

**СОЮЗ ПЕДИАТРОВ РОССИИ
АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ КАРДИОЛОГОВ РОССИИ**

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ
МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ
С СИНДРОМОМ УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT
(ПРОЕКТ)**

2015

Оглавление

ОПРЕДЕЛЕНИЕ.....	6
КОДЫ МКБ 10.....	6
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	6
ЭТИОЛОГИЯ.....	6
ПАТОГЕНЕЗ.....	7
КЛАССИФИКАЦИЯ	8
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА	8
ДИАГНОСТИКА.....	10
ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ	13
ЛЕЧЕНИЕ	13
ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ	15
ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ	16

Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с синдромом удлиненного интервала QT.

Данные клинические рекомендации подготовлены совместно с Ассоциацией детских кардиологов России, рассмотрены и утверждены на

Рабочая группа:

Школьникова М.А., д.м.н., профессор
Ильдарова Р.А., канд. мед. наук
Харлап М.С., к.м.н.

МЕТОДОЛОГИЯ

Методы, используемые для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для оценки качества и силы доказательств: доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE, MEDLINE и PubMed. Глубина поиска - 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных мета-анализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь, влияет на силу рекомендаций.

Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо. Любые различия в оценках обсуждались всей группой авторов в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

Таблицы доказательств: заполнялись авторами клинических рекомендаций.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций: консенсус экспертов.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs)

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте авторов разработанных рекомендаций.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций

- Внешняя экспертная оценка.
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых, прежде всего, попросили прокомментировать, насколько доступна для понимания интерпретация доказательств, лежащая в основе рекомендаций.

От врачей первичного звена (детских кардиологов) получены комментарии в отношении доходчивости изложения данных рекомендаций, а также их оценка важности предлагаемых рекомендаций, как инструмента повседневной практики.

Все комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и

обсуждались членами рабочей группы (авторами рекомендаций). Каждый пункт обсуждался в отдельности.

Консультация и экспертная оценка

Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами, которых, прежде всего, попросили прокомментировать доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Основные рекомендации

Сила рекомендаций (1-2) на основании соответствующих уровней доказательств (А-С) и индикаторы доброкачественной практики (табл. 1) – good practice points (GPPs) приводятся при изложении текста рекомендаций.

Таблица 1.
Схема для оценки уровня рекомендаций

Степень достоверности рекомендаций	Соотношение риска и преимуществ	Методологическое качество имеющихся доказательств	Пояснения по применению рекомендаций
1А Сильная рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества	Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот	Непротиворечивые доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ или неопровержимые доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска.	Сильная рекомендация, которая может использоваться в большинстве случаев у преимущественного количества пациентов без каких-либо изменений и исключений
1В Сильная рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества	Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот	Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с некоторыми ограничениями (противоречивые результаты, методологические ошибки, косвенные или случайные и т.п.), либо других веских основаниях. Дальнейшие исследования (если они проводятся), вероятно, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее.	Сильная рекомендация, применение которой возможно в большинстве случаев

<p>1С Сильная рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества</p>	<p>Польза, вероятно, будет превалировать над возможными рисками и затратами, либо наоборот</p>	<p>Доказательства, основанные на обсервационных исследованиях, бессистемном клиническом опыте, результатах РКИ, выполненных с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная.</p>	<p>Относительно сильная рекомендация, которая может быть изменена при получении доказательств более высокого качества</p>
<p>2А Рекомендация низкой силы, основанная на доказательствах высокого качества</p>	<p>Польза сопоставима с возможными рисками и затратами</p>	<p>Надежные доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ или подтвержденные другими неопровержимыми данными. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска.</p>	<p>Слабая рекомендация. Выбор наилучшей тактики будет зависеть от клинической ситуации (обстоятельств), пациента или социальных предпочтений.</p>
<p>2В Слабая рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества</p>	<p>Польза сопоставима с рисками и осложнениями, однако в этой оценке есть неопределенность.</p>	<p>Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с существенными ограничениями (противоречивые результаты, методологические дефекты, косвенные или случайные), или сильные доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования (если они проводятся), скорее всего, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее.</p>	<p>Слабая рекомендация. Альтернативная тактика в определенных ситуациях может явиться для некоторых пациентов лучшим выбором.</p>
<p>2С Слабая рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества</p>	<p>Неоднозначность в оценке соотношения пользы, рисков и осложнений; польза может быть сопоставима с возможными рисками и осложнениями.</p>	<p>Доказательства, основанные на обсервационных исследованиях, бессистемного клинического опыта или РКИ с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная.</p>	<p>Очень слабая рекомендация; альтернативные подходы могут быть использованы в равной степени.</p>

СИНДРОМ УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT

Синдром удлинённого интервала QT (СУИQT) относится к генетически детерминированным нарушениям ритма сердца, сопряжённым с высоким риском внезапной сердечной смерти. Как для большинства первичных электрических заболеваний сердца, для СУИQT характерно сочетание практически бессимптомного течения и внезапной смерти. При наиболее тяжёлых формах синдрома синкопальные состояния манифестируют в детском возрасте.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Синдром удлинённого интервала QT является наследственным заболеванием с высоким риском ВСС, характеризующимся удлинением интервала QT на ЭКГ, приступами потери сознания на фоне эпизодов жизнеугрожающих желудочковых аритмий, наиболее часто – желудочковой тахикардией типа «пируэт». В ряде случаев, первым проявлением синдрома может служить ВСС.

КОД МКБ-10

I 45.8 – Синдром удлинённого интервала QT

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Первоначально СУИQT относился к очень редким врожденным заболеваниям. В Соединённых штатах и Европе, основываясь преимущественно на ретроспективных исследованиях, предполагали, что распространённость синдрома в популяции не превышает от 1:5000 до 1:20000. В 2007 году этот показатель был пересмотрен группой исследователей на основании популяционного ЭКГ скрининга новорожденных с последующим генетическим анализом; распространённость синдрома составила 1:2500-3000 новорожденных [1]. Среди генотипированных больных по разным данным от 10 до 36% случаев приходится на так называемые «немые» мутации. Доля больных с различными молекулярно-генетическими вариантами среди генотипированных пациентов представлена в таблице 1.

ЭТИОЛОГИЯ

Синдром удлинённого интервала QT обусловлен мутациями в генах, кодирующих альфа- и бета-субъединицы ионных каналов мембраны кардиомиоцитов, а также специфические белки, осуществляющие внутриклеточную регуляцию ионных токов (табл. 1). Среди генотипированных больных мутации в известных генах выявляют в 50-75% случаев [2, 3].

Молекулярно-генетические варианты синдрома удлиненного интервала QT [2, 4, 5]

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

ПАТОГЕНЕЗ

Нарушение функции ионспецифических каналов сердечных клеток и структуры белков, регулирующих их функционирование приводят к патологическому изменению скорости ионных токов и увеличению продолжительности потенциала действия, что на электрокардиограмме отражается удлинением интервала QT. Врожденные мутации способствуют либо полной потере функции пораженного канала, либо ее снижению. Удлинение ПД способствует возникновению подпороговых колебаний потенциалов в фазе 2 или 3, так называемой, ранней постдеполяризации, которая является триггерным фактором для возникновения жизнеугрожающей полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт». Тахикардия типа «пируэт» наиболее часто является причиной внезапной смерти у больных с СУИQT.

Важную роль в патогенезе заболевания играет симпатический дисбаланс, приводящий к удлинению интервала QT вследствие усиления левосторонней симпатической иннервации сердца [6, 7].

КЛАССИФИКАЦИЯ

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

Клиническая классификация основывается на особенностях течения синдрома. Выделяют четыре основных клинических варианта: синкопе в сочетании с удлинением интервала QT на ЭКГ; удлинение интервала QT в отсутствие синкопе; синкопе в отсутствие удлинения интервала QT; скрытая форма (“form frust”), когда наряду с отсутствием клинических проявлений отсутствуют патологические изменения на ЭКГ [8].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

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

Синдром Романо-Уорда характеризуется синкопальными состояниями и электрокардиографическими изменениями.

Синкопальные состояния могут манифестировать в любом возрасте. Прогностически неблагоприятным является возраст манифестации первого синкопе ранее 6 лет. Риск развития жизнеугрожающих событий, таких как синкопе, внезапная остановка кровообращения и ВСС, в большой степени зависит от возраста и пола. У лиц мужского пола риск развития первого синкопе выше в детском возрасте и снижается после подросткового периода [9]. У женщин наибольшая вероятность развития первого синкопе существует в послеродовом периоде [10].

В подавляющем большинстве случаев синкопальные состояния развиваются на фоне стрессовых ситуаций (физической нагрузки, эмоционального возбуждения). Некоторые провоцирующие синкопе факторы являются геноспецифическими и с высокой степенью достоверности позволяют предположить молекулярно-генетический вариант синдрома: при I молекулярно-генетическом варианте - плавание или ныряния; при II варианте – резкий звук; при III варианте - синкопе во сне [11]. У одного пациента могут иметь место два и более провоцирующих фактора. Непосредственно потеря сознания продолжается в основном 1-2 минуты, редко длится до 20 минут. Иногда обморок сопровождается судорогами и непроизвольным мочеиспусканием, что вероятнее всего обусловлено гипоксией мозга.

К электрокардиографическим проявлениям СУИQT относятся собственно удлинение интервала QT различной степени выраженности, а также изменения морфологии зубца T.

Синдром Джервелла-Ланге-Нильсена является одной из самых тяжелых клинических форм СУИQT, характеризуется сочетанием синдрома удлиненного интервала QT и

врожденной полной двухсторонней тугоухостью. Синдром обусловлен гомозиготными или двумя гетерозиготными мутациями в генах *KCNQ1* и *KCNE1*; аутосомно-рецессивный тип наследования. Около 15% больных развивают синкопе в возрасте до года, а 50% – в течение первых трех лет жизни [12]. Основной провоцирующий фактор синкопе – нагрузка физическая или эмоциональная. Антиаритмическая терапия бета-блокаторами в большинстве случаев неэффективна, в связи с чем рекомендована имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКД).

Синдром Андерсена-Тавила характеризуется наличием триады специфических признаков: периодического калийчувствительного паралича, краниофасциального и скелетного дисморфизма и удлинение интервала QT [13]. В основе синдрома в большинстве случаев (около 80-90%) лежат мутации в гене *KCNJ2*; тип наследования – аутосомно-доминантный. Периодический паралич встречается в 100% случаев, зачастую развивается на фоне длительно существующей слабости; манифестирует либо до 10 лет, либо в подростковом возрасте. К классическим чертам дисморфизма относят низко посаженные ушные раковины, гипертелоризм, дефекты мягкого и твердого неба, микрогнатию, клинодактилию и синдактилию, низкий рост и сколиоз [14]. Позже описаны зубные аномалии в виде задержки прорезывания или отсутствия закладки зубов, изменения цвета эмали; к редко встречаемым относят изолированное уменьшение размеров кистей рук и стоп с миотоническими изменениями в их мускулатуре [15, 16].

Синдром Тимоти, характеризуется полиорганным поражением, которое включает удлинение интервала QT, синдактилию, врожденные пороки сердца, иммунодефицитные состояния, транзиторную гипогликемию, когнитивные нарушения и аутизм [17]. Синдром обусловлен мутациями в гене *CACNA1C*, кодирующем альфа-субъединицу кальциевого канала L типа, наследуется по аутосомно-доминантному типу. Средняя продолжительность жизни пациентов составляет около 2,5 лет. Причиной смерти в большинстве случаев являются жизнеугрожающие желудочковые тахикардии (желудочковая тахикардия, переходящая в фибрилляцию желудочков); реже - инфекции (несмотря на агрессивную антибиотикотерапию) и осложнения в результате декомпенсированной гипогликемии.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика СУИQT основана на критериях, предложенные P. Schwartz в 1993 году и усовершенствованных в 2001 году (таб. 2) [18, 19].

Таблица 2.

Диагностические критерии синдрома удлиненного интервала QT.

ЭКГ данные	Балл
------------	------

QTc (по формуле Базетта)	Более 480 мс	3
	460-470 мс	2
	450-459 мс	1
Тахикардия Torsade de Pointes		2
Альтернация зубца Т		1
Двугорбый зубец Т в 3-х отведениях		1
Брадикардия		0,5
Клинические данные		
Синкопе	На нагрузке	2
	Вне нагрузки	1
Врожденная глухота		0,5
Семейный анамнез		
Наличие в семье СУИQT		1
ВСС до 30 лет ближайшего родственника		0,5
≤ 1 балл – низкая вероятность СУИQT >1 до 3 баллов – средняя вероятность СУИQT $\geq 3,5$ баллов высокая вероятность СУИQT		

Все больные с подозрением на СУИQT, а также члены семьи пробанда с установленным диагнозом, должны пройти комплексное кардиологическое обследование, целью которого является подтверждение диагноза и оценка риска ВСС.

Клинико-анамнестический метод.

При сборе анамнеза наибольшее внимание необходимо уделять подробной характеристике синкопальных состояний: возраст манифестации синкопе, провоцирующие синкопе фактор (нагрузка, эмоциональный стресс, пробуждение, вода, внезапный звук), особенности начала и окончания приступа, самочувствие после восстановления сознания.

Генеалогический метод.

Обязательной частью обследования является сбор семейного анамнеза (наличие у родственников 1 и 2 степени родства приступов потери сознания и/или случаев внезапной смерти в возрасте до 40 лет; удлинение интервала QT на ЭКГ членов семьи и/или с СУИQT у родственника), а также поиск пораженных члены семьи.

Лабораторные методы обследования.

Биохимическое исследование крови с оценкой электролитного состава, оценка активности кардиоспецифических ферментов и маркеров воспаления, включая исследование титра антител к структурам сердца, а также гормонального профиля щитовидной железы проводятся с целью исключения вторичных состояний, приводящих к желудочковым тахикардиям.

Электрокардиография.

Поверхностная ЭКГ в 12 отведениях проводится всем больным в клиноположении, ортоположении и после 10 приседаний со скоростью 50 мм/с. Оцениваются общепринятые

параметры и интервалы. Для коррекции интервал QT по отношению к ЧСС применяется формула Базетта ($QT_c/\sqrt{RR_c}$).

Согласно рекомендациям 2008 года приняты следующие значения для определения удлинения интервала QT: для лиц женского пола $QT_c \geq 460$ мс, для лиц мужского пола ≥ 450 мс [20]. Нормативные значения интервала QT и QT_c для детей были рассчитаны в ходе ЭКГ скрининга, проведенного в РФ [21]. Дисперсия интервала QT отражает гетерогенность продолжительности процесса реполяризации в миокарде желудочков. У здоровых дисперсия интервала QT варьирует от 48 ± 18 до 54 ± 27 мс у взрослых и 21 ± 11 мс у детей в возрасте от 7 до 16 лет [22]. Морфология комплекса QRST различна у больных с разными молекулярно-генетическими вариантами синдрома и зависит от пораженного канала. При I варианте регистрируется зубец T с широким основанием и косовосходящей элевацией сегмента ST; патогномоничен для II варианта двугорбый (или зазубренный) зубец T в правых грудных отведениях; для III варианта характерно удлинение интервала QT за счет сегмента ST, зубец T обычной морфологии [23].

Еще одним характерным для СУИQT электрокардиографическим феноменом является макроальтернация зубца T, то есть изменение полярности и амплитуды зубца T в последовательных кардиоциклах. Альтернация зубца T - признак выраженной электрической нестабильности миокарда и ассоциируется с желудочковой тахикардией типа пируэт и выраженным более 500 мс удлинением интервала QT_c .

Для синдрома Тимоти характерно выраженное удлинение интервала QT_c (до 700 мс), на фоне которого развивается функциональная атриовентрикулярная блокада с проведением 2:1 и макроальтернация зубца T. Отличительным ЭКГ признаком синдрома Андерсена-Тавила является наличие высокоамплитудных зубцов U, а также специфическая морфология зубца T с покатым, растянутым нисходящим коленом.

Суточное мониторирование ЭКГ.

Суточное (холтеровское) мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ) проводится для выявления маркеров электрической нестабильности миокарда, а также сопутствующих нарушений ритма и проводимости. Предпочтение отдается системам с опцией автоматического анализа интервала QT. При ХМ-ЭКГ кроме общепринятых параметров сердечного ритма оцениваются: продолжительность интервала QT в автоматическом режиме, мануальная оценка интервала QT и QT_c на минимальной и максимальной ЧСС; особенности морфологии зубца T; наличие зубца U и макроальтернации зубца T.

Эхокардиография.

Эхокардиографическое исследование проводится всем больным при первичном обследовании для исключения органической патологии сердца, а также оценки

электромеханического соответствия систолы желудочков на фоне изменения длительности интервала QT. В дополнение к стандартному протоколу измеряется соотношение времени электрической и механической систолы желудочков.

Тест с физической нагрузкой.

Тест с физической нагрузкой проводится всем больным с целью диагностики СУИQT, а также для определения эффективности антиаритмической терапии. Тест с физической нагрузкой играет важную роль в дифференциальной диагностике первичных и вторичных форм СУИQT, а также выявлении немых форм. Кроме того, анализ динамики интервала QTс позволяет провести дифференциальный диагноз наиболее распространённых I, II и III молекулярно-генетических вариантов синдрома [24].

Продолжительность интервалов QT и QTс оценивается в исходе, на максимуме нагрузки и на восстановлении.

Поверхностное ЭКГ мониторингирование.

Проводится с целью дифференциальной диагностики наиболее распространённых I, II и III молекулярно-генетических вариантов синдрома [25].

Электроэнцефалография.

У части больных регистрируется специфический паттерн – медленноволновая активность, заостренность и недостаточная модуляция альфа–ритма. Данный паттерн относится к модифицируемым факторам риска ВС. Электроэнцефалография проводится каждому больному в рамках мониторинга факторов риска ВС [8].

Длительное кардиомониторирование.

У пациентов с необъяснимыми синкопальными состояниями при подозрении на синдром Бругада в качестве причины, когда стандартные методы кардиологического обследования оказываются недостаточными для постановки диагноза, оправданным может быть использование имплантируемых устройств длительного мониторингирования ЭКГ, кардиомониторов типа REVEAL. Данные устройства позволяют установить взаимосвязь симптомов с наличием тех или иных аритмий в данный момент времени.

Инвазивное электрофизиологическое исследование сердца (ЭФИ).

Инвазивное ЭФИ при синдроме удлинённого интервала QT неинформативно и не входит в обязательный план обследования.

Генетическое обследование.

В настоящее время известно 15 генов, ответственных за развитие синдрома удлинённого интервала QT (таб. 1). Возможно также применение диагностических панелей, которые включают все гены, описанные для данного заболевания. Молекулярно-генетическое обследование пробанда заключается в поиске мутаций во всех известных генах,

учитывая возможность наличия более 1 мутации (от 4,5 до 11% случаев среди генотипированных) [26, 27]. Далее осуществляется поиск патогномичной мутации у членов семьи, в том числе бессимптомных.

ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ

1. Синдром удлинённого интервала QT, первичный, бессинкопальная форма, I молекулярно-генетический вариант.
2. Синдром Джервелла-Ланге-Нильсена (синдром удлинённого интервала QT, первичный, синкопальная форма, врожденная нейросенсорная тугоухость III-IV степени).
3. Синдром удлинённого интервала QT, первичный, синкопальная форма, II молекулярно-генетический вариант.

ЛЕЧЕНИЕ

Терапия больных с СУИQT включает коррекцию образа жизни; медикаментозную и немедикаментозную профилактику ВСС, а также неотложную терапию желудочковой тахикардии типа «пируэт».

В первую очередь всем больным рекомендовано исключить прием препаратов, удлиняющих интервал QT. Актуальный список препаратов представлен на сайте qt drugs.org. Занятия профессиональным спортом противопоказаны больным с синкопальной формой СУИQT и больным из группы высокого риска; при отсутствии клинических проявлений и генетически подтвержденном СУИQT решение принимается врачебной комиссией в индивидуальном порядке.

Медикаментозная профилактика ВСС – это бета-адреноблокаторы. Рекомендованы к применению при СУИQT неселективные бета-адреноблокаторы надолол и пропранолол, а также селективный бета-блокатор атенолол, чья эффективность в снижении риска ВС была доказана многолетними наблюдениями (таб. 3) [28]. Метопролол не рекомендован больным СУИQT, так как его применение сопровождается высоким риском рецидива синкопе [29].

В качестве геноспецифической терапии при III варианте СУИQT рекомендован блокатор натриевых каналов мексилетин в дополнении к бета-адреноблокатору.

Антиаритмическая терапия назначается пожизненно с коррекцией дозы препарата по весу по мере роста пациента.

Таблица 3

Лекарственные препараты, используемые в лечении пациентов с синдромом удлинённого интервала QT

Международное непатентованное название препарата	Код АТХ	Механизм действия	Доза и пути введения препарата
Пропранолол (propranolol)	C07AA05	Неселективный бета-блокатор	1,0-4,0 мг/кг/сут 3-4 приема
Надолол (nadolol)	C07AA12	Неселективный бета-блокатор	0,5-1,0 мг/кг/сут 1-2 приема
Атенолол (atenolol)	C07AB11	Селективный бета-блокатор	0,5-2,0 мг/кг/сут 2 приема
Магния сульфат (magniiulfas)	B05XA05	Антиаритмическое, седативное	0,1 – 0,2 мл 20% раствора на 1 кг веса в/в
Мексилетин (mexiletine)	C01BB02	Блокатор натриевых каналов	2,0-5,0 мг/кг 3 приема

Наиболее эффективным методом профилактики ВСС является имплантация кардиовертера-дефибриллятора, которая в обязательном порядке показана всем больным, перенесшим внезапную остановку кровообращения (таб. 4).

Левосторонняя симпатэктомия рекомендована пациентам, у которых рецидивы желудочковой тахикардии сохраняются, несмотря на прием максимально допустимой дозы бета-блокаторов (таб. 4).

Таблица 4

Показания к терапии бета-адреноблокаторами, левосторонней симпатэктомии и имплантации ИКД при синдроме удлинённого интервала QT [30]

Класс	Клинические показания	Уровень доказательности
I	<p>Абсолютные показания</p> <p>Бета-адреноблокаторы показаны:</p> <ul style="list-style-type: none"> бессимптомным пациентам с $QTc \geq 470$мс пациентам с синкопе или документированной ЖТ/ФЖ <p>Имплантация кардиовертера-дефибриллятора показана больным с СУИQT и:</p> <ul style="list-style-type: none"> внезапной остановкой кровообращения в анамнезе; спонтанной устойчивой желудочковой тахикардией с/без синкопе. <p>Левосторонняя симпатэктомия показана пациентам из группы высокого риска, у которых:</p> <ul style="list-style-type: none"> противопоказана имплантация ИКД или получен отказ от имплантации ИКД; бета-блокаторы неэффективны, или противопоказаны, или непереносимы. 	C
IIa	<p>Относительные показания</p> <p>Бета-адреноблокаторы возможны:</p> <ul style="list-style-type: none"> бессимптомным пациентам с подтвержденным СУИQT и $QTc \leq 470$мс <p>Имплантация кардиовертера-деибриллятора</p>	C

	<p>показана больным с СУИQT и:</p> <ul style="list-style-type: none"> • рецидивирующими на фоне антиаритмической терапии синкопе <p>Левосторонняя симпатэктомия показана пациентам из группы высокого риска, у которых:</p> <ul style="list-style-type: none"> • рецидив синкопе на фоне терапии бета-блокаторами/ИКД <p>Блокаторы натриевых каналов могут быть полезны:</p> <ul style="list-style-type: none"> • пациентам с подтвержденным LQT3 и QTc > 500 мс, у которых после лекарственной пробы QTc уменьшается более чем на 40 мс 	
III	<p>Имплантация кардиовертера-дефибрилятора не показана:</p> <ul style="list-style-type: none"> • бессимптомным больным до оценки эффективности бета-блокаторов. 	C

Неотложная терапия желудочковой тахикардии типа пируэт включает следующие мероприятия:

- наружная кардиоверсия (2 Дж/кг с последующим повышением при неэффективности до Дж/кг);
- ингаляция 100% кислорода;
- магния сульфат (внутривенно медленно, в течение 1-2 минут 25-50 мг/кг; при неэффективности – повторно через 5-10 минут); максимально допустимая доза 2 г;
- болюсное введение лидокаина (1 мг/кг), далее 1 мг/кг каждые 5 минут, максимально до 3 мг/кг введения; для предотвращения рецидивов – поддерживающая инфузия со скоростью 20-50 мкг/кг/мин (в течение нескольких часов, до получения стойкого эффекта).

При электрическом шторме у больных с ИКД (три и более эпизодов фибрилляции желудочков/мотивированных срабатываний в течение 24 часов) рекомендован амиодарон [31].

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

Больные с генетически детерминированными нарушениями ритма сердца нуждаются в постоянном наблюдении в специализированном аритмологическом центре, цель которого динамичный контроль факторов риска ВС и при необходимости коррекция антиаритмической терапии. Частота посещений зависит от возраста больного и тяжести заболевания. При синкопальной форме СУИQT контроль эффективности терапии и мониторинг факторов риска ВС проводится не реже 1 раза в 1-6 месяцев. В отсутствие синкопе мониторинг факторов риска проводится не реже 1 раз в год; в пубертатном периоде 1 раз в 6 месяцев.

Первичная госпитализация в специализированное кардиологическое отделение связана с диагностикой синдрома и стратификацией индивидуального риска ВСС. Продолжительность госпитализации определяется основным заболеванием.

Больным с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором контроль системы ИКД проводится не реже 1 раза в 6 месяцев; а также каждый раз при срабатывании устройства или рецидиве синкопе. При плановом контроле системы ИКД предварительно проводятся ЭКГ, ХМ.

Вакцинация

Решение вопроса о вакцинации решается в индивидуальном порядке в зависимости от клинического состояния пациента, эффективности медикаментозного контроля аритмии, а также с учетом ранее выявленных провоцирующих факторов (связь манифестации аритмии с вакцинацией, инфекционным заболеванием и т.д.).

Детям с синкопальной формой СУИQT вакцинация по индивидуальному графику. В отсутствие синкопе вакцинация проводится в декретированные сроки.

Меры реабилитации

Медицинской и физической реабилитации больных не требуется. Детям с частыми срабатываниям ИКД рекомендована консультация психолога.

Показано санаторно-курортное лечение в санаториях кардиологического профиля.

ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ

Прогноз заболевания основывается на стратификации риска ВС и зависит от молекулярно-генетического варианта синдрома, возраста манифестации синкопальных состояний, эффективности антиаритмической терапии бета-блокаторами. При условии регулярного мониторинга факторов риска ВС и своевременной коррекции модифицируемых факторов риска прогноз для жизни благоприятный.

Литература

1. Stramba-Badiale M., Crotti L., Goulene K., et al. Electrocardiographic and genetic screening for long QT syndrome: results from a prospective study on 44,596 neonates // *Circulation*. - 2007, 116 (Abstr Suppl): II 377.
2. Crotti L., Celano G., Dagradi F., et al. Congenital long QT syndrome // *Orphanet Journal of Rare Diseases*. – 2008 (3). - P. 18.
3. Roden D.M. Long QT syndrome // *N Engl J Med*.- 2008 (358). – P. 169-176.
4. Crotti, L., Johnson, C. N., Graf, E., et al. Calmodulin mutations associated with recurrent cardiac arrest in infants. // *Circulation*. - 2013 (127). – P. 1009-1017.

5. Wang, F., Liu, J., Hong, L., et al. The phenotype characteristics of type 13 long QT syndrome with mutation in KCNJ5 (Kir3.4-G387R). // *Heart Rhythm*. – 2010 (10). – P. 1500-1506.
6. Roden D.M., Lazzara R., Rosen M., et al. Multiple mechanisms in the Long-QT syndrome. Current knowledge, gaps and future directions // *Circulation*. – 1996 (94). – P. 1996-2012.
7. Schwartz P.J., Locati E., Moss A., et al. Left cardiac sympathetic denervation in therapy of congenital long QT syndrome. A worldwide report // *Circulation*. – 1991 (84). – P. 503-511.
8. Синдром удлиненного интервала QT // Под ред. проф. М. А. Школьниковой. М.: Медпрактика, 2001. – С. 128.
9. Locati E.H., Zareba W., Moss A.J., et al. Age- and sex-related differences in clinical manifestation in patients with congenital long QT syndrome: findings from International LQTS Registry // *Circulation*. – 1998 (97). - P. 2237-2244.
10. Rashba E.J., Zareba W., Moss A.J., et al. Influence of Pregnancy on the Risk for Cardiac Events in Patients With Hereditary Long QT Syndrome // *Circulation*. – 1998 (94). – P. 451-456.
11. Schwartz P.J., Priori S.G., Spazzolini C., et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias // *Circulation*. – 2001 (103). – P. 89-95.
12. Schwartz P.J., Spazzolini C., Crotti L., et al. The Jervell and Lange-Nielsen Syndrome. Natural history, molecular basis, and clinical outcome // *Circulation*. – 2006 (113). – P. 783-790.
13. Plaster N.M., Tawil R., Tristani-Firouzi M., et al. Mutations in Kir2.1 cause the developmental and episodic electrical phenotypes of Andersen's syndrome // *Cell*. – 2001 (105). – P. 511–519.
14. Andersen E. D., Krasilnikoff P. A., Overad H. Intermittent muscular weakness, extrasystoles and multiple developmental abnormalities: A new syndrome? // *Acta Paediatr. Scand*. - 1971. (60). - P. 559–564.
15. Davies N.P., Imbrici P., Fialho D., et al. Andersen-Tawil syndrome: new potassium channel mutations and possible phenotypic variation // *Neurology*. – 2005 (65). – P. 1083–1089.
16. Yoon G., Oberoi S., Tristani-Firouzi M., et al. Andersen-Tawil syndrome: prospective cohort analysis and expansion of the phenotype // *Am J Med Genet A*. – 2006 (140). – P. 312–321.
17. Splawski I., Timothy K.W., Sharpe L.M., et al. Ca(V)1.2 calcium channel dysfunction causes a multisystem disorder including arrhythmia and autism // *Cell*. - 2004 (119). – P. 19–31.
18. Schwartz P.J., Moss A.J., Vincent G.M., et al. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update // *Circulation*. - 1993 (88). – P. 782-784.
19. Schwartz P.J. Pharmacological and Non-Pharmacological Management of the Congenital Long QT Syndrome: The Rationale // *Pharmacol Ther*. - 2011; 131(1). – P. 171–177.
20. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram Part IV: The ST Segment, T and U Waves, and the QT Interval A Scientific

- Statement From the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. Rautaharju P. M., MD, PhD; Surawicz B., MD, FAHA, FACC; Gettes L. S., MD, FAHA, FACC // *J. Am. Coll. Cardiol.* published online Feb 19, 2009.
21. Нормативные параметры ЭКГ у детей и подростков. // Под редакцией Школьниковой М.А., Миклашевич И.М., Калинин Л.А. Москва, 2010 – С. 232.
 22. Капуцак О.В., Макаров Л.М., Школькова М.А. Дисперсия интервала QT у детей 7-16 лет по данным стандартной электрокардиографии // *Вестник аритмологии.* – 1999 (12) – С. 39-42.
 23. Moss A.J., Zareba W., Benhorin J., et al. ECG T-wave patterns in genetically distinct forms of the hereditary long QT syndrome // *Circulation.* – 1995 (92). – P. 2929-2934.
 24. Калинин Л.А., Макаров Л.М., Чупрова С. Н., и соавт. Диагностические возможности тестов с физической нагрузкой при синдроме удлинённого интервала QT // *Вестник аритмологии.* 2001. – №23. – С. 28-31.
 25. Калинин Л.А., Полякова И.П., Школькова М.А. Особенности электрофизиологических свойств миокарда у детей с синдромом удлинённого интервала QT по данным поверхностного ЭКГ картирования // *Вестник аритмологии.* 2006. – №42. – С. 50-56.
 26. Napolitano C., Prior, S.G., Schwartz P.J., et al. Genetic testing in the long QT syndrome: development and validation of an efficient approach to genotyping in clinical practice. // *JAMA.* – 2005 (294). – P. 2975-2980.
 27. Tester D.J., Will M.L., Haglund C.M., et al. Compendium of cardiac channel mutations in 541 consecutive unrelated patients referred for long QT syndrome genetic testing. // *Heart Rhythm.* – 2005 (2). – P. 507-517.
 28. Moss A.J., Schwartz P.J., Crampton R.S., et al. The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families // *Circulation.* – 1991 (84). – P. 1136-1144.
 29. Chockalingam P., Girardengo G., Johnson J.N., et al. Not All Beta-Blockers Are Equal in the Management of Long QT Syndrome Types 1 and 2: Higher Recurrence of Events Under Metoprolol // *J Am Coll Cardiol.* - 2012 (60). – P. 2092-2099.
 30. HRS/EHRA/APHRIS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes // *Heart Rhythm.* - 2013. - Vol 10. - P. 1932-1963.
 31. European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society, Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American

College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). // J Am Coll Cardiol. - 2006; 48(5). – P. 247–346.