**1,1 Определение.**

      **Синдром удлиненного интервала QT.** Наследственное заболевание с высоким риском ВСС, характеризующимся удлинением интервала QT на ЭКГ, приступами потери сознания на фоне эпизодов жизнеугрожающих желудочковых аритмий, наиболее часто. В ряде случаев, первым проявлением синдрома может служить ВСС.

**1,2 Этиология и патогенез.**

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

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

      Нарушение функции ион-специфических каналов сердечных клеток и структуры белков, регулирующих их функционирование приводят к патологическому изменению скорости ионных токов и увеличению продолжительности потенциала действия, что на электрокардиограмме отражается удлинением интервала QT. Врожденные мутации способствуют либо полной потере функции пораженного канала, либо ее снижению. Удлинение ПД способствует возникновению подпороговых колебаний потенциалов в фазе 2 или 3, так называемой, ранней постдеполяризации, которая является триггерным фактором для возникновения жизнеугрожающей полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт». Тахикардия типа «пируэт» наиболее часто является причиной внезапной смерти у больных с СУИQT.
      Важную роль в патогенезе заболевания играет симпатический дисбаланс, приводящий к удлинению интервала QT вследствие усиления левосторонней симпатической иннервации сердца [5, 6].

**1,3 Эпидемиология.**

      Первоначально СУИQT относился к очень редким врожденным заболеваниям. В Соединенных штатах и Европе, основываясь преимущественно на ретроспективных исследованиях, предполагали, что распространенность синдрома в популяции не превышает от 1:5000 до 1:20000. В 2007 году этот показатель был пересмотрен группой исследователей на основании популяционного ЭКГ скрининга новорожденных с последующим генетическим анализом; распространенность синдрома составила 1:2500-3000 новорожденных [7].
      Среди генотипированных больных по разным данным от 10 до 36% случаев приходится на так называемые «немые» мутаций. Доля больных с различными молекулярно-генетическими вариантами среди генотипированных пациентов представлена в таблице 1.

**1,4 Кодирование по МКБ.**

10.
      I 45,8 – Синдром удлиненного интервала QT.
      Примеры диагнозов.
      • Синдром удлиненного интервала QT, первичный, бессинкопальная форма, I молекулярно-генетический вариант.
      • Синдром Джервелла-Ланге-Нильсена (синдром удлиненного интервала QT, первичный, синкопальная форма, врожденная нейросенсорная тугоухость III-IV степени).
      • Синдром удлиненного интервала QT, первичный, синкопальная форма, II молекулярно-генетический вариант.

**1,5 Классификация.**

      Классификация СУИQT основывается на анализе молекулярно-генетических и клинических особенностях заболевания и в настоящее время включает 15 молекулярно-генетических вариантов (таб. 1).
      Клиническая классификация основывается на особенностях течения синдрома. Выделяют четыре основных клинических варианта: синкопе в сочетании с удлинением интервала QT на ЭКГ; удлинение интервала QT в отсутствие синкопе; синкопе в отсутствие удлинения интервала QT; скрытая форма ( form frust ), когда наряду с отсутствием клинических проявлений отсутствуют патологические изменения на ЭКГ [8].

**Диагностика**

**2,1 Жалобы и анамнез.**

      Спектр клинических проявлений СУИ QT варьирует от полного отсутствия симптомов до синкопальных состояний и внезапной смерти. Патогномоничным для СУИQT являются синкопальные состояния, провоцированные физической и/или эмоциональной нагрузкой, резким звуком, плаванием. Редко больной предъявляет жалобы на сердцебиение перед потерей сознание.
      При сборе анамнеза наибольшее внимание необходимо уделять подробной характеристике синкопальных состояний: возраст манифестации синкопе, провоцирующие синкопе фактор (нагрузка, эмоциональный стресс, пробуждение, вода, внезапный звук), особенности начала и окончания приступа, самочувствие после восстановления сознания. Обязательной частью обследования является сброс семейного анамнеза (наличие у родственников 1 и 2 степени родства приступов потери сознания и/или случаев внезапной смерти в возрасте до 40 лет; удлинение интервала QT на ЭКГ членов семьи и/или с СУИQT у родственника), а также поиск пораженных члены семьи.

**2,2 Физикальное обследование.**

      • При проведении стандартного клинического осмотра следует обратить внимание на наличие фенотипических особенностей, характерных для вариантом СУИQT в мультисистемным поражением. Синдактилия встречается в 100% случаев при синдроме Тимоти. У больных с синдромом Джервелла-Ланге-Нильсена имеет место врожденная нейросенсорная тугоухость. При синдроме Андерсена-Тавила физикальный осмотр позволяет выявить такие особенности как низко посаженные ушные раковины, гипертелоризм, дефекты мягкого и твердого неба, микрогнатию, клинодактилию и синдактилию, низкий рост и сколиоз.
      **Комментарии.** Фенотипически различают несколько вариантов синдрома. Синдром Романо-Уорда характеризуется синкопальными состояниями и электрокардиографическими изменениями.
      Синкопальные состояния могут манифестировать в любом возрасте. Прогностически неблагоприятным является возраст манифестации первого синкопе ранее 6 лет. Риск развития жизнеугрожающих событий, таких как синкопе, внезапная остановка кровообращения и ВСС, в большой степени зависит от возраста и пола. У лиц мужского пола риск развития первого синкопе выше в детском возрасте и снижается после подросткового периода [9]. У женщин наибольшая вероятность развития первого синкопе существует в послеродовом периоде [10].
      В подавляющем большинстве случаев синкопальные состояния развиваются на фоне стрессовых ситуаций (физической нагрузки, эмоционального возбуждения). Некоторые провоцирующие синкопе факторы являются геноспецифическими и с высокой степенью достоверности позволяют предположить молекулярно-генетический вариант синдрома: при I молекулярно-генетическом варианте - плавание или ныряния; при II варианте – резкий звук; при III варианте - синкопе во сне [11]. У одного пациента могут иметь место два и более провоцирующих фактора. Непосредственно потеря сознания продолжается в основном 1-2 минуты, редко длится до 20 минут. Иногда обморок сопровождается судорогами и непроизвольным мочеиспусканием, что вероятнее всего обусловлено гипоксией мозга.
      Синдром Джервелла-Ланге-Нильсена является одной из самых тяжелых клинических форм СУИQT, характеризуется сочетанием синдрома удлиненного интервала QT и врожденной полной двухсторонней тугоухостью. Синдром обусловлен гомозиготными или двумя гетерозиготными мутациями в генах KCNQ1 и KCNE1; аутосомно-рецессивный тип наследования. Около 15% больных развивают синкопе в возрасте до года, а 50% – в течение первых трех лет жизни [12]. Основной провоцирующий фактор синкопе – нагрузка физическая или эмоциональная. Антиаритмическая терапия бета-блокаторами в большинстве случаев неэффективна, в связи с чем рекомендована имплантация кардиовертера-дефибриллятора.
      Синдром Андерсена-Тавила характеризуется наличием триады специфических признаков: периодического калийчувствительного паралича, краниофасциального и скелетного дисморфизма и удлинение интервала QT [13]. В основе синдрома в большинстве случаев (около 80-90%) лежат мутации в гене KCNJ2; тип наследования – аутосомно-доминантный. Периодический паралич встречается в 100% случаев, зачастую развивается на фоне длительно существующей слабости; манифестирует либо до 10 лет, либо в подростковом возрасте. К классическим чертам дисморфизма относят низко посаженные ушные раковины, гипертелоризм, дефекты мягкого и твердого неба, микрогнатию, клинодактилию и синдактилию, низкий рост и сколиоз [14]. Позже описаны зубные аномалии в виде задержки прорезывания или отсутствия закладки зубов, изменения цвета эмали; к редко встречаемым относят изолированное уменьшение размеров кистей рук и стоп с миотоническими изменениями в их мускулатуре [15, 16].
      Синдром Тимоти, характеризуется полиорганным поражением, которое включает удлинение интервала QT, синдактилию, врожденные пороки сердца, иммунодефицитные состояния, транзиторную гипогликемию, когнитивные нарушения и аутизм [17]. Синдром обусловлен мутациями в гене CACNA1С, кодирующем альфа-субъединицу кальциевого канала L типа, наследуется по аутосомно-доминантному типу. Средняя продолжительность жизни пациентов составляет около 2,5 лет. Причиной смерти в большинстве случаев являются жизнеугрожающие желудочковые тахиаритмии (желудочковая тахикардия, переходящая в фибрилляцию желудочков); реже - инфекции (несмотря на агрессивную антибиотикотерапию) и осложнения в результате декомпенсированной гипогликемии.

**2,3 Лабораторная диагностика.**

      • Рекомендуется биохимический анализ крови с оценкой электролитного состава, оценка активности кардиоспецифических ферментов и маркеров воспаления, включая исследование титра антител к структурам сердца.
      **(Сила рекомендаций.** 2; достоверность доказательств.
      • Рекомендуется оценка гормонального профиля щитовидной железы для исключения вторичных состояний, приводящих к желудочковым тахиаритмиям.
      **(Сила рекомендаций.** 2; достоверность доказательств.
      • Рекомендуется молекулярно-генетический анализ для верификации диагноза, определения прогноза заболевания.
      **(Сила рекомендаций.** 1; достоверность доказательств.
      **Комментарии.** Выполняется всем пациентам при первичном обследовании. Повторяется при повторных визитах по показаниям. При проведении генетического исследования возможно применение диагностических панелей, которые включают все гены, описанные для данного заболевания. Молекулярно-генетическое обследование пробанда заключается в поиске мутация во всех известных генах, учитывая возможность наличия более одной мутации (от 4,5 до 11% случаев среди генотипированных) [18, 19]. Далее осуществляется поиск патогномоничной мутации у членов семьи, в том числе бессимптомных.

**2,4 Инструментальная диагностика.**

      • Рекомендуется проведение электрокардиографии (ЭКГ) [20, 21].
      **(Сила рекомендаций.** 1; достоверность доказательств.
      **Комментарии.** Диагностика СУИQT основана на критериях, предложенные P. Schwartz в 1993 году и усовершенствованных в 2011 году (таб. 2) [22, 23]. Поверхностная ЭКГ в 12 отведениях проводится всем больным в клиноположении, ортоположении и после 10 приседаний со скоростью 50 мм/с. Оцениваются общепринятые параметры и интервалы. Для коррекции интервал QT по отношению к ЧСС применяется формула Базетта (QT,c/√RR,с).
      Согласно рекомендациям 2008 года приняты следующие значения для определения удлинения интервала QT: для лиц женского пола QTc ≥ 460 мс, для лиц мужского пола ≥ 450 мс [20]. Нормативные значения интервала QT и QTc для детей были рассчитанных в ходе ЭКГ скрининга, проведенного в РФ [24]. Дисперсия интервала QT отражает гетерогенность продолжительности процесса реполяризации в миокарде желудочков. У здоровых дисперсия интервала QT варьирует от 48±18 до 54±27 мс у взрослых и 21±11 мс у детей в возрасте от 7 до 16 лет [25]. Морфология комплекса QRST различна у больных с разными молекулярно-генетическими вариантами синдрома и зависит от пораженного канала. При I варианте регистрируется зубец Т с широким основанием и косовосходящей элевацией сегмента ST; патогномоничен для II варианта двугорбый (или зазубренным) зубец Т в правых грудных отведениях; для III варианта характерно удлинение интервала QT за счет сегмента ST, зубец Т обычной морфологии [26].
      Еще одним характерным для СУИQT электрокардиографическим феноменом является макроальтернация зубца T, то есть изменение полярности и амплитуды зубца Т в последовательных кардиоциклах. Альтернация зубца Т - признак выраженной электрической нестабильности миокарда и ассоциируется с желудочковой тахикардией типа пируэт и выраженным более 500 мс удлинением интервала QTс.
      Для синдрома Тимоти характерно выраженное удлинение интервала QTc (до 700 мс), на фоне которого развивается функциональная атриовентрикулярная блокада с проведением 2:1 и макроальтернация зубца Т. Отличительным ЭКГ признаком синдрома Андерсена-Тавила является наличие высокоамплитудных зубцов U, а также специфическая морфология зубца Т с покатым, растянутым нисходящим коленом.
      **Таблица 2.** Критерии диагностики синдром удлиненного интервала QT.

|  |  |
| --- | --- |
| **ЭКГ данные**  | Балл  |
| А.QTc (по формуле Базетта), мс  | ≥ 480 460-479 450-459  | 3 2 1  |
| B.QTc на 4й мин.Восстановления при стресс-тесте ≥ 480 мс  | 1  |
| C.Тахикардия Torsade de Pointes  | 2  |
| D.Альтернация зубца Т  | 1  |
| E.Двугорбый зубец Т в 3-х отведениях  | 1  |
| F.Брадикардия ( 2‰)  | 0,5  |
| **Клинические данные**  |  |
| A.Синкопе  | На нагрузке Вне нагрузки  | 2 1  |
| B.Врожденная глухота  | 0,5  |
| **Семейный анамнез**  |  |
| A.Наличие в семье СУИQT  | 1  |
| B.ВСС до 30 лет ближайшего родственника  | 0,5  |
| ≤ 1 балл – низкая вероятность СУИQT больше 1 до 3 баллов – средняя вероятность СУИQT ≥3,5 баллов высокая вероятность СУИQT  |

      • Рекомендуется проведение суточного мониторирования ЭКГ (СМЭКГ) [27]. **(Сила рекомендаций.** 1; достоверность доказательств.
      **Комментарии.** СМЭКГ проводится для выявления маркеров электрической нестабильности миокарда, а также сопутствующих нарушений ритма и проводимости. Предпочтение отдается системам с опцией автоматического анализа интервала QT. При ХМ-ЭКГ кроме общепринятых параметров сердечного ритма оцениваются: продолжительность интервала QT в автоматическом режиме, мануальная оценка интервала QT и QTc на минимальной и максимальной ЧСС; особенности морфологии зубца Т; наличие зубца U и макроальтернации зубца Т.
      • Рекомендовано проведение эхокардиографии ( ЭхоКГ) [27].
      **(Сила рекомендаций.** 1; достоверность доказательств.
      **Комментарии.** Эхокардиографическое исследование проводится всем больным при первичном обследования для исключения органической патологии сердца, а также оценки электромеханического соответствия систолы желудочков на фоне изменения длительности интервала QT. В дополнение к стандартному протоколу измеряется соотношение времени электрической и механической систолы желудочков.
      • Рекомендовано проведение теста с физической нагрузкой [27].
      **(Сила рекомендаций.** 1; достоверность доказательств.
      **Комментарии.** Тест с физической нагрузкой проводится всем больным с целью диагностики СУИQT, а также для определения эффективности антиаритмической терапии. Тест с физической нагрузкой играет важную роль в дифференциальной диагностике первичных и вторичных форм СУИQT, а также выявлении немых форм. Кроме того, анализ динамики интервала QTc позволяет провести дифференциальный диагноз наиболее распространённых I, II и III молекулярно-генетических вариантов синдрома [28].
      Продолжительность интервалов QT и QTc оценивается в исходе, на максимуме нагрузки и на восстановлении.

**2,5 Иная диагностика.**

      **Дифференциальная диагностика.**
      Дифференциальный диагноз проводят между первичным и вторичным синдромом удлиненного интервала QT, а также между молекулярно-генетическими вариантами синдрома.

**Лечение**

      Терапия больных с СУИQT включает коррекцию образа жизни; медикаментозную и немедикаментозную профилактику ВСС, а также неотложную терапию желудочковой тахикардии типа «пируэт».
      В первую очередь всем больным рекомендовано исключить прием препаратов, удлиняющих интервал QT. Актуальный список препаратов представлен на сайте qtdrugsorgЗанятия профессиональным спортом противопоказаны больным с синкопальной формой СУИQT и больным из группы высокого риска; при отсутствии клинических проявлений и генетически подтвержденном СУИQT решение принимается врачебной комиссией в индивидуальном порядке.

**3,1 Консервативное лечение.**

      • Рекомендуется назначение бета-адреноблокаторов [21]. Антиаритмическая терапия назначается пожизненно с коррекцией дозы препарата по мере увеличения роста и массы тела пациента.
      **(Сила рекомендаций.** 1; достоверность доказательств.
      **Комментарии.** Бета. При лечении пациентов с СУИQT применяются неселективные бета-адреноблокаторы пропранолол ж и нодалол (табл. 3), а также селективный бета-блокатор атенолол ж , чья эффективность в снижении риска ВСС была доказана многолетними наблюдениями [29]. Доза препаратов определяется с учетом весом больного независимо от возраста: пропранолол ж - 1,0-4,0 мг/кг/сут 3-4 приёма; надолол - 0,5-1,0 мг/кг/сут в 1-2 приёма; атенолол ж - 0,5-2,0 мг/кг/сут в 2 приёма. Метопролол не рекомендуется больным СУИQT, так как его применение сопровождается высоким риском рецидива синкопе [ 30].
      **(Сила рекомендаций.** 2; достоверность доказательств.
      **Комментарии.** Бета.
      • Рекомендуется назначение блокатора натриевых каналов - мексилетин [21]. Антиаритмическая терапия назначается пожизненно с коррекцией дозы препарата по мере увеличения роста и массы тела пациента.
      **(Сила рекомендаций.** 2; достоверность доказательств.
      **Комментарии.** Мексилитин назначается в дополнении к бета. Суточная доза мексилитина 2,0-5,0 мг/кг распределяется на 3 приёма.

**3,2 Хирургическое лечение.**

      • Рекомендована имплантация кардиовертера-дефибриллятора [21].
      **(Сила рекомендаций.** 1; достоверность доказательств.
      **Комментарии.** Наиболее эффективным методом профилактики ВСС является имплантация кардиовертера.
      **(Сила рекомендаций.** 2; достоверность доказательств.
      **Комментарии.** Имплантация кардиовертера.
      • Рекомендовано проведение левосторонней симпатэктомии [21].
      **(Сила рекомендаций.** 1; достоверность доказательств.
      **Комментарии.** Левостороння симпатэктомия рекомендована пациентам, у которых рецидивы желудочковой тахикардии сохраняются, несмотря на приём максимально допустимой дозы бета. Левосторонняя симпатэктомия также выполняется при наличии противопоказаний к имплантации ИКД или отказ от имплантации ИКД.
      **(Сила рекомендаций.** 2; достоверность доказательств.
      **Комментарии.** Левостороння симпатэктомия рекомендована пациентам, у которых наблюдается рецидив синкопе на фоне терапии бета.

**Реабилитация**

      Медицинской и физической реабилитации больных не требуется. Детям с частыми срабатываниям ИКД рекомендована консультация психолога. Показано санаторно-курортное лечение в санаториях кардиологического профиля.

**Профилактика**

**5,1; Профилактика.**

      Для профилактики рецидива желудочковой тахикардии и ВСС необходим динамический контроль факторов риска. Для своевременной диагностики заболевания необходимо обследовать пациентов из группы риска - членов семьи I и II степени родства больного СУИ QT , а также умерших внезапно лиц молодого возраста.

**5,2; Ведение пациентов.**

      Больные с генетически детерменированными нарушениями ритма сердца нуждаются в постоянном наблюдении в специализированном аритмологическом центре, цель которого динамичный контроль факторов риска ВС и при необходимости коррекция антиаритмической терапии. Частота посещений зависит от возраста больного и тяжести заболевания. При синкопальной форме СУИQT контроль эффективности терапии и мониторинг факторов риска ВС проводится 1 раза в 1-6 месяцев. В отсутствие синкопе мониторинг факторов риска проводится не реже 1 раз в год; в пубертатном периоде 1 раз в 6 месяцев.
      Первичная госпитализация в специализированное кардиологическое отделение связана с диагностикой синдром и стратификацией индивидуального риска ВС. Продолжительность госпитализации определяется основным заболеванием.
      Больным с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором контроль системы ИКД проводится не реже 1 раза в 6 месяцев; а также кажды раз при срабатывании устройства или рецидиве синкопе. При плановом контроле системы ИКД предварительно проводятся ЭКГ, ХМ, ЭхоКГ, рентгенография органов грудной клетки в прямой и левой боковой проекциях.
      **Вакцинация.**
      Решение вопроса о вакцинации решается в индивидуальном порядке в зависимости от клинического состояния пациента, эффективности медикаментозного контроля аритмии, а также с учетом ранее выявленных провоцирующих факторов (связь манифестации аритмии с вакцинацией, инфекционным заболеванием ).
      Детям с синкопальной формой СУИQT вакцинация по индивидуальному графику. В отсутствие синкопе вакцинация проводится в декретированные сроки.

**Дополнительно**

**Исходы и прогноз.**

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

**Критерии оценки качества медицинской помощи**

      **Таблица 1.** Организационно.

|  |  |
| --- | --- |
| **Вид медицинской помощи**  | Специализированная медицинская помощь  |
| **Условия оказания медицинской помощи**  | Стационарно / в дневном стационаре/амбулаторно  |
| **Форма оказания медицинской помощи**  | Плановая/неотложная  |

      **Таблица 2.** Критерии качества оказания медицинской помощи.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| №  | **Критерий**  | **Уровень достоверности доказательств**  | **Уровень убедительности рекомендаций**  |
| •  | Выполнена электрокардиография  | А  | 1  |
| •  | Выполнено суточное мониторирования электрокардиограммы  | B  | 1  |
| •  | Выполнена эхокардиография  | B  | 1  |
| •  | Выполнен тест с физической нагрузкой  | B  | 1  |
| •  | Выполнены биохимический анализа крови с оценкой электролитного состава, оценка активности кардиоспецифических ферментов и маркеров воспаления, включая исследование титра антител к структурам сердца  | А  | 2  |
| •  | Выполнено определение гормонального профиля щитовидной железы  | А  | 2  |
| •  | Выпонено молекулярно-генетическое исследование  | А  | 1  |
| •  | Выполнено назначение бета-адреноблокаторов при наличии показаний  | А  | 1  |
| •  | Выполнено назначение блокатора натриевых каналов  | А  | 2  |
| •  | Выполнена имплантация ИКД при наличии показаний  | А  | 1  |
| •  | Выполнена левосторонняя симпатэктомия при наличии показаний  |  |  |