



УДК 616.12+616.084.3-053.2

DOI 10.17802/2306-1278-2019-8-3-20-28

ВЫЯВЛЕНИЕ И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT

Е.Ю. Емельянчик¹✉, А.Ю. Черемисина², Е.Ю. Красикова¹, С.В. Якшанова³,
Э.А. Иваницкий², С.Ю. Никулина¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Партизана Железняка, 1, Красноярск, Российская Федерация, 660022; ²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» г. Красноярск, ул. Караульная, 45, Красноярск, Российская Федерация, 660020; ³Красноярское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Красноярская межрайонная детская клиническая больница №1», ул. Ленина, 149, Красноярск, Российская Федерация, 660021

Основные положения

- Проведенный анализ выявления СУИQT у новорожденных установил большую эффективность поиска в группах риска – пациентов с выраженной брадикардией и семейным анамнезом СВС – по сравнению с ЭКГ-скринингом.
- Десятилетний катамнез пациентов показал, что комбинация терапии бета-адреноблокатором в сочетании с ограничением двигательного режима и установкой у ряда пациентов кардиовертера-дефибриллятора обеспечивает профилактику СВС и нормальное развитие ребенка.

Цель Изучить эффективность диагностики синдрома удлиненного интервала QT (СУИQT) у детей и результаты наблюдения детей по данным катамнеза.

Материалы и методы Проведено обследование детей двух групп риска – новорожденных с брадикардией менее 2 перцентиля и семейным анамнезом внезапной смерти, и детей с синкопе с помощью ЭКГ-скрининга, комплексного обследования выделенных групп, и наблюдение детей в течение 3,5–10 лет.

Результаты Установлено, что в периоде новорожденности значительная часть детей имеет преходящее вторичное удлинение скорректированного QT, что требует ЭКГ-контроля после лечения. Обследование детей из групп риска имеет большую вероятность выявления пациентов с идиопатическим СУИQT, тогда как у бессимптомных детей с нормальной частотой сердечного ритма выявление больных возможно только при проведении ЭКГ-скрининга. У пациентов с синкопе на амбулаторном этапе обследования необходимо исключение широкого спектра заболеваний, включая врожденные и приобретенные болезни сердца. Клинический статус наблюдаемых больных не всегда соответствует известным вариантам СУИQT.

Заключение Независимо от наличия или отсутствия молекулярно-генетического подтверждения диагноза терапия бета-адреноблокаторами, и в ряде случаев ее сочетание в комбинации с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором обеспечивает в течение длительного времени клиническую стабильность пациентов, удовлетворительные темпы эмоционального, интеллектуального и физического развития, предотвращает развитие сердечных событий с неблагоприятным исходом.

Ключевые слова Синдром удлиненного интервала QT • Дети • Диагностика • Группы риска • Диспансерное наблюдение • Катамнез • Профилактика внезапной смерти

Поступила в редакцию: 16.04.19; поступила после доработки: 14.05.19; принята к печати: 29.05.19

DIAGNOSIS AND OUTPATIENT TREATMENT OF CHILDREN WITH LONG QT SYNDROME: LONG-TERM OUTCOMES

E.Yu. Emelyanchik¹✉, A.Yu. Cheremisina², E.Yu. Krasikova¹, S.V. Yakshanova³,
E.A. Ivanitsky², S.Yu. Nicoulina¹

Для корреспонденции: Емельянчик Елена Юрьевна, e-mail: lenacor@mail.ru; адрес: 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Corresponding author: Emelyanchik Elena Yu., e-mail: lenacor@mail.ru; address: Russian Federation, 660022, Krasnoyarsk, 1, Partizana Zheleznyaka St.

¹Krasnoyarsk State Medical University n. a. Prof. V.F.Voino-Yasenetsky, 1, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022; ²Federal State Budgetary Institution “Federal Center for Cardiovascular Surgery”, 45, Karaulnaya St., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660020; ³Krasnoyarsk State Budgetary Healthcare Institution “Krasnoyarsk Interdistrict Children’s Clinical Hospital №1”, 149, Lenina St., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660021

Highlights

- Risk group screening for LQTS among children with severe bradycardia and a family history of sudden death syndrome demonstrates its superiority over routine ECG testing.
- A ten-year follow-up reports that beta-adrenoblocker therapy combined with limited physical activity and implanted cardioverter-defibrillator ensures the prevention of sudden death syndrome and normal development of pediatric patients.

Aim	To assess the diagnostic accuracy of long QT syndrome in children and to estimate the results of the follow-up.
Methods	High-risk groups of children with bradycardia less than the second percentile and/or a family history of sudden death syndrome, and children with syncope diagnosed with the ECG testing were included in the study. All patients underwent routine medical examination, molecular genetic testing and were followed-up for 3,5–10 years.
Results	The majority of children have transient corrected QT prolongation secondary to therapy, requiring ECG monitoring. High-risk group screening reports higher rates of idiopathic LQTS. ECG testing shows its efficiency among asymptomatic children with a normal heart rate. Patients present with syncope at the outpatient settings require the exclusion of a wide range of diseases, both congenital and acquired heart disease. The clinical status of the examined patients does not always correspond to the known LQTS variants. Molecular genetic analysis provides relevant information on the genetic heterogeneity of the disease, including new mutations, both pathological and beneficial ones.
Conclusion	Regardless of the presence or absence of molecular genetic confirmation of LQTS, beta blocker therapy in some cases combined with implanted cardioverter-defibrillator prevents the development of the adverse events in the long-term period and ensures normal emotional, intellectual and physical development.
Keywords	Long QT syndrome • Children, Diagnosis • Risk groups • Outpatient follow-up • 10-year follow-up • Sudden death prevention

Received: 16.04.19; received in revised form: 14.05.19; accepted: 29.05.19

Список сокращений

БАБ – бета-адреноблокаторы	СВС – синдром внезапной смерти
ИКД – имплантированный кардиовертер-дефибриллятор	СУИQT – синдром удлиненного интервала QT
ЖТ – желудочковая тахикардия	QTc – скорректированный интервал QT

Введение

Синдром удлиненного интервала QT (СУИQT) относится к группе врожденных болезней проводящей системы, чья патогенетическая сущность заключается в генетически детерминированных изменениях структуры и функций транспортных каналов кардиомиоцитов. Данные особенности на фоне симпатической стимуляции формируют нарушение трансмембранного движения ионов калия, натрия и кальция и замедление периода реполяризации мембраны кардиомиоцита, определяя тем самым высокий риск развития желудочковых тахикардий и внезапной смерти [1].

Известно, что манифестация заболевания возможна в любом возрасте, чаще она происходит в 7–11 лет у мальчиков и в 16–18 лет у девочек. У ряда больных СУИQT манифестирует с внезапной сердечной смерти, наибольшую сложность для выявления представляют пациенты с бессимптомными, и особенно “немыми” формами заболевания, то есть, в отсутствие электрокардиографического паттерна. Известно также, что 57% пациентов умирают в возрасте до 20 лет, более высокий риск СВС отмечается у мальчиков и молодых мужчин [1–3]. Все это подчеркивает важность раннего выявления болезней проводящей системы сердца у детей,

необходимость накопления данных о выявлении и течении заболевания. Проблема сохраняет актуальность, поскольку диагностика первичных «электрических» болезней сердца, а также решение вопроса о дальнейшем наблюдении детей представляет объективные трудности: первый ЭКГ-скрининг в России проводится только в 12 мес., молекулярно-генетическое исследование имеет низкую доступность, а интерпретация данных исследований также является достаточно сложной задачей в свете появления новых данных о генетической гетерогенности заболевания [3, 4].

В основе профилактики внезапной смерти у данной категории пациентов – принцип ранней диагностики СУИQT с учетом диагностических критериев Шварца, при необходимости – молекулярно-генетического подтверждения диагноза, выверенной тактики наблюдения и терапии [4, 5]. Учитывая значительную распространенность заболевания (1:2500-1:3000 новорожденных), диагностика СУИQT проводится либо с помощью электрокардиографического скрининга новорожденных, как это происходит в ряде европейских стран, либо при обследовании детей из групп риска [6–8]. Обсуждаются следующие группы риска, в которых необходимо проведение ЭКГ-контроля [1, 13]:

- новорожденные, младенцы и дети раннего возраста с редким ритмом и/или отягощенным анамнезом по внезапной смерти у родственников;
- дети и подростки с синкопальными состояниями, возникающими как в покое, так и на фоне физической нагрузки, особенно при плавании, либо при громком звуке;
- дети с врожденной нейросенсорной тугоухостью.

С целью изучения эффективности выявления СУИQT у детей групп риска и результатов наблюдения пациентов мы провели анализ ЭКГ-скрининга у новорожденных детей с брадикардией и/или семейным анамнезом синдрома внезапной смерти (СВС), у детей с перенесенным синкопе, а также изучили катамнез 10-летнего наблюдения детей с СУИQT.

Материалы и методы

Дизайн исследования. На 1-м этапе были обследованы три группы детей, что позволило выделить из них целевые группы наблюдения (Табл. 1).

Критерии включения в группы наблюдения на 2 этапе: значение скорректированного интервала QT (QTc) более 450 мсек, добровольное информированное согласие родителей или законных представителей ребенка на участие в исследовании. Критерии исключения для 1-й и 2-й групп: дети с экстремально низкой и очень низкой массой тела, тяжелой асфиксией, острыми инфекционными заболеваниями, врожденными болезнями и пороками сердца. Критерии включения для 3-й группы: повторные синкопе в сочетании с QTc более 450 мсек, документированная желудочковая тахикардия (ЖТ), добровольное информированное согласие родителей или законных представителей ребенка на участие в исследовании. Критерии исключения для 3-й группы: нейромышечные, церебральные, эндокринные заболевания, инфекционные болезни сердца, идиопатические и вторичные кардиомиопатии, врожденные пороки сердца.

У детей первых двух групп начальное ЭКГ исследование выполнялось на 3–4 неделе жизни. При выявлении возможных причин нарушения реполяризации ЭКГ исследование проводилось повторно после коррекции данных состояний, при отсутствии причин и при подозрении на первичный СУИQT – через 1 месяц [8]. Диспансерное наблюдение проводилось только в тех случаях, когда у ребенка стойко сохранялся ЭКГ-паттерн СУИQT.

Стандартная электрокардиография выполнялась с помощью аппаратов Shiller и портативного аппарата Smart ECG. Интервал QT определялся от начала зубца Q до окончания зубца T, скорректированный интервал QT рассчитывался по формуле Базетта [1]. Интерпретация неонатальной ЭКГ проводилась с учетом рекомендаций Европейского общества кардиологов [8]. У 17 детей проведено NGS исследование ДНК (Next Generation Sequencing) в лаборатории MAGI (Роверетто, Италия) по приглашению

Таблица 1. Группы на этапах диагностики и наблюдения
Table 1. Groups at the stages of diagnosis and monitoring

1 этап исследования / research Stage 1	2 этап исследования / research Stage 2
1-я группа – 1040 новорожденных, родившихся в течение 5 месяцев в двух родильных домах, были обследованы сплошным методом / Group 1 (n = 1040) born within 5 months in two maternity homes were examined by a continuous method	2 детей с СУИQT / 2 children with LQTS
2-я группа – 29 новорожденных, выявленных в 2015–2016 гг. с ЧСС менее 2 перцентилей и/или с анамнезом СВС в семье (группа риска) / 2-nd group – 29 newborns identified in 2015–2016 with heart rate less than 2 percentile and / or with a history of SCD in a family (risk group)	2 детей с СУИQT / 2 children with LQTS
3-й группа – 34 ребенка с синкопе и подозрением на СУИQT, направленных к аритмологу в течение 2009–2015 гг. / 3-d group – 34 children with syncope and suspected LQTS, who were referred to an arrhythmologist during 2009–2015	15 детей с СУИQT / 15 children with LQTS

Примечание: СВС – синдром внезапной смерти; СУИQT – синдром удлиненного интервала QT; ЧСС – частота сердечных сокращений.

Note: LQTS – long QT syndrome; SDS – sudden death syndrome.

и при содействии руководителя лаборатории профессора Маттео Бертелли. В последующем проводилось наблюдение детей с предполагаемым или подтвержденным диагнозом СУИQT, данный этап составил от 3,5 до 10 лет. Исследование одобрено локальным Этическим комитетом ГБОУ ВПО КрасГМУ от 5 июня 2013 г. (протокол №49/2012).

Результаты

Выявление СУИQT у новорожденных детей с брадикардией

При проведении ЭКГ-скрининга из 1040 обследованных новорожденных у 41 ребенка (3,9%) на первой ЭКГ отмечено удлинение QTc более 440 мс (гестационный возраст – от 28 до 41 нед., Me = 34 нед.). Дети 2-й группы наблюдались в стационаре. По степени удлинения QTc дети распределились примерно одинаково (Рис. 1): в 1-й группе у 32 новорожденных значение показателя колебалось от 440 до 469 мсек, у 6 – в пределах 470–500 мсек, у 2 детей – превысило 500 мсек, во 2-й группе число детей с превышением верхней границы нормы было примерно таким же, однако процент наблюдаемых с QTc > 500 мсек был почти вдвое большим, чем в первой. По результатам суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру, в 1-й группе 14 пациентов (из них 6 недоношенных) имели удлинение интервала QTc более 0,46 сек, у 8 была документирована брадикардия разной степени выраженности, альтернация волны Т выявлена у 2 детей.

Клиническое обследование детей выявило вероятные причины вторичного удлинения интервала QTc: внутрижелудочковые кровоизлияния у 7 детей (оценка по шкале Апгар при рождении в пределах 4-7 баллов, проводилась аппаратная ИВЛ, затем дети получали лечение по поводу церебральной ишемии); у 7 детей – электролитные нарушения в виде гипокальциемии или гипомагниемии, у 3 были документированы кефалогематомы, у 3 детей с диабетической фетопатией – эпизоды гипогликемии, у 6 новорожденных – выраженная гипербилирубинемия с токсическим влиянием на

центральную регуляцию сердечного ритма (Рис. 2).

В остальных 15 случаях причины изменений не были установлены. Важно отметить, что корригируемые причины вторичного удлинения интервала QTc чаще встречались в первой группе. У пациентов 2-й группы они выявлялись реже, однако у одного ребенка с гестационным возрастом 31 неделя экстремально низкий уровень кальция (0,5 ммоль/л) стал основой эпизода фибрилляции желудочков с остановкой сердца, проведение реанимационных мероприятий восстановило сердечную деятельность, но результат данной клинической ситуации – аноксическое поражение головного мозга [9].

После проведения кислородотерапии, купирования электролитных нарушений и других состояний стойкое удлинение интервала QTc сохранялось только у двоих детей, что составило 0,19% от числа всех обследованных, они были выделены в группу риска по развитию СВС и взяты под наблюдение. Во 2-й группе также выявлены двое детей со стойким удлинением QTc на повторных электрокардиограммах, что составило 6,8%. То есть электрокардиографическое обследование новорожденных детей из группы риска (с брадикардией и отягощенным семейным анамнезом по СВС) в 35,7 раза чаще выявляет пациентов с высоковероятным СУИQT.

Анализ клинико-anamnestических и функциональных данных установил у этих четверых наблюдаемых диагностический уровень комплекса критериев Шварца (Табл. 2), что позволило обосновать предположительный диагноз СУИQT.

Все четверо пациентов находятся под наблюдением детского кардиолога и аритмолога в соответствии с клиническими рекомендациями [5, 9]. Катамnestическое наблюдение детей составило от 3 до 10 лет. Трое детей получают бета-блокаторы (пропранолол) с удовлетворительным эффектом, что в целом согласуется с наблюдениями других авторов [10]. Ни у одного из наблюдаемых не было эпизодов потери сознания. У двух детей (девочки 10 лет и мальчика 3,5 лет) на фоне терапии БАБ значения интервала QTc уменьшились до субнормальных значений. У мальчика с неблагоприятным семейным анамнезом по СВС сохраняется измененная морфология волны Т (двухфазная) и удлинение QTc до 477 (максимально – до 580 мсек)

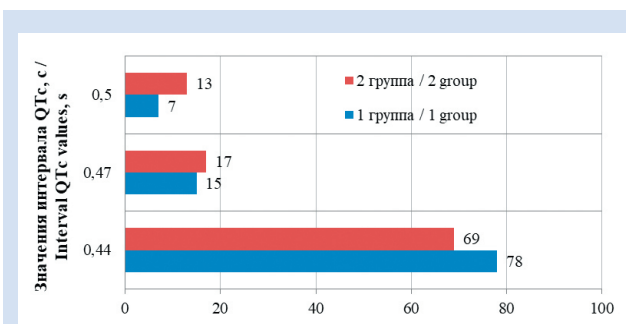


Рисунок 1. Распределение новорожденных детей по степени удлинения корригированного интервала QT (%)

Примечание: QTc – корригированный интервал QT.

Figure 1. Distribution of newborns by degree of elongation of the corrected interval QT (%)

Note: QTc - corrected QT interval

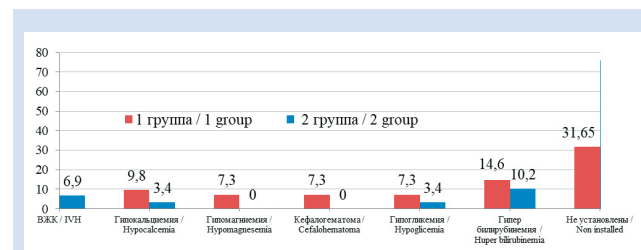


Рисунок 2. Причины удлинения корригированного интервала QT у новорожденных детей (%)

Примечание: ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние.

Figure 2. The causes of QT prolongation in newborns (%)

Note: IVH – intraventricular hemorrhage.

в течение 18 часов в сутки. Ребенку 3 года 3 месяца, он чувствует себя удовлетворительно, физическое и психо-эмоциональное развитие соответствует возрасту, катамнез составил 3,3 года.

У одного ребенка (мальчик 10 лет) среднее за сутки значение QTc сохраняется в на уровне 480 мсек, максимальные значения – 560 мсек, при этом внешних нарушений физического и интеллектуального развития не отмечается. Родители отказались от проведения терапии бета-адреноблокатором (БАБ) до получения результата молекулярно-генетического подтверждения диагноза. Ребенок посещает школу, освобожден от уроков физкультуры. Решается вопрос о выделении квоты для проведения оценки генетического статуса методом NGS.

Выявление СУИQT у детей с синкопе и наблюдение больных

У пациентов с синкопальными состояниями подтверждение диагноза СУИQT было наиболее сложным и трудоемким, так как потребовало предварительно исключения широкого спектра соматической патологии. После чего все 34 пациента были взяты под наблюдение детского кардиолога и аритмолога, в том числе четверым детям проводился мониторинг сердечного ритма с помощью имплантированного детектора Reveal XT, семи детям проведено электрофизиологическое исследование. Благодаря этому были расшифрованы причины синкопальных состояний у 19 пациентов, у них диагностированы следующие нарушения сердечного

ритма: синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (6), суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия (2), частая желудочковая экстрасистолия (7), атрио-вентрикулярные блокады 2–3 степени (2), синдром слабости синусового узла (3), дилатационная кардиомиопатия с фибрилляцией предсердий (1).

У остальных 15 пробандов и членов их семей сформулирован предположительный диагноз идиопатического СУИQT. К настоящему моменту получено подтверждение диагноза СУИQT по результатам молекулярно-генетического исследования у 4 пациентов, данный диагноз исключен – у 6 пациентов, у остальных 5 наблюдаемых не было получено генетического подтверждения диагноза. С разрешения редакции International Heart Journal мы ссылаемся на результаты генетического исследования, которое было проанализировано коллективом авторов.

Все наблюдаемые имели в анамнезе синкопальные состояния и ЭКГ-критерии СУИQT (QTc у всех детей превысил 460 мсек), в том числе период удлинения QTc в течение суток превышал от 30 до 75% времени, у 4 детей веским критерием, подтверждающим диагноз, была документированная желудочковая пароксизмальная тахикардия. У 12 наблюдаемых детей клиника не имела известных характеристик какого-либо из клинико-генетических вариантов СУИQT. Так, дети не имели проблем со слухом, аномалий скелета, нарушений интеллектуального развития; синкопе развивались вне связи с физической нагрузкой, в том числе с плаванием или громкими звуками.

Таблица 2. Расчет вероятности СУИQT у новорожденных детей (по балльной шкале Shwartz PJ, 1993)
Table 2. Calculation of the likelihood of LQT in newborns (Shwartz scale, 1993)

Диагностические критерии / Diagnostic criteria	Баллы / Scores	Примечания / Notes
Корригированный интервал / Corrected interval		Schwartz et al. Circulation
QTc ≥ 0,48	3	
QTc = 0,46–0,47	2	QTc = QT / √RR
QTc = 0,45	1	
Torsades de pointes	2	ПЖТ / PVT
Альтернация Т-волны / T-wave alternation	1	
Редкий ритм для данного возраста / Rare rhythm for this age	0,5	(ЧСС в покое < 2 %) / HR at rest
Синкопе на фоне стресса / Syncope on stress	2	
Синкопе вне стресса / Syncope without stress	1	
Врожденная глухота / Congenital deafness	0,5	
Подтвержденный СУИQT у родственника / Family history of LQTS	1	
• Необъяснимая ВС у членов семьи до 30 лет* / Positive history of SDS among family members under 30 years of age* • Один член семьи не может быть засчитан в обе категории / One family member cannot be counted in both categories	0,5	
Расчет вероятности СУИQT у наблюдаемых новорожденных детей / Calculation of the likelihood of LQTS in the study groups		
1 (девочка / girl) = QTc 0,48 + ЧСС 106 / HR 106 = 3,5 балла / scores (вероятный СУИQT / highly probable LQTS)		
2 (мальчик / boy) = QTc 0,49 + ЧСС 100 / HR 100 = 3,5 балла / scores (вероятный СУИQT / highly probable LQTS)		
3 (мальчик / boy) = QTc 0,48 + 3 случая СВС сибсов в периоде новорожденности / 3 causes of SCD in sibs = 4,5 балла / scores (высоковероятный СУИQT / highly probable LQTS)		
4 (мальчик / boy) = QTc 0,52 + ЧСС / HR 106 = 3,5 балла / scores (вероятный СУИQT / highly probable LQTS)		

Примечание: ПЖТ – пароксизмальная желудочковая тахикардия; СВС – синдром внезапной смерти; СУИQT – синдром удлиненного интервала Q; ЧСС – частота сердечных сокращений; QTc – корригированный интервал QT.

Notes: BAB – beta-adrenoblockers; HR – heart rate; LQTS – long QT syndrome; PVT – paroxysmal ventricular tachycardia; QTc – corrected QT interval; SDS – sudden death syndrome; VT – ventricular tachycardia.

Молекулярно-генетическое исследование выявило наряду с известными мутациями 2 новых мутации в гене *KCNQ1*; также отмечено несоответствие генетического статуса клиническому – как в случае с наличием мутации p.Arg82Gln в гене *KCNJ2*, характерной для синдрома Андерсена-Тавила при отсутствии фенотипа дисморфогенеза и неврологических нарушений, то есть у ребенка выявлены только проявления тяжелой сердечной патологии. Выявленная в этой же семье мутация p.Arg176Trp в гене *KCNJ2* была расценена как «доброкачественные/вероятно доброкачественные» или благоприятно модулирующие течение заболевания, что подтверждается клиническими результатами наблюдения [11].

Диспансерное наблюдение детей в среднем составило 8,7 лет (от 4 до 12 лет). С учетом всех полученных данных была проведена коррекция медикаментозной терапии – 9 пациентам назначен постоянный прием БАБ в максимально переносимой дозе, преимущественно анаприлином 1 мг/кг/сутки. У детей с предположительно 3-м вариантом СУИQT (судя по морфологии Т), а также с манифестацией желудочковых аритмий были имплантированы кардиовертер-дефибрилляторы, у всех детей исключены интенсивные физические нагрузки и прием препаратов, пролонгирующих период реполяризации мембраны кардиомиоцитов.

Все дети независимо от наличия или отсутствия молекулярно-генетического подтверждения диагноза продолжают наблюдаться кардиологом и аритмологом (Табл. 3).

Наибольший интерес представляют семейные случаи заболевания. В одной из наблюдаемых семей выявлено двое девочек с СУИQT и ранней клинической манифестацией ЖТ с синкопами – с 6 лет. Старшая сестра имела частые необоснованные срабатывания имплантированного кардиовертер-дефибриллятора (ИКД) в детстве – с 10 лет, а также в периоде пубертата (что стало причиной развития депрессивного состояния). Однако после 17 лет отмечено улучшение при постоянном приеме пропранолола – купировались приступы ЖТ; в возрасте 20

лет пациентка самостоятельно родила доношенного мальчика с массой 3100 г, ЧСС 144 в минуту, без ЭКГ-паттерна СУИQT. Состояние ребенка удовлетворительное, однако у матери в послеродовом периоде отмечены частые срабатывания ИКД на фоне развития приступов ЖТ. У младшей сестры родители подписали отказ от имплантации прибора ввиду плохой переносимости электрических шоков старшей дочерью, девочка получает терапию БАБ.

Большинство наблюдаемых детей и члены их семей – больные взрослые – получают лечение БАБ (атенолол или бисопролол), на фоне которого имеют стабильное состояние, у всех на ЭКГ сохраняется удлинение интервала QTc.

Обсуждение

Выявление детей с идиопатическим СУИQT является сложной задачей для клиницистов, что привлекает внимание к различным подходам диагностики данного заболевания. Проведение электрокардиографического обследования новорожденных детей группы риска (с редким ритмом и/или семейным анамнезом СВС) оказалось наиболее эффективным способом диагностики – стойкое нарушение реполяризации миокарда желудочков и вероятный идиопатический СУИQT по критериям P.J. Schwartz выявлен у 6,8% детей с удлинением QTc в периоде новорожденности, то есть в 35,7 раз чаще, чем при проведении ЭКГ-скрининга.

Значительная часть пациентов с СУИQT может быть выявлена с помощью ЭКГ-скрининга – по нашим данным, под наблюдение могут попасть до 0,19% с вероятным СУИQT. Среди выявленных причин транзиторного удлинения интервала QTc у новорожденных детей являются ВЖК на фоне перинатальной гипоксии, гипогликемия, электролитные нарушения, причем выраженная гипокальциемия способна привести к развитию фибрилляции желудочков. Важно отметить, что преходящее удлинение интервала QT на фоне различных состояний периода новорожденности (не связанное с применением лекарственных препаратов, нарушающих

Таблица 3. Катамнез детей с синдромом удлиненного интервала QT (абс.)
Table 3. Follow-up of children with prolonged interval syndrome QT (abs. nmb)

Подгруппы больных (по результатам молекулярно-генетического исследования) / Subgroups of patients (according to the results of molecular genetic studies)	Синкопе / Syncope	Документированные ЖТ / Documented VT	Диагностические критерии Шварца, балл / Diagnostic criteria Schwartz P.J, point	Терапия БАБ / BAV therapy	ИКД / ICD
Пациенты с подтвержденным СУИQT (n = 6) / Patients with confirmed LQT	1	2	3,5	4	3
Пациенты с неподтвержденным СУИQT (n = 5) / Patients with unconfirmed LQT	1	1	4	4	2
Пациенты с исключенным СУИQT (n = 4) / Patients with excluded LQT	3	1	4,5	1	–

Примечание: ЖТ – желудочковая тахикардия; БАБ – бета-адреноблокаторы; ИКД – имплантированный кардиовертер-дефибриллятор; СУИQT – синдром удлиненного интервала QT.
Note: LQT – long QT syndrome's diagnostic; VT – ventricular tachycardia; BAV – beta-adrenoblockers.

реполяризацию) может иметь неблагоприятный исход. Это подчеркивает важность широкого использования электрокардиографии у новорожденных детей, проведения ЭКГ-контроля в динамике, оценку влияния различных факторов на длительность электрической систолы сердца, а также необходимость их своевременной коррекции.

Большинство случаев вторичного удлинения интервала QT ограничиваются неонатальным периодом и купируются на фоне лечения основного заболевания, что согласуется с данными литературы [6]. Детям с вероятным СУИQT показано наблюдение, включающее оценку клинического статуса, ограничение физических нагрузок и терапию БАБ, что обеспечивает клиническую стабильность в течение 10 лет – адекватное эмоциональное, интеллектуальное и физическое развитие, приемлемую переносимость умеренных физических нагрузок, отсутствие жизнеугрожающих аритмий, синкоп, СВС.

Диагностика СУИQT у пациентов с повторными синкопальными состояниями является весьма трудоемким процессом. Применение в ряде случаев многомесячного мониторинга сердечного ритма позволяет выявить пациентов с другими нарушениями ритма и выбрать для них оптимальный способ лечения [12]. Выявление детей с врожденным СУИQT требует исключения вазовагальных синкопе, кардиомиопатий, синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта и других нарушений сердечного ритма и проводимости.

Молекулярно-генетическое обследование части наблюдаемых показало, что известные мутации генов, определяющие развитие врожденного СУИQT, не всегда соотносятся с фенотипами наиболее известных вариантов заболевания. Описаны две новые мутации, одна из которых, в гене *KCNJ2*, может быть рассмотрена как доброкачественная/вероятно доброкачественная. Продолжающееся изучение СУИQT в разных странах представляет новые данные о заболевании. Так, например, в исследовании СУИQT в популяции Южной Африки обсуждается фенотипическая вариативность и различная клиническая выраженность заболевания, а также влияние мутации гена *KCNQ1-A341V* на вегетативную регуляцию частоты сокращения сердца [13]. Кроме того, в исследовании John R. Giudicessi с соавт. рассматривается роль «аллелей возможного риска», которые способны в определенных условиях обеспечить клинику СУИQT (например, при применении лекарственных препаратов, удлиняющих QT или при электролитных нарушениях). Изучается роль гене-

тических модификаторов и необходимость исследования генетического риска потенциально опасных аритмий как у детей с вероятным СУИQT, так и с транзиторным изменением реполяризации [14].

Независимо от наличия молекулярно-генетического подтверждения наблюдаемые пациенты с СУИQT на фоне ограничения физической активности, терапии БАБ, а в некоторых случаях – в комбинации с ИКД имеют удовлетворительные результаты терапии в ближайшие 10 лет, что подтверждает эффективность используемого в настоящее время алгоритма наблюдения [5, 10].

Заключение

У новорожденных детей с редким ритмом и/или семейным анамнезом СВС вероятный СУИQT выявляется в 6,8% случаев, при обследовании детей сплошным методом ЭКГ-скрининга – у 0,19%. При транзиторном удлинении QTc у детей требуется ЭКГ-контроль и осторожное использование лекарственных препаратов, удлиняющих период реполяризации миокарда, так как не исключается наличие «аллеля высокого риска». У детей с повторными синкопальными состояниями СУИQT выявляется после исключения других врожденных и приобретенных аритмий, кардиомиопатий. Оценка молекулярно-генетического статуса пациентов позволила выявить новые мутации, отдельные из которых имеют свойство позитивной модификации фенотипа.

Наблюдение детей с вероятным и подтвержденным СУИQT показало, что профилактика СВС и синкопальных состояний обеспечивается снижением двигательной активности, постоянной терапией БАБ, и у детей с ранней манифестацией ЖТ и/или 3-м вариантом СУИQT – имплантацией кардиовертера-дефибриллятора.

Конфликт интересов

Е.Ю. Емельянчик заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Ю. Черемисина заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.Ю. Красикова заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.В. Якшанова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Э.А. Иваницкий заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.Ю. Никулина заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

MAGI Некоммерческий Институт Медицинской Генетики Человека, Роверето (Теннесси), Италия.

Информация об авторах

Емельянчик Елена Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии Института последипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства

Author Information Form

Emelyanchik Elena Yu., PhD, Professor at the Pediatrics Department, Krasnoyarsk State Medical University n. a. Prof. V.F.Voino-Yasensky, Krasnoyarsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-5013-2480

здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Российская Федерация; ORCID 0000-0001-5013-2480

Черемисина Анна Юрьевна, детский кардиолог, аритмолог, врач-ординатор кардиологического отделения №2 Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии», Красноярск, Российская Федерация;

Красикова Евгения Юрьевна, врач-ординатор кафедры педиатрии Института последипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Российская Федерация;

Иваницкий Эдуард Алексеевич, д.м.н., кардиолог, аритмолог, заведующий кардиологическим отделением №2, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии», Красноярск, Российская Федерация;

Якианова Светлана Викторовна, неонатолог, врач-ординатор отделения №2 Красноярского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Красноярская межрайонная детская клиническая больница №1», Красноярск, Российская Федерация;

Никулина Светлана Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, проректор по учебной работе, и.о. ректора Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Российская Федерация.

Cheremisina Anna Y., pediatric cardiologist, arrhythmologist, resident at the Cardiology Department No. 2, Federal State Budgetary Institution “Federal Center for Cardiovascular Surgery”, Krasnoyarsk, Russian Federation;

Krasikova Evgenia Y., resident at the Pediatrics Department, Krasnoyarsk State Medical University n. a. Prof. V.F.Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation;

Ivanitsky Eduard A., PhD, cardiologist, arrhythmologist, Head of the Cardiology Department No. 2, Federal State Budgetary Institution “Federal Center for Cardiovascular Surgery”, Krasnoyarsk, Russian Federation;

Yakshanova Svetlana V., neonatologist, resident at the Department No. 2, Krasnoyarsk State Budgetary Healthcare Institution “Krasnoyarsk Interdistrict Children's Clinical Hospital №1”, Krasnoyarsk, Russian Federation;

Nikulina Svetlana Y., PhD, Professor, Vice-President for Academic Affairs, Acting President of the Krasnoyarsk State Medical University n. a. Prof. V.F.Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Вклад авторов в статью

ЕЕЮ – вклад в концепцию исследования, анализ данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

ЧАЮ – вклад в концепцию исследования, получение и анализ данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

КЕЮ – получение и анализ данных исследования, внесение корректив в статью, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

ЯСВ – получение данных исследования, внесение корректив в статью, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

ИЭА – вклад в концепцию исследования, получение данных исследования, внесение корректив в статью, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

НСЮ – вклад в концепцию исследования, внесение корректив в статью, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

Author Contribution Statement

EEYu – contribution to the concept of the study, data analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

ChAYu – contribution to the concept of the study, data collection and analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

KEYu – data collection and analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

YaSV – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

IEA – contribution to the concept of the study, data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content.

NSYu – contribution to the concept of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Schwartz P.J., Priori S.G., Spazzolini C., Moss A.J., Vincent G.M., Napolitano C. et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 2001; 103: 89–95. doi: 10.1161/01.cir.103.1.89
- Школьников М.А., Харлап М.С., Ильдарова Р.А. Генетически детерминированные нарушения ритма сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2011; 1:8–25.
- Подшивалова О.Ю., Школьников М.А., Окунева

Е.Г., Ильдарова Р.А., Ковалев И.А., Борцова Е.Н. Трудности диагностики и лечения первичного синдрома удлиненного интервала QT у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2015; 2:87-91

4. Etheridge S.P., Cohen M.I. An Overview of Diagnosis and Management Strategies for Long QT Syndrome. *The Journal of Innovations in Cardiac Rhythm Management*. 2017; 8: 2750–2757. doi: 10.19102/icrm.2017.080605

5. Ильдарова Р.А., Школьников М.А. Современная тактика

ведения пациентов молодого возраста с синдромом удлиненного интервала QT: от ранней диагностики к имплантации кардиовертера-дефибриллятора и мониторингу маркеров риска внезапной смерти. Сибирский медицинский журнал (г.Томск). 2015; 30(1): 28–35. doi: <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2015-30-1-28-35>

6. Torres F., Hernández M., Garcia J., Marti-Almor J., Garcia-Algar O. Newborn Electrocardiography as a Screening Method for Long-QT Syndrome. *J. Clin. Exp. Cardiol.* 2015; 6: 370. doi:10.4172/2155-9880.1000370

7. Vetter V.L. Electrocardiographic Screening of All Infants, Children, and Teenagers Should Be Performed. *Circulation* 2014; 130: 688–697. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009737.

8. Schwartz P.J., Garson A., Paul T., Stramba-Badiale M., Vetter V.L., Wren C.; European Society of Cardiology. Guidelines for the interpretation of the neonatal electrocardiogram. A Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart Journ.* 2002; 23: 1329–1344. doi: 10.1053/euhj.2002.3274

9. Черемисина А. Ю., Анциферова Е. В., Воронина Н. А., Стельмашук Т. В., Емельянчик Е. Ю., Никулина С. Ю. Проблемы диагностики синдрома удлиненного интервала QT у новорожденных детей. *Лечащий врач.* 2016; 7: 58–60.

10. Moss A.J., Zareba W., Hall W.J., Schwartz P.J., Crampton R.S., Benhorin J., Vincent G.M., Locati E.H., Priori S.G., Napolitano C., Medina A., Zhang L., Robinson J.L., Timothy K., Towbin J.A., Andrews M.L. Effectiveness and limitations

on beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. *Circulation.* 2004; 101: 616–623. doi: 10.1161/01.cir.101.6.616

11. Maltese, P. E., Orlova, N., Krasikova, E., Emelyanchik, E., Cheremisina, A., Kuscaeva, A., Salmina A., Miotto R., Bonizzato A., Guerry G., Zuntini M., Nicoulina S., Bertelli M. Gene-Targeted Analysis of Clinically Diagnosed Long QT. Russian Families. *Intern. Heart Journ.* 2017; 58(1): 81–87. doi: 10.1536/ihj.16-133.

12. Мамчур С.Е., Бохан Н.С., Хоменко Е.А., Чичкова Т.Ю., Романова М.П., Шмудевич С.А. Использование имплантируемых мониторов ЭКГ для диагностики причин синкопальных состояний неизвестного генеза у подростков: ближайшие результаты. *Комп. проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2016; 5(4): 110–115.

13. Brink P.A., Crotti L., Corfield V., Goosen A., Durrheim G., Hedley P., Heradien M., Geldenhuys G., Vanoli E., Bacchini S., Spazzolini C., Lundquist A.L., Roden D.M., George A.L. Jr., Schwartz P.J. Phenotypic variability and unusual clinical severity of congenital long-QT syndrome in a founder population. *Circulation.* 2005; 112(17):2602–2610. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.572453

14. Giudicessi J.R., Roden D.M., Wilde A.A.M., Ackerman M.J. Classification and Reporting of Potentially Proarrhythmic Common Genetic Variation in Long QT Syndrome Genetic Testing. *Circulation.* 2018; 137(6):619–630. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030142.

REFERENCES

1. Schwartz P.J., Priori S.G., Spazzolini C., Moss A.J., Vincent G.M., Napolitano C. et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 2001; 103: 89–95. doi: 10.1161/01.cir.103.1.89

2. Shcolnikova M.A., Kharlap M.S., Ildarova R.A. Genetic determinant's arrhythmias. *Russian cardiologic journal.* 2011; 1: 8–25.

3. Podshivalova O.Yu., Shcolnikova M.A., Okuneva E.G., Ildarova R.A., Kovalev I.A., Borcova E.N. The difficulties of the diagnostic and treatment of the primary Long QT syndrome in children. *Pediatrics. Journ. named by G.N. Speransky.* 2015; 2:87–91

4. Etheridge S.P., Cohen M.I. An Overview of Diagnosis and Management Strategies for Long QT Syndrome. *The Journal of Innovations in Cardiac Rhythm Management.* 2017; 8: 2750–2757. doi: 10.19102/icrm.2017.080605

5. Ildarova R.A., Shkolnikova M.A. Modern tactics in management of young patients with long QT syndrome: early diagnosis, implantation of cardioverter-defibrillator, and monitoring of sudden cardiac death risk markers. *The Siberian Medical Journal.* 2015;30(1):28–35. (In Russifn.) doi: <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2015-30-1-28-35>

6. Torres F., Hernández M., Garcia J., Marti-Almor J., Garcia-Algar O. Newborn Electrocardiography as a Screening Method for Long-QT Syndrome. *J. Clin. Exp. Cardiol.* 2015; 6: 370. doi:10.4172/2155-9880.1000370

7. Vetter V.L. Electrocardiographic Screening of All Infants, Children, and Teenagers Should Be Performed. *Circulation* 2014; 130: 688–697. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009737.

8. Schwartz P.J., Garson A., Paul T., Stramba-Badiale M., Vetter V.L., Wren C.; European Society of Cardiology. Guidelines for the interpretation of the neonatal electrocardiogram. A Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart Journ.* 2002; 23: 1329–1344. doi: 10.1053/euhj.2002.3274

9. Cheremisina A.Yu., Anciferova E.V., Voronina N.A., Stelmashuk T.V., Emelyanchik E.Yu., Nicoulina S.Yu. The problems of diagnostic long QT syndrome in newborns. *Attending doctor.* 2016; 7: 58–60.

10. Moss A.J., Zareba W., Hall W.J., Schwartz P.J., Crampton R.S., Benhorin J., Vincent G.M., Locati E.H., Priori S.G., Napolitano C., Medina A., Zhang L., Robinson J.L., Timothy K., Towbin J.A., Andrews M.L. Effectiveness and limitations on beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. *Circulation.* 2004; 101: 616–623. doi: 10.1161/01.cir.101.6.616

11. Maltese, P. E., Orlova, N., Krasikova, E., Emelyanchik, E., Cheremisina, A., Kuscaeva, A., Salmina A., Miotto R., Bonizzato A., Guerry G., Zuntini M., Nicoulina S., Bertelli M. Gene-Targeted Analysis of Clinically Diagnosed Long QT. Russian Families. *Intern. Heart Journ.* 2017; 58(1): 81–87. doi: 10.1536/ihj.16-133.

12. Mamchur S.E., Bokhan N.S., Khomenko E.A., Chichkova T.Yu., Romanova MP, Shmulevich S.A. The use of implantable ECG monitors to diagnose the causes of syncopal states of unknown origin in adolescents: immediate results. *Comp. cardiovascular problems.* 2016; 5 (4): 110–115.

13. Brink P.A., Crotti L., Corfield V., Goosen A., Durrheim G., Hedley P., Heradien M., Geldenhuys G., Vanoli E., Bacchini S., Spazzolini C., Lundquist A.L., Roden D.M., George A.L. Jr., Schwartz P.J. Phenotypic variability and unusual clinical severity of congenital long-QT syndrome in a founder population. *Circulation.* 2005; 112(17):2602–2610. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.572453

14. Giudicessi J.R., Roden D.M., Wilde A.A.M., Ackerman M.J. Classification and Reporting of Potentially Proarrhythmic Common Genetic Variation in Long QT Syndrome Genetic Testing. *Circulation.* 2018; 137(6):619–630. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030142.

Для цитирования: Е.Ю. Емельянчик, А.Ю. Черемисина, Е.Ю. Красикова, С.В. Якианова, Э.А. Иваницкий, С.Ю. Никулина. Выявление и диспансерное наблюдение детей с синдромом удлиненного интервала QT. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019; 8 (3): 20–28. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-3-20-28

To cite: E.Yu. Emelyanchik, A.Yu. Cheremisina, E.Yu. Krasikova, S.V. Yakshanova, E.A. Ivanitsky, S.Yu. Nicoulina. Diagnosis and outpatient treatment of children with long QT syndrome: long-term outcomes. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2019; 8 (3): 20–28. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-3-20-28