

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ «СЕВЕРО-ЗАПАДНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. И.И.МЕЧНИКОВА»

Кафедра кардиологии им. М.С. Кушаковского

Т.Д.БУТАЕВ, И.Н.ЛИМАНКИНА, Т.В.ТРЕШКУР

СИНДРОМЫ УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT

Учебное пособие

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

2015

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ «СЕВЕРО-ЗАПАДНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. И.И.МЕЧНИКОВА»

Кафедра кардиологии им. М.С. Кушаковского

Т.Д.БУТАЕВ, И.Н.ЛИМАНКИНА, Т.В.ТРЕШКУР

СИНДРОМЫ УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT

Учебное пособие

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

2015

УДК 616.127-005.8
ББК 54.101
Б93

Авторы:

Бутаев Т.Д. – доцент кафедры кардиологии им. М.С. Кушаковского ГБОУ ВПО «Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», кандидат медицинских наук.

Лиманкина И.Н. – заведующая кабинетом функциональной диагностики СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница №1 им. П.П. Кащенко».

Трещакур Т.В. – заведующая отделом клинической физиологии кровообращения ФГУ «ФЦ сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова», доцент кафедры факультетской терапии СПб ГМУ им. академика И.П. Павлова, кандидат медицинских наук.

Рецензент: Чурина Светлана Константиновна, зав. лабораторией Клинической и экспериментальной кардиологии Института Физиологии им. академика И.П. Павлова РАН, доктор мед. наук, профессор.

В учебном пособии рассматриваются последние данные по вопросам диагностики, лечения и профилактики осложнений синдромов удлиненного QT.

Пособие предназначено для кардиологов, терапевтов и врачей общей практики.

Утверждено
в качестве учебного пособия Методическим советом
ГБОУ ВПО
«Северо-западный государственный медицинский
университет им. И.И. Мечникова»
протокол № 2 от 23 мая 2014 г.

Содержание.

Предисловие.....	4
Историческая справка.....	4
Идиопатический синдром удлинённого интервала QT.....	8
Диагностика LQTS:	11
ЭКГ признаки LQTS.....	14
Стратификация риска внезапной смерти.....	20
Подходы к терапии.....	21
Приобретённый синдром удлинённого интервала QT	30
Практические рекомендации.....	44
Заключение.....	45
Список рекомендуемой литературы.....	46
Вопросы.....	47

Список используемых сокращений

ББ – бета-адреноблокаторы

В/в – внутривенно

ВС – внезапная смерть

ДВЖТ – двунаправленная веретенообразная желудочковая тахикардия типа «пируэт» («torsades de pointes»)

ЖТ – желудочковая тахикардия

ЖЭ – желудочковая экстрасистола/экстрасистолы

ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор

ЛС – лекарственное средство

мс – миллисекунда

с – секунда

ФЖ – фибрилляция желудочков

ХМ – холтеровское мониторирование

ЦИ – циркадный индекс

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография/электрокардиограмма

ЭКС – электрокардиостимуляция

JLNS – синдром Джервела-Ланге-Нильсена

LQTS – синдром удлинённого интервала QT

SLS – дословно – короткий-длинный-короткий (short-long-short)

SQTS – синдром укороченного интервала QT

TDR – трансмуральная дисперсия реполяризации

QTc – корrigированный интервал QT

QTd – дисперсия интервала QT

Предисловие

Совсем недавно синдром удлинённого интервала QT (LQTS) считался редким заболеванием, и упоминания о нём были единичны. На сегодняшний день накоплено достаточно информации об этом синдроме.

Врождённый LQTS проявляется, как правило, в детском возрасте, поэтому первыми это заболевание выявляют педиатры. Однако нередко дебют врождённого синдрома приходится на достаточно зрелый возраст. Известно, что иногда LQTS длительно протекает бессимптомно, в то же время, появиввшись впервые, может закончиться внезапной смертью. Синкопальные состояния, сопровождающие эпизоды двунаправленной веретенообразной желудочковой тахикардии типа «пируэт» («torsades de pointes»), могут напоминать эпилептический припадок или принимаются за истерическую реакцию, поскольку клиническая картина во всех этих случаях обычно развёртывается на фоне бытовых стрессовых ситуаций.

Наряду с врождённым существует и приобретённый вариант LQTS. Наши представления о вторичном синдроме ассоциированы с рядом состояний и лекарственными средствами. В отечественной литературе публикаций о приобретённом LQTS недостаточно. Однако практика показывает, что встретиться с этим заболеванием может каждый клиницист, и очень важно, чтобы о нём были информированы не только кардиологи, но и врачи других специальностей. Обследуя пациентов и назначая тот или иной препарат, они могут столкнуться с проявлениями LQTS. В последние годы стремительно растёт число случаев внезапной смерти среди людей молодого возраста. Одной из причин этого роста является факт всё увеличивающегося приёма лекарственных средств. Мы надеемся, что наше учебное пособие пополнит сведения об этом заболевании, поможет в его диагностике, а главное, в профилактике жизнеугрожающих аритмий.

Историческая справка.

1856 - Friedrich Ludwig Meissner (Лейпциг) описал случай внезапной смерти глухонемой девочки после того, как учитель публично отругал её. Два брата этой девочки также внезапно скончались после сильного испуга. Метода ЭКГ в то время ещё не существовало, однако это сообщение считают первым описанием клинической картины врождённого LQTS.

1901 - сообщение Morguo о большой уругвайской семье, где семеро детей страдало эпизодами потери сознания, и все они умерли в детском возрасте.

1918 - выявлена связь синкопальных эпизодов с лечением хинидином.

1937 - Latham и Munro описали семью с близкородственным браком, в которой у пятерых детей была врождённая глухота и эпилептические припадки, и один ребёнок внезапно скончался.

1953 - Möller опубликовал сообщение о мальчике с врождённой глухотой и частыми обмороками, в котором впервые представил ЭКГ-признаки LQTS:

брадикардия, изменения сегмента ST и зубца Т в грудных отведениях, удлинение интервала QT.

1957 - норвежские врачи Anton Jervell и Fred Lange-Nielsen, практикующие в Тонсберге, описали случаи синкопальных состояний у 6 детей, имеющих на ЭКГ выраженное удлинение интервала QT. Четверо из них страдали врождённой глухотой и трое внезапно скончались. Родители этих детей не имели проблем со слухом, были бессимптомными и имели нормальную ЭКГ. Первое полное описание LQTS было названо *Jervell-Lange-Nielsen syndrome* (синдромом Джервелла-Ланге-Нильсена) и включало семейную форму врождённой нейросенсорной глухоты, удлинённый интервал QT, частые синкопальные эпизоды и случаи внезапной смерти.

1963-64 - итальянский педиатр Cesarino Romano (1963) и ирландский педиатр Owen Conor Ward (1964) независимо друг от друга выявили у пациентов нарушения, идентичные описанным ранее Jervell и Lange-Nielsen, но без врождённой глухоты. Заболевание было названо *Romano-Ward syndrome* (синдромом Романо-Уорда).

1964 - Selzer и Wray сообщили о 8 случаях «пароксизмальной фибрилляции желудочков» вследствие приёма quinidine.

1966 - F.Yanowitz представил данные о том, что интервал QT может удлиняться после правосторонней стеллэктомии или стимуляции левого звёздчатого ганглия.

1966 - F.Dessertene описал специфическую веретенообразную желудочковую тахикардию, перешедшую в фибрилляцию желудочков с последующей остановкой сердца, которую назвал «torsades de pointes» («пирамиды»).

В 1960-х гг появились десятки сообщений о лекарственных средствах, удлиняющих интервал QT и вызывающих желудочковые аритмии – антиаритмические, антипсихотики, бета-агонисты («эпидемия смерти от астмы» в Японии).

1970 - Н.Н.Савицкий и Т.А.Блинова на основе эксперимента сделали вывод об аритмогенном влиянии фосфорорганических инсектицидов, которые могут удлинять интервал QT и провоцировать желудочковые нарушения ритма.

1971 - A.J.Moss и J.McDonald провели первую успешную левостороннюю симпатэктомию больным с LQTS, не поддающимся лечению антиаритмическими препаратами. Метод становится терапевтической стратегией.

1971 - Ellen Andersen описала у 8-летнего мальчика синдром, который был дополнен в 1994 г. Al-Rabi Tawil и генетически идентифицирован в 2001 г. (*Andersen-Tawil syndrome*, LQTS7). Имеет аутосомно-доминантный тип наследования, чаще встречается у женщин. Синдром включает в себя 3 группы признаков: калий-зависимый периодический паралич; различные дисморфии (низкий рост, сколиоз, синдактилия, клинодактилия или необычно короткие пальцы, дефекты эмали зубов, гипертelorизм, микрогнатия, широкий лоб, низко прикреплённые уши); удлинение интервала QT и желудочковые нарушения ритма. Средние значения QTc при этом синдроме часто в пределах нормальных значений. Характерны большие волны U и увеличение конечной части зубца Т. Диагноз ставится при наличии 2 из 3 признаков.

1975 - LQTS официально внесён в Международную классификацию заболеваний сердца.

1975 - P.J.Schwartz и A.Malliani указали на второй ЭКГ-признак LQTS – альтернацию зубца Т и в экспериментальных условиях вызвали этот феномен стимуляцией левого звёздчатого ганглия.

1975 - P.J.Schwartz, M.Periti, A.Malliani представили первый крупный доклад об эффективном лечении LQTS бета-адреноблокаторами и методом левосторонней симпатической денервации. Десять лет спустя P.J.Schwartz (1985) приводит убедительные данные о снижении смертности пациентов с LQTS до 6% по сравнению с 71% в отсутствие лечения.

1976 - P.J.Schwartz демонстрирует противоположный эффект право- и левосторонней стеллэктомии на порог желудочковой фибрилляции.

1979 - R.S.Crampton с соавторами инициировали создание Международного Регистра больных с LQTS с ожидаемым перспективным исследованием на 25 лет (всего изучено свыше 2000 семей).

1980 - опираясь на теоретические и клинические данные, P.J.Schwartz делает вывод о более широком спектре LQTS, включающем в себя пациентов с нормальным интервалом QT. Эта концепция впоследствии была окончательно подтверждена крупными клиническими исследованиями.

1985 - P.J.Schwartz высказывает гипотезу о значении симпатической нервной системы как триггера жизнеопасных аритмий при LQTS и предлагает диагностические критерии LQTS.

1986 - A.J.Moss и P.J.Schwartz предположили, что в качестве «неизвестной внутрисердечной аномалии» при LQTS выступают изменения в одном из К⁺ токов.

1986 - в наблюдениях P.Nguyen с соавторами было установлено, что у половины обследуемых больных ЖТ типа «пируэт» индуцируется противоаритмическими препаратами I класса.

1987 - H.Stratmann и H.Kennedy опубликовали описание случаев внезапной смерти вследствие удлинения интервала QT и ЖТ типа «пируэт» у молодых женщин, применявших низкокалорийную белковую диету.

1991 - Nador показал, что LQTS – не только «электрическое» заболевание, обратив внимание на аномальное движение стенки желудочеков как причину механической альтернации.

1991 - исследования приобрели генетическое направление, что можно считать значительным прорывом в изучении LQTS. M.Keating с соавторами в пределах одной семьи выявили ген, локализованный на коротком плече 11 хромосомы (11p15.5) недалеко от Harvey Ras-1 локуса. Идентифицирован как ген, ответственный за LQTS1, только через 5 лет.

1995-1996 - открытие трёх генов, ответственных за LQTS, происходит в течение 9 месяцев, в период с марта 1995 г по январь 1996 г: SCN5A (LQTS3) – Q.Wang с соавторами (1995), HERG (LQTS2) – M.E.Curran с соавторами (1995) и KCNE1 (LQTS1) – Q.Wang с соавторами (1996).

В декабре 1995 г P.J.Schwartz с соавторами установили триггерные различия трёх основных генотипов LQTS1-3.

- 1997 - создан Европейский информационный центр LQTS (ныне QTsyndrome.ch) с выходом в Интернет.
- 1997 - N.Neutoud с соавторами показали, что JLNS вызывают гомозиготные или гетерозиготные мутации.
- 1997 - описан фенотип LQTS5, подобный LQTS1, и идентифицирован ген KCNE1 (I.Splawski с соавторами).
- 1997 - по инициативе Комитета по патентованным медицинским препаратам CPMP (Committee for Proprietary Medicinal Products) издано первое нормативное Руководство к клинической оценке интервала QT/QTc в контексте разработки новых лекарственных средств. С фармацевтического рынка отзываются терфенадин, астемизол, цизаприд и другие препараты.
- 1998 - известное американское телевизионное шоу на CBS «Chicago Hope Hospital» выходит в эфир с сюжетом о LQTS.
- 1998 - P.J.Schwartz высказывает предположение, что LQTS может быть одной из причин внезапной смерти новорождённых.
- 1999 - S.Priori с соавторами показали, что у симптоматических пациентов с LQTS могут быть члены семьи с генетическим дефектом при наличии нормального интервала QT.
- 1999 - описан фенотип LQTS6, подобный LQTS2, идентифицирован ген KCNE2 (G.W.Abbott) и пусковые факторы (лекарства, физическая нагрузка).
- 2000 - установлено, что ген SCN5A, связанный с LQTS3, ответственен за синдром Бругада.
- 2001 - N.M.Plaster с соавторами идентифицируют ген KCNJ2, ответственный за Andersen-Tawil syndrome (LQTS7).
- 2001 - под редакцией профессора М.А.Школьниковой опубликована книга, целиком основанная на собственном опыте наблюдения и лечения больных с LQTS (более 200 семей).
- 2002 - первая международная конференция (Лондон) по внезапной сердечной смерти.
- 2002 - по данным исследования в клинике Mayo, LQTS ответственен примерно за 5% случаев синдрома внезапной детской смерти.
- 2003 - группа исследователей из Института биотехнологии (Университет штата Мэриленд) описывает значение дефектного белка анкирина-В в развитии жизнеопасных аритмий при LQTS4 («синдром анкирина-В»). LQTS4 обусловлен мутациями ANK2 или ANKB и характеризуется различными аритмиями. К особенностям ЭКГ следует отнести нормальные средние значения QTc и большие волны U.
- 2003 - предложена стратификация риска аритмий при LQTS в зависимости от пола, генотипа и значения QTc.
- 2004 - описан LQTS8 (Timothy syndrome) и идентифицирован ген CACNA1C (I.Splawski с соавторами). Синдром Тимоти – мультисистемное заболевание: врождённые пороки сердца (открытый артериальный проток, дефект межжелудочковой перегородки, тетрада Фалло), аномалии лица (плоский нос, тонкие верхние губы, низко посаженные уши, небольшие зубы, дефект эмали), умственная отсталость, аутизм, судорожный синдром, иммунодефицит. Наиболее

яркими признаками синдрома Тимоти являются синдактилия и выраженное (480-700 мс) удлинение интервала QTc. На ЭКГ часто регистрируются AV блокада 2 степени 2:1 и огромные зубцы Т с альтернацией. Диагноз ставится, как правило, в первые дни жизни на основании выраженного удлинения интервала QT, брадикардии и AV блокады 2 степени 2:1. Синдром Тимоти считают одной из причин ранней детской смертности, средняя продолжительность жизни составляет 2,5 года.

2005 - FDA выпустила свой 4-й проект документа по вопросу удлинения интервала QT/QTc, с указанием конкретных проблем безопасности лекарственной терапии (обновление в 2010).

2006 - идентифицирован ген CAV3, ответственный за LQTS9 (M.Vatta с соавторами). LQTS9 относится к кавеолинопатиям и проявляется широким спектром мышечной патологии (миопатии, миодистрофии, гипертрофическая кардиомиопатия и другие).

2007 - A.Medeiros-Domingo с соавторами описали LQTS10 у 5-летней девочки с бессимптомной брадикардией, выраженным удлинением интервала QTc (712 мс) за счёт длинного сегмента ST с поздним началом зубца Т и AV блокадой 2:1. LQTS10 обусловлен мутацией гена SCN4B и подобен LQTS3.

2007 - L.Chen с соавторами описали LQTS11 у 13-летней девочки и идентифицировали ответственный ген AKAP9 (Yotiao).

2008 - K.Ueda с соавторами описали LQTS12, обусловленный мутацией гена SNTAI, у 18-летнего юноши с частыми синкопальными состояниями и с удлинённым интервалом QT (QTc=530 мс).

2009 - идентифицированы гены-модуляторы NOS1AP и GINS3, ответственные за продолжительность интервала QT и внезапную смерть в популяции.

2010 - Y.Yang с соавторами представили большое исследование четырёх поколений китайской семьи с аутосомно-доминантным типом наследования LQTS13, обусловленным мутациями гена KCNJ5. LQTS13 характеризуется выраженным удлинением интервала QT и высоким риском внезапной смерти в ответ на физический или эмоциональный стресс.

С 2010 - активное изучение «клинического» генома LQTS в программе GWAS («genomewide association» studies) генотипирования.

Идиопатический синдром удлинённого интервала QT.

Напомним, что A.Jervell и F.Lange-Nielsen впервые описали синдром, включающий семейную форму врождённой двусторонней глухоты, удлинённый интервал QT, частые синкопальные состояния и ВС. Похожий синдром, только без врождённой глухоты, описали независимо друг от друга O.Word и C.Romano. Поскольку, как правило, LQTS манифестирует в детском возрасте, одними из первых синдром наблюдают педиатры-кардиологи. В нашей стране ведущим специалистом по этому заболеванию является профессор М.А.Школьникова, руководитель Федерального детского центра диагностики и лечения нарушений ритма сердца на базе Московского НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ.

Jervell-Lange-Nielsen Syndrome

(JLNS) характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования и вызывается мутациями в одном из двух генов: KCNQ1 (JLNS1, более 90%) и KCNE1 (JLNS2, менее 10%). JLNS1 протекает, в целом, тяжелее, чем JLNS2. Мутации обнаруживаются у 94% пациентов.

JLNS обусловлен аберрациями калиевых каналов, расположенных в сосудистой полоске улитки (внутреннего уха) и в сердце. При стимуляции звуком калий из средней лестницы улитки проходит к волосковым клеткам кортиевого органа, деполяризует их и вызывает индуцированный кальциевыми каналами выброс нейротрансмиттеров на слуховой нерв, после чего сигнал направляется в центр и воспринимается как звук. Поддержание высокой концентрации калия в эндолимфатической жидкости внутреннего уха – необходимое условие нормального слуха.

Дефекты калиевых каналов в улитке являются причиной глухоты, а дефекты тех же каналов в сердце приводят к нарушению электрической активности желудочков.

JLNS составляет около 10% от всех случаев LQTS и оценивается как крайне редкий синдром: 1,6-6 на 1 000 000 детей в возрасте 4-15 лет. Необычайно высокая распространённость JLNS отмечается в Норвегии – от 1:200 000 до 1:55 000 (в центре Норвегии). JLNS чаще встречается в культурах с распространёнными единокровными браками.

В классическом представлении, JLNS – это глухой ребёнок с обмороками в ответ на физический или эмоциональный стресс. Глухота является врождённой, двусторонней, глубокой и нейро-сенсорной. Необходимо помнить, что глухота и удлинение интервала QTc могут иметь различные причины. Почти у 90% пациентов с JLNS есть аритмические события, и у половины симптоматика дебютирует рано, в возрасте до трёх лет. Более половины детей с JLNS без лечения умирают в возрасте до 15 лет, и тяжёлые формы JLNS называют одной из причин ВС в младенчестве.

Терапевтический подход к пациентам с JLNS осложняется ранним возрастом клинического дебюта. Для лечения потери слуха выполняется кохлеарная имплантация. Основная задача терапии JLNS – профилактика ВС. Лечение ББ не вполне эффективно: уровень смертности в течение 5 лет составляет 35%, частота обмороков – 86%. У части пациентов эффективна левосторонняя симпатическая денервация, однако большинству пациентов с JLNS показан ИКД. Группу высокого риска составляют: мужчины старше 20 лет с мутациями гена KCNQ1; обмороки в возрасте до 5 лет; ВС в анамнезе («прерванная смерть»); отсутствие эффекта от других видов терапии и интервал QTc > 550 мс. Пациентам более низкого риска целесообразно отложить ИКД до достижения 8–10 лет. Рекомендованы автоматизированные наружные дефибрилляторы дома, на работе или в школе.

Romano-Ward syndrome

(*RWS* или *LQTS*) характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования. В настоящее время идентифицировано свыше 500 мутаций в тринадцати генах, ответственных за развитие клинических проявлений *LQTS*.

типа LQTS	ген	хромосома	белок	дисфункция
Распространённые формы (>1%)				
LQT-1	KCNQ1	11p15.5	Kv7.1	↓IKs а-субъединица
LQT-2	KCNH2	7q35-q36	Kv11.1	↓IKr а-субъединица
LQT-3	SCN5A	3p21	Nav1.5	↑INa а-субъединица
Редкие формы (<1%)				
LQT-4	ANK2	4q25-q27	Ankyrin-B	↓anchor
LQT-5	KCNE1	21q22	MinK	↓IKs b-субъединица
LQT-6	KCNE2	21q22	MiRPI	↓IKr b-субъединица
LQT-9	CAV3	3p25	Caveolin-3	↑ кавеолиновых белков (Nav1.5)
LQT-10	SCN4B	11q23	Navb4	↑INa b-субъединица (Nav1.5)
LQT-11	AKAP9	7q21-q22	Yotiao	↓IKs регуляторный адаптер(Kv11.1)
LQT-12	SNTA1	20q11.2	a1-Syntrophin	↑INa белок-адаптер(Nav1.5)
LQT-13	KCNJ5	11q24.3	Kir3.4/Girk4	↓IK-ACh а-субъединица
Редкие формы с экстракардиальной симптоматикой:				
аутосомно-рецессивное наследование				
JLNS-1	KCNQ1	11p15.5	Kv7.1	↓IKs а-субъединица
JLNS-2	KCNE1	21q22	MinK	↓IKs b-субъединица
аутосомно-доминантное наследование				
LQT-7 (Andersen-Tawil syndrome)	KCNJ2	17q24.3	Kir2.1	↓IK1 а-субъединица
LQT-8 (Timothy syndrome)	CACNA1C	12p13.3	Cav1.2	↑ICaL а-субъединица

Таблица №1. Идиопатический синдром удлинённого интервала QT.

IK1 – входящий калиевый ток; *IK-ACh* – входящий калиевый ток; регулируемый ацетилхолином; *IKs* – медленный калиевый ток задержанного выпрямления; *IKr* – быстрый калиевый ток задержанного выпрямления; *INa* – входящий натриевый ток; *ICaL* – медленный кальциевый ток.

Этиопатогенез. Нарушение функционирования белков в ионных каналах волокон сердечной мышцы приводит к удлинению времени деполяризации желудочков и изменяет геометрию сокращения. Важная роль отводится врождённому симпатическому дисбалансу (асимметрия иннервации сердца) с преобладанием левосторонней симпатической иннервации. Имеют значение воспалительно-дегенеративное повреждение нервных структур сердца вследствие вирусной инфекции, тропной к нервному аппарату и вегетативным ганглиям (вирус простого герпеса и др.), а также самостоятельное дегенеративное поражение нервных элементов сердца (невриты, ганглиониты).

В ходе современных исследований показано наличие трёх различных типов клеток в миокарде желудочков: эпи-, эндокардиальных и М-клеток, отличающихся продолжительностью потенциала действия. М-клетки характеризуются небольшим замедлением позднего калиевого тока и значительным – тока ионов натрия и натрий-кальциевого обмена. Эти различия ионных потоков лежат в основе удлинения потенциала действия, увеличения «уязвимого окна деполяризации» и облегчения механизма задержанных постдеполяризаций.

Увеличение продолжительности потенциала действия М-клеток приводит к появлению трансмуральной дисперсии деполяризации (TDR), что C.Antzelevitch и J.Fish предлагают оценивать по поверхностной ЭКГ как интервал между вершиной и окончанием зубца Т. Сходные механизмы отвечают за развитие жизнеугрожающих аритмий при кардиомиопатиях, сердечной недостаточности и ишемической болезни сердца.

Эпидемиология. Частота наследственного LQTS в настоящее время оценивается как 1:2500 (0,04%) у новорождённых и 1:7000-10000 (0,010-0,014%) во взрослой популяции. Частота носителей мутаций LQTS самая высокая в мире в Финляндии (0,4%) и в Норвегии (1%).

Преобладают женщины 1,6-2,0:1.

Заболевание дебютирует как правило, обмороком в возрасте 21 ± 15 лет, у мужчин чаще до полового созревания, у женщин – в более позднем возрасте.

Врождённый LQTS также считается одной из причин ВС внешне здорового ребенка в 5-10% и новорождённого в 9,5% случаев (мутации генов KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1, KCNE2, KCNJ2, CAV3).

Из тринадцати видов каналопатий типы LQTS 1-3 являются наиболее распространёнными и наиболее изученными. На долю LQTS1 приходится 30-35%, LQTS2 25-30%, LQTS3 5-10%, LQTS4 1-2%, а LQTS5 1% всех случаев. LQTS6-13 являются редкими.

Диагностика LQTS:

1. удлинение интервала QTc: а) на поверхностной ЭКГ/при повышении ЧСС после провокации, б) после исключения вторичных причин (лекарственные препараты, электролитный дисбаланс, заболевания сердца и др);

2. присутствие: а) мутации генов, ответственных за LQTS, и/или б) семейного LQTS и/или с) симптоматики LQTS;
3. типичные для LQTS изменения зубца Т и синкопальные состояния у одного из родителей, имеющего диагностически значимое удлинение QTc или положительное молекулярно-генетическое тестирование;
4. диагностически значимое удлинение QTc или положительное молекулярно-генетическое тестирование у двух или более детей;
5. выявление мутации KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1 или KCNE2 в отсутствие нейросенсорной глухоты.

Клиническая картина заболевания. Для LQTS характерна выраженная клиническая гетерогенность – от ВС в младенчестве до пожизненно бессимптомного течения.

Считают, что половина пациентов с LQTS бессимптомна в течение жизни (37% с LQTS1, 54% с LQTS2 и 82% с LQTS3 фенотипами). С другой стороны в 10-15% случаев LQTS первым проявлением заболевания является ВС и у трети ВС завершает первый эпизод обморока.

Риск ВС при LQTS в отсутствие адекватного лечения достигает 85%, при этом 20% детей умирают в течение года после первой потери сознания и более половины – в первое десятилетие жизни.

В клинической картине заболевания доминируют приступы потери сознания (синкопе), связь которых с эмоциональным (гнев, страх, резкие звуковые раздражители) и физическим стрессом (физическая нагрузка, плавание, бег) подчёркивает важную роль симпатической нервной системы в патогенезе LQTS. Существуют некоторые клинические особенности, характерные для определённых генотипов LQTS.

При LQTS1 пусковыми факторами сердечных событий выступают в 68% случаев физические нагрузки (особенно плавание) и в 14% психологический стресс (внезапные потрясения). При LQTS2 обмороки провоцируются в 49% эмоциональным стрессом (страх и резкие звуковые сигналы), в 29% физическими нагрузками, синкопальные состояния учащаются у женщин в послеродовом периоде. Основными триггерами аритмических событий при LQTS3 являются покой, сон, выраженная брадикардия (64%).

Продолжительность потери сознания составляет в среднем 1-2 минуты и в половине случаев сопровождается эпилептиформными, тонико-клоническими судорогами с непроизвольным мочеиспусканием и дефекацией. Обморок, как правило, наступает внезапно, без предвестников, чем отличается от вазовагального, ортостатического или эпилептического. Число синкопальных событий в течение жизни составляет от одного до сотни.

Обмороки при LQTS обусловлены развитием полиморфной ЖТ типа «torsades de pointes» (с франц. «пириэт»). Термин предложен французским кардиологом F.Dessertenne (1966), впервые описавшем эту ЖТ у 80-летней пациентки с полной AV блокадой. «Torsades de pointes» (франц.) или «twisting of the pointes» (англ.) или «двунаправленную веретенообразную» (русс.) ЖТ называют ещё «сердечным балетом», «хаотической тахикардией», «желудочковой анархией», «сердечным штурмом», что, по сути, является синонимом остановки кровообращения. ДВЖТ

– неустойчивая тахикардия (общее количество комплексов QRS при каждом приступе колеблется от 6 до 25-100), склонная к рецидивам (уже через несколько секунд или минут приступ может повториться) и переходу в трепетание/фибрилляцию желудочков (относится к жизнеугрожающим аритмиям). К другим электрофизиологическим механизмам ВС пациентов с LQTS относят электромеханическую диссоциацию и асистолию. К счастью, эпизоды ДВЖТ при LQTS обычно купируются спонтанно и только в 4-5% случаев заканчиваются фатально.

Диагностические критерии LQTS, предложенные P.J.Schwartz до генетических исследований с последующей модификацией, не потеряли своей клинической ценности, учитывая сложности молекулярно-генетического исследования, и помогают врачу при первом знакомстве с пациентом заподозрить LQTS.

Диагностические критерии	Баллы
Электрокардиографические изменения	
1. QTc	
≥480 мс	3
460–479 мс	2
450–459 мс (у мужчин)	1
QTc ≥ 480 мс к 4-ой минуте восстановления после физических нагрузок (стресс-тест)	1
2. ЖТ типа «пирамид» (Torsade de pointes)	2
3. Альтернация зубца Т	1
4. Зазубренный зубец Т в 3 отведениях	1
5. Брадикардия ниже возрастной нормы (ниже 2-ого процентиля)	0.5
Клинические данные	
1. Синкопальные состояния	
Связанные со стрессом	2
Не связанные со стрессом	1
2. Врождённая глухота	0.5
Наследственность	
1. члены семьи с идентифицированным LQTS	1
2. необъяснённая внезапная сердечная смерть ближайших родственников моложе 30 лет	0.5

Таблица №2. Модифицированные диагностические критерии LQTS (P.J.Schwartz, 1993-2011).

Интерпретация. ≤ 1 балла – низкая вероятность, 1,5–3 балла – средняя вероятность, ≥ 3,5 баллов – высокая вероятность LQTS. Критерии не информативны в выявлении скрытых носителей мутации с нормальным интервалом QT.

Какую же диагностическую схему предпочесть врачу? Несомненно, в любом наборе критериев, включающем количественную оценку симптомов, присутствует элемент случайности. Поэтому пациентам со средней вероятностью

LQTS (2-3 балла) необходимо целенаправленно провести ряд дополнительных исследований, например, повторную регистрацию ЭКГ, так как величина интервала QT может варьировать, проверить дисперсию интервала QT, выполнить ХМ и эхокардиографию. Большую помощь может оказать подробный семейный анамнез, касающийся близких родственников (обмороки, неожиданная смерть вследствие утопления или в дорожно-транспортных происшествиях, семейная эпилепсия, подозрительная внезапная смерть младенцев, любая необъяснённая внезапная смерть). Необходимо проверить уровни калия и магния в сыворотке крови и гормоны щитовидной железы, чтобы устраниТЬ вторичные причины удлинения QT и нарушений реполяризации.

ЭКГ признаки LQTS.

Продолжительность интервала QT.

Поверхностная ЭКГ. Длительность интервала QT зависит от ЧСС, пола, возраста, поэтому используется не абсолютная, а корrigированная величина интервала QT (QTc). Существует множество формул определения QTc, ни одну из которых нельзя назвать идеальной.

Наиболее употребляемыми являются: Framingham QTc = QT + 0.154 (1 – RR);

Hodges QTc = QT + 1.75 (ЧСС – 60); Bazett QTc = $\frac{QT}{\sqrt{RR}}$ и Fridericia QTc = $\frac{QT}{\sqrt[3]{RR}}$.

Формула Bazett используется чаще других из-за своей простоты, она адекватна в диапазоне ЧСС=60-100 в минуту. За пределами этих значений корректнее пользоваться формулами Fridericia или Framingham.

В норме QTc составляет для детей и подростков 0,34-0,44 с, для мужчин 0,34-0,43 с, для женщин 0,34-0,45 с. Верхней границей нормы QTc считают для детей и подростков 0,44-0,46 с, для мужчин 0,43-0,45 с, для женщин 0,45-0,46 с.

У членов семьи с верифицированным LQTS диагноз подозревается при значении QTc > 450 мс у мужчин и QTc > 460 мс у женщин.

Сами по себе значения QTc на ЭКГ покоя не обладают чувствительностью и специфичностью для диагностики LQTS, т.к. интервал QTc не статичен. Около 31% пациентов с мутациями LQTS имеют значения QTc 400 – 460 мс, а у 10-15% на исходной ЭКГ QTc совершенно нормальный. Это так называемые, «скрытые», «латентные» формы LQTS, которые могут выявляться лишь при физической нагрузке или психоэмоциональном напряжении. По этой причине в клинической практике применяют различные пробы, направленные на стимуляцию симпатической нервной системы, что способствует усилению автоматизма, появлению задержанных постдеполяризаций, а при определенных условиях – возникновению петли re-entry. Такими пробами являются нагрузочные тесты (велотренинг, трендмил-тест и др.), ортостатическая проба и адреналиновый/изопротереноловый тест, существенно повышающие шансы идентификации LQTS.

Нагрузочные тесты. Непосредственно после физической нагрузки интервал QT, как правило, удлиняется, как у пациентов с LQTS, так и у здоровых, но процессы восстановления протекают различно. Сочетание удлинённого QTc покоя и позднего восстановления QTc имеет чувствительность 0,92 и специфичность 0,82 для обнаружения LQTS. Удлинение QTc более 480 мс на 4 минуте восстановления признан 100% специфическим признаком LQTS (критерий P.J.Schwartz, 2011). На пике физической нагрузки могут отмечаться изменения морфологии зубца Т. Некоторые авторы предлагают *ортостатическую пробу*, описанную как «QT-stunning» (чувствительность 90%). У пациентов с LQTS имеется недостаточное укорочение интервала QT в ответ на внезапное учащение ритма при перемене положения тела из «лёжа» в «стоя». ЭКГ регистрируется в положении «лёжа», определяется QTc base (специфичность для диагностики LQTS 74%). Затем пациент быстро встаёт, и ЭКГ непрерывно регистрируется в течение 5 минут. Учащение ритма без соответствующего сокращения QT приводит к максимальному «растяжению» QT (QTc stretch), а после возвращения ЧСС к исходной – QTc (QTc return). У пациентов с LQTS QTc stretch и QTc return удлиняются достоверно больше, чем у здоровых (специфичность 87% и 84% соответственно).

Провоцированный тест с адреналином/изопротеренолом имеет прогностическую значимость 76-90 % при LQTS1.

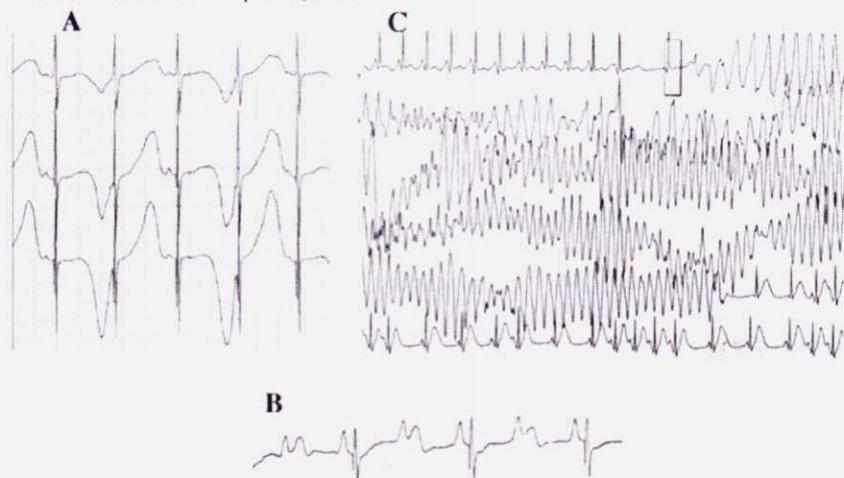


Рис 1. ЭКГ-признаки LQTS. А – альтернация зубца Т. В – АВ блокада 2 степени 2:1. С – желудочковая тахикардия «torsades de pointes».

Альтернация зубца Т. Альтернацию зубца Т определяют как изменение амплитуды, морфологии и полярности зубца Т от комплекса к комплексу, без изменения формы QRS (рис 1A), что может наблюдаться в покое в течение короткого промежутка времени, однако чаще альтернация зубца Т возникает в период эмоционального или физического напряжения и предшествует ДВЖТ или

ФЖ. Альтернация зубца Т отражает высокий уровень электрической нестабильности миокарда

Изменение формы (морфологии) зубца Т. Характерны разнообразные изменения формы зубца Т в виде двух- и трёхфазных, зазубренных, двугорбых, зубчатых, отрицательных, П-образных, синусоидальных (рис 2).

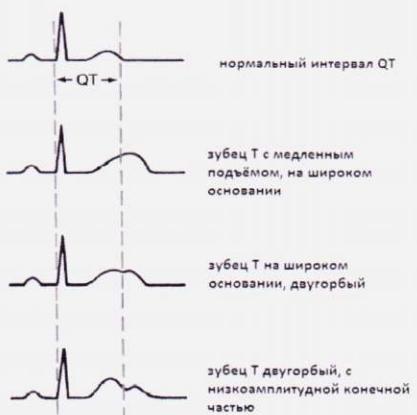
Морфология зубца Т достаточно эффективно (в 80% случаев) помогает в предварительной диагностике определённого генотипа самых распространённых LQTS1-3: при LQTS1 зубцы Т высокоамплитудные, на широком основании, при LQTS2 двугорбые, зубчатые, а при LQTS3 зубцы маленькие, с длинным, изоэлектрическим сегментом ST.

В сомнительных случаях проводят провокационную пробу с аденоzinом, позволяющую оценить изменения интервала QT и морфологии зубца Т во время аденоzin-индуцированной тахикардии (зубец Т из нормального становится двух-, трёхфазным с альтернацией разных фаз).

Дисперсия интервала QT – разница между максимальным и минимальным значением интервала QT в 12 стандартных отведениях ЭКГ ($QTd = QT_{max} - QT_{min}$). Ещё в начале 60-х годов J.Han и G.Moe доказали, что асинхронная реполяризация желудочков является важным триггерным механизмом возникновения аритмий. Негомогенность процессов реполяризации, снижающая порог ФЖ, является фоном для развития жизнеугрожающей аритмии и ВС. Именно это утверждение послужило обоснованием метода оценки дисперсии интервала QT.

Одной из причин QTd , существующей и в норме, считается различие процессов реполяризации в разных отделах правого и левого желудочка. У здоровых лиц QTd составляет 20-50 мс. Величина QTd выше у женщин по сравнению с мужчинами, что связано с влиянием половых гормонов, а также с особенностями психоэмоционального статуса. Отмечено наличие циркадности QTd (с увеличением в ночные часы) и положительной корреляционной связи между QTd и массой тела. По данным литературы, увеличение QTd – предвестник фатальных аритмий и ВС при ишемической болезни сердца, дополнительных путях проведения, дисфункции автономной нервной системы, гипертрофии левого желудочка, аритмогенной дисплазии правого желудочка, хронических обструктивных заболеваниях лёгких, сахарном диабете, различных видах кардиомиопатии, когда наиболее выражена гетерогенность процессов реполяризации. Самая высокая вариабельность интервала QTd (150-250 мс) наблюдается у больных с идиопатическим и вторичным LQTS, что свидетельствует о выраженной неоднородности процессов реполяризации и электрической нестабильности миокарда.

LEAD II



LEAD II

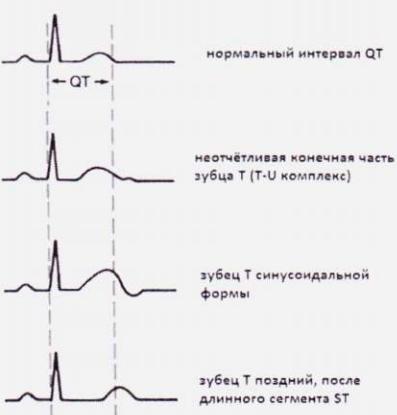


Рис 2. Морфология зубца Т при LQTS.

тип	средний QTc, мс	морфология зубца Т	провоцирующие факторы
LQT1	480		физические нагрузки 68% эмоциональный стресс 14% сон, покой 9% другие 19%
LQT2	480		физические нагрузки 29% эмоциональный стресс 49% сон, покой 22%
LQT3	490		физические нагрузки 4% эмоциональный стресс 12% сон, покой 64% другие 20%

Таблица № 3. Основные признаки LQTS1-3.

Интервал Тр-Те (расстояние между пиком и окончанием зубца Т) – важный неинвазивный индекс оценки TDR, имеющий большую ценность как предиктор ДВЖТ, чем интервал QTc и QTd. Измерение лучше производить в грудных отведениях V1-V6. Интервал Тр-Те не зависит от возраста, пола и ЧСС. Интервал Тр-Те в V5 имеет нормальное значение 94 мс у мужчин и 92 мс у женщин. Удлинение Тр-Те \geq 120 мс – показатель электрической нестабильности миокарда.

Также предложен индекс аритмогенности, определяемый как отношение Тр-Te/QT, который у здоровых людей в грудных отведениях имеет среднее значение 0,21 и остаётся относительно постоянным при ЧСС 60-100 в минуту.

Дисфункция синусового узла. У пациентов с LQTS1 синусовая тахикардия может вызывать неадекватное укорочение интервала QT, что создаёт условия для феномена «R-на-T» с инициированием ЖТ/ФЖ. Настороженность должны также вызывать брадикардия в детском возрасте и недостаточный прирост ЧСС во время физической нагрузки у взрослых. Выраженная ригидная синусовая брадикардия характерна для LQTS1 и LQTS3. Брадикардия включена в диагностические критерии Шварца (0,5 пункта).

Нарушение AV проводимости. Считают, что AV блокада 2 степени 2:1 (рис 1В) тесно ассоциирована с плохим прогнозом (даже при терапии ББ и ИКД) и характерна для генотипов LQTS2, LQTS3, LQTS8 и LQTS10.

Желудочковые тахиаритмии. Рассмотрим механизмы развития тахиаритмий при LQTS, главным образом, ДВЖТ (рис 1С). К предрасполагающим факторам ДВЖТ относятся: женский пол, брадикардия, электролитный дисбаланс (гипокалиемия, гипомагнеземия, гипокальциемия), ацидоз, гипоксия. Имеют значение величина исходного удлинения интервала QT (QTc >0,56 с), а также степень и быстрота его прироста (>25%) под действием ЛС; изменения формы зубца Т, наличие зубцов U. При диагностике ДВЖТ необходимо учитывать следующие её особенности:

- до начала приступа у больных регистрируется отчётливое удлинение интервала QT, сопровождающееся увеличением амплитуды волны U;
- приступы индуцируются ЖЭ с различными интервалами сцепления (от «R-на-T», что бывает чаще, до длинных интервалов – 0,44-0,72 с);
- желудочковая экстрасистолия, попадающая в определённую фазу сердечного цикла.

Довольно часто непосредственно ДВЖТ предшествует так называемый феномен «каскада» - последовательность short-long-short (SLS) («короткий-длинный-короткий») (рис 3). В основе классической SLS лежит чередование внезапного укорочения и удлинения интервала R-R вследствие суправентрикулярной экстрасистолы (short), постэкстрасистолической паузы (long) и повторной ЖЭ (short), после которой и запускается ДВЖТ.

ЭКГ-признаки ДВЖТ:

- частота ЖТ 150-250 в 1 мин (более 200-250 хотя бы в 10 комплексах);
- ритм желудочков не регулярен, колебания интервалов R-R находятся в пределах 0,20-0,40 с;
- комплексы QRS большой амплитуды, расширены (более 0,12 с); за короткий период (3-5-20 комплексов) их высота и полярность меняются так, что они направляются то вверх, то вниз, создавая в некоторых отведениях картину синусоидального вращения вокруг воображаемой изоэлектрической линии; во время перехода положительных QRS в отрицательные регистрируются отдельные нормальные или близкие к нормальным комплексы QRS;
- тахикардия неустойчивая – общее количество комплексов QRS при каждом приступе колеблется от 6 до 25-100;

- если видны синусовые зубцы Р, можно распознать АВ диссоциацию;
- приступ ДВЖТ обычно прекращается самопроизвольно, иногда с постепенным удлинением интервалов R-R, однако отмечается склонность к рецидивам – уже через несколько секунд или минут приступ может повториться;
- ДВЖТ может переходить в устойчивую мономорфную ЖТ или ФЖ.

Пусковым механизмом ДВЖТ является триггерная активность в раннюю и позднюю постдеполяризации, а re-entry обеспечивает существование более устойчивых пароксизмов ЖТ. Возникновение ранних постдеполяризаций способствует удлинению периода рефрактерности именно на ту критическую величину, которая необходима для развития re-entry.

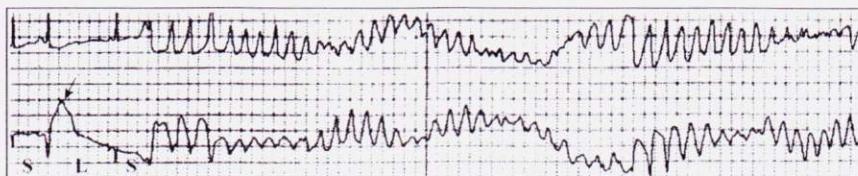


Рис 3. Феномен «каскада» (последовательность SLS) и развитие желудочковой тахикардии «torsades de pointes» (из книги «Синдром удлинённого интервала QT» под ред. проф. М.А.Школьниковой, 2001). Объяснение в тексте.

Циркадный ритм сердечной деятельности. Для оценки циркадной динамики ЧСС при ХМ используется определение разницы между средним ночных и дневных значениями интервалов R-R и расчёт циркадного индекса (ЦИ) как отношение средней дневной к средней ночной ЧСС. ЦИ в норме составляет 1,24-1,44. Ригидность циркадного ритма ($\text{ЦИ} < 1,2$) характерна для заболеваний с прогрессирующими поражениями интракардиального нервного аппарата и снижением вагосимпатической регуляции. Клинически это ассоциируется с высоким риском развития жизнеугрожающих аритмий и ВС. Увеличение ЦИ выше 1,5 характерно для больных с исходной ваготонией.

Эхокардиография может помочь в исключении других возможных причин аритмических событий (гипертрофическая кардиомиопатия, аритмогенная дисплазия/кардиомиопатия правого желудочка, другие врождённые пороки сердца), при LQTS8 и LQTS9.

Существует ряд характерных эхокардиографических особенностей LQTS: удлинение времени систолического движения задней стенки левого желудочка; движение задней стенки левого желудочка в М-режиме становится двугорбым и называется «двуухпиковой» морфологией или фазой «позднего утолщения» (рис 4).

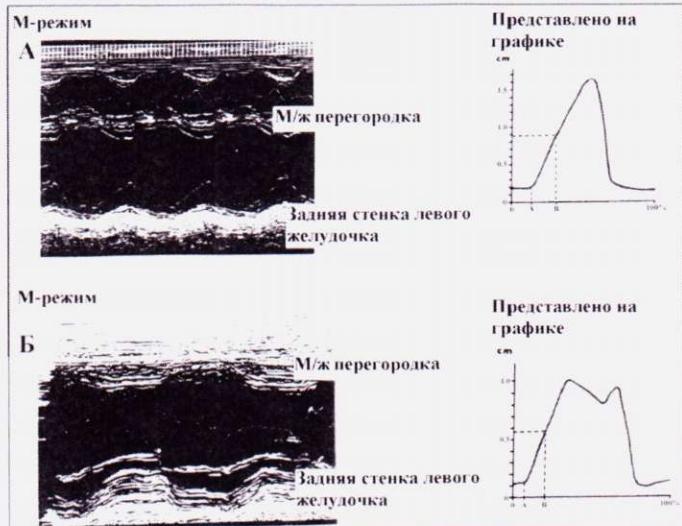


Рис. 4. А – Эхокардиограмма здорового человека. Б – Эхокардиограмма пациента с LQTS (из книги P.J.Schwartz «The Long QT Syndrome», 1997). Объяснение в тексте.

Стратификация риска внезапной смерти.

В зависимости от генотипа, пола и значения QTc различают группы риска жизнеопасных аритмий.

группа риска	признаки
высокого риска	QTc>500 мс JLNS1 синдром Тимоти LQTS1 при QTc>500 мс LQTS2 LQTS3 (мужчины)
среднего риска	LQTS3 (женщины) LQTS2 (женщины)
низкого риска	LQTS1 при QTc<500 мс LQTS2 (мужчины).

Таблица №4. Группы риска жизнеопасных аритмий у пациентов с LQTS.

У детей моложе 10 лет риск ВС у мальчиков выше, чем у девочек. У пациентов с ВС в анамнезе самый высокий риск повторяющегося фатального события (в 12,9 раз).

Послеродовый период продолжительностью 9 месяцев связан с 2,7-кратным повышением риска ВС и 4,1-кратным увеличением частоты синкопальных эпизодов по сравнению с дородовым периодом, что обусловлено гормональной перестройкой и снижением уровня эстрогена. В наиболее высоком риске во время

послеродового периода находятся женщины с генотипом LQTS2. После этого риск аритмических событий возвращается к исходному. Согласно современным представлениям, мутации одного гена вызывают широкий клинический спектр двух и более заболеваний у одного пациента и/или фенотипическое разнообразие в пределах одной семьи (синдром «перекреста» или «overlap» syndrome).

Мутации гена	Клинические формы
KCNQ1	JLNS1, LQTS1 (врождённый и приобретённый), SQTS2, семейная форма фибрилляции предсердий.
KCNH2 (hERG1)	LQTS2 (врождённый и приобретённый), SQTS2, некоторые формы эпилепсии.
SCN5A	LQTS3, синдром Бругада, синдром внезапной неожиданнойочной смерти и синдром детской внезапной смерти, болезнь Ленегра, идиопатическая фибрилляция желудочков, врождённый синдром слабости синусового узла, врождённая остановка предсердий, семейная форма фибрилляции предсердий, аритмогенная кардиомиопатия/дисплазия правого желудочка, дилатационная кардиомиопатия, острый инфаркт миокарда, некоторые формы эпилепсии и шизофрении.
KCNE2	LQTS6, семейная форма фибрилляции предсердий.
CAVEOLIN 3	LQTS9, гипертрофическая кардиомиопатия, дистальная мышечная миопатия, миодистрофия конечностей, повышенный уровень КФК
KCNJ2	LQTS7, SQTS3, семейная форма фибрилляции предсердий
KCNE1	JLNS2, LQTS5
CACNA1C	LQTS8, SQTS4

Таблица №5. Синдром перекрёста («overlap» syndrome).

Подходы к терапии.

Класс I. 1. Изменение образа жизни рекомендуется пациентам с диагнозом LQTS (клинических и/или молекулярных) (уровень доказательности В);

2. ББ рекомендуются пациентам с клиническим диагнозом LQTS (при наличии удлинённого интервала QT) (уровень доказательности В);
 3. Имплантация ИКД, а также использование ББ рекомендуется пациентам с LQTS, у которых была остановка сердца (уровень доказательности А).
- Класс IIa. 1. ББ могут быть эффективны в снижении ВС у пациентов с нормальным интервалом QT и с молекулярным LQTS (уровень доказательности В);
2. ИКД при продолжении приёма ББ могут быть эффективны в снижении ВС при LQTS у пациентов с эпизодами обмороков и/или ЖТ (уровень доказательности В).

Класс IIb. 1. Левосторонняя симпатическая денервация сердца может быть рассмотрена для пациентов с LQTS, принимающих ББ и испытывающих обмороки, ДВЖТ или остановку сердца (уровень доказательности В);

2. ИКД в комбинации с ББ могут быть рассмотрены для профилактики ВС у пациентов высокого риска (LQTS2 и LQTS3, при QTc > 500 мс) (уровень доказательности В).

Симптомные пациенты. Всех пациентов с симптоматикой необходимо лечить!

Для профилактики обмороков и ВС назначаются ББ, которые настоятельно показаны при семейном анамнезе ВС, желудочковых тахиаритмиях и при QTc > 500 мс.

ББ рекомендованы пациентам с клиническим диагнозом LQTS и могут быть эффективны в снижении ВС у пациентов с генетически верифицированным LQTS, имеющих нормальный интервал QT. ББ являются основной и часто единственной терапией при LQTS1, при котором чрезвычайно эффективны (приблизительно у 70% пациентов). Смертность при лечении ББ составляет в этой группе пациентов всего 0,5%, и эти пациенты редко нуждаются в какой-либо другой терапии. Положительный эффект обусловлен блокадой симпатических влияний на сердце, а также уменьшением степени дисперсии реполяризации миокарда. Общепринятым является длительный, нередко пожизненный приём препаратов. Эффективность ББ может со временем значительно снижаться, а длительный приём способствует изменению чувствительности миокарда к катехоламинам. Следует помнить, что даже при случайной однократной отмене ББ повышается риск развития жизнеугрожающих аритмий. Критерием эффективности проводимого лечения служит продолжительность QTc и QTd. При отсутствии положительной динамики этих показателей дозу ББ нужно увеличить. В течение многих лет рекомендовалась относительно большая дозировка ББ (3-4 мг/кг), однако недавние исследования указывают на эффективность и более низких доз (1-2 мг/кг). Propranolol – используется наиболее широко, к преимуществам можно отнести его липофильность, позволяющую проходить лекарству гематоэнцефалический барьер, и относительную безопасность при длительной терапии. Главные неудобства - потребность многократного ежедневного приёма и противопоказания для пациентов с бронхиальной астмой и сахарным диабетом. По этим причинам в настоящее время чаще используется nadolol, поскольку у него больший период полураспада, что позволяет принимать

его два раза в день, обычно в дозе 1 мг/кг/сутки. Atenolol и metoprolol используются реже.

Среди пациентов с недавним обмороком лечение ББ снижает риск ВС на 64%. Как известно, риск аритмий увеличивается в послеродовый период, поэтому беременным женщинам с LQTS необходимо назначать ББ (propranolol или nadolol). Поскольку адренергические влияния менее важны для LQTS2, чем при LQTS1, частота жизнеопасных ситуаций при терапии ББ у этих пациентов выше (6-7%).

Тахикардия и физические нагрузки не являются триггерами аритмий при LQTS3; события типично случаются в покое и во время сна, и роль ББ в терапии LQTS3 дискутируется.

Левосторонняя симпатическая денервация сердца (левосторонняя цервикоторакальная стеллэктомия, симпатэктомия) до ББ и ИКД была единственной коррекцией LQTS,

минимально инвазивной, безопасной и эффективной мерой, которая не потеряла своей значимости и в наши дни, в том числе в педиатрии: в 88% случаев операцию можно считать успешным, безопасным и эффективным подходом для лечения детей с LQTS, и у 77% прооперированных детей аритмическая симптоматика разрешается непосредственно после процедуры.

Симпатэктомия наиболее эффективна при LQTS1. В настоящее время симпатическая денервация рекомендуется при наличии противопоказаний к назначению ББ или при их неэффективности, в случаях отказа от ИКД или при аритмическом штурме с установленным ИКД, пациентам с LQTS3, при наличии синкопальной симптоматики в покое. В ряде случаев симпатэктомия может рассматриваться как первичная профилактика (вместо ББ) у пациентов промежуточного риска (особенно у мальчиков с LQTS1) и в комбинации с ББ у пациентов высокого риска.

Кардиостимуляторы. ЭКС, как дополнение к терапии, могут быть показаны детям с AV блокадой 2 степени 2:1, при симптоматической брадикардии (в том числе, обусловленной ББ), при ДВЖТ, индуцированной паузами и брадикардией, и у пациентов с LQTS3 низкого риска.

Имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор. Показаниями к ИКД у пациентов с LQTS являются: ВС в анамнезе; отсутствие эффекта от терапии ББ или наличие противопоказаний к их назначению; продолжающиеся обмороки. К относительным показаниям относятся продолжительность интервала QTc >550 мс (даже без симптоматики), синдром Тимоти и LQTS3.

ИКД показаны пациентам:

Класс I – при ВС в анамнезе (уровень доказательности А), в комбинации с ББ;

Класс IIa – при симптоматике и/или ЖТ во время приёма ББ (уровень доказательности В);

Класс IIb – в группах высокого риска как первичная профилактика ВС (уровень доказательности В).

Немедленная установка ИКД при LQTS в случаях зарегистрированной ВС вполне оправдана: это приводит к снижению риска ВС в 15 раз.

Вопрос использования ИКД у пациентов без остановки сердца находится в сфере живых дебатов. Логично предположить, что пациентам без предшествующих сердечных событий могут быть рекомендованы терапия ББ и организация образа жизни, а если пациенты продолжают страдать от обморока и/или желудочковой аритмии, им устанавливается ИКД. С другой стороны, у пациентов с LQTS всегда существует риск ВС, пусть даже минимальный, и в сочетании с адренергической терапией ИКД может выступать гарантом предупреждения ВС. Само присутствие ИКД полезно с психологической точки зрения и как средство купирования эпизода жизнеугрожающей аритмии. Однако, согласно данным европейского и американского ICD-LQTS регистра, у большинства пациентов с установленными ИКД не только не было в анамнезе остановки сердца, но многим из них даже не назначались ББ, что вызывает определённое беспокойство.

Известно, что ИКД не предотвращает возникновение жизнеугрожающих тахиаритмий и что ДВЖТ при LQTS часто заканчивается спонтанно. Повторение электрических штормов привело к высокому, «разрушительному» (по мнению американских детских кардиологов) уровню суицидных попыток у подростков (> 10%). Массивный выброс катехоламинов, вызванный болью и страхом перед разрядом ИКД у пациента (особенно, молодого возраста) приводит к дальнейшим аритмиям и к дальнейшим шокам, которые в целом формируют драматический порочный круг. В последние годы разрабатывается новый алгоритм для ИКД, адресованный молодым пациентам с LQTS, который в настоящее время находится в клиническом испытании: до разряда программируется достаточное количество времени для спонтанного восстановления синусового ритма после начала ЖТ/ФЖ и автоматически устанавливается период относительно быстрой стимуляции, что позволяет предотвратить инициацию жизнепасных аритмий и новых шоков.

Перед установкой ИКД у ребёнка с LQTS необходимо взвесить все «за» и «против». Терапия ББ в сочетании со стеллэктомией позволяет предупредить ВС у 96-97% симптоматических пациентов высокого риска. ИКД, таким образом, показан в случае нового обморока или остановки сердца.

Выгоды ИКД со всеми его достоинствами и недостатками должны быть ясно объяснены взрослому пациенту или родителям ребёнка, чтобы предоставить им возможность выбора.

Бессимптомные пациенты. Учитывая, что ВС у 10-15% пациентов с LQTS может быть первым проявлением заболевания, всем бессимптомным пациентам моложе 40 лет целесообразно профилактическое назначение ББ (уровень доказательности IB). Разумным исключением являются пациенты старше 40 лет (на момент постановки диагноза) с QTc <500 мс и мужчины старше 25 лет с LQTS1, поскольку ожидается пожизненное бессимптомное течение синдрома. Женщины с LQTS2 остаются в группе риска в течение всей жизни.

Профилактика первичных осложнений. Образ жизни. LQTS – одна из ведущих причин ВС молодых, внешне здоровых людей.

Рекомендации ACC/AHA/ESC.

Изменение образа жизни рекомендуется пациентам с диагнозом LQTS (клинических и/или молекулярных) (уровень доказательств IB).

Все пациенты с LQTS должны избегать спортивных соревнований. Пациентам с фенотипами LQT1 или LQT2 следует также избегать ситуаций, связанных с интенсивной физической активностью и/или эмоциональным стрессом (плавание и прыжки в холодную воду, посещение парка аттракционов, просмотр фильмов ужасов). Нормальная физическая деятельность не ограничивается у пациентов с LQT3. Поскольку пациенты с LQT2 находятся в более высоком риске аритмий от внезапных резких звуковых сигналов (особенно при пробуждении), им рекомендовано удалить телефоны и будильники из спален. Пациентам с LQT2 очень важно сохранять адекватные уровни калия, поэтому целесообразен пероральный приём препаратов калия. Женщинам с LQT2 в послеродовом периоде рекомендованы приём ББ и полноценный сон. Пациентам с LQT3 и с LQT2, имеющим риск аритмий в состоянии покоя, целесообразно продумать систему оповещения близких об ухудшении своего состояния (например, спать в одной спальне с родителями или супругом).

Внешние дефибрилляторы. Наличие автоматических внешних дефибрилляторов дома, в школе, и в игровых залах может быть оправданным в некоторых случаях.

LQTS и лекарства. Все пациенты с LQTS должны избегать приёма ЛС, удлиняющих QTc, если риск развития ДВЖТ перевешивает необходимость их назначения. Полный список ЛС, удлиняющих интервал QTc, можно найти на сайте www.qtdrugs.org

Целесообразен контроль ЭКГ во время анестезии, хирургии, эндоскопии, родов. Необходимо избегать ситуаций, приводящих к снижению калия и магния в сыворотке крови, целесообразна своевременная коррекция электролитного дисбаланса.

Генетическое тестирование.

Полное генетическое тестирование (LQT1-3: KCNQ1, KCNH2 и SCN5A) рекомендуется любому пациенту при подозрении на LQTS: 1. после консультации кардиолога на основе изучения истории болезни пациента, семейного анамнеза, ЭКГ в 12 отведениях и/или после провокационного теста с физической нагрузкой или катехоламинами (класс I);

2. с бессимптомным (идиопатическим) удлинением QTc на серии ЭКГ в 12 отведениях (>480 мс у детей и >500 мс у взрослых), в отсутствие других причин удлинения интервала QT (класс I);

3. с бессимптомным (идиопатическим) удлинением QTc на серии ЭКГ в 12 отведениях (>460 мс у детей и >480 мс у взрослых) (класс IIb).

Конкретное генетическое тестирование рекомендуется для членов семьи и других родственников пациента с идентифицированным LQTS (класс I). Примерно 15-20% LQTS остаются генетически неуловимыми мутациями и требуют углублённого генетического исследования.

Следует подчеркнуть, что на практике с врождённым LQTS чаще встречаются педиатры, однако с этой патологией приходится сталкиваться и терапевтам. В доказательство тому представляем клинический случай врождённого LQTS, который впервые диагностировали у больной С. в возрасте 51 г. Первые эпизоды синкопе появились у молодой женщины в 18 лет во время родов и были расценены как истерические. В последующем приступы потери сознания

повторялись с периодичностью 2-3 раза в год на фоне психо-эмоциональных стрессов. Отметим, что больной неоднократно регистрировались ЭКГ, на которых при ретроспективном анализе отмечалось удлинение интервала QT от 480 до 600 мс, и что обморочные состояния пациентки врачами поликлиники не связывались с изменениями на ЭКГ. Последние 1,5-2 года приступы потери сознания участились на фоне бытовых переживаний до 5-6 раз в неделю и иногда до 3-4 раз в день. При обследовании в клинике больной в возрасте 51 г. поставлен диагноз врождённый LQTS. На ЭКГ (рис 5) ритм синусовый с частотой 75 в минуту, удлинение интервала QT ($QTc=528$ мс). Для уточнения причин обмороков выполнена кардиотелеметрия. В первый же день наблюдения у пациентки было зарегистрировано трепетание желудочков (рис 6). Назначен пропранолол в дозе 2мг/кг, со 2-го дня приёма ББ по настоящее время (в течение 5 лет) синкопальных эпизодов не отмечалось. На фоне терапии ББ больной периодически, 2 раза в год, проводится метаболическая терапия (α -липоевая кислота, мильгамма, препараты калия и магния).

Демонстрацией этого клинического наблюдения мы хотим ещё раз привлечь внимание «взрослых» кардиологов к проблеме врождённого LQTS и напомнить, что иногда такой случай даже у зрелого человека может быть врождённым.

LQTS и внезапная сердечная смерть. По данным патологоанатомических исследований ВС у взрослых людей, от 5% до 20% пациентов имеют структурно нормальное сердце, и причина смерти остаётся невыясненной. Прогнозирование риска ВС продолжает оставаться серьёзной проблемой, однако интенсивное изучение молекулярных механизмов первичных электрических болезней сердца расширяет наши представления о ВС. Как показали недавние генетические исследования родственников лиц моложе 50 лет, погибших от внезапной необъяснимой смерти, причина была установлена посмертно в 33% случаев, в том числе в 96% это оказались наследственные заболевания сердца: первичная электрическая болезнь во всех (100%) случаях детей до 14 лет и в 60% случаев лиц в возрасте 30-49 лет. Самым распространённым диагнозом (19%) был LQTS. В другом проспективном исследовании анализ ДНК молодых людей, скончавшихся во сне или в состоянии покоя (средний возраст 25 лет), позволил ретроспективно диагностировать в 15% случаев LQTS. Кроме того, по данным молекулярной аутопсии, с врождённым LQTS (особенно, LQTS1) может быть связана ВС во время плавания: у трети утонувших пловцов были обнаружены мутации генов, ответственных за LQTS.



Рис 5. ЭКГ 51-летней женщины с врождённым LQTS. Объяснение в тексте.

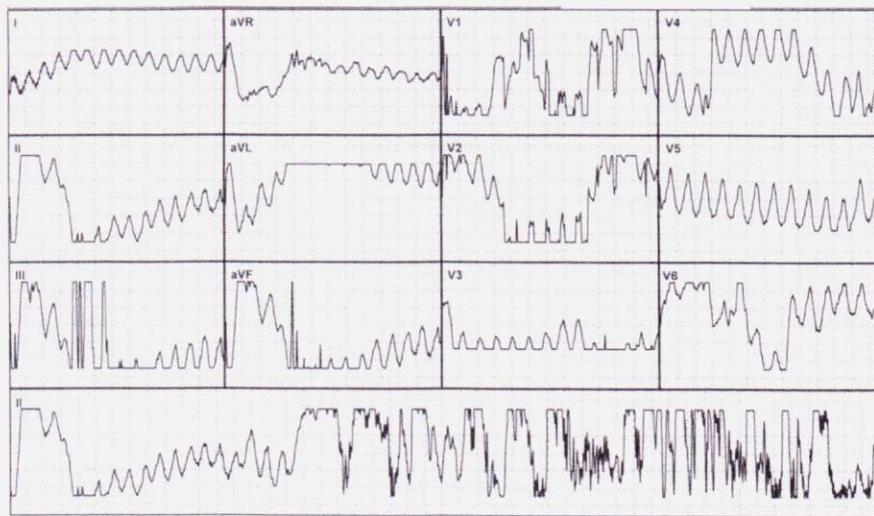


Рис 6. Трепетание желудочков у 51-летней женщины с врождённым LQTS. Объяснение в тексте.

LQTS и внезапная детская смерть. Внезапная смерть новорождённых (Sudden infant death syndrome (SIDS) остаётся ведущей причиной ВС в течение первого года жизни в западном мире. Несмотря на большое количество теорий, причины

её остаются неизвестными. В 1976 г Schwartz, а также Maron с соавторами предположили, что некоторые дети могли умереть аритмической смертью вследствие LQTS, по данным последующих исследований, неонатального скрининга ЭКГ и посмертного анализа, в 11-13% случаев SIDS. В настоящее время с SIDS тесно ассоциированы мутации генов SCN5A, KCNH2, CAV3, KCNQ1, KCNE1, KCNE2, KCNJ2, ответственных за LQTS.

LQTS и эпилепсия. Хорошо известно, что центральная нервная система играет большую роль в происхождении сердечных аритмий. Испуг, гнев, депрессия, стресс, чрезмерные звуковые сигналы могут вызывать жизнеопасные аритмии и ВС, как правило, вследствие расстройств электрофизиологии миокарда и сбоев функционирования ионных сердечных каналов, управляющих возбудимостью и сократимостью сердца.

Врождённый LQTS клинически манифестирует синкопальными событиями (обмороками и эпилептиформными судорожными припадками), являющимися последствиями продолжительной мозговой гипоперфузии из-за сердечных аритмий. Не удивительно, что части пациентам с LQTS может быть ошибочно диагностирована эпилепсия и назначена антиконвульсивная терапия. Особенно это касается пациентов с LQTS2, которым в 4 раза чаще, чем при других генотипах LQTS, ставится диагноз эпилепсии, и, по-видимому, эпилептиформные судороги так же характерны для LQTS2, как известные провоцирующие факторы – резкие звуковые раздражители и послеродовый период. Интересно, что ген KCNH2, ответственный за LQTS2, первоначально был обнаружен на год раньше, в 1994 г, в гиппокампе (а позднее во многих структурах мозга). Он модулирует возбуждение нейронов головного мозга, где уровень его представительства в 1000 раз выше, чем в сердце, и логично предположить, что мутации гена KCNH2 оказывают эпилептогенное действие и что судорожные припадки у пациентов с LQTS2, на самом деле не аритмического, а центрального генеза.

На практике, действительно, очень трудно провести различие между обмороком вследствие сердечной аритмии и первичным нейрогенным судорожным припадком. Кроме того, одновременный мониторинг ЭЭГ и ЭКГ демонстрирует очень высокую распространённость (до 44%) различных аритмий при эпилептических припадках. Судорожная активность регистрируется у одной трети носителей мутаций LQTS (в том числе у 22% LQTS1) и можно предположить, что гены, ответственные за LQTS, вызывают повышенную возбудимость нейронов независимо от сердечных аритмий. Процессы возбуждения клеток головного мозга и сердца основаны на одних и тех же принципах ионного транспорта (проводящие ионы кальция, натрия, хлора, калия и неспецифические), и на молекулярном уровне обнаружены общие для сердца и мозга классы ионных каналов (изоформы SCN и KCNQ). Дисфункция каналов вследствие определённой мутации одновременно в сердце и мозге может лежать в основе и эпилепсии, и LQTS, заболеваний не просто существующих, но имеющих синергетический нейро-кардиогенный механизм «пароксизmalного фенотипа».

В качестве иллюстрации описанных выше диагностических сложностей представляем клинический случай из нашей практики. Больной М., 19 лет состоит

на учёте по эпилепсии с 4 лет, обследовался в Городском эпилептологическом центре, где диагноз эпилепсии верифицирован данными ЭЭГ. Описывает начало судорожного припадка так: «Не могу бегать, сразу во время физической нагрузки появляются боли в сердце, и падаю без сознания». На ЭКГ (рис 7): синусовая брадикардия с частотой 54 в минуту, удлинение интервала QT ($QTc=583$ мс). Изменения морфологии зубца T. ЭКГ- признаки LQTS.

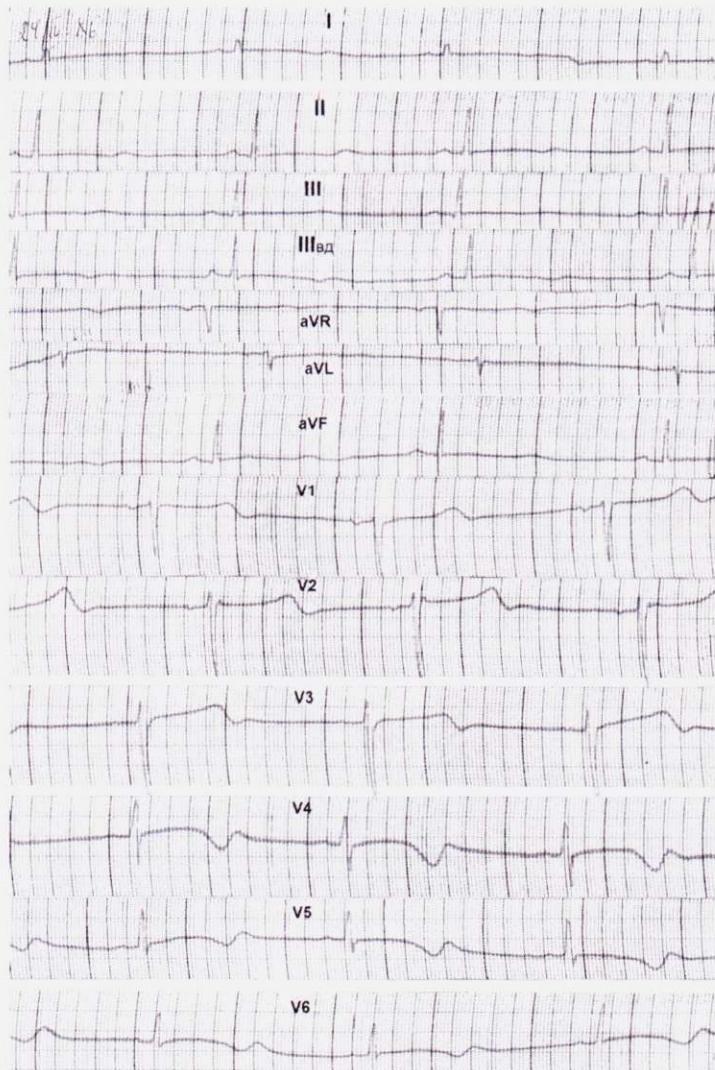


Рис 7. ЭКГ больного М. 19 лет. Объяснение в тексте.

Приобретённый синдром удлинённого интервала QT

Приобретённый (вторичный) LQTS является латентной формой врождённого синдрома. Причинами манифестации «спящих» мутаций считают приём некоторых ЛС, метаболические нарушения, электролитный дисбаланс и различные заболевания.

Заболевания и состояния, на фоне которых встречается удлинение интервала QT
электролитный дисбаланс (гипокалиемия, гипомагнеземия, гипокальциемия), гипотермия, низкокалорийная белковая диета, употребление жирной животной пищи, хронический алкоголизм, операции на шее, гипотиреоз, нарушение пищевого поведения (нервная анорексия), интракраниальные и субарахноидальные кровоизлияния, нарушение мозгового кровообращения, опухоли мозга, гепатит, синусовая брадикардия, полная АВ блокада, острая ишемия миокарда, миокардиты, кардиомиопатии, стресс-индуцированная кардиомиопатия такоцубо, застойная сердечная недостаточность, пролапс митрального клапана, феохромоцитома, сахарный диабет, синдром Кона, ВИЧ, психоэмоциональный стресс.

Отравления

рутин, фосфорорганические инсектициды, яд скорпиона

Таблица №6. Клинические состояния и заболевания, приводящие к удлинению интервала QT.

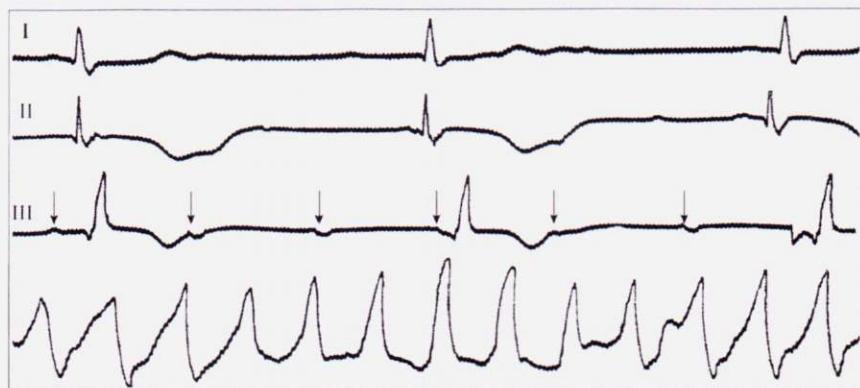


Рис 8. ЭКГ больного с АВ-блокадой III степени. Объяснение в тексте.

Литературные данные и наш практический опыт свидетельствуют, что длинный интервал QT при брадиаритмиях, особенно при АВ блокадах III степени, встречается довольно часто. При этом в ряде случаев удлинение интервала QT сопровождается альтернацией ST-T и полиморфными ЖТ, в том числе ДВЖТ. На ЭКГ (рис 8) регистрируется АВ блокада III степени ($QT=800$ мс) с редким замещающим идиовентрикулярным ритмом (32 уд/мин). Нижний фрагмент этого рисунка иллюстрирует пароксизм ДВЖТ. Смерть этого пациента наступила внезапно.

Еще одна ЭКГ (рис 9) демонстрирует пароксизм ДВЖТ на фоне АВ блокады III степени, которому предшествует выраженная альтернация процессов деполяризации (верхний фрагмент). Следующий пример показывает альтернацию зубца Т («центральная инверсия» перед пароксизмом) и ДВЖТ у пациента с длинным интервалом QT (590-740 мс) при кетоацидозе (рис 10). Рис. 11 иллюстрирует ЭКГ пациентки, которая вскоре после использования хлорофоса в бытовых целях почувствовала слабость, тошноту, сердцебиение, в связи с чем вызвала бригаду скорой помощи, и с диагнозом отравления хлорофосом была госпитализирована. ЭКГ выявила выраженные изменения процессов деполяризации, удлинение QT (700 мс) и желудочковые нарушения ритма в виде одиночных ранних эктопических желудочковых комплексов. Своевременно начатая терапия позволила предотвратить развитие жизнеугрожающей аритмии.



Рис 9. ЭКГ больного с полной АВ-блокадой. Объяснение в тексте.

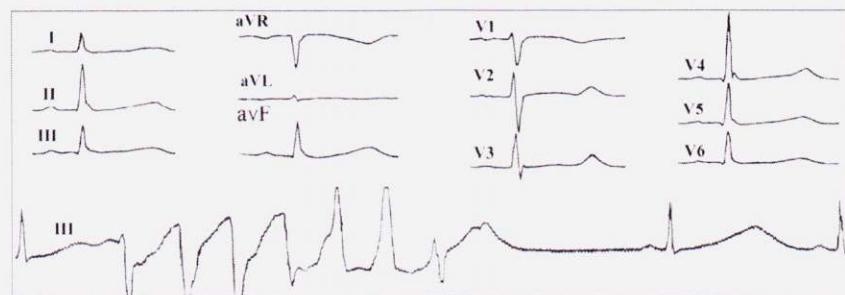


Рис 10. ЭКГ больного с кетоацидозом. Объяснение в тексте.

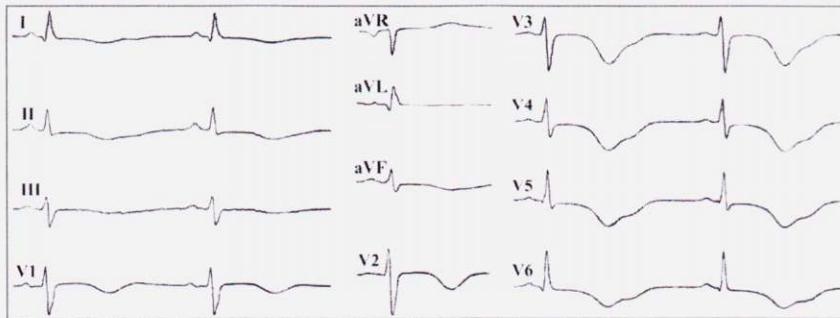


Рис 11. ЭКГ больной с отравлением хлорофосом.

В другом случае больная госпитализирована бригадой скорой помощи с судорожным синдромом после употребления 500 мл спирта «Royal». Зарегистрированы эпизоды ДВЖТ на фоне длинного QT (470 мс) (рис. 12). Нарушения электролитного баланса (гипокалиемия, гипокальциемия, гипомагниемия) также имеют значение в генезе острого удлинения интервала QT, в частности, на фоне приёма диуретиков. В качестве примера приводим ЭКГ больной 53 лет, у которой развилась гипокалиемия (уровень калия 2,4 ммоль/л) в процессе лечения гипотиазидом (рис. 13).

Выраженные дисэлектролитные нарушения (гипокалиемия) при синдроме Коня проявляются на ЭКГ депрессией сегмента ST, широкими зубцами Т, сливающимися с волнами U. Рис. 14 (А, Б) показывает динамику этих изменений на фоне лечения.



Рис 12. ЭКГ больной после отравления спиртом «Royal».

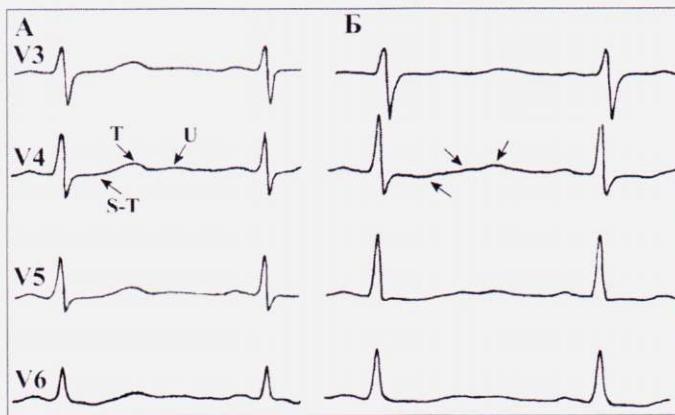


Рис 13. ЭКГ больной с гипокалиемией. Объяснение в тексте.

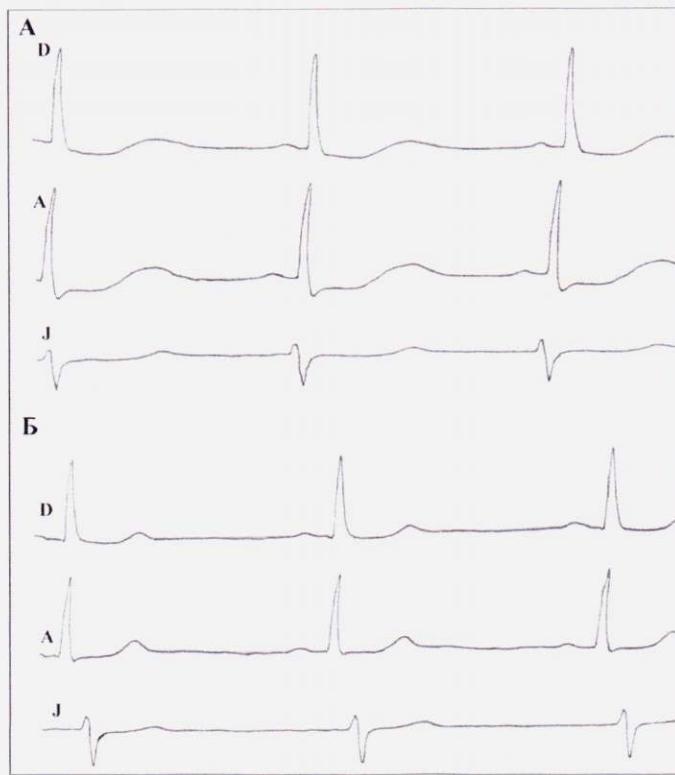


Рис 14. ЭКГ больной с синдромом Кона. А – до лечения. Б – на фоне лечения. Объяснение в тексте.

В случае острой ишемии, инфаркта миокарда также возможно удлинение интервала QT. Стойкое (более 5 дней) увеличение продолжительности интервала QT, особенно в сочетании с желудочковыми экстрасистолами, прогнозически неблагоприятно – риск ВС у таких больных повышается в 5-6 раз. В одном из наших наблюдений (к счастью, только одном) у больного с недавно перенесенным инфарктом миокарда, QT 450 мс и желудочковыми эктопическими комплексами в покое при выполнении ВЭМ (25 вт, 1 мин) возникла ДВЖТ, которая привела к ФЖ, закончившейся смертью (рис. 15). В определении прогноза у больных с перенесенным инфарктом миокарда играет важную роль оценка QTd. Даже после успешной хирургической реваскуляризации у пациентов с инфарктом миокарда сохраняющаяся дисперсия интервала QTd является чувствительным показателем неоднородности процессов деполяризации и повышенного риска злокачественных аритмий.

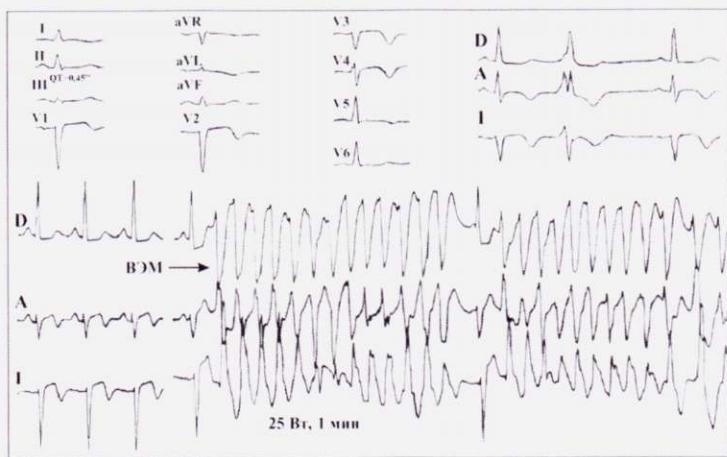


Рис 15. ЭКГ больного с перенесенным инфарктом миокарда. Объяснение в тексте.

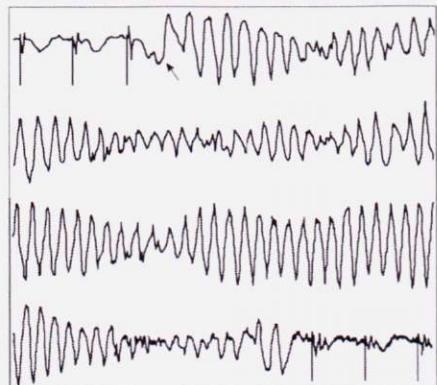


Рис 16. ЖТ “torsades de pointes”, возникшая у больного с ЭКС в режиме VVI на фоне лечения кордароном при удлинении QT до 640 мс.

На рис. 16 приведён пример удлинения QT (640 мс) и ДВЖТ, возникших после лечения кордароном у больного с ЭКС.

Выраженное удлинение интервала QT сопровождает гипотермию. На ЭКГ (рис. 17 В) синусовая брадикардия 48 в минуту, удлинение интервала QT ($QTc=596$ мс), зубец Особорна (гипотермия 32 градуса). Изменения ЭКГ при выраженной гипотермии (27,6 градусов) иллюстрирует рис. 18: ритм синусовый с частотой 71 в минуту, удлинение интервала QT ($QTc=654$ мс), гигантский зубец Особорна.

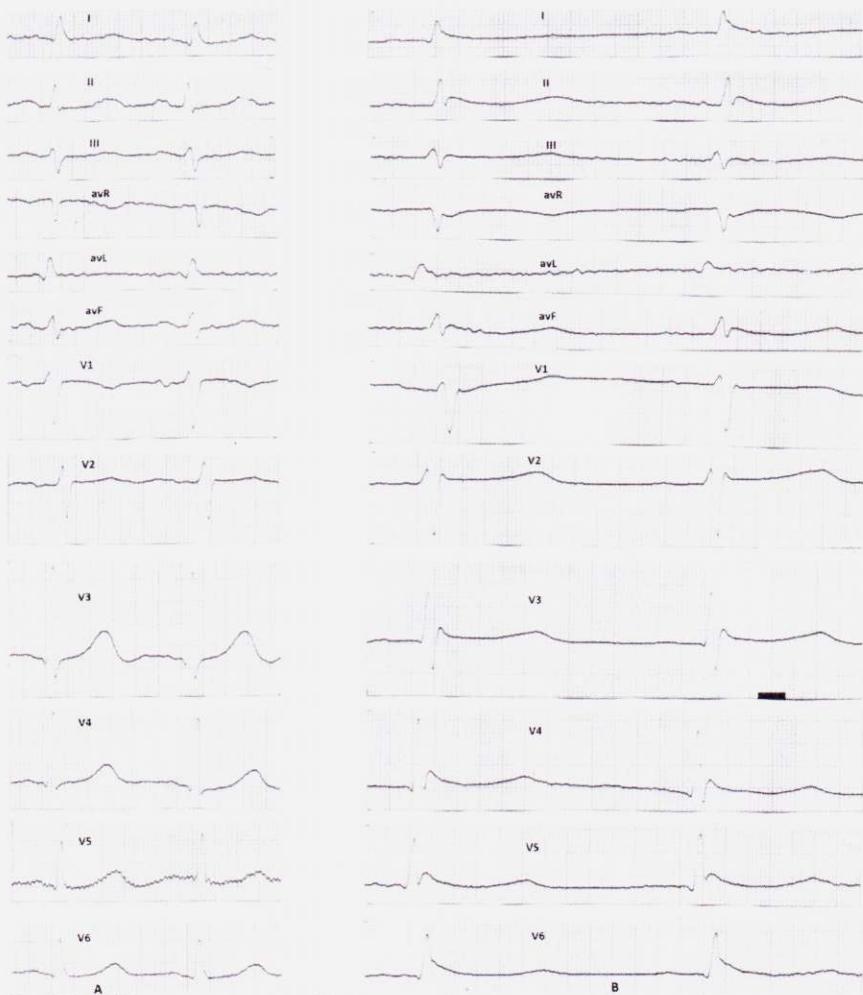


Рис 17. ЭКГ при гипотермии 32 градуса. А – исходная ЭКГ. В – ЭКГ при гипотермии. Объяснение в тексте.

Особую опасность представляет наличие нескольких факторов риска развития приобретённого LQTS, например, при нарушении пищевого поведения (нервной анорексии), при котором на фоне рвоты после приёма пищи развиваются нарушения электролитного баланса и дисметаболические изменения, ведущие к выраженному удлинению интервала QT. Приводим клиническое наблюдение 30-летнего мужчины с нарушением пищевого поведения (нервная анорексия). Вес при поступлении 30 кг, рост 164, индекс массы тела 11,15. На ЭКГ (рис 19А) ритм синусовый с частотой 90 в минуту, выраженные диффузные изменения миокарда, удлинение интервала QT ($QTc=640$ мс). Обратная динамика выраженных электролитных и метаболических нарушений (рис 19В) на фоне улучшения соматического состояния.

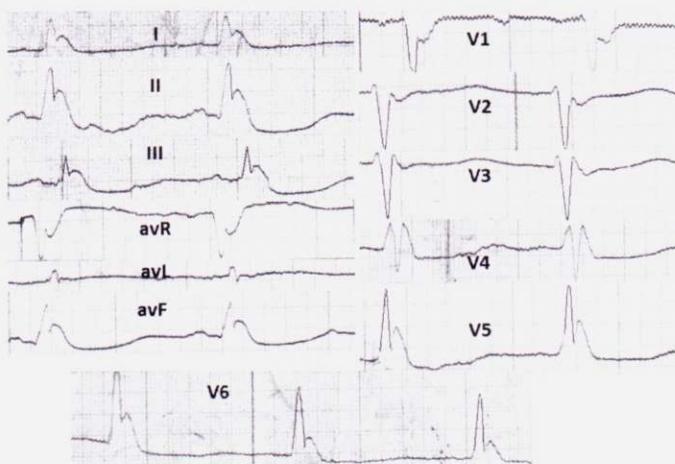


Рис 18. ЭКГ при гипотермии 27,6 градусов. Объяснение в тексте.

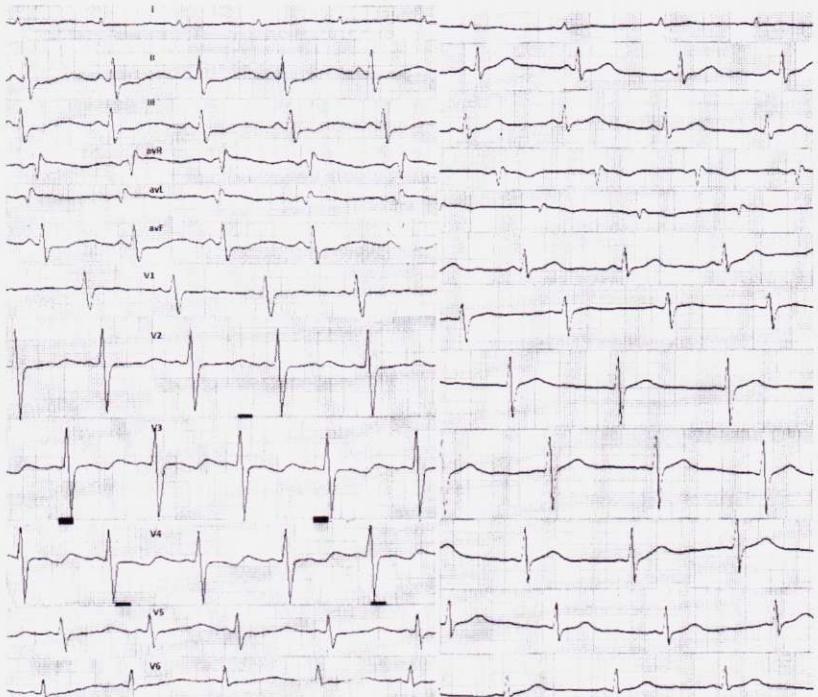


Рис 19. ЭКГ 30-летнего больного с нарушением пищевого поведения (нервная анорексия). А – при поступлении. В – после коррекции электролитного дисбаланса и метаболических нарушений. Объяснение в тексте

Лекарственно-индуцированный LQTS.

Современный терапевтический арсенал включает свыше 200 тысяч наименований ЛС, 90% из которых появились в последние 50 лет, и это можно считать «фармацевтическим взрывом». Возрастает не только количество выпускаемых ЛС, но и сила их воздействия на организм, создаются сложные, многокомпонентные ЛС, обеспечивающие высокий терапевтический эффект. В последние годы отмечается снижение медицинского контроля и компетентности и широкое распространение безрецептурных ЛС как продуктов повседневного спроса, вследствие чего проблема лекарственных осложнений становится более актуальной, чем сами болезни. Согласно данным, приведённым в докладе Центров по контролю и предупреждению заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention) от 2.03.2001г., в США растёт частота ВС среди людей молодого возраста. Высказывается мнение, что среди возможных причин этого роста важную роль играют ЛС. Объём потребления ЛС в экономически развитых странах постоянно увеличивается, и врачебное сообщество тревожит растущая «медицинизация общества». Фармацевтика давно стала таким же доходным

бизнесом, как и любой другой. Только на разработку нового продукта у фармацевтических гигантов в среднем уходит 10 лет и 800 млн. долларов. Наметилась отчётливая негативная тенденция в проведении фармкомпаниями всё большего числа ЛС как статусных или престижных (lifestyle drugs), соответствующих определённому образу жизни. Это виагра, сиалис и левитра, ксеникал, антидепрессанты, антигрибковые и многие другие. Пропагандируя ЛС в качестве непременного атрибута здоровой и успешной жизни, фармацевтические компании выступают «просветителями», активно продвигая в массы теорию полезности самолечения, согласно которой широкое использование безрецептурных ЛС ведёт к «оздоровлению» нации и к уменьшению затрат на систему государственного здравоохранения. Под «лекарственным образом жизни» подразумевается приём успокоительных при любой стрессовой ситуации, лечение малейших недомоганий обезболивающими и противовоспалительными, устранение естественных человеческих переживаний при помощи антидепрессантов. На международной конференции «Inaugural Conference on Disease Mongering», прошедшей 11-13 апреля 2006 г. в Нью-Кастле (Австралия), большую тревогу у клиницистов вызвало стратегически выверенное направление современной фармацевтической индустрии по превращению людей-пациентов, получающих необходимое и прописанное лечение, в потребителей услуг, наслаждающихся лекарственным шопингом.

Другую тревожную тенденцию можно обозначить как «disease mongering» («торговлю болезнями»). Термин «mongering» (в переводе с английского «продажа кому-либо чего-то не нужного») из языка маркетинга. Расширяя рынок сбыта, крупнейшие фармацевтические компании убеждают вполне здоровых людей в том, что они больны и нуждаются в медикаментозном лечении. Количество мнимых недугов, искусственно раздуваемых до масштабов серьёзных заболеваний, постоянно увеличивается: широкое трактование «депрессии» как «плохого настроения», синдром хронической усталости (синдром менеджера), климакс как заболевание, женская половая дисфункция, иммунодефицитные состояния, йоддефицит, синдром беспокойных ног, дисбактериоз, «новые» инфекционные заболевания становятся брендами для наращивания продаж антидепрессантов, иммуномодуляторов, пробиотиков, антибиотиков, гормонов. Самостоятельный и бесконтрольный приём ЛС, полифармация, необходимость длительного приёма ЛС создают предпосылки для развития потенциально опасных лекарственных осложнений и приобретают масштабы серьёзной медицинской проблемы.

Разнообразные ЛС самых широких фармакологических групп способны приводить к удлинению интервала QT.

антиаритмические	Ia Ib Ic III IV классы
диуретики	кроме калийсберегающих
антиангинальные	беприлид, прениамин
гиполипидемические	статины, пробукол
сердечно-сосудистые	адреналин, папаверин, вазопрессин, фенилэфрин, кавинтон, аденоzin, мидодрин
агонисты β_2 -адренорецепторов	беротек, сальбутамол

бронходилататоры	эфедрин, левалбутерол, метапротеренол
антибиотики	фторхинолоны (спарфлоксацин, грепафлоксацин), макролиды (эритромицин), азалиды (азитромицин), кетолиды (телитромицин)
сульфаниламиды	бактрим, сульфаметоксазол
антипротозойные	пентамидин, сурьма
антималярийные	хинин, галофантрин, мефлохин, примахин
противогрибковые	пр. имидазола: кетоконазол, флуконазол
прокинетики	мозаприл, изазаприл
антагонисты допаминовых рецепторов	домперидон (мотилиум, мотилак)
серотонинергические	кетансерин, зимелдин, тегасерод
иммуносупрессанты	такролимус
противоопухолевые	тамоксифен, сунитиниб, окtreотид
антигистаминные	I поколения (эмезан, атаракс, хлорфенамин) II поколения (терфенадин, астемизол, лоратадин, мизоластин)
нейротропные	-местная анестезия (кокайн) -опиатные агонисты (левометадил, метадон) -средства для наркоза (хлоралгидрат) -нейролептики (тиоридазин, мезоридазин, пимозид, сультоприл, дроперидол; сертindол, зипразидон, рисперидон) -антидепрессанты (амитриптилин, доксепин, имипрамин, кломипрамин) -анксиолитики -транквилизаторы -препараты лития -антимигренозные (суматриптан, золмитриптан) -противорвотные (доласетрон, ондансеутрон) -ингибиторы холинэстеразы (галантамин)
другие препараты	фениламин, будипин, гепарин, силденафил (виагра), варденафил (левитра)

Таблица 7. Лекарственные средства, удлиняющие интервал QT.

Существует несколько объяснений лекарственно-индуцированного LQTS. С точки зрения фармакогенетики, лекарственно-индуцированный LQTS представляет собой атипичные, скрытые, латентные формы LQTS («forme fruste» - «болезнь, приостановленная в развитии»). Гипотеза дозозависимости предполагает, что риск развития ДВЖТ определяется превышением пороговой величины TDR, равной в эксперименте 90 мс. Такие блокаторы IKr, как сotalол, дофетилид, эритромицин, действительно, обнаруживают дозозависимое увеличение TDR и LQTS. Однако другие ЛС, вызывающие LQTS в зависимости от дозы, приводят лишь к незначительным изменениям TDR, не достаточным для возникновения аритмических осложнений. И, наконец, ЛС с преимущественной блокадой IKs (хроманол, пентобарбитал, амиодарон и ранолазин) приводят к дозозависимому LQTS без увеличения TDR, вследствие чего ДВЖТ при их

приёме возникает очень редко или вообще не возникает. Таким образом, ДВЖТ не возникает при лечении некоторыми ЛС, удлиняющими интервал QT, так как в этом случае снижается или лишь незначительно повышается TDR.

Концепция «резерва реполяризации», как динамичной и саморегулирующейся системы, базируется на более общем принципе, что сложные биологические системы редко ломаются из-за одного поражения (генетического или приобретённого генеза), и существуют различные, часто избыточные механизмы поддержания нормального функционирования системы при незначительных функциональных нарушениях. Так, небольшое снижение тока реполяризации в результате генетических мутаций ионных каналов долгое время может оставаться без последствий, потому что другие механизмы «вступают в игру» для поддержания процессов реполяризации на нормальном уровне (и на ЭКГ будет регистрироваться почти нормальный интервал QT). Однако в результате гипокалиемии, брадикардии или терапии ЛС происходит постепенное снижение резерва реполяризации.

Факторы риска лекарственно-индукционной ДВЖТ.

1. Женский пол в фертильном периоде преобладает в 2-3 раза, что обусловлено гормональной регуляцией процессов реполяризации («защитное» действие андрогенов и эстрогенная «уязвимость», а также половые различия в плотности ионных каналов).

2. Брадикардия. Паузозависимое удлинение QT с экстрасистолой или последовательностью SLS увеличивают риск ДВЖТ.

3. Гипокалиемия ($<3,5$ ммоль/л) и гипомагнеземия ($<1,0$ ммоль/л).

4. Высокая концентрация и быстрое введение ЛС, удлиняющих интервал QT. Развитию ДВЖТ способствуют почечная и печёночная недостаточность, снижение обмена веществ и ингибирование ферментов цитохрома P450.

Существуют ЛС с очень низким (moxifloxacin или fluoxetine) и высоким (sotalol, dofetilide, thioridazine) риском ДВЖТ. Полная информация о ЛС, вызывающих LQTS/ДВЖТ, представлена на сайте <http://www.torsades.org>.

5. Интоксикация дигиталисом вследствие пересыщенности (overload) внутриклеточного кальция с поздней постдеполяризацией и ингибированием KCNH2.

6. Субклинический врождённый LQTS (менее 10% врождённого LQTS), обусловленный неполной пенетрантностью мутаций генов KCNQ1, KCNH2, KCNE1, KCNE2, SCN5A [23].

Следует отметить, что у пациентов со структурным заболеванием сердца есть и другой механизм лекарственно-индукционной ДВЖТ, связанный с возникновением в ходе лечения потенциальных очагов повторного входа (reentrant circuits). Электрофизиологическое ремоделирование, отмечавшееся при гипертрофии левого желудочка и сердечной недостаточности, может провоцировать удлинение потенциала действия и предрасполагать к дальнейшему лекарственно-индукционному удлинению QT и возникновению ДВЖТ. Подобная предрасположенность к ДВЖТ возникает и у пациентов с тяжёлыми заболеваниями печени.

Приводим собственное наблюдение. Больная П., 58 лет поступила в клинику в связи с выявленными на ЭКГ неспецифическими изменениями реполяризации – отрицательными зубцами Т в большинстве отведений (рис. 20). Также зафиксировано удлинение интервала QT до 460 мс (QTc=500 мс). На предыдущей ЭКГ (полгода назад) таких изменений не было (рис. 21). В анамнезе – хронический вирусный гепатит. По поводу кохлео-вестибулярной недостаточности пациентка самостоятельно и бесконтрольно принимала кавинтон в больших дозах.

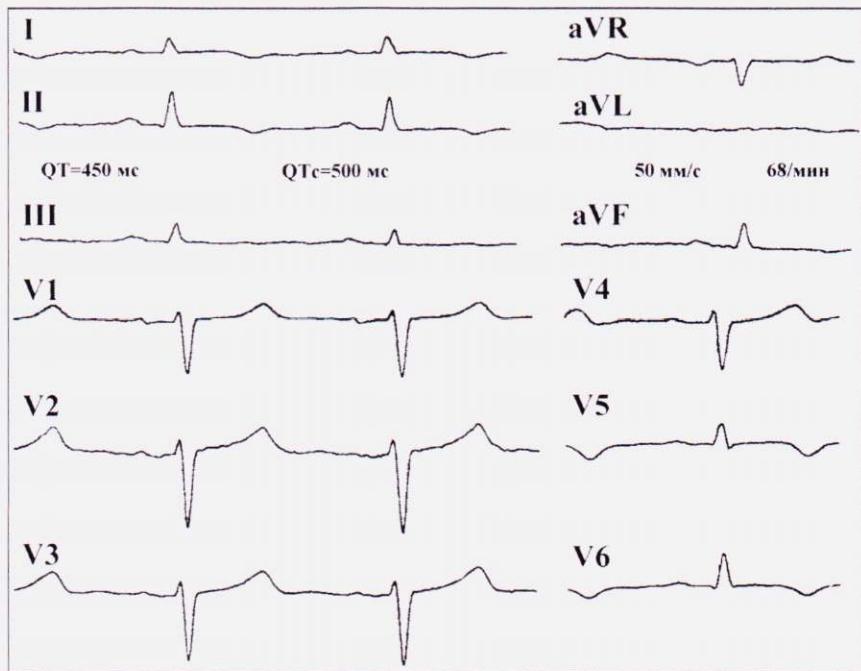


Рис 20. ЭКГ больной П. при поступлении в клинику.

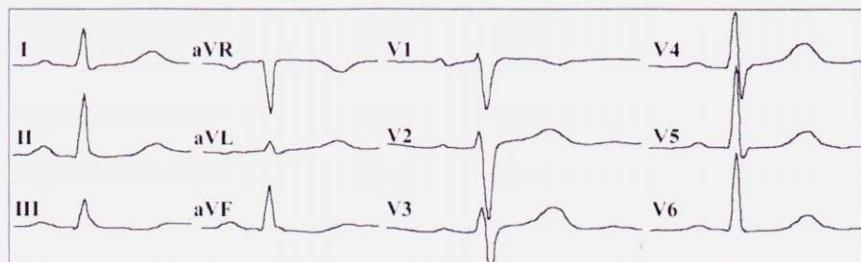


Рис 21. ЭКГ больной П. за полгода до поступления в клинику.

Уже на второй день пребывания в клинике больная перенесла клиническую смерть. Реанимационные мероприятия закончились успешно, на ЭКГ сохранялась инверсия зубцов Т, а интервал QT удлинялся до 580 мс (рис. 22). В течение следующих суток при мониторном наблюдении ЭКГ удалось зарегистрировать ФЖ (рис. 23).

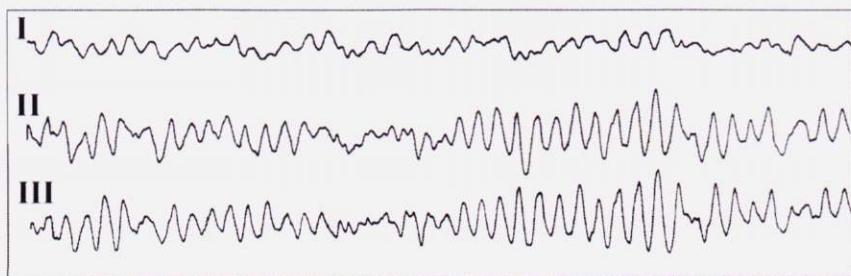


Рис 22. ЭКГ больной П. во время фибрилляции желудочков.

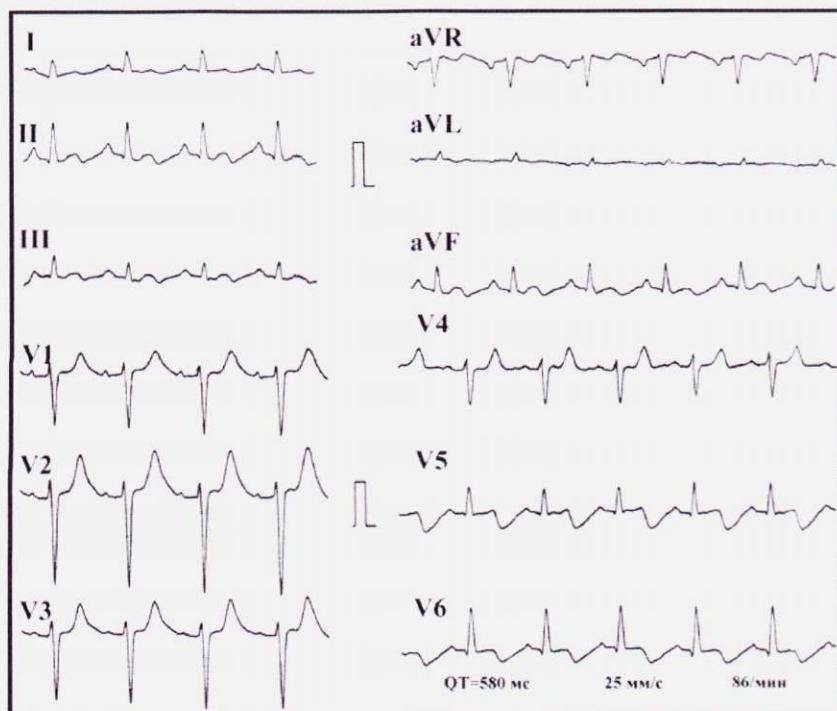


Рис 23. ЭКГ больной П. после дефибрилляции.

После повторной ФЖ было отмечено ещё большее удлинение интервала QT (до 640 мс) и более выраженные изменения деполяризации в тех же отведениях (рис. 24). Оба обморока не сопровождались какими-либо предвестниками. ХМ ЭКГ выявило ЖЭ без фиксированного интервала сцепления и альтернацию сегмента ST и зубца Т. Начата терапия, направленная на профилактику фатальных аритмий на фоне приобретённого LQTS – препаратами калия, магния и ББ.

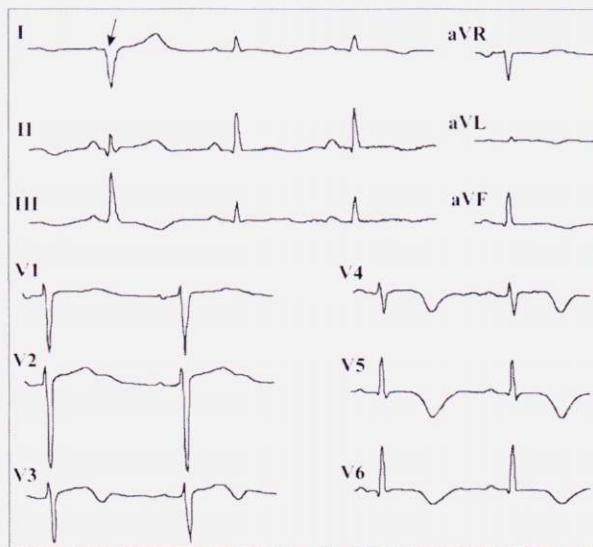


Рис 24. ЭКГ больной П. после повторной дефибрилляции.



Рис 25. ЭКГ больной П. через 2 месяца после выписки. Объяснение в тексте.

Продолжительность интервала QT постепенно восстанавливалась. Нарушения ритма и альтернация сегмента ST и зубца Т исчезли на 7 день лечения, а изменения реполяризации не претерпевали существенной динамики более 2 месяцев (рис. 25). Спустя 3 месяца все показатели ЭКГ нормализовались. Эхокардиография и велоэргометрия патологии не выявили.

Таким образом, мы встретились с приобретённым LQTS у пациентки без органического заболевания сердца, приведшим к жизнеугрожающей аритмии – ФЖ. Длительный приём кавинтона на фоне хронического вирусного гепатита мог стать причиной манифестации синдрома. Своевременно оказанное реанимационное пособие позволило предотвратить ВС.

Практические рекомендации.

Кардиобезопасность терапии должна стать неотъемлемой частью клинической работы врачей-лечебников. Следует уделять внимание общему соматическому состоянию пациентов, оценивая факторы риска кардиоваскулярных осложнений терапии. Пациенты с удлинением интервала QT относятся к группе высокого риска, если у них наблюдаются аритмии, удлинение интервала QT >500 мс, увеличенные зубцы U, альтернация зубцов Т. Целесообразно перед назначением ЛС пациентам потенциально высокого риска сделать ЭКГ и получить консультацию кардиолога. Важно также учитывать рекомендации в отношении мониторинга ЭКГ, приведённые в инструкциях по применению отдельных ЛС. Необходимо также контролировать концентрацию калия и, в идеале, магния в

сыворотке крови, чтобы избежать электролитного дисбаланса, являющегося фактором риска существенного удлинения интервала QT.

Комитет по патентованным ЛС Европейского Агентства по оценке медицинских продуктов (European Agency for the Evaluation of Medical Products) предлагает считать увеличение QTc на 30-60 мс у пациента, принимающего новое ЛС, настораживающим в отношении возможной связи с препаратом. Абсолютную продолжительность QTc выше 500 мс и относительное увеличение более чем на 60 мс следует рассматривать в качестве угрозы ДВЖТ. Комитет по безопасности ЛС и агентство по контролю ЛС (Medicines Control Agency & Committee on Safety of Medicines, 2001) рекомендуют проводить ЭКГ-исследования и биохимические анализы крови на содержание электролитов каждые шесть месяцев и после каждого повышения дозы.

Терапевтическая тактика при приобретённом LQTS должна включать следующие мероприятия. Необходимо отменить ЛС, вызвавшее удлинение интервала QT, и устраниТЬ имеющиеся метаболические нарушения. Начинают с в/в введения сульфата магния в дозе 8 мл 25% раствора (2 мг) и, если приступ не удается купировать, через 5-15 минут можно повторить то же самое. Далее переходят к капельному вливанию сульфата магния от 3 до 20 мг/мин на протяжении 7 – 48 ч. Предполагается, что магний является «естественным кальциевым блокатором» и подавляет триггерную активность, связанную с ранними постдеполяризациями. Показано назначение ЛС, содержащих магний (магнерот). В случае гипокалиемии назначают препараты калия.

После введения раствора магния и калия может оказаться полезным введение лидокаина, начиная с 1 мг/кг болюсом с переходом на инфузию со скоростью 20-50 мкг/кг/мин.

Препаратами выбора так же, как и в терапии врождённого LQTS, являются ББ. В острой ситуации показано в/в введение пропранолола (0,2 мг/кг), а также сочетанное применение ББ и магнерота. Если ББ не дают эффекта или имеются противопоказания для их применения, можно прибегнуть к временной ЭКС. Показано, что временная ЭКС в сочетании с антиаритмической терапией в некоторых случаях может быть единственным приемлемым методом лечения пациентов с LQTS. В ургентных ситуациях с успехом может использоваться чреспищеводная ЭКС предсердий.

При невозможности проведения сверхчастотной трансвенозной желудочковой стимуляции для лечения ДВЖТ, возникающей на фоне брадикардии, можно использовать изопротеренол.

Заключение.

Известно, что ВС – это смерть на фоне полного благополучия. Согласно опубликованной статистике, в нашем городе ежегодно внезапно умирает 4000-5000 человек, значительная часть которых – люди трудоспособного возраста. Трагичность ситуации ещё и в том, что это происходит на фоне развития новых методов диагностики сердечно-сосудистых заболеваний и лечения жизнеопасных

аритмий. Мы надеемся, что учебно-методическое пособие на тему, имеющую прямое отношение к проблеме ВС, сможет внести свою лепту в уменьшение этих страшных цифр.

В заключение хотим напомнить врачам, что в процессе лечения следует контролировать по ЭКГ интервал QT и помнить о нежелательных взаимодействиях ЛС.

Грамотная диагностика, информированность специалистов – основа профилактики и предотвращения случаев LQTS с летальным исходом.

Список рекомендуемой литературы.

1. Ардашев А.В. Клиническая аритмология. // Москва. Медпрактика-М 2009: 315-332.
2. Аритмология. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 304 с.
3. Болезни сердца и сосудов. Руководство Европейского общества кардиологов. / под ред. А. Джона Кэмма, Томаса Ф. Люшера, Патрика В. Серруиса ; пер. с англ. под ред. Е.В. Шляхто. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 1480 с. : ил.
4. Болезни сердца по Браунвальду: руководство по сердечно-сосудистой медицине / Под ред. П. Либби и др. ; пер. с англ., под общ. ред. Р.Г. Османова. В 4т. Том2: главы 21-37. – М.: Логосфера, 2012. – 596 с.: ил.
5. Кушаковский М.С., Гришкин Ю.Н. Аритмии сердца (Расстройства сердечного ритма и нарушения проводимости. Причины, механизмы, электрокардиографическая и электрофизиологическая диагностика, клиника, лечение): Руководство для врачей. – 4е издание., испр. и доп. / М.С. Кушаковский, Ю.Н. Гришкин. – СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2014. – 720 с.: ил.
6. Лиманкина И.Н. Электрокардиографические феномены в психиатрической практике. //Инкарт. Санкт-Петербург, 2009; 55-106.
7. Макаров Л.М., Чупрова С.Н., Киселева И.И. Сравнение способов измерения интервала QT и их клиническое значение. //Кардиология 2004; 5: 71-73.
8. Школьникова М.А., Харлап М.С., Ильдарова Р.А., Березницкая В.В., Калинин Л.А. Диагностика, стратификация риска внезапной смерти и лечение основных молекулярно-генетических вариантов синдрома удлинённого интервала QT.//Кардиология 2011; 5: 50-61.

Вопросы.

1. Интервал QT:

- а) это период деполяризации предсердий
- б) измеряют с использованием формулы Bazett
- в) удлиняется при вагусной стимуляции
- г) укорачивается при гиперкальциемии.
- д) всё выше перечисленное

2. Верхняя граница нормы QTc для мужчин составляет:

- а) 0,45 с
- б) 0,46 с
- в) 0,48 с
- г) 0,50 с
- д) 0,54 с

3. В диагностике скрытой формы LQTS информативны:

- а) тредмил-тест
- б) проба с атропином
- в) велоэргометрия
- г) адреналиновый тест
- д) эхокардиография.

4. Мутации гена SCN5A ответственны за:

- а) синдром Бругада
- б) синдром удлинённого интервала QT
- в) гипертрофическую кардиомиопатию
- г) синдром укороченного интервала QT.
- д) синдром Шорта

5. Физические нагрузки провоцируют синкопе при:

- а) LQTS1
- б) LQTS2
- в) LQTS3
- г) при всех генотипах LQTS
- д) нет верного ответа.

6. Группу высокого риска аритмий составляют пациенты:

- а) с синдромом анкирина В
- б) с синдромом Андерсена-Тавила
- в) с синдромом Джервела-Ланге-Нильсона
- г) с синдромом Тимоти.
- д) все выше перечисленные

7. Имплантация кардиовертера-дефибриллятора показана пациентам с врождённым LQTS:

- а) при QTc>500 мс
- б) при внезапной смерти в анамнезе
- в) при обмороках во время приёма β-адреноблокаторов
- г) детям с АВ блокадой 2 степени 2:1.
- д) всем выше перечисленным

8. К факторам риска пируэтной тахикардии «torsades de pointes» относятся:

- а) мужской пол
- б) гипокалиемия
- в) сердечная недостаточность
- г) гипомагниемия
- д) детский возраст.

9. Удлинение интервала QT не вызывает лекарственный препарат:

- а) кавинтон
- б) тамокси芬
- в) лоратадин
- г) сертиндол
- д) эналаприл.

10. Лечение приобретённого LQTS включает в себя:

- а) антиаритмические Ia класса
- б) препараты магния
- в) препараты калия
- г) β-адреноблокаторы
- д) инотропные.

Правильные ответы.

1. в) г) 2. а) 3. а) в) г) 4. а) б) 5. а) б) 6. в) г) 7. б) в) 8. б) в) г) 9. д) 10. б) в) г).

Подписано в печать 23.05.2014. Формат 60×84/16.
Усл. печ. л. 3. Заказ № 3783.

Отпечатано в ООО «Издательство “Лема”»
199004, Санкт-Петербург, В.О., Средний пр., д. 24
E-mail: izd_lema@mail.ru