

СИНДРОМ УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT – КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Л. А. Бокерия, А. Ш. Ревивили, И. В. Фроничева

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (дир. – академик РАМН Л. А. Бокерия)
РАМН, Москва

Одна из важнейших проблем кардиологии – предупреждение внезапной сердечной смерти (ВСС) и своевременное лечение больных с высоким риском развития этого грозного явления. Известно, что значительное место в структуре внезапной смерти занимают нарушения ритма сердца [1], в первую очередь желудочковые аритмии и фибрилляция желудочков (ФЖ). Одним из наиболее распространенных семейных заболеваний с высоким риском ВСС является врожденный синдром удлиненного интервала QT . Более половины пациентов при отсутствии адекватного лечения умирают до достижения пятнадцатилетнего возраста [44]. Заболевание характеризуется удлинением интервала QT и изменением морфологии волны T на электрокардиограмме (ЭКГ), что является признаком нарушения фазы реполяризации в кардиомиоцитах. Врожденный синдром удлиненного интервала QT отличается клинико-генетическим полиморфизмом и высоким риском развития ФЖ и ВСС при первом синкопальном эпизоде. Диагностика заболевания опирается прежде всего на клинические и электрокардиографические особенности и семейную хронологию [15, 19]. Клиническая симптоматика отличается многообразием проявлений – от головокружения до обморока и внезапной смерти [46]. Несовершенство защитного эффекта фармакотерапии (препаратами выбора при которой являются бета-адреноблокаторы), проявляющееся в виде сохранения у части больных синкопе, вынуждает обратиться к более агрессивному лечению. Имеющиеся в литературе данные о подходе к лечению синдрома удлиненного интервала QT на основании ДНК-диагностики говорят о том, что для разных молекулярно-генетических вариантов оптимальное лечение может быть различным [33, 45, 49]. Удлинение интервала QT также возможно вследствие воздейст-

вия таких экзогенных и эндогенных факторов, как прием определенных лекарственных препаратов, электролитный дисбаланс [19].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ВРОЖДЕННОГО СИНДРОМА УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT

История открытия синдрома, вероятнее всего, ведет отсчет с 1856 г., когда Т. Meissner описал внезапную смерть глухой девочки с эпизодами потери сознания, два брата которой умерли внезапно на фоне стресса. В 1901 г. Morguio сообщил о большой уругвайской семье, где семеро детей страдали эпизодами потери сознания. Все они умерли в детском возрасте. В 1937 г. Latham и Munro описали семью с близкородственным браком, в которой у всех пятерых детей была врожденная глухота и кратковременные приступы, определенные как эпилептические. Эти дети также умерли внезапно. Электрокардиографические признаки синдрома удлиненного интервала QT впервые представил Moller в 1953 г., выявивший у мальчика, страдающего врожденной глухотой и частыми обмороками, брадикардию, удлинение интервала QT , изменения сегмента ST и зубца T в грудных отведениях. И только в 1957 г., спустя 100 лет после первого упоминания о синдроме удлиненного интервала QT , А. Jervella и F. Lange-Nielsen [14] представили полное клиническое описание «синдрома длинного QT » у четырех членов одной семьи, страдающих врожденной глухотой, частыми приступами потери сознания и имеющих стойкое удлинение интервала QT на ЭКГ. Вскоре итальянский и ирландский педиатры С. Romano (1963) и О. Ward (1964) независимо друг от друга представили наблюдение аналогичного синдрома, но без врожденной глухоты. С этого времени выделяют две клинические формы наследственного синдрома удлиненного интервала QT , названные по фамилиям авторов:

синдром Романо–Уорда (Romano–Ward) и Джервелла–Ланге–Нильсена (Jervell–Lange–Nielsen). В последнем случае удлинение *QT* сочетается с врожденной нейросенсорной глухотой. Обнаружение заболевания у нескольких членов одной семьи позволило рассматривать его как наследственную патологию и предположить генетическую этиологию, что послужило основанием для поиска гена, ответственного за развитие заболевания. Впоследствии были установлены соотношения числа пораженных и непораженных лиц в семьях больных с синдромом Джервелла–Ланге–Нильсена и Романо–Уорда. Они соответствовали аутосомно-рецессивному и аутосомно-доминантному типам наследования соответственно. Активное развитие молекулярно-генетических методов исследования позволило достоверно установить наследственный характер заболевания и выделить по меньшей мере 7 различных генов, мутации в которых ответственны за развитие типичных клинических проявлений заболевания [5, 44]. Это ген *KCNQ1*, ответственный за проявления 1-го типа синдрома удлиненного интервала *QT* (*LQT1* согласно международной номенклатуре), ген *KCNH2*, ответственный за 2-й тип синдрома удлиненного интервала *QT* (*LQT2*), ген *SCN5A*, отвечающий за 3-й тип синдрома удлиненного интервала *QT* (*LQT3*), а также гены *KCNE1* и *KCNE2*, ответственные за 5-й (*LQT5*) и 6-й (*LQT6*) типы синдрома удлиненного интервала *QT* [5, 39, 40]. Два других гена, *ANK2* и *KCNJ2*, были предложены как *LQT4* и *LQT7* соответственно, однако существуют сомнения относительно их полного соответствия диагностическим критериям заболевания, и потому они нуждаются в дальнейшей разработке [45]. I. Splawski и соавт. [41] в 2004 г. описана *de novo* миссенс-мутация (*G406R*) в гене, кодирующем L-тип кальциевого канала (Ca (V) 1,2), экспрессирующегося в миокарде, которая может быть обозначена как *LQT8*.

В настоящее время считается [5, 49], что мутации в генах, которые кодируют белки трансмембранных ион-селективных каналов (калиевого или натриевого), приводят к нарушению функционирования последних, вследствие чего происходит увеличение продолжительности потенциала действия в кардиомиоцитах, инициирующее появление полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ) типа «пируэт» (*torsades de pointes*). Около 85% всех случаев наследственного синдрома удлиненного *QT*-интервала (*LQTS*) детерминировано мутациями в генах, кодирующих калиевые каналы: *KCNQ1* (около 57% всех случаев *LQTS*), *HERG* (около 23%), *KCNE1* (около 4%) и *KCNE2* (около 0,5%) [40, 45].

Значительная продолжительность потенциала действия в миокарде необходима для синхронизации

сокращения миокарда и для контроля и ограничения сердечной возбудимости [8, 38]. Окончательная форма сердечного потенциала действия является результатом тонкой координации многих ионных потоков, активирующихся и инактивирующихся в разные фазы потенциала действия [43, 49]. Постоянный транспорт ионов через мембрану и тонкий баланс между различными ионными потоками обеспечиваются работой многих трансмембранных ионных каналов [8, 38, 56]. Калиевые каналы, формирующие исходящие реполяризующие ионные токи, являются гетеротетрамерами, образованными в результате взаимодействия α - и β -субъединиц, кодируемых разными генами [40, 57]. Только в условиях ассоциации α - и β -субъединиц возможна полноценная работа калиевого канала, необходимого для поддержания адекватной продолжительности потенциала действия по отношению к частоте сердечных сокращений [8, 38]. Четыре α -субъединицы объединены в тетрамерную структуру, тесно связанную с соответствующими β -субъединицами. Субъединица α состоит из 6 трансмембранных доменов (S1–S6). Субъединицы ориентированы таким образом, что образуют центральное отверстие (пору) с обращенными внутрь поры доменами S5 и S6. Другим важным компонентом калиевого канала является потенциалзависимый чувствительный центр, образованный доменом S4. Каждая третья аминокислота, входящая в состав домена S4, положительно заряжена, что обеспечивает домену суммарный положительный заряд. При деполяризации происходит его перемещение наружу, что вызывает дальнейшие конформационные изменения и приводит к открытию «ворот» канала и его активации. При этом регистрируется выходящий калиевый ток. Ток, образуемый данным типом канала, является током замедленного выпрямления IKs. Максимальная амплитуда этого тока регистрируется в фазу 4 потенциала действия. Выделяют несколько подклассов β -субъединиц (Kv β 1–Kv β 4), кодируемых разными генами. Эти белки имеют высокую степень гомологии и выполняют разные функции в составе калиевых каналов. Гетеротетрамеры калиевых каналов, образованные двумя типами субъединиц (α и β), обладают большей стабильностью, чем комплексы, образованные только α -субъединицами [5]. Субъединицы α и β калиевого канала, обеспечивающего медленный компонент тока с задержанным выпрямлением (IKs) фазы реполяризации, одновременно поддерживающего калиевый гомеостаз в эндолимфе внутреннего уха, кодируются генами *KCNQ1* и *MinK* (кодируемый геном *KCNE1*) соответственно [5, 40]. Аналогично калиевый канал, обеспечивающий быстрый компонент тока с задержанным выпрямлением

ем (IKr) фазы реполяризации, образуется комбинацией α - и β -субъединиц, кодируемых генами *HERG* (Human Ether-a-go-go-Related Gene) и *MiRP* (кодируемый геном *KCNE2*) соответственно [5, 40]. Этот канал также обеспечивает развитие и поддержание фазы реполяризации в миокарде, проявляя свою максимальную интенсивность в фазы 2 и 3 потенциала действия [5].

По данным М. J. Askerman и соавт. [3, 4], большинство мутаций, описанных в этих генах, представляют собой миссенс-мутации, реализующиеся по типу «loss of function» (снижение функции), либо оказывают доминант-негативный эффект. Тяжесть течения заболевания зависит от выраженности функциональной недостаточности мутантного белка. В зависимости от конкретной мутации снижение уровня калиевого тока варьирует. Мутации, реализующиеся по типу «loss of function», приводят к снижению ионного тока IKs через канал. Степень снижения функции зависит от характера замены и числа мутантных субъединиц, включенных в тетрамер [57]. По данным А. J. Shalaby и соавт. (цит. по [57]), если мутация проявляет доминант-негативный эффект, то наличие даже одной мутантной субъединицы в составе канала может тотально заблокировать его функцию. В этом случае пропускать ионы калия будут только каналы, не содержащие ни одной мутантной субъединицы. А так как IKs-каналы являются тетрамерами, то у гетерозиготных пациентов лишь около 1/16 каналов будут состоять из субъединиц такого типа. При исследовании электрофизиологических свойств мутантных ионных каналов было показано, что мутации, затрагивающие S4–S6 домены белка, чаще являются доминант-негативными, а мутации, затрагивающие C-терминальный участок молекулы, демонстрируют, как правило, эффект «loss of function» [9, 12, 24]. В целом, доминант-негативные мутации оказывают более выраженное влияние на уровень ионных токов и вызывают более значимые нарушения процессов реполяризации [51].

Остаточная активность канала снижена от 20–10% при синдроме Романо–Уорда (Romano–Ward) до практически полной редукции при синдроме Джервелла–Ланге–Нильсена (Jervell–Lange–Nielsen). В этом случае наблюдается снижение калиевой проводимости до 10% от нормального уровня. При этом даже такой остаточной активности каналов достаточно для поддержания калиевого гомеостаза во внутреннем ухе и, следовательно, для нормального слуха. Таким образом, реполяризация сердечного потенциала действия является процессом более чувствительным к снижению функции канала, чем трансмембранный транспорт ионов K⁺ в полукружных ка-

налах. Однако, если у больного оба аллеля несут мутации, уровень IKs падает еще ниже, вплоть до нуля. Это приводит к нарушению калиевого гомеостаза в scala media и, как следствие, врожденной двухсторонней нейросенсорной глухоте в сочетании с характерными для *LQTS* нарушениями процессов реполяризации в миокарде при синдроме Джервелла–Ланге–Нильсена [2].

Около 15% случаев заболевания обусловлено мутациями в гене *SCN5A*, кодирующем α -субъединицу натриевого канала, экспрессирующегося в миокарде [39, 40, 50]. К развитию клинического фенотипа *LQT3* приводят мутации, реализующиеся по типу «gain of function» (Bezzina J. и соавт., 1999; Lupoglazoff Y. и соавт., 2001). В результате мутации такого характера нарушается инактивация натриевого канала и формируется персистирующий поздний натриевый ток, отсутствующий в норме. Постоянный приток ионов Na⁺ в клетку приводит к неполной реполяризации мембраны и ее гипервозбудимости.

Интересно отметить, что мутации в данном гене, реализующиеся по типу «loss of function», также описаны. Однако они приводят к развитию клинического фенотипа двух других достаточно редких кардиологических синдромов – синдрома Бругада и синдрома Ленегра (подъем сегмента ST, риск внезапной смерти) [6]. Сообщение о синдроме Бругада появилось в 1992 г. [10], когда братья Р. и J. Brugada описали случаи внезапной смерти вследствие ФЖ в отсутствие структурных аномалий в миокарде, сочетающиеся с подъемом сегмента ST в правых грудных отведениях и блокадой правой ножки пучка Гиса. Кроме того, в последнее время в литературе [52] обсуждается возможность связи между синдромом детской внезапной смерти (SIDS) и мутациями в гене *SCN5A*, так как при исследовании гена *SCN5A* у ребенка [4], которому postmortem был поставлен диагноз SIDS, была идентифицирована миссенс-мутация *S941N*. Мутации в этом гене были обнаружены и при некоторых нарушениях сердечной проводимости. Такое многообразие клинических эффектов заставляет предположить, что участие гена *SCN5A* в формировании клинической картины, течения и прогноза нарушений сердечного ритма и проводимости больше, чем считалось ранее [49, 50].

В настоящее время суммарная частота синдрома достаточно стабильна, так как разные авторы, оценивавшие его встречаемость в разных регионах мира, представляют сходные данные (1:7000 – 1:5000 населения) (Abbot G. W., 1999; Berul C. I., 2000) с пенетрантностью 0,9 (Berger и соавт., 1999), что, вероятнее всего, связано с расширением диагностических возможностей для данного заболевания [15, 19, 44].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПРИОБРЕТЕННОГО СИНДРОМА УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT

Первоначально предложенное и длительно существующее мнение о том, что приобретенный (лекарственно-индуцированный, вторичный) синдром удлиненного интервала QT также следует считать вариантом нарушения функционирования ионных каналов, только вызванным не врожденной мутацией [20], а воздействием экзогенных и эндогенных причин, в настоящее время нуждается в некотором переосмыслении. Недавно проведенные исследования обнаружили генетическую основу приобретенного варианта синдрома [15, 23]. Четко разграничить врожденный и приобретенный варианты не представляется возможным без углубленного генетического обследования, поскольку они имеют ряд общих черт: увеличение дисперсии интервала QT, снижение симпатической активации, изменение морфологии волны T и даже мутации генов, кодирующих белки трансмембранных ионных каналов. Существует мнение, что приобретенный вариант является лишь стертым проявлением врожденного синдрома [11].

Однако игнорировать тесную ассоциацию удлинения интервала QT с приемом некоторых лекарственных препаратов, а также с рядом метаболических нарушений и различными заболеваниями, не представляется возможным. В связи с возрастающими объемами потребления лекарств в условиях малой информированности населения о возможной кардиотоксичности препаратов разных фармакотерапевтических групп, лекарственно-индуцированные полиморфные желудочковые тахикардии приобретают масштабы серьезной медицинской проблемы [3, 7, 9, 18]. Был предложен регистр лекарственных препаратов, ассоциированных с удлинением интервала QT, который постоянно пополняется. К самым распространенным из этого списка принимаемым лекарственным средствам относятся антиаритмические препараты, такие, как хинидин, новокаинамид, гилуритмал, лидокаин, ритмонорм, соталол, кордарон, сердечно-сосудистые средства (адреналин, эфедрин, кавинтон), некоторые антибиотики (эритромицин, бактрим, азитромицин и др.), антигистаминные препараты (налофантрин), а также некоторые нейрелептики, антидепрессанты, диуретики (арифон), противогрибковые средства (флюконазол и др.). К заболеваниям и клиническим состояниям, на фоне которых встречается удлинение интервала QT, относятся гипотермия, гипокалиемия, гипомagneмизация, гипокальциемия, хронический алкоголизм, гипотиреоз, субарахноидальные кровоизлияния, нарушения мозгового кровообращения, опухоли мозга, гепатит, острая ише-

мия миокарда, миокардиты, кардиомиопатии, пролапс митрального клапана, феохромоцитомы, сахарный диабет, синдром Кона [15, 19, 23].

КЛИНИКО-ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СИНДРОМА УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT

LQTS — наследственное заболевание, характеризующееся типичными клинико-электрокардиографическими проявлениями в виде удлинения интервала QT на стандартной ЭКГ и приступов потери сознания, вызванных злокачественными аритмиями. Недостаточная информированность педиатров, терапевтов и невропатологов о данном заболевании нередко приводит к трагическим исходам — внезапной смерти больных с *LQTS*. Наиболее часто имеет место гипердиагностика эпилепсии вследствие клинической схожести синкопальных состояний, которые неверно интерпретируют как классические эпилептические приступы.

К самым ярким клиническим проявлениям болезни, в большинстве случаев являющимся первопричиной обращения к врачу, следует отнести приступы потери сознания, или синкопе, которые обусловлены специфичной для *LQTS* жизнеугрожающей полиморфной ЖТ, известной как «torsades de pointes», или ФЖ. С помощью электрокардиографических методов исследования наиболее часто в период приступа регистрируется особая форма ЖТ с хаотическим изменением электрической оси эктопических комплексов. Эта веретенообразная желудочковая тахикардия, переходящая в ФЖ и остановку сердца, была впервые описана в 1966 г. F. Dessertene у больного с *LQTS* во время синкопе, который дал ей название «пируэт» («torsades de pointes»). Одним из основных механизмов, непосредственно предшествующих запуску фатальной аритмии, является так называемая short-long-short (SLS) последовательность (дословно в переводе — «короткий—длинный—короткий»), или феномен «каскада». В основе классической SLS-последовательности лежит чередование внезапного укорочения ритма вследствие суправентрикулярной экстрасистолы (short), постэкстрасистолической паузы (long) и повторной желудочковой экстрасистолы (short), после которой запускается тахикардия «пируэт». Зачастую пароксизмы носят кратковременный характер, обычно заканчиваются спонтанно и даже могут не ощущаться. Однако имеется тенденция к повторению в ближайшее время аритмических эпизодов, которые могут вызвать обморок и смерть.

В литературе отмечается стабильная связь провоцирующих факторов с синкопальными эпизодами [2, 15]. При анализе факторов, провоцирующих синкопе, установлено, что практически у 40%

больных синкопальные состояния регистрируются на фоне сильного эмоционального возбуждения (гнев, страх). Примерно в 50% случаев приступы провоцируются физической нагрузкой (исключая плавание), у 20% — плаванием, в 15% случаев они происходят во время пробуждения от ночного сна, в 5% случаев — как реакция на резкие звуковые раздражители (телефонный звонок, звонок в дверь и др.). В случае сопровождения синкопе судорогами тонико-клонического характера с непровольным мочеиспусканием, иногда — дефекацией, дифференциальный диагноз между синкопальным состоянием с судорожным компонентом и большим эпилептическим припадком затрудняется вследствие схожести клинических проявлений. Однако внимательное изучение позволит обнаружить существенные отличия послеприступного периода у больных с *LQTS* — быстрое восстановление сознания и хорошая степень ориентации без амнестических нарушений и сонливости после окончания приступа. Для *LQTS* не характерны типичные для больных эпилепсией изменения личности. Основным отличительным признаком *LQTS* следует считать связь с установленными провоцирующими факторами, а также предсинкопальные состояния.

На основании исследований клинических проявлений синдрома, а именно сопряженности синкопе и удлинения интервала *QT* на ЭКГ, М. А. Школьников [2] предложила выделять четыре различных клинических варианта течения: синкопе на фоне удлинения интервала *QT*, изолированное удлинение интервала *QT* без синкопе в анамнезе, синкопе в отсутствие удлинения интервала *QT*, а также скрытое, латентное течение — синкопе и удлинение интервала *QT* не регистрируются. Последний вариант предполагает наличие высокого риска синкопе и ВСС в отсутствие фенотипических проявлений заболевания.

Электрокардиография имеет нередко определяющее значение в диагностике основных клинических вариантов синдрома. Увеличение продолжительности интервала *QT* более чем на 50 мс по отношению к нормальным значениям для данной частоты сердечных сокращений (ЧСС) должно насторожить исследователя в плане исключения *LQTS* [19]. Корректированный интервал *QT* (*QTc*), рассчитанный по формуле Базетта ($QTc = QT / \sqrt{RR}$), также достоверно выше у больных с синкопе. Значения *QTc* τ 440 мс свидетельствуют в пользу диагноза синдрома удлиненного интервала *QT*. Индекс *QT* (*QTI*) — одна из более новых формул, разработанных для того, чтобы преодолеть недостатки, свойственные формуле Базетта. $QTI = QT \times (ЧСС + 100) / 656$ [13]. Помимо собственно удлинения интервала *QT*, ЭКГ позволяет выявить и другие признаки элект-

рической нестабильности миокарда, такие, как альтернация зубца *T*, увеличение дисперсии интервала *QT*, а также сопутствующие нарушения ритма и проводимости. В исследовательских работах W. Zareba, A. J. Moss, P. J. Schwartz и других авторов [19, 20, 29, 37, 56] было показано, что повышенный риск развития ЖТ ассоциируется не только с увеличением продолжительности фазы реполяризации (показатели *QT*, *QTc*, отражающие продолжительность процесса реполяризации в миокарде), но и с увеличением дисперсии интервала *QT* (*QTd*), определяемой как разность максимального и минимального значений интервала *QT*, измеренного в каждом из 12 отведений в течение одного сердечного цикла. Самая высокая вариабельность ($QTd = 150 - 250$ мс) наблюдается у больных с синкопальной формой, что свидетельствует о выраженной неоднородности (негомогенности) процесса реполяризации и готовности миокарда к аритмогенезу. Важна также оценка частоты синусового ритма, так как у больных с *LQTS*, как правило, отмечается тенденция к брадикардии по мере прогрессирования заболевания, что является одним из важных прогностических критериев. Ригидная синусовая брадикардия сочетается с уменьшением вагосимпатических *R-R* пауз, обусловленных астенизацией парасимпатического звена регуляции ритма сердца [48].

Холтеровское мониторирование (ХМ) позволяет установить значения максимальной продолжительности интервала *QT*. Данный метод также выявляет у больных с *LQTS* степень брадикардии и циркадной вариабельности ритма сердца, альтернацию зубца *T*, желудочковые аритмии, нарушения проводимости [17]. Отмечается парадоксальное снижение всех параметров временного анализа вариабельности ритма на фоне ригидной синусовой брадикардии, что свидетельствует о специфичности вегетативного поражения с признаками вегетативной денервации сердца при синкопальной форме *LQTS* [2, 48]. Ригидность циркадного ритма со снижением циркадного индекса менее 1,2 характерна для больных с наиболее тяжелой синкопальной формой заболевания с прогрессирующим поражением вагосимпатической регуляции, что клинически ассоциируется с высоким риском развития жизнеугрожающих аритмий и ВСС. Показано [38, 56], что альтернация зубца *T* чаще регистрируется в утренние часы, и во время ее возникновения нарушается синхронизация между базовой ЧСС и длиной *QT*-интервала, увеличивается вариабельность интервала *QT*, что в целом отражает высокий уровень электрической нестабильности миокарда. Результаты ХМ показывают, что у больных с *LQTI*, поражением калиевых каналов кардиомиоцита (с мутациями в гене

KVLQT1 на 11-й хромосоме) продолжительность интервала *QT* уменьшается при нарастании ЧСС, в то время как при поражении натриевых каналов (мутация в гене *SCN5A* на 3-й хромосоме), наоборот, — увеличивается [25].

Для постановки диагноза Р. J. Schwartz в 1985 г. предложил применять большие и малые диагностические критерии. К большим критериям отнесены: удлинение скорректированного интервала *QTc* более 440 мс на ЭКГ покоя, синкопе, случаи выявления удлинения интервала *QT* в семье. Среди малых критериев — врожденная глухота, альтернация зубца *T*, низкая частота сердечных сокращений и нарушение процесса реполяризации миокарда желудочков. *LQTS* диагностируется при наличии двух больших или одного большого и двух малых критериев. Свой подход к постановке диагноза был видоизменен Р. J. Schwartz в 1993 г. Согласно диагностической схеме, в которой каждый критерий оценен в баллах, вероятность наличия синдрома у пациента, набравшего менее 2 баллов, низкая, от 2 до 3 баллов — средняя и более 4 баллов — высокая (см. табл.). Несмотря на сложности, связанные с большим числом признаков, считается, что диагностика синдрома облегчается, особенно в сомнительных случаях.

Хотя достигнуты внушительные успехи в понимании заболевания, в нашем знании остаются важные пробелы и спустя почти 40 лет после его первоначального описания, естественное течение синдрома остается не полностью охарактеризованным. Эти пробелы в знаниях в значительной степени объясняются редкостью *LQTS*, возможностью течения заболевания с длительными межприступными периодами, а также поздней манифестацией. Не-

смотря на наличие определенных клинико-электрокардиографических критериев заболевания, достоверная диагностика *LQTS* в отсутствие возможности проведения молекулярно-генетических исследований до настоящего времени представляется затруднительной. Это связано с возможностью бессимптомного течения заболевания (отсутствие синкопе, *QTc* менее 440 мс на ЭКГ покоя) и высоким риском ВСС при первом синкопальном эпизоде. Приблизительно 37% людей с фенотипом *LQT1*, 54% с фенотипом *LQT2* и 82% с фенотипом *LQT3* остаются бессимптомными [19]. Только недавно мы стали полностью осведомлены о возможности неполной пенетрантности мутаций, приводящих к *LQTS*, лежащей в основе бессимптомного начала и нормальной продолжительности *QT* на ЭКГ [30]. Особенно важно то, что у 6% членов семьи пробанда, несущего мутацию в гене *LQTS*, которые не имеют типичных клинико-электрокардиографических симптомов и считаются практически здоровыми, существует риск ВСС. Молекулярное генотипирование членов семьи пробанда необходимо, чтобы идентифицировать бессимптомных носителей мутаций в генах *LQTS*. Учитывая вариабельность фенотипа, которая определяется существованием различных генетических типов синдрома, вопросы клинической интерпретации в случаях невозможности прибегнуть к помощи ДНК-диагностики остаются одними из актуальных.

Корреляция фенотипической вариабельности и генетической гетерогенности на основе молекулярно-генетических методов диагностики

Среди клинических проявлений заболевания, характеризующихся выраженным полиморфизмом, обусловленным гетерогенной генетической этиологией, одновременно прослеживается определенная схожесть, на основании чего была предпринята попытка выделения фенотипических отличий отдельных генетических вариантов. После внедрения в клиническую кардиологию современных молекулярно-генетических методов исследования диагностические возможности значительно расширились, что позволило, опираясь на результаты комплексных клинико-генетических исследований, установить провоцирующие факторы и специфические ЭКГ-паттерны реполяризации для различных молекулярно-генетических вариантов синдрома. Показано, что физическая и психоэмоциональная нагрузки — наиболее частые причины развития аритмогенных синкопальных состояний у пациентов с *LQT1* [43, 49]. Риск синкопе, внезапной смерти в покое или во время сна значительно выше у пациентов с *LQT3*, а для пациентов с *LQT2* наиболее характерным триггерным фактором является резкий звуковой раздражитель [36, 46, 53].

Модифицированные диагностические критерии синдрома удлиненного интервала *QT* (Schwartz P. J., 1993)

Диагностические критерии	Баллы
Электрокардиографические	
1) скорректированная величина интервала <i>QT</i> более 480 мс	3
460–470 мс (у женщин)	2
450 мс (у мужчин)	1
2) ЖТ типа «пируэт»	2
3) альтернация зубца <i>T</i>	1
4) зазубренный зубец <i>T</i> в трех отведениях	1
5) брадикардия ниже возрастной нормы	0,5
Клинические	
1) синкопальные состояния: связанные со стрессом	2
не связанные со стрессом	1
2) врожденная глухота	0,5
Наследственность	
1) доказанный у кого-либо из членов семьи СУИ <i>QT</i>	1
2) внезапная сердечная смерть в возрасте до 30 лет среди ближайших родственников	0,5

Приблизительно 80% пациентов имеют отличительные особенности морфологии зубца *T*, свойственные их генотипу [44]. В 1995 г. А. J. Moss и соавт. [22] представили первое свидетельство генетического детерминирования фенотипических особенностей кардиальных расстройств у пациентов, несущих мутации в генах *LQTS*. В своей статье они показали оригинальные отличия в морфологии волны *T* первых трех молекулярно-генетических вариантов синдрома. У пациентов с *LQT2* был выявлен характерный электрокардиографический паттерн: низкоамплитудный, раздвоенный или двухфазный зубец *T*, наиболее выраженный в левых грудных отведениях. Мутации в гене *LQT1* фенотипически проявляются изменениями ЭКГ в виде *T*-зубца с широким основанием. В результате мутации в гене *LQT3* на ЭКГ выявляется поздно-появляющийся (отдаленный) зубец *T*. В настоящее время продолжают исследования по выявлению характерной морфологии зубца *T* и *T+U* при различных генетических вариантах *LQTS* [58]. По данным L. Zhang и соавт. [59], которые идентифицировали образцы волны *ST-T*, характерные изменения реполяризации имели чувствительность 61, 62 и 33% и специфичность 71, 87 и 98% для идентификации *LQT1*, *LQT2* и *LQT3* соответственно.

Из-за редкой встречаемости и ограниченного числа семей с *LQT4*, о которых имеются сообщения в настоящее время [34, 44], риск развития ВСС и характерные фенотипические проявления точно не установлены. Имеющиеся описания фенотипа показывают нормальные значения *QTc*, однако большие волны *U*, выявленные у этих пациентов, могут усложнить точное измерение продолжительности интервала *QT* и вычисления *QTc*. Фенотип *LQT4* отличается предсердными аритмиями, значительно выраженной синусовой брадикардией и фибрилляцией предсердий [34].

Предварительный анализ электрокардиограмм пробанда, равно как и семейное электрокардиографическое обследование, включая доступных дальних родственников, повышают точность идентификации генотипа и могут упростить генетическое сканирование, предполагая для начального исследования изменения в определенном гене.

Таким образом, совместные исследования генотипа и фенотипа идентифицировали клинические проявления, которые отличают *LQT1*, *LQT2* и *LQT3*. Однако информация относительно риска возникновения синкопе и ВСС в каждой генетической подгруппе ограничена [37]. В 2003 г. S. G. Priori и соавт. [28] определили совокупную вероятность первого сердечного эпизода (определенного как обморок, остановка сердца, или ВСС) до терапии (то есть при естественном течении болезни) и проанализировали комплексное взаимодействие

между генетическим типом, полом и продолжительностью реполяризации у 647 пациентов из 193 последовательно генотипированных семей с *LQT1*, *LQT2* и *LQT3*. Исследование S. G. Priori базировалось на предположении, что пациенты с *LQTS*, имеющие мутации в одинаковом локусе, имеют схожий риск сердечных событий. Авторы разработали модель стратификационного риска на основе двух простых клинических характеристик: пола и величины *QTc*, определив вероятность развития сердечного эпизода как низкую, среднюю и высокую и ассоциируя высокий риск с удлинением скорректированного интервала *QT* свыше 500 мс у лиц обоего пола с *LQT1* и *LQT2* и лиц только мужского пола с *LQT3* (см. рис.). Полученные данные дают возможность для адекватного ведения пациентов с бессимптомным течением, если информация относительно генотипа доступна.

ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ С УЧЕТОМ КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА

На важность раннего диагноза и последующего назначения профилактической терапии для защиты носителей генов *LQTS* от внезапной сердечной смерти указывали G. M. Vincent и соавт. еще в 1992 г. [46], отмечая при этом вариабильность *QT*-интервалов и клинических симптомов среди этих пациентов, что делает точный диагноз трудным.

Как профилактическая мера, препаратами первого выбора в терапевтическом лечении, обуславливающими блокаду симпатических влияний на сердце, являются бета-блокаторы, положительный эффект которых связан также с уменьшением степени дисперсии реполяризации миокарда желудочков, что предотвращает приступы жизнеугрожающих аритмий. Приблизительно у 80% пациентов с синдромом удлиненного интервала *QT* отмечается симптоматическое облегчение при фармакотерапии [21]. Однако влияние генотипа на эффективность терапии бета-блокаторами до наступления эры молекулярно-генетических методов исследования практически не изучалось.

По мнению S. G. Priori и ее коллег из Университета Павии [31], у некоторых больных бета-блокаторы не предупреждают развитие пароксизма ЖТ. Итальянские ученые обследовали 335 пациентов, принимавших бета-блокаторы и наблюдавшихся в среднем 5 лет. Регистрировалась частота сердечных событий, к которым были отнесены синкопальные состояния, ЖТ типа «пируэт», ВСС. На фоне терапии бета-блокаторами сердечные события регистрировались у 10% больных с *LQT1* ($n=187$), у 23% пациентов с *LQT2* ($n=120$) и у 32% больных с *LQT3* ($n=28$) ($p<0,001$). По сравнению с *LQT1*, риск развития сердечных событий был в 2,81 раза выше при *LQT2* и в 4 раза выше — при *LQT3*. Вероятно,

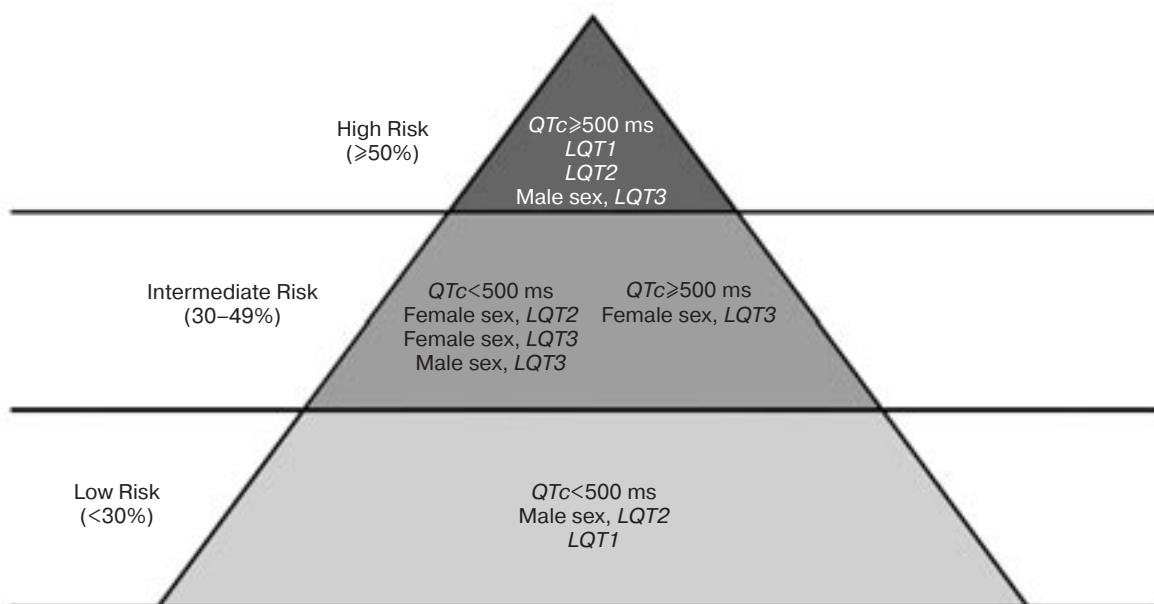


Схема стратификационного риска среди пациентов с синдромом удлиненного интервала QT (по Priori S. G. и соавт., NEJM, 2003).

High Risk – высокий риск; Intermediate Risk – средний риск; Low Risk – низкий риск; Male sex – мужской пол; Female sex – женский пол; LQT – синдром удлиненного интервала QT .

у последних двух групп больных кардиопротективный эффект бета-блокаторов недостаточен. S. G. Priori заключает, что в условиях неэффективности фармакотерапии при отборе кандидатов для более агрессивного лечения, в том числе имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД), у некоторых больных целесообразно выполнять генотипирование [31]. Это согласуется с данными T. Itoh и соавт. [42], отмечающими, что пациенты, имеющие мутации в гене $KCNQ1$, отвечают лучше на бета-адреноблокаторы, чем пациенты с мутациями в гене $KCNH2$ (12 из 13 против 1 из 5; $p=0,0077$). О пациентах с мутациями в гене $KCNH2$ нужно заботиться более интенсивно, так как они – кандидаты на имплантацию ИКД [42]. Поскольку, по данным M. Barhanin и соавт. (цит. по [8]), функциональная особенность $KCNQ1$ -канала почти идентична I_{Ks} , с доминантой потока K^+ в условиях высокой симпатической активности, мутация аллели $KCNQ1$ может вести к несоответствию потенциала действия, который сократился бы под адренергическим напряжением. Уменьшая это напряжение, бета-адреноблокаторы могут защитить носителей мутаций в гене $KCNQ1$ от синкопе [42]. Таким образом, бета-адреноблокаторы будут самыми эффективными для пациентов с $LQT1$, для которого характерным триггерным фактором является физическая нагрузка. A. J. Moss и соавт. также показывают, что базовая терапия с использованием бета-блокаторов наиболее эффективна при $LQT1$ и $LQT5$ [19, 21].

Знание о различных генетических вариантах врожденного синдрома удлиненного интервала

QT инициировало исследование, посвященное расширению спектра фармакотерапии, предназначенной для поврежденных мутациями трансмембранных каналов. У пациентов с $LQT3$ возможна патогенетическая терапия мексилетином или флекаинидом (в низких дозах) вследствие их высокой тропности к медленным натриевым каналам, затронутым при данном типе [55]. Данные об эффективности других блокирующих агентов канала натрия, включая ксикаин, фенитоин, полезных для прекращения или предотвращения пароксизмов, достаточно противоречивы. В эксперименте проверялись также и другие агенты, включая активаторы канала калия (nicogandil, pinacidil) и селективные блокаторы кальциевых каналов, которые показали противоречивые результаты и ждут дальнейших исследований [55].

Комбинированное использование бета-блокаторов с препаратами калия (спиронолактон, хлорид калия) и препаратами, открывающими калиевые каналы, приводит к 24%-ному укорочению QTc у пациентов с $LQT2$ и $LQT6$ [42]. Кроме того, наблюдается снижение выраженности характерных для $LQT2$ нарушений морфологии зубца T . Следовательно, если различные реакции на бета-блокаторы отражают мутации на различных участках в пределах данного гена или мутации в различных генах, генетический диагноз может обеспечить информацией для управления выбором адекватного терапевтического подхода.

В то же время защитный эффект бета-блокаторов несовершенен, поскольку, по данным S. G. Pri-

ог и соавт., около 20% больных резистентны к терапии максимально допустимыми дозами бета-блокаторов [21, 28]. Недостаточная защищенность больных от ВСС на фоне приема фармакотерапии вынуждает обратиться к хирургическим методам лечения. В основе первых подходов к хирургическому лечению заболевания лежала теория симпатического дисбаланса, заключающаяся в усилении левосторонней симпатической иннервации сердца. С целью хирургической коррекции асимметричной симпатической иннервации сердца была предложена левосторонняя стеллэктомия, которая приводит к значительному снижению аритмогенных вегетативных влияний на миокард [35]. Сообщая об эффективности данной методики у 85 больных, P. J. Schwartz отмечает, что многие больные вынуждены принимать бета-блокаторы после операции.

Так как роль брадикардии и постэкстрасистолических пауз, возникающих перед развитием феномена «каскада», в патогенезе ЖТ типа «пируэт» очень существенна, имеются сведения об эффективности имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС), предотвращающего развитие брадиаритмий [26, 47]. Коллектив авторов из Японии, возглавляемый N. Komiyu, описывает пациентку с клиническими проявлениями *LQTS* [16], включающими также синусовую брадикардию, и мутацией *HERG (T613M)*, которой был имплантирован ЭКС после того, как возможности фармакотерапии были исчерпаны. У пациентки после стеллэктомии на фоне 120 мг пропранолола, 400 мг мексилетина и высоких доз верапамила сохранялись приступы ЖТ, прекратившиеся после имплантации ЭКС на фоне продолжения приема верапамила, дозы которого были уменьшены. По данным поверхностного и портативного ЭКГ-мониторирования в течение 18 месяцев ЖЭС, ЖТ типа «пируэт» и паузы не регистрировались, демонстрировалось увеличение ритма и связанное с ним укорочение интервалов *QT* и *QTc*. По мнению авторов, имплантация ЭКС предотвращает паузы и «short-long-short» последовательность, сокращает *QT*-интервалы и уменьшает дисперсию интервала *QT*. Кроме того, имплантация ЭКС может также предотвратить развитие ЖЭС.

В начале 90-х годов в НЦССХ им. А. Н. Бакулева у 2-х пациентов с *LQTS* и эпизодами клинической смерти была успешно использована методика полной денервации сердца (аутотрансплантация сердца) с имплантацией двухкамерного ЭКС, которая позволила устранить жизнеугрожающие аритмии.

Другим методом хирургического интервенционного вмешательства является имплантация ИКД, проводящего электрошок после регистрации начала фибрилляции желудочков [32, 54].

В последнее время активно исследуются возможности назначения геноспецифической терапии. Возможно, терапией будущего станет реконструкция аномалий генома.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром удлиненного интервала *QT* характеризуется фенотипической вариабельностью и генетической гетерогенностью. Тяжесть течения заболевания значительно варьирует даже в пределах одной семьи. Это может быть обусловлено как наличием мутаций более чем в одном гене, ответственным за заболевание, так и модифицирующим влиянием на проявление мутаций полиморфных аллелей гена, а также других экзогенных или эндогенных факторов.

Согласно многочисленным клиническим и молекулярно-генетическим исследованиям, клинические особенности синдрома удлиненного интервала *QT*, а также эффективность различных подходов к лечению в значительной степени определяются пораженным геном. Современные методы исследования, среди которых все более актуальной становится ДНК-диагностика, внедряемые в клиническую практику, значительно расширяют наши возможности в направлении выбора адекватной терапии, уточнения прогноза и риска развития жизнеугрожающих нарушений ритма сердца у пациентов с болезнями гетерогенной генетической этиологии.

Учитывая необходимость пожизненной терапии с помощью имплантируемых устройств, следует принимать во внимание, что даже с современными схемами стратификационного риска пациенты, которые отнесены к группе низкого риска, могут иметь 30%-ный риск возникновения ВСС. Было бы предпочтительнее, если бы нам стали доступны более надежные пособия для идентификации пациентов действительно низкого риска, которым, возможно, не требуется введение имплантируемых устройств.

Именно поэтому в настоящее время накапливаются сведения о конкретных мутациях, детерминирующих различную степень тяжести клинических проявлений. Если предварительные данные о том, что определенные мутации проявляют себя более злокачественно, чем другие, будут подтверждены, станет возможной разработка локуспецифичных схем стратификации риска, основанных или на определенных мутациях, или на их функциональных эффектах. Это позволит в случае выявления у пациента мутации, известной злокачественным течением, применить более агрессивные методы лечения, даже в случае отсутствия каких-либо очевидных указаний на наличие высокого риска синкопе со стороны наиболее важных

фенотипических проявлений заболевания, и не дожидаясь первого сердечного эпизода, который может, к глубокому сожалению, закончиться трагическим исходом, самым грозным проявлением синдрома удлиненного интервала QT – внезапной сердечной смертью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л. А. Тахиаритмии: диагностика и хирургическое лечение. – Л.: Медицина, 1989.
2. Школьникова М. А. Синдром удлиненного интервала QT. – М.: Медпрактика, 2001.
3. Ackerman M. J., Khositseth A., Tester D. J. et al. Epinephrine-induced QT interval prolongation: A gene-specific paradoxical response in congenital long QT syndrome // *Mayo Clin. Proc.* – 2002. – Vol. 77. – P. 413–421.
4. Ackerman M. J., Siu B. L., Sturner W. Q. et al. Postmortem molecular analysis of SCN5A defects in sudden infant death syndrome // *JAMA.* – 2001. – Vol. 286. – P. 2264–2269.
5. Antzelevitch C. Molecular genetics of arrhythmias and cardiovascular conditions associated with arrhythmias. From the Masonic Medical Research Laboratory, Utica, N. Y. // *PACE.* – 2003. – Vol. 26. – P. 2194–2208.
6. Antzelevitch C., Brugada J., Brugada R. et al. Proposed diagnostic criteria for the Brugada Syndrome // *Eur. Heart J.* – 2002. – Vol. 23, Issue 21.
7. Atar S. Torsades de pointes and QT prolongation. Due to a combination of zoratidine and amiodarone // *PACE.* – 2002. – Vol. 18. – P. 577–786.
8. Barhanin J., Priori S. G., Hauer R. W. et al. Genetic and molecular basis of cardiac arrhythmias. Impact on clinical management // *Eur. Heart J.* – 1999. – Vol. 20. – P. 174–195.
9. Berthet M., Denjoy I., Donjer C. et al. C-terminal HERG mutations: The role of hypokaliemia and a KCNQ1-associated mutation in cardiac event occurrence // *Circulation.* – 1999. – Vol. 99. – P. 1464–1470.
10. Brugada P., Brugada J. Right bundle branch block, present ST segment elevation and sudden cardiac death: A distinct clinical and electrocardiographic syndrome // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 1992. – Vol. 20. – P. 1391–1396.
11. Chevalier P., Rodriguez C., Bontemps L. et al. Non-invasive testing of acquired long QT syndrome: Evidence for multiple arrhythmogenic substrates // *Cardiovasc. Res.* – 2001. – Vol. 50, № 2. – P. 386–398.
12. Donger C., Berthet M., Neyroud N. et al. KVLQT1 C-Terminal missense mutation causes a forme fruste Long-QT Syndrome // *Circulation.* – 1997. – Vol. 96. – P. 2778–2781.
13. Hong Y., Rautaharju P. M., Hopkins P. N. et al. Familial aggregation of QT-interval variability in a general population: Results from the NHLBI Family Heart Study // *Clin. Genet.* – 2001. – Vol. 59. – P. 171–177.
14. Jervella A., Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death // *Amer. Heart J.* – 1957. – Vol. 54. – P. 59–68.
15. Khan I. A. Long QT syndrome: Diagnosis and management // *Ibid.* – 2002. – Vol. 143, № 1. – P. 7–14.
16. Komiya N., Tanaka K., Doi Y. A patient with LQTS in whom verapamil administration and permanent pacemaker implantation were useful for preventing torsades de pointes. Third department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine, Nagasaki, Japan // *PACE.* – 2004. – Vol. 27. – P. 123–124.
17. Locati E. Torsades de pointes. Clinical aspects of Holter monitoring // *Noninvasive Electrocardiology.* – Cambridge, UK: University Press, 1997. – P. 59–73.
18. Miller R. F. Long QTS: First and fatal events provoked by hemodialysis // *PACE.* – 2003. – Vol. 1 (Pt. 1). – P. 1–134.
19. Moss A. J. Long QT syndrome // *JAMA.* – 2003. – Vol. 289. – P. 2041–2044.
20. Moss A. J., Schwartz P. J., Crampton R. S. et al. The long QT syndrome: a prospective international study // *Circulation.* – 1985. – Vol. 71, № 1. – P. 17–21.
21. Moss A. J., Zareba W., Schwartz P. J. et al. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome // *Ibid.* – 2000. – Vol. 15 (101), № 6. – P. 616–623.
22. Moss A. J., Zareba W., Benhorin J. et al. ECG T-wave patterns in genetically distinct forms of the hereditary long QT syndrome // *Ibid.* – 1995. – Vol. 92. – P. 2929–2934.
23. Napolitano C., Schwartz P. J., Brown A. M. et al. Evidence for a cardiac ion channel mutation underlying drug-induced QT prolongation and life-threatening arrhythmias // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2000. – Vol. 11. – P. 691–696.
24. Neyroud N., Richard P., Vignier N. et al. Genomic organization of the KCNQ1 K⁺ channel gene and identification of C-terminal mutations in the long-QT syndrome // *Circ. Res.* – 1999. – Vol. 84. – P. 290–297.
25. Noda T., Takaki H., Kurita T. et al. Gene-specific response of dynamic ventricular repolarization to sympathetic stimulation in LQT1, LQT2 and LQT3 forms of congenital long QT syndrome // *Eur. Heart J.* – 2002. – Vol. 23, Issue 12.
26. Pinski S. L., Eguia L. E., Trohman R. G. What is the minimal pacing rate that prevents Torsades de Pointes? Insights from patients with permanent pacemakers. From the Section of Cardiology, Rush-Presbyterian-St. Luke's Medical Center and Rush Medical College, Chicago, Illinois // *PACE.* – 2002. – Vol. 25, № 11. – P. 1612–1615.
27. Priori G., McKenna J., Pedersen K. et al. Task force on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* – 2001. – Vol. 22 – P. 15.
28. Priori S. G., Schwartz P. J., Napolitano C. et al. Risk stratification in the Long-QT Syndrome // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 348, № 19. – P. 1866–1874.
29. Priori S. G., Napolitano C., Diehl L. et al. Dispersion of the QT interval. A marker of therapeutic efficacy in the idiopathic long QT syndrome // *Circulation.* – 1994. – Vol. 89. – P. 1681–1689.
30. Priori S. G., Napolitano C., Schwartz P. J. Low penetrance in the long QT syndrome. Clinical impact // *Ibid.* – 1999. – Vol. 99. – P. 529–533.
31. Priori S. G., Napolitano C., Schwartz P. J. et al. Association of long QT syndrome loci and cardiac events among the patients treated with β -blockers // *JAMA.* – 2004. – Vol. 292 (15), № 11. – P. 1341–1344.
32. Rashba E. J. Assessment of ventricular repolarization abnormalities in congenital Long QT Syndrome. From the Division of Cardiology, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2004. – Vol. 15, № 5. – P. 557–559.
33. Sanguinetti M. C., Compton S. J., Lux R. L. et al. Genetically defined therapy of inherited long QT syndrome. Correction of abnormal repolarization by potassium // *Circulation.* – 1996. – Vol. 1 (94), № 5. – P. 1018–1022.
34. Schott J. J., Charpentier F., Peltier S. et al. Mapping of a gene for long QT syndrome to chromosome 4q25–27 // *Amer. J. Hum. Genet.* – 1995. – Vol. 57. – P. 1114–1122.
35. Schwartz P., Locati E., Moss A. et al. Left cardiac sympathetic denervation in therapy of congenital long QT syndrome. A worldwide report // *Circulation.* – 1991. – Vol. 84. – P. 503–511.
36. Schwartz P. J., Moss A. J., Priori S. G. et al. Gene-specific influence on the triggers for cardiac arrest in the long QT syndrome // *Ibid.* – 1997. – Vol. 96. – P. 212.
37. Schwartz P. J., Priori S. G., Moss A. J. et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: Gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias // *Ibid.* – 2001. – Vol. 103. – P. 89–95.
38. Shimizu W., Antzelevitch C. Cellular basis for long QT, transmural dispersion of repolarization and torsades de pointes in the long QT syndrome // *J. Electrocardiol.* – 1999. – Vol. 32. – P. 177–184.
39. Splawski I., Shen J., Timothy K. W. et al. Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes. *KVLQT1*, *HERG*, *SCN5A*, *KCNE1*, and *KCNE2* // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102. – P. 1178–1185.
40. Splawski I., Shen J., Timothy K. W. et al. Genomic structure of three long QT syndrome genes: *KVLQT1*, *HERG*, and *KCNE1* // *Genomics.* – 1998. – Vol. 51. – P. 86–97.
41. Splawski I., Timothy K. W., Sharpe L. M. et al. Ca(V)1.2 calcium channel dysfunction causes a multisystem disorder including arrhythmia and autism // *Cell.* – 2004. – Vol. 119. – P. 19–31.
42. Toshio Itoh, Kenjiro Kikuchi, Yasuhisa Odagawa et al. Correlation of genetic etiology with response to β -adrenergic

- blockade among symptomatic patients with familial long-QT syndrome // *J. Hum. Genet.* – 2001. – Vol. 46. – P. 38–40.
43. *Vincent G. M.* The molecular basis of the long QT syndrom. Genes causing fainting and sudden death // *Ann. Rev. Med.* – 1998. – Vol. 49. – P. 257–263.
 44. *Vincent G. M.* Long QT syndrome // *Cardiol. Clin.* – 2000. – Vol. 18 – P. 309–325.
 45. *Vincent G. M.* Role of DNA testing for diagnosis, management, and genetic screening in long QT syndrome, hypertrophic cardiomyopathy, and Marfan syndrome. Editorial // *Heart.* – 2002. – Vol. 86. – P. 12–14.
 46. *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. – Vol. 327. – P. 846–852.
 47. *Viskin S.* Cardiac pacing in the long QT syndrome: review of available data and practical recommendations // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2000. – Vol. 11. – P. 593–600.
 48. *Viskin S.* Post-tachycardia QT prolongation: maladjustment of the QT interval to the normal heart rate // *PACE.* – 2003. – Vol. 26. – P. 659–802.
 49. *Wang Q., Chen Q., Towbin J. A.* Genetics, molecular mechanisms and management of long QT syndrome // *Ann. Med.* – 1998. – Vol. 30, № 1. – P. 58–65.
 50. *Wang Q., Shen J., Splawski I.* et al. SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome // *Cell.* – 1995. – Vol. 80. – P. 805–811.
 51. *Westenskow P., Splawski I., Timothy K. W.* et al. Compound mutations – a common case of severe long QT syndrome // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. 1834–1841.
 52. *Wilde A. M., Priori S. G.* Brugada syndrome and sudden death // *Eur. Heart J.* – 2001. – Vol. 21. – P. 1.
 53. *Wilde A. M., Jongbloed R. J. E., Doevendas P. A.* Auditory stimuli as a trigger for arrhythmic events differentiate herg-related (LQTS2) patients from KVLQT1-related patients (LQTS1) // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 1999. – Vol. 33, № 2. – P. 327–332.
 54. *Wilde A. A.* Is there a role for implantable cardioverter defibrillators in long QT syndrome? // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2002 – Vol. 13. – P. S110–113.
 55. *Windle J. R., Moss A. J., Zareba W.* et al. Normalization of ventricular repolarization with flekainid in long QT syndrome patients with SCN5A // *Ann. Non. Electrocardiol.* – 2001. – Vol. 6, № 2. – P. 153–158.
 56. *Yan G. X., Antzelevitch C., Shimizu W., Sicouri S.* Cellular basis for QT dispersion // *J. Electrocardiol.* – 1998. – Vol. 30. – P. 168–175.
 57. *Zaklyazminskaya E., Chuprova S., Kovalevskaya T., Polyakov A.* Molecular genetic analysis of long QT syndrome in 67 Russian families // *Eur. Heart J.* – 2003. – Vol. 24 (Abstr. Suppl.). – P. 44.
 58. *Zhang L., Benson D.W., Tristani-Firousi M.* et al. ECG features in Andersen-Tawil Syndrome patients with KCNJ2 mutations. Characteristic T-U wave patterns predict the KCNJ2 genotype // *Circulation.* – 2005.
 59. *Zhang L., Timothy K. W., Vincent G. M.* et al. Spectrum of ST-T-wave patterns and repolarization parameters in congenital long-QT syndrome: ECG findings identify genotypes // *Ibid.* – 2000. – Vol. 102. – P. 2849–2855.