

**СОЮЗ ПЕДИАТРОВ РОССИИ
АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ КАРДИОЛОГОВ РОССИИ**

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ
МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ
С СИНДРОМОМ УКРОЧЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT, СИНДРОМОМ БРУГАДА И
ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ЖЕЛУДОЧКОВ
(ПРОЕКТ)**

2015

Оглавление

ОПРЕДЕЛЕНИЕ.....	6
КОДЫ МКБ 10.....	6
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	7
ЭТИОЛОГИЯ.....	7
ПАТОГЕНЕЗ.....	9
КЛАССИФИКАЦИЯ	9
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА	9
ДИАГНОСТИКА.....	11
ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ	14
ЛЕЧЕНИЕ	15
ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ	16
ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ	17

Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с синдромом укороченного интервала QT, синдромом Бругада и идиопатической фибрилляцией желудочков

Данные клинические рекомендации подготовлены совместно с Ассоциацией детских кардиологов России, рассмотрены и утверждены на

Рабочая группа:

Школьникова М.А., д.м.н., профессор
Ильдарова Р.А., канд. мед. наук
Харлап М.С., к.м.н.

МЕТОДОЛОГИЯ

Методы, используемые для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для оценки качества и силы доказательств: доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE, MEDLINE и PubMed. Глубина поиска - 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных мета-анализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь, влияет на силу рекомендаций.

Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо. Любые различия в оценках обсуждались всей группой авторов в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

Таблицы доказательств: заполнялись авторами клинических рекомендаций.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций: консенсус экспертов.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs)

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте авторов разработанных рекомендаций.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций

- Внешняя экспертная оценка.
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых, прежде всего, попросили прокомментировать, насколько доступна для понимания интерпретация доказательств, лежащая в основе рекомендаций.

От врачей первичного звена (детских кардиологов) получены комментарии в отношении доходчивости изложения данных рекомендаций, а также их оценка важности предлагаемых рекомендаций, как инструмента повседневной практики.

Все комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались членами рабочей группы (авторами рекомендаций). Каждый пункт обсуждался в отдельности.

Консультация и экспертная оценка

Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами, которых, прежде всего, попросили прокомментировать доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Основные рекомендации

Сила рекомендаций (1-2) на основании соответствующих уровней доказательств (А-С) и индикаторы доброкачественной практики (табл. 1) – good practice points (GPPs) приводятся при изложении текста рекомендаций.

Таблица 1.
Схема для оценки уровня рекомендаций

Степень достоверности рекомендаций	Соотношение риска и преимуществ	Методологическое качество имеющихся доказательств	Пояснения по применению рекомендаций
1А Сильная рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества	Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот	Непротиворечивые доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ или неопровержимые доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска.	Сильная рекомендация, которая может использоваться в большинстве случаев у преимущественного количества пациентов без каких-либо изменений и исключений
1В Сильная рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества	Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот	Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с некоторыми ограничениями (противоречивые результаты, методологические ошибки, косвенные или случайные и т.п.), либо других веских основаниях. Дальнейшие исследования (если они проводятся), вероятно, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее.	Сильная рекомендация, применение которой возможно в большинстве случаев

<p>1С Сильная рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества</p>	<p>Польза, вероятно, будет превалировать над возможными рисками и затратами, либо наоборот</p>	<p>Доказательства, основанные на обсервационных исследованиях, бессистемном клиническом опыте, результатах РКИ, выполненных с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная.</p>	<p>Относительно сильная рекомендация, которая может быть изменена при получении доказательств более высокого качества</p>
<p>2А Рекомендация низкой силы, основанная на доказательствах высокого качества</p>	<p>Польза сопоставима с возможными рисками и затратами</p>	<p>Надежные доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ или подтвержденные другими неопровержимыми данными. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска.</p>	<p>Слабая рекомендация. Выбор наилучшей тактики будет зависеть от клинической ситуации (обстоятельств), пациента или социальных предпочтений.</p>
<p>2В Слабая рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества</p>	<p>Польза сопоставима с рисками и осложнениями, однако в этой оценке есть неопределенность.</p>	<p>Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с существенными ограничениями (противоречивые результаты, методологические дефекты, косвенные или случайные), или сильные доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования (если они проводятся), скорее всего, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее.</p>	<p>Слабая рекомендация. Альтернативная тактика в определенных ситуациях может явиться для некоторых пациентов лучшим выбором.</p>
<p>2С Слабая рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества</p>	<p>Неоднозначность в оценке соотношения пользы, рисков и осложнений; польза может быть сопоставима с возможными рисками и осложнениями.</p>	<p>Доказательства, основанные на обсервационных исследованиях, бессистемного клинического опыта или РКИ с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная.</p>	<p>Очень слабая рекомендация; альтернативные подходы могут быть использованы в равной степени.</p>

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Синдром укороченного интервала QT врожденное нарушение ритма сердца с аутосомно-доминантным типом наследования, которая характеризуется коротким интервалом QT на стандартной ЭКГ, пароксизмальной фибрилляцией предсердий и желудочков. Синдром укороченного интервала QT (СКИQT) – это крайне редкая каналопатия. В 2000 году К. Gussak с соавт. сообщил о четверых больных, у которых сочеталось укорочение интервала QT на ЭКГ и внезапная сердечная смерть (ВСС) в возрасте до 40 лет, а также эпизоды фибрилляции предсердий. В 2003 году F. Gaita с соавт. провели инвазивное электрофизиологическое исследование четверым больным с коротким интервалом QT на ЭКГ и индуцировали фибрилляцию желудочков (ФЖ) у троих. Таким образом, была установлена взаимосвязь между укорочением интервала QT и жизнеугрожающей аритмией [1, 2].

Синдром Бругада врожденное нарушение ритма сердца, характеризующееся изменениями на ЭКГ в виде блокады правой ножки пучка Гиса и элевации сегмента ST в правых грудных отведениях, рецидивирующими синкопальными состояниями и высоким риском ВСС. Синкопальные состояния при синдроме Бругада развиваются на фоне полиморфной желудочковой тахикардии и/или фибрилляции желудочков, преимущественно во сне. Синдром описан впервые в 1992 г. братьями Р. и J. Brugada, которые опубликовали информацию о восьми пациентах, имевших рецидивирующие синкопальные состояния, обусловленные полиморфной желудочковой тахикардией, и эпизоды внезапной остановки кровообращения в анамнезе [3]. Хотя СБ в подавляющем большинстве манифестирует у взрослых, тем не менее он может быть причиной синдрома внезапной смерти младенцев и синкопальных состояний у подростков.

Идиопатическая фибрилляция желудочков предположительно врожденное нарушение ритма, характеризующееся рецидивирующими синкопальными состояниями, обусловленными фибрилляцией желудочков в отсутствие органической патологии сердца и врожденных каналопатий [4]. Таким образом, диагноз идиопатическая ФЖ правомочен после исключения всех причин и состояния, которые могли вызвать желудочковую аритмию.

КОД МКБ-10

Синдром укороченного интервала QT

I 49.0 – Фибрилляция и трепетание желудочков

I 48.0 – Фибрилляция и трепетание предсердий

Синдром Бругада

I 42.8 – Другие кардиомиопатии

I 49.0 – Фибрилляция и трепетание желудочков

Идиопатическая фибрилляция желудочков

I 49.0 – Фибрилляция и трепетание желудочков

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Распространенность **синдрома укороченного интервала QT** на сегодняшний день не установлена. Наибольшая группа по данным литературы включает 60 больных [5].

Распространенность **синдрома Бругада** точно не установлена. СБ манифестирует преимущественно у взрослых и чаще встречается в Японии и Юго-Восточной Азии, достигая 0,5-1:1000 населения, тогда как в Европе и США распространенность СБ предположительно составляет 1-3:10000 населения. В странах Юго-Восточной Азии СБ является основной причиной смерти мужчин в возрасте до 40 лет. Мужчины болеют в 8 раз чаще женщин, при этом у детей СБ манифестирует с одинаковой частотой среди мальчиков и девочек. На основании данных посмертного генетического анализа было установлено, что 4% всех внезапных смертей (ВС) и 20% ВС пациентов со структурно нормальным сердцем обусловлены СБ [6]. По данным Wren et al. СБ является причиной 19% ВС детей от 1 до 13 лет [7].

Распространенность **идиопатической фибрилляции желудочков** на сегодняшний день не установлена. Согласно регистру больных перенесших ВОК (CASPER) после исключения всех причин у 44% больных диагностировали идиопатическую фибрилляцию желудочков [8].

ЭТИОЛОГИЯ

Синдром укороченного интервала QT обусловлен мутациями в генах KCNH2, KCNQ1, KCNJ2, кодирующих структурные белки калиевых каналов, а также в генах CACNA1C и CACNB1b, кодирующих субъединицы кальциевых каналов L-типа (таб. 1) [9, 10, 11, 12].

Таблица 1

Молекулярно-генетические варианты синдрома укороченного интервала QT

Ген	Белок	Канал	Эффект мутации	Вариант
KCNH2	HERG	Быстрый калиевый	Усиление функции	SQT1
KCNQ1	KVLQT1	Медленный калиевый	Усиление функции	SQT2
KCNJ2	Kir2.1	Входящий калиевый	Усиление функции	SQT3
CACNA1C	Cav1.2	Кальциевый	Потеря функции	SQT4
CACNB1b		Кальциевый	Потеря функции	SQT5

Синдром Бругада обусловлен мутациями в гене, кодирующем синтез белковых молекул натриевого канала (15-30% случаев среди генотипированных больных). Помимо нарушения функции натриевых каналов, выявлены мутации в генах, модулирующих функцию натриевых каналов и кодирующих L-тип сердечных кальциевых каналов (таб. 2) [13, 14]. В подавляющем случае СБ имеет семейный характер, мутации *de novo* встречаются примерно в 1% случаев.

Дифференциальный диагноз следует проводить с заболеваниями и состояниями, сопровождающимся бругадоподобными изменениями на ЭКГ. К ним относятся: блокада ножек пучка Гиса, гипертрофия левого желудочка, острая ишемия миокарда, острый миокардит, расслаивающая аневризма аорты, передозировка гетероциклическими антидепрессантами, миопатия Дюшена, атаксия Фридриха, гиперкальциемия, гиперкалиемия, интоксикация кокаином, сдавление выводного тракта правого желудочка опухолью средостения, аритмогенная дисплазия правого желудочка, третий вариант синдрома удлиненного интервала QT [15].

Таблица 2

Молекулярно-генетические варианты синдрома Бругада

Ген/Вариант	Представленность	Белок
SCN5A / BrS1	15-30%	Nav1.5 α -субъединица
GPD1L / BrS2	<1%	Глицерол-3-фосфатдегидрогеназа-подобный фермент
CACNA1C / BrS3	<1%	Cav1.2 α -субъединица
CACNB2 / BrS4	<1%	Cav1.2 β 2-субъединица
SCN1B / BrS5	<1%	Nav1.5 β 1-субъединица
KCNE3 / BrS6	<1%	MiRP2
SCN3B / BrS7	<1%	Nav1.5 β 3-субъединица
HCN4 / BrS8	<1%	активируемые гиперполяризацией циклические нуклеотид-зависимые калиевые каналы
CACNA2D1/BrS9	<1%	Cav1.2 α 2/ δ 1-субъединица
KCND3/BrS10	<1%	Kv4.3
MOG1/BrS11	<1%	RANGRF
SLMAP/BrS12	<1%	Протеин, ассоциированный с сарколеммой
SCN2B	<1%	Nav1.5 β 2-субъединица
KCNE1L (KCNE5)	<1%	MiRP4
KCNJ8	<1%	Kir6.1

Этиология *идиопатической ФЖ*, как следует из ее названия, не установлена. В единичных случаях при генетическом анализе больных с идиопатической ФЖ и в отсутствие типичных для других каналопатий паттернов, были выявлены мутации в гене SCN5A [16].

ПАТОГЕНЕЗ

Синдром укороченного интервала QT.

Дефект субъединицы калиевых каналов приводит к усилению функции канала и увеличению скорости калиевого тока, тогда как мутации, повреждающие кальциевые каналы, приводят к снижению функции канала. Результатом нарушения скорости ионных токов является уменьшение продолжительности потенциала действия кардиомиоцитов как предсердий, так и желудочков, уменьшению эффективного рефрактерного периода предсердий и желудочков [9, 10, 11, 12]. Продолжительность потенциала действия в волокнах Пуркинье при СКИQT не меняется, что создает условия для ре-ентри в предсердиях (фибрилляция предсердий) и желудочках (фибрилляция желудочков, желудочковые экстрасистолы).

Синдром Бругада.

Мутации в генах, кодирующих альфа субъединицу натриевого канала, а также белков, регулирующих его функцию, приводят к уменьшению экспрессии канала на мембране кардиомиоцитов преимущественно эпикарда правого желудочка. При этом изменяются время активации, или время инактивации, или возвращение из инактивированного состояния натриевого канала, и, как следствие, к нарушению скорости натриевого тока. Различная скорость деполяризации в эпи- и эндокардиальных отделах правого желудочка создает условия для возникновения аритмии по механизму ре-ентри, а также особенностям реполяризации, которые на поверхностной ЭКГ формируют специфические паттерны [6].

КЛАССИФИКАЦИЯ

Классификация *синдрома укороченного интервала QT* основывается на данных молекулярно-генетического анализа и в настоящее время включает 5 молекулярно-генетических вариантов (таб. 1).

Классификация *синдрома Бругада*, основанная на данных молекулярно-генетического анализа позволяет выделить 12 вариантов синдрома (таб. 2).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Синдром укороченного интервала QT характеризуется изменениями на ЭКГ, сердцебиениями, синкопальными состояниями, эпизодами внезапной остановки

кровообращения (ВОК), внезапной сердечной смертью. Синкопальные состояния и ВСС при синдроме укороченного интервала QT обусловлены фибрилляцией желудочков [5, 17, 18].

СКQT диагностируют преимущественно во второй-третьей декаде жизни, средний возраст манифестации симптомов составил 21 год (от 18 до 32 лет). Однако по данным международных регистров описаны случаи ВОК у больных с СКИQT в возрасте до года. Бессимптомные больные были выявлены в рамках семейного обследования.

Среди больных преобладают мужчины (соотношение порядка 4:1), однако эпизоды ВОК случаются с одинаковой частотой у мужчин и женщин. При этом до 90% всех жизнеугрожаемых событий у мужчин произошли в возрасте от 17 до 40 лет, тогда как у женщин были распределены равномерно в течение жизни.

Если при описании групп больных в 2006 году преобладали бессимптомные формы заболевания, то в 2011 году при объединении данные международных регистров было установлено, что различные симптомы имеют до 62% больных. Синкопальная форма синдрома встречалась в 57% случаев; четверть больных имела изолированные синкопе, в остальных случаях у больных имели место и синкопе и эпизоды ВОК. Более чем в 20% случаев ВОК стала первым проявлением заболевания. Внезапная смерть имела место у 7-8% больных.

Фибрилляция предсердий была документирована по разным данным от 11 до 18% случаев, у части больных проявлялась жалобами на сердцебиение. Кроме того, около 10% больных имели желудочковую экстрасистолию.

Клинические проявления *синдрома Бругада* варьируют от полного отсутствия симптомов до развития синкопальных состояний и внезапной смерти [6, 18].

ЭКГ признаками СБ являются: блокада правой ножки пучка Гиса, элевация сегмента ST в правых прекардиальных отведениях (V1-V3) ≥ 2 мм, часто с последующим отрицательным зубцом T; желудочковые экстрасистолы с коротким интервалом сцепления; эпизоды полиморфной ЖТ, с переходом в ФЖ в части случаев.

В детском возрасте могут возникнуть сложности в интерпретации ЭКГ паттернов, обусловленные например превалированием правого желудочка в раннем возрасте. Тем не менее, описанные паттерны регистрируются и у детей и при сочетании с синкопальными состояниями и/или случаями ВС в семье должны способствовать диагностике синдрома Бругада, несмотря на юный возраст.

Клинические проявлениями СБ являются синкопе и внезапная сердечная смерть, которая в ряде случаев может стать первым и единственным проявлением заболевания. Причиной синкопе является полиморфная желудочковая тахикардия, характеризующаяся способностью к самопроизвольному купированию, что объясняет наличие рецидивирующих

синкопе. До 80% с документированной желудочковой тахикардией имели в анамнезе синкопе. По данным ретроспективного анализа ВС чаще всего развивалась во сне, преимущественно в ранние утренние часы. У больных СБ чаще чем в популяции регистрируются наджелудочковые тахиаритмии, такие как предсердная и атриовентрикулярная реципрокная тахикардии. Значительно реже была документирована мономорфная желудочковая тахикардия.

По данным литературы синкопе может впервые развиваться как в возрасте 1 года, так и 77 лет, однако пик манифестации приходится на 30-40 лет жизни.

Основным клиническим проявлением идиопатической ФЖ являются синкопальные состояния. Viskin S. и соавтор., проанализировали ЭКГ зарегистрированные во время приступов идиопатической ФЖ у 9 больных [19]. Во всех случаях спонтанной ФЖ предшествовала полиморфная желудочковая тахикардия, которая начиналась с желудочковой экстрасистолы с коротким интервалом сцепления. Наблюдение за больными в динамике позволило установить, что рецидивы синкопе случаются у 43 % больных [20].

ДИАГНОСТИКА

Общепринятые диагностические критерии СКИQT в настоящее время не разработаны, наибольшее количество вопросов вызывает оценка электрокардиографических параметров. В 2011 году Gollob M.H. и соавт. предложили для диагностики бальную систему, включающую ЭКГ-критерии, клинические проявления, семейный анамнез, генетическое исследование [17], однако, рядом авторов этот диагностический подход был подвергнут критике [21, 22]. Диагностика синдром Бругада основана на сочетании характерного ЭКГ паттерна и синкопальных состояний [6]. Идиопатическая ФЖ как было сказано выше это диагноз исключения.

Все дети с подозрением СКИQT, СБ и ИФЖ на должны пройти комплексное кардиологическое обследование, целью которого является подтверждение диагноза и оценка риска ВСС.

Лабораторные методы обследования.

Биохимическое исследование крови с оценкой электролитного состава, оценка активности кардиоспецифических ферментов и маркеров воспаления, включая исследование титра антител к структурам сердца, а также гормонального профиля щитовидной железы проводятся с целью исключения вторичных состояний, приводящих к желудочковым тахиаритмиям.

Стандартная электрокардиография.

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 ($QT_{c}/\sqrt{RR_{c}}$).

В настоящее время интервал QT расценивается как короткий при продолжительности скорректированного интервала $QT \leq 330$ мс. QT_c менее 360 мс расценивается как проявление СКИQT при сочетании с одним из следующих критериев: положительным генетический анализ, отягощенный по СКИQT семейный анамнез, ВСС члена семьи в возрасте до 40 лет, ВОК на фоне структурно нормального сердца в анамнезе [18].

При синдроме Бругада стандартная ЭКГ позволяет зарегистрировать ряд феноменов [3, 6, 23]. Описано три специфических электрокардиографических паттерна, которые отличает морфология желудочкового комплекса в правых прекардиальных отведениях. Тип 1 был описан в первой статье 1992 года, характеризуется элевацией сегмента ST по типу свода (в англоязычной литературе - coved type) с инверсией зубца T и постепенным снижением конечной части сегмента ST. При 2 и 3 типах регистрируется элевация сегмента ST в виде седла (или saddle-back type). Зубец T при 2 типе может быть отрицательным или двухфазным, при этом имеет место элевация конечной части сегмента $ST \geq 1$ мм. Для 3 типа описана элевация конечной части сегмента ST менее 1 мм и положительный зубец T.

Кроме основных электрокардиографических паттернов, описаны также неспецифические нарушения ритма и проводимости при СБ. Так например, ряд авторов указывали на удлинение интервала PR, которое отражает замедление АВ проведения в этой группе пациентов. Интервал QT при синдроме Бругада в пределах нормальных значений, однако, в редких случаях было описано удлинение скорректированного интервала QT более 440 мс.

При идиопатической ФЖ специфических феноменов вне приступа не зарегистрировано.

Суточное (Холтеровское) мониторирование ЭКГ.

Проводится всем больным для диагностики заболевания, выявления сопутствующих нарушений ритма и проводимости. Кроме общепринятых параметров сердечного ритма оцениваются: продолжительность интервала QT в автоматическом режиме, мануальная оценка интервала QT и QT_c на минимальной и максимальной ЧСС; особенности морфологии зубца T.

Согласно национальным рекомендация по применению метода Холтеровское мониторирование (ХМ) при *синдроме укороченного интервала QT* показано больным с интервалом QT_c на ЭКГ покоя < 330 мс или < 360 при наличии синкопе, семейных случаев ВСС, укорочения QT_c у родственников (класс I); может быть полезно у больных с

установленным диагнозом (или подозрением на него) для оценки в автоматическом режиме среднесуточных значений интервалов QT и QTc, максимального QT и QTc, частотной адаптации интервала QT, «QT динамики», а также сибсам больных с СКИQT (класс Па, уровень С); для оценки электрической стабильности миокарда (класс Пв, уровень С) [24].

ХМ у больных с *синдромом Бругада* проводится для выявления желудочковых тахикардий и макроальтернации Т зубца (класс I, уровень В), транзиторного ЭКГ паттерна СБ (класс I, уровень С); сибсам больных с СБ (класс Па, уровень С); членам семьи больных с СБ (класс Пв, уровень С).

Эхокардиография.

Эхокардиографическое исследование проводится всем больным при первичном обследовании 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.

Длительное мониторирование ЭКГ.

У пациентов с синкопальными состояниями при подозрении на СКИQT в качестве причины, когда стандартные методы кардиологического обследования оказываются недостаточными для постановки диагноза, оправданным может быть использование имплантируемых устройств длительного мониторирования ЭКГ. Данные устройства позволяют установить взаимосвязь симптомов с наличием тех или иных аритмий в данный момент времени.

Лекарственные тесты.

Важную роль в диагностике синдрома Бругада играют провокационные лекарственные тесты с внутривенным введением препаратов из группы блокаторов натриевых каналов (аймалин, дизопирамид, флекаинид, прокаинамид) [6, 23]. Диагностическими критериями являются: появление желудочковых тахикардий; уширение QRS комплекса более чем на 30 % от исходной величины; трансформация морфологии 2 и 3 ЭКГ – типов в морфологию 1 ЭКГ – типа; появление волны J амплитудой более 2 мм в отведениях V1 и/или V2 и/или V3 с наличием или отсутствием блокады правой ножки пучка Гиса.

В ходе теста возможно развитие угрожающих жизни желудочковых аритмий, что требует немедленного прекращения введения препарата, проведения реанимационных мероприятий и начала инфузии изопроterenола (1-3 мкг/мин).

Генетическое обследование.

При СКИQT известно 5 генов (таб. 1), а при синдроме Бругада 15 генов (таб. 2), ответственных за развитие данных синдромов. Генетический анализ позволяет выявить

мутации при СКИQT в 23% случаев, при СБ в 10-30% случаев. Таким образом, необходим тщательный отбор пациентов и формирование групп рисков. Исследуется пробанд при наличии изменений на ЭКГ, далее осуществляется поиск патогномичной мутации у членов семьи, в том числе бессимптомных. При синдроме Бругада генетический анализ возможен в отсутствие изменений на ЭКГ. В первую очередь проводится секвенирование гена SCN5A, если результат отрицательный, исследуются остальные гены. Возможно также применение диагностических панелей, которые включают все гены, описанные для данного заболевания. При идиопатической ФЖ диагностический поиск направлен на исключение каналопатий как причины жизнеопасной аритмии.

Инвазивное электрофизиологическое исследование сердца (ЭФИ).

Цель инвазивного ЭФИ в этой группе больных проводится с целью диагностики синдромов и стратификации риска ВСС.

При инвазивном ЭФИ у больных *СКИQT* регистрируется укорочение эффективного рефрактерного периода, при этом длительность рефрактерного периода у симптомных и бессимптомных больных не различалась. Фибрилляция желудочков была индуцирована у 57% больных, при этом в 44% случаев ФЖ развилась в ответ на механическое раздражение [8]. Среди больных перенесших ВОК только у троих была индуцирована ФЖ, что позволило оценить чувствительность инвазивного ЭФИ при СКИQT в 37%, а отрицательную предикативную значимость в 58%. Таким образом, инвазивное ЭФИ целесообразно проводить больным бессимптомным для стратификации риска ВСС.

Инвазивное ЭФИ при *синдроме Бругада* показано всем пациентам с синкопе в анамнезе. Дискутируется необходимость инвазивного ЭФИ у больных со спонтанным ЭКГ паттерном в отсутствие синкопе и не отягощенным по ВС семейным анамнезом. В этих случаях положительная предикативная значимость исследования колеблется по разным данным от 50% до 37%, тогда как отрицательная предикативная значимость варьирует от 46% до 97%. У больных с документированной ЖТ инвазивное ЭФИ малопродуктивно.

При инвазивном ЭФИ у больных с идиопатической ФЖ желудочковую тахиаритмию удавалось индуцировать в 66% случаев [19].

Для диагностики идиопатической ФЖ был предложен следующий план обследования: стандартная ЭКГ и ЭКГ высокого разрешения; МРТ сердца с контрастированием и жироподавлением; провокационные тесты (тест с физической нагрузкой, лекарственные тесты с прокаинамидом и эпинефрином); инвазивное ЭФИ; биопсия миокарда; генетический анализ [8].

ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ

1. Синдром укороченного интервала QT, I молекулярно-генетический вариант.
2. Синдром укороченного интервала QT, II молекулярно-генетический вариант, синкопальные состояния.

ЛЕЧЕНИЕ

Основная цель терапии синдромов это первичная или вторичная профилактика ВС. Основным и наиболее эффективным методом профилактики является имплантация кардиовертера-дефибриллятора, которая в обязательном порядке показана всем больным, перенесшим внезапную остановку кровообращения (таб. 3) [24].

Больным СБ рекомендовано исключить прием препаратов провоцирующих элевацию сегмента ST. Актуальный список препаратов находится на сайте Brugadadrugs.org.

Таблица 3

Показания к имплантации ИКД

Класс	Клинические показания	Уровень доказательности
I	<p>Абсолютные показания</p> <p>Имплантация кардиовертера-деибриллятора показана больным с СКИQT, СБ и:</p> <ul style="list-style-type: none"> • внезапной остановкой кровообращения в анамнезе; • спонтанной устойчивой желудочковой тахикардией с/без синкопе. <p>Имплантация кардиовертера-деибриллятора показана всем больным с диагнозом идиопатическая ФЖ.</p>	C
IIb	<p>Синдром укороченного интервала QT</p> <p>Имплантация кардиовертера-деибриллятора возможна:</p> <ul style="list-style-type: none"> • бессимптомным больным с СКИQT с отягощенным по ВСС семейным анамнезом. 	C

Медикаментозная терапия назначается с целью профилактики рецидивов желудочковой тахикардии, однако на практике применяется крайне редко.

Антиаритмический препарат IA класса хинидин (в РФ не зарегистрирован) является методом патогенетической терапии при СКИQT и СБ. Согласно рекомендациям экспертов хинидин показан больным с СБ, отказавшимся от имплантации ИКД, либо имеющих противопоказания, а также больным с документированной суправентрикулярной тахикардией, требующей терапии (класс показаний Ia, уровень C), больным с идиопатической ФЖ, отказавшимся от имплантации ИКД (класс показаний IIb, уровень C). Изопротеренол (в РФ не зарегистрирован) рекомендован для купирования электрического шторма у больных с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором.

Лекарственные препараты, используемые в лечении пациентов с синдромом удлиненного интервала QT

Международное непатентованное название препарата	Код АТХ	Механизм действия	Доза и пути введения препарата
Chinidinisulfas (Хинидина сульфат)	C01BA01	Блокирует быстрые натриевые каналы.	внутрь в дозе 6 мг/кг или 180 мг/кв.м 4 раза в сутки
Isadrinum (изадрин, изопротернол)	A01AC54	Стимулирует бета1 и бета2 адренорецепторы	капельно внутривенно в 5% растворе глюкозы в дозе 0,5-5 мкг (0,0005-0,005 мг) в минуту.

При идиопатической ФЖ возможно применение метода радиочастотной катетерной абляции желудочковых экстрасистол – триггеров желудочковой тахикардии (класс показаний Ib) [18].

При синдроме Бругада радиочастотная катетерная абляция может быть применены у больных, с ИКД и перенесших электрический шторм или частые мотивированные срабатывания (класс показаний Ib) [18].

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

Больные с генетически детерминированными нарушениями ритма сердца нуждаются в постоянном наблюдении в специализированном аритмологическом центре, цель которого динамичный контроль факторов риска ВС. Частота посещений зависит от тяжести заболевания; при синкопальной форме заболевания мониторинг факторов риска ВС проводится не реже 1 раза 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 не реже 1 раза в 6 месяцев проводится ЭКГ, ХМ с последующим контролем ИКД.

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 и т.д.). В отсутствие синкопе вакцинация проводится в декретированные сроки.

Меры реабилитации

Медицинской, физической и психологической реабилитации больных не требуется. Показано санаторно-курортное лечение в санаториях кардиологического профиля.

ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ

Прогноз заболевания при всех генетически детерминированных нарушениях ритма основывается на стратификации риска развития желудочковой тахикардии.

При *синдроме Бругада* риск расценивается как низкий у больных с ЭКГ паттерном 1 типа, индуцированным лекарственной пробой. Риск расценивается как высокий у больных с ЭКГ паттерн тип 1 в сочетании со следующими клиническими проявлениями: синкопе; внезапная сердечная смерть в семье; индукция фибрилляции желудочков в ходе инвазивного электрофизиологического исследования.

При наблюдении в динамике 11% больных *идиопатической ФЖ* умерли внезапно в течение года после первого синкопе [Viskin], имплантация ИКД высокоэффективный и единственный метод профилактики ВСС в этой группе больных, который значительно улучшает прогноз для жизни.

Литература

1. Gussak I., Brugada P., Brugada J., et al. Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome? // *Cardiology*. – 2000 (94). – P. 99–102.
2. Gaita F., Giustetto C., Bianchi F., et al. Short QT syndrome: a familial cause of sudden death. // *Circulation*. – 2003 (108). – P. 965–970.
3. Brugada P., Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST-segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. // *J Am Coll Cardiol*. - 1992 (20) - P.1391 –1396.
4. Priori S.G., Borggrefe M., Camm A.J. Unexplained cardiac arrest. The need for a prospective registry. // *Eur Heart J*. – 1992 (13). P. – 1445-1446.

5. Giustetto C., Schimpf R., Mazzanti A., et al. Long-term follow-up of patients with short QT syndrome. // *J Am Coll Cardiol.* – 2011 (58). – P. 587–595.
6. Antzelevitch C., Brugada P., Borggrefe M., Brugada J, Brugada R, Corrado D, Gussak I, LeMarec H, Nademanee K, Perez Riera AR, Shimizu W, Schulze-Bahr E, Tan H, Wilde A. Brugada syndrome. Report of the second consensus conference. // *Circulation.* - 2005 (111) - P. 659–670.
7. Wren C., O'Sullivan J.J., Wright C. Sudden death in children and adolescents. // *Heart.* – 2000 (83). P. 410-413.
8. Krahn A.D., Healey J.S., Chauhan V., et al. Systematic assessment of patients with unexplained cardiac arrest: Cardiac Arrest Survivors With Preserved Ejection Fraction Registry (CASPER). // *Circulation.* – 2009 (120). – P. 278–285.
9. Brugada R., Hong K., Dumaine R., et al. Sudden death associated with short-QT syndrome linked to mutations in HERG. // *Circulation.* – 2004 (109). – P.30–35.
10. Belloq C., van Ginneken A.C., Bezzina C.R., et al. Mutation in the KCNQ1 gene leading to the short QT-interval syndrome. // *Circulation.* – 2004 (109). – P. 2394–2397.
11. Priori S.G., Pandit S.V., Rivolta I., et al. A novel form of short QT syndrome (SQT3) is caused by a mutation in the KCNJ2 gene. // *Circ Res.* – 2005 (96). - P. 800–807.
12. Antzelevitch C., Pollevick G.D., Cordeiro J.M., et al. Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death. // *Circulation.* – 2007 (115). – P. 442–449.
13. Priori S.G., Napolitano C., Gasparini M., et al. Clinical and genetic heterogeneity of right bundle branch block and ST-segment elevation syndrome: a prospective evaluation of 52 families. // *Circulation.* – 2000 (102). – P. 2509–2515.
14. Crotti L., Marcou C.A., Tester D.J., et al. Spectrum and prevalence of mutations involving BrS1- through BrS12-susceptibility genes in a cohort of unrelated patients referred for Brugada syndrome genetic testing: implications for genetic testing. // *J Am Coll Cardiol.* - 2012 (60). P. - 1410-1418.
15. Shimizu W. Acquired forms of the Brugada syndrome. // *J Electrocardiol.* - 2005 (38;4 Suppl). - P. 22-25.
16. Akai J., Makita N., Sakurada H., et al. A novel SCN5A mutation associated with idiopathic ventricular fibrillation without typical ECG findings of Brugada syndrome. // *FEBS Lett.*- 2000 (479). – P. 29-34, 2000.
17. Gollob M.H., Redpath C.J., Roberts J.D. The short QT syndrome: proposed diagnostic criteria. // *J Am Coll Cardiol.* – 2011 (57). – P. 802–812.

18. HRS/EHRA/APHRS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes // Heart Rhythm. - 2013. - Vol 10. - P. 1932-1963.
19. Viskin S., Belhassen B. Idiopathic ventricular fibrillation. // Am. Heart J. – 1990 (120). – P. 661-671.
20. Remme C.A., Wever E.F., Wilde A.A., et al. Diagnosis and long-term follow-up of the Brugada syndrome in patients with idiopathic ventricular fibrillation. // Eur Heart J. – 2001(22). - P. 400–409.
21. Bjerregaard P. Proposed diagnostic criteria for short QT syndrome are badly founded. // J Am Coll Cardiol. – 2011 (58). – P. 549–550.
22. Veltmann C., Borggrefe M. Arrhythmias: a “Schwartz score” for short QT syndrome. // Nat Rev Cardiol. – 2011 (8). – P. 251–252.
23. Школьников М.А., Харлап М.С., Ильдарова Р.А. Генетически детерминированные нарушения ритма сердца. // Российский кардиологический журнал. 2011 (8). - С. 8-25.
24. Национальные Российские рекомендации по применению методики Холтеровского мониторирования в клинической практике. // Российский кардиологический журнал. 2014 (2). – С. 6-71.