

**ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩАЯ МАНИФЕСТАЦИЯ СИНДРОМА УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT**Поляк М. Е.<sup>1</sup>, Подоляк Д. Г.<sup>1</sup>, Глазова О. В.<sup>1</sup>, Артюхина Е. А.<sup>2</sup>, Нечаенко М. А.<sup>1</sup>, Заклязьминская Е. В.<sup>1</sup>

**Цель.** Проведение ДНК-диагностики пациентке с синкопальными состояниями, без клинически значимых нарушений ритма сердца и с отягощенным по внезапной смерти семейным анамнезом.

**Материал и методы.** Клиническое наблюдение. Больная К., 22 года, обратилась в РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского с направляющим диагнозом “наследственная форма эпилепсии” и с жалобами на предобморочные состояния и головокружение. В ходе обследования данных в пользу наследственной эпилепсии, а также клинически значимых нарушений ритма сердца, выявлено не было. Учитывая отягощенный по ВСС семейный анамнез, был предположен диагноз “идиопатическая желудочковая тахикардия” и имплантирован двухкамерный частотно-адаптивный кардиовертер-дефибриллятор Maximo II DR D284DRG. В ходе проведенной ДНК-диагностики была выявлена мутация p.R583H в гене *KCNQ1*, описанная ранее как приводящая к синдрому удлинённого интервала QT, тип 1. В течение 12 месяцев после имплантации у пациентки было зафиксировано 2 мотивированных срабатывания ИКД. Больная была консультирована кардиологом с целью подбора терапии препаратами бета-блокаторов.

**Обсуждение.** Несмотря на отсутствие клинически значимых нарушений ритма сердца, пациентке с подозрением на семейную форму идиопатической желудочковой тахикардии был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор. Молекулярно-генетическими методами был верифицирован диагноз “синдром удлинённого интервала QT, тип 1”; начат каскадный скрининг семьи с целью подбора тактики терапии для бессимптомных носителей мутации.

**Заключение.** На примере настоящего клинического наблюдения показана важность ДНК-диагностики в уточнении диагноза, выборе тактики лечения и корректного медико-генетического консультирования в отношении наследственного заболевания.

**Ключевые слова:** LQTS, *KCNQ1*, внезапная сердечная смерть, идиопатическая желудочковая тахикардия.

<sup>1</sup>Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского РАМН, Москва; <sup>2</sup>Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева РАМН, Москва, Россия.

Поляк М. Е.\* — врач-генетик лаборатории медицинской генетики, Подоляк Д. Г. — к.м.н., отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, Глазова О. В. — младший научный сотрудник лаборатории медицинской генетики, Артюхина Е. А. — к.м.н., кафедра сердечно-сосудистой хирургии № 2, Нечаенко М. А. — д.м.н., главный научный сотрудник отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, Заклязьминская Е. В. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории медицинской генетики.

ВСС — внезапная сердечная смерть, КТ — компьютерная томография, ФЖ — фибрилляция желудочков, ХМ — холтеровское мониторирование, ЭОС — электрическая ось сердца, LQTS — синдром удлинённого интервала QT, LQT1 — синдром удлинённого интервала QT, тип 1, LQT3 — синдром удлинённого интервала QT, тип 3.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): margaritapolyak@gmail.com

Рукопись получена 25.04.2014

Рецензия получена 28.04.2014

Принята к публикации 05.05.2014

Российский кардиологический журнал 2014, 5 (109): 72–74

**LIFE-THREATENING MANIFEST OF LONG-QT-SYNDROME**

Polyak M. E., Podolyak D. G., Glazova O. V., Artyukhina E. A., Nechaenko M. A., Zaklyazminskaya E. V.

**Aim.** To complete DNA-diagnostics for the patients with syncope and not showing clinically significant rhythm disorders, but with family anamnesis of sudden death.

**Material and methods.** Clinical case. The patient 22 y.o. consulted at RSCS n.a.Petrovsky with the primary diagnosis of “inherited epilepsy” and complaints on presyncope and dizziness. During examination there was no data found to prove the inherited epilepsy and clinically significant rhythm disorders. Taking into account the family anamnesis of sudden death a diagnosis of “idiopathic ventricular tachycardia” was suggested and the patient underwent two-chamber rate-adaptive cardioverter-defibrillator Maximo II DR D284DRG implantation. DNA-testing revealed a mutation of p.R583H in the gene *KCNQ1*, that had been previously described as probable to cause type 1 long-QT-syndrome. During the next 12 month after implantation there were 2 proven strokes recorded. The patient was consulted by cardiologist to prescribe beta-blocker therapy.

**Results.** Although there were no clinically significant heart rhythm disorders found, the patient with suspected family type of idiopathic ventricular tachycardia underwent

cardioverter-defibrillator setting up procedure. Molecular-genetic methods helped to prove the diagnosis of “long-QT-syndrome type 1” and the cascade family screening was started to choose a treatment strategy for asymptomatic mutation bearers.

**Conclusion.** By the example of the clinical case described we showed a significance of DNA-diagnostics in the diagnosis clarification, treatment strategy choice and sufficient medical-genetic consulting for the disease mentioned.

**Russ J Cardiol 2014, 5 (109): 72–74**

**Key words:** LQTS, *KCNQ1*, sudden cardiac death, idiopathic ventricular tachycardia.

<sup>1</sup>FSBI Petrovsky Russian Scientific Centre for Surgery, Moscow; <sup>2</sup>The Scientific Centre for Cardiovascular Surgery n.a. Bakulev, Moscow, Russia.

Одна из частых некоронарогенных причин внезапной сердечной смерти у лиц со структурно нормальным сердцем — острые желудочковые нарушения сердечного ритма. При отсутствии других находок диагнозом исключения является идиопатическая желудочковая тахикардия, которая может быть первым и единственным проявлением целого ряда наследственных заболеваний из группы сердечных каналопатий. Зачастую единственным методом верификации диагноза являются результаты ДНК-диагностики. В настоящей работе мы пред-

ставляем семейный случай синдрома удлинённого интервала QT без существенного удлинения интервала QTc на ЭКГ и высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС) в молодом возрасте.

**Клиническое наблюдение**

Больная К., 22 года, обратилась за медико-генетическим консультированием и уточнением диагноза в лабораторию медицинской генетики РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского с направляющим диагнозом “наследственная форма эпилепсии”. Причиной обращения

стала внезапная смерть родной сестры в возрасте 19 лет, которая считала себя здоровой, не имела обмороков, хронических заболеваний, не состояла на учете у специалистов — неврологов, кардиологов, наркологов. Внезапная смерть наступила на улице, со слов свидетелей “побежала за автобусом”. По результатам патологоанатомического исследования, убедительного объяснения причин внезапной смерти получено не было, одним из предположений был эпилептический статус, родственникам рекомендовали исключить идиопатические формы эпилепсии.

Жалобы больной при обращении были на периодически возникающие головокружения, предобморочные состояния, три перенесенных обморока, чувство тревоги. Данные явления пациентка связывала с психоэмоциональным стрессом в результате смерти сестры. В семейном анамнезе были также отмечены другие случаи ВСС в молодом возрасте: мать больной и брат матери умерли внезапно в возрасте 25 и 20 лет, соответственно (рис. 1). В пользу наследственной формы эпилепсии не было представлено убедительных данных, поэтому пациентка была госпитализирована в отделение хирургического лечения нарушений сердечного ритма РНЦХим.акад. Б. В. Петровского для обследования и исключения кардиогенных причин синкопальных состояний. Клиническое и инструментальное обследование включало общий осмотр, ЭКГ, 24-часовое ХМ ЭКГ, УЗИ сердца, эндокардиальное ЭФИ, рентген грудной клетки, консультацию невролога, ЭЭГ, КТ головного мозга. ДНК-диагностика включала в себя секвенирование на платформе IonTorrent кодирующих последовательностей и прилегающих интронных областей генов *SCN5A*, *KCNQ1*, *KCNH2*, *KCNE1*, *KCNE2*, *KCNE3*, *SCN1B*, *SCN3B*, *SCN4B*, *SNT1A*, *KCNJ2*.

На ЭКГ был зарегистрирован синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 57–60 уд/мин, отклонение ЭОС влево, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, продолжительность QTc = 460 мс (рис. 2). Клинически значимых нарушений ритма на разовой и суточной ЭКГ по Холтеру выявлено не было. При проведении эндокардиального ЭФИ тремя последовательными экстра-стимулами не удалось индуцировать ЖТ, были выявлены единичные желудочковые эхо-ответы в области верхушки и выводного отдела правого желудочка. В ходе остальных нарушений других органов и систем выявлено не было.

Учитывая отягощенный по ВСС семейный анамнез, был предположен диагноз “идиопатическая желудочковая тахикардия”. Несмотря на отсутствие индуцированной желудочковой тахикардии при проведении ЭФИ, было принято решение об имплантации имплантируемого кардиовертер-дефибриллятора (ИКД). Пациентке был имплантирован двухкамерный частотно-адаптивный кардиовертер-дефибриллятор Maximo II DR D284DRG (фирма Medtronic).

В течение 12 месяцев после интервенционного лечения у больной были зафиксированы два мотивирован-

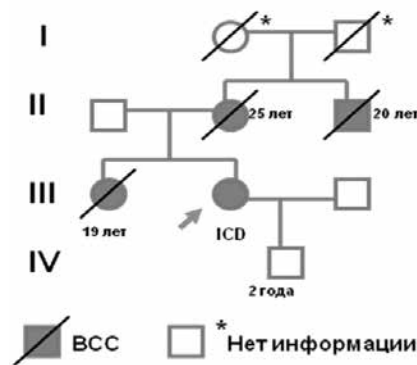


Рис. 1. Родословная больной К. (пробанда, или первого обратившегося). Пробанда отмечена красной стрелкой. В семье на момент консультации — 3 случая внезапной смерти в возрасте 20–25 лет.

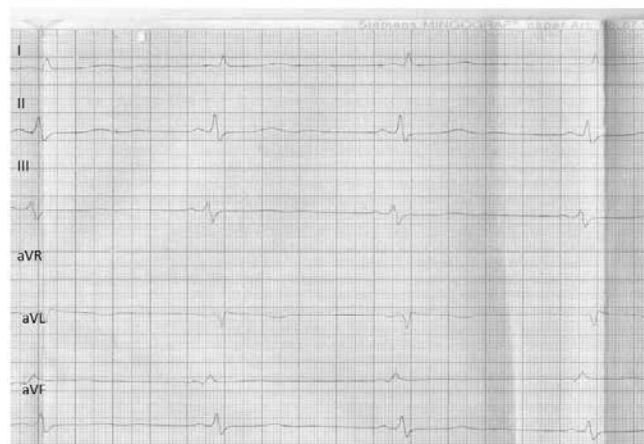


Рис. 2. Пациентка К., 22 года, ЭКГ в покое: синусовый ритм, частота сердечных сокращений 57 в минуту, интервал PQ — 0,10 сек, комплекс QRS — 0,09 сек, продолжительность QT — 0,42 сек; отклонение электрической оси сердца влево; блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса.

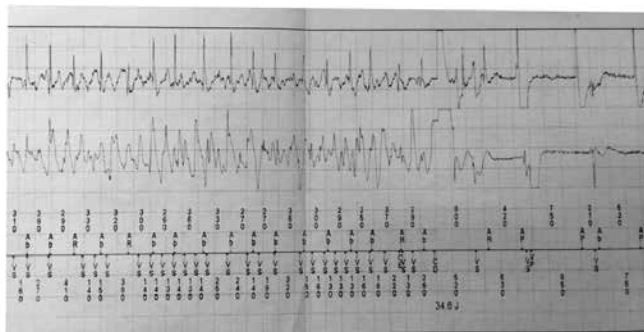
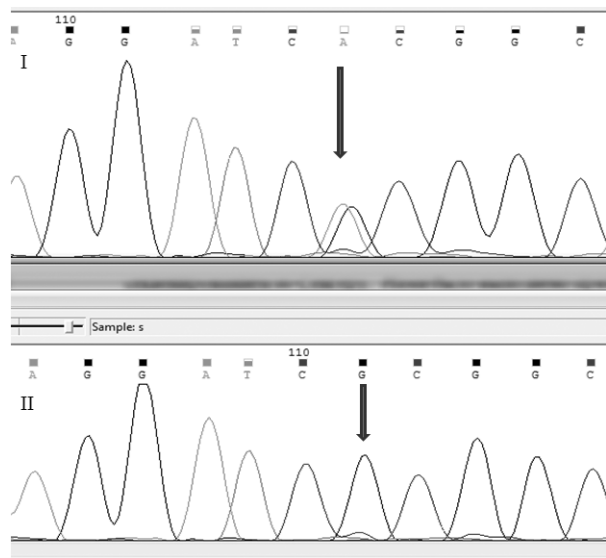


Рис. 3. Пароксизм фибрилляции желудочков у пациентки К., купированный ИКД.

ных шока по поводу спонтанной фибрилляции желудочков с частотой желудочковых сокращений 429/мин и 230/мин (рис. 3). Оба эпизода спонтанной фибрилляции желудочков были купированы однократной дефибрилляцией с последующим восстановлением синусового ритма. При проведении ДНК-диагностики *KCNQ1* была выявлена мутация p.R583H в гене *KCNQ1* (рис. 4). Эта мутация была ранее описана как причина синдрома



**Рис. 4.** Фрагменты хроматограмм — результатов секвенирования по Сенгеру кодирующей последовательности 16 экзона гена *KCNQ1* пациентки NRF6 (фрагмент I) и ее сына (фрагмент II). На хроматограмме I стрелкой отмечена мутация p.R583H в гетерозиготном состоянии; на хроматограмме II показана гомозиготность по нормальной последовательности в данной точке.

удлиненного интервала QT, тип 1 [1]. При этом молекулярно-генетическом варианте заболевания показана максимальная эффективность бета-блокаторов в снижении риска ВСС. Пациентке был назначен кордарон в дозировке 100 мг/2 раза в сутки. После трех месяцев приема, в связи с развитием аллергической реакции в виде кожной сыпи, кордарон был заменен на эгилок в дозировке 12,5 мг/2 раза в сутки. На фоне приема бета-блокаторов срабатываний ИКД у пациентки не было.

### Обсуждение

Согласно диагностическим критериям, диагноз синдрома удлиненного интервала QT считается высоковероятным при длительности QTc на ЭКГ свыше 470 мс, для женщин — свыше 480 мс [3]. По результатам клинического и инструментального обследования пациентки диагностически значимого удлинения интервала QTc или других нарушений ритма выявлено не было, поэтому диагнозом исключения оставалась идиопатическая желудочковая тахикардия. Этот диагноз является феноменологическим, не отражающим этиологии заболевания, за которым могут скрываться разные первичные и вторичные нарушения ритма сердца, в том числе синдром Бругада, синдром удлиненного и короткого интервала QT, требующие разных подходов к оценке риска ВСС и лечению. Так, для синдрома Бругада и LQT3 бета-блокаторы малоэффективны, а для LQT1 препараты

являются основной линией терапии. У наблюдаемой пациентки была выявлена мутация p.R583H в гене *KCNQ1*, что является верификацией диагноза синдрома удлиненного интервала QT, 1-го типа.

Мутация p.R583H ранее была выявлена у пациентов с нарушениями ритма сердца, но детальных сведений о фенотипе, обусловленного этой мутацией, приведено недостаточно [5]. В семье пациентки К. в двух поколениях наблюдались стабильные клинические проявления заболевания: случаи ВСС в возрасте 20–25 лет во время первого или второго синкопального эпизода при отсутствии диагностически значимых нарушений ритма на ЭКГ. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (HRS/EHRA/APHRs CONSENSUS STATEMENT, 2013), бета-блокаторы могут быть эффективны в снижении риска ВСС у больных с нормальной продолжительностью интервала QTc и только с молекулярно-генетическим диагнозом LQTS (класс рекомендаций IIa) [4]. Однако практическое выполнение этой рекомендации часто ставится под сомнение из-за побочных эффектов препаратов. Согласно рекомендации Европейского общества кардиологов по генетическому тестированию (HRS/EHRA EXPERT CONSENSUS STATEMENT, 2011), в семьях с выявленной мутацией рекомендуется проведение каскадного скрининга для установления генетического статуса бессимптомных членов семьи [2].

Начат каскадный скрининг членов семьи больной К. К настоящему моменту ДНК-диагностика проведена для клинически здорового двухлетнего сына пациентки. Мутации выявлено не было, синдром удлиненного интервала QT у него исключен. Другие родственники также обратились за молекулярно-генетическим обследованием. Учитывая единообразие клинических проявлений мутации, всем родственникам — носителям мутации, будет также рекомендована терапия бета-блокаторами и будет решаться вопрос о целесообразности интервенционного лечения.

### Заключение

Приведенное клиническое наблюдение и результаты лечения демонстрируют важность использования молекулярно-генетических методов в уточнении диагноза и выборе тактики лечения. Выявление скрытой формы синдрома удлиненного интервала QT методами ДНК-диагностики позволяет сформировать среди родственников группу особого риска ВСС и провести эффективную профилактику ВСС. Кроме того, не менее важным является молекулярно-генетическое исключение диагноза и верификация здоровья в отношении семейного заболевания, особенно у детей носителей мутаций.

### Литература

1. Kanters JK, Fanoie S, Larsen LA. T wave morphology analysis distinguishes between KvLQT1 and HERG mutations in long QT syndrome. *Heart Rhythm*, 2004; 3: 285–92.
2. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S. HRS/EHRA Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for the Channelopathies and Cardiomyopathies. *Europace*, (2011); 13: 1077–109.
3. Schwartz PJ, Crotti L. QTc Behavior During Exercise and Genetic Testing for the Long-QT Syndrome. *Circulation*, 2011; 124: 2181–84.
4. Priori SG, Wilde AA, Horie M. Executive summary: HRS/EHRA/APHRs expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmic syndromes. *Europace*, (2013); 15: 1389–406.
5. Datta N. Molecular Basis of Cardiac Arrhythmias: Genetics of Natural Variants and Electrophysiological Investigation of Mutant Proteins. University of Napoli Gederico II, 2010.