

А.Ш.Ревишвили¹, И.В.Проничева¹, Е.В.Заклязьминская²,
М.В.Носкова¹, И.И.Маслова¹

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КАРДИОВЕРТЕРА-ДЕФИБРИЛЛЯТОРА И ОСОБЕННОСТИ
ДИАГНОСТИКИ АРИТМИЙ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТА С ГЕНЕТИЧЕСКИ
ПОДТВЕРЖДЕННЫМ СИНДРОМОМ КОРОТКОГО ИНТЕРВАЛА QT

¹Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева РАМН, ²ГУ Медико-генетический
научный центр РАМН, г. Москва

Приведены результаты обследования и лечения 20-летнего больного с длительным анамнезом синкопальных состояний, у которого был диагностирован синдром короткого интервала QT, в ходе эндокардиального электрофизиологического исследования при программированной электрокардиостимуляции индуцирована фибрилляция желудочков, что явилось основанием для имплантации кардиовертера-дефибриллятора.

Ключевые слова: синдром короткого интервала QT, внезапная сердечная смерть, эндокардиальное электрофизиологическое исследование, программированная электрокардиостимуляция, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор.

The data of examination and treatment were given for a 20-year-old patient with the long history of syncope, in whom the short QT interval syndrome was observed and ventricular fibrillation was induced in the course of endocardial electrophysiological study during the programmed pacing, which was an indication to implantation of cardioverter-defibrillator.

Key words: short QT interval syndrome, sudden cardiac death, endocardial electrophysiological study, programmed pacing, ventricular tachycardia, ventricular fibrillation, implantable cardioverter-defibrillator.

В практической медицине наиболее широкую известность получил синдром удлиненного интервала QT, ассоциированный с развитием внезапной сердечной смерти (ВСС). Большое внимание всегда уделялось лишь увеличению продолжительности интервала QT, тогда как о прогностическом значении укорочения интервала QT и нижних допустимых границах было известно немного. Впервые на связь укорочения интервала QT и развития жизнеугрожающих сердечных аритмий указали L.Fei и A.Camm в 1995 году [3]. Синдром короткого интервала QT (short QT syndrome, SQTS), как самостоятельное заболевание с высоким риском ВСС, был описан Gussak I. и соавт. на примере семьи с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий и постоянным укорочением интервала QT в 2002 году [7].

Нормальной продолжительностью интервала QTc считаются значения от 340 до 440 мс. Значения QTc < 320 мс могут служить основанием для постановки диагноза SQTS. Значения QTc = 320 - 340 мс являются пограничными, и нередко представляют трудности для интерпретации. Укорочение интервала QT может иметь вторичный характер. Ускорение времени электрической систолы желудочков развивается на фоне нарушений электролитного обмена, прежде всего гиперкалиемии, гиперкальциемии, ацидозе и интоксикации сердечными гликозидами. Первичный синдром короткого интервала QT развивается вследствие генетически детерминированного укорочения потенциала действия и носит постоянный частотно-независимый ха-

рактер. Наследственная форма SQTS передается по аутосомно-доминантному типу [9].

При первичном синдроме короткого интервала QT описаны мутации в генах α -субъединиц каналов, через которые проходят исходящие реполяризующие калиевые ионные токи [1, 2, 9]. Как видно из табл. 1, причиной заболевания являются нарушения в тех же генах, которые ответственны за частые формы синдрома удлиненного интервала QT (LQTS). Однако функциональные эффекты мутаций, приводящих к синдрому короткого интервала QT (SQTS), диаметрально противоположны. Измененная работа белковых калиевых каналов характеризуется увеличением калиевых токов, то есть увеличением выхода ионов калия из клетки, а, следовательно, и скорости реполяризации, что на ЭКГ проявляется укорочением интервала QT. Так же, как и при LQTS, нарушение нормальной продолжительности процессов реполяризации в миокарде желудочков ведет к значительной негомогенности электрических процессов, что является субстратом для развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий, и, следовательно, причиной синкопальных состояний и ВСС у больных с этим заболеванием.

Укорочение интервала QT наблюдается также в физиологических условиях, при росте ЧСС. Однако у больных с первичным укорочением QT часто наблю-

Таблица 1.

Молекулярно-генетические варианты синдрома короткого интервала QT

Вариант SQTS	Локализация	Ген	Белковый продукт
SQTS1	7q35-36	KCNH2	α -субъединица калиевого канала (IKr)
SQTS2	11p15.5	KCNQ1	α -субъединица калиевого канала (IKr)
SQTS3	17q23.1-q24.2	KCNJ2	α -субъединица калиевого канала (IKr)

дается парадоксальное (брадизависимое) поведение интервала QT при ускорении ритма. При росте ЧСС продолжительность интервала QT увеличивается, и даже может достигать нормальных величин. Парадоксальное укорочение интервала QT связывают с прямым действием медиаторов парасимпатической нервной системы, ингибирующих кальциевый ток и активирующих калиевый и ацетилхолинзависимый токи.

При программируемой электрической стимуляции у пациентов с синдромом короткого интервала QT наблюдается выраженное укорочение эффективного рефрактерного периода (ЭРП) предсердий и желудочков. В 80-90% случаев при проведении эндокардиального электрофизиологического исследования (ЭФИ) у больных индуцируются желудочковая тахикардия (ЖТ), фибрилляция желудочков (ФЖ). Другой частой находкой у больных с SQTS являются предсердные тахикардии, которые встречаются у 70% процентов больных. Показано [4], что пароксизмальные и/или постоянные формы фибрилляции предсердий могут манифестировать как с 3-4 десятилетия жизни, так и выявляться в подростковом возрасте и быть первым симптомом заболевания.

Исследования эффективности различных групп антиаритмических препаратов (ААП) проведены при наблюдении лишь небольшого числа пациентов. К настоящему времени получены данные о достоверном увеличении продолжительности QTc только при приеме хинидина, антиаритмического препарата IA класса и отсутствии эффективности таких препаратов, как соталол, ибутилид, флекаинид [5, 6].

Учитывая указания на возможность повышения активности быстрого компонента калиевого тока с задержанным выпрямлением фазы реполяризации (IKr) в результате мутации гена KCNH2 (HERG) F.Gaita и соавт. решили протестировать ААП III класса типа соталола и ибутилида, являющиеся селективными блокаторами IKr [5]. Однако эти препараты не удлиняли интервал QT. Было предположено, что мутации приводят к потере некоторых физиологических регуляторных механизмов, и IKr становятся нечувствительными к препаратам, оказывающим специфическое действие на эти каналы [2]. Таким образом, при назначении лекарственной терапии должна быть принята во внимание генетическая гетерогенность заболевания. Эффективность хинидина, приводящего к удлинению интервала QT, показана только для тех пациентов, у которых заболевание вызвано мутациями в гене KCNH2. Ответ на лекарственную терапию пациентов с SQTS, вызванном мутациями в генах KCNQ1 и KCNJ2, может отличаться [2].

Таким образом, хирургическое и медикаментозное лечение SQTS и роль генетических причин его развития представляют большой интерес. Нашим клиническим примером мы хотим продемонстрировать участие генетических факторов в генезе заболевания, а также обратить внимание на ряд особенностей хирургического лечения.

Больной Л, 20 лет, поступил в отделение хирургического лечения тахиаритмий с жалобами на эпизоды потери сознания длительностью от нескольких секунд

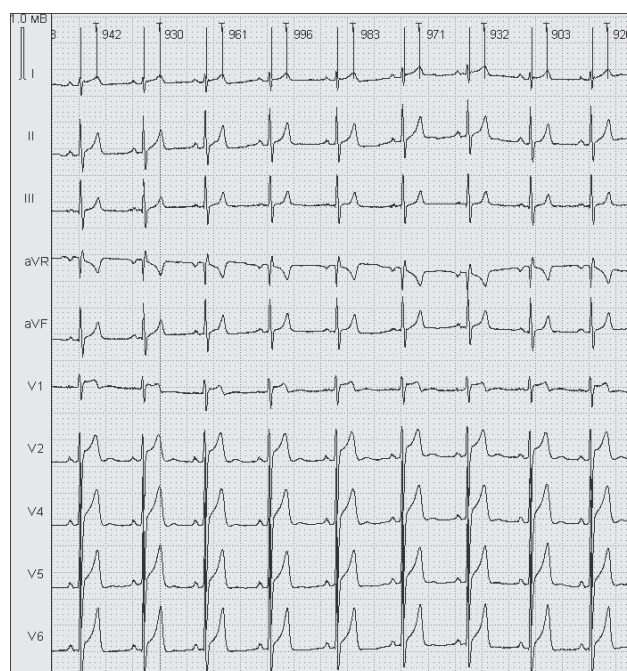


Рис. 1. Фрагмент суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру. Объяснения в тексте.

до нескольких минут без четкой связи с провоцирующим фактором. Первый приступ потери сознания развился у пациента в возрасте 1,5 лет, сопровождался снижением давления, отсутствием пульса. В дальнейшем повторные эпизоды потери сознания. Состояние было расценено как эпилептический синдром, вегетососудистая дистония по гипотоническому типу и назначена соответствующая терапия, в том числе цебребролизин, без эффекта.

При проведении суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру был однократно зарегистрирован эктопический предсердный ритм. Начат подбор антиаритмической терапии. Однако, эффекта от лечения не последовало, приступы потери сознания повторялись. При возникновении предвестников потери сознания было эффективно введение кордиамина, сульфокамфокаина или прекардиальный удар. Двое родственников по материнской линии умерли внезапно, в возрасте до 50 лет. Электрокардиографическое исследование им не проводилось. У матери больного отмечены синкопальные состояния в юности.

При госпитализации пациента на ЭКГ был зарегистрирован синусовый ритм с ЧСС 70 уд/мин, высокий зубец T в прекардиальных отведениях. Несколько раз фиксировалось укорочение интервала QT до 335-340 мс. Пациенту была выполнена магнитно-резонансная томография, не выявившая данных за наличие аритмогенной дисплазии сердца. При проведении сцинтиграфии миокарда значимых дефектов перфузии не было выявлено. По данным эхокардиографии клапанной и анатомической патологии не выявлено, сократительная способность миокарда ЛЖ сохранена (фракция выброса 61%).

Учитывая отягощенный семейный анамнез по ВСС и отсутствие структурных изменений в миокарде, у пациента было предположено наличие генетически детерминированного заболевания из группы ка-

налопаний. В связи с этим был взят анализ крови для проведения молекулярно-генетического исследования в ГУ Медико-генетическом центре РАМН.

В ходе обследования при повторном суточном мониторингировании ЭКГ по Холтеру была отмечена фоновая элевация сегмента ST 1 мм, максимальная элевация составила 3,2 мм в предутренние часы на фоне появления блокады правой ножки пучка Гиса с морфологией rSr (рис. 1). Результаты автоматического анализа интервала QT показали значения интервала QT на нижней границе нормы (среднесуточный QT составил 345 мс, QTc - 332 мс).

Пациенту было выполнено ЭФИ, в ходе которого при проведении программируемой стимуляции с двумя стимулами с задержками 220 и 200 мс индуцирована пробежка неустойчивой ЖТ с длиной цикла 340 мс. Необходимо отметить, что при проведении нагрузочной фармакопробы с новокаиномидом отмечено нарастание элевации сегмента ST в отведение V1-V2 по сравнению с исходной ЭКГ. При повторном проведении агрессивной программы с использованием трех экстрастимулов с задержками 210, 200 и 190 мс индуцирована продолжительная полиморфная ЖТ, с трансформацией в ФЖ, купированная наружной кардиоверсией (рис. 2).

В соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции от 2005 г., наличие у пациента синкопе с неустановленной причиной (на тот момент), обусловленной гемодинамически значимой устойчивой ЖТ, а также наличие ФЖ, вызываемой во время ЭФИ, было абсолютным показанием к имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) (класс I, уровень доказательности: B). На основании чего была проведена операция имплантации однокамерного ИКД GEM III VR 7231, установлен режим стимуляции по требованию (VVI с частотой 40 имп/мин). Послеоперационный период протекал без осложнений.

После выписки пациент стал предъявлять жалобы на неожиданные срабатывания ИКД, при этом пациент указывал, что не ощущает начало приступа аритмии. При контрольных тестированиях ИКД после операции было отмечено немотивированные сра-

батывания. Следует отметить, что укороченному интервалу QT постоянно сопутствовало увеличение амплитуды T зубца, что явилось причиной гиперчувствительности зубцов T и соответственно немотивированных разрядов (8 за 6 месяцев после имплантации). Поэтому у данного пациента, в отличие от пациентов с синдромом удлинненного интервала QT, двойная чувствительность R и T зубцов должна быть меньше и наименьшая чувствительность в ранней фазе алгоритма чувствительности после распознавания зубца R. В имплантированном ИКД максимальное снижение уровня чувствительности составляет 75% от амплитуды детектированного потенциала с последующим экспоненциальным возвратом к исходному значению в течение 450 мс. После проведения индивидуальной адаптации параметров чувствительности немотивированных срабатываний при последующих проверках отмечено не было (период наблюдения составил 25 месяцев).

Результаты молекулярно-генетического исследования подтвердили наличие синдрома короткого интервала QT. Поиск мутаций в гене KCNH2 был проведен методом PCR-SSCP-анализа с последующим прямым секвенированием фрагментов с аномальной электрофоретической подвижностью. В 12 экзоне гена KCNH2 выявлена точечная нуклеотидная замена, приводящая к изменению аминокислотной последовательности белка Thr983Ile.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изменения на ЭКГ при проведении фармакологической пробы с новокаиномидом позволяло предположить синдром Бругада, который не был подтвержден генотипированием. Интересно, что именно у больных с мутациями в гене KCNH2 отмечен положительный эффект на фоне приема хинидина. Хинидин, как и новокаиномид, относится к АПП IA класса, которые умеренно удлиняют ЭРП за счет подавления быстрого деполяризирующего натриевого тока, направленного внутрь клетки. Механизм действия хинидина при синдроме короткого интервала QT не до конца ясен, но предполагается, что удлинение интервала QT происходит благодаря его сродству к I_{Kr} компоненту калиевого канала в открытом состоянии и его способности блокировать I_{Ks} компонент калиевого канала [6]. Хинидин также оказывается полезным в предотвращении немотивированных разрядов (в связи с гиперчувствительностью высокоамплитудных зубцов T) у пациентов с синдромом короткого интервала QT и имплантированными ИКД [8].

Имплантация ИКД является терапией выбора для пациентов с SQTS, направленной на первичную или вторичную профилактику ВСС. Однако в настоящее время накоплены данные о высокой частоте гиперчувствительности имплантируемых устройств и неоправданной шоковой терапии при этом заболевании несмотря на существующие методы защиты от детекции T-волны. Пары быстро следующих друг за другом высокоамплитудных R и T

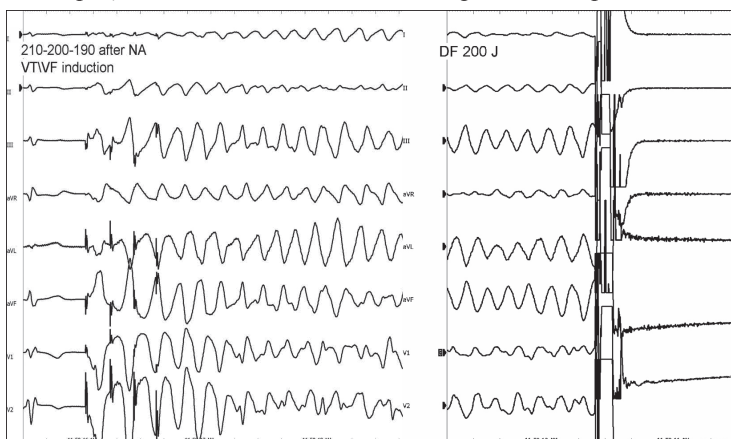


Рис. 2. Индукция полиморфной ЖТ после введения новокаиномидом и восстановление ритма дефибрилляцией (200 Дж).

зачастую провоцируют срабатывание устройства. Частота Т-оверсенсинга в современных генерациях ИКД составляет от 0,5 до 8,0%, причем значительно чаще эта проблема возникает при желудочковой стимуляции, чем на синусовом ритме. В ряде случаев требуется перепрограммирование ИКД, чтобы избежать подобных эпизодов.

В заключение необходимо еще раз подчеркнуть, что большинство наследственных заболеваний с высоким риском ВСС наследуются по аутосомно-доминантному типу, что заставляет ожидать высокой частоты случаев болезни среди кровных родственников пробанда. Современные подходы к диагностике таких заболе-

ваний, прогноз выживаемости и оценка риска ВСС у таких пациентов а также выбор тактики лечения в значительной степени базируются на информации о молекулярно-генетической природе заболевания. Однако выраженный внутрисемейный полиморфизм заболевания зачастую не позволяет точно выяснить статус членов семьи больного, что приводит к задержкам в постановке диагноза, начале лечения, а при ряде состояний - к накоплению случаев ВСС в семье. В таких случаях, идентификация гена, ответственного за развитие известного моногенного заболевания, ассоциированного с развитием ВСС, будет прямо указывать на генетическую предрасположенность к ВСС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bellocq C., Van Ginneken A., Bezzina C. Mutation in the KCNQ1 gene leading to the short QT-interval syndrome // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109. – P.2394-2397.
2. Brugada P., Hong K., Dumaine R. et al. Sudden death associated with short QT syndrome linked to mutations in HERG // *Ibid.* – 2004. – Vol. 109. – P.30-35.
3. Fei L., Camm A. Shortening of the QT interval immediately preceding the onset of idiopathic spontaneous ventricular tachycardia // *Amer. Heart J.* - 1995. Vol. 130(4). – P.915-917.
4. Gaita F., Giustetto C., Bianchi F. et al. Short QT syndrome. A familial cause of sudden death // *Ibid.* – 2007. – Vol.108. – P.965-970.
5. Gaita F., Giustetto C., Bianchi F. et al. Short QT syndrome: Pharmacological treatment // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 43. – P.1294-1299.
6. Giustetto C. Quinidine to Treat Short QT Syndrome: A Real Alternative to ICD? // *Ibid.* – Italia: Springer-Verlag, 2007.
7. Gussak I., Brugada P., Brugada J. et al. ECG phenomenon of idiopathic and paradoxical short QT intervals // *Card. Electrophysiol. Rev.* – 2002. – Vol. 6. – P.49-53.
8. Schimpf R., Wolpert C., Bianchi F. et al. Congenital short QT syndrome and implantable cardioverter defibrillator. Inherent risk for inappropriate shock delivery // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2003. Vol. 14. – P. 1273-1277.
9. Snyders D. J. Structure and function of cardiac potassium channels // *Cardiovascular Reseach* 1999 Vol. 42 p.377-390.