

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2011

УДК 616.12-008.311-053.3:615.036-021.3

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ ТАХИАРИТМИЙ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

### ЧАСТЬ 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНЫХ ЭЛЕКТРИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

М. А. Школьникова<sup>1\*</sup>, Л. А. Кравцова<sup>1</sup>, В. В. Березницкая<sup>1</sup>, М. С. Харлан<sup>1, 2</sup>, Р. А. Ильдарова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии» Минздравсоцразвития РФ, Москва; <sup>2</sup> ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздравсоцразвития РФ, Москва

В последние годы все чаще появляются описания жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма у детей раннего возраста с первичными электрическими заболеваниями сердца (каналопатиями). К ним относятся наследственные заболевания, такие как СУИQT, синдром укороченного интервала  $Q-T$ , синдром Бругада, катехоламинергическая желудочковая тахикардия, идиопатическая фибрилляция желудочков, обусловленные изменениями свойств потенциалзависимых ионных каналов [3, 6, 10]. Ряд исследователей к этой группе относят также болезнь Ленегра, наследственный синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта и наследственную форму фибрилляции предсердий (см. табл. 2 на с. 10).

У детей первых трех лет жизни наиболее часто выявляются такие молекулярно-генетические варианты синдрома удлиненного интервала  $Q-T$ , как LQT1, LQT2 и LQT3. Редкой тяжелой формой является синдром Тимоти. Описаны единичные случаи манифестации в раннем возрасте синдрома Бругада и идиопатической фибрилляции желудочков [3, 6]. Клиническая манифестация большинства других вышеупомянутых синдромов приходится на более старшую возрастную группу.

**Наследственный синдром (синдромы) удлиненного интервала  $Q-T$**  встречается у новорожденных с частотой 1:2000 [10, 11] и характеризуется удлинением интервала  $Q-T$  на стандартной ЭКГ, желудочковой тахикардией типа «пируэт» и синкопальными состояниями. В настоящее время выделены 13 молекулярно-генетических

вариантов синдрома (см. табл. 2 на с. 10), которые наряду с общими характеристиками в виде значительного удлинения интервала  $Q-T$  на ЭКГ, приступов потери сознания на фоне жизнеугрожающих аритмий и случаев внезапной смерти в семьях имеют клинико-электрокардиографические особенности, обусловленные спецификой изменений ионных токов в зависимости от наличия того или иного генетического дефекта. Выявить заболевание в отсутствие клинических проявлений и семейного анамнеза можно только на основании электрокардиографического исследования. В этой связи становятся особенно актуальными вопросы ЭКГ-скрининга новорожденных и детей раннего возраста.

Независимыми факторами риска ВСС у детей с СУИQT являются: выраженное (более 480 мс) удлинение интервала  $Q-Tc$ , синкопе или документированные эпизоды желудочковой тахикардии (рис. 1), признаки электрической нестабильности миокарда (альтернация Т-зубца, выраженная брадикардия), третий молекулярно-генетический вариант синдрома [6].

*Синдром Джервелла–Ланге–Нильсена* является одной из самых тяжелых клинических форм СУИQT. Большинство описанных случаев обусловлено мутациями в гене KCNQ1. Наследование осуществляется по аутосомно-рецессивному типу. Фенотипически синдром проявляется врожденной глухотой, что позволяет установить диагноз уже в раннем детском возрасте. Он характеризуется значимым удлинением интервала  $Q-Tc$  на электрокардиограмме (ЭКГ) более 500 мс и

\* Адрес для переписки: e-mail: arcentr@pedklin.ru

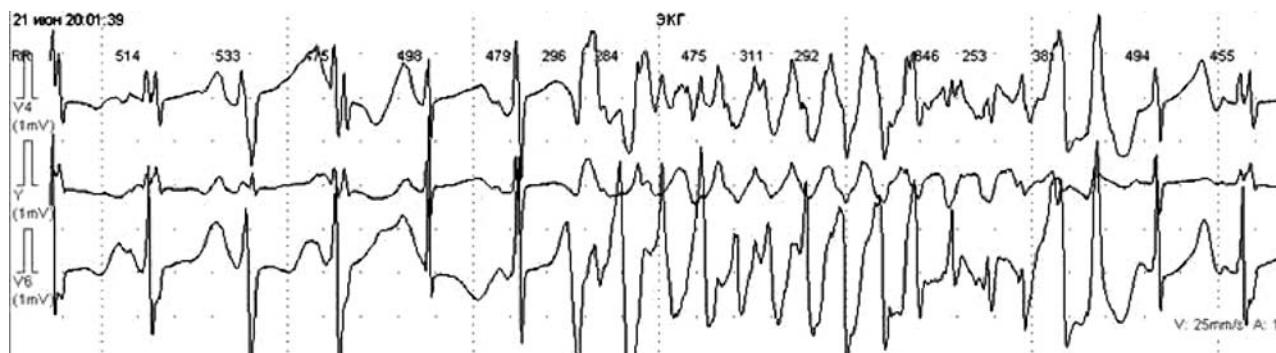


Рис. 1. Фрагмент холтеровского мониторинга у девятимесячной девочки с синдромом удлиненного интервала  $Q-T$ . Резкое удлинение  $Q-T$ , альтернация зубца  $T$ . Короткий, самопроизвольно купирующийся пароксизм фибрилляции желудочков

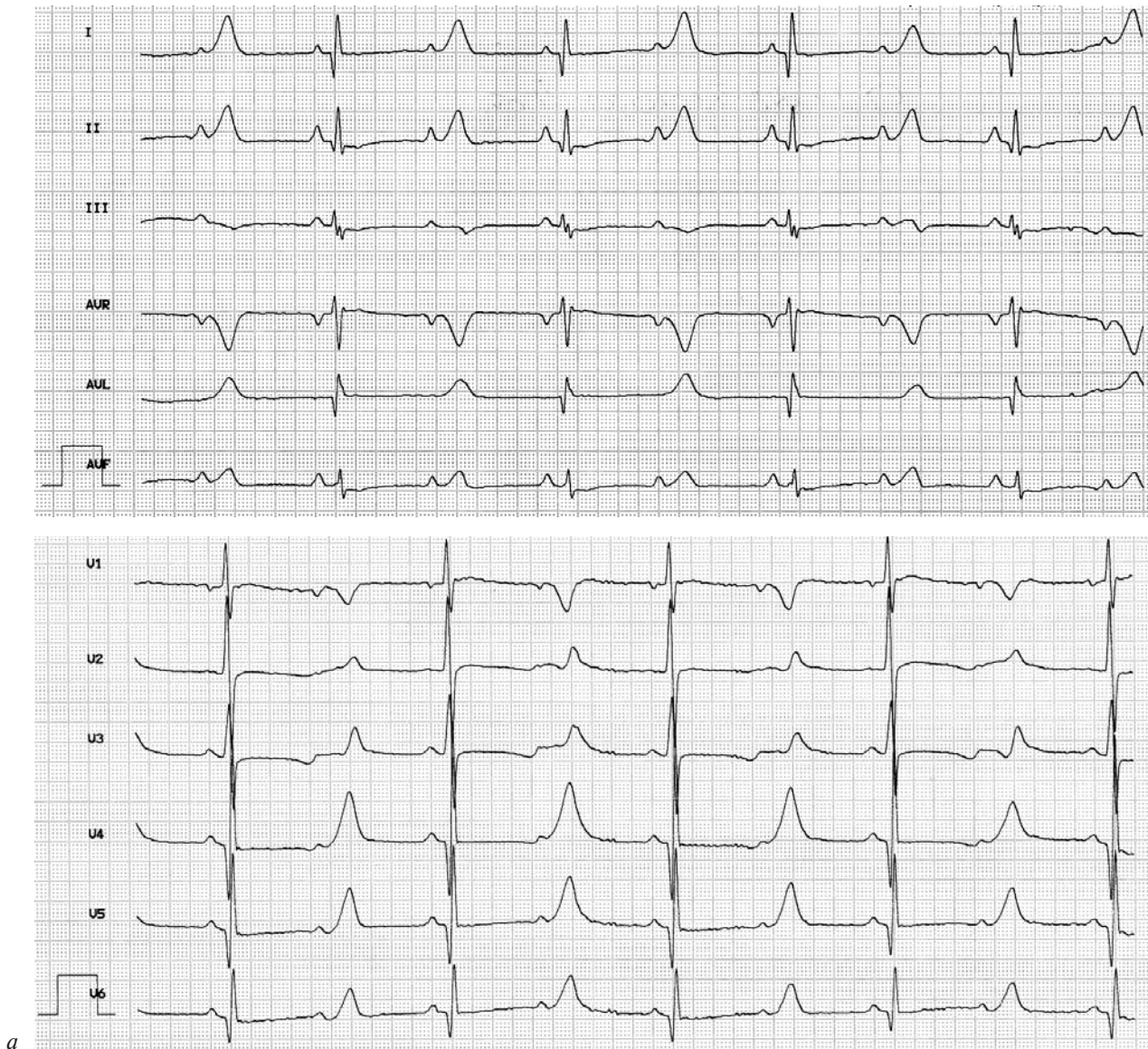
высоким риском ВСС. По результатам наиболее полного описания, включающего в том числе и российские данные, примерно у 15% больных кардиогенные синкопе развиваются уже в течение первого года жизни, у 50% – в течение первых трех лет жизни [12]. Синкопе чрезвычайно редко случаются в покое. Прогноз у больных с этим вариантом синдрома крайне неблагоприятный, бета-адреноблокаторы недостаточно эффективны в профилактике жизнеугрожающих аритмий, вследствие чего практически во всех случаях требуется безотлагательная имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКД).

*Синдром Тимоти (LQT8)* является редким наследственным заболеванием, распространенность которого в популяции не установлена. В 1989 г. доктор К. W. Timothy из университета штата Юта впервые дала описание данного синдрома у ребенка в возрасте 2,5 года с синдактилией в сочетании с удлиненным интервалом  $Q-T$ . Синдром Тимоти диагностируется на основании сочетания поражения сердечно-сосудистой системы (экстремального удлинения интервала  $Q-T$  с высокоамплитудным зубцом  $U$ , атриовентрикулярной блокады II степени и в ряде случаев пороков сердца) с синдактилией, транзиторными метаболическими нарушениями, аномалиями умственного и психического развития, иммунодефицитными состояниями. Для этого синдрома, который обозначается как 8-й молекулярно-генетический вариант СУИQT, характерно особенно злокачественное течение с крайне высоким риском внезапной смерти в раннем возрасте [1, 3]. С 1989 г. по настоящее время в мировой медицинской литературе описаны 22 пациента с манифестацией заболевания в раннем возрасте, десять из которых умерли в результате развития жизнеугрожающих желу-

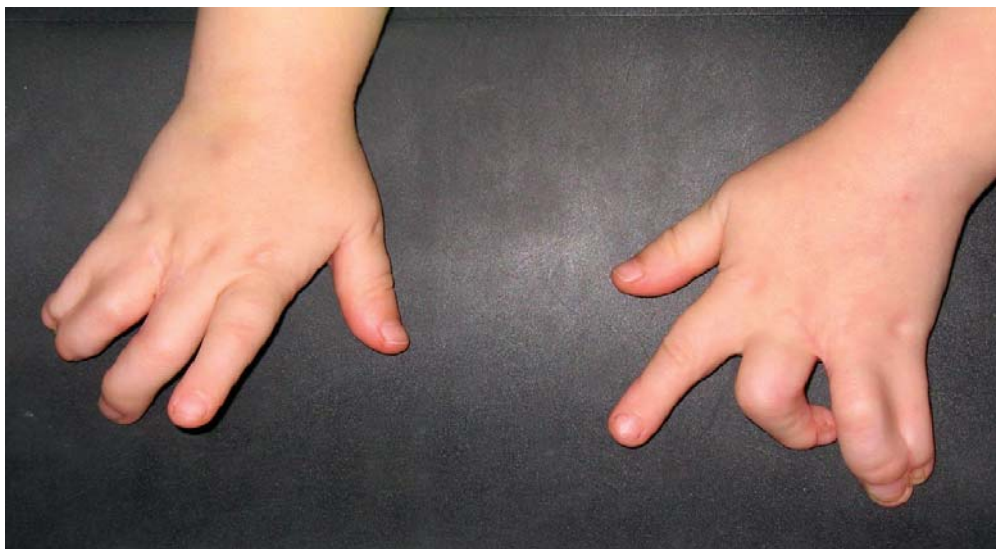
дочковых аритмий в возрасте до 2,5 года. Характерной особенностью синдрома является устойчивое сочетание редких клинических феноменов – удлинения интервала  $Q-T$  с АВ-блокадой II степени и синдактилии (рис. 2). Все эти симптомы обнаруживаются у 100% больных с данным синдромом. Причиной смерти служат желудочковые тахикардии, нередко развивающиеся на фоне инфекций и гипогликемии, а средний возраст, до которого доживают больные при этой патологии, – около 2,5 года.

*Лечение больных с СУИQT* остается трудной и до конца не решенной проблемой, хотя разработанный в настоящее время комбинированный подход позволяет уменьшить риск ВСС до 2% по сравнению с 78% у лиц, не получающих адекватную терапию [6]. Основными методами лечения являются антиаритмическая терапия, преимущественно бета-адреноблокаторами и препаратами IC класса, имплантация ИКД и левосторонняя симпатэктомия [1, 8].

Бета-адреноблокаторы являются препаратом первого выбора, однако их эффективность варьирует в зависимости от молекулярно-генетического варианта и составляет 81% у пациентов с первым вариантом синдрома, 59% – со вторым и 50% – с третьим [6, 9]. Таким образом, для пациентов с LQT1, у которых желудочковая полиморфная тахикардия провоцируется симпатической стимуляцией, бета-адреноблокаторы можно считать ген-специфической терапией. Среди бета-адреноблокаторов в терапии СУИQT наиболее широко применяются надолол, пропранолол и атенолол. Среди других препаратов, влияние которых на продолжительность интервала  $Q-T$  и способность предотвращать пароксизмы полиморфной желудочковой тахикардии были исследованы, – антиаритмические средства



а



б

Рис. 2. Синдром Тимоти:

а – ЭКГ трехлетней девочки с синдромом Тимоти. Выраженная ригидная брадикардия: ЧСС 60 уд/мин; АВ-блокада II ст., 2:1;  $Q-T=700$  мс,  $Q-T_c=687$  мс; б – синдактилия IV и V пальцев кистей, контрактуры и локтевая девиация III пальцев кистей

IB и IC классов. В 1995 г. P. Schwartz и соавт. убедительно продемонстрировали эффективность препарата I класса — мексилетина у пациентов с LQT3 [9]. В то же время было показано, что, снижая трансмуральную дисперсию процесса реполяризации, мексилетин в равной степени способствует профилактике рецидивов ПЖТ и при LQT1 и LQT2. Venhoren и соавт. в 2000 г. продемонстрировали способность флекаинида уменьшать продолжительность интервала Q–T у пациентов с мутацией в гене SCN5A-D1790G. Так как быстрые калиевые каналы, дефекты в которых приводят к развитию LQT2, чувствительны к уровню межклеточного калия, было предложено в качестве ген-специфической терапии для пациентов с данным вариантом длительного применения препаратов калия [1, 9].

В 2004 г. были опубликованы результаты симпатэктомии у 147 пациентов [8]. За 8 лет наблюдения на 91% уменьшилось количество синкопальных состояний, продолжительность интервала Q–T стала меньше в среднем на 39 мс; летальность в группе высокого риска снизилась до 3%.

Среди пациентов с ранней манифестацией симптомов, к которым относятся дети в возрасте до года с гомозиготными мутациями в генах KCNQ1 и KCNE1 (синдром Джервелла–Ланге–Нильсена), KCNH2 и SCN5A (экстремальное увеличение интервала Q–T, сопровождающееся функциональной блокадой АВ-проводения) и с гетерозиготной мутацией в гене SACSNA1C (синдром Тимоти), чаще встречаются случаи рефрактерности к антиадренергической терапии. На основании данных Международного регистра по СУИQT С. Spazzolini и соавт. (2009 г.) определили факторы риска развития жизнеугрожающих состояний для детей раннего возраста. К ним относятся продолжительность Q–Tc более 500 мс, частота сердечных сокращений менее 100 уд/мин и женский пол. Синкопе не включены в эту группу, что обусловлено возрастом пациентов и трудностью интерпретации у них нарушений сознания. В литературе описаны единичные случаи применения хирургических методов лечения у детей раннего возраста, что не позволяет достоверно судить об их эффективности. У детей раннего возраста с недостаточной эффективностью бета-адреноблокаторов в качестве хирургического метода лечения следует рассматривать имплантацию ИКД, несмотря на то что процедура сопряжена со значительными техническими трудностями.

*Синдром внезапной смерти младенцев (СВСМ)* ответственен за пик ВСС, который приходится на возраст от рождения до 6 мес жизни. До настоящего времени вклад нарушений ритма сердца в СВСМ является предметом активного изучения [2, 5]. Исследования последнего десятилетия продемонстрировали убедительную связь данного синдрома с СУИQT (LQT3) и возможную связь с синдромом Бругада, то есть с синдромами, при которых мутации локализуются в гене SCN5A, ответственном за функцию натриевого канала [3, 5]. Наиболее часто встречаются мутации в гене SCN5A, но также могут встречаться в генах KCNQ1 и KCNH2. Синдром удлиненного интервала Q–T обнаружен у 9% жертв синдрома внезапной смерти детей грудного возраста [4, 13]. В основе гипотезы о наличии у жертв синдрома внезапной смерти младенцев удлинения интервала Q–T лежат данные о возможности возникновения мутации *de novo*, ответственной за развитие СУИQT у новорожденного в случае, если его родители здоровы [11]. Выявлено также, что 50% детей, в дальнейшем погибших от СВСМ, имели на первой неделе жизни более высокие значения интервала Q–T (более 440 мс), при этом у родителей новорожденных данный показатель был в норме. Таким образом, спонтанные мутации *de novo*, определяющие развитие жизнеугрожающих ЖТ вследствие нарушения функции ионных каналов кардиомиоцитов, могут в ряде случаев послужить причиной внезапной смерти младенцев [7].

## Заключение

Тахикардии являются самым распространенным видом нарушений ритма сердца у детей раннего возраста. Подавляющее большинство гетеротопных тахикардий представлены суправентрикулярными тахикардиями. В то же время внимание к желудочковым тахикардиям у новорожденных и детей раннего возраста в последние годы неуклонно возрастает в связи с доказанной клинической значимостью первичных электрических заболеваний сердца в этой возрастной группе, в том числе их роли в развитии синдрома внезапной смерти младенцев. По сравнению с детьми старше трех лет, тахикардии у детей раннего возраста значительно чаще сопряжены с органическими изменениями сердечно-сосудистой системы. Представленность гетеротопных тахикардий в группах детей с ВПС, в том числе среди оперированных больных, значительно выше, чем среди детей без сопутствующей

шей кардиальной патологии. Клинические проявления пароксизмальных форм тахикардий у детей раннего возраста неспецифичны, при этом они нередко выявляются уже на фоне развития недостаточности кровообращения.

Анализ аритмий у детей по принципу конфликтности проводящей системы сердца и области операционного воздействия позволяет прогнозировать вариант нарушения ритма и вероятность его развития после коррекции ВПС. К достижениям современной кардиохирургии относят уменьшение числа послеоперационных блокад, в связи с чем в структуре послеоперационных аритмий наибольшую актуальность приобретают гетеротопные тахикардии.

Синкопальные состояния в этом возрасте могут служить первым симптомом первичного электрического заболевания сердца (синдром удлиненного интервала  $Q-T$ , синдром Тимоти), наблюдаться у детей из группы риска по синдрому внезапной смерти младенцев (очевидные жизнеугрожающие состояния) и требуют повышенного внимания клиницистов. Интервенционное лечение у детей раннего возраста, в том числе имплантация антиаритмических устройств, представляет определенные трудности и выполняется строго по жизненным показаниям.

Акцент в лечении и профилактике рецидивов у детей раннего возраста делают на антиаритмическую терапию. При выявлении таких факторов риска развития и поддержания тахикардий в раннем возрасте, как анте- и перинатальная гипоксия и нарушение нейровегетативного контроля сердечного ритма, обосновано проведение курсов нейрометаболической терапии, что позволяет улучшить прогноз. Все дети раннего возраста с диагностированными клинически значимыми тахикардиями требуют длительного динамического наблюдения. При манифестации СВТ в возрасте старше одного года вероятность ее рецидивов достигает 94%. Больные с установленными наследственными синдромами, ассоциирующимися с высоким риском внезапной сердечной смерти, нуждаются в пожизненной терапии адекватными дозами бета-блокато-

ров. Они с высокой вероятностью являются кандидатами на имплантацию ИКД в старшем возрасте.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Ильдарова, Р. А.* Врожденный синдром удлиненного интервала  $Q-T$  как проявление первичной электрической патологии сердца / Р. А. Ильдарова, М. А. Школьников // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 2010. — Т. 55, № 2. — С. 42–50.
2. *Кравцова, Л. А.* Современные аспекты синдрома внезапной смерти детей грудного возраста / Л. А. Кравцова // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 2010. — Т. 55, № 2. — С. 60–68.
3. *Antzelevitch, C.* Molecular biology and cellular mechanisms of Brugada and long  $Q-T$  syndromes in infants and young children / C. Antzelevitch // J. Electrocardiology. — 2001. — № 34. — P. 177–181.
4. *Arnestad, M.* Prevalence of long-QT syndrome gene variants in sudden infant death syndrome / M. Arnestad, L. Crotti, T. O. Rognum et al. // Circulation. — 2007. — Vol. 115. — P. 361–367.
5. *Plant, L. D.* A common cardiac sodium channel variant associated with sudden infant death in african americans, SCN5A S1103Y / L. D. Plant, P. N. Bowers, Q. Liu et al. // J. Clin. Investig. — 2006. — Vol. 116. — P. 430–435.
6. *Priori, S. G.* Inherited arrhythmogenic diseases / S. G. Priori, C. Antzelevich // Sudden cardiac death; eds. S. G. Priori, D. P. Zipes. — Blackwell publishing. — 2006. — P. 132–146.
7. *Schwartz, P. J.* A molecular link between the sudden infant death syndrome and the long-QT syndrome / P. J. Schwartz, S. G. Priori, R. Dumaine et al. // NEJM. — 2000. — Vol. 343, № 4. — P. 262–267.
8. *Schwartz, P. J.* Left cardiac sympathetic denervation in the management of high-risk patients affected by the long  $Q-T$  syndrome / P. J. Schwartz, S. G. Priori, M. Cerrone et al. // Circulation. — 2004. — № 109. — P. 1826–1833.
9. *Schwartz, P. J.* Long  $Q-T$  syndrome patients with mutations on the SCN5A and HERG genes have differential responses to  $Na^+$  channel blockage and to increases in heart rate. Implications for gene-specific therapy / P. J. Schwartz, S. G. Priori, E. H. Locati et al. // Circulation. — 1995. — № 92. — P. 3381–3386.
10. *Schwartz, P. J.* Prevalence of the congenital long  $Q-T$  syndrome / P. J. Schwartz, M. Stramba-Badiale, L. Crotti et al. // Circulation. — 2009. — Vol. 120. — № 18. — P. 1761–1767.
11. *Schwartz, P. J.* Stillbirths, sudden infant deaths, and long-QT syndrome: puzzle or mosaic, the pieces of the jigsaw are being fitted together / P. J. Schwartz // Circulation. — 2004. — Vol. 109. — P. 2930–2932.
12. *Schwartz, P. J.* The Jervell and Lange-Nielsen syndrome. Natural history, molecular basis, and clinical outcome / P. J. Schwartz, C. Spazzolini, L. Crotti et al. // Circulation. — 2006. — № 113. — P. 783–790.
13. *Tester, D. J.* Sudden infant death syndrome: how significant are the cardiac channelopathies? / D. J. Tester, M. J. Ackerman // Cardiovasc. Res. — 2005. — Vol. 67. — P. 388–396.

Поступила 21.03.2012