерть в семье, а также чувствительностью к терапии, которая также зависит от генетического варианта заболевания. У больных с полиморфной ЖТ риск ВСС определяется модифицируемыми факторами риска. Для других синдромов в настоящее время стратификация риска является предметом активного изучения.

Высокий суммарный уровень риска ВСС у больных с первичными электрическими заболеваниями сердца на фоне терапии является показанием к имплантации кардиовертера-дефибриллятора. Акцент антиаритмической и интервенционной терапии также должен быть сделан на контроль триггеров. Оптимальная стратегия профилактики ВСС у больных с первичными электрическими заболеваниями сердца – это определение базового риска (модифицируемые и немодифицируемые факторы и маркеры риска) и последующий мониторинг больных в соответствии с индивидуальным профилем риска.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ankerman M. Cardiac causes of sudden unexpected death in children and their relationship to seizures and syncope: genetic testing for cardiac electropathies. *Semin Pediatr Neurol* 2005; 12:52-58.
2. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities. *JACC* 2008; 51:21:e1-62.
3. Denjoy I, Lupoglazoff J, Guicheney P, Leenhardt A. Arrhythmic sudden death in children. *Archives of Cardiovascular Diseases* 2008; 101:121-125.
4. Vincent GM. The LongQT and Brugada Syndromes: Causes of Unexpected Syncope and Sudden Cardiac Death in Children and Young Adults. *Semin Pediatr Neurol* 2005; 12:15-24.
5. Vohra J. The long QT syndrome. *Heart, Lung and Circulation* 2007; 16:S5-S12.
6. Patel Ch, Antzelevich Ch. Pharmacological approach to the treatment of long and short QT syndromes. *Pharmacology and Therapeutics* 2008; 118:138-151.
7. Schwartz PJ, Spazzolini C, Crotti L, Bathen J, Amlie JP, Timothy K, Shkolnikova M, Berul ChI, Bitner-Glindzic M, Toivonen L, Horie M, Schulze-Bahr E, Denjoy I. The Jervell and Lange-Nielsen Syndrome. Natural History, Molecular Basis, and Clinical Outcome. *Circulation* 2006; 114:113(6):783-90.
8. Donaldson MR, Yoon G, Fu YH, Ptacek LJ. Andersen-Tawil syndrome: a model of clinical variability, pleiotropy, and genetic heterogeneity. *Ann Med* 2004; 36 (Suppl 1): 92-7.
9. Splawski I, Timothy KW, Sharpe LM, Decher N, Kumar P, Bloise R, Napolitano C, Schwartz PJ, Joseph RM, Condouris K, et al. Ca(V)1.2 calcium channel dysfunction causes a multisystem disorder including arrhythmia and autism. *Cell* 2004; 119:19-31.
10. Marks ML, Trippel DL, Keating MT. Long QT syndrome associated with syndactyly identified in females. *Am J Cardiol* 1995; 76:744-745.
11. Zang L, Timothy K, Vincent G, Lehmann M, Fox J, Guili L, et al. Spectrum of ST-T wave patterns and repolarization parameters in congenital long QT syndrome: ECG findings identify genotypes. *Circulation* 2000; 102:2849-2855.
12. Schwartz P, Priori S, Soazzolini C, Moss A, Vincent G, Napolitano C, et al. Genotype-Phenotype correlation in the long QT syndrome: gene-specific triggers for the life-threatening arrhythmias. *Circulation* 2001; 103:89-95.
13. Tan H, Bardai A, Shimizu W, Moss A, Schulze-Bahr E, Noda T, et al. Genotype-specific onset of arrhythmias in congenital long-QT syndrome, possible therapy implications. *Circulation* 2006; 114:2096-2103.
14. Noda T, Takaki H, Kurita T, Suyama K, Nagaya N, Taguchi A, et al. Gene-specific response of dynamic ventricular repolarization to sympathetic stimulation in LQT1, LQT2 and LQT3 forms of congenital long QT syndrome. *Eur Heart J* 2002; 23:975-983.
15. Priori S, Schwartz P, Napolitano C, Bloise R, Ronchetti E, Grillo M, et al. Risk stratification in the long QT syndrome. *N Eng J Med* 2003; 348:1866-1874.
16. Sauer A, Moss A, McNitt S, Peterson D, Zareba W, Robinson J, et al. Long QT syndrome in adults. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 329-337.
17. Leenhardt A, Lucet V, Denjoy I, Grau F, Ngoc DD, Coumel P. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow up of 21 patients. *Circulation* 1995; 91:1512-1519.
18. Gussak I, Brugada P, Brugada J, Wringht RS, Kopecky SL, Chaitman BR, et al. Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome? *Cardiology* 2000; 94:99-102.
19. Schimpf R, Wolpert Ch, Gaita F, Giustetto C, Borggrefe M. Short QT syndrome. *Cardiovascular research* 2005; 67:357-364.
20. Guistetto C, Di M, Wolpert C, Borggrefe M, Sbragia P, et al. Short QT syndrome: clinical findings and diagnostic-therapeutic implications. *Eur Heart J* 2006.
21. Bellocq C, Van Ginneken A, Bezzina C, Alders M, Escande D, Mannens M, et al. Mutation in KCNQ1 gene leading to the short QT-interval syndrome. *Circulation* 2004; 109:2394-2397.
22. Priori S, Pandit S, Rivolta I, Berentfeld O, Ronchetti E, Dharmoon A, et al. A novel form of short QT syndrome (SQT3) is caused by a mutation in the KCNJ2 gene. *Circ Res* 2005; 96:800-807.
23. Antzelevitch C, Pollevick G, Cordeiro J, Casis O, 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; 115:442-449.
24. Sansone V, Tawil R. Management and treatment of Andersen-Tawil syndrome. *Neurotherapeutics* 2007; 4,2:233-237.
25. Martini B, Nava A, Thiene G, et al. Ventricular fibrillation without apparent heart disease: description of six cases. *Am Heart J* 1989; 118:1203-1209.
26. Chen P, Priori S. The Brugada Syndrome. *JACC* 2008; 51,12:1176-1180.
27. Школьников М. Жизнеугрожающие аритмии у детей. Москва: Нефтяник 1999; 230 с.
28. Benito B, Brugada R, Brugada J, Brugada P. Brugada syndrome, *Progress in Cardiovasc Dis* 2008; 51,1:1-22.