

<https://doi.org/10.35336/VA-2021-3-37-44>

СЕРДЕЧНЫЕ И ВНЕСЕРДЕЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СИНДРОМА ДЖЕРВЕЛЛА-ЛАНГЕ-НИЛЬСЕНА  
Р.А.Ильдарова, Н.В.Щербакова, В.В.Березницкая, М.А.Школьникова  
НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е.Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова МЗ России, Москва,  
Талдомская ул. 2.

**Цель.** Проанализировать тактику ведения детей с синдромом Джервелла-Ланге-Нильсена на основании исследования их клинических и генетических характеристик; оценить эффективность медикаментозных и немедикаментозных (хирургических) методов лечения.

**Материал и методы.** В исследование включены 12 больных с синдромом Джервелла-Ланге-Нильсена. Средний возраст пациентов составил  $8,3 \pm 5,1$  года. Комплексное кардиологическое обследование в стационаре включало стандартную 12-канальную электрокардиограмму (ЭКГ) и суточное мониторирование ЭКГ, эхокардиографию, тест с физической нагрузкой, клинический и биохимический анализы крови, ультразвуковое исследование щитовидной железы и оценку гормонального статуса, электроэнцефалографию и, по показаниям, консультацию невролога.

**Результаты.** Средний возраст больных на период первого визита в клинику составил  $3,0 \pm 2$  года, преобладали девочки (67%). Внезапных смертей за период наблюдения не было. Средний QTc составил  $578,9 \pm 57,3$  мс. Аритмические события зарегистрированы у 10 больных (83%), возраст, в котором произошло первое событие составил в среднем  $1,9 \pm 1,6$  лет. У 67% синкопе были первоначально расценены как эпилептические. Все больные получали бета-адреноблокаторы, возраст на момент начала терапии составил  $3,0 \pm 2,3$  лет (от 1 месяца до 7 лет). У 8 больных аритмические события рецидивировали на фоне регулярной и адекватной антиаритмической терапии, всем пациентам имплантирован кардиовертер-дефибриллятор. Выявлено, что у больных с первым синкопе в возрасте до 1,5 лет и отсроченным началом терапии в возрасте  $4,3 \pm 1,7$  лет, отмечались неоднократные рецидивы на фоне лечения. Внесердечные проявления включали нейросенсорную тугоухость высоких степеней в 100% и гипохромную анемию в 75% случаев.

**Заключение.** Для больных с синдромом Джервелла-Ланге-Нильсена, которых отличает резистентная желудочковая тахикардия, для снижения риска жизнеугрожающих состояний крайне важна интенсивная антиаритмическая терапия уже в раннем возрасте, что в свою очередь делает весьма актуальной диагностику заболевания в первые дни жизни. В данном вопросе огромную значимость приобретает ЭКГ скрининг новорожденных. Внесердечная патология, сопутствующая синдрому, предполагает необходимость взаимодействия врачей разных специальностей при ведении больного с синдромом Джервелла-Ланге-Нильсена.

**Ключевые слова:** внезапная сердечная смерть; каналопатии; желудочковая тахикардия; интервал QT; синдром Джервелла-Ланге-Нильсена; аритмогенные синкопальные состояния; тугоухость; детская аритмология

**Конфликт интересов:** не заявляется

**Рукопись получена:** 26.08.2021 **Исправленная версия получена:** 21.09.2021 **Принята к публикации:** 22.09.2021

**Ответственный за переписку:** Ильдарова Рукижат Абдул-Гафуровна, E-mail: rukijat@mail.ru

Р.А.Ильдарова - ORCID ID 0000-0002-1780-3518, Н.В.Щербакова - ORCID ID 0000-0002-6672-4242, В.В.Березницкая - ORCID ID 0000-0002-2119-169X, М.А.Школьникова - 0000-0001-7115-0186

**Для цитирования:** Ильдарова РА, Щербакова НВ, Березницкая ВВ, Школьникова МА. Сердечные и внесердечные проявления синдрома Джервелла-Ланге-Нильсена. *Вестник аритмологии*. 2021;28(3): 37-44. <https://doi.org/10.35336/VA-2021-3-37-44>.

CARDIAC AND NON-CARDIAC CHARACTERISTICS OF JERVELL-LANGE-NIELSEN SYNDROME  
R.A.Ildarova, N.V.Sherbakova, V.V. Bereznitskaya, M.A. Shkolnikova  
Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical  
University, Russia, Moscow, 2 Taldomskaya str.

We aimed to analyze the management of children with Jervell-Lange-Nielsen syndrome based on their clinical and genetic characteristics and to assess the effectiveness of their therapy.

**Methods.** We analyzed medical data from 12 Jervell and Lange-Nielsen syndrome patients. Mean follow-up was  $8.3 \pm 5.1$  years. Comprehensive cardiological examination include the standard 12-lead electrocardiography (ECG), echocardiography, stress-test, 24-hour Holter recordings, blood tests, thyroid ultrasound, and assessment of thyroid hormone levels, and if necessary, consultation with a neurologist.

**Results.** At the first visit, the mean age was  $3.0 \pm 2$  years old, girls prevailed (67%). All patients are alive now. The mean QTc was  $578.9 \pm 57.3$  ms. Cardiac events had 10 patients (83%), mean age at the first event was  $1.9 \pm 1.6$  years. In

67% of children, syncope was initially regarded as epileptic. All patients received beta-blockers, which were prescribed at mean age  $3.0 \pm 2.3$  years (from 1 month to 7 years). In 8 patients cardiac events recurred despite regular and adequate beta-blocker therapy, all of them were implanted with implanted cardioverter-defibrillator. It was found that patients with the first syncope under the age of 1.5 and delayed initiation of therapy (at the mean age  $4.3 \pm 1.7$  years) had multiple recurrences of syncope despite therapy. Non-cardiac symptoms include sensorineural hearing loss in 100% of cases and hypochromic anemia in 75% of cases.

**Conclusion.** In Jervell-Lange-Nielsen patients who are characterized by resistant ventricular tachyarrhythmia aggressive antiarrhythmic therapy at a very early age is essential for increasing the risk of life-threatening cardiac events. Consequently, diagnosis of the disease in the first days of life is extremely relevant. ECG screening is crucial in solving the problem of early diagnosis of the disease. Extracardiac pathology in patients with Jervell-Lange-Nielsen syndrome necessitates the interaction of doctors of different specialties together when managing a patient.

**Key words:** sudden cardiac death; cardiac channelopathy; ventricular tachycardia; QT interval; Jervell-Lange-Nielsen syndrome; hearing loss; arrhythmogenic syncope; pediatric arrhythmology

**Conflict of Interests:** nothing to declare

**Received:** 26.08.2021 **Revision received:** 21.09.2021 **Accepted:** 22.09.2021

**Corresponding author:** Ildarova Rukijat, E-mail: rukijat@mail.ru

R.A.Ildarova - ORCID ID 0000-0002-1780-3518, N.V.Sherbakova - ORCID ID 0000-0002-6672-4242, V.V.Bereznitskaya - ORCID ID 0000-0002-2119-169X, M.A. Shkolnikova - 0000-0001-7115-0186

**For citation:** Ildarova RA, Sherbakova NV, Bereznitskaya VV, Shkolnikova MA. Cardiac and non-cardiac characteristics of Jervell-Lange-Nielsen syndrome. *Journal of Arrhythmology*. 2021;28(3): 37-44. <https://doi.org/10.35336/VA-2021-3-37-44>.

Синдром Джервелла-Ланге-Нильсена (СДЛН) - аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся сочетанием сердечной каналопатии (в настоящее время - один из вариантов синдрома удлиненного интервала QT) с двусторонней нейросенсорной тугоухостью III-IV степеней, а также крайне высоким риском внезапной сердечной смерти в детском возрасте.

В 1957 году педиатры Антон Джервелл и Фред Ланге-Нильсен впервые описали семью, в которой 4 из 6 детей страдали глухотой и имели рецидивирующие синкопальные состояния, манифестировавшие в раннем возрасте; при этом родители и двое сибсов были здоровы [1]. Таким образом, описание синдрома, получившего имя авторов, стало первым полным описанием проблемы электрической проводимости в сердце, называемой синдромом удлиненного интервала QT. В ходе обследования пораженных членов семьи не было выявлено структурной патологии сердца, но регистрировалось выраженное удлинение интервала QT на стандартной электрокардиограмме (ЭКГ); трое больных внезапно умерли в детском возрасте. В дальнейшем несколько лет спустя (1963-1964 гг.), было описано аналогичное состояние со стороны проводимости сердца, не сочетающееся с глухотой и получившее название синдром Романо-Уорда. В силу значительно большей распространенности основная исследовательская активность была направлена именно на наследственный синдром Романо-Уорда с изолированным удлинением интервала QT, тогда как собрать и проанализировать представительную выборку больных с синдромом Джервелла-Ланге-Нильсена длительное время не представлялось возможным.

В 2006 году Питер Шварц с соавт. в рамках международного исследования проанализировали наблюдения за 186 больными с СДЛН и сформулировали

основные характеристики больных [2]. Было показано, что пациентов с данным синдромом отличает особо тяжелый вариант течения в сравнении с другими вариантами синдрома удлиненного интервала QT (СУИQT). Это проявляется более значительным удлинением интервала QT ( $QTc \geq 550$ мс), высокой частотой (86%) синкопе, более ранней манифестацией аритмических событий (половина больных развивает первый приступ потери сознания в возрасте до 3 лет), недостаточной эффективностью монотерапии бета-адреноблокаторами (БАБ) и высокой частотой жизнеугрожающих событий - эпизодов внезапной остановки кровообращения и внезапной сердечной смерти (почти треть больных).

К настоящему времени установлено, что в основе патогенеза заболевания лежит дефект калиевых каналов, проводящих медленный калиевый ток, обусловленный гомозиготными либо компаунд гетерозиготными патогенными вариантами в генах *KCNQ1* и *KCNE1* [3, 4]. Отмечено, что больные с патогенными вариантами в гене *KCNE1* имеют более доброкачественное течение заболевания, чем больные с патогенными вариантами в гене *KCNQ1* [2].

Распространенность СДЛН на сегодняшний день составляет от 1 до 6 на 1 000 000 [5]. По данным скандинавских авторов распространенность этого синдрома в странах Скандинавского полуострова (Норвегия, Швеция) выше - 1 на 200 000, что объясняется высокой представленностью в этих странах патогенного варианта в гене *KCNQ1* с эффектом основателя (founder effect) [6-9].

В исследованиях последних лет сообщается о том, что внесердечные проявления СДЛН не ограничиваются нарушением слуха, но могут включать также поражение других систем, в которых экспрессируется ген *KCNQ1*. Одним из таких проявлений является

железодефицитная анемия [10]. Кроме того, экспрессия гена *KCNQ1* в нервной ткани может способствовать сочетанию сердечной каналопатии с эпилепсией, либо обуславливать эпилептиформную активность при электроэнцефалографическом исследовании [11, 12]. Все это приводит к сложностям дифференциальной диагностики аритмогенных и нейрогенных синкопе и нередко препятствует своевременной постановке диагноза сердечной каналопатии, что особенно актуально для детей раннего возраста.

БАБ, которые служат основой терапии при всех типах синдрома удлиненного интервала QT, у больных с СДЛН демонстрируют недостаточную эффективность в отношении профилактики развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий. В связи с высоким риском внезапной сердечной смерти в этой группе больных показания к установке имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) выявляются в более раннем возрасте. К патогенетическим методам лечения в последние годы относится также левосторонняя симпатэктомия (ЛСЭ).

В настоящее время, учитывая накопленный рядом клиник опыт по длительному наблюдению детей с СДЛН, получающих наиболее эффективные на настоящее время методы лечения, актуальным является детальный анализ клинических наблюдений с оценкой клинико-генетических корреляций и отдаленного прогноза.

Цель исследования - проанализировать тактику ведения детей с синдромом Джервелла-Ланге-Нильсена на основании исследования их клинических и

генетических характеристик; оценить эффективность медикаментозных и немедикаментозных (хирургических) методов лечения.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За период с 1 января 1996 по 1 января 2020 года в НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е.Вельтищева находилось под наблюдением 1080 больных с синдромом удлиненного интервала QT. Фенотип синдрома СДЛН установлен у 12 больных, что составило 1,1% от всех пациентов с СУИQT. Генотипически диагноз был подтвержден впоследствии у 8 больных. В настоящее исследование включены 12 пробандов.

Средний возраст пациентов составил  $8,3 \pm 5,1$  лет (от 1 года до 18 лет). Все дети находились на динамическом клиническом мониторинге с момента постановки диагноза и до достижения совершеннолетия. Всем больным не реже 1 раза в год проводилось комплексное кардиологическое обследование в стационаре, включавшее стандартную 12-канальную ЭКГ (в клино-, ортоположении после физической нагрузки), суточное мониторирование ЭКГ, эхокардиографию с доплерографией, при достижении роста  $\geq 120$  см - тест с физической нагрузкой (тредмил-тест), исследовались уровень электролитов крови и функция щитовидной железы. Больным с ИКД дважды в год проводился контроль системы ИКД, оценивалось наличие желудочковых нарушений ритма.

Анализ аритмических событий включал: оценку аритмогенных синкопе, документированной желудочковой тахикардии типа пируэт, документированной фибрилляции желудочков (ФЖ), внезапной остановки кровообращения (ВОК), мотивированные срабатывания ИКД. По ЭКГ оценивали длительность интервала QT и корригированного интервала QT (по формуле Базетта), морфологию комплекса QRST, признаки электрической нестабильности миокарда (желудочковая экстрасистолия, макроальтернация зубца T, другие изменения морфологии зубца T в последовательных комплексах), динамику интервала QTc на нагрузке.

Проведен анализ аритмических событий среди членов семьи I-II степени родства, случаев внезапной смерти среди членов семьи любой степени родства. У 25 членов семей (родители и сибсы) проанализированы данные объективного обследования - стандартная ЭКГ и/или суточное мониторирование ЭКГ.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере с использованием программ Microsoft Excel 2010 и STATISTICA. Количественные признаки выражали в виде среднего значения показателей (M) и стандартной ошибки (m).

## ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст больных на период первого визита в клинику составил  $3,0 \pm 2$  года (от 6 месяцев до 8 лет), на период последнего визита в клинику -  $12,9 \pm 8,6$  лет (от 4 до 32 лет), преобладали девочки - 8 (67%). Заболевание диагностировано в возрасте от первой недели жизни до 6 лет (в среднем  $2,0 \pm 1,7$  лет).

Таблица 1.

**Демографические и клинические характеристики больных с синдромом Джервелла-Ланге-Нильсена (n=12)**

Характеристики	Значения
Возраст, лет	$12,9 \pm 8,6$
Девочки, n (%)	8 (67)
Аритмические события, n (%)	10 (83)
Синкопе, n (%)	8 (67)
Внезапная остановка кровообращения, n (%)	4 (33)
Документированные ЖТ, n (%)	7 (58)
Терапия	
Бета-блокаторы, n (%)	12 (100)
Рецидивы аритмических событий*	8/12 (67)
ИКД, n (%)	8 (67)
Мотивированные срабатывания ИКД, n (%)	4/8 (50)
Левосторонняя симпатэктомия, n (%)	4 (33)
Сопутствующие заболевания и состояния	
Анемия, n (%)	9 (75)
Врожденные пороки сердца, n (%)	5 (42)
Эпилепсия, n (%)	1 (8)

Примечание: ЖТ - желудочковые тахикардии; ИКД - имплантированный кардиовертер-дефибриллятор; \* - на фоне терапии бета-блокаторами.

Внезапной смерти за период наблюдения нет. Демографические и клинические характеристики больных представлены в табл. 1.

#### *Электрокардиографические данные*

Внутриутробно брадикардия по данным кардио-томографии плода была зарегистрирована у четырех больных, у трех из них это послужило причиной проведения ЭКГ в первые дни жизни с последующей диагностикой СДЛН уже в первые месяцы жизни ребенка, что предшествовало манифестации синкопе. Еще у одного больного с брадикардией ЭКГ после рождения не регистрировалась, и СДЛН диагностирован при развитии синкопе в возрасте 1,5 лет. Брадикардия при первичном обследовании на уровне ниже 2 перцентиля возрастного распределения ЧСС на стандартной ЭКГ и при суточном мониторинге ЭКГ регистрировалась у 11 больных. В одном случае данные первичного ЭКГ обследования не сохранились.

У всех больных отмечалось выраженное удлинение интервала QT. На стандартной ЭКГ интервал QTc превышал 500 мс у восьми больных, и 600 мс - у четырех. Средний QTc составил  $578,9 \pm 57,3$  мс. При автоматическом анализе по данным суточного мониторинга ЭКГ средний QTc составил  $571,0 \pm 35,1$  мс. При этом средний QTc свыше 550 мс имели большинство больных (58%). Максимальный QTc у большинства больных (75%) был более 600 мс и в среднем по группе составил  $640,9 \pm 40,6$  мс. У восьми больных при повторных исследованиях регистрировались периоды макроальтернации зубца T от нескольких кардиоциклов до 5 минут (рис. 1).

#### *Аритмические события*

Аритмические события зарегистрированы у 10 больных (83%); при этом синкопальные состояния имели место у восьми из них, четверо больных пережили ВОК, а у семи были документированы желудочковая тахикардия типа пируэт либо ФЖ при холтеровском мониторинге или в ходе мониторинга системы ИКД. Возраст первого события составил в среднем  $1,9 \pm 1,6$  лет (от первой недели жизни до 6 лет).

Рецидивирующие синкопальные состояния, спровоцированные умеренной физической (игра, ходьба) или эмоциональной (плач) нагрузкой, имели место у восьми больных. Первый приступ потери сознания зарегистрирован в возрасте  $1,18 \pm 0,4$  лет (от первой недели жизни и до 1,5 лет), при этом в пяти случаях синкопе манифестировали в возрасте 1,5 лет, а у трех детей - в возрасте до 1 года.

У двоих больных единственные аритмические события развились в более старшем возрасте уже на фоне антиаритмической терапии. Так у мальчика четырех лет была документирована ФЖ во время выполнения ЛСЭ при реинтубации, а у девочки шести лет ВОК развилась на фоне пневмонии.

#### *Нарушения слуха*

Нейросенсорная тугоухость была подтверждена сурдологом у всех больных: III степени в одном случае, в остальных - тугоухость IV

степени. В ходе неонатального скрининга тугоухость была выявлена у двоих больных, у 10 детей нарушения слуха были заподозрены в возрасте около двух лет в связи с задержкой речевого развития. Троице больным была проведена плановая кохлеарная имплантация.

#### *Судорожный синдром*

Из восьми больных с повторными синкопальными состояниями у шести (67%) синкопе были первоначально расценены как эпилептические, так как сопровождалась судорожным компонентом. Средний возраст манифестации синкопе у этих больных составил  $1,2 \pm 0,4$  года (от 0,5 до 1,5 лет), а средний возраст постановки диагноза СДЛН -  $3,1 \pm 1,7$  года (от 1,5 до 6 лет). Синкопе были частыми вплоть до ежедневных. Длительно проводилась антиконвульсантная терапия без эффекта. Сочетание СДЛН с эпилепсией констатировано только в одном случае, когда детская абсанс эпилепсия дебютировала в возрасте 10 лет. Ребенок получает комбинированную противосудорожную терапию.

#### *Анемия*

Гипохромная анемия на основании лабораторных данных была диагностирована у девяти больных (75%). Снижение уровня гемоглобина регистрировалось в возрасте от 6 месяцев до 11 лет (в среднем в  $3,7 \pm 3,2$  года). При этом анемия 2 степени имела место в двух случаях, у остальных - 1 степени. Уровень железа крови был в пределах референсных значений у трех больных; у шести - отмечалось снижение сывороточного железа, которое составило  $3,4 \pm 1,4$  (от 1,1 до 5,5) мкмоль/л при норме от 6,6 мкмоль/л. Все пациенты с признаками анемии получали препараты железа перорально длительно, двум больным перед оперативным лечением для коррекции уровня гемоглобина крови проведено лечение парентеральными препаратами железа.

#### *Данные генетических исследований*

Генетическое исследование на сегодняшний день проведено 11 больным. У пяти из них были выявлены патогенные или ожидаемо патогенные варианты в гомозиготном состоянии в гене KCNQ1 (в трех случаях миссенс-замена, в одном случае делеция одного экзона данного гена, еще в одном случае имел место вариант, приводящий к образованию преждевременного стоп-кодона), у трех больных выявлены два патогенных генетических варианта в транс-положении (компаунд-гетерозиготы) в гене KCNQ1. В трех случаях был выявлен только один гетерозиготный патогенный вариант в гене KCNQ1, в двух из них в заключениях лабораториями также был вынесен частый полиморфизм-модификатор в гене KCNE1. Для этих пациентов планируется дополнительное генетическое исследование (полногеномное секвенирование).



**Рис. 1. Фрагмент суточного мониторинга ЭКГ девочки 2 лет.**

**Регистрируется макроальтернация зубца T (изменение полярности зубца T в последовательных комплексах).**

### Семейный анамнез

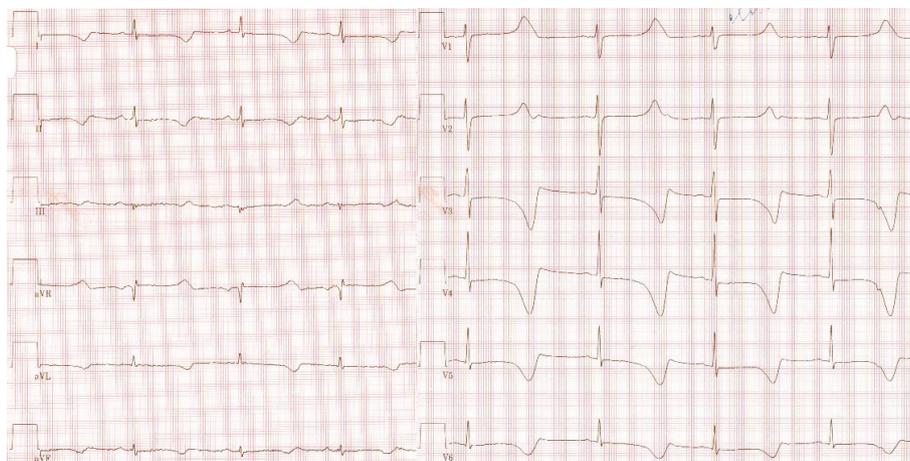
Внезапная сердечная смерть среди родственников I-II степени не была отмечена; в одном случае имели место смерти двух сибсов в возрасте до 6 месяцев, обусловленные множественными аномалиями развития. СУИQT (фенотип Романо-Уорда) был диагностирован у 9 из 25 (36%) обследованных членов из 6 семей (в шести случаях - один из родителей и в трех случаях - сибсы), у четырех родителей было выявлено удлинение интервала QT по типу нарушения адаптации интервала QT к ЧСС. У 12 членов из 5 семей отсутствовали изменения на ЭКГ и не было аритмических событий.

### Терапия

Все больные получали бета-адреноблокаторы, возраст на момент начала терапии составил  $3,0 \pm 2,3$  лет (от 1 месяца до 7 лет). Стартовая доза БАБ была в среднем  $1,3 \pm 0,4$  мг/кг, а доза на момент последнего визита достоверно возросла и составила в среднем  $2,4 \pm 0,5$  мг/кг ( $p < 0,0001$ ). Большинство больных в настоящее время получают атенолол, а троим в связи с его неэффективностью был назначен надолол.

У 8 больных аритмические события рецидивировали на фоне регулярной и адекватной антиаритмической терапии. Всем им был установлен ИКД. Средний возраст имплантации составил  $7,1 \pm 4,4$  года (от 3 до 17 лет). Мотивированные срабатывания отмечались у 4 (50%) больных, у 1 больного документировано немотивированное срабатывание.

При анализе ассоциации возраста диагностики СДЛН и возраста начала терапии БАБ с возрастом манифестации синкопе были выявлены некоторые закономерности. Так больным с первым синкопе в возрасте до 1,5 лет ( $n=8$ ) диагноз был установлен в возрасте  $2,9 \pm 1,4$  лет (от 1,5 до 4 лет), а БАБ назначены в возрасте  $4,3 \pm 1,7$  лет (от 2 до 7 лет); все они имели частые до ежедневных синкопе до начала терапии БАБ и неоднократные рецидивы на фоне лечения, в том числе мотивированные шоки. У четырех больных, которым диагноз был установлен в возрасте до 6 месяцев ( $0,2 \pm 0,1$  лет) и сразу назначена терапия БАБ, единичные аритмические события отмечены в двух случаях в возрасте 4 и 6 лет на фоне серьезной провокации (операция и тяжелая инфекция).



**Рис. 2. ЭКГ девочки 8 лет с синдромом Джервелла-Ланге-Нильсена: регистрируется синусовый ритм с ЧСС 57-65 уд/мин. Интервал QT=600-580 мс; QTc=594-601 мс. Нарушения процесса реполяризации в миокарде желудочков.**

Левосторонняя симпатэктомия проведена четырем больным, в трех случаях - торакоскопическим доступом. В двух случаях показаниями были рецидивирующие мотивированные срабатывания, при этом у одной больной синкопе после ЛСЭ рецидивировали на фоне ослабления терапии БАБ. У второй больной рецидивов после операции не было. Еще двум больным без синкопе на терапии БАБ, но имеющих высокий риск развития желудочковой тахикардии в качестве альтернативы ИКД была проведена ЛСЭ. У обоих пациентов развились аритмические события (документированная ФЖ непосредственно во время операции и ВОК через 2,5 года на фоне тяжелой пневмонии), обоим больным впоследствии был имплантирован ИКД.

### ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящем исследовании продемонстрировано, что описанная группа больных характеризуется типичными фенотипическими и генотипическими чертами, свойственным описанным ранее пациентам с СДЛН. Так в исследуемой группе и при анализе данных международных регистров синкопальная форма синдрома встречается в равной степени часто (в 83% и в 86% соответственно,  $p=0,3$ ); доли больных, у которых манифестация синкопе наступила в раннем возрасте также, не различаются (67% и 50% соответственно,  $p=0,1$ ) [2]. Степень увеличения длительности интервала QTс у детей в исследуемой группе сопоставима с данным литературы. Превышение QTс свыше 550 мс выявлено нами у 67% больных против 92% в группе взрослых больных из Швеции ( $p=0,06$ ). При этом некоторое повышение QTс с возрастом выглядит логичным [9].

Среди больных СДЛН незначительно преобладают девочки (67% в нашей группе и 52% по данным литературы,  $p=0,3$ ) [2]. При этом отмечается что для лиц женского пола риск аритмических событий, особенно фатальных, в этой группе пациентов достоверно ниже. По нашим наблюдениям заболевание одинаково тяжело протекало как у мальчиков, так и у девочек, однако такие события как ВОК, имели место у 50% девочек и не зарегистрированы у мальчиков.

При анализе данных катмнеза обращает на себя внимание поздняя диагностика заболевания в большинстве случаев. Особенно наглядно это проявлялось у детей, родившихся до 2011 года, т.е. до широкого внедрения ЭКГ скрининга детей на первом году жизни. Основной причиной поздней диагностики СДЛН во всех случаях была гипердиагностика эпилепсии из-за наличия судорожного компонента во время приступа потери сознания. Это серьезная проблема, так как касается она в первую очередь больных с самыми тяжелыми формами

СУИQT. Как результат, дети с частыми синкопе в раннем возрасте велись как больные с эпилепсией, получали длительно неэффективную противосудорожную терапию, оставаясь в группе высокого риска внезапной сердечной смерти.

При анализе анамнеза заболевания детей, у которых диагноз был установлен в первые месяцы жизни, отмечено, что основной причиной направления на ЭКГ была брадикардия, зарегистрированная либо внутриутробно, либо сразу после рождения. Брадикардия может быть зарегистрирована у больных с СУИQT уже после 26 недели беременности внутриутробно. Причиной может быть, как компенсаторное снижение функции синусового узла, так и функциональная АВ блокада с проведением 2:1. В исследовании J.M.Lupoglazoff и соавт. (2004) было продемонстрировано, что синусовая брадикардия, зарегистрированная неонатально, характерна больше для больных с патогенными вариантами в гене *KCNQ1* [13]. N.Horigome и соавт. (2010) исследовали 58 новорождённых с данным синдромом и установили, что самым частым симптомом как внутриутробно, так и в неонатальном периоде была именно синусовая брадикардия [14]. Значения ЧСС у плода  $\leq 110$  уд/мин с отягощенным семейным анамнезом позволяет заподозрить наличие синдрома удлиненного интервала QT [15]. Брадикардия в первые дни жизни ребенка имеет особенное значение для диагностики СДЛН.

В подавляющем большинстве случаев СДЛН либо имел спорадический характер, либо пораженных членов семьи выявили уже после диагностики заболевания у пробанда. Таким образом не наличие выявленной патологии в семье, а именно ЭКГ скрининг у детей раннего возраста имеет решающее значение для выявления первичных электрических заболеваний сердца. В частности, СДЛН помимо брадикардии характеризуют выраженное удлинение интервала QT и значительное нарушение процесса реполяризации с первых дней жизни (рис. 2). Своевременная диагностика и раннее начало антиаритмической терапии СДЛН позволяет отсрочить время имплантации кардиовертера-дефибриллятора у детей из группы высокого риска на более поздний возраст, что очень актуально для детей раннего возраста, для которых не существует оптимальных для их анатомии имплантируемых антиаритмических устройств. Так при анализе эффективности антиаритмической терапии нами было отмечено, что плотность аритмических событий значительно меньше в группе больных, начавших получать БАБ до манифестации синкопе в сравнении с теми, у кого БАБ назначались уже на фоне рецидивирующих синкопе. Подобную тенденцию отметили скандинавские исследователи; в их группе из 19 больных с СДЛН трое детей с бессинкопальной формой до начала терапии, оставались бессимптомными на фоне приема БАБ [9].

Главным внесердечным проявлением, вошедшим в устойчивые фенотипические характеристики синдрома, является тугоухость. Патогенетическую взаимосвязь тугоухости с сердечной каналопатией уже предположили первые исследователи заболевания, од-

нако механизм одновременного поражения сердца и слуха был неясен. В эру генетических исследований каналопатий было установлено, что калиевые каналы, дефекты которых приводят к развитию сердечной каналопатии, экспрессируются не только в кардиомиоцитах [16, 17]. В эпителиальных тканях таких органов как желудочно-кишечный тракт, почки, легкие, внутреннее ухо калиевые каналы играют важную роль в транспорте воды и солей, снижение или потеря функции канала приводит к значительным нарушениям функций перечисленных органов [17].

Потеря функции калиевых каналов во внутреннем ухе приводит к нарушению тока ионов калия в эндолимфу, которая участвует в процессе трансформации звуковых колебаний в электрический потенциал во внутреннем ухе [18]. Предполагалось, что только гомозиготные или компаунд гетерозиготные мутации гена *KCNQ1* приводят к развитию тугоухости. Однако в 90-х годах появились публикации, посвященные ауто-сомно-рецессивному синдрому Романо-Уорда 1 типа [19, 20]. В 2013 году J.R.Giudicessi и M.J.Ackerman проанализировали все случаи синдрома удлиненного интервала QT с мутациями в гене *KCNQ1* и с удивлением отметили, что среди пациентов с обеими дефектными аллелями гена 73% больных не имели повреждения слуха [21]. В исследовании Z.A.Bhuiyan и соавт. (2008) было установлено, что наличие только 10% функционирующих калиевых каналов достаточно для того, чтобы сохранялся слух у больного с тяжелым течением синдрома удлиненного интервала QT [22]. В наблюдаемой нами группе тугоухость имела место у всех больных и была врожденная, двусторонняя, III-IV степени. Обращает на себя внимание, что аудиоскрининг в роддоме в большинстве случаев не выявил нарушений слуха, что могло бы помочь если не в ранней диагностике синдрома, то хотя бы в правильной интерпретации причин синкопе в дальнейшем.

Калиевые каналы активно участвуют в желудочной секреции. Так, для эффективного функционирования  $H^+/K^+$ -АТФазы (протонной помпы) париетальных клеток слизистой желудка необходим достаточный уровень ионов  $K^+$ , который обеспечивается функционированием калиевых каналов [23]. В свою очередь уровень рН желудочного сока крайне важен для усвоения железа [10, 24]. Таким образом, снижение функции калиевых каналов париетальных клеток желудка приводит к развитию железodefицитной анемии у больных СДЛН. В нашей группе 75% больных имели признаки железodefицитной анемии, практически с рождения. Анемия корректировалась пероральным приемом препаратов железа и вновь рецидивировала после прекращения терапии.

Синкопе при синдроме удлиненного интервала QT могут сопровождаться тоническими и тонико-клоническими судорогами, которые обусловлены гипоперфузией центральной нервной системы, и, как уже отмечалось выше, являются причиной гипердиагностики эпилепсии в этой группе больных [25, 26]. По данным предыдущих исследований до трети больных, наблюдавшихся по поводу устойчивой эпилепсии, имели аритмогенные синкопе [12, 27, 28]. В то же вре-

мя, известно, что гены, ассоциированные с сердечными каналопатиями, могут экспрессироваться не только в сердце, но и в головном мозге. В литературе описаны сочетания сердечных каналопатий и эпилепсии как двух отдельных заболеваний [25, 29]. С другой стороны, некоторые исследования и клинические случаи позволяют предположить, что синдром удлиненного интервала QT и судорожный синдром могут являться проявлениями единого процесса [11, 30-32]. Так, в исследовании К.Н.Наугаа (2013) было продемонстрировано, что среди больных с синдромом удлиненного интервала QT достоверно чаще встречаются патологические изменения на электроэнцефалограмме [31]. Среди наших пациентов у одного диагностировано сочетание СДЛН с абсанс эпилепсией, манифестировавшей значительно позже. Дальнейшими генетическими исследованиями предстоит установить являются ли эти заболевания самостоятельными или имеют патогенетическую взаимосвязь.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенный анализ нашей группы больных с СДЛН с длительным катамнезом подтверждает важность ранней и интенсивной антиаритмической терапии, что диктует необходимость диагностики заболевания с первых дней жизни ребенка.

### ЛИТЕРАТУРА

- Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval, and sudden death. *Am Heart J.* 1957;54: 59-68. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(57\)90079-0](https://doi.org/10.1016/0002-8703(57)90079-0).
- Schwartz PJ, Spazzolini C, Crotti L, et al. The Jervell and Lange-Nielsen Syndrome. Natural history, molecular basis, and clinical outcome. *Circulation.* 2006;113: 783-90. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592899>.
- Neyroud N, Tesson F, Denjoy I, et al. A novel mutation in the potassium channel gene KVLQT1 causes the Jervell and Lange-Nielsen cardioauditory syndrome. *Nature Genet.* 1997;15: 186-9. <https://doi.org/10.1038/ng0297-186>.
- Schmitt N, Schwarz M, Peretz A, et al. A recessive C-terminal Jervell and Lange-Nielsen mutation of the KCNQ1 channel impairs subunit assembly. *EMBO J.* 2000;19: 332-40. <https://doi.org/10.1093/emboj/19.3.332>.
- Pabba K, Chakraborty RK. Jervell and Lange Nielsen Syndrome. [Updated 2021 Mar 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing;2021 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537300>.
- Tranebjærg L, Bathen J, Tyson J, Bitner-Glindzicz M. Jervell and Lange-Nielsen syndrome: a Norwegian perspective. *Am J Med Genet.* 1999;89: 137-46. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19990924\)89:3](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19990924)89:3).
- Berge KE, Haugaa KH, Früh A, et al. Molecular genetic analysis of long QT syndrome in Norway indicating a high prevalence of heterozygous mutation carriers. *Scand J Clin Lab Invest.* 2008;68: 362-8. <https://doi.org/10.1080/00365510701765643>.
- Siem G, Früh A, Leren TP, et al. Jervell and Lange-Nielsen syndrome in Norwegian children: Aspects around cochle-

ar implantation, hearing, and balance. *EarHear.* 2008;29: 261-9. <https://doi.org/10.1097/aud.0b013e3181645393>.

В данном вопросе огромную значимость приобретает ЭКГ скрининг новорожденных, особенно актуальный в случаях, когда нарушения ритма выявляются при кардиоотографии, ультразвуковом исследовании плода или аускультативно после рождения, а также для детей с признаками нейросенсорной тугоухости.

Важным аспектом в ведении больных с СДЛН являются внесердечные проявления синдрома, которые влияют на своевременность диагностики (как судорожный синдром), на глубину синкопе (анемия) и тем самым могут усугублять тяжесть течения заболевания. Кроме того, внесердечные заболевания предполагают необходимость взаимодействия врачей разных специальностей при ведении больного с СДЛН.

Актуальной на сегодняшний день является оценка генотип-фенотип корреляций, так как благодаря широким генетическим исследованиям то, что казалось очевидным, может потребовать пересмотра. Так, например, не всегда компаунд-гетерозиготные мутации в гене KCNQ1 реализуются фенотипом синдрома Джервелла-Ланге-Нильсена. Углубленные исследования вариантов генов KCNQ1 и KCNE1 и их экспрессии в различных тканях, создание клеточных моделей позволят достичь выраженного прогресса в понимании механизмов заболевания и разработать персонализированный подход к терапии.

- Winbo A, Stattin EL, Diamant UB, et al. Prevalence, mutation spectrum, and cardiac phenotype of the Jervell and Lange-Nielsen syndrome in Sweden. *Europace.* 2012;14: 1799-806. <https://doi.org/10.1093/europace/eus111>.
- Salsbury G, Cambridge EL, McIntyre Z, et al. Disruption of the potassium channel regulatory subunit KCNE2 causes iron-deficient anemia. *Exp Hematol.* 2014;42(12): 1053-8. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2014.07.269>.
- Heron SE, Hernandez M, Edwards C, et al. Neonatal seizures and long QT syndrome: a cardiocerebral channelopathy? *Epilepsia.* 2010;51: 293-6. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02317.x>.
- MacCormick JM, McAlister H, Crawford J, et al. Misdiagnosis of long QT syndrome as epilepsy at first presentation. *Ann Emerg Med.* 2009;54: 26-32. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2009.01.031>.
- Lupoglazoff JM, Denjoy I, Villain E, et al. Long QT syndrome in neonates: conduction disorders associated with HERG mutations and sinus bradycardia with KCNQ1 mutations. *J Am CollCardiol.* 2004;43: 826-30. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.09.049>.
- Horigome H, Nagashima M, Sumitomo N, et al. Clinical characteristics and genetic background of congenital long-QT syndrome diagnosed in fetal, neonatal, and infantile life: a nationwide questionnaire survey in Japan. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010;3: 10-7. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.109.882159>.
- ACOG Committee on Practice Bulletins. Intrapartum fetal heart rate monitoring: nomenclature, interpretation and general management principals. *Obstet Gynecol.* 2009;114: 192-202. <https://doi.org/10.1097/aog.0b013e>

3181aef106.

16. Splawski I, Timothy KW, Vincent GM, et al. Molecular basis of the long QT syndrome associated with deafness. *N Engl J Med*. 1997;336: 1562-7. <https://doi.org/10.1056/nejm199705293362204>.
17. Jespersen T, Grunnet M, Olesen SP. The KCNQ1 potassium channel: from gene to physiological function. *Physiology (Bethesda)*. 2005;20: 408-16. <https://doi.org/10.1152/physiol.00031.2005>.
18. Wangemann P. Supporting sensory transduction: cochlear fluid homeostasis and the endocochlear potential. *J Physiol*. 2006;576: 11-21. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.112888>.
19. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, et al. A recessive variant of the Romano-Ward long-QT syndrome? *Circulation*. 1998;97: 2420-5. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.97.24.2420>.
20. Larsen LA, Fosdal I, Andersen PS, et al. Recessive Romano-Ward syndrome associated with compound heterozygosity for two mutations in the KVLQT1 gene. *Eur J Hum Genet*. 1999;7: 724-8. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200323>.
21. Giudicessi JR, Ackerman MJ. Prevalence and potential genetic determinants of sensorineural deafness in KCNQ1 homozygosity and compound heterozygosity. *Circ Cardiovasc Genet*. 2013;6(2): 193-200. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.112.964684>.
22. Bhuiyan ZA, Momenah TS, Amin AS, et al. An intronic mutation leading to incomplete skipping of exon-2 in KCNQ1 rescues hearing in Jervell and Lange-Nielsen syndrome. *Prog Biophys Mol Biol*. 2008;98: 319-27. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2008.10.004>.
23. Grahammer F, Herling AW, Lang H.J, et al. The cardiac K<sup>+</sup> channel KCNQ1 is essential for gastric acid secretion. *Gastroenterology*. 2001;120(6): 1363-71. <https://doi.org/10.1053/gast.2001.24053>.
24. Heitzmann D, Warth R. No Potassium, No Acid: K<sup>+</sup> Channels and Gastric Acid Secretion *PHYSIOLOGY*. 2007;22: 335-41. <https://doi.org/10.1152/physiol.00016.2007>.
25. Johnson JN, Hofman N, Haglund CM, et al. Identification of a possible pathogenic link between congenital long QT syndrome and epilepsy. *Neurology*. 2009;72: 224-31. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000335760.02995.ca>.
26. Rossenbacker T, Nuyens D, Van Paesschen W, Heidbüchel H. Epilepsy? Video monitoring of long QT syndrome-related aborted sudden death. *Heart Rhythm*. 2007;4: 1366-7. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2007.02.023>.
27. Linzer M, Grubb BP, Ho S, et al. Cardiovascular causes of loss of consciousness in patients with presumed epilepsy: a cause of the increased sudden death rate in people with epilepsy? *Am J Med*. 1994;96: 146-54. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(94\)90135-X](https://doi.org/10.1016/0002-9343(94)90135-X).
28. Akhtar MJ. All seizures are not epilepsy: many have a cardiovascular cause. *J Pak Med Assoc*. 2002;52: 116-20.
29. Nashef L, Hindocha N, Makoff A. Risk factors in sudden death in epilepsy (SUDEP): the quest for mechanisms. *Epilepsia*. 2007;48: 859-71. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01082.x>.
30. Omichi C, Momose Y, Kitahara S. Congenital long QT syndrome presenting with a history of epilepsy: misdiagnosis or relationship between channelopathies of the heart and brain? *Epilepsia*. 2010;51: 289-92. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02267.x>.
31. Haugaa KH, Vestervik TT, Andersson S, et al. Abnormal electroencephalograms in patients with long QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2013;10: 1877-83. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.09.070>.
32. González A, Aurlien D, Haugaa KH, et al. Epilepsy in patients with long QT syndrome type 1: A Norwegian family. *Epilepsy Behav Case Rep*. 2018;10: 118-21. <https://doi.org/10.1016/j.ebcr.2018.09.006>.