© Коллектив авторов, 2015

М.М. Беляева, Р.А. Ильдарова, М.А. Школьникова

СИНДРОМЫ АНДЕРСЕНА–ТАВИЛА, ТИМОТИ, ДЖЕРВЕЛЛА–ЛАНГЕ–НИЛЬСЕНА: ПОЛИОРГАННАЯ ПАТОЛОГИЯ С ВЫСОКИМ РИСКОМ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, детский научно-практический центр нарушений сердечного ритма МЗ РФ, Москва, РФ

M.M. Belyaeva, R.A. Ildarova, M.A. Shkolnikova

ANDERSEN–TAWIL, TIMOTHY, JERVELL–LANGE–NIELSEN SYNDROMES: MULTIORGAN PATHOLOGY WITH HIGH RISK OF SUDDEN CARDIAC DEATH

Scientific Research Clinical Institute of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Children's Scientific and Practical Center of Cardiac Arrhythmias, Moscow, Russia

Впервые в отечественной печати дана подробная сравнительная характеристика распространенности, этиологии, патогенеза и основных клинических и электрофизиологических проявлений трех специфических подтипов наследственного синдрома удлиненного интервала QT, характеризующихся сочетанием жизнеугрожающих аритмий с полиорганной патологией: синдромов Андерсена–Тавила, Тимоти и Джервелла–Ланге–Нильсена. Описываются основные маркеры жизнеугрожающих состояний, которые позволяют своевременно диагностировать эти синдромы на популяционном уровне – на основе ЭКГ-скрининга, анализа жалоб и данных генеалогического анамнеза, уточнить диагноз в специализированном аритмологическом центре и обеспечить первичную и вторичную профилактику внезапной сердечной смерти. Даны основные направления и принципы лечения этих полиорганных синдромов.

Ключевые слова: *дети, каналопатии, синдром удлиненного интервала QT, внезапная сердечная смерть, полиморфная желудочковая тахикардия, периодический паралич, синдактилия, врожденная нейросенсорная тугоухость.*

For the first time in the Russian press, the article presents detailed comparative description of prevalence, etiology, pathogenesis and main clinical and electrophysiological manifestations of three specific subtypes of elongated QT interval hereditary syndrome, characterized by a combination of life-threatening arrhythmias with multiorgan pathology: Andersen–Tawil, Timothy, Jervell–Lange–Nielsen syndromes. The article describes basic markers of life-threatening conditions that allow to diagnose these syndromes at the population level, based on ECG screening, complaints and genealogical data analysis, to specify the diagnosis in a specialized arrhythmology center and provide primary and secondary prevention of sudden cardiac death. It presents main directions and principles of multiple organ syndromes treatment.

Keywords: *children, channelopathies, long QT syndrome, sudden cardiac death, polymorphic ventricular tachycardia, periodic paralysis, syndactyly, congenital sensorineural hearing loss.*

Контактная информация:
Беляева Мария Михайловна – врач-ординатор по специальности «детская кардиология» 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:** cardio-rus@mail.ru
Статья поступила 9.07.15,
принята к печати 23.09.15.

Contact Information:
Belyaeva Maria Mikhailovna – attending physician, Pediatric Cardiology specialty, Scientific Research Clinical Institute of Pediatrics,Pirogov Russian National Research Medical University
Address: Russia, 125412, Moscow, Taldomskaya str., 2
Tel.: (495) 483-21-01, **E-mail:** cardio-rus@mail.ru
Received on Jul. 9, 2015,
submitted for publication on Sep. 23, 2015.

Final_3_16_new.indd 80 18.05.2016 10:38:22

Под понятием первичных электрических заболеваний сердца объединяют патологические состояния, сопряженные с высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС), в основе которых лежат изменения свойств молекулярной структуры потенциал-зависимых ионных каналов кардиомиоцита [1]. В литературе они также встречаются под определением «каналопатии» – заболевания, вызванные мутациями в генах, которые кодируют ионные субъединицы каналов или регуляторные белки. Ионные каналы являются порообразующими белками, которые обеспечивают пути для контролируемого движения ионов внутрь или из клеток. Транспорт ионов через клеточные мембраны имеет решающее значение для основных физиологических процессов организма. Исходя из многообразия локализации ионных каналов, нарушения их функции лежат в основе широкого спектра патологических состояний [2].

Особый клинический и научный интерес представляют синдромальные формы с поражением различных органов и систем, ведущим или одним из ведущих клинических проявлений которых служат жизнеугрожающие нарушения ритма сердца: синдромы Андерсена–Тавила, Тимоти и Джервелла–Ланге–Нильсена [3]. Кроме достаточно специфичных проявлений со стороны сердечно-сосудистой системы, в зависимости от конкретного синдрома у ребенка могут обнаруживаться глухота или грубые неврологические, эндокринные, бронхолегочные нарушения, иммунодефицитные состояния, дисморфические черты и другие изменения, которые наиболее часто и служат основой для обращения к специалистам соответствующего профиля. Больные наблюдаются неврологами, пульмонологами, генетиками и другими специалистами и длительно, иногда годами, получают неэффективное в целом и в плане профилактики ВСС лечение и попадают к кардиологу уже в запущенной стадии заболевания.

За свою профессиональную жизнь педиатры, детские кардиологи, а также специалисты в других областях медицинских знаний встречаются с такими пациентами редко или крайне редко, а число публикаций в медицинской литературе по данному вопросу ограничено. Поэтому число врачебных ошибок в этой области клинической медицины очень велико. Все это диктует необходимость систематизации имеющихся научных и клинических данных, пользуясь которыми врачи-педиатры и специалисты различного профиля (с учетом разнообразных полиорганных нарушений, характеризующих синдромы) смогут не пропустить и своевременно заподозрить синдром, ассоциирующийся с высоким риском развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий и ВСС в молодом возрасте.

Актуальность изучения синдромов Тимоти, Джервелла–Ланге–Нильсена и Андерсена–Тавила обусловлена их ассоциацией с высоким риском развития ВСС, трудностями диагностики и верификации диагноза на фоне разнообразия клинических проявлений. В то же время ранняя диагностика позволяет своевременно оценить все риски и оптимизировать план ведения. А именно это с учетом высокой частоты развития жизнеугрожающих аритмогенных событий является основополагающим для прогноза жизни пациента.

Знание клинико-диагностических и эпидемиологических характеристик синдромов Андерсена–Тавила, Тимоти и Джервелла–Ланге–Нильсена позволяет специалистам различного профиля заподозрить жизнеугрожающие состояния и вовремя направить пациента на консультацию к кардиологу или в специализированный аритмологический центр.

Синдром Андерсена–Тавила (САТ) – это аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся наличием триады специфических признаков: периодического калийчувствительного паралича, краниофациального и скелетного дисморфизма и удлинения интервала QT с высоким риском развития жизнеопасных желудочковых аритмий [4].

В основе синдрома в большинстве случаев (около 80–90%) лежат мутации в гене *KCNJ2*, расположенном на длинном плече хромосомы 17 (17q23) [5]. Ген кодирует синтез белка Kir2.1, входящего в состав калиевых каналов, которые являются важными регуляторами мембранного потенциала покоя сердечной и скелетных мышц и возбудимости клеток этих тканей в целом. Они отвечают за регуляцию поступления ионов калия в клетку кардиомиоцита [5]. Кроме того, эти каналы участвуют в регуляции и других жизненно важных функций организма: в поддержании сосудистого тонуса, водно-солевого обмена в почечной ткани и продукции инсулина [5]. Представленность данных ионных каналов в различных тканях организма и лежит в основе полиорганных поражений при мутациях в соответствующем гене.

Обнаружение мутаций в гене *KCNJ2* указывает на первый молекулярно-генетический вариант синдрома (САТ 1). Однако в 10–20% случаев мутация не выявляется (САТ 2). Распространенность САТ до настоящего времени точно не определена. Имеются данные о том, что на его долю приходится до 10% от всех случаев периодических параличей (примерно 1:500 000) [6].

Рассматривая клиническую триаду, характерную для данного синдрома, следует отметить, что периодический паралич встречается в 100% случаев [6]. Он чаще протекает без миотонических проявлений и не отличается от других форм калийчувствительного периодического паралича. Есть мнение, что ввиду крайнего непостоянства перепадов концентраций калия при паралитических приступах традиционные критерии гипо-, нормо- и гиперкалиемии при САТ не правомочны [4]. Зачастую приступы развиваются на фоне длительной общей слабости [4].

Final_3_16_new.indd 81 18.05.2016 10:38:22

По современным представлениям концентрация калия в сыворотке крови на фоне миотонических приступов может быть как повышена, так и нормальна, но чаще снижена [4]. Эпизоды мышечной слабости вариабельны по длительности и манифестируют, как правило, до 10 лет или в подростковом возрасте.

В межприступный период такие дети не предъявляют каких-либо жалоб, реже у некоторых пациентов описано наличие признаков постоянной миотонии [6].

Другим клиническим критерием САТ, встречающимся во всех случаях заболевания, являются характерные черты краниофациального и скелетного дисморфизма [4]. К классическим чертам дисморфизма, описанным Андерсеном и соавт. в 1971 г., относят низко посаженные ушные раковины, гипертелоризм, дефекты мягкого и твердого нёба, микрогнатию, клинодактилию и синдактилию, низкий рост и сколиоз [4]. Позже описаны зубные аномалии в виде задержки прорезывания или отсутствия закладки зубов, изменения цвета эмали. К относительно редко встречаемым относят изолированное уменьшение размеров кистей рук и стоп с миотоническими изменениями в их мускулатуре [7].

Точная распространенность кардиальных симптомов при САТ не установлена, но именно развитие аритмогенных жизнеугрожающих событий определяет прогноз в отношении продолжительности и качества жизни. Поэтому при выявлении ребенка с периодическим параличом и признаками дисморфизма всегда необходима регистрация ЭКГ с целью исключения специфических изменений со стороны сердечного ритма.

Кардиальные симптомы при САТ варьируют от бессимптомного удлинения интервала QT до жизнеугрожающих нарушений ритма сердца. Удлинение интервала QT может быть различной степени выраженности со специфическим зубцом Т с покатым, растянутым нисходящим коленом. Также характерны высокоамплитудные U зубцы (регистрируются в грудных отведениях). Имеют место частая желудочковая экстрасистолия вплоть до бигеминии (рис. 1) и полиморфная желудочковая тахикардия (ЖТ). Реже могут наблюдаться двунаправленная ЖТ, тахикардия типа «пируэт» (torsades de pointes) и фибрилляция желудочков [7, 8].

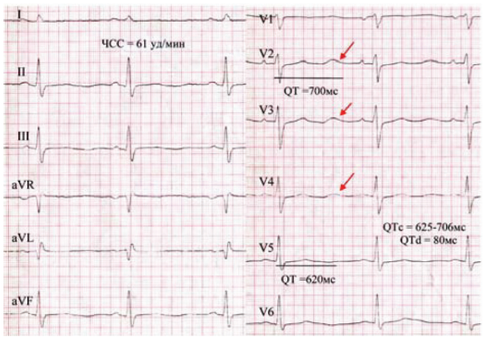

Рис. 1. Фрагмент ЭКГ покоя пациентки в возрасте 19 лет с САТ: синусовый ритм с ЧСС 61 уд/мин, удлинение интервала QT (QT V5=620 мс, QTc V5=625 мс), выраженная дисперсия интервала QT (QTd=80 мс), специфическая морфология U зубца (стрелка).

Триггерными факторами, провоцирующими жизнеопасные состояния при САТ, служат эмоции, физическая активность, а также прием препаратов, удлиняющих интервал QT. Список препаратов доступен на сайте – www.qtdrugs.org.

К относительно редко встречаемым клиническим признакам САТ относится описанный G. Yoon и соавт. особый нейрокогнитивный фенотип, ассоциированный с дефицитом абстрактного мышления и расстройством исполнительных функций [9]. Также встречаются описания односторонней гипоплазии почек [4] и дефекты почечных канальцев [7]. По данным японских исследователей, в 17% случаев (у 4 из 23 детей) были описаны афебрильные судороги, характерные только для периода новорожденности [10].

При выявлении вышеописанных клинических признаков или с целью уточнения диагноза в сложных диагностических случаях с учетом высокого риска развития аритмогенных жизнеугрожающих событий у данной группы пациентов при подозрении на САТ ребенок должен быть направлен на консультацию кардиолога с решением вопроса о необходимости направления в специализированный аритмологический центр.

Синдром Тимоти – генетическое заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному типу, проявляющееся удлинением интервала QT, синдактилией, врожденными пороками сердца, иммунодефицитными состояниями, транзиторной гипогликемией, когнитивными нарушениями и аутизмом, поражением других органов и систем [11].

Согласно немногочисленным имеющимся описаниям, охватывающим 17 больных, средняя продолжительность жизни пациентов составляет около 2,5 лет. Распространенность синдрома в популяции не определена. Однако высокая смертность и тяжелое течение данного синдрома определяют очень низкую распространенность его среди насения в целом [12]. Патологические изменения локализуются в гене *CACNA1C*, кодирующем Cav1.2 α-субъединицу кальциевого канала L-типа [11]. Этот канал является одним из нескольких, отвечающих за транспорт положительно заряженных ионов кальция в клетки. Ионы кальция участвуют в сокращении мышечных волокон, работе клеток головного мозга и отвечают за поддержание правильного ритма сердца. При мутациях в гене *CACNA1C* изменяется структура кальциевых каналов, в результате чего они остаются открытыми дольше, чем обычно, что сопровождается избыточным входящим кальциевым током, увеличением клеточной возбудимости и повышенным риском развития жизнеугрожающих нарушений ритма сердца. Локализация гена *CACNA1C* – короткое плечо хромосомы 12 (12p13.3) [11].

Final_3_16_new.indd 82 18.05.2016 10:38:22

Таблица

Частота встречаемости различных фенотипических признаков классического синдрома Тимоти [14]

Поражение сердечно-сосудистой системы	Удлинение интервала QT	100%
	Брадикардия, АВ-блокада	94%
	Желудочковая тахиаритмия	71%
	Открытый артериальный проток	59%
	Гипертрофическая кардиомиопатия	50%
	Открытое овальное окно	29%
	Дефекты МЖП	18%
	Тетрада Фалло	6%
Неврологические расстройства	Аутичные расстройства	80%
	Аутизм	60%
	Мышечная гипотония	40%
	Задержка психического развития	25%
	Эпилептические припадки	21%
Бронхолегочные заболевания	Пневмонии/бронхиты	47%
	Легочная гипертензия	21%
Эндокринные нарушения	Гипогликемия	36%
	Гипокальциемия	33%
	Гипотиреодизм	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%
	Повышенный рвотный рефлекс	31%

АВ-блокада – атриовентрикулярная блокада; МЖП – межжелудочковая перегородка.

Описаны два молекулярно-генетических варианта синдрома Тимоти. Наиболее часто встречаемый – «классический» – обусловлен мутацией в экзоне 8а гена *CACNA1C* и характеризуется полиморфизмом клинических проявлений, связанных с экспрессией данного участка гена в различных тканях организма. Существенно реже встречается «атипичный» вариант с мутациями в 8 экзоне гена *CACNA1C* и более выраженным удлинением интервала QT и QTc, желудочковыми аритмиями, большинство из которых является лекарственно-индуцированными или связано с применением анестезии [13]. Описаны всего несколько подобных случаев [13]. Кроме того, для данного варианта не всегда типична синдактилия [11]. Для «атипичного» варианта синдрома Тимоти характерна максимальная экспрессия 8 экзона гена *CACNA1C* в ткани сердца и головного мозга (80% *CACNA1C* мРНК) [13].

Клинические проявления «классического» варианта синдрома Тимоти разнообразны (см. таблицу).

Данный синдром следует исключать у детей с односторонней или двусторонней кожной формой синдактилии с поражением двух и трех пальцев, II–V пальцев кисти или пальцев стоп. Типичен лицевой дисморфизм (уплощение спинки носа, микрогнатия с поражением верхней челюсти, микродентия, низкопосаженные уши); отмечаются отсутствие волос при рождении и тонкие волосы в последующем [12]. Детям с такими клиническими характеристиками рекомендуется провести хотя бы однократное электрокардиографическое исследование с целью исключения признаков предрасположенности к жизнеопасным аритмиям.

Типичными ЭКГ-признаками служат:

- значительное удлинение QTc до 480–700 мс (рис. 2);
- функциональная атриовентрикулярная (АВ) блокада 2:1, причина которой задержанная реполяризация желудочков, а не нарушение функции АВ-узла (рис. 2);
- резкая синусовая брадикардия (рис. 2 и 3);
- макроальтернация Т-зубца (рис. 3).

У детей с синдромом Тимоти в 70% случаев определяются открытый артериальный проток, открытое овальное окно, дефект межжелудочковой перегородки, тетрада Фалло или признаки гипертрофической кардиомиопатии. Отмечаются нейропсихические расстройства, такие как аутизм, судороги, когнитивные расстройства, мышечная гипотония, а также адаптационные нарушения, включая задержку речевого развития и формирование навыков самообслуживания. Кроме того, описаны случаи транзиторной гипогликемии, а также склонность к

Final_3_16_new.indd 83 18.05.2016 10:38:22

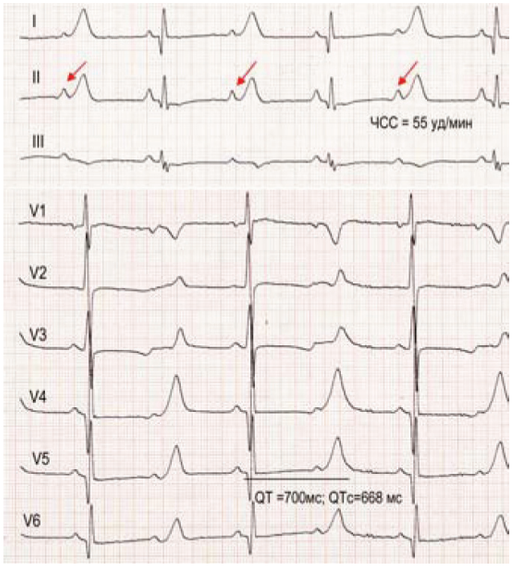

Рис. 2. Фрагмент ЭКГ покоя пациентки 3 лет с синдромом Тимоти: выраженная ригидная брадикардия, ЧСС 55 уд/мин, АВ-блокада II степени 2:1 (стрелка), QT=700 мс, QTc=668 мс.

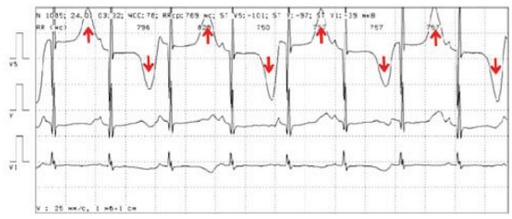

Рис. 3. Фрагмент холтеровского мониторирования пациентки 3 лет с синдромом Тимоти: ЧСС 78 уд/мин, QT=690–700 мс, макроальтернация Т-зубца (стрелка).

частым инфекциям ЛОР-органов и бронхолегочной системы, обусловленная врожденным иммунодефицитом [12].

Причиной смерти детей с синдромом Тимоти в большинстве случаев являются жизнеугрожающие желудочковые тахиаритмии – ЖТ с трансформацией в фибрилляцию желудочков. Реже причинами смерти служат инфекции (несмотря на агрессивную антибиотикотерапию) и осложнения в результате декомпенсированной гипогликемии [11–13].

При выявлении характерных фенотипических черт и подозрении на синдром Тимоти в случае затрудненной постановки диагноза необходимы как можно более ранняя консультация кардиолога в специализированном кардиологическом или аритмологическом центре и генетическое обследование.

Синдром Джервелла–Ланге–Нильсена или кардиоаурикулярный синдром – это аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся врожденной двусторонней нейросенсорной тугоухостью высокой степени, удлинением интервала QT, как правило, более чем 500 мс на ЭКГ покоя и высоким риском развития желудочковых тахиаритмий и ВСС. Среди дополнительных клинических проявлений – железодефицитная анемия и повышение уровня гастрина с патологией слизистой оболочки желудка [15, 16].

Первоначально классический фенотип синдрома Джервелла–Ланге–Нильсена ассоциировался с гомозиготными мутациями, но данные молекулярно-генетических исследований лиц с классическими клиническими признаками этого синдрома выявили компаунд-гетерозиготные мутации [17]. Для данного синдрома характерны мутации в двух генах, кодирующих разные субъединицы потенциал-зависимого калиевого канала – *KCNQ1* (локализация – 11p15.5) – кодирующего альфа субъединицу калиевого канала (90% всех случаев) (JLNS 1) и *KCNE1* (локализация 21q22.1) – кодирующего бета субъединицу калиевого канала (10% случаев) (JLNS 2) [15].

Потенциал-зависимые калиевые каналы, кодируемые этими генами, располагаются в ткани внутреннего уха и миокарде. Во внутреннем ухе они помогают правильно поддерживать ионный баланс, необходимый для нормального слуха, а в миокарде участвуют в поддержании нормального ритма сердца. KCNQ1 белки обнаруживаются в тканях почек, легких, желудка, кишечника, где они участвуют в ионном транспорте. KCNE1 белки дополнительно экспрессируются в ткани почек, яичников и матки [18].

В случае мутаций в вышеперечисленных генах вследствие дисфункции калиевого канала снижается скорость реполяризующего калиевого тока, что в свою очередь приводит к увеличению продолжительности потенциала действия в кардиомиоцитах и к появлению ранних или поздних постдеполяризаций и желудочковых тахиаритмий [15, 16].

Распространенность синдрома варьирует в зависимости от изучаемой популяции. Так, например, по данным шведских и норвежских исследований, составляет 1:200 000 детского населения, в то время как по другим данным синдром Джервелла–Ланге–Нильсена встречается реже – с частотой приблизительно 1:1 000 000 детского населения [16, 19]. Большая распространенность синдрома характерна для стран с высоким процентом родственных браков [18]. Почти у 50% больных первые клинические признаки синдрома проявляются в возрасте до 3 лет, а кардиогенные синкопе у половины детей развиваются до 3-летнего возраста и у 90% пациентов – до 18 лет [15]. Более половины детей с синдромом Джервелла–Ланге–Нильсена без терапии умирают до 15-летнего возраста [16]. По данным P. Schwartz и соавт., риск развития кардиогенных синкопе и ВСС ниже у девочек [15].

Классический фенотип при синдроме Джервелла–Ланге–Нильсена, характерный для гомозиготного носительства, определяется двусторонней врожденной нейросенсорной тугоухостью и нарушением процессов деполяризации и реполяризации миокарда желудочков в виде выраженного удлинения интервала QTc>500 мс (рис. 4) [15, 16], ЖТ, эпизодов тахикардии типа

Final_3_16_new.indd 84 18.05.2016 10:38:22

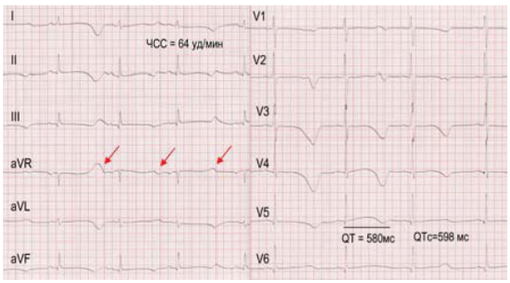

Рис. 4. Фрагмент ЭКГ покоя пациентки 2 лет с синдромом Джервелла–Ланге–Нильсена: синусовый ритм с ЧСС 64 уд/мин, удлинение интервала QT (QT – 580 мс, QTc – 598 мс) и изменение морфологии Т-зубца в соседних кардиоциклах (стрелка).

«пируэт» и фибрилляции желудочков, которые клинически проявляются синкопальными состояниями и ВСС. Дети с мутациями в гене *KCNQ1* часто имеют железодефицитную анемию и гипергастринемию с риском поражения слизистой оболочки желудка [20]. Наиболее часто синдром выявляется на основании ЭКГ-скрининга.

Основные принципы лечения пациентов с полиорганными поражениями на фоне каналопатий заключаются в адекватной профилактике развития жизнеугрожающих аритмогенных событий и ВСС. Пациентам должно быть рекомендовано избегать триггеров, провоцирующих жизнеопасные состояния, таких как чрезмерные эмоции, физическая активность, лекарственные препараты, удлиняющие интервал QT. Необходимы постоянный динамический контроль клинического состояния и оценка функциональных показателей сердечно-сосудистой системы. При синдроме Тимоти обязательны мониторинг уровня глюкозы в крови и первичная профилактика инфекционной заболеваемости [12]. Обязательно, как можно раньше, назначить медикаментозную терапию и при наличии показаний – имплантировать кардиовертер-дефибриллятор, что особенно важно при синдроме Тимоти в связи с крайне злокачественным течением заболевания уже в очень раннем возрасте [6, 12, 15].

В качестве препаратов выбора при медикаментозной терапии используются бета-блокаторы [6, 12, 15]. При CAT имеются данные об эффективности блокаторов кальциевых каналов, а также блокаторов быстрых натриевых каналов (флекаинид) с целью контроля желудочковых аритмий [21].

При синдроме Джервелла–Ланге–Нильсена медикаментозная терапия часто неэффективна и ввиду необходимости применения высоких доз бета-блокаторов часто сопровождается побочными явлениями, что может потребовать после имплантации антиаритмического устройства проведения левосторонней симпатэктомии с целью предотвращения срабатываний кардиовертера-дефибриллятора [15].

Особенностью ведения пациентов с синдромом Джервелла–Ланге–Нильсена является необходимость коррекции тугоухости, которая в настоящее время достигнута с помощью метода кохлеарной имплантации [22]. Несмотря на то, что данная манипуляция считается безопасной, у пациентов с данным заболеванием необходимо проявлять особую осторожность в связи с высоким риском развития жизнеугрожающих нарушений ритма в процессе проведения анестезии.

ВСС является одной из важнейших составляющих смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [23], а заболевания, сопряженные с высоким риском ВСС, требуют как можно более раннего выявления. Описанные синдромы сложны для диагностики ввиду их невысокой распространенности в популяции, отсутствия широкой информированности медицинского сообщества по данной проблеме, а также полиморфизма присущих им клинических признаков. При этом именно жизнеугрожающие нарушения ритма сердца определяют прогноз жизни у таких пациентов. Несмотря на полиморфизм клинических проявлений, выделяются основные наиболее информативные для ранней диагностики симптомы.

Так, у детей с периодическими параличами и чертами краниофациального и скелетного дисморфизма следует заподозрить CAT; при выявлении синдактилии в сочетании с синкопе и АВ-блокадой необходимо исключать синдром Тимоти, а нейросенсорная тугоухость высокой степени в комбинации с синкопальными состояниями требует немедленного исключения синдрома Джервелла-Ланге-Нильсена.

Существенно улучшают ситуацию с ранней диагностикой и профилактикой ВСС раннее проведение ЭКГ-скрининга и внимание к данным семейного анамнеза с акцентом на случаи внезапной смерти в семье в молодом возрасте и синкопальные состояния. При выявлении специфических изменений требуется консультация кардиолога с решением вопроса о необходимости направления в специализированный аритмологический центр.

Литература

1. *Школьникова М.А., Харлап М.С., Ильдарова Р.А.* Генетически детерминированные нарушения ритма сердца. Российский кардиологический журнал. 2011; 1 (87): 8–25.

2. *Школьникова М.А., Чупрова С.Н.* Клинический и генетический полиморфизм наследственного синдрома удлиненного интервала QT, факторы риска синкопе и внезапной смерти. Вестник аритмологии. 2002; 26: 35–42.

3. *Школьникова М.А., Егоров Л.Ф.* Диагностика и лечение нарушений ритма и проводимости сердца у детей. СПб.: «Человек», 2012: 259–270.

4. *Tawil R, Ptacek LJ, Pavlakis SG, DeVivo DC, Penn AS, Ozdemir C, Griggs RC.* Andersen's syndrome: potassium-sensitive periodic paralysis, ventricular ectopy and dysmorphic features. Ann. Neurol. 1994; 35; 326–330.

5. *Andelfinger G, Tapper AR, Welch RC. KCNJ2* mutation results in Andersen syndrome with sex-specific cardiac and skeletal muscle phenotypes. Amer. J. Hum. Genet. 2002; 71: 663–668.

6. *Sansone V, Tawil R.* Management and Treatment of Andersen–Tawil Syndrome. Neurotherapeutics. 2007; 4; 233–237.

Final_3_16_new.indd 85 18.05.2016 10:38:22