

Удлиненный интервал QT на электрокардиограмме и обмороки — всегда ли есть взаимосвязь?

Юлиана Сергеевна Мишанина^{1*}, Владимир Николаевич Ослопов¹,
Юрий Эмильевич Терегулов¹, Юлия Владимировна Ослопова²,
Елена Владимировна Хазова¹

¹Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия;

²Казанский (Приволжский) федеральный университет,
г. Казань, Россия

Реферат

Статья на клиническом примере привлекает внимание врачей к проблеме удлиненного интервала QT и связанной с ней проблеме возникновения обмороков (синкопе). Синкопе — составная часть синдрома удлиненного интервала QT , и обмороки бывают предвестниками внезапной сердечной смерти. Однако синкопе у пациента с удлиненным интервалом QT может иметь патогенез, не связанный с аномалиями ионных каналов сердца. Иными словами, у такого пациента может быть второе заболевание в виде синтропии по отношению к удлиненному интервалу QT , в определенной мере имитирующее проявления долгого QT . В приведенной истории заболевания пациентки С. 33 лет показана сложность дифференциальной диагностики причин синкопе, решающим звеном в которой, помимо клинической картины, оказался малоизвестный широкой врачебной практике так называемый тилт-тест, а также и трудоёмкость постановки окончательного диагноза генетического типа 2 удлиненного интервала QT , для определения которого потребовалось молекулярно-генетическое исследование — полноэкзомное секвенирование. У пациентки С. синкопе оказались вазовагальной природы и не были связаны с удлиненным интервалом QT , однако угроза внезапной сердечной смерти есть, и в статье обозначены терапевтические и иные мероприятия по снижению этого риска.

Ключевые слова: удлиненный интервал QT , синкопе, тилт-тест, полноэкзомное секвенирование.

Для цитирования: Мишанина Ю.С., Ослопов В.Н., Терегулов Ю.Э., Ослопова Ю.В., Хазова Е.В. Удлиненный интервал QT на электрокардиограмме и обмороки — всегда ли есть взаимосвязь? *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (5): 747–750. DOI: 10.17816/KMJ2021-747.

Prolonged QT interval on electrocardiogram and fainting — is there always a relationship?

Yu.S. Mishanina¹, V.N. Oslopov¹, Yu.E. Teregulov¹, Yu.V. Oslopova², E.V. Khazova¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia

Abstract

Using a clinical example, the article draws the attention of doctors to the problem of the prolonged QT interval (“long QT ”) and the related problem of fainting (syncope). Syncope is a component of long QT syndrome, and syncope is a precursor of sudden cardiac death. However, syncope in a patient with long QT syndrome may have pathogenesis that is completely unrelated to abnormalities of cardiac ion channels. In other words, such a patient may have a second disease as a syntropy relates to prolonged QT interval, to an extent mimicking long QT syndrome. The presented medical history of a 33-year-old patient S. shows the complexity of differential diagnosis of the causes of syncope. The crucial part in the diagnosis, in addition to the clinical picture, was the so-called “tilt test”, little-known to general medical practice, as well as the laboriousness of making a final diagnosis of the long QT Syndrome type 2, which required a molecular genetic study — whole-exome sequencing. Patient S. had vasovagal syncope that not associated with long QT syndrome, but she has a risk of sudden cardiac death, and the article identifies therapeutic and other measures to reduce this risk.

Keywords: long QT , syncope, tilt test, whole-exome sequencing

For citation: Mishanina Yu.S., Oslopov V.N., Teregulov Yu.E., Osloпова Yu.V., Khazova E.V. Prolonged *QT* interval on electrocardiogram and fainting — is there always a relationship? *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (5): 747–750. DOI: 10.17816/KMJ2021-747.

К настоящему времени доказана генетическая природа наследственного синдрома удлинённого интервала *QT* (LQT), а также есть чёткие критерии диагностики [1]. К характерным признакам на электрокардиограмме (ЭКГ) относят удлинение интервала *QT* и пароксизмы желудочковой тахикардии [2]. Клинические проявления синдрома LQT типичны и характеризуются повторяющимися приступами потери сознания вследствие развития полиморфной желудочковой тахикардии, преимущественно типа «torsades de pointes».

Высокая частота случаев внезапной сердечной смерти в поражённых семьях выдвинула синдром LQT на одну из лидирующих позиций патологических состояний, определённых как оптимальные модели по изучению внезапной сердечной смерти [3]. Развитие типичных клинических проявлений наследственного синдрома LQT ассоциируют с различными генами, которых в настоящее время определено не менее 12 [4,5]. В одном из генов обнаружена мутация, белковые продукты которой — трансмембранные ион-селективные каналы и мембранные компоненты. Изменения сопровождаются потерей функций калиевых каналов с задержкой реполяризации (LQT1, LQT2, LQT5, LQT6, LQT7) либо усилением функций натриевых (LQT3) или кальциевых (LQT8) каналов, приводящими к задержке токов реполяризации.

Актуальность проблемы синдрома LQT обусловлена недостаточной информированностью педиатров, терапевтов, невропатологов и даже кардиологов об этом синдроме, что нередко может приводить к врачебным ошибкам. Схожесть клинических проявлений синдрома LQT с классическими эпилептическими приступами часто способствует гипердиагностике эпилепсии [3], что нередко может приводить к внезапной сердечной смерти пациентов с синдромом LQT, состояние которых интерпретировано неверно, несмотря на регулярное посещение специалистов.

LQT на ЭКГ может быть врождённым и приобретённым. Его опасность для жизни пациента заключается в том, что возникает особая форма желудочковой тахикардии (проявляющаяся обмороками, в ряде случаев переходящая в фибрилляцию желудочков и смерть пациента). В то же время пациент с LQT может иметь обмороки, не связанные с электрической

патологией сердца, а обусловленные различной, в первую очередь неврологической патологией.

Приводим историю заболевания пациентки С. 33 лет, у которой при наличии врождённого LQT с 15 лет стали возникать синкопе, природе которых удалось установить лишь при длительном клиническом и инструментальном исследовании.

Пациентка с 14 лет находилась на учёте у кардиолога в связи с LQT на ЭКГ. В первый раз она потеряла сознание в 15 лет после длительного пребывания на солнце. Следующий эпизод синкопе произошёл в возрасте 32 лет (в 2018 г.) в душном автобусе. В третий раз она потеряла сознание в возрасте 33 лет (в 2019 г.) при смене положения тела, ощутив потемнение в глазах, звон в ушах, сильную головную боль. Со слов мужа, её лицо потемнело, руки были согнуты в локтях. Без сознания была около 1,5–2,0 мин. Очнувшись, чувствовала себя хорошо, провала памяти не было. Во время всех трёх синкопе было непроизвольное мочеиспускание.

Эпилепсия после проведения электроэнцефалографии (ЭЭГ) сна длительностью 2 ч была исключена. После ЭЭГ при вставании проявились признаки предсинкопе — звон в ушах, потемнение в глазах, головная боль. Она потеряла сознание в четвёртый раз.

Диагноз при выписке: «Синдром вегетативной дисфункции, астеноневротический синдром с неоднократными синкопами. Синдром удлинённого интервала *QT*. Синкопы неуточнённого генеза».

В пятый раз синкопе развилось 02.12.2019 при принятии вертикального положения, появились звон и шум в ушах, сильно закружилась голова. Без сознания она была 1 мин, после чего в течение 10 мин не могла понять, что с ней случилось.

Семейный анамнез и наследственность. Мать умерла в 48 лет во сне (предположительно от внезапной сердечной смерти). У матери были артериальная гипертензия и эпизоды потери сознания, возникающие в положении лёжа, в состоянии покоя, длительностью 5 мин, восстанавливались самостоятельно, родственники делали ей искусственное дыхание. Её ЭКГ недоступна. У старшей сестры (36 лет) и её детей данные ЭКГ без патологии.

Объективное обследование. Общее состояние удовлетворительное. Нормостеник. Рост

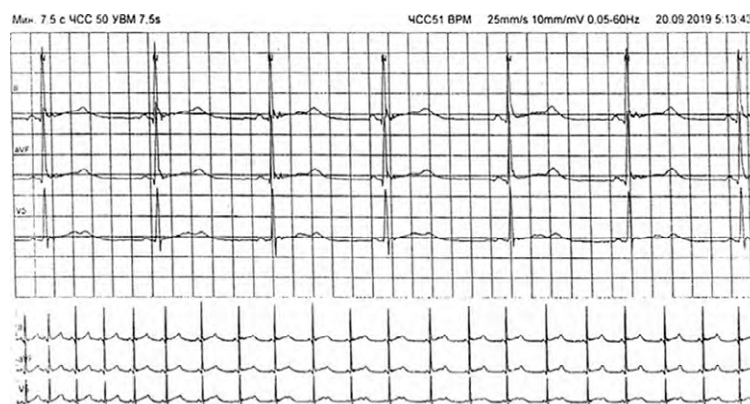


Рис. 1. Холтеровское мониторирование электрокардиограммы пациентки С. Альтернация зубца Т

163 см, масса тела 55 кг, индекс массы тела 20,7 кг/м². Кожа розового цвета. Сердце — тоны ясные. Пульс 85 в минуту, ритмичный, удовлетворительных качеств. Артериальное давление 108/90 мм рт.ст.

Биохимическое исследование крови от 14.12.2019: калий 4,34 ммоль/л, натрий 134,6 ммоль/л, хлориды 104,0 ммоль/л, магний 0,85 ммоль/л, кальций ионизированный 1,25 ммоль/л, тиреотропный гормон, трийодтиронин и тироксин в норме.

Данные в отношении интервала QT в динамике: скорректированный интервал QT (QT_c) 517 мс (2.12.2019), 520 мс (3.12.2019), 496 мс (5.12.2019), при холтеровском мониторировании ЭКГ QT_c 583 мс, QT_c на фоне приёма β -адреноблокатора (БАБ) (метопролола сукцината 25 мг) 483 мс. В связи с тем, что у пациентки С. артериальное давление 90/60 мм рт.ст., дозу БАБ увеличивали постепенно.

При холтеровском мониторировании ЭКГ от 19.09.2019 длительностью 22 ч 29 мин ритм синусовый, максимальная частота сердечных сокращений 166 в минуту, QT_c =289 мс, минимальная частота сердечных сокращений 50 в минуту, PQ_c =131 мс, QT_c =558 мс. Эктопическая активность не зарегистрирована. На всём протяжении исследования зарегистрирована альтернация зубца Т. Паттерн ранней реполяризации желудочков. Показатели вариабельности сердечного ритма в норме (рис. 1).

На видео-ЭЭГ-мониторинге от 15.09.2019 на протяжении 2 ч в состоянии активного и пассивного бодрствования, сна и с проведением функциональных проб эпилептиформной активности, эпилептических приступов и их ЭЭГ-паттернов в ходе исследования не зарегистрировано. На электроэнцефалограмме от 20.09.2019 очаговые и пароксизмальные изменения не зарегистрированы. По данным рентге-

новской компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии головного мозга от 18.09.2019 — без патологии. Визуализация экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий головного мозга от 18.09.2019 — без патологии.

Тилт-тест от 19.12.2019 с пассивным ортостазом не индуцировал синкопальное состояние. 24.12.2019 при повторном тилт-тесте с пассивным ортостазом по итальянскому протоколу на 2-й минуте после ингаляции нитроглицерина (0,4 мг) развилась вазовагальная пресинкопа смешанного типа в виде головокружения, потемнения в глазах, снижения частоты сердечных сокращений с 135 до 41 в минуту, снижение систолического артериального давления до 85 мм рт.ст. и диастолического до 0,3 мм рт.ст.

Таким образом, у пациентки С. установлена сочетанная патология: синдром LQT, но без нарушений сердечного ритма, и вазовагальный синдром, проявляющийся обморочными состояниями (синкопе).

Важнейшим этапом обследования пациентки С. было генетическое исследование. Проанализированы потенциально имеющие отношение к заболеванию пациентки С. гены на предмет влияния на структуру и функцию белка в соответствии с рекомендациями Американского колледжа медицинской генетики и геномики [6]. По результатам полногеномного секвенирования была выявлена уникальная дупликация в гетерозиготном состоянии в гене KCNH2 ENS T0W00262186.5:c.2676_2680dup, ведущая к сдвигу рамки считывания и формированию преждевременного стоп-кодона NSP00000262186.5:p.Arg894ProfsTer82. Мутации, ведущие к гаплонедостаточности белка HERG в результате преждевременных стоп-кодонов в мРНК *kcnh2* — типичный и хорошо известный механизм развития синдрома LQT типа 2.

Пациентке С. были предложены следующие рекомендации.

1. Ограничение физических и эмоциональных нагрузок.

2. Препараты, удлиняющие продолжительность интервала QT , не показаны в течение всей жизни.

3. Мониторинг уровня калия (1 раз в 6 мес или немедленно при появлении ощутимых сердцебиений, обмороков), рекомендовано дополнительно к постоянной терапии БАБ рассмотреть вопрос о назначении KCl *per os* или спиронолактона.

4. Консультация кардиохирурга-аритмолога для определения возможности и времени имплантации кардиовертера-дефибриллятора.

5. Каскадный семейный скрининг родственников 1-й и 2-й степени родства.

При повторных осмотрах пациентка С. сообщает, что чувствует себя удовлетворительно. Обмороки больше не возникали. Она контролирует процесс вставания — сначала обязательно садится, лишь затем встаёт. Принимает БАБ (метопролола сукцинат), начиная с дозы 12,5 мг, увеличивая каждую неделю на 12,5 мг. В настоящее время принимает 162,5 мг в сутки, предполагая довести дозу до 200 мг в сутки. С приёмом БАБ связывает нарушение сна — трудность засыпания и пробуждения среди ночи. Артериальное давление на фоне БАБ 90/60 мм рт.ст., частота пульса около 70 в минуту. На фоне приёма БАБ продолжительность удлинённого QT_c не сокращается и остаётся около 544 мс (известно, что после эффективного лечения БАБ QT_c остаётся удлинённым, но у «ответчиков» снижается дисперсия QT_c).

Таким образом, обследование пациентов с LQT и обмороками должно быть комплексным, его алгоритм должен включать методы исследования, позволяющие распознавать природу обмороков, не связанных с LQT. Необходимо проведение генетического исследования — полного геномного секвенирования для определения типа LQT. Это позволит определить рекомендации по изменению образа жизни и лекарственной терапии заболевания. Имплантация кардиовертера-дефибриллятора позволит предотвращать внезапную сердечную смерть пациента.

Участие авторов. Участие авторов одинаковое.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации «Синдром удлинённого интервала QT » (утв. Минздравом России). М. 2016. <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-sindrom-udlinennogo-interval-q-t-utv-minzdravom-rossii/> (дата обращения: 05.04.2021). [Clinical guidelines “Long QT interval syndrome” (approved by the Ministry of Health of Russia). М. 2016. <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-sindrom-udlinennogo-interval-q-t-utv-minzdravom-rossii/> (access date: 05.04.2021). (In Russ.)]
2. Клинические рекомендации «Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть» (утв. Минздравом России). М. 2020. https://bazanpa.ru/download/pdf/?target_url=/minzdrav-rossii-klinicheskie-rekomendatsii-ot01012020-h4961518/ (дата обращения: 29.06.2021). [Clinical guidelines “Ventricular rhythm disturbances. Ventricular tachycardia and sudden cardiac death” (approved by the Russian Ministry of Health). М. 2020. https://bazanpa.ru/download/pdf/?target_url=/minzdrav-rossii-klinicheskie-rekomendatsii-ot01012020-h4961518/ (access date: 29.06.2021). (In Russ.)]
3. Школьников М.А., Чупрова С.Н. Клинический и генетический полиморфизм наследственного синдрома удлинённого интервала QT , факторы риска синкопе и внезапной смерти. *Вестн. аритмол.* 2002; (26): 35–42. [Shkol'nikova M.A., Chuprova S.N. Clinical and genetic polymorphism of hereditary syndrome of long QT interval, risk factors for syncope and sudden death. *Vestnik aritmologii.* 2002; (26): 35–42. (In Russ.)]
4. El-Sherif N., Turitto G., Boutjdir M. Congenital long QT syndrome and torsade de pointes. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2017; 22 (6): e12481. DOI: 10.1111/anec.12481.
5. Mazzanti A., Maragna R., Vacanti G., Monteforte N., Bloise R., Marino M., Braghieri L., Gambelli P., Memmi M., Pagan E., Morini M., Malovini A., Ortiz M., Sacilotto L., Bellazzi R., Monserrat L., Napolitano C., Bagnardi V., Priori S.G. Interplay between genetic substrate, QT_c duration, and arrhythmia risk in patients with long QT syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018; 71 (15): 1663–1671. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.01.078.
6. Richards S., Aziz N., Bale S., Bick D., Das S., Gastier-Foster J., Grody W.W., Hegde M., Lyon E., Spector E., Voelkerding K., Rehm H.L.; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet. Med.* 2015; 17 (5): 405–424. DOI: 10.1038/gim.2015.30.