

СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT.

Д.Б. Немик, Г.В. Матюшин, Е.В. Самохвалов, В.Б. Хайленко, Д.А. Заманов

Введение

Синдром удлиненного интервала QT (СУИQT) - наследственное заболевание с высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС), характеризующимся удлинением интервала QT на ЭКГ, приступами потери сознания на фоне эпизодов жизнеугрожающих желудочковых аритмий, наиболее часто – желудочковой тахикардией типа «пируэт». В ряде случаев, первым проявлением синдрома может служить - ВСС. Не следует путать это заболевание с приобретённым удлинением интервала QT вторичного характера.

Первоначально СУИQT относился к очень редким врожденным заболеваниям. В Соединенных штатах и Европе, основываясь преимущественно на ретроспективных исследованиях, предполагали, что распространенность синдрома в популяции не превышает от 1:5000 до 1:20000. В 2007 году этот показатель был пересмотрен группой исследователей на основании популяционного ЭКГ скрининга новорожденных с последующим генетическим анализом; распространенность синдрома составила 1:2500-3000 новорожденных [1]. Эпидемиологических данных о распространенности заболевания в РФ нет.

СУИQT обусловлен мутациями в генах, кодирующих альфа- и бета-субъединицы ионных каналов мембраны кардиомиоцитов, а также специфические белки, осуществляющие внутриклеточную регуляцию ионных токов (табл. 1). СУИQT вызывается дефектами реполяризации в клетках сердца. Реполяризация — управляемый процесс, требующий баланса между направленным внутрь клетки потоком натрия и кальция и из клетки — калия. Нарушение функции ион-специфических каналов сердечных клеток и структуры белков, регулирующих их функционирование приводят к патологическому изменению скорости ионных токов и увеличению продолжительности потенциала действия, что на электрокардиограмме отражается удлинением интервала QT.

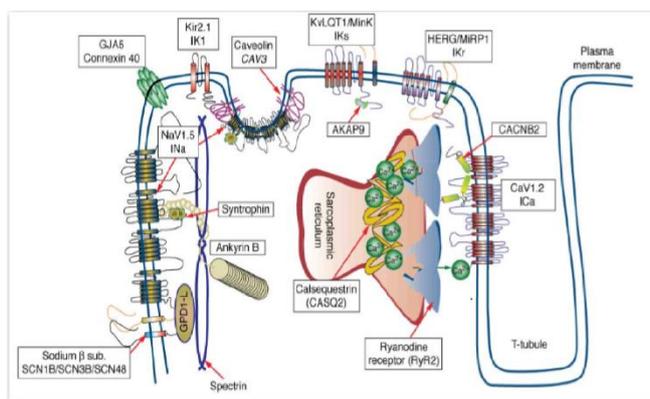


Рис. 1 Гены кодирующие ионные каналы мембраны кардиомиоцита [2]

Врожденные мутации способствуют либо полной потере функции пораженного канала, либо ее снижению. Это является триггерным фактором для возникновения жизнеугрожающей полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт», ассоциированной с ВСС.

[2,3].

Среди генотипированных больных в мутации в известных генах выявляют в 50-75% случаев [2].

Классификация СУИQT основывается на анализе молекулярно-генетических и клинических особенностей заболевания и в настоящее время включает 15 молекулярно-генетических вариантов (табл. 1).

Клиническая классификация основывается на особенностях течения синдрома. Выделяют четыре основных клинических варианта: синкопе в сочетании с удлинением интервала QT на ЭКГ; удлинение интервала QT в отсутствие синкопе; синкопе в отсутствие удлинения интервала QT; скрытая форма (“form frust”), когда наряду с отсутствием клинических проявлений отсутствуют патологические изменения на ЭКГ [4].

Ген	Белок	Канал	Изменение ионного тока	Вариант	Частота
KCNQ1	KVLQT1	Медленный калиевый	I_{Ks}	LQT1	>50%
KCNH2	HERG	Быстрый калиевый	I_{Kr}	LQT2	35-40%
SCN5A	Nav1.5	Потенциал-зависимый натриевый	I_{Na}	LQT3	10-15%
ANKB	Ankyrin-B	Белок адаптер	$I_{Na, K}$	LQT4	<1%
KCNE1	MinK	Медленный калиевый	I_{Ks}	LQT5	<5%
KCNE2	MiRP1	Быстрый калиевый	I_{Kr}	LQT6	<5%
KCNJ2	Kir2.1	Входящий калиевый	I_{K1}	LQT7	<1%
CACNA1C	Cav1.2	Кальциевый	I_{CaL}	LQT8	<1%
CAV3	Caveoline 3	-	I_{Na}	LQT9	<1%
SCN4B	Nav4	Натриевый	I_{Na}	LQT10	<1%
AKAP9	-	Медленный калиевый	I_{Ks}	LQT11	<1%
STNA1	-	Потенциал-зависимый натриевый	I_{Na}	LQT12	<1%
KCNJ5	GIRK-4	-	I_{Kr}	LQT13	<1%
CALM1	кальмодулин	-	-	LQT14	<1%
CALM2	кальмодулин	-	-	LQT15	<1%

Табл. 1 Молекулярно-генетические варианты синдрома удлиненного интервала QT [3,4,5]

Диагностика

Согласно рекомендациям удлинение интервала QT диагностируется: для лиц женского пола $QTc > 460$ мсек, для лиц мужского пола > 450 мсек [3].

Фенотипически различают несколько вариантов синдрома: наиболее распространенный синдром Романо-Уорда; менее распространенные, но более злокачественные синдромы Джервелла-Ланге-Нильсена и Тимоти, а также синдром Андерсена-Тавила. Синдром Романо-Уорда характеризуется синкопальными состояниями и электрокардиографическими изменениями.

Синкопальные состояния могут манифестировать в любом возрасте. Прогностически неблагоприятным является возраст манифестации первого синкопе ранее 6 лет. У лиц мужского пола риск развития первого синкопе выше в детском возрасте и снижается после подросткового периода [5]. У женщин наибольшая вероятность развития первого синкопе существует в послеродовом периоде [6].

В подавляющем большинстве случаев синкопальные состояния развиваются на фоне стрессовых ситуаций (физической нагрузки, эмоционального возбуждения). Некоторые провоцирующие синкопе факторы являются геноспецифическими и с высокой степенью достоверности позволяют предположить молекулярно-генетический вариант синдрома: при I

молекулярно-генетическом варианте - плавание или ныряния; при II варианте – резкий звук; при III варианте - синкопе во сне [6]. У одного пациента могут иметь место два и более провоцирующих фактора. Непосредственно потеря сознания продолжается в основном 1-2 минуты, редко длится до 20 минут. Иногда обморок сопровождается судорогами и непроизвольным мочеиспусканием, что вероятнее всего обусловлено гипоксией мозга.

Синдром Джервелла-Ланге-Нильсена является одной из самых тяжелых клинических форм СУИQT, характеризуется сочетанием синдрома удлиненного интервала QT и врожденной полной двухсторонней тугоухостью. Синдром обусловлен гомозиготными или двумя гетерозиготными мутациями в генах *KCNQ1* и *KCNE1*; аутосомно-рецессивный тип наследования. Основной провоцирующий фактор синкопе – нагрузка физическая или эмоциональная. Антиаритмическая терапия бета-блокаторами в большинстве случаев неэффективна, в связи с чем рекомендована имплантация кардиовертера-дефибриллятора.

Синдром Андерсена-Тавила характеризуется наличием триады специфических признаков: периодического калийчувствительного паралича, краниофасциального и скелетного дисморфизма и удлинение интервала QT [6]. В основе синдрома в большинстве случаев (около 80-90%) лежат мутации в гене *KCNJ2*; тип наследования – аутосомно-доминантный. Периодический паралич встречается в 100% случаев, зачастую развивается на фоне длительно существующей слабости; манифестирует либо до 10 лет, либо в подростковом возрасте. К классическим чертам дисморфизма относят низко посаженные ушные раковины, гипертелоризм, дефекты мягкого и твердого неба, микрогнатию, клинодактилию и синдактилию, низкий рост и сколиоз [5]. Позже описаны зубные аномалии в виде задержки прорезывания или отсутствия закладки зубов, изменения цвета эмали; к редко встречаемым относят изолированное уменьшение размеров кистей рук и стоп с миотоническими изменениями в их мускулатуре [6].

Синдром Тимоти, характеризуется полиорганным поражением, которое включает удлинение интервала QT, синдактилию, врожденные пороки сердца, иммунодефицитные состояния, транзиторную гипогликемию, когнитивные нарушения и аутизм [6]. Синдром обусловлен мутациями в гене *CACNA1C*, кодирующем альфа-субъединицу кальциевого канала L типа, наследуется по аутосомно-доминантному типу. Средняя продолжительность жизни пациентов составляет около 2,5 лет. Причиной смерти в большинстве случаев являются жизнеугрожающие желудочковые тахикардии (желудочковая тахикардия, переходящая в фибрилляцию желудочков); реже - инфекции (несмотря на агрессивную антибиотикотерапию) и осложнения в результате декомпенсированной гипогликемии.

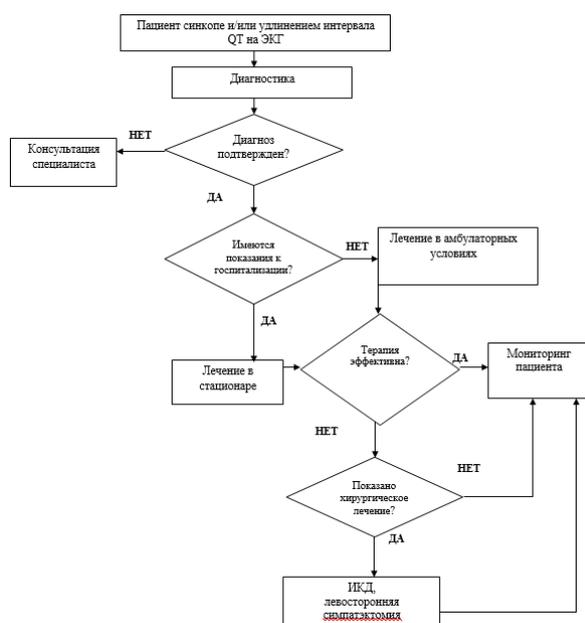


Рис. 2 Лечебно – диагностический алгоритм при СУИQT [3]

Клинический пример

Больная Н., 64 года, поступила в КГБУЗ ККБ 27.03.2018 г. Жительница г. Минусинск.

Наследственный анамнез: внезапные смерти у отца в 67 лет, дяди по линии отца в 59 лет, сестры в 45 лет.

Анамнез заболевания: в течение 5 лет гипертоническая болезнь (принимала иАПФ). Так же известно, что в течении 5 лет при физической нагрузке появились слабость и головокружение. С марта 2018 года приступы учащенного сердцебиения.

19.03.18 г. госпитализирована в ЦРБ. Впервые зарегистрирована желудочковая тахикардия с синкопе, проведена успешная реанимация (включая ЭИТ).

Первично обследована в ЦРБ выявлена частая ЖЭ (37226/сутки), неустойчивая ЖТ, удлинение интервала QT более 500 мсек. В ЦРБ трижды рецидивировали пароксизмы ЖТ, проводилась ЭИТ.

27.03.18г. в связи с высоким риском внезапной смерти в ближайшие 30 дней, была доставлена санитарным рейсом в ПДО ККБ и госпитализирована в ОАР.

Гемодинамика при поступлении стабильная. На самостоятельном дыхании. Жалобы на момент госпитализации: слабость в верхних и нижних конечностях, мышечные боли, загрудинный дискомфорт, перебои в работе сердца. При поступлении показатель калия крови 1,69 ммоль/л, креатинкиназа 12 404 Ед/л (после ЭИТ).

По данным ЭКГ: ритм синусовый, частая желудочковая экстрасистолия по типу бигемении. Интервал QT до 600 мсек.

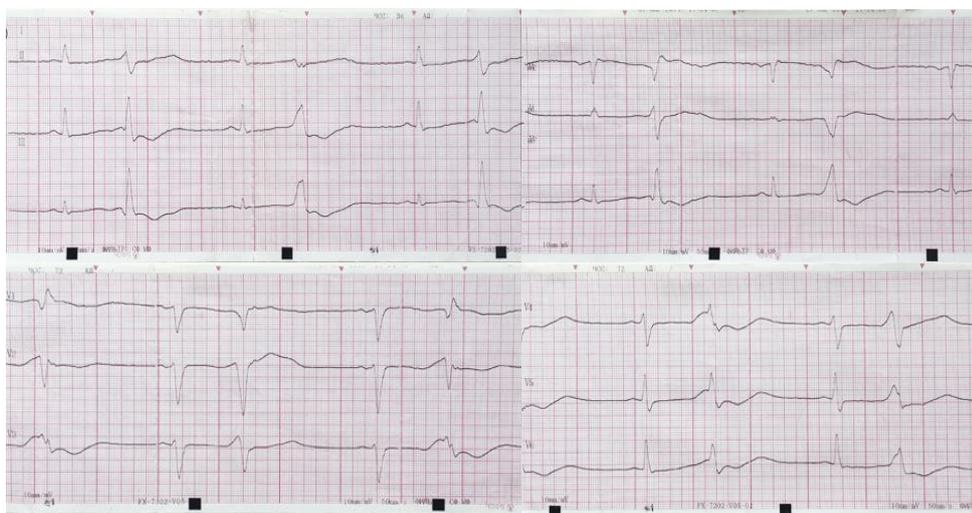


Рис. 3 ЭКГ при поступлении в ККБ.

В течение следующих 2 дней в ОРИТ проведено 2 консилиума. Сложность верификации врожденного нарушения проводимости была связана с необходимостью

исключения вторично удлиненного интервала QT (наиболее частая причина удлинения QT и гипокалиемии в данной возрастной группе). В течение нескольких дней были исключены возможные причины вторично удлиненного QT (в первую очередь синдром Кона, опухоли, прием антиаритмиков, диуретиков и др.). С этой целью проведена оценка соотношения ренин/альдостерон, визуализация надпочечников, онкопоиск. В ОРИТ проведена коррекция калия крови. На этом фоне ЖТ не рецидивировала. Тем не менее, по данным ХМ-ЭКГ по прежнему сохранялся удлиненный интервал QT > 460 мсек. С максимальным значением - 580 мсек.

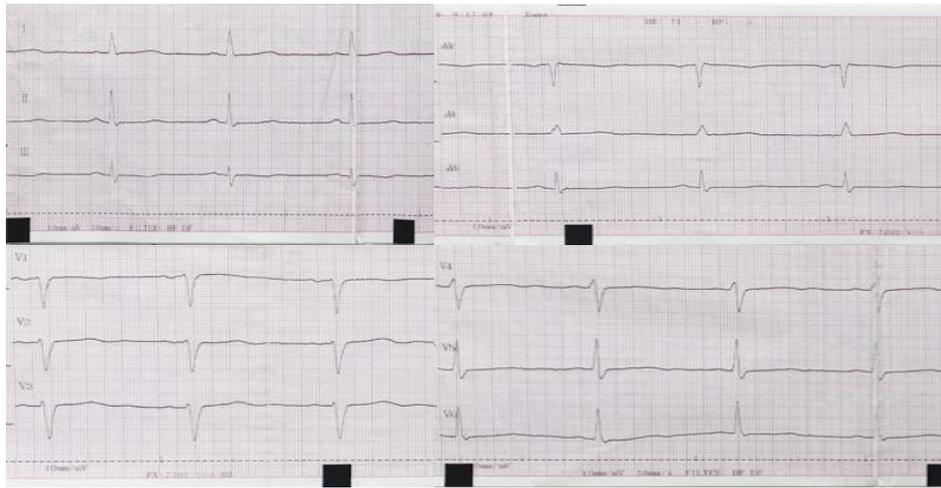
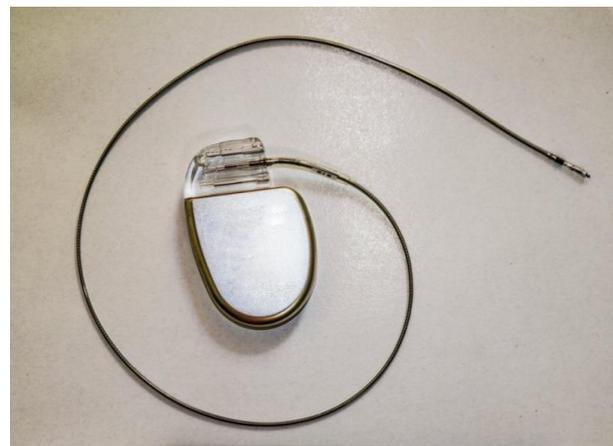


Рис. 4 ЭКГ после коррекции гипокалиемии.

На основании клинических и инструментальных данных у пациентки верифицирован СУИQT. Клинический вариант: синкопе в сочетании с удлинением интервала QT на ЭКГ.

С целью спасения пациентки были определены показания к операции в экстренном порядке и принято решение о целесообразности установки имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора. Операция состоялась 06.04.18 в ходе которой желудочковый шоковый электрод был проведен через подключичную вену, фиксирован к тканям верхушки правого желудочка, подключен к ИКД (Fortify VR) и помещен в ложе. Оперативное вмешательство выполняли врачи аритмологи Чередниченко М.В. и Дмитриев А.Ю.

Рис. 5 Фото кардиовертера-дефибриллятора.



Послеоперационный период протекал без особенностей.

После имплантации ИКД нарушений ритма зарегистрировано не было. Пациентка направлена на генетическое тестирование.

По окончании лечения пациентке был выставлен диагноз: Синдром удлинённого интервала QT (LQTS) вероятно 1 типа. Пароксизмальная рецидивирующая желудочковая тахикардия. Имплантация кардиовертера-дефибриллятора FORTIFY VR от 06.04.18.

Выводы:

Приведённый клинический случай отражает проблематику верификации диагноза СУИQT. Верифицировать тип синдрома удлинённого QT можно лишь проведя молекулярно-генетическое исследование, что в нынешних реалиях является весьма дорогостоящим и не всегда доступным методом диагностики.

Имплантация кардиовертера-дефибриллятора является единственным эффективным методом предотвращения внезапной сердечной смерти в данной группе больных.

На данный момент не разработаны методы патогенетического лечения СУИQT, так как заболевание является генетически детерминировано.

Так же очень важно разъяснить пациентам, что данным синдромом, является генетически обусловленным, и может быть найден у всех членов семьи, и необходимо уведомить их об этом, для осуществления своевременной диагностики заболевания.

Хотелось бы упомянуть значимость синдрома удлинённого интервала QT, для врачей всех специальностей, поскольку назначение некоторых лекарственных препаратов влечет за собой

удлинение интервала QT, и может вызвать развитие жизнеугрожающих аритмий. Назначение таких препаратов пациентам даже с бессимптомным вариантом течения удлиненного интервала QT, может привести в ВСС.

Ниже приведены основные препараты, удлиняющие интервал QT (табл.2)

Фармакологическая группа	Препараты
Антиаритмические средства	IA класс — хинидин, новокаинамид, дизопирамид IC класс — энкаинид, флекаинид III класс — амиодарон, соталол, семаптид
Психотропные(психолептические)средства	тиоридазин, трифлуоперазин, галоперидол, циталопрам, эсциталопрам и др.
Местноанестезирующие средства	лидокаин
Трициклические антидепрессанты	имипрамин, amitриптилин, кломипрамин, доксепин и др.
Антигистаминные средства	терфенадин, астемизол
Антибиотики и химиотерапевтические средства	эритромицин, азитромицин, кларитромицин, спирамицин и др. макролиды, пентамидин, сульфаметоксазол (триметоприм), фторхинолоны
Противогрибковые средства (азолы)	кетконазол, флуконазол, итраконазол, вориконазол
Диуретики	тиазидные диуретики, петлевые диуретики (фуросемид, торасемид, этакриновая кислота) и др., кроме калийсберегающих
Стимуляторы перистальтики(пропульсанты)	домперидон

Табл. 2 Препараты требующие контроля интервала QT на ЭКГ

Список литературы

1. Crotti, L., Johnson, C. N., Graf, E., et al. Calmodulin mutations associated with recurrent cardiac arrest in infants. // Circulation. - 2013 (127). – P. 1009-1017.
2. Roden D.M., Lazzara R., Rosen M., et al. Multiple mechanisms in the Long-QT syndrome. Current knowledge, gaps and future directions // Circulation. – 1996 (94). – P. 1996-2012.
3. HRS/EHRA/APHRS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes // Heart Rhythm. - 2013. - Vol 10. - P. 1932-1963.
4. Chockalingam P., Girardengo G., Johnson J.N., et al. Not All Beta-Blockers Are Equal in the Management of Long QT Syndrome Types 1 and 2: Higher Recurrence of Events Under Metoprolol // J Am Coll Cardiol. - 2012 (60). – P. 2092-2099.
5. Schwartz P.J. Pharmacological and Non-Pharmacological Management of the Congenital Long QT Syndrome: The Rationale // Pharmacol Ther. - 2011; 131(1). – P. 171–177.
6. Roden D.M., Lazzara R., Rosen M., et al. Multiple mechanisms in the Long-QT syndrome. Current knowledge, gaps and future directions // Circulation. – 1996 (94). – P. 1996-2012.
7. Kroncke BM, Mendenhall J, Smith DK, Sanders CR, Capra JA, George AL, Blume JD, Meiler J, Roden DM. Protein structure aids predicting functional perturbation of missense variants in SCN5A and KCNQ1.// Comput Struct Biotechnol J. – 2019. – P. 206-214. doi: 10.1016/j.csbj.2019.01.008.