

УДК 616.12-008.318

DOI: 10.35693/2500-1388-2020-5-4-235-238

Вторичный синдром удлиненного интервала QT в результате псевдогипопаратиреоза

Л.А. Балыкова¹, Е.С. Самошкина¹, Ю.А. Петрушкина², Т.М. Зольникова¹,
А.В. Краснопольская¹, С.И. Блохина¹

¹ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева» (Саранск, Россия)

²ГБУЗ Республики Мордовия «Детская республиканская клиническая больница» (Саранск, Россия)

Аннотация

Представлен обзор литературы по проблеме синдрома удлиненного интервала QT (СУИQT). Раскрыта роль вторичных причин в развитии заболевания. В частности, подробно описан псевдогипопаратиреоз – редкое генетически и клинически гетерогенное заболевание, характеризующееся резистентностью к паратгормону, часто манифестирующее аритмогенными синкопе и судорогами. На конкретном клиническом примере показана необходимость исключения эндокринных и электролитных нарушений при синкопальных состояниях, ассоциированных с удлинением QT.

Ключевые слова: синдром удлиненного интервала QT, псевдогипопаратиреоз, аритмогенные синкопе.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Балыкова Л.А., Самошкина Е.С., Петрушкина Ю.А., Зольникова Т.М., Краснопольская А.В., Блохина С.И. **Вторичный синдром удлиненного интервала QT в результате псевдогипопаратиреоза.** *Наука и инновации в медицине.* 2020;5(4):235-238. doi: 10.35693/2500-1388-2020-5-4-235-238

Сведения об авторах

Балыкова Л.А. – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, зав. кафедрой педиатрии, директор Медицинского института. ORCID: 0000-0002-2290-0013

Самошкина Е.С. – к.м.н., доцент кафедры педиатрии Медицинского института. ORCID: 0000-0002-8192-7902

Петрушкина Ю.А. – и.о. зав. отделением кардиологии.

Зольникова Т.М. – ординатор кафедры педиатрии Медицинского института. ORCID: 0000-0002-2548-9303

Краснопольская А.В. – ассистент кафедры педиатрии Медицинского института. ORCID: 0000-0003-3990-9353

Блохина С.И. – студентка Медицинского института.

Автор для переписки

Балыкова Лариса Александровна

Адрес: МГУ им. Н.П. Огарева, Медицинский институт, ул. Ульянова, 26а, г. Саранск, Россия, 430032.

E-mail: larisabalykova@yandex.ru

Тел.: +7 (927) 276 10 64.

ВСС – внезапная сердечная смерть; СУИQT – синдром удлиненного интервала QT; ЦНС – центральная нервная система; ПТГ – паратиреоидный гормон; ТТГ – тиреотропный гормон; ВСД – вегетососудистая дистония; ЧСС – частота сердечных сокращений; ХМ ЭКГ – холтеровское мониторирование ЭКГ.

Рукопись получена: 31.07.2020

Рецензия получена: 10.09.2020

Решение о публикации принято: 16.10.2020

Acquired long QT syndrome caused by pseudohypoparathyroidism

Larisa A. Balykova¹, Elena S. Samoshkina¹, Yuliya A. Petrushkina²,
Tatyana M. Zolnikova¹, Anna V. Krasnopolskaya¹, Svetlana I. Blohina¹

¹Ogarev Mordovia State University (Saransk, Russia)

²Mordovia Republican Children's Clinical Hospital (Saransk, Russia)

Annotation

The article presents a review of literature data on the long QT syndrome (LQTS), focusing on the role of secondary factors in the development of this disorder. In particular, it describes in detail pseudohypoparathyroidism – a rare genetically and clinically heterogeneous condition characterized by resistance to parathyroid hormone, often manifested by arrhythmogenic syncope and seizures. A specific clinical case illustrates the necessity to exclude the endocrine and electrolyte abnormalities in syncopal conditions associated with the QT interval prolongation.

Keywords: long QT syndrome, pseudohypoparathyroidism, arrhythmogenic syncope.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Balykova LA, Samoshkina ES, Petrushkina YuA, Zolnikova TM, Krasnopolskaja AV, Blohina SI. **Acquired long QT syndrome caused by pseudohypoparathyroidism.** *Science & Innovations in Medicine.* 2020;5(4):235-238. doi: 10.35693/2500-1388-2020-5-4-235-238

Information about authors

Larisa A. Balykova – PhD, Professor, Associate Member of RAS, the Head of the Department of Pediatrics, the Director of Medical Institute.

ORCID: 0000-0002-2290-0013

Elena S. Samoshkina – PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics of Medical Institute. ORCID: 0000-0002-8192-7902

Yuliya A. Petrushkina – the Acting head of Cardiology Department.

Tatyana M. Zolnikova – resident of the Department of Pediatrics of Medical Institute. ORCID: 0000-0002-2548-9303

Anna V. Krasnopolskaya – assistant of the Department of Pediatrics of Medical Institute. ORCID: 0000-0003-3990-9353

Svetlana I. Blohina – student of Medical Institute.

Corresponding Author

Larisa A. Balykova

Address: Medical Institute Ogarev Mordovia State University, 26a Ulyanova st., Saransk, Russia, 430032.

E-mail: larisabalykova@yandex.ru

Phone: +7 (927) 276 10 64.

Received: 31.07.2020

Revision Received: 10.09.2020

Accepted: 16.10.2020

■ ВВЕДЕНИЕ

Синдром удлиненного интервала QT (СУИQT) – это группа кардиологических расстройств врожденной или приобретенной природы. Основным признаком являются удлинение интервала QT и/или изменение морфологии зубца T на ЭКГ (вследствие неоднородности и замедления процессов реполяризации кардиомиоцитов) и склонность к развитию жизнеугрожающих желудочковых аритмий, клинически проявляющихся синкопальными состояниями и внезапной сердечной смертью (ВСС) [1].

Ежегодная частота ВСС при синдроме удлиненного интервала QT составляет от 0,9% (в отсутствие синкопе) до 5% (при наличии приступов потери сознания в анамнезе), причем более чем в половине случаев смерть наступает в возрасте до 20 лет [2].

По мнению Л.М. Макарова, пограничное, требующее углубленного обследования замедление скорректированного интервала QT (QTc), рассчитанного по формуле Базетта [3], свыше 460 мс имеют 1,05% лиц в популяции [4]. Диагноз как первичного (генетически детерминированного), так и вторичного СУИQT устанавливают при бессимптомном удлинении QTc свыше 480 мс или при удлинении свыше 460 мс у пациентов с необъяснимыми обмороками, а также при оценке риска по критериям Шварца более 3 баллов [5, 6, 7].

Аритмии при СУИQT (как врожденном, так и приобретенном) обычно ассоциируются с удлинением QTc >500 мс [8]. Непосредственным триггером аритмий является вызванное симпатической стимуляцией развитие ранних постдеполяризаций, что повышает риск возникновения полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (Torsades de Pointes) [9, 10]. Пароксизмы тахикардии могут носить кратковременный характер, ощущаясь как эпизоды слабости, головокружения, и заканчиваться самопроизвольно, но имеют тенденцию к рецидивированию и трансформации в фибрилляцию желудочков, проявляясь в этом случае синкопальными состояниями (нередко с судорогами) и ВСС [12–15].

Врожденная (обусловленная генетически детерминированной дисфункцией ионных каналов кардиомиоцитов) форма синдрома встречается с частотой 1:5000–1:7000 [16, 17], тогда как диагностически значимое замедление интервала QTc на стандартной ЭКГ регистрируется гораздо чаще (1:200–1:400) [18], поэтому при выявлении удлинения интервала QT на ЭКГ прежде всего должны быть исключены его вторичные причины.

Приобретенные формы СУИQT опосредованы нарушением функции ионных каналов вследствие заболеваний ЦНС, сердечно-сосудистой и эндокринной систем, нарушения функции печени и почек, нарушения питания, гипотермии, стресса, электролитного дисбаланса, лекарственных и гормональных воздействий и интоксикаций (неорганические соединения, яд скорпиона) [13, 14, 19, 20].

В последнее время доказано, что у пациентов с вторичным СУИQT могут иметь место «мягкие» мутации генов, кодирующих структуру и функцию ионных каналов кардиомиоцитов, а также генов, определяющих

скорость метаболизма лекарственных средств. Различные состояния, заболевания, прием лекарств могут выступать лишь в роли триггеров удлинения QT и развития torsades de pointes преимущественно у лиц женского пола [21–25]. При этом риск аритмогенных событий не зависит от формы болезни.

Одной из наиболее распространенных причин удлинения QT и развития жизнеугрожающих аритмий являются электролитные нарушения, в частности, гипокальциемия, причиной которой могут быть прием лекарственных препаратов, алиментарные нарушения и дисфункция паращитовидных желез [26].

■ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В качестве иллюстрации приводим клиническое наблюдение вторичного СУИQT у девочки М., 12 лет, поступившей в ДРКБ с жалобами на эпизоды потери сознания (трижды за последние полгода), провоцируемые физической нагрузкой (пробежка, игра), которые сопровождались тоническим напряжением мышц конечностей, кратковременным нарушением речи и дезориентацией в пространстве по окончании приступа. Отмечен также один пресинкопальный эпизод с фокальными судорогами: покачала на ноге племянницу, после чего развились слабость, тоническое напряжение и подергивания в мышцах ног, тремор рук.

Из анамнеза известно, что девочка с раннего возраста наблюдалась у невролога по поводу астено-невротического синдрома, ночного энуреза, снохождения, сноговорения, цефалгий. Ухудшение состояния связывает со смертью матери. Госпитализирована в МДРКБ с диагнозом: «ВСД с синкопальными пароксизмами. Судорожный синдром». При осмотре – параметры развития соответствуют возрасту, нормального телосложения, достаточного питания, неврологической симптоматики нет, по внутренним органам без патологии.

На электроэнцефалограмме с депривацией сна – умеренные изменения биоэлектрической активности головного мозга. Очаговых, эпилептиформных знаков не обнаружено. Диагностирован сопутствующий гастрит, по поводу которого назначено лечение альмагелем. На 4-й день нахождения в отделении развился синкопальный эпизод с клоническими судорогами. Проведено дополнительное обследование.

Стандартная ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС 75–80 уд/мин; QT=0,36 с, QTc=460–490 мс, электролитные нарушения в миокарде (**рисунок 1**).

ХМ ЭКГ: синусовый ритм, с нормальной ЧСС, патологических аритмий не выявлено. Удлинение QT > 460 мс 100% времени, QTc max – 557 мс, QTc ср – 472 мс, QT max – 506 мс.

Эхокардиография: гемодинамически незначимая деформация межпредсердной перегородки. Пропалс Евстахиевой заслонки. Размеры полостей сердца, показатели центральной гемодинамики в пределах нормы.

УЗИ – объем щитовидной железы 10,1 см³ (норма до 6,58 см³), экзогенность средняя, структура однородная. В структуре щитовидной железы визуализируются паращитовидные железы в виде образований с нечетким

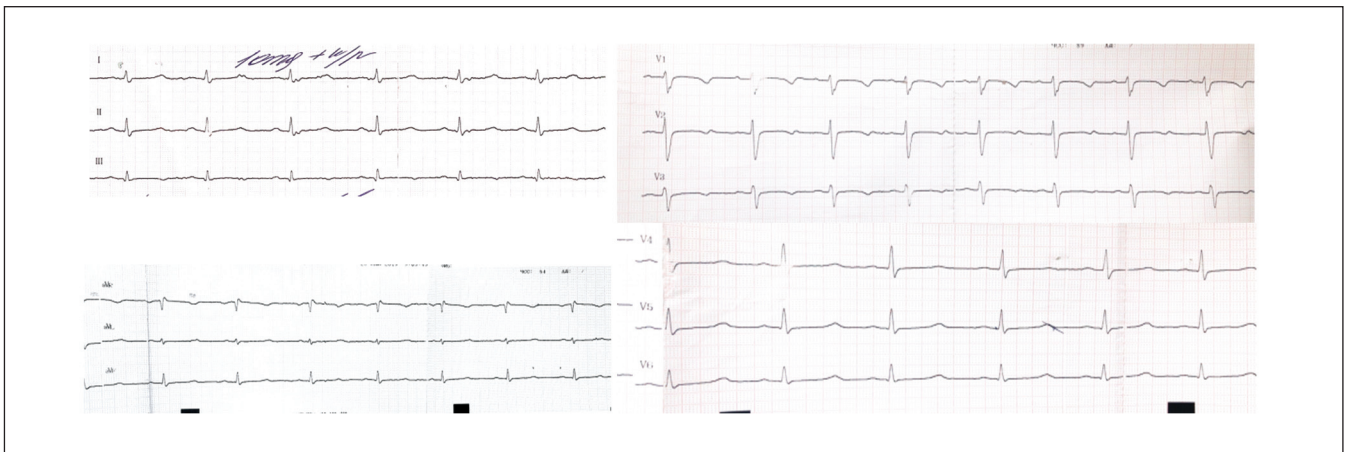


Рисунок 1. ЭКГ девочки М.
Figure 1. ECG of the girl M.

контуром размером справа 1,1*0,4 см и 0,88*0,51 см; слева 0,84*0,34 см и 0,85*0,3 см. Заключение: увеличение объема щитовидной железы без изменения структуры.

Содержание кальция в крови — 0,65 ммоль/л (1,05–1,30 ммоль/л), фосфора — 3,33 ммоль/л (1,29–2,26 ммоль/л), глюкозы — 7,86 ммоль/л (3,3–5,5 ммоль/л), ПТГ — 531,0 пг/мл (8,3–68,0 пг/мл), ТТГ — 1,906 мкМЕ/мл (0,23–3,4 мкМЕ/мл), Т3св — 4,8 пмоль/л, Т4св — 12,91 пмоль/л — показатели в пределах нормы.

Консультирована эндокринологом. Диагностирован псевдогипопаратиреоз. Предшествовавшее нарушение толерантности к глюкозе (повышение гликемии натощак). На ЭКГ в возрасте 7 месяцев и 3 лет продолжительность QTc — 0,38–0,39 с, на ЭКГ отца и брата QTc в пределах нормы.

С учетом обследования и клинико-динамического наблюдения был выставлен диагноз: «Вторичный синдром удлиненного интервала QT на фоне псевдогипопаратиреоза типа 1В». Альмагель отменен, назначено лечение препаратами кальция в сочетании с активными формами витамина Д3, на фоне чего синкопальные состояния не повторялись, интервал QTc к 3 месяцу лечения сократился до 444–442 мс.

Псевдогипопаратиреоз — редкое генетически гетерогенное наследственное заболевание, характеризующееся клинико-лабораторными признаками гипопаратиреоза на фоне повышенного уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) в крови [27]. У части больных вследствие инактивирующей мутации дефектен рецептор, связывающий ПТГ (1А и 1С тип псевдогипопаратиреоза), у других отмечается (вызванный дефектом метилирования гена) дефект белка, функционально связывающего рецептор с аденилатциклазой (1В тип псевдогипопаратиреоза). У некоторых больных наблюдается ферментативная недостаточность самой аденилатциклазы (псевдогипопаратиреоз 2-го типа) [23]. Развивающийся в результате дефицит цАМФ нарушает синтез специфических белков, определяющих биологический эффект ПТГ, и снижает чувствительность органов-мишеней к ПТГ. Тип молекулярно-генетического дефекта определяет гетерогенность клинической картины заболевания [24].

При 1А (остеодистрофия Олбрайта) и 1С типе болезни пациенты имеют низкий рост в сочетании с

ожирением, брахидактилию, короткую шею, поражение зубов, задержку умственного развития и кальцинаты как в подкожной клетчатке, так и во внутренних органах [25]. Чаще всего заболевание манифестирует судорожным синдромом вследствие повышения возбудимости нервного волокна вследствие гипокальциемии (тонические судороги мышц кистей, стоп, икроножных мышц, реж — ларингоспазм) или потерей сознания на фоне удлинения QT с судорогами или без [26]. Характерны также гипотиреоз и гипергонадотропный гипогонадизм с резистентностью к тиреотропному гормону (ТТГ), гонадотропинам, кальцитонину и др. [25–27].

Псевдогипопаратиреоз 1В типа характеризуется изолированной резистентностью клеток почечных канальцев к ПТГ и наличием гипокальциемии в отсутствие характерных фенотипических признаков. Более чем у половины пациентов также отмечается резистентность к ТТГ с симптомами гипотиреоза [24]. Сердечно-сосудистые эффекты ПТГ реализуются как опосредованно (через уровень кальция), так и непосредственно через рецепторы на кардиомиоцитах, гладкомышечных клетках и эндотеолиоцитах [27].

При недостаточности ПТГ увеличивается длительность фазы реполяризации, снижается сократимость миокарда и создаются условия для развития специфической кардиомиопатии, раннего атеросклероза, ишемической болезни сердца и аритмий [28, 29]. При этом, в отличие от гипопаратиреоза, кардиоваскулярные нарушения у пациентов с псевдогипопаратиреозом реализуются преимущественно за счет непрямого кальций-опосредованного действия ПТГ на сердце, поэтому развиваются реж и носят обратимый характер [30].

■ ВЫВОД

Проведенный литературный поиск и пример клинического случая продемонстрировали возможность развития вторичного СУИQT с синкопе и судорогами вследствие гипокальциемии, обусловленной псевдогипопаратиреозом, и сокращения длительности интервала QTc с регрессом симптомов на фоне восстановления уровня кальция в плазме крови. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kirkina NJ, Volnyagina AS. Secondary extended QT interval syndrome. *Clinical medicine and pharmacology*. 2018;4(1):2–10. (In Russ.). [Киркина Н.Ю., Вольнягина А.С. Синдром удлиненного интервала QT. *Клиническая медицина и фармакология*. 2018;4(1):2–10]. doi: 10.12737/article_5acdfe57eee926.15410183
2. Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, et al. The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation*. 1991;84:1136–1144.
3. Makarov LM. *ECG in Pediatrics*. М., 2013. (In Russ.). [Макаров Л.М. ЭКГ в педиатрии. М., 2013].
4. Makarov LM, Kiseleva II, Komolyatova VN, Fedina NN. New standards and interpretations of children Electrocardiogram. *Pediatrics*. 2015;94(2):63–68. (In Russ.). [Макаров Л.М., Киселева И.И., Комолятова В.Н., Федина Н.Н. Новые нормы и интерпретации детской электрокардиограммы. *Педиатрия*. 2015;94(2):63–68].
5. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *European Heart Journal*. 2015;36(41):2793–2867. doi: 10.1093/eurheartj/ehv316
6. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Journal of Aug* 1993. 1993;88(2):782–784. doi: 10.1161/01.cir.88.2.782
7. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, et al. Risk Stratification in the Long-QT Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(19):1866–1874. doi: 10.1056/nejmoa022147
8. Cubeddu LX. Drug-induced Inhibition and Trafficking Disruption of ion Channels: Pathogenesis of QT Abnormalities and Drug-induced Fatal Arrhythmias. *Journal of Current Cardiology Reviews*. 2016;12(2):141–154. doi: 10.2174/1573403x12666160301120217
9. El-Sherif N, Turitto G, Boutjdir M. Acquired Long QT Syndrome and Electrophysiology of Torsade de Pointes. *Journal of Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2019;8(2):122–130. doi: 10.15420/aer.2019.8.3
10. Kallergis EM, Goudis CA, Simantirakis EN, et al. Mechanisms, Risk Factors, and Management of Acquired Long QT Syndrome: A Comprehensive Review. *The Scientific World Journal*. 2012;1–8. doi: 10.1100/2012/212178
11. Bockeria OL, Sanakoev MK. Long QT syndrome. *Annaly aritmologii*. 2015;12(2):114–127. (In Russ.). [Бокерия О.Л., Санакоев М.К. Синдром удлиненного QT-интервала. *Анналы аритмологии*. 2015;12(2):114–127]. doi.org/10.15275/annaritmol.2015.2.7
12. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, et al. HRS/EHRA Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for the Channelopathies and Cardiomyopathies: This document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Journal of Europace*. 2011;13(8):1077–1109. doi: 10.1093/europace/eur245
13. Moss AJ. Long QT syndrome. *Journal of JAMA*. 2003;289:16. doi: 10.1001/jama.289.16.2041
14. Nakano Y, Shimizu W. Genetics of long-QT syndrome. *Journal of Human Genetics*. 2016;61(1):51–5. doi: 10.1038/jhg.2015.74
15. Michels G, Kochanek M, Pfister R. Life-threatening cardiac arrhythmias due to drug-induced QT prolongation. *Journal of Aug Medizinische Klinik – Intensivmedizin und Notfallmedizin*. 2016;111:302–309. doi: 10.1007/s00063-015-0071-6
16. Afanaseva TYu, Oslopova YuV, Oslopov VN. Acquired long QT syndrome and capability to use modern geno-phenotype studies as its predictors. *Diary of the Kazan medical school*. 2014;1(4):23–27. (In Russ.). [Афанасьева Т.Ю., Ослопова Ю.В., Ослопов В.Н. Синдром приобретенного удлинения интервала QT и возможности современных geno-фенотипических исследований в качестве предикторов его возникновения. *Дневник Казанской медицинской школы*. 2014;1(4):23–27].
17. Tisdale JE. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes. *Canadian pharmaceutical journal*. 2016;149(3):139–151. doi: 10.1177/1715163516641136
18. Schwartz PJ, Woosley RL. Predicting drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. *The Journal of Physiology*. 2016;67(13):1639–1650. doi: 10.1016/j.jacc.2015.12.063
19. Aberg K, Adkins DE, Liu Y, et al. Genome-wide association study of antipsychotic-induced QTc interval prolongation. *The Pharmacogenomics Journal*. 2012;12(2):165–172. doi: 10.1038/tj.2010.76
20. Kapoor A, Sekar RB, Hansen NF, et al. An Enhancer Polymorphism at the Cardiomyocyte Intercalated Disc Protein NOS1AP Locus Is a Major Regulator of the QT Interval. *American Journal of Human Genetics*. 2014;94(6):854–869. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.05.001
21. Roden DM. Predicting drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. *Journal of Physiology*. 2016;594(9):2459–68. doi: 10.1113/JP270526
22. Newman DB, Fidahussein SS, Kashiwagi DT, et al. Reversible cardiac dysfunction associated with hypocalcemia: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Journal of Heart Failure Reviews*. 2014;19(2):199–205. doi: 10.1007/s10741-013-9371-1
23. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Pseudohypoparathyroidism – epidemiology, mortality and risk of complications. *Journal of Clinical Endocrinology*. 2016;84(6):904–911. doi: 10.1111/cen.12948
24. Turan S. Current nomenclature of pseudohypoparathyroidism: inactivating parathyroid hormone / parathyroid hormone-related protein signaling disorder. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2017;9(2):58–68. doi.org/10.4274/jcrpe.2017.s006
25. Mantovani G. Pseudohypoparathyroidism: Diagnosis and Treatment. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(10):3020–3030. doi: 10.1210/jc.2011-1048
26. Meyer T, Ruppert V, Karatolios K, Maisch B. Hereditary long QT syndrome due to autoimmune hypoparathyroidism in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndrome. *Journal of Electrocardiology*. 2007;40(6):504–509. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2006.12.013
27. Benson T, Menezes T, Campbell J, Bice A, Hood B, Prisby R. Mechanisms of vasodilation to PTH 1–84, PTH 1–34, and PTHrP 1–34 in rat bone resistance arteries. *Journal of Osteoporosis International*. 2016;27(5):1817–1826. doi: 10.1007/s00198-015-3460-z
28. Fisher NG, Armitage A, McGonigle RJ, Gilbert TJ. Hypocalcaemic Cardiomyopathy; the relationship between myocardial damage, left ventricular function, calcium and ECG changes in a patient with idiopathic hypocalcaemia. *European Journal of Heart Failure*. 2001;3(3):373–376. doi: 10.1016/s1388-9842(01)00125-8
29. Reddy AS. Ventricular Arrhythmia Precipitated by Severe Hypocalcaemia Secondary to Primary Hypoparathyroidism. *Journal of Case Reports in Cardiology*. 2019;1:1–3. doi: 10.1155/2019/4851073
30. Underbjerg L, Sikjaer T, Rejnmark L. Cardiovascular findings in patients with nonsurgical hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism: A cohort study. *Journal of Clinical Endocrinology*. 2019;90(4):592–600. doi: 10.1111/cen.13927