

© О.Л. БОКЕРИЯ, М.К. САНАКОЕВ, 2015
© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2015

УДК 616.12-008.318

DOI: 10.15275/annaritmol.2015.2.7

СИНДРОМ УДЛИНЕННОГО Q-T-ИНТЕРВАЛА

Тип статьи: лекция

О.Л. Бокерия, М.К. Санакоев

ФГБНУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева»
(директор – академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия); Рублевское шоссе, 135, Москва, 121552,
Российская Федерация

Бокерия Ольга Леонидовна, доктор мед. наук, профессор, гл. науч. сотр., зам. заведующего отделением;
Санакоев Мераб Константинович, канд. мед. наук, мл. науч. сотр.; e-mail: butix@yandex.ru

Синдром удлиненного интервала Q-T – заболевание, сопровождающееся удлинением интервала Q-T на ЭКГ, синкопальными состояниями и высоким риском внезапной смерти вследствие развития полиморфной желудочковой тахикардии. Удлинение интервала Q-T может быть как первичным (генетически обусловленным), так и вторичным – вследствие приема различных препаратов. Своевременная диагностика данного синдрома позволяет предотвратить развитие внезапной сердечной смерти и назначить адекватное лечение.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, лечение; синдром удлиненного интервала Q-T.

LONG Q-T SYNDROME

O.L. Bockeria, M.K. Sanakoev

A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery; Rublevskoe shosse, 135, Moscow, 121552,
Russian Federation

Bockeria Ol'ga Leonidovna, MD, PhD, DSc, Professor, Chief Research Associate, Deputy Chief of Department;
Sanakoev Merab Konstantinovich, MD, PhD, Junior Research Associate; e-mail: butix@yandex.ru

The long Q-T syndrome (LQTS) is characterized on the ECG by prolongation of the heart rate corrected Q-T, syncope and a high risk of sudden death due to the development of polymorphic ventricular tachycardia. Q-T prolongation may be primary (genetically determined) and secondary – due to the reception of various drugs. Early diagnosis of this syndrome allows preventing the development of sudden cardiac death and prescribing an adequate treatment.

Key words: sudden cardiac death, treatment; long Q-T syndrome.

Введение

Синдром удлиненного Q-T-интервала (LQTS) характеризуется удлинением интервала Q-T на ЭКГ и склонностью к возникновению желудочковых аритмий, что может привести к синкопе, остановке сердца и внезапной сердечной смерти (ВСС).

Этиология и патогенез

На сегодняшний день синдром удлиненного Q-T-интервала рассматривается как группа состояний, сходных по патогенезу, клинической картине, течению и прогнозу, объединенных общностью электрокардиографических проявлений в виде различной степени удлинения ин-

тервала $Q-T$ в сочетании со склонностью к развитию жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма [1–3]. В его основе лежит асинхронность реполяризации различных участков миокарда желудочков и, как следствие, увеличение ее общей продолжительности [4, 5]. Электрокардиографическим признаком асинхронной реполяризации миокарда является удлинение интервала $Q-T$, а также степень его дисперсии.

С физиологической точки зрения дисперсия возникает при нарушении реполяризации между тремя слоями миокарда сердца, когда фаза реполяризации имеет тенденцию удлиняться в среднем слое [6, 7]. Вследствие этого T -волна расширена и интервал между T_{peak} и T_{end} представляет собой трансмуральную дисперсию реполяризации (ТДР). При синдроме LQTS ТДР увеличивается и создает функциональный субстрат для трансмуральной риентри [7, 8].

LQTS является основой синдрома Романо–Уорда (семейное проявление с аутосомно-доминантным наследованием, удлиненный интервал $Q-T$ и желудочковые аритмии) или синдрома Джервелла–Ланге–Нильсена (Jervell–Lang–Nielsen, JLN) (семейное проявление с аутосомно-рецессивным наследованием, врожденная глухота, удлиненный интервал $Q-T$ и желудочковая аритмия) [9, 10]. Описаны также два других синдрома: синдром Андерсена и синдром Тимоти, хотя до сих пор существуют споры о том, следует ли их относить к LQTS [11, 12].

При синдроме LQTS удлинение $Q-T$ -интервала может привести к возникновению полиморфной пируэтной (*torsade de pointes*) желудочковой тахикардии, которая сама по себе может стать причиной фибрилляции желудочков и внезапной сердечной смерти. Считается, что триггером для возникновения пируэта является реактивация кальциевых каналов, реактивация задержки натриевого тока или уменьшение внешнего калиевого тока, что приводит к ранней постдеполяризации (РПД) и в условиях повышенной ТДР обычно ассоциируется с длительным $Q-T$ -интервалом [13–15]. ТДР является функциональным субстратом риентри для сохранения пируэтной тахикардии. Она не только обеспечивает субстрат для риентри, но и увеличивает вероятность РПД, инициируя пируэт с помощью удлинения временного окна, при котором кальциевые каналы остаются открытыми [16–18]. Любой дополнительный фактор, который приводит к ускорению реактива-

ции кальциевых каналов (например, усиление симпатической нервной системы), увеличивает риск развития РПД [19, 20].

Генетические основы

Как известно, синдром LQTS является результатом мутаций ряда генов, кодирующих белки трансмембранных калиевых, натриевых и кальциевых ионных каналов, которые вызывают их аномальную кинетику. Идентифицированы по меньшей мере 10 таких генов [21–23]. Основываясь на генетических данных, выделяют 6 типов синдрома Романо–Уорда, 1 тип синдрома Андерсена, 1 тип синдрома Тимоти и 2 типа синдрома Джервелла–Ланге–Нильсена (табл. 1). Замедление открытия калиевых каналов в LQT1, LQT2, LQT5, LQT6, JLN1 и JLN2 и задержка закрытия натриевого канала в LQT3 приводят к переизбытку клеток миокарда с положительными ионами.

В большинстве случаев встречаются следующие формы LQTS: LQT1, LQT2 и LQT3 – в 45, 45 и 7% случаев соответственно [24, 25]. При LQTS удлинение интервала $Q-T$ происходит из-за перегрузки клеток миокарда положительно заряженными ионами во время реполяризации. В LQT1, LQT2, LQT5, LQT6 и LQT7 калиевые каналы заблокированы, они открываются с опозданием или открыты в течение короткого периода относительно нормального функционирования. Эти изменения вызывают уменьшение калиевого тока наружу клеток и удлиняют фазу реполяризации.

LQT1

При синдроме LQT1 ген KCNQ1 (KvLQT1) кодирует часть протеинов IKs медленно инактивирующих каналов, канал задержанного выпрямления. Выявлено 170 мутаций (чаще всего миссенс) этого гена. Их эффект – уменьшение наружного калиевого тока. Таким образом, каналы остаются открытыми дольше, чем обычно, что приводит к задержке реполяризации желудочков и удлинению интервала $Q-T$ [26].

LQT2

При LQT2-типе ген HERG (KCNH2) кодирует часть протеинов быстро активирующихся каналов IKr, быстро инактивирующихся каналов, канала задержанного выпрямления. Мутации в этом гене вызывают быстрое закрытие калиевых каналов и уменьшают нормальный рост IKr. Это также приводит к задержке реполяризации

Генетические формы синдрома LQTS

Тип LQTS	Хромосомный локус	Мутантный ген	Пораженный ионный ток
LQT1	11p15.5	KVLQT1 или KCNQ1 (гетерозиготы)	Калиевый (IKs)
LQT2	7q35-36	HERG, KCNH2	Калиевый (IKr)
LQT3	3p21-24	SCN5A	Натриевый (INa)
LQT4	4q25-27	ANK2, ANKB	Натриевый, калиевый и кальциевый
LQT5	21q22.1-22.2	KCNE1 (гетерозиготы)	Калиевый (IKs)
LQT6	21q22.1-22.2	MiRP1, KNCE2	Калиевый (IKr)
LQT7 (синдром Андерсена)	17q23.1-q24.2	KCNJ2	Калиевый (IK1)
LQT8 (синдром Тимоти)	12q13.3	CACNA1C	Кальциевый (ICa-Lalpha)
LQT9	3p25.3	CAV3	Натриевый (INa)
LQT10	11q23.3	SCN4B	Натриевый (INa)
LQT11	7q21-q22	AKAP9	Калиевый (IKs)
LQT12	—	SNTA1	Натриевый (INa)
JLN1	11p15.5	KVLQT1 или KCNQ1 (гомозиготы)	Калиевый (IKs)
JLN2	21q22.1-22.2	KCNE1 (гомозиготы)	Калиевый (IKs)

в желудочках и удлинению интервала $Q-T$. В этом гене было обнаружено около 200 мутаций [27].

LQT3

Возникновение LQT3-типа вызывается мутациями гена *SCN5A*, отвечающего за кодирование белков натриевого канала. Мутация типа *gain of function* вызывает стойкий внутренний натриевый ток в фазе плато, что способствует длительной реполяризации. Некоторые мутации типа *loss of function* в том же гене могут привести к различным событиям, в том числе синдрому Бругада. Было выявлено более 50 мутаций в этом гене [28].

У некоторых пациентов были выявлены белки кавеолы, ответственные за повышенный натриевый ток в LQT3. Кавеолы являются малыми (50–100 нм) микродоменами, существующими на мембране различных клеток, в том числе кардиомиоцитов и фибробластов. В частности, ген *SCN5A* ответственен за кодирование потенциалзависимых натриевых каналов, в которых были выявлены белки кавеол, локализующиеся на мембране. Таким образом, отсутствие или аномальное формирование кавеол может иметь определенное воздействие на пригод-

ность натриевых каналов. Например, M. Vatta et al. [4] показали, что при LQT3 происходят мутации протеина кавеолина-3 и что они могут привести к увеличению позднего натриевого тока. Кавеолы присутствуют в мембране различных типов клеток и участвуют в клеточной активности. Таким образом, их нарушения, как ожидается, будут связаны с мультисистемными заболеваниями.

Например, A. Rajab et al. [5] сообщили о генетических мутациях, приводящих к дефектам кавеол в семьях с генерализованной врожденной липодистрофией, которые имеют ряд системных проявлений, таких как гипертрофический стеноз привратника, нарушения образования костей, желудочковые аритмии и внезапная сердечная смерть. Тот факт, что мутации в белках, связанных с ионными каналами, могут привести к исчезновению самих каналов на мембране и, следовательно, значительным изменениям общего тока, добавил новую тему для исследований генетических отклонений, приводящих к LQTS [29].

LQT4

При LQT4 ген *ANK2* (*ANKB*) кодирует белок анкирин-В. Анкирины являются адаптера-

ми белков, которые связываются с некоторыми белками ионных каналов, таких как обменники анионов (хлорида и бикарбоната), натрий-калиевая аденозинтрифосфатаза (АТФаза), потенциалчувствительные натриевые каналы (INa), натрий-кальциевый обменник (NCX или INa-Ca) и канал высвобождения кальция (в том числе опосредованного рецепторами для инозитолтрифосфата (IP3) или рианодинового рецептора) [30].

Мутации в данном гене могут изменять работу нескольких из этих ионных каналов. В конечном счете увеличивается внутриклеточная концентрация кальция, что может привести к фатальной аритмии. Выявлено 5 мутаций этого гена. Синдром LQT4 интересен тем, что он является хорошим примером того, как мутации белков разных каналов (наряду с белками ионных каналов) могут быть вовлечены в патогенез LQTS.

LQT5, 6, 7, 8, 9, 10

При LQT5, как и при LQT1, ген кодирует белки калиевого канала IKr, однако при LQT5 происходит уменьшение наружного тока калия и удлинение Q–T-интервала. При LQT6 происходит мутация в гене MiRP1 (KCNE2), который кодирует бета-субъединицу калиевых каналов MinK – связанный протеин 1 (MiRP1). KCNE2 кодирует бета-субъединицу калиевых каналов IKr.

Ген LQT7 (KCNJ2) кодирует 2-й протеин калиевого канала, который играет важную роль во внутреннем реполяризирующем токе (IKi), особенно в 3-й фазе потенциала действия. В этом типе удлинение интервала Q–T менее заметно, чем в других, а иногда он в пределах нормы. Поскольку 2-й протеин калиевого канала экспрессируется в сердечной и скелетных мышцах, синдром Андерсена ассоциирован с аномалиями скелетной мускулатуры, таких как низкорослость и сколиоз [31].

Мутации при LQT8 в гене CACNA1C приводят к отсутствию L-типа кальциевого тока. До сих пор было зарегистрировано ограниченное число случаев синдрома Тимоти. Они ассоциированы с такими аномалиями, как врожденные пороки сердца, когнитивные и поведенческие нарушения, заболевания опорно-двигательного аппарата и иммунной системы [32].

При LQT9 ген кодирует кавеолин-3, кавеоларный компонент белка плазматической мембраны, участвующий в строении белкового

каркаса. С этим белком связан потенциалзависимый натриевый канал (NaV b3). Функциональные исследования показали, что мутации кавеолина-3 связаны с персистирующим поздним натриевым током и были зарегистрированы в случаях возникновения синдрома внезапной детской смерти. LQT9 и LQT4 служат примерами синдрома LQTS с неканаловыми мутациями [33].

При LQT10 новая мутация в гене SCN5, кодирующем белок NaV b4, субъединицу потенциалзависимого натриевого канала сердца NaV 1.5, приводит к положительному сдвигу в инактивации натриевого тока. На данный момент была описана только одна мутация у одного пациента.

Мутация гена, кодирующего альфа1-синтрофин

Новейшая генетическая миссенс-мутация, связанная с LQTS, была описана в гене, который кодирует альфа1-синтрофин. Она приводит к увеличению функции натриевого канала, аналогичному тому, что наблюдается при LQT3 [34].

Синдром LQTS, индуцированный лекарственными препаратами

Вторичное (медикаментозно индуцированное) удлинение Q–T-интервала может также увеличить риск возникновения желудочковой тахикардии (например, трепетание и фибрилляция желудочков) и внезапной сердечной смерти. Ионный механизм аналогичен тому, что наблюдается при врожденных LQTS, то есть в основном это внутренняя блокада калиевого оттока.

В дополнение к лекарствам, которые потенциально могут удлинить интервал Q–T, существует несколько факторов:

- женский пол;
- электролитные нарушения (гипокалиемия и гипوماгнемия);
- гипотермия;
- нарушение функции щитовидной железы;
- структурные болезни сердца;
- брадикардия.

Удлинение интервала Q–T, вызванное препаратами, также может иметь генетический фон, состоящий в предрасположенности ионных каналов к аномальной кинетике, вызванной мутацией гена или полиморфизмом. Тем не менее в настоящее время недостаточно данных для утверждения, что все пациенты с лекарственно индуцированным удлиненным Q–T-интервалом

имеют синдром LQTS, связанный с генетическим механизмом.

Эпидемиология

На данный момент существует гиподиагностика синдрома удлинённого $Q-T$ -интервала. Это связано с тем, что 10–15% носителей мутации в генах имеют нормальные значения скорректированного $Q-T$ -интервала. Распространённость LQTS трудно оценить, однако в настоящее время частота диагностики синдрома увеличивается. LQTS выявляется в 1 случае из 10 000 [35].

Смертность и заболеваемость

Синдром LQTS может привести к синкопе и внезапной сердечной смерти, что, как правило, происходит у здоровых молодых людей. В США от LQTS ежегодно умирают около 4000 человек. Кумулятивный показатель смертности достигает примерно 6% в возрасте 40 лет [27]. Хотя внезапная смерть обычно происходит у симптоматичных больных, в 30% случаев ВСС наступает после первого эпизода синкопе. Этот факт подчеркивает важность диагностики LQTS в досимптомном периоде. В зависимости от типа существующей мутации внезапная сердечная смерть может произойти во время физических упражнений, эмоционального стресса, в состоянии покоя или сна. Есть связь типа LQT4 с пароксизмальной мерцательной аритмией.

Исследования показали снижение риска ВСС на фоне медикаментозной терапии при LQT1 и LQT2 по сравнению с LQT3. Неврологический дефицит после эпизодов остановки сердца может осложнить течение болезни.

Влияние половой принадлежности

LQTS чаще диагностируется у женщин (60–70% случаев). Преобладание больных женского пола может быть связано с тем, что с помощью формулы Базетта у женщин выявляется интервал $Q-T$, относительно удлинённый по сравнению с таковым у мужчин, хотя при этом смертность среди молодых мужчин выше [24, 25].

У женщин беременность не увеличивает частоту сердечно-сосудистых событий, в то время как в послеродовом периоде такой риск существенно повышается, особенно в подгруппе пациентов с LQT2. Сердечные события тесно связаны с менструацией. Было выявлено, что риск

сердечно-сосудистых событий (главным образом в виде повторяющихся эпизодов синкопе) значительно (в 3–8 раз) выше у женщин с синдромом LQT2 во время и после начала менопаузы по сравнению с репродуктивным возрастом.

Влияние возраста

Обычно сердечно-сосудистые события (синкопе, остановка сердечной деятельности, внезапная смерть) возникают у пациентов с LQTS в детском, подростковом или юношеском возрасте. Тем не менее этот синдром был идентифицирован и у взрослых в конце пятого десятилетия жизни. Риск смерти от LQTS в возрасте младше 10 лет у мальчиков выше, чем у девочек; после этого риски одинаковые.

Клинические особенности

Синдром LQTS, как правило, диагностируется после того, как человек перенес сердечное событие (синкопе, остановку сердца). В некоторых ситуациях LQTS диагностируется после внезапной смерти человека. Иногда диагноз LQTS устанавливается по удлинению интервала $Q-T$ на ЭКГ.

Анамнез сердечных событий является наиболее типичным клиническим проявлением у пациентов с LQTS. Физические упражнения, плавание или эмоции могут вызвать сердечные события, но они также могут возникать во время сна. Иницирующие факторы несколько отличаются в зависимости от генотипа. У пациентов с LQT1 сердечным событиям обычно предшествуют физические упражнения или плавание. Внезапное воздействие холодной воды на лицо пациента, как полагают, вызывают ваготонический рефлекс. У пациентов с LQT2 аритмия может появиться после эмоционального переживания, упражнения или воздействия звукового раздражителя (например, дверного или телефонного звонка). У пациентов с LQT3, как правило, сердечные события возникают во время ночного сна.

Потеря слуха (тугоухость) у пациента и членов его семьи может указывать на возможность наличия синдрома Джервелла–Ланге–Нильсена [8].

Информация о том, какое лечение проводится у пациента, имеет решающее значение для дифференциальной диагностики врожденных LQTS и лекарственно индуцированного удлинения интервала $Q-T$ (которое также может иметь генетический фон). Семейный анамнез перенесенной остановки сердца и внезап-

ной смерти, особенно в молодом возрасте, может указывать на врожденный (семейный) вариант LQTS.

Дифференциальная диагностика

- Дифференциальные диагнозы LQTS включают:
- медикаментозно индуцированное удлинение интервала $Q-T$;
 - удлинение $Q-T$ -интервала вследствие наличия других заболеваний, например инфаркта миокарда, кровоизлияния в мозг;
 - синкопе;
 - вазовагальные синкопе;
 - судороги;
 - внезапную сердечную смерть.

В других случаях у здоровых людей причиной синкопе, сердечного приступа или внезапной смерти кроме LQTS также могут стать гипертрофическая кардиомиопатия, синдром Бругада и аритмогенная дисплазия правого желудочка [15, 16].

Диагностика и обследование

Данные объективного обследования, как правило, не помогают установить диагноз LQTS, хотя у некоторых пациентов может наблюдаться чрезмерная брадикардия, не характерная для данного возраста. Врожденная глухота у части пациентов может свидетельствовать о возможности синдрома Джервелла–Ланге–Нильсена. Аномалии скелетной мускулатуры, невысокий рост и сколиоз у больных ассоциированы с типом LQT7 (синдром Андерсена); наличие врожденного порока сердца, когнитивных и поведенческих нарушений, заболеваний опорно-двигательного аппарата и иммунной дисфункции характерно для больных с типом LQT8 (синдром Тимоти) [8].

Перечень диагностических процедур у пациентов с подозрением на LQTS:

- исследование уровней калия и магния в крови;
- исследование функции щитовидной железы;
- электрокардиография пациента и членов его семьи;
- фармакологическая провокация с адреналином или изопроterenолом у пациентов с пограничным проявлением;
- генетическое исследование пациента и членов его семьи.

Необходимо регулярно проверять уровень сывороточного калия (а иногда и магния) и функцию щитовидной железы у пациентов

с LQTS, перенесших сердечные события, чтобы исключить вторичные причины нарушения реполяризации.

Формула Базетта

Анализ продолжительности реполяризации ($Q-Tc$) и морфологии на ЭКГ пациента и ЭКГ его родственников часто приводит к точной диагностике. Интервал $Q-T$ на ЭКГ, измеренный от начала комплекса QRS до конца зубца T , представляет собой продолжительность процессов активации и восстановления миокарда (электрическую активность) желудочков. Интервал $Q-T$, рассчитанный относительно частоты сердечных сокращений, – скорректированный интервал ($Q-Tc$). Расчетный $Q-Tc$ -интервал нивелирует различия фактической длительности интервала $Q-T$ на различных частотах сердечного ритма, приводя его к длительности, соответствующей частоте ритма 60 уд/мин, и представляет собой универсальный показатель продолжительности электрической систолы желудочков. Интервал $Q-Tc$ больше 0,44 с, как правило, считается отклонением, хотя в норме значения $Q-Tc$ могут быть и более длительными, что наблюдается у пациентов женского пола (до 0,46 с). Для расчета скорректированного $Q-Tc$ -интервала чаще всего используется формула Базетта:

$$Q-Tc = Q-T / \sqrt{R-R} \text{ (в секундах).}$$

Для точного измерения интервала $Q-T$ отношения $Q-T$ с интервалом $R-R$ должны быть воспроизводимыми. Это особенно важно в тех случаях, когда частота сердечных сокращений менее 50 уд/мин или более 120 уд/мин, а также у спортсменов или детей, когда отмечается большая вариабельность $R-R$ -интервала. В таких случаях необходимо выполнить несколько более длительных записей ЭКГ. Наибольшая удлиненность $Q-T$ -интервала, как правило, наблюдается в правых грудных отведениях. При наличии значительных вариаций интервалов $R-R$ на ЭКГ (мерцательная аритмия, эктопия) определение скорректированного интервала $Q-T$ затруднено.

Инструментальные исследования (например, эхокардиография, магнитно-резонансная томография) могут лишь помочь исключить другие потенциально возможные причины, вызывающие развитие аритмий (гипертрофическая кардиомиопатия, аритмогенная дисплазия правого желудочка) или ассоциированные врожденные пороки сердца у небольшой части людей с LQTS, таких как пациенты с LQT8.

Диагностические критерии

Клиника синкопе или внезапной сердечной смерти в сочетании с удлинением $Q-T$ -интервала на ЭКГ, как правило, предполагает наличие LQTS и требует проведения генетической диагностики заболевания. У многих пациентов, однако, могут отсутствовать типичные признаки. Вследствие этого необходимо проводить другие тесты. В 1993 г. P.J. Schwartz et al. [8] предложили диагностические критерии, которые до сих пор служат в качестве наилучших для врачей. В этой модели критерии разделены на три основные категории, как показано в таблице 2. Максимальный балл – 9, балл более 3 указывает на высокую вероятность наличия LQTS. LQTS диагностируется, когда показатель становится более 3.

Электрокардиографические признаки

Наиболее полезными критериями являются ЭКГ-признаки: удлинение интервала $Q-T$, наличие пируэта, альтернация T -волн и изменения морфологии T -волн (T -волна с широким основанием, зазубренные зубцы T в 3 отведениях).

Выявлена корреляция между типом мутации и морфологии T -волны. T -волны с широким основанием чаще наблюдаются при LQT1, зазубренные T -зубцы – при LQT2. При LQT3 T -волны могут быть в норме, с длинным изоэлектрическим сегментом ST .

Удлиненный корригированный интервал $Q-Tc$ определяется с учетом возраста и пола (табл. 3). Как уже было сказано, $Q-Tc$ рассчитывается путем деления измеренного $Q-T$ на квадратный корень из интервала $R-R$, оба из которых измеряются в секундах. Удлинение $Q-Tc$ -интервала до показателя более 0,46 с указывает на высокую вероятность наличия LQTS (рис. 1).

Тем не менее примерно в 10–15% случаев с генетически подтвержденным LQTS на ЭКГ выявляются референтные значения интервала $Q-Tc$ (рис. 2).

У пациентов с подозрением на LQTS и пограничными значениями $Q-Tc$ (или четными значениями в референтном диапазоне) на стандартной ЭКГ или у больных с 2–3 баллами на основе диагностических критериев анализ динамического изменения продолжительности интервала $Q-Tc$ во время выполнения ЭКГ с нагрузкой или длительного холтеровского мониторинга дает возможность выявить дезадаптацию интервала $Q-Tc$ к изменению частоты сердечных сокращений (ЧСС). Удлинение $Q-Tc$ может быть заметным при высокой ЧСС. Желудочковые аритмии редко возникают во время нагрузочной пробы или при холтеровском мониторинге ЭКГ у пациентов с LQTS. Отсутствуют данные, свидетельствующие о том, что при электрофизиологическом исследовании

Таблица 2

Диагностические критерии

Критерии		Значения
ЭКГ-признаки (при отсутствии влияющих на них препаратов или нарушений)	$Q-Tc$ (по формуле Базетта)	> 480 мс 460–469 мс 450–459 мс (у мужчин)
	Пируэт	2
	Изменение T -волны	1
	Зазубренные T -зубцы в 3 отведениях	1
	Низкая ЧСС для данного возраста (ниже 2-го перцентиля)	0,5
	Клинический анамнез	Синкопе
Врожденная глухота		0,5
Семейный анамнез*		А. Члены семьи с выявленным у них LQTS
	В. Внезапная смерть неизвестной этиологии у ближайшего родственника в возрасте менее 30 лет	0,5

* Один и тот же член семьи не может быть отнесен к А и В.

Таблица 3

Определение интервала $Q-Tc$ с учетом возраста и пола, с

Группа	Удлиненный $Q-Tc$	Пограничный $Q-Tc$	Референтные значения
Дети младше 15 лет и новорожденные	> 0,46	0,44–0,46	< 0,44
Мужчины	> 0,45	0,43–0,45	< 0,43
Женщины	> 0,46	0,45–0,46	< 0,45

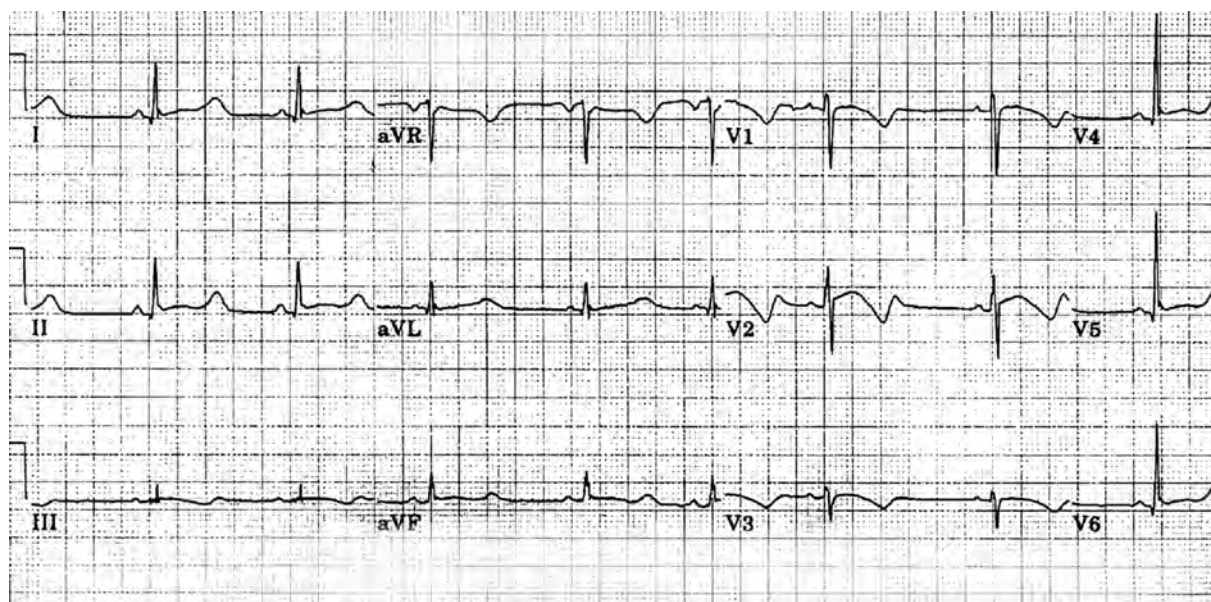


Рис. 1. ЭКГ 15-летнего юноши с синдромом LQTS: отмечается удлинение интервала $Q-T$ (интервал $R-R$ составил 1,00 с, интервал $Q-T$ – 0,56 с, скорректированный $Q-T$ -интервал – 0,56 с); anomальная морфология реполяризации наблюдается почти в каждом отведении (остроконечные T -волны, сегмент ST с наклоном). Брaдикардия является общей чертой у пациентов с LQTS

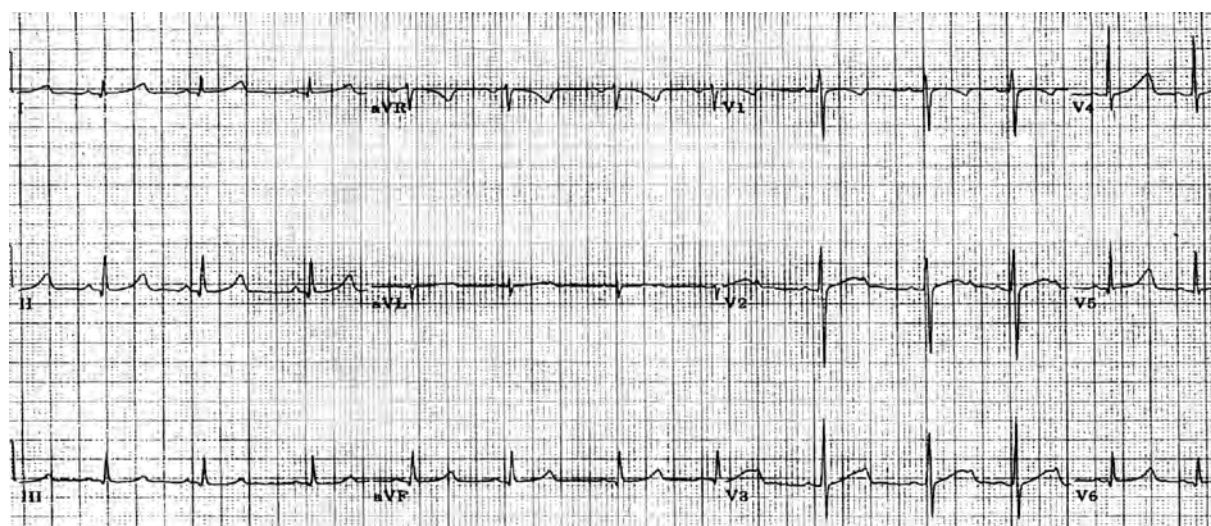


Рис. 2. ЭКГ 12-летней девочки с генетически подтвержденным LQTS и пограничными значениями $Q-Tc$: продолжительность интервала $R-R$ составила 0,68 с, интервала $Q-T$ – 0,36 с, интервала $Q-Tc$ – 0,44 с; обращает на себя внимание anomальная морфология зубца T (засуберения) в отведениях $V2-V4$

попытки индуцировать желудочковую тахикардию облегчают постановку диагноза.

Брадикардия и тахикардия

Следует обращать особое внимание на наличие брадикардии и тахикардии. Брадикардия входит в диагностические критерии и добавляет 0,5 балла к общему счету. Тахикардия тоже требует особого внимания, поскольку при ней возможна гиперкоррекция интервала $Q-Tc$ (например, у детей раннего возраста).

Видимые альтернации T -волн у пациента с LQTS указывают на повышенный риск возникновения сердечных аритмий (пируэт и фибрилляция желудочков).

Обнаружение микроальтернаций T -волн имеет низкую чувствительность и высокую специфичность в диагностике LQTS. Прогностическое значение не исследовано.

Фармакологическая провокация

Фармакологическая провокация с адреналином или изопротеренолом помогает в диагностике LQTS у пациентов с пограничным проявлением. Она также может предоставить информацию о типе мутаций.

Обследование членов семьи

Важно изучить ЭКГ представителей семьи пациента с LQTS для получения подробного анамнеза и проведения физикального обследования. Однако отсутствие ЭКГ-признаков LQTS среди членов семьи не исключает наличия LQTS. В идеальном варианте все члены семьи должны быть проверены на наличие мутаций, чтобы ограничить небольшой, но все же существующий риск возникновения аритмии и внезапной сердечной смерти. Тестирование особенно актуально, если пациент принимает препарат, который удлиняет интервал $Q-T$.

Генетическое тестирование

Пациентам с клиническими или ЭКГ-проявлениями LQTS необходимо проведение генетического исследования с целью определения мутаций. Генетическое исследование на наличие известных мутаций в ДНК доступно в специализированных центрах. Идентификация генетических мутаций подтверждает диагноз LQTS. Тем не менее отрицательный результат при генетическом исследовании ограничивает диагностическое значение, поскольку в настоящее время известно лишь около 50% мутаций у пациен-

тов с LQTS. Оставшаяся половина пациентов с LQTS может иметь мутации еще не известных генов. Таким образом, генетическое исследование имеет высокую специфичность, но низкую чувствительность.

Реакция на изменение положения

В 2010 г. исследование S. Viskin et al. [1] показало, что ожидаемого уменьшения длительности интервала $Q-T$ в ответ на синусовую тахикардию, индуцированную переменной положения тела из лежачего в стоячее, у пациентов с LQTS не происходит. На самом деле у пациентов с LQTS интервал $Q-Tc$ при переходе в стоячее положение увеличивается, а также увеличивается количество желудочковых экстрасистол. Считается, что удлинение интервала $Q-Tc$ в стоячем положении связано с усилением тонуса симпатической нервной системы, и это может иметь важное диагностическое значение у больных с LQTS. Увеличение $Q-Tc$ в ответ на изменение положения может сохраняться у больных с LQTS даже после нормализации ЧСС.

Кроме того, данное исследование может свидетельствовать о том, что процесс вставания у пациентов с LQTS, возможно, ассоциирован с увеличением фокусной активности и желудочковой аритмии. Поэтому синкопе, возникающее в процессе вставания у пациентов с LQTS, не может быть связано с вазовагальной реакцией, однако может представлять собой более опасное состояние.

Лечение

Фармакологическая терапия

Бета-блокаторы следует назначать пациентам, у которых есть удлиненный $Q-Tc$ -интервал (более 460 мс у женщин и более 440 мс у мужчин). Они также показаны пациентам с нормальным значением интервала $Q-Tc$ (класс IIa рекомендаций) [36, 37]. Бета-блокаторы являются препаратами выбора для лечения пациентов с LQTS и включают в себя следующие препараты:

- пропранолол;
- надолол;
- метопролол;
- атенолол.

Бета-блокаторы предотвращают развитие сердечных событий примерно у 70% пациентов, в то время как у оставшихся 30% пациентов сердечные события продолжают происходить,

несмотря на прием бета-блокаторов. Пропранолол и надолол являются наиболее часто используемыми препаратами, хотя атенолол и метопролол также назначаются пациентам с LQTS. Различные бета-блокаторы демонстрируют одинаковую эффективность в предотвращении сердечных событий у пациентов с LQTS.

Ответ на терапию бета-блокаторами может изменяться в зависимости от инициирующего фактора. Исследование I. Goldenberg et al. показало, что у пациентов с LQT1 терапия бета-блокаторами эффективна, когда причиной сердечного события является физическое упражнение, но неэффективна, если сердечное событие происходит во время сна или пробуждения.

Хотя в течение многих лет рекомендуемая доза бета-блокаторов была относительно высокой (например, пропранолол 3 мг/кг в день, или 210 мг в день для человека весом 70 кг), современные данные показывают, что более низкие дозы оказывают такой же защитный эффект.

Хирургическое лечение

У пациентов с LQTS могут выполняться следующие хирургические вмешательства:

- имплантация кардиовертеров-дефибрилляторов;
- имплантация кардиостимуляторов;
- левая шейно-грудная симпатэктомия.

Кардиостимуляторы и кардиовертеры-дефибрилляторы

Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы (ИКД) должны быть использованы у пациентов, перенесших остановку сердца; их также рекомендуется имплантировать пациентам с обмороками при приеме бета-блокаторов (класс IIa рекомендаций).

ИКД могут рассматриваться для первичной профилактики у пациентов с предполагаемым высоким риском развития сердечных событий (класс IIb рекомендаций), в том числе с LQT2, LQT3 и интервалом $Q-Tc$ более 500 мс [38]. Показана высокая эффективность ИКД в предотвращении внезапной сердечной смерти у пациентов высокого риска. В исследовании среди 125 пациентов высокого риска с LQTS, которым имплантировали ИКД, смертность составила 1,3% по сравнению с 16% среди тех, кому не был имплантирован ИКД в течение 8-летнего периода наблюдения. Пациентами высокого риска являются те, кто перенес остановку сердца, у кого отмечаются рецидивы сердечно-сосудистых

событий (синкопе или пируэт), несмотря на традиционную терапию (бета-блокаторы) и у кого длительность интервала $Q-T$ составляет более 500 мс.

У некоторых пациентов в качестве альтернативы можно использовать бета-блокаторы в сочетании с имплантацией кардиостимулятора и/или симпатэктомию.

Использование ИКД может рассматриваться в качестве первичной терапии, если у пациента тяжелый семейный анамнез внезапной сердечной смерти. Однако, так как несколько исследований показали, что семейный анамнез внезапной сердечной смерти не является независимым фактором риска, некоторые специалисты не рекомендуют применять ИКД, основываясь только на семейном анамнезе.

Быстрее всего необходимо использовать ИКД у пациентов высокого риска с синдромом Джервелла–Ланге–Нильсена, потому что применение бета-блокаторов у данной группы больных менее эффективно.

Эффект имплантации кардиостимуляторов основан на том, что стимуляция исключает аритмогенную брадикардию, снижает вероятность возникновения перебоев сердечного ритма (исключая *short–long–short* последовательности) и уменьшает неоднородность процесса реполяризации, снижая риск развития пируэтной желудочковой тахикардии. Кардиостимуляторы особенно полезны при документированной желудочковой пируэтной тахикардии, вызванной паузами при брадикардии у пациентов с LQTS.

Тем не менее данные показывают, что сердечные события у пациентов высокого риска с сердечной стимуляцией продолжают возникать. Поскольку более новые модели ИКД включают сердечную функцию стимуляции, электрокардиостимуляция (без дефибрилляторов) вряд ли будет использоваться у пациентов с LQTS. Изолированно кардиостимуляция может применяться только в группе пациентов низкого риска с LQT3.

Симпатэктомия

Левая шейно-грудная симпатэктомия – еще один антиадренергический метод лечения, используемый у пациентов высокого риска с LQTS, особенно у больных с рецидивирующими аритмиями, несмотря на терапию бета-блокаторами. Симпатэктомия снижает вероятность сердечно-сосудистых событий у пациентов высокого риска с LQTS, однако наилучший

эффект наблюдается у пациентов с LQT1 по сравнению с другими типами LQTS [39].

Данная методика снижает риск сердечно-сосудистых событий, но не исключает его. Вследствие этого использование ИКД эффективнее шейно-грудной симпатэктоми. Тем не менее шейно-грудная симпатэктомия может быть применена у некоторых пациентов высокого риска и у пациентов, которые имеют частые разряды ИКД на фоне терапии бета-блокаторами.

Физическая активность

Физическая активность, плавание, связанные со стрессом эмоциональные переживания часто являются причиной сердечных событий у пациентов с LQTS. Таким образом, необходимо предостеречь пациентов от участия в спортивных мероприятиях.

Триггерный эффект физических упражнений и тахикардии, а также защитное действие бета-блокаторов варьируются в зависимости от типа LQTS.

Физические упражнения и тахикардия вызывают сердечные события у пациентов с LQT1. Поэтому им следует избегать тяжелых физических нагрузок; бета-блокаторы являются для них отличными препаратами, предотвращающими сердечные события. Синкопе и внезапная сердечная смерть во время плавания тесно связаны с LQT1. Таким образом, пациенты с LQT1 должны избегать плавания без контроля.

Сердечные события при типе LQT2 также вызываются физическими упражнениями, но в меньшей степени, чем при LQT1.

При LQT3 тахикардия и физические упражнения не вызывают тяжелых состояний. События обычно происходят во время сна. Из-за того что тахикардия не является триггером, роль бета-блокаторов в предотвращении сердечных событий LQT3 спорна. Мексилетин, блокатор натриевых каналов, может улучшить защиту в этой подгруппе пациентов. Некоторые эксперты предлагают использовать у пациентов с LQT3 бета-блокаторы в сочетании с мексилетином.

Генная терапия

Ген-специфическая терапия в лечении LQTS находится на стадии исследования. Например, поскольку LQT3 ассоциирован с мутацией натриевых каналов *gain of function*, были предложены антиаритмические препараты

с функцией блокировки натриевых каналов в качестве генной терапии у пациентов с LQT3. Тем не менее эта область является сложной и требует дальнейших исследований. Например, Y. Ruan et al. обнаружили, что мексилетин, блокатор натриевых каналов, может способствовать трафикингу мутантного белка F1473, в результате чего происходит эффект дальнейшего повышения натриевого тока и удлинение интервала Q–T в подгруппе пациентов с LQT3, которые имеют эту специфическую мутацию [17].

В нескольких исследованиях были предложены стратификация рисков и лечение на основе специфики триггера. Например, J.A. Kim et al. [18] показали, что некоторые виды мутаций в LQT2 ассоциированы с определенными триггерными событиями (физические триггеры против пробуждающих триггеров против непробуждающих/нефизических триггеров) и что если у пациентов триггерами являются физические упражнения, то они лучше всего реагируют на терапию бета-блокаторами.

Противопоказания

При LQTS должны быть исключены анестетики и препараты для лечения астмы. Следует избегать применения адреналина для местной анестезии или как противоастматического препарата.

Антигистаминные препараты:

- терфенадин (Seldane, отозван из рынка США) – при аллергии;
- астемизол (Hismanal, отозван из рынка США) – при аллергии;
- димедрол (Benadryl) – при аллергии;

Антибиотики:

- эритромицин (E-Mycin, EEC, EryPed, PCE) – при инфекциях легких, уха, горла и носа;
- триметоприм и сульфаметоксазол (Bactrim, Septra) – при мочевогоделительной, ушной и легочных инфекциях;
- пентамидин (Pentam, внутривенно) – при инфекциях легких.

Препараты, влияющие на сердечно-сосудистую систему:

- хинидин (хинидин, Quinidex, Duraquin, Quinaglute) – антиаритмический препарат;
- прокаинамид (Pronestyl) – антиаритмический препарат;
- дизопирамид (Norpace) – антиаритмический препарат;

- соталол (Betarace) – антиаритмический препарат;
- пробукол (Lorelco) – холестерин-снижающий препарат;
- бепридил (Vascor) – при болях в груди (стенокардия);
- дофетилид (Tikosyn) – при фибрилляции предсердий;
- ибутилид (Corvert) – при фибрилляции предсердий.

Желудочно-кишечные препараты:

- цизаприд (Propulsid) – при пищеводном рефлюксе, диспепсии.

Противогрибковые препараты:

- кетоконазол (Nizoral) – против грибковых инфекций;
- флуконазол (Diflucan) – против грибковых инфекций;
- итраконазол (Sporanox) – против грибковых инфекций.

Психотропные препараты:

- трициклические антидепрессанты (Elavil, Norpramin, Vivactil) – при депрессии;
- производные фенотиазина (Comprazine, Stelazine, Thorazine, Mellaril, Trilafon) – при психических расстройствах;
- бутирофеноны (галоперидол) – при психических расстройствах;
- бензизоксазол (Risperdal) – при психических расстройствах;
- дифенилбутилпиперидин (Огар) – при психических расстройствах.

Средства, приводящие к потере калия:

- индапамид (Lozol) – при отеках;
- другие диуретики;
- лекарства от рвоты и диареи.

Ведение пациентов

Всем пациентам с LQTS следует избегать препаратов, которые удлиняют интервал $Q-T$ или уменьшают уровень калия или магния в сыворотке. Дефицит калия и магния должен быть скорректирован. Лечение бессимптомных пациентов несколько спорно. Безопасный подход заключается в лечении всех пациентов с врожденными LQTS, потому что первым проявлением LQTS может быть внезапная сердечная смерть. Бета-блокаторы являются препаратами выбора для пациентов с LQTS. Защитный эффект бета-блокаторов связан с их адренергической блокадой, что снижает риск возникновения сердечных аритмий. Они могут также уменьшать интервал $Q-T$ у некоторых пациентов.

Консультации

Кардиологи и электрофизиологи являются типичными консультантами для пациентов с LQTS. В семье больного с подтвержденной генетической формой LQTS должно пройти генетическое обследование всех членов семьи.

Стационарное лечение

Пациенты с LQTS должны быть госпитализированы в клинику при возникновении сердечных событий (синкопе, остановка сердца) с целью исключения повторных событий.

Наблюдение

Бессимптомные пациенты с LQTS обычно не требуют госпитализации. Тем не менее необходимо тщательно оценить их состояние и обеспечить последующее лечение в амбулаторных условиях. Кардиологу или электрофизиологу следует регулярно консультировать пациентов с LQTS. Решение об отказе от участия в спортивных мероприятиях пациентов с установленным диагнозом принимается только после проведения генетического исследования.

Обучение пациентов

Необходимо информировать пациентов о природе LQTS и факторах, которые вызывают сердечные события. Пациентам следует избегать резких звуков (например, от будильника), чрезмерных физических упражнений, водных процедур и других факторов, усиливающих общее возбуждение. Следует сообщить пациентам и членам их семей о критической важности систематического приема бета-блокаторов. Членам семей и учителям пациентов школьного возраста надо советовать пройти обучение выполнению сердечно-легочной реанимации. Необходимо рассказать пациентам и членам их семей о лекарствах, которые могут вызвать удлинение $Q-T$ -интервала, нежелательное для людей с LQTS. Списки препаратов, которые удлиняют интервал $Q-T$ и/или вызывают желудочковые аритмии, опубликованы.

Прогноз

Ни один из существующих методов лечения не устраняет причины LQTS.

Антиадренергическая терапия (применение бета-блокаторов, левая шейно-грудная симпатэктомия), имплантация различных устройств (кардиостимуляторов, ИКД) направлены на

уменьшение риска возникновения сердечно-сосудистых событий и снижение летальности. Как упоминалось ранее, защитное действие бета-блокаторов связано с их адренергической блокадой, что снижает риск сердечных аритмий. Они могут также уменьшить интервал $Q-T$ у части пациентов.

Прогноз у пациентов с LQTS, принимающих бета-блокаторы (и использующих другую терапию в случае необходимости), в целом хороший. К счастью, эпизоды пируэтной желудочковой тахикардии у пациентов с LQTS, как правило, купируются сами; только в 4–5% случаев возникновение сердечно-сосудистых событий оказывается фатальным. Пациенты с эпизодами остановки сердца или рецидивами сердечно-сосудистых событий, несмотря на прием бета-блокаторов, подвержены значительно более высокому риску внезапной смерти. Лечить таких больных необходимо с применением ИКД; их прогноз после имплантации ИКД хороший.

Библиографический список / References

1. Viskin S., Postema P.G., Bhuiyan Z.A., Rosso R., Kalman J.M., Vohra J.K. et al. The response of the QT interval to the brief tachycardia provoked by standing: A bedside test for diagnosing long QT syndrome. *JACC*. 2010; 55 (18): 1955–61.
2. Adler A., van der Werf C., Postema P.G., Rosso R., Bhuiyan Z.A., Kalman J.M. et al. The phenomenon of 'QT stunning': The abnormal QT prolongation provoked by standing persists even as the heart rate returns to normal in patients with long QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2012; 9 (6): 901–8.
3. Border W.L., Benson D.W. Sudden infant death syndrome and long QT syndrome: the zealots versus the naysayers. *Heart Rhythm*. 2007; 4 (2): 167–9.
4. Vatta M., Ackerman M.J., Ye B., Makielski J.C., Ughanze E.E., Taylor E.W. et al. Mutant caveolin-3 induces persistent late sodium current and is associated with long-QT syndrome. *Circulation*. 2006; 114 (20): 2104–12.
5. Rajab A., Straub V., McCann L.J., Seelow D., Varon R., Barresi R. et al. Fatal cardiac arrhythmia and long-QT syndrome in a new form of congenital generalized lipodystrophy with muscle rippling (CGL4) due to PTRF-CAVIN mutations. *PLoS Genet*. 2010; 6 (3): e1000874.
6. Buber J., Mathew J., Moss A.J. et al. Risk of recurrent cardiac events after onset of menopause in women with congenital long-QT syndrome types 1 and 2. *Circulation*. 2011; 123 (24): 2784–91.
7. Hinterseer M., Beckmann B.M., Thomsen M.B., Pfeufer A., Dalla Pozza R., Loeff M. et al. Relation of increased short-term variability of QT interval to congenital long-QT syndrome. *Am. J. Cardiol*. 2009; 103 (9): 1244–8.
8. Schwartz P.J., Moss A.J., Vincent G.M. Diagnostic criteria for the long QT syndrome: an update. *Circulation*. 1993; 88: 782–4.
9. Zipes D.P., Camm A.J., Borggrefe M. et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2006; 114 (10): e385–484.
10. Roden D.M. Long QT Syndrome. *N. Engl. J. Med*. 2008; 358 (2): 169–76.
11. Goldenberg I., Thottathil P., Lopes C.M. et al. Trigger-specific ion-channel mechanisms, risk factors, and response to therapy in type 1 long QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2012; 9 (1): 49–56.
12. Zareba W., Moss A.J., Daubert J.P., Hall W.J., Robinson J.L., Andrews M. Implantable cardioverter defibrillator in high-risk long QT syndrome patients. *J. Cardiovasc. Electrophysiol*. 2003; 14 (4): 337–41.
13. Wu G., Ai T., Kim J.J. et al. Alpha-1-syntrophin mutation and the long QT syndrome: A disease of sodium channel disruption. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol*. 2008; 1 (3): 193–201.
14. Goldenberg I., Moss A.J., Peterson D.R., McNitt S., Zareba W., Andrews M.L. et al. Risk factors for aborted cardiac arrest and sudden cardiac death in children with the congenital long-QT syndrome. *Circulation*. 2008; 117 (17): 2184–91.
15. Goldenberg I., Moss A.J. Long QT syndrome. *JACC*. 2008; 51 (24): 2291–300.
16. Goldenberg I., Moss A.J., Zareba W., McNitt S., Robinson J.L., Qi M. et al. Clinical course and risk stratification of patients affected with the Jervell and Lange-Nielsen syndrome. *J. Cardiovasc. Electrophysiol*. 2006; 17 (11): 1161–8.
17. Ruan Y., Denegri M., Liu N., Bachetti T., Seregni M., Morotti S. et al. Trafficking defects and gating abnormalities of a novel SCN5A mutation question gene-specific therapy in long QT syndrome type 3. *Circ. Res*. 2010; 106 (8): 1374–83.
18. Kim J.A., Lopes C.M., Moss A.J., McNitt S., Barsheshet A., Robinson J.L. et al. Trigger-specific risk factors and response to therapy in long QT syndrome type 2. *Heart Rhythm*. 2010; 7 (12): 1797–805.
19. Ackerman M.J. Genotype-phenotype relationships in congenital long QT syndrome. *J. Electrocardiol*. 2005; 38 (4 Suppl): 64–8.
20. Ali R.H., Zareba W., Moss A.J. et al. Clinical and genetic variables associated with acute arousal and nonarousal-related cardiac events among subjects with long QT syndrome. *Am. J. Cardiol*. 2000; 85 (4): 457–61.
21. Antzelevitch C. Arrhythmogenic mechanisms of QT prolonging drugs: is QT prolongation really the problem? *J. Electrocardiol*. 2004; 37 Suppl: 15–24.
22. Antzelevitch C., Oliva A. Amplification of spatial dispersion of repolarization underlies sudden cardiac death associated with catecholaminergic polymorphic VT, long QT, short QT and Brugada syndromes. *J. Intern. Med*. 2006; 259 (1): 48–58.
23. Chiang C.E., Roden D.M. The long QT syndromes: genetic basis and clinical implications. *JACC*. 2000; 36 (1): 1–12.
24. Kao L.W., Furber R.B. Drug-induced q-T prolongation. *Med. Clin. North. Am*. 2005; 89 (6): 1125–44, x.
25. Lankipalli R.S., Zhu T., Guo D., Yan G.X. Mechanisms underlying arrhythmogenesis in long QT syndrome. *J. Electrocardiol*. 2005; 38 (4 Suppl): 69–73.
26. Modell S.M., Lehmann M.H. The long QT syndrome family of cardiac ion channelopathies: a HuGE review. *Genet. Med*. 2006; 8 (3): 143–55.
27. Moss A.J., Robinson J. Clinical features of the idiopathic long QT syndrome. *Circulation*. 1992; 85 (1 Suppl): I140–4.
28. Moss A.J., Schwartz P.J., Crampton R.S. et al. The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation*. 1991; 84 (3): 1136–44.

29. Moss A.J., Zareba W., Benhorin J. et al. ECG T-wave patterns in genetically distinct forms of the hereditary long QT syndrome. *Circulation*. 1995; 92 (10): 2929–34.
30. Moss A.J., Zareba W., Hall W.J. et al. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. *Circulation*. 2000; 101 (6): 616–23.
31. Napolitano C., Bloise R., Priori S.G. Long QT syndrome and short QT syndrome: how to make correct diagnosis and what about eligibility for sports activity. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. 2006; 7 (4): 250–6.
32. Rashba E.J., Zareba W., Moss A.J. et al. Influence of pregnancy on the risk for cardiac events in patients with hereditary long QT syndrome. LQTS Investigators. *Circulation*. 1998; 97 (5): 451–6.
33. Roden D.M. Acquired long QT syndromes and the risk of proarrhythmia. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2000; 11 (8): 938–40.
34. Schwartz P.J. The congenital long QT syndromes from genotype to phenotype: clinical implications. *J. Intern. Med.* 2006; 259 (1): 39–47.
35. Mullally J., Goldenberg I., Moss A.J., Lopes C.M., Ackerman M.J., Zareba W. et al. Risk of life-threatening cardiac events among patients with long QT syndrome and multiple mutations. *Heart Rhythm*. 2013; 10 (3): 378–82.
36. Schwartz P.J., Priori S.G., Spazzolini C. et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation*. 2001; 103 (1): 89–95.
37. Vincent G.M., Timothy K.W., Leppert M., Keating M. The spectrum of symptoms and QT intervals in carriers of the gene for the long-QT syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327 (12): 846–52.
38. Zareba W., Moss A.J., le Cessie S. et al. Risk of cardiac events in family members of patients with long QT syndrome. *JACC*. 1995; 26 (7): 1685–91.
39. Zareba W., Moss A.J., Schwartz P.J. et al. Influence of genotype on the clinical course of the long-QT syndrome. International Long-QT Syndrome Registry Research Group. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339 (14): 960–5.

Поступила 29.05.2015 г.

Подписана в печать 15.06.2015 г.