

УДК 616.12-008.318

## ВРОЖДЕННЫЙ СИНДРОМ УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА Q-T

(обзор литературы)

Е.В. Мирончик, к.м.н., доцент; В.М. Пырочкин, д.м.н., доцент

Кафедра госпитальной терапии

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

*Врожденный (наследственный) синдром удлиненного интервала Q-T представляет собой увеличение длительности интервала Q-T, при котором возникают пароксизмы желудочковой тахикардии типа «пируэт», трансформирующиеся в фибрилляцию желудочков с развитием синкопальных состояний и внезапной смерти. В настоящем обзоре обобщены результаты исследований этиологии, патогенеза, клиники, диагностики и лечения этого синдрома.*

**Ключевые слова:** врожденный синдром удлиненного Q-T, пароксизмальная желудочковая тахикардия типа «пируэт», внезапная сердечная смерть.

*Congenital (hereditary) long QT interval syndrome is a cardiac disorder associated with fatal ventricular arrhythmias (torsade de pointes), ventricular fibrillation and sudden death. The present review summarizes results of recent studies of etiology, pathogenesis, clinical picture, diagnosis and treatment of this syndrome.*

**Key words:** congenital (hereditary) long QT interval syndrome, ventricular arrhythmias torsade de pointes, sudden cardiac death.

Синдром удлиненного интервала Q-T (СУИ Q-T) представляет собой сочетание увеличения длительности интервала Q-T на стандартной ЭКГ и полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ) типа «пируэт» (torsade de pointes).

ЖТ типа «пируэт» имеет специфическую конфигурацию в виде синусоидального изменения амплитуды и направления основного вектора комплекса QRS относительно базовой изолинии ЭКГ.

Пароксизмы ЖТ клинически проявляются эпизодами потери сознания и нередко заканчиваются фибрилляцией желудочков, являющейся непосредственной причиной внезапной смерти.

В 1856 г. Meissner наблюдал девочку с врожденной глухотой, внезапно потерявшую сознание и умершую в школе в момент, когда ей сделали публичное замечание. Два ее брата также внезапно скончались на фоне стресса [26].

В 1901 г. Morguio наблюдал уругвайскую семью в которой семеро детей внезапно потеряли сознание и умерли. В 1953 г. Muller сообщил об изменениях ЭКГ у мальчика с врожденной глухотой, проявляющихся брадикардией, изменениями сегмента ST и удлинением интервала Q-T [26].

В 1957 г. норвежские терапевты A. Jervell и F. Lange-Nielsen впервые представили полное описание СУИ Q-T как семейно-наследственное заболевание, для которого были характерны врожденная глухота, значительное удлинение интервала Q-T на ЭКГ и повторные обмороки, связанные с нарушениями ритма сердца. В ряде случаев эти обмороки заканчивались смертью больного в детском возрасте [28].

В 1963 г. итальянские исследователи C. Romano и соавт. описали другой вариант СУИ Q-T с эпизо-

дами обморока у 3-месячной девочки, слух у которой был нормальным [29].

В 1964 г. O. Ward сообщил о СУИ Q-T с обмороками, но без глухоты, у членов одной семьи (мальчика, сестры и матери). У брата и сестры во время обморока была зарегистрирована фибрилляция желудочков [34].

В 1980 г. Schwartz показал, что СУИ Q-T отличается большой вариабельностью клинических проявлений и, в частности, может встречаться у больных с нормальной протяженностью интервала Q-T (при записи обычной поверхностной ЭКГ). Эти данные имеют большое значение для клинической и судебно-медицинской практики [26].

За минувшие 30 лет кардиологами и кардиохирургами опубликованы сотни случаев врожденно-го СУИ Q-T [7, 8, 9, 13, 17, 18, 31, 32, 33 и др.].

Самое большое проспективное исследование синдрома включает 328 семей (International LQTS Registry). 147 пациентов из этих семей умерли внезапно в возрасте до 50 лет. В 57% случаев смерть наступила в возрасте до 20 лет [21, 30].

В России наибольшее число наблюдений с данными синдромами к 1999 г. имелось у Московского проф. М.А. Школьниковой – 148 семей. Анализ всех случаев внезапной смерти показал, что в 68% случаев она наступала в возрасте до 35 лет [17, 18].

### Классификация СУИ Q-T

Существует несколько критериев, положенных в основу классификации [10-18].

I. По этиологии:

1. Врожденный (идиопатический, семейный):

а) наследственные формы: синдром Джервелла-Ланге-Нильсена (сочетание приступов потери

сознания и внезапной смерти с врожденной глухонемой) и синдром Романо-Уорда (аналогичный синдром без врожденной глухонемой);

б) спорадические формы, обусловленные спонтанными мутациями.

2. Приобретенный (вторичный):

а) острый (удлинение Q-T, причиной которого является острое состояние);

б) хронический (удлинение интервала Q-T при хроническом заболевании).

II. По клиническим проявлениям.

1. Бессинкопальный:

а) изолированное удлинение интервала Q-T (феномен УИ Q-T);

б) скрытая форма (синкопальные состояния и удлинение интервала Q-T не регистрируются).

2. Синкопальный (собственно СУИ Q-T):

а) синкопальные состояния на фоне удлинения интервала Q-T;

б) синкопальные состояния в отсутствие удлинения интервала Q-T.

Популяционная частота синдрома Джервелла-Ланге-Нильсена составляет 1:100000 – 1:200000, синдрома Романо-Уорда 1:10000 – 1:15000 [1, 4, 5, 16].

#### Этиология и патогенез

Недавно проведенные исследования показали, что в основе врожденных (наследственных) СУИ Q-T лежат мутации генов, ответственных за синтез компонентов калиевых, натриевых и кальциевых каналов, которые регулируют ионные токи через мембрану кардиомиоцитов в период ее реполяризации. В литературе описаны шесть типов врожденного СУИ Q-T в зависимости от локализации мутировавшего гена [19, 22, 23, 24, 25, 26, 31, 32].

**1 тип** – ген KVLQT1 (LQT1) на коротком плече 11-й хромосомы 11p15,5 кодирует структуру  $\alpha$ -субъединицы медленных калиевых каналов;

**2-тип** – ген H ERG (LQT2) на длинном плече 7-й хромосомы 7q35-36 кодирует структуру  $\alpha$ -субъединицы быстрых калиевых каналов;

**3-й тип** – ген SCN5A (LQT3) на коротком плече 3-й хромосомы 3p21-24 кодирует структуру белка натриевых каналов;

**4-й тип** – ген LQT4 на длинном плече 4-й хромосомы 4q25-27 (изучен недостаточно);

**5-й и 6-й типы** – гены KCNE1 и KCNE2 (LQT5 и LQT6) на длинном плече 21й хромосомы 21q22, 1-22, отвечают за синтез  $\beta$ -субъединиц медленных и быстрых калиевых каналов соответственно.

В результате указанных генных мутаций развивается дисфункция ионных каналов, что приводит к увеличению времени общей электрической активности желудочков и удлинению интервала Q-T на ЭКГ [6, 14]. Как уменьшение активности калиевых каналов, так и увеличение активности натриевых и кальциевых каналов приводит к тому, что удлиняется реполяризация желудочков. Для каждого локуса описаны десятки мутаций, приводя-

щих к возникновению СУИ Q-T. Синдром Романо-Уорда, который наследуется по аутосомно-доминантному типу, может развиваться при наличии мутации в любом из шести генов. Синдром Джервелла-Ланге-Нильсена, являясь очень редким, наследуется по аутосомно-рецессивному типу, развивается, когда ребенок от обоих родителей получает мутантные гены KVLQT1 или KCNE1 [16].

По-видимому, в развитии эпизодов ЖТ типа «пируэт» принимают участие несколько механизмов. При этом пусковым фактором, скорее всего, является триггерные ритмы, связанные с ранними постдеполяризациями, а механизм «ге-entry» обеспечивает существование устойчивых очагов [4].

Другим механизмом возникновения пароксизмов ЖТ типа «пируэт» при врожденном СУИ Q-T является сопутствующая в части случаев дисплазия соединительной ткани, клинически манифестирующая пролапсом створок митрального или трехстворчатого клапана. Резкое провисание створок клапанного аппарата вызывает механическое раздражение миокарда с формированием эктопического гетерогенного очага возбуждения [5].

Рядом авторов указывается генетически предопределенная роль «дефицита магния» в формировании удлиненного интервала Q-T, сочетающаяся с дисплазией соединительной ткани [16].

#### Клиническая картина

Клинические варианты течения данного синдрома [4, 18] включают:

- обмороки и удлинение интервала Q-T;
- удлинение интервала Q-T без синкопальных состояний в анамнезе;
- синкопальные состояния в отсутствие удлинения интервала Q-T на ЭКГ, снятой в покое;
- скрытая форма – «немое», латентное течение синдрома, при котором у больного нет ни обморочных состояний, ни удлинения интервала Q-T.

Часто такой вариант синдрома можно диагностировать только ретроспективно – после внезапной смерти родственников пробанда, считавшихся практически здоровыми.

Факторы, провоцирующие обмороки: физическая нагрузка (48%), гнев, страх и другие стрессовые состояния (38%), плавание, бег (22%), утреннее пробуждение (16%), резкие звуковые раздражители (16%) [4].

Основное клиническое проявление СУИ Q-T – синкопальные состояния. Они состоят из трех последовательно сменяющихся стадий: предсинкопальной, синкопальной и восстановительного периода [6]. Предсинкопальное состояние проявляется головокружением, общей внезапной слабостью, потемнением в глазах, сердцебиением, ощущением тяжести за грудиной, «звоном в ушах». Перед повторным синкопальным состоянием больные нередко испытывают чувство тревоги, страха смерти. Во время собственно синкопального состояния отмечается потеря сознания продолжительностью от нескольких секунд до 3-5 мин (в

среднем 1-2 мин). Глубокая утрата сознания с арефлексией, судорогами тонико-клонического характера, произвольным мочеиспусканием и дефекацией отмечается примерно у половины больных. Наличие судорог является критерием тяжести синкопального состояния, так как бессознательное состояние сопровождается судорогами только при достаточно продолжительной и глубокой ишемии мозга. В постсинкопальном периоде, продолжающемся в среднем 0,5-3 ч, больные испытывают чувство слабости, разбитости, сонливости, головную боль. Послеприступный сон наблюдается редко, бывает непродолжительным, поверхностным. Возраст, в котором в большинстве случаев впервые возникают синкопальные состояния при врожденном СУИ Q-T, колеблется от первых месяцев жизни до 16 лет. Тяжесть их может нарастать в препубертантном и пубертантном периодах, а затем ослабевать [5]. Синкопальные приступы возникают с различной частотой: у одних больных они отмечаются несколько раз в день, у других – 1 раз в год или несколько лет (в среднем 2-4 раза в год). Клиническая картина синкопального состояния с судорогами напоминает большой эпилептический припадок. Отличиями синкопального состояния при СУИ Q-T являются [17, 18] следующие:

1. Возникновение на высоте психоэмоциональной или физической нагрузки.

2. Пресинкопальное состояние, отличается от эпилептической ауры (ощущение различных запахов и вкусов, двигательные и речевые автоматизмы, парестезии различных участков тела).

3. Быстрое восстановление сознания и отсутствие анамнестических нарушений в послеприступный период.

4. Отсутствие у больных изменений личности, типичных для больных эпилепсией.

У ряда больных приступы могут протекать без потери сознания и характеризуются внезапно появляющейся резкой слабостью. Больной бледнеет, садится или ложится, отмечает перебои в работе сердца, боли в груди или животе. Такой симптомокомплекс расценивают как эквивалент пресинкопального состояния [6].

Синкопальные состояния связаны с развитием приступов политопной пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт». Они бывают короткими, спонтанно прекращающимися, но могут трансформироваться в фибрилляцию желудочков или асистолию и привести к внезапной смерти [10, 11, 16, 17, 21, 27, 33]. Для каждого больного провоцирующие факторы настолько однотипны, что в дальнейшем он сознательно старается избегать ситуаций, способствующих развитию синкопальных состояний [6].

#### Диагностика

В 1985 г. P.J. Schwartz предложил диагностические критерии врожденного СУИ Q-T [30]. Большие критерии:

- увеличение продолжительности скорректированного интервала Q-T более 440 мс;

- стресс-индуцируемые обмороки;  
- случаи удлинение интервала Q-T в семье.

Малые признаки:

- врожденная глухота;  
- эпизоды альтернации зубца T;  
- медленный сердечный ритм у детей;  
- нарушение периода реполяризации желудочков.

На основании этих признаков диагноз ставится при наличии двух больших или одного большого и двух малых критериев.

В настоящее время проводятся исследования по выявлению характерной электрокардиографической картины при различных генетических вариантах врожденного СУИ Q-T. Установлено, что для LQT1 характерен уширенный зубец T, для LQT2 - низкоамплитудный и двугорбый зубец T (чаще в левых грудных отведениях), для LQT3 - удлинение интервала Q-T при нормальном зубце T [16, 18].

Новым методом пренатальной диагностики врожденного СУИ Q-T является магнитокардиография плода, позволяющая диагностировать врожденный СУИ Q-T внутриутробно.

Поскольку причиной врожденного СУИ Q-T служат изменения на уровне генов, для подтверждения диагноза и определения генетического типа заболевания могут быть использованы методы генетической диагностики: выявление гена-кандидата и метод позиционного клонирования [26, 25].

При синкопальной форме врожденного СУИ Q-T трудно провести дифференциальную диагностику с эпилепсией, в связи с чем у всех больных с синкопальными состояниями и судорожным синдромом, особенно атипично протекающим, необходимо наряду с неврологическим обследованием проводить тщательное кардиологическое обследование [15].

Для наследственного «дефицита магния» характерно наличие фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани, синдром прямой спины, подвывихи голеностопных суставов, снижение тургора кожи, астенический тип строения костного скелета, деформация грудной клетки, наличие клинических признаков пролапса створок митрального и трикуспидального клапанов [4].

Так как врожденный СУИ Q-T в большинстве случаев является наследственным заболеванием, всех родственников больного необходимо тщательно обследовать для исключения у них СУИ Q-T.

**Прогноз.** 15-летняя выживаемость пациентов, не получавших лечение при синдроме Романо-Уорда, составляет 45% [15]. Частота сердечной внезапной смерти при врожденном СУИ Q-T достигает 73% (20% в 1-й год после первого эпизода потери сознания и около 50% в течение 10 лет) [16].

#### Лечение

В настоящее время наиболее оптимальным методом предотвращения нарушений ритма и внезапной смерти при врожденной форме СУИ Q-T является применение  $\beta$ -адреноблокаторов (пропра-

нолол, атенолол, метопролол) [2, 4, 16, 17, 33].

Выбор этой группы препаратов основан на теории специфического симпатического дисбаланса. Положительный эффект обусловлен блокадой симпатических влияний на сердце, а также уменьшением степени дисперсии реполяризации миокарда желудочков, что позволяет предотвратить жизнеугрожающую аритмию. Как правило, начинают с дозы пропранолола 2 мг/кг, при неэффективности ее повышают до 3 мг/кг. Общепринятым является длительный, нередко пожизненный прием препаратов.

Однако, согласно результатам последнего, недавно завершившегося исследования, опубликованного в сентябре 2004 г. в журнале американской медицинской ассоциации (Jama), выявлен высокий риск кардиальных осложнений у лиц с врожденным СУИ Q-T с генотипами LQT2 и LQT3, лечившихся β-адреноблокаторами [26].

Этим больным назначают лидокаин, мекситил, флекаинид, которые эффективны при аномалии натриевых каналов и никорандил, вызывающий укорочение Q-T при аномалии калиевых каналов [16, 19, 20].

По мнению ряда авторов, патогенетически обоснованным является использование препаратов магния. Повышение концентрации магния приводит к модуляции HERG калиевых каналов [16].

В случае неэффективности консервативного лечения врожденного Q-T (чаще при LQT2 и LQT3), прибегают к хирургическому лечению [3, 12, 13]. Альтернативным методом, который применяется в настоящее время при устойчивости к медикаментозному лечению врожденного СУИ Q-T и хроническом приобретенном СУИ Q-T, является имплантация таким больным электрокардиостимулятора, работающего в режимах AAIR, VVIR, DDDR или кардиовертера-дефибриллятора [5, 33].

Терапия будущего – реконструкция аномалии генома.

#### Литература

1. Андрейченко Т.А., Бурди С.М., Сергеев И.Н., Преображенский Д.В. Врожденный (наследственный) синдром удлиненного интервала Q-T: возможные факторы, предрасполагающие к развитию желудочковых тахикардий. Кардиология, 2002; 5:96-100.
2. Арлеевский И.П., Галеев А.А., Сафин И.Н. и др. К вопросу о лечении синдрома удлиненного интервала Q-T. Кардиология, 1997;12:85-87.
3. Бокерия Л.А., Белоконь Н.А., Бузиашвили Ю.И. и др. Современный подход к хирургическому лечению синдрома Джервелла-Ланге-Нильсена. Кардиология, 1988;8:105-106.
4. Бутаев Т.Д., Трешкур Т.В., Овечкина М.А., Порядина И.И., Пармон Е.В. Врожденный и приобретенный синдром удлиненного интервала Q-T / Учебно-методическое пособие. – С.-П., 2002. – 48с.
5. Вагутин Н.Т., Складная Е.В., Гриценко П.В. Синдром удлиненного интервала Q-T. Кардиология, 2002;9:83-88.
6. Вейн А.М., Шварков С.Б., Гиоргобани Р.Р. и др. Клинико-физиологическая характеристика синкопальных состояний при синдроме удлиненного интервала Q-T (синдром Романо-Уорда). Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова, 1991;91(8): 3-6.
7. Гимрих Э.О., Попов С.В., Пекарский В.В. Синдром удлиненного интервала Q-T. Кардиология, 1986;11:110-116.
8. Гладышева П.Л., Шапошник И.И. Длительное наблюдение синдрома Романо-Уорда в трех поколениях. Клин. мед., 1984;11:57-59.
9. Горбачев В.В., Пристром М.С., Кривицкий В.К. и др. Синдром Романо-Уорда. Тер. Арх., 1985;4:131-132.
10. Дошицин В.Л., Сигал Е.С., Седов В.В. Удлинение интервала Q-T на ЭКГ: классификация, клиническое значение. Кардиология, 1981;10:22-28.
11. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. – С.-П., «Фолиант», 1999. – С.638.
12. Маколкин В.И., Бокерия Л.А., Драчев Д.Ю. Результаты хирургического лечения злокачественных пароксизмальных тахикардий. Кардиология, 1996;7:16-19.
13. Медведева В.Н., Кононович Ю.К., Медведев В.Н. и др. Наследственный феномен и синдром удлиненного интервала Q-T. Кардиология, 1998;1:89-90.
14. Никитин Ю.Т., Кузнецов А.А., Дисперсия интервала QT. Кардиология, 1998;5:58-63.
15. Родионова В.В., Куликова О.М., Смирнова Т.Н. и др. Амбулаторная диагностика и тактика ведения детей с синдромом удлиненного интервала Q-T (Романо-Уорда). Рос. Мед. журн., 1999; 6: 34-37.
16. Шилов А.М., Мельник М.В. Синдром удлиненного интервала Q-T как предиктор сложных нарушений сердечного ритма и внезапной смерти / Учебно-методическое пособие. – Москва, 2005. – 32с.
17. Школьникова М.А. Жизнеугрожающие аритмии у детей. М., 1999; 156-203, 223-230.
18. Школьникова М.А. Синдром удлиненного интервала QT. – М.: Медпрактика, 2001. – 128с.
19. Brugada J., Brugada R, Brugada P. Pharmacological and device approach to therapy of inherited cardiac giseases associated with cardiac arrhythmias and sudden death. J. Electrocardiol 2000; 33:Suppl: 41-47.
20. Benhorin J., Taub R., Joldmit M et al. Effects of flecainid with new SCN5A mutation: mutation-specific therapy for long-QT syndrome. Circulation 2000 Apr 11;101(14):1698-1706.
21. El-Sherif N., Gioia Turitto. The Long QT Syndrome and Torsade De Pointes. PACE 1999; 22:1:91-109.
22. Escande D. Pharmacogenetics of cardiac K(+) channels. Eur J Pharmacol 2000; 410: 281—287.
23. Ficker E., Dennis A.T., Obejero-Paz et al Retention in the endoplasmic reticulum as a mechanism of dominant-negative current suppression in human long QT syndrome. J/ Mol Cell Cardiol 2000;32:2327-2337.
24. Geelen J.L, Doevendans P.A., Jongbloed K. Molecular genetics of inherited long Q-T syndromes and torsade De Pointes. PACE 1999;22:1:91-109.
25. Georgijevic Milic L. Molecular genetics in the hereditary form of long QT syndrome. Med Pregl 2000;53:51—54.
26. The History of long Q-T Syndrome: [Электронный документ] (www.qt syndrome. ch/time line. html). Проверено 4.09.2006.
27. January C.T., Gong Q., Zhou Z. Long QT syndrome: cellular basis and arrhythmia mechanism in LQT2, J Cardiovasc Electrophysiol 2000;11:1413-1418.
28. Jervell A., Lange-Nielsen F. Congenital deafmutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death. Am. Heart J. 1957;54:59-68.
29. Romano C., Jermme J., Pongiglione R. Aritmie cardiache rare dell eta pediatrica. Pediatrca 1963;45:658-683.
30. Schwartz P.J. Idiopathic long QT syndrome: progress and questions. Am Heart J. 1985;109:2:399-411.
31. Splawski, Shen J., Timothy K. W. et al. Spectrum of mutations in long QT syndrome genes. KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1, and KCNE2. Circulation 2000; 102: 1178-1185.
32. Tyson J., Tranebjaerg L., McEntagart M. et al. Mutational spectrum in the cardioauditory syndrome of Jervell and Lange-Nielsen. Hum Genet 2000; 107: 499-503.
33. Viskin S., Fish R. Prevention of ventricular arrhythmias in the congenital long QT syndrome. Curr Cardiol Rep 2000; 2: 492—497.
34. Ward O.C. New familial cardiac syndrome in children. J. Irish Med. Assoc. 1964;54:103-106.

Поступила 30.10.06