

*А. Л. Раук*

## **РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ВРОЖДЕННОГО СИНДРОМА УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT**

*Научные руководители ассист. М. М. Маляревич*

*Кафедра биологии,*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

**Резюме.** В статье приводятся рекомендации по применению методов генетического тестирования при врожденном синдроме удлинённого интервала QT, выработанные на основе результатов анализа имеющихся данных об эффективности использования метода в целях диагностики заболевания, определения прогноза и выбора оптимальной тактики ведения пациента.

**Ключевые слова:** СУИQT, каналопатии, генетическое тестирование.

**Resume.** The article presents recommendations on using genetic testing in patients with long QT syndrome. The recommendations are based on the analysis of the existing data on the effectiveness of the method in diagnosing the condition, determining the prognosis and choosing optimal approach to the patient.

**Keywords:** LQTS, channelopathies, genetic testing.

**Актуальность.** Врожденный синдром удлинённого интервала QT (СУИQT) – редкое первичное электрическое заболевание сердца (каналопатия), характеризующееся сочетанием удлинения интервала QTна стандартной электрокардиограмме и пароксизмов полиморфных желудочковых тахикардий, которые клинически проявляются синкопальными состояниями и могут стать причиной внезапной сердечной смерти. Частота заболеваемости оценивается в 1:2500-7000 новорожденных, причем 5%-я вероятность наступления ВСС или остановки сердца с успешной реанимацией достигается женщинами к 21 году, а мужчинами – уже к 15 годам [1]. Врожденный СУИQTвыступает ведущей аритмогенной причиной внезапной сердечной смерти среди детей, не имеющих врожденных пороков сердца [2].

Наиболее распространенная аутосомно-доминантная форма заболевания (синдром Романо-Уорда) развивается в результате мутаций в генах, кодирующих структуру белков ионных каналов сердца. В настоящее время определено 13 генов, в которых развиваются патологические мутации (около 95% случаев приходятся на три гена). В зависимости от генотипа существенно разнятся такие характеристики заболевания, как частота развития синкопальных эпизодов или внезапной сердечной смерти, провоцирующие факторы, ожидаемый ответ на стандартную терапию и отдаленный прогноз [3].

Основным методом диагностики врожденного СУИQTявляется стандартная электрокардиограмма в 12-и отведениях. В настоящее время стало возможным и проведение генетического тестирования с целью определения конкретной мутации и

генотипа заболевания. В то же время роль генетических методов исследования в диагностике и лечении врожденного СУИQT остается неясной. В наиболее значимых международных и национальных рекомендациях (в том числе Европейского общества кардиологов и Американского общества кардиологов/Американской ассоциации сердца) не приводится информация о потенциальной пользе проведения молекулярно-генетического тестирования в различных клинических ситуациях. Необходимость четкого понимания роли генетических методов исследования в ведении пациентов с предполагаемым или установленным диагнозом врожденного СУИQT обуславливает актуальность данного исследования.

**Цель:** определить эффект от применения методов молекулярно-генетического тестирования при установленном или предполагаемом диагнозе врожденного СУИQT.

**Задачи:**

1. Проанализировать данные об эффективности генетического тестирования как метода диагностики врожденного СУИQT.
2. Оценить доказательства практической ценности определения генотипа врожденного СУИQT с целями выбора наилучшей стратегии ведения пациента и уточнения прогноза.
3. Оценить доказательства практической ценности генетического скрининга близких родственников пациента с установленным диагнозом врожденного СУИQT.

**Материал и методы.** Нами был проведен поиск и отбор результатов научных исследований, систематических обзоров, мета-анализов и независимых рекомендаций, изданных не ранее января 1995 года, опубликованных в библиографической базе статей Национальной медицинской библиотеки США MEDLINE и посвященных определению критериев информативности, диагностической, прогностической и терапевтической значимости молекулярно-генетического тестирования при врожденном СУИQT.

**Результаты и их обсуждение.** Отсутствие общепринятого золотого стандарта в диагностике СУИQT затрудняет оценку характеристик генетического тестирования как диагностического метода. При использовании в качестве золотого стандарта клинического диагноза чувствительность молекулярно-генетического метода находится на уровне 72-91%.

**Таблица 1.** Чувствительность и специфичность генетического тестирования

| Авторы        | Год  | Выборка | Чувствительность | Специфичность |
|---------------|------|---------|------------------|---------------|
| Choi et al.   | 2004 | 43      | 91%              | 100%          |
| Tester et al. | 2006 | 541     | 72%              | 57%           |
| Taggart et al | 2007 | 176     | 75%              | н/д           |
| Lieve et al.  | 2012 | 855     | 72%              | 49%           |

При этом наибольшую предсказательную ценность метод показывает для

пациентов с высокой предтестовой вероятностью наличия синдрома. В связи с этим метод может быть эффективен для подтверждения диагноза у пациентов, которые частично удовлетворяют критериям СУИQT.

В то же время молекулярно-генетическое тестирование не может быть рекомендовано при подозрении на врожденный СУИQT у пациентов с низкой предтестовой вероятностью наличия заболевания (например, у лиц с синкопами предположительно вазовагальной природы) из-за значительной генетической гетерогенности синдрома и относительно низкой точности метода в этой группе исследуемых [4, 5, 6].

Определение мутантного гена может иметь важное значение при выборе подходов к контролю заболевания. Так, при типе синдрома LQT1 высокоэффективным средством являются бета-адреноблокаторы, в то время как для пациентов с LQT3 может быть выбрана более агрессивная тактика с имплантацией кардиодефибриллятора. Определение непосредственной локализации мутации в гене и ее типа позволяют добиться еще более точной стратификации риска: например, пациенты с миссенс-мутациями при типе LQT1 имеют вдвое больший риск наступления неблагоприятных событий, чем пациенты с мутациями типа сдвига рамки считывания [7].

Несмотря на это, консенсус в оценке роли определения генотипа в выборе наилучшей стратегии ведения пациента и подборе терапии отсутствует [1, 4, 8, 9]. Исследователи отмечают, что поскольку заболевание является потенциально летальным, все пациенты получают лечение по установленным протоколам вне зависимости от результатов генетического тестирования (что делает невозможным проведение сравнительных исследований различных подходов к лечению). Результаты генетического тестирования также не позволяют выделить пациентов высокой и низкой групп риска, то есть определить необходимость интенсификации лечения или возможность его прекращения.

Хотя имеются теоретические обоснования применения методов молекулярно-генетической диагностики для определения генотипа врожденного СУИQT, необходимо отметить, что клинические исследования, оценивающие эффект как от стратификации риска в целом, так и от генетического тестирования в частности, не выполнялись.

Генетическое тестирование ближайших родственников пробанда может быть рекомендовано в тех случаях, когда они не удовлетворяют или только частично удовлетворяют клиническим критериям диагностики. Определение конкретной мутации у пробанда и ее направленный поиск у родственников значительно повышает чувствительность и специфичность исследования позволяет подтвердить или опровергнуть наличие синдрома у родственником пробанда с высокой достоверностью [5].

В наглядном виде, пригодном для непосредственного использования врачами, сталкивающимися в своей практике с пациентами с врожденным СУИQT, выводы о

современной роли генетического тестирования в диагностике и лечении заболевания могут быть представлены в виде следующей таблицы.

**Таблица 2.** Рекомендации по применению генетического тестирования при подозреваемом или установленном диагнозе врожденного СУИQT

|  | Диагностика           | Прогноз | Подбор терапии |    |
|--|-----------------------|---------|----------------|----|
| Первичный скрининг (нет семейной истории и симптоматики) | –                     | ++      | + (?)          |    |
| Скрининг асимптоматических родственников пробанда        | ++                    |         |                |    |
| Частичное соответствие клиническим критериям             | нет семейной истории  |         |                | +  |
|  | есть семейная история |         |                | ++ |
| Полное соответствие клиническим критериям диагностики    | –                     |         |                |    |

*Примечания:* (++) – польза диагностического воздействия доказана; (+) – польза менее убедительна; (–) – польза отсутствует; (?) – рекомендация является мнением экспертов и не основывается на результатах исследований.

#### **Выводы:**

1 Молекулярно-генетическое тестирование является достаточно чувствительным методом диагностики СУИQT при условии высокой предтестовой вероятности наличия синдрома.

2 Молекулярно-генетическое тестирование не может быть рекомендовано для первичного скрининга заболевания у пациентов с неотягощенным семейным анамнезом (с низкой предтестовой вероятностью).

3 Молекулярно-генетическое тестирование у пациентов с диагностированным СУИQT может применяться для стратификации риска и подбора наилучшей тактики лечения, однако эффект от использования метода должен быть оценен в последующих клинических исследованиях.

4 Молекулярно-генетическое тестирование эффективно в качестве метода скрининга среди пациентов с высокой предтестовой вероятностью обнаружения синдрома, в том числе ближайших родственников пробанда. В последнем случае рекомендуется определение мутации пробанда и ее направленный поиск у родственников пациента.

*A. L. Raik*

**THE ROLE OF MOLECULAR GENETIC TESTING IN THE DIAGNOSIS AND  
TREATMENT OF INHERITED LONG QT SYNDROME**

*Tutor assistant M. M. Malyarevich*

*Department of Biology,  
Belarusian State Medical University, Minsk*

**Литература**

1. Goldenberg, I. Long QT Syndrome / Ian Goldenberg, Arthur J. Moss // Journal of the American College of Cardiology – 2008. – №51. – P. 2291–2300.
2. Schwartz, PJ. Stillbirths, Sudden Infant Deaths, and Long-QT Syndrome /Peter J. Schwartz // Circulation – 2004. – №109. – P. 2930-2932.
3. Vincent, MG. Long QT syndrome / G. Michael Vincent // Indian Pacing Electrophysiology Journal. – 2002. – №2(4). – P. 124-142.
4. Genetic Testing for Long QT Syndrome [Electronic resource] / Blue Cross and Blue Shield Association – 2008. – Mode of access: <https://www.sads.org/images/stories/bcbstecadvisory.pdf>(date of access: 24.01.2016).
5. Genetic testing for long QT syndrome and the category of cardiac ion channelopathies [Electronic resource] / Stephen M. Modell, David J. Bradley, Michael H. Lehmann // PLOS Currents. – 2012. – Mode of access: <http://dx.doi.org/10.1371/4f9995f69e6c7> (date of access: 24.01.2016).
6. Школьников, М.А. Клинический и генетический полиморфизм наследственного синдрома удлиненного интервала QT, факторы риска синкопе и внезапной смерти / М.А. Школьников, С.Н. Чупрова // Вестник Аритмологии. – 2002. – №26. – С. 35-42.
7. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death / College of Cardiology/American Heart Association Task Force, European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines, European Heart Rhythm Association, and Heart Rhythm Society: Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M [et al.] // Circulation – 2006. – №14. – P. 385-484.
8. Genetic testing in the long QT syndrome: development and validation of an efficient approach to genotyping in clinical practice/ Priori SG [et al.] //The Journal of the American Medical Association. – 2005. – №294(23). – P. 2975-2980.
9. Vincent, MG. Genotyping has a minor role in selecting therapy for congenital long-QT syndromes at present / G. Michael Vincent //Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. – 2008. - №1(3). –P. 233.