

КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕНЕТИКА В КАРДИОЛОГИИ

© Коллектив авторов, 2014

О.Ю. Подшивалова, М.А. Школьников, Е.Г. Окунева, Р.А. Ильдарова,
И.А. Ковалев, Е.Н. Борцова

ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО СИНДРОМА УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT У ДЕТЕЙ

«Научно-исследовательский клинический институт педиатрии» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
МЗ РФ, ФГБУ «Медико-генетический научный центр РАМН», ООО «Генотек», Москва, РФ

*Podshivalova O.Yu., Shkol'nikova M.A., Okuneva E.G., Ildarova R.A.,
Kovalev I.A., Bortsova E.N.*

DIFFICULTIES IN DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PRIMARY LONG QT SYNDROME IN CHILDREN

Moscow Research Clinical Institute of Pediatrics of Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU);
Research Centre of Medical Genetics (RCMG) of the Russian Academy of Medical Sciences (RAMS);
«Genotek» LLC, Moscow, Russia

Врожденный синдром удлиненного интервала QT – тяжелая наследственная каналопатия, сопровождающаяся развитием злокачественных желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти в молодом возрасте. Частота первичного синдрома удлиненного интервала QT составляет 1:2000–1:3000. На сегодняшний день известно 13 генов и более 500 мутаций, ответственных за развитие синдрома удлиненного интервала QT. Одним из основных этапов диагностики синдрома является выявление на стандартной электрокардиограмме устойчивого отклонения от нормы продолжительности интервала QT. Клинические проявления заболевания зависят от степени поражения сердечного ионного канала и имеют специфические электрокардиографические признаки в зависимости от генетического варианта синдрома удлиненного интервала QT. При пограничных значениях интервала QT у ребенка, по данным стандартной электрокардиограммы, без отягощенной наследственности диагностика синдрома удлиненного интервала QT вызывает трудности. Еще более сложны для установления диагноза «немые» формы заболевания, когда нет клинических проявлений, а мутация в гене, ответственном за развитие синдрома, не сопровождается очевидным удлинением интервала QT. Представлено клиническое наблюдение ребенка с первичным синдромом удлиненного интервала QT и пограничными значениями интервала QT, по данным стандартной электрокардиограммы, что явилось причиной затруднений для своевременной постановки диагноза.

Ключевые слова: синдром удлиненного интервала QT, LQT2, синкопе, KCNH2, дети.

Congenital long QT syndrome is a severe hereditary channelopathy, accompanied by the onset of malignant ventricular arrhythmias and sudden cardiac death at a young age. The incidence rate of the primary long QT syndrome is 1:2000 to 1:3000. Today we know 13 genes and more than 500 mutations responsible for the onset of the long QT syndrome. One of the main steps in the diagnosis is the identification of the sustainable abnormal QT duration on a standard ECG. Clinical manifestations of the disease depend on the severity of cardiac ion channel malfunction and have specific ECG signs depending on the genetic variant of the long QT syndrome. At the border values of the QT according to the standard ECG in not hereditary tainted children the diagnosis of long QT syndrome

Контактная информация:

Ковалев Игорь Александрович – д.м.н., проф., зав. научным отделом аритмологии НИКИ педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
Адрес: Россия, 125412 г. Москва, ул. Талдомская, 2
Тел.: (495) 483-21-01, E-mail: kovalev@pedklin.ru
Статья поступила 19.12.14,
принята к печати 21.01.15.

Contact information:

Kovalev Igor' Aleksandrovich – Ph.D., Prof., Head of Scientific Department of Arrhythmology of Moscow Research Clinical Institute of Pediatrics of Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU)
Address: Russia 125412 Moscow, Taldomskaya street, 2
Tel.: (495) 483-21-01, E-mail: kovalev@pedklin.ru
Received on Dec. 19, 2014;
submitted for publication on Jan. 21, 2015.

causes difficulties. It is even more difficult to establish the diagnosis of «dumb» form of the disease, when there are no clinical manifestations, and mutation in the responsible gene is not accompanied by obvious extension of the interval QT. The authors present a clinical case of the child's primary long QT syndrome and border values of QT interval according to the standard ECG, which caused difficulties for the early diagnosis.

Key words: long QT syndrome, LQT2, syncope, KCNH2, children.

Врожденный синдром удлиненного интервала QT (СУИQT) – тяжелая наследственная каналопатия, приводящая к развитию злокачественных желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти (ВСС) в молодом возрасте [1, 2]. Частота СУИQT составляет 1:2000–1:3000 [3]. На сегодняшний день известно 13 генов и более 500 мутаций, ответственных за развитие СУИQT [4, 5]. Клинические проявления заболевания зависят от степени поражения сердечного ионного канала и имеют специфические электрокардиографические признаки в зависимости от генетического варианта СУИQT. Наиболее распространенными являются 3 варианта СУИQT (LQT): 1-й вариант (LQT1), 2-й вариант (LQT2) и 3-й вариант (LQT3), на долю которых приходится до 75% от всех генетически подтвержденных случаев.

Одним из основных этапов диагностики СУИQT является выявление на стандартной ЭКГ устойчивого отклонения от нормы продолжительности скорректированного интервала QT (QTc). Далее диагноз уточняется на основе общепринятых диагностических критериев [6–8]. При спорадических бессимптомных случаях заболевания только своевременный правильный диагноз способствует получению пациентами адекватной медицинской помощи. Как правило, установить диагноз первичного СУИQT при наличии выраженного удлинения интервала QT на стандартной электрокардиограмме (ЭКГ) не представляет трудностей. Наличие удлинения интервала QT по данным ЭКГ у родственников, случаи ВСС в семье также должны быть в фокусе внимания врачей, что способствует ранней доклинической диагностике заболевания у ребенка. При пограничных значениях интервала QT у ребенка на стандартной ЭКГ без отягощенной наследственности диагностика СУИQT вызывает трудности. Еще более сложны для установления диагноза «немые» формы заболевания, когда нет клинических проявлений, а мутация в гене, ответственном за развитие синдрома, не сопровождается очевидным удлинением интервала QT по данным ЭКГ. От 25 до 50% больных с различными вариантами первичного СУИQT имеют нормальную продолжительность интервала QTc по данным стандартной ЭКГ [9].

Предположить вероятность одного из трех наиболее изученных и распространенных генетических вариантов синдрома возможно на основании данных анамнеза, клинического осмотра и анализа ЭКГ. Это позволяет еще до получения результатов молекулярно-генетического исследования принять решение о терапии [9]. Основными установками в лечении пациентов с СУИQT на

сегодняшний день являются: пожизненная антиаритмическая терапия (β-блокаторами, а также в ряде случаев препаратами IC класса и препаратами IB класса) [10], левосторонняя симпатэктомия у больных с рецидивами синкопе на фоне антиаритмической терапии [7], по показаниям – имплантация искусственного кардиовертера-дефибриллятора [7, 11, 12]. Среди β-блокаторов наилучшим эффектом в плане профилактики развития жизнеопасных желудочковых тахикардий у больных с СУИQT обладают пропранолол, атенолол и надолол [7, 8, 12]. Показанием к назначению блокаторов натриевых каналов у больных со вторым вариантом СУИQT являются желудочковые нарушения ритма [13]. В настоящее время разработана трехэтапная схема лечения, включающая антиаритмическую терапию на 1-м этапе, имплантацию кардиовертера-дефибриллятора и левостороннюю симпатэктомию на 2-м и 3-м этапах [8, 14].

Представляем клиническое наблюдение ребенка с первичным СУИQT, синкопальными состояниями и пограничными значениями интервала QT по данным стандартной ЭКГ, демонстрирующее сложности своевременной диагностики СУИQT, а также позволяет рассмотреть возможности углубленного и расширенного электрокардиографического обследования для постановки диагноза.

Девочка К., страдающая рецидивирующими приступами потери сознания с 11-летнего возраста, впервые была направлена для уточнения диагноза в специализированный центр нарушений сердечного ритма в возрасте 15 лет в 2014 г.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от I беременности, протекавшей на фоне хронического гастрита (без обострения). Роды I, срочные, физиологические. Масса тела при рождении 3100 г, рост 52 см. Нервно-психическое развитие по возрасту. В физическом развитии не отставала. Профилактические прививки сделаны по календарю. Перенесенные заболевания: дисплазия тазобедренных суставов (до 6 мес), ОРВИ часто (до 7 лет), термический ожог I степени I–II пальцев правой кисти в 2 года, анемия легкой степени в 3 года, лямблиоз в 8 лет, хронический гастродуоденит, гиперметропический астигматизм, воронкообразная деформация грудной клетки I степени. Наследственность по сердечно-сосудистым и неврологическим заболеваниям не отягощена, случаи ВСС в семье не выявлено.

Впервые ЭКГ зарегистрирована в возрасте 2,5 лет в стационаре, где пациентка находилась по поводу аденовирусной инфекции. Имели место синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений (ЧСС) до 158 в мин, интервал QT 260 мс, скорректированный интервал QT составлял 421 мс (50–75‰). В описании

ЭКГ в возрасте 7 лет также не было выявлено патологических отклонений. По данным ЭКГ, у родителей девочки удлинения интервала QT не выявлено.

Из анамнеза заболевания известно, что впервые синкопальное состояние развилось в возрасте 11 лет дома в утренние часы при пробуждении от звонка будильника. Девочка почувствовала учащенное сердцебиение, затруднение дыхания с последующей потерей сознания. Приступ потери сознания сопровождался судорогами, непроизвольным мочеиспусканием и продолжался 2 мин. В сознание девочка пришла самостоятельно; после синкопе сохранялись сонливость и слабость. После обследования в неврологическом отделении по месту жительства диагностирована эпилепсия. По данным ЭКГ и ультразвукового исследования сердца, патологии не выявлено. Наблюдалась неврологом, на фоне противосудорожной терапии конвульсией продолжались синкопальные состояния, возникающие при пробуждении и сопровождающиеся судорогами. Провоцирующим фактором всегда был резкий звук. За 4 года отмечено 12 синкопе. Тяжесть синкопальных состояний нарастала, нередко они требовали проведения реанимационных мероприятий. При очередной госпитализации в неврологическое отделение в 2011 г., по данным стандартной ЭКГ, впервые было зарегистрировано удлинение QTc до 460 мс (90–95-й перцентиль). К кардиологу не направлена. Продолжена противосудорожная терапия. При повторной регистрации в неврологическом стационаре, по данным ЭКГ, отмечалось удлинение QTc до 463 мс. По данным холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ), зарегистрированы эпизоды миграции ритма, одиночные полиморфные желудочковые экстрасистолы (всего 10), превышение QTc, по данным автоматического анализа порогового значения 450 мс в течение 56% времени записи; максимальное значение QTc составило 572 мс. Девочка направлена в специализированный аритмологический центр для обследования и определения тактики дальнейшего лечения. Одновременно, спустя четыре года от момента манифестации заболевания, возникло сомнение в диагнозе «эпилепсия», и конвулекс был отменен.

При поступлении в специализированный центр нарушений сердечного ритма НИКИ педиатрии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» физическое развитие девочки расценено как среднее гармоничное (вес 62 кг, рост 169 см). ЧСС в покое составила 60 в мин (2–5-й перцентиль), артериальное давление – 120/70 мм рт. ст. Клинический анализ крови, биохимические параметры крови, иммунологическое и вирусологическое обследование, гормональный профиль щитовидной железы – без патологии. Маркеры воспалительного процесса в миокарде не обнаружены. По данным эхокардиографии: данных за органическую патологию сердца не выявлено; размеры полостей сердца и сократительная функция миокарда в норме. По данным стандартной ЭКГ, в положении лежа регистрировался эктопический правопредсердный ритм с ЧСС 68–79 в мин (5–25-й перцентиль), пограничные значения интервала QT (QT 410–400 мс, QTc 437–459 мс (95–98-й перцентиль)) (рис. 1а). В ортостазе

регистрировались синусовая тахикардия с ЧСС 100–105 в мин и выраженное удлинение QTc до 516–503 мс (QT 400–380 мс); отмечалось нарушение процесса реполяризации в миокарде желудочков, изменение морфологии зубца Т – «двугорбые» зубцы Т в отведениях V₂–V₅. Подобная морфология зубца Т характерна для больших со вторым вариантом СУИQT (рис. 1б) [15]. После физической нагрузки (15 приседаний) регистрировалась синусовая тахикардия с ЧСС 110–115 в мин, интервал QT был в пределах нормальных значений (QT= 300–290 мс, QTc=408–405 мс) (рис. 1в).

По результатам анализа ХМ в течение суток регистрировались умеренная синусовая брадикардия, в период сна – редкие одиночные полиморфные желудочковые экстрасистолы, две парные желудочковые экстрасистолы, удлинение интервала QTc на минимальной ЧСС до 482 мс, на максимальной ЧСС – до 469 мс. При автоматическом анализе интервала QT было отмечено превышение интервала QTc свыше 450 мс в течение 70% времени записи, средний интервал QTc за сутки составил 521 мс. Ребенку проведено повторное ХМ с оценкой параметров «QT – динамики» (частотной адаптации интервалов QT и RR – Slope QT/RR), а также суточной вариабельности интервала QT. В ночное время (с 01:00 – 06:00) по данным автоматического анализа отмечалось выраженное удлинение среднего интервала QTc (более 550 мс). В ранние утренние часы с 05:20:49 до 05:21:00 был зарегистрирован один бессимптомный эпизод веретенообразной желудочковой тахикардии типа пируэт, начавшийся после одиночной желудочковой экстрасистолы, длительностью 9 с и купированный самостоятельно (рис. 2). Параметры Slope QT/RR составляли: в течение суток – 0,369 (норма 0,18–0,24), в дневное время – 0,224 (0,17–0,22), в ночное время – 0,329 (норма 0,10–0,18) (рис. 3а), что расценено как гиперadaptation интервала QT (за сутки и в ночное время) и более характерно для второго варианта СУИQT [16].



Рис. 1. Фрагменты ЭКГ больной К., 15 лет: а – в клиноположении – пограничные значения интервала QTc (до 459 мс); б – в ортоположении – выраженное удлинение интервала QTc (до 503–516 мс), «двугорбый» зубец Т (указано стрелками) в отведениях V₂–V₅; в – после 15 приседаний нормализация интервала QTc.

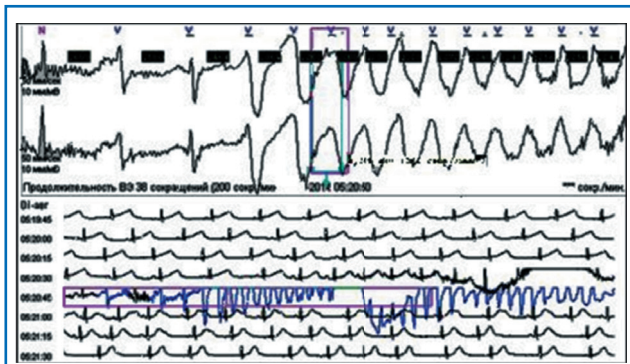


Рис. 2. Фрагмент суточного ХМ: желудочковая тахикардия типа «пируэт» (Torsades de Pointes) во время ночного сна.

По данным тредмил-теста, толерантность к физической нагрузке была расценена как нормальная (3,5 Вт/кг), ответ ЧСС на нагрузку был адекватный, желудочковые нарушения сердечного ритма не регистрировались. Имело место пограничное удлинение интервала QTc во время претеста: QTc при ЧСС 67–72 в мин составил 449–453 мс. На максимуме нагрузки значения интервала QTc нормализовались (QTc=401–408 мс при ЧСС 154–157 в мин) и в период восстановления вновь регистрировалось незначительное удлинение интервала QTc=450–453 мс при ЧСС 99–100 в мин). Динамика интервала QTc при проведении нагрузочного теста была характерна для 2-го варианта СУИQT [17].

Проведено электроэнцефалографическое исследование (ЭЭГ), по результатам которого очаговых и эпилептиформных изменений, а также специфический для СУИQT паттерн медленноволновой активности не выявлены. В связи с наличием синкопальных состояний была проведена клиноортостатическая проба, жалоб во время исследования ребенок не предъявлял, имел место асимпатикотонический вариант вегетативного обеспечения.

Учитывая наличие у больного синкопальных состояний, спровоцированных резким звуком при пробуждении, регистрацию удлиненного интервала QTc, по данным стандартной ЭКГ, в ортоположении, а также удлинение интервала QT и регистрацию желудочковой тахикардии типа «пируэт» по данным ХМ, был выставлен диагноз: первичный СУИQT, синкопальная форма; фибрилляция желудочков, желудочковая экстрасистолия. Вероятнее всего, у ребенка имел место 2-й молекулярно-генетический вариант СУИQT, который характеризуется следующими проявлениями: провоцирующий синкопе фактор – резкий звук чаще при пробуждении, двугорбый и низкоамплитудный зубец T и удлинение интервала QTc в ортостазе, по данным ЭКГ, уменьшение продолжительности интервала QTc на максимуме нагрузки по сравнению с претестом по данным тредмил-теста, изменения параметров Slope QT/RR в виде гиперадаптации.

С целью профилактики рецидивов синкопальных состояний была назначена антиаритмическая терапия β-адреноблокатором атенололом в дозе 0,8 мг/кг/сут. При контрольном ХМ на фоне приема β-блокатора отмечалось усугубление синусовой брадикардии в дневное и ночное время до выраженной (ЧСС средняя

дневная 70 уд/мин, ЧСС средняя ночная 52 уд/мин, ЧСС средняя суточная 64 уд/мин), регистрировалась редкая полиморфная желудочковая эктопическая активность, но отмечалась нормализация параметров «QT-динамики» в ночное время при сохранении гиперадаптации Slope QT/RR в течение суток и в дневное время (рис. 3б).

Для подавления желудочковой экстрасистолии, имеющей даже при незначительной ее представленности неблагоприятный прогноз у пациентов с СУИQT, был назначен антиаритмический препарат I C класса (блокатор натриевых каналов) аллапинин в дозе 1 мг/кг/сут. При контроле ХМ на фоне комбинированной антиаритмической терапии отмечена положительная динамика в виде уменьшения продолжительности интервала QTc (средний интервал QTc за сутки составил 480 мс, в ночное время с 01:00 – 06:00 интервал QTc не превышал 520 мс), имело место увеличение показателей среднесуточной (до 69 уд/мин), средней дневной (до 79 уд/мин) и средней ночной ЧСС (до 53 уд/мин), а также – улучшение показателей частотной адаптации интервала QT (рис. 3в).

Ребенку проведено молекулярно-генетическое исследование (полноэкзомное секвенирование), по результатам которого в экзоне 3 гена *KCNH2* хромосомы 7 обнаружена мутация g.150648643G>A (несинонимичная аминокислотная замена р.Т273М) в гетерозиготном состоянии. Выявленная мутация может быть ассоциирована с двумя патологическими состояниями: СУИQT 2-й молекулярно-генетический вариант и синдром укороченного интервала QT первый молекулярно-генетический вариант [18].

При выписке были даны следующие рекомендации по коррекции образа жизни: исключение приема препаратов, удлиняющих интервал QT; лечебно-

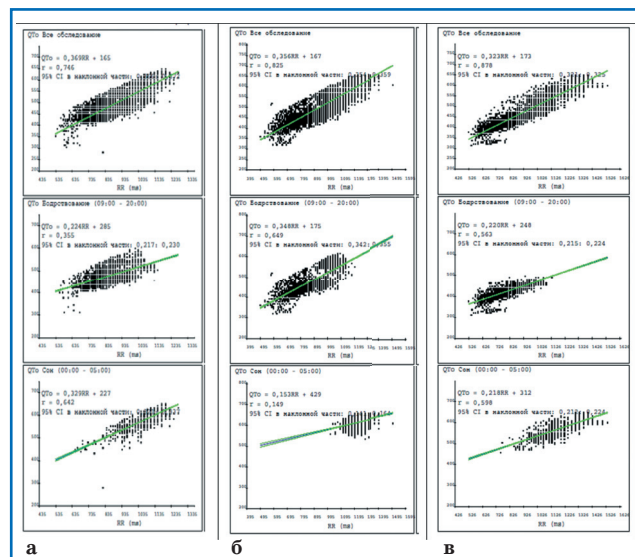


Рис. 3. Динамика показателей «QT-динамики»: а – показатели «QT-динамики» до лечения: значительное увеличение Slope QT/RR за сутки до 0,36 и в ночное время 0,32 (гиперадаптация интервала QT); б – на фоне приема атенолола сохраняется значительное увеличение показателей Slope QT/RR за сутки (0,356) и в дневное время Slope QT/RR (0,348); в – на фоне комбинированной антиаритмической терапии (атенолол и аллапинин) отмечается нормализация показателей в дневное время Slope QT/RR (0,220) и ночное время Slope QT/RR (0,218).

охранительный режим с исключением звуковых раздражителей; контроль уровня электролитов крови при состояниях, сопровождающихся потерей жидкости; избегать психоэмоциональные стрессы, ограничить физические нагрузки. Показан регулярный мониторинг факторов риска рецидива синкопе не реже 1 раза в год в специализированном стационаре, включающий проведение стандартной ЭКГ в трех позициях, ХМ, тредмил-теста и ЭЭГ. Антиаритмическая терапия β -блокатором атенололом и блокатором натриевых каналов аллапинином является пожизненной с обязательной коррекцией в дальнейшем дозы в соответствии с изменением веса пациента. При этом у больного с синкопальной формой СУИQT доза β -блокатора не должна быть ниже 0,8 мг/кг/сут. В динамике в течение 6 мес у девочки на фоне комбинированной антиаритмической терапии синкопальные состояния не рецидивировали.

Данный клинический случай позволяет продемонстрировать одну из наиболее распространенных ошибок в диагностике тяжелых форм СУИQT. Так, в 18% случаев у детей с манифестацией синкопе в возрасте от 1,5 до 7 лет диагностировалась эпилепсия, больная длительно получала неэффективную антиконвульсантную терапию. Несмотря на сходство синкопе, сопровождающееся судорогами при первичном СУИQT, и эпилептического приступа, в процессе дифференциальной диагностики необходимо обратить внимание на факторы, провоцирующие эти состояния (резкий звук, пробуждение, сон, физическая нагрузка, пребывание в воде, эмоциональный стресс, повышенная температура тела), так как внимательная оценка клинической картины синкопе позволяет своевременно диагностировать жизнеугрожающее нарушение ритма сердца.

Оценка скорректированного интервала QT по данным ЭКГ в различных функциональных состояниях позволяет повысить эффективность метода в ранней доклинической диагностике СУИQT при пограничных значениях интервала QTc. У больных с первичным СУИQT развивается компенсаторная брадикардия, на фоне которой интервал QTc может быть в пределах нормальных значений. В этих случаях даже небольшое учащение ритма, а также более регулярный ритм, регистрирующиеся при переходе в ортостаз, позволяют выявить нарушение адаптации интервала QT к ЧСС и значимое удлинение интервала QT. В практической деятельности очень часто избегают проведения пробы с регистрацией ЭКГ в ортостазе и не оценивают интервал QTc.

В общепринятых диагностических критериях не принимается во внимание продолжительность интервала QT по данным суточного мони-

торирования ЭКГ, тогда как в настоящее время существуют разносторонние программы автоматического анализа интервала QT. Так, автоматический анализ интервала QT, по данным ХМ, позволяет оценить минимальные, средние и максимальные значения абсолютного и скорректированного интервала QT, выявить особенности морфологии зубца T, характерные для СУИQT, а также в редких случаях зарегистрировать альтернацию зубца T и желудочковую полиморфную тахикардию типа «пируэт». Некоторые системы ХМ включают оценку параметров частотной адаптации интервалов QT и RR. Подробный анализ интервала QT и «QT-динамики» при ХМ чрезвычайно важен не только в диагностике СУИQT, но и в стратификации риска рецидивов синкопе, а также в оценке эффективности антиаритмической терапии, что было продемонстрировано в данном клиническом случае.

Наиболее значимыми в стратификации риска рецидивов синкопе независимо от пола и возраста являются два фактора: продолжительность интервала QTc более 500 мс по данным ЭКГ покоя и наличие синкопе в анамнезе. При этом продолжительность интервала QT у генотипированных больных после возникновения синкопального состояния аритмогенного генеза не имеет значения, потому что такой пациент уже относится к группе высокого риска по ВСС.

В представленном случае пограничные значения скорректированного интервала QT не исключали наличие аритмогенного синкопе у больной. В нашей практике мы сталкивались со случаями, когда интервал QTc значительно удлинялся непосредственно перед эпизодом желудочковой тахикардии. Поэтому стратификация риска у таких пациентов должна базироваться на дополнительных факторах риска, таких как продолжительность интервала QTc, по данным ЭКГ, не только в клиноположении, а также в ортостазе и после физической нагрузки, продолжительность среднего интервала QTc, по данным ХМ, и параметров «QT-динамики», что позволит определить прогноз течения заболевания.

Таким образом, представленный клинический случай демонстрирует необходимость углубленного электрокардиографического обследования больных с синкопальными состояниями, а также значимость продолжительности интервала QTc, по данным ЭКГ, в различных функциональных состояниях и суточного мониторинга ЭКГ в диагностике, стратификации риска и тактике лечения при первичном СУИQT. Своевременная верификация диагноза необходима для профилактики ВСС у данной категории больных, а также в ряде случаев у родственников пациента.

Литература

1. Berul Charles I. Congenital Long-QT Syndromes: Who's at Risk for Sudden Cardiac Death? *Circulation*. 2008; 117: 2178–2180.
2. Kaltman Jonathan R, Thompson Paul D, Charles John

1. Lantos. Screening for Sudden Cardiac Death in the Young: Report From a National Heart, Lung and Blood Institute Working Group. *Circulation*. 2011; 123: 1911–1918.

3. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, et al.