

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2010

УДК 616.12-008.318-053.1

ВРОЖДЕННЫЙ СИНДРОМ УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА Q-T

*Л. А. Бокерия**, *О. Л. Бокерия*, *М. Э. Мусаева*

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (дир. – академик РАМН Л. А. Бокерия)
РАМН, Москва

Среди заболеваний сердечно-сосудистой системы нарушения сердечного ритма занимают особое место. К заболеваниям с высоким риском внезапной смерти относится синдром удлиненного интервала Q-T (СУИ Q-T).

Ранее считалось, что наличие СУИ Q-T является фактором крайне высокого риска внезапной смерти, однако на сегодняшний день заболевание рассматривается как нарушение ритма сердца, ко-

торое носит более распространенный характер среди населения, чем предполагалось ранее, но сопровождается меньшей летальностью.

Клинически СУИ Q-T характеризуется удлинением интервала Q-T (Q-Tc) на 12-канальной ЭКГ, синкопальными состояниями и внезапной сердечной смертью в результате жизнеугрожающей желудочковой тахикардии типа пируэт («torsades de pointes»), которая обычно провоцируется

* Адрес для переписки: e-mail: leoan@online.ru

физическими нагрузками, эмоциональными потрясениями или внезапным звуком.

Молекулярные открытия 1990-х годов, сделанные М. Keating и J. Towbin, а также данные реестров больных с СУИ $Q-T$, содержащие характеристики различных фенотипов пациентов, собранные под руководством А. Moss и Р. Schwartz, показали фундаментальные молекулярно-генетические аспекты, лежащие в основе функциональной активности сердечных ионных каналов.

Научно-исследовательский опыт последних десятилетий позволяет сегодня проводить молекулярно-генетическое типирование СУИ $Q-T$, что дает возможность более эффективно оценивать риск внезапной сердечной смерти и разрабатывать подходы к эффективному лечению.

Тем не менее основой клинической оценки СУИ $Q-T$ остаются тщательный анализ анамнеза заболевания, жизни, внезапного случая смерти в семье, а также оценка электрокардиограммы и суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру проба.

ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

Врожденный СУИ $Q-T$ был впервые описан в 1856 г. Т. Meisser как внезапный случай смерти молодого человека, в семье которого еще двое близких умерли при аналогичных обстоятельствах. В 1957 г. А. Jervell и F. Lange-Nielsen диагностировали СУИ $Q-T$ в норвежской семье, в которой у четверых из шести детей имелись удлиненный интервал $Q-T$ на электрокардиограмме, врожденная нейросенсорная тугоухость, случаи потери сознания; трое из них умерли внезапно в возрасте 4, 5 и 9 лет соответственно [14]. Аналогичный клинический синдром внезапной смерти во время физической нагрузки и эмоционального переживания, но без врожденной глухоты был описан С. Romano [17] и О. С. Ward [23] в начале 1960-х гг. Эти две клинические разновидности СУИ $Q-T$ стали известны как Jervell–Lange-Nielsen syndrome и Romano–Ward syndrome. Последний представляет собой крайне редкое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования [14]. К 2006 г. было известно не более 200 таких пациентов. Патология отличается неблагоприятным прогнозом при естественном течении.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Распространенность заболевания до конца не выяснена, поскольку эпидемиологические проспективные исследования начаты сравнительно недавно. В США, по последним данным, получена более высокая частота встречаемости синдрома, чем ранее, — приблизительно 1 случай на 5000 че-

ловек [21]. При этом ежегодно в США погибают около 3000–4000 детей, подростков, молодых людей с диагнозом «синдром удлиненного интервала $Q-T$ ». В то же время в Италии опубликованы данные, позволяющие предполагать, что распространенность заболевания может быть еще выше — 1 случай на 2000–3000 новорожденных [11], что подтверждается результатами аутопсии детей грудного возраста с синдромом внезапной смерти [20].

Врожденная форма заболевания — синдром Романо–Уорда — является самой распространенной формой СУИ $Q-T$, частота ее встречаемости — 1 случай на 10 000 населения, при этом наследуется синдром по аутосомно-доминантному типу [17].

Среди многообразных молекулярно-генетических форм СУИ $Q-T$ особое место принадлежит трем вариантам, при которых наряду с удлинением интервала $Q-T$ имеется поражение других органов и систем: синдром Джервелла–Ланге–Нильсена (сочетание СУИ $Q-T$ с нейросенсорной тугоухостью), синдром Андерсена–Тавила (СУИ $Q-T$ с полиморфной желудочковой тахикардией, периодическими параличами и скелетными аномалиями) и синдром Тимоти (СУИ $Q-T$ в сочетании с поражением сердечно-сосудистой системы, АВ-блокадой II степени, пороками сердца, сопряженными с синдактилией, транзиторными метаболическими нарушениями, аномалиями психического и умственного развития, иммунодефицитными состояниями). Приведенные варианты СУИ $Q-T$ наследуются по аутосомно-рецессивному типу и отличаются крайне низкой встречаемостью, так, по последним данным, синдром Тимоти описан у 22 пациентов во всем мире. Все три названные формы СУИ $Q-T$ отличают от остальных особенно злокачественное течение и крайне высокий риск внезапной смерти в раннем возрасте [1, 22].

Проведенный в последние годы анализ внезапной сердечной смерти населения показал, что в 60% случаев причиной является развитие жизнеугрожающих аритмий сердца [2].

На сегодняшний день проблема внезапной смерти считается одной из приоритетных в клинической медицине.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ГЕНЕТИКА

Установлено, что с точки зрения патогенетических механизмов СУИ $Q-T$ возникает в результате сотни мутаций в 10 различных генах, кодирующих белки регуляции калиевых и натриевых каналов миокарда. В 75% случаев, когда наличие СУИ $Q-T$ было подтверждено генетически, синдром был обусловлен мутациями в генах, кодирующих калиевые каналы, при этом изменения могут быть в альфа- и бета-субъединицах,

обеспечивающих полноценную работу данного канала.

Следует отметить, что в структуре заболевания мутации в гене натриевого канала составляют около 15%.

Мутации в любом из 10 генов могут привести к развитию заболевания.

$LQ-T1$ встречается в 30–35% случаев и кодируется геном $KCNQ1$, молекулярной мишенью которого является альфа-субъединица калиевого канала [12]. $LQ-T2$ представлен в 25–30% случаев, ответственным геном при данном варианте течения заболевания является $KCNH2$, кодирующий альфа-субъединицу калиевого канала. $LQ-T3$ подтвержден в 15% случаев, а мутации возникают в гене натриевого канала $SCN5A$. При $LQ-T4$ мутации происходят в гене $AnkK$, который ответственен за структурный белок мембраны анкирин В. $LQ-T5$, $LQ-T6$ кодируются генами $KCNE1$ и $KCNE2$, которые поддерживают работу бета-субъединицы калиевого канала [18].

Сложные мультигенные синдромы, включающие СУИ $Q-T$, представлены генами, ответственными за работу ионных каналов. Синдром Андерсена–Тавила, который принят как вариант $LQ-T7$, представлен геном $KCNJ2$, отвечающим за альфа-субъединицу калиевого канала. Синдром Тимоти известен как $LQ-T8$, обусловлен мутациями в $SACN1C$ альфа-субъединицы кальциевого канала L-типа. При $LQ-T9$ мутации происходят в гене, кодирующем структурный белок мембраны кавеолин. $LQ-T10$ -функциональная недостаточность возникает в результате дисфункции бета-субъединицы натриевого канала.

Функциональные изменения белковых субъединиц ионных каналов нарушают трансмембранный транспорт, способствуя формированию ранней постдеполяризации, гетерогенности реполяризации миокарда желудочков и пусковой активности [10].

В настоящее время актуальной задачей остается установление связи между функциональным состоянием центральной нервной системы и аномальными электрофизиологическими механизмами возбуждения миокарда. Сопряженность биоэлектрической нестабильности миокарда и мозга у пациентов с СУИ $Q-T$ может быть обоснована молекулярно-генетическими и электрофизиологическими исследованиями, подтверждающими заинтересованность одних и тех же калиевых, натриевых, кальциевых каналов электрогенеза этих двух жизненно важных органов [7].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

Варианты клинического проявления СУИ $Q-T$ могут быть различными, например асимптома-

тичное течение на протяжении всей жизни или внезапный случай смерти в младенчестве. Известно, что приблизительно 50% больных с генетически доказанным течением СУИ $Q-T$ никогда не будут иметь симптомов болезни [10, 18]. Для пациентов, у которых в состоянии покоя не регистрируется удлинение интервала $Q-T$, характерно скрытое течение СУИ $Q-T$.

Клиническая диагностика синдрома удлиненного интервала $Q-T$ остается для врача трудной задачей. Это связано с выраженной клинической гетерогенностью заболевания. Основными клинико-электрокардиографическими признаками СУИ $Q-T$ являются: удлинение интервала $Q-T$ при проведении стандартной ЭКГ, эпизоды потери сознания, связанные с физической или психоэмоциональной нагрузкой вследствие полиморфной желудочковой тахикардии.

Случаи потери сознания у больных с СУИ $Q-T$ связаны с развитием злокачественной аритмии, наиболее часто – с полиморфной желудочковой тахикардией типа «torsades de pointes». Стрессорные воздействия, такие как эмоциональное возбуждение, высокая физическая активность, являются аритмогенными факторами для больных с СУИ $Q-T$. Все больные, имевшие хотя бы один эпизод синкопе, должны быть отнесены к группе повышенного риска по внезапной сердечной смерти [2]. Частота рецидивов жизнеугрожающих желудочковых аритмий колеблется в пределах 3–5% в год. С возрастом частота синкопе уменьшается, заболевание приобретает менее злокачественное течение. Продолжительность потери сознания составляет приблизительно 1–2 мин, но в отдельных случаях может быть больше. У 50% больных с синкопальной формой приступ сопровождается судорогами с непроизвольным мочеиспусканием, реже дефекацией. Наличие судорог служит критерием тяжести синкопе. Частота и продолжительность синкопе являются критериями тяжести заболевания, однако обращает на себя внимание тот факт, что смерть может наступить во время первого случая потери сознания. Это диктует необходимость определения степени риска внезапной смерти как при наличии синкопальной, так и бессинкопальной формы синдрома.

Первично синкопальная форма встречается у 35–40% больных. Большинство пациентов (60% случаев) имеют удлинение интервала $Q-T$ на ЭКГ в отсутствие приступов потери сознания, хотя со временем некоторые больные с изначально бессинкопальной формой заболевания начинают терять сознание.

Однако спектр клинических проявлений синдрома значительно шире, чем предполагалось ранее.

В настоящее время выделяют несколько клинических вариантов течения заболевания: синкопе и удлинение интервала $Q-T$; изолированное удлинение $Q-T$; синкопе при отсутствии удлинения $Q-T$; скрытая форма заболевания. Последний вариант указывает на отсутствие очевидных важных фенотипических проявлений заболевания и предполагает наличие нестабильного миокарда [6].

Только комплексная оценка факторов риска у всех членов пораженной семьи позволяет с высокой степенью вероятности диагностировать скрытое протекающее заболевание.

Клиника синкопальных состояний, протекающих с судорожным компонентом, сходная с эпилептическим припадком, затрудняет дифференциальный диагноз. Между эпилептическим и аритмогенным пароксизмами, однако, имеются отличия. Основным отличительным признаком считается быстрое восстановление сознания, хорошей пространственно-временной ориентации после окончания приступа. В межприступный период основными жалобами больных являются головокружение, головная боль, ощущение сердцебиения, боли в области сердца, нарушение сна.

У части больных с бессинкопальной формой синдрома во время физического или эмоционального напряжения возникают внезапная слабость, потемнение в глазах, сердцебиение, которые расцениваются как предсинкопальные состояния.

При анализе факторов, провоцирующих синкопе, было установлено, что у 38% больных приступ регистрировался на фоне сильного эмоционального возбуждения, в 48% случаев его провоцировала физическая нагрузка, в 22% – плавание, у 16% больных он происходил во время пробуждения от ночного сна, в 5% случаев – был реакцией на звуковой раздражитель. Таким образом, физическая активность и эмоциональное возбуждение являются провоцирующими аритмогенными факторами при СУИ $Q-T$.

ХАРАКТЕРНОЕ СООТНОШЕНИЕ МЕЖДУ ГЕНОТИПОМ И ФЕНОТИПОМ

Многообразие фенотипов СУИ $Q-T$ обусловлено лежащей в его основе генетической гетерогенностью [19].

Генетическая гетерогенность СУИ $Q-T$ определяет вариабельность фенотипа. Установлены провоцирующие факторы и специфические ЭКГ-паттерны для различных вариантов синдрома.

У больных с наиболее распространенным генетическим вариантом – $LQ-T1$ физическая нагрузка и сильное эмоциональное возбуждение являются основными причинами развития аритмогенных синкопе. Провоцирующим фактором может быть бег, испуг, гнев, раздражение и тревога. Интересно,

что плавание оказывается геноспецифическим аритмогенным триггером, связанным почти всегда с $LQ-T1$ [9,16]. За небольшим исключением, все больные с СУИ $Q-T$ с клиническими проявлениями и внезапным случаем смерти в семье имеют мутации в гене $KCNQ1$ [9]. Мутации в $KCNQ1$ вызывают нарушение IKs -канала, который отвечает за симпатическую иннервацию сердца и адекватную продолжительность потенциала действия по отношению к частоте сердечных сокращений, поэтому в норме регистрируется укорочение интервала $Q-T$ в ответ на повышение сердечного ритма. При патологии $Q-Tc$ активно удлиняется во время физической нагрузки, возникает ранняя постдеполяризация, которая сопряжена с развитием желудочковой тахикардии. Характерными изменениями на электрокардиограмме при $LQ-T1$ являются увеличение продолжительности интервала $Q-T$ и морфология зубца T в виде пологой волны [3, 4].

Резкий звуковой раздражитель, такой как звонок телефона или звонок будильника, является типичным триггером при $LQ-T2$, который сопряжен с мутацией гена $KCNH2$ [22]. В период новорожденности риск внезапной смерти отмечается чаще при $LQ-T2$ (16%), чем при $LQ-T1$ (менее 1%) [13, 15]. В 15% случаев сердечные приступы, связанные с $LQ-T2$, возникают во время состояния покоя или сна. У пациентов с $LQ-T2$ был выявлен характерный электрокардиографический паттерн: расщепленный или двугорбый зубец T в левых прекардиальных отведениях [4].

Высокий риск потери сознания, внезапной смерти во время сна или в состоянии покоя характерен для больных с мутациями в гене $SCN5A$, кодирующем натриевый канал [5, 19, 24], что свойственно для $LQ-T3$. В результате таких мутаций нарушается инактивация натриевого канала и формируется персистирующий поздний натриевый ток, отсутствующий в норме. Постоянный приток натрия в клетки приводит к неполной реполяризации мембраны, ее гипервозбудимости, увеличению продолжительности потенциала действия [3].

Лежащий в основе синдрома генотип определяет клинические проявления заболевания [13]. Семьи с вариантами течения синдрома $LQ-T1$ и $LQ-T2$ составляют приблизительно 60–70%, и риск возникновения сердечных приступов у них выше, чем у больных с $LQ-T3$. Однако летальность от злокачественной аритмии оказывается самой высокой при $LQ-T3$.

МОЛЕКУЛЯРНОЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ

Диагностика СУИ $Q-T$ в настоящее время остается сложной проблемой, поскольку возможны различные варианты течения заболевания, в том

числе практически бессимптомное течение, с минимальными электрокардиографическими проявлениями, при котором остается высокий риск развития жизнеугрожающих аритмий. Использование современных молекулярно-диагностических технологий позволяет более эффективно оценивать риск ВСС и разрабатывать подходы к современному лечению.

Результаты исследований, посвященных каналопатиям, были впервые опубликованы в 1995 г. в обзоре о врожденном синдроме удлиненного интервала $Q-T$, подготовленном лабораторией Keat, на страницах журнала «Cell». Авторы отмечали, что СУИ $Q-T$ – генетически детерминированное заболевание, обусловленное мутациями в генах, кодирующих трансмембранные белки ион-селективных каналов [18, 22]. Эти основополагающие открытия позволили внедрить ДНК-диагностику в клиническую практику [5]. В августе 2004 г. был сформулирован протокол тестирующих исследований мутаций в генах, ответственных за СУИ $Q-T$, который включал генетические тесты генов, ассоциированных с $LQ-T1$, $LQ-T2$, $LQ-T3$, $LQ-T5$ и $LQ-T6$.

Существование различных генетических вариантов СУИ $Q-T$ определяет некоторые аспекты вариабельности фенотипа. Риск развития синкопальных состояний достоверно выше у больных с $LQ-T1$ и $LQ-T2$, чем с $LQ-T3$. Однако вероятность внезапной смерти при первом случае потери сознания выше у больных с $LQ-T3$. Установлена связь некоторых триггерных факторов с генетическими вариантами $LQ-TS$. Например, у больных с $LQ-T1$ синкопальные состояния чаще связаны с физической нагрузкой [8]. Это может быть обусловлено тем, что ИКс регулируется норадреналином и является ключевым фактором в контроле за продолжительностью потенциала действия в условиях повышенной симпатической регуляции [5].

Молекулярно-генетическое исследование позволяет подтвердить диагноз, установленный клинически, а также определить прогноз заболевания, провести коррекцию терапии. Исследование важно проводить у родственников пробанда с бессимптомным течением. Определена важность проведения пренатальной диагностики в семьях с молекулярно-генетически подтвержденным заболеванием. Выявление и анализ мутаций в генах, ответственных за СУИ $Q-T$, позволяет осуществить раннюю досимптоматическую диагностику данного заболевания.

Изучение вопроса наследственности, генетического типирования СУИ $Q-T$ является крайне актуальным, поскольку на сегодняшний день появляется все больше данных о роли наследственности в развитии нарушений проводимости серд-

ца, ведутся поиски новых мутаций. Своевременно и правильно поставленный диагноз с определением варианта синдрома удлиненного интервала $Q-T$ позволяет добиться длительной ремиссии, снизить риск развития внезапной сердечной смерти. Ошибки диагностики, этиологии синкопальных состояний могут повлечь за собой неправильную терапию и развитие тяжелых осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоконь, Н. А. Синдром удлиненного интервала QT – причина внезапной смерти у детей / Н. А. Белоконь, Л. А. Бокерия, М. А. Школьников. – М.: Союзмединформ, 1989. – С. 11–13.
2. Бокерия, Л. А. Электрофизиологическая неомогенность миокарда у больных с желудочковыми аритмиями различного генеза / Л. А. Бокерия, Е. З. Голухова, И. П. Полякова // Кардиология. – 1997. – № 2. – С. 22–26.
3. Голухова, Е. З. Неинвазивная аритмология / Е. З. Голухова. – М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2002. – 148 с.
4. Макаров, Л. М. Холтеровское мониторирование / Л. М. Макаров. – М.: Медпрактика, 2000. – 45 с.
5. Ревишвили, А. Ш. Опыт применения методов ДНК-диагностики в лечении больных с синдромом удлиненного интервала QT / А. Ш. Ревишвили // Вестник аритмол. – 2005. – № 42. – С. 39–44.
6. Школьников, М. А. Жизнеугрожающие нарушения ритма у детей / М. А. Школьников. – М.: Нефтяник, 1999. – 232 с.
7. Школьников, М. А. Клинический и генетический полиморфизм наследственного синдрома удлиненного интервала QT, факторы риска синкопе и внезапной смерти / М. А. Школьников, С. Н. Чупрова // Вестник аритмол. – 2002. – № 22. – С. 35–43.
8. Школьников, М. А. Синдром удлиненного интервала QT / М. А. Школьников. – М.: Медпрактика, 2001.
9. Ackerman, M. J. Swimming, a gene-specific arrhythmogenic trigger for inherited long QT syndrome / M. J. Ackerman, D. J. Tester, C. J. Porter // Mayo Clin. Proc. – 1999. – Vol. 74, № 11. – P. 1088–1094.
10. Ackerman, M. J. The long QT syndrome: Ion channel diseases of the heart / M. J. Ackerman // Mayo Clin. Proc. – 1998. – Vol. 73, № 3. – P. 250–269.
11. Crotti, L. Prevalence of the long QT syndrome / L. Crotti, M. Pedrazzini, C. Ferrandi et al. // Circulation. – 2005. – Vol. 112. – P. 660 (Suppl. 2).
12. Dumaine, R. Multiple mechanisms of Na^+ channel-linked long-QT syndrome / R. Dumaine, Q. Wang, M. T. Keating et al. // Circ. Res. – 1996. – Vol. 78, № 5. – P. 916–924.
13. Heradien, M. J. Does pregnancy increase cardiac risk for LQT1 patients with the KCNQ1-A341V mutation? / M. J. Heradien, A. Goosen, L. Crotti et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 48. – P. 1410–1415.
14. Jervell, A. Congenital deafmutism, functional heart disease with prolongation of the QT interval, and sudden death / A. Jervell, F. Lange-Nielsen // Am. Heart J. – 1957. – Vol. 54, № 1. – P. 59–68.
15. Khositseth, A. Identification of a common genetic substrate underlying postpartum cardiac events in congenital long QT syndrome / A. Khositseth, D. J. Tester, M. L. Will et al. // Heart Rhythm. – 2004. – Vol. 1. – P. 60–64.
16. Moss, A. J. Comparison of clinical and genetic variables of cardiac events associated with loud noise versus swimming among subjects with the long QT syndrome / A. J. Moss, J. L. Robinson, L. Gessman et al. // Am. J. Cardiol. – 1999. – Vol. 84, № 8. – P. 876–879.
17. Romano, C. Aritmie cardiache rare dell'eta' pediatrica. II. Accessi sincopali per fibrillazione ventricolare parossistica / C. Romano, R. Pongiglione // Clin. Pediatr. (Bologna). – 1963. – Vol. 45. – P. 656–683.
18. Schwartz, P. J. Clinical applicability of molecular biology: The case of the long QT syndrome / P. J. Schwartz // Curr. Control. Trials. Cardiovasc. Med. – 2000. – Vol. 1, № 2. – P. 88–91.

-
19. *Schwartz, P. J.* Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: Gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias / P. J. Schwartz, S. G. Priori, C. Spazzolini et al. // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103. – P. 89–95.
 20. *Tester, D. J.* Postmortem long QT syndrome genetic testing for sudden unexplained death in the young / D. J. Tester, M. J. Ackerman // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 16, № 49 (2). – P. 240–246.
 21. *Vincent, G. M.* The molecular genetics of the long QT syndrome: Genes causing fainting and sudden death / G. M. Vincent // *Ann. Rev. Med.* – 1998. – Vol. 49. – P. 263–274.
 22. *Vincent, G. M.* The spectrum of symptoms and QT intervals in carriers of the gene for the long-QT syndrome / G. M. Vincent, K. W. Timothy, M. Leppert, M. Keating // *N. Engl. J. Med.* – 1992. – Vol. 327, № 12. – P. 846–852.
 23. *Ward, O. C.* A new familial cardiac syndrome in children / O. C. Ward // *J. Irish. Med. Assoc.* – 1964. – Vol. 54. – P. 103–106.
 24. *Zhang, L.* Spectrum of ST-T-wave patterns and repolarization parameters in congenital long-QT syndrome: ECG findings identify genotypes / L. Zhang, K. W. Timothy, G. M. Vincent et al. // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102, № 23. – P. 2849–2855.

Поступила 14.10.2010