

# Электрический «шторм» у больных с наследственным синдромом удлиненного интервала QT

С.Н. Чупрова, Б.М. Блохин

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова

Наследственный синдром удлиненного интервала QT (LQTS) – заболевание, сопряженное с высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС) вследствие развития полиморфной желудочковой тахикардии – фибрилляции желудочков. В настоящее время с целью первичной и вторичной профилактики ВСС больным с данной патологией успешно имплантируют кардиовертеры-дефибрилляторы. Однако после имплантации кардиовертера-дефибриллятора существует риск развития электрического «шторма» – жизнеугрожающего состояния, характеризующегося появлением в течение 24 ч трех или более эпизодов гемодинамически значимой желудочковой тахикардии и/или фибрилляции желудочков, сопровождающихся срабатыванием кардиовертера-дефибриллятора (антитахикардитическая стимуляция или дефибрилляция).

Механизм возникновения электрического «шторма» до сих пор остается неизученным, отсутствуют также и единые подходы (рекомендации) к терапии данного жизнеугрожающего состояния.

**Ключевые слова:** наследственный синдром удлиненного интервала QT, полиморфная желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, имплантированный кардиовертер-дефибриллятор, электрический «шторм», внезапная сердечная смерть.

The hereditary syndrome of long QT interval (LQTS) is a disease with a high risk of sudden cardiac death (SCD) due to polymorphic ventricular tachycardia – ventricular fibrillation. Currently, the prophylactics of primary and secondary SCD pathology is successfully achieved with implanting cardioverters-defibrillators. However, after this implanting there is a risk of developing the electric «storm» – a life-threatening state when three or more events of hemodynamically important tachycardia and/or ventricular fibrillation accompanied with a cardioverter-defibrillator switching-on ( antitachycardia stimulation or defibrillation) may develop within 24 hours.

Triggering mechanisms of this electric «storm» are still unclear; there is no unified recommendations either how to treat this life-threatening state.

**Key words:** hereditary syndrome of long QT interval, polymorphic ventricular tachycardia, ventricular fibrillation, implanted cardioverter – defibrillator, electric «storm», sudden cardiac death.

## Введение

Внезапная сердечная смерть (ВСС) лиц молодого возраста до настоящего времени остается одной из наиболее значимых нерешенных проблем как детской, так и взрослой кардиологии. Одним из наиболее распространенных наследственных заболеваний, связанных с высоким риском внезапной сердечной смерти, является синдром удлиненного интервала QT [1]. Так, по данным G.M. Vincent, в Соединенных Штатах Америки данный синдром является причиной внезапной смерти 2000–3000 детей и подростков в год [2]. В Российской Федерации достоверные статистические данные по этой проблеме отсутствуют.

Основой медикаментозного лечения больных с наследственным синдромом удлиненного интервала QT является назначение бета-блокаторов. Положительный эффект бета-блокаторов обусловлен блокадой симпатических влияний на сердце и уменьшением степени дисперсии реполяризации миокарда желудочков, что предотвращает приступы жизнеугрожающих аритмий. Несмотря на их эффективность, они не устраняют полностью риск развития (рецидива) аритмогенных синкопальных состояний и внезапной сердечной смерти. В течение пяти лет около 32% больных с наследственным синдромом удлиненного интервала QT имеют рецидивы синкопальных состояний на фоне регулярного приема бета-блокаторов, а у 10% больных, по-

лучающих бета-блокаторы, регистрируются остановка сердца и внезапная сердечная смерть [3, 4]. При сохранении синкопальных состояний на фоне медикаментозной терапии, а также после успешной реанимации при остановке сердца рекомендуется имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКД).

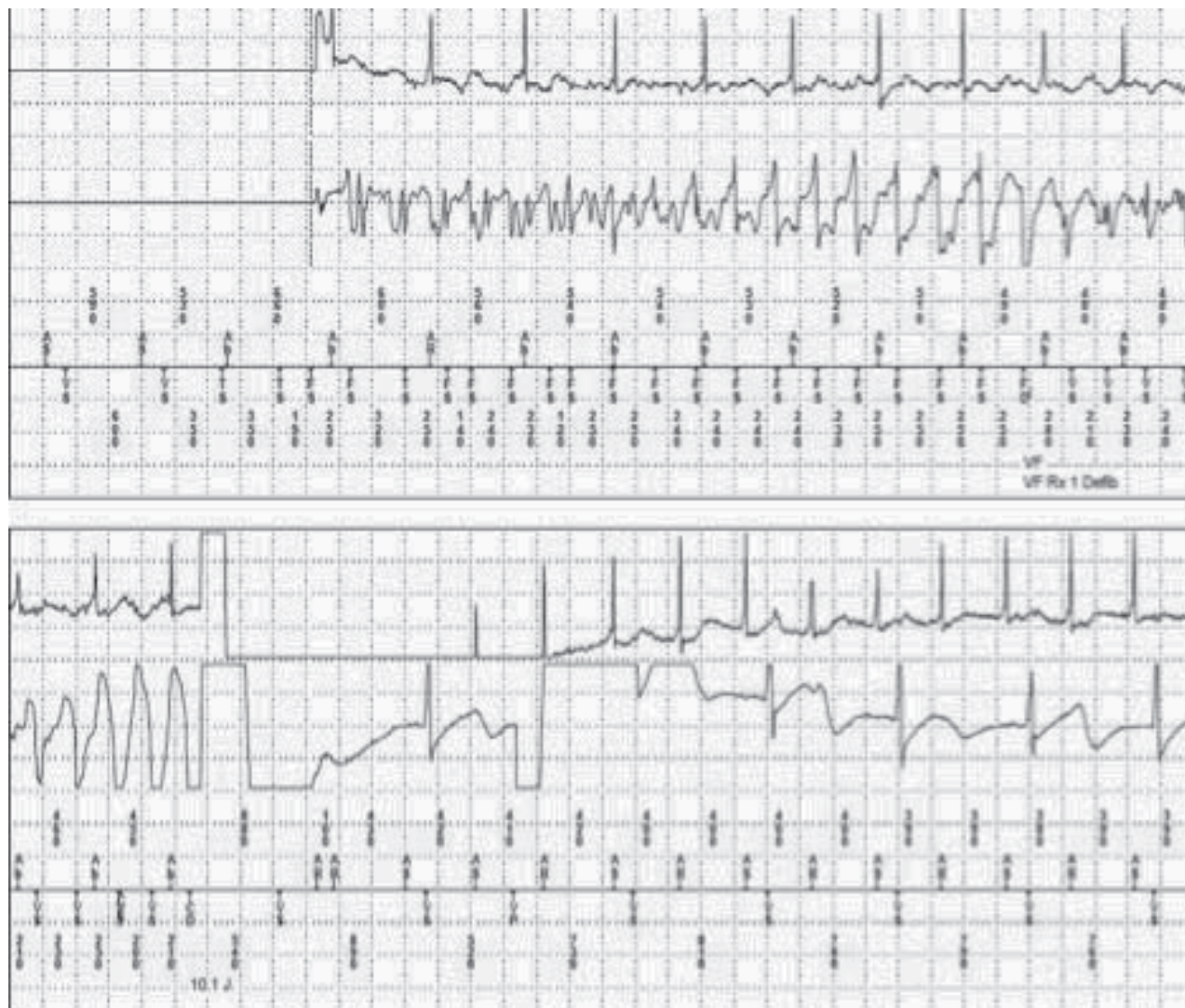
В течение двух лет после имплантации кардиовертера-дефибриллятора успешная ИКД-терапия (вследствие развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий) регистрируется у 50–70% больных [5, 6].

В большинстве случаев общее число разрядов ИКД остается низким.

В ряде случаев у больных с ИКД развивается жизнеугрожающее состояние – электрический «шторм».

## Определение и этиология электрического «шторма»

Электрическим «штормом» (рис. 1) называют состояние, при котором у больного регистрируются повторные (три или более в течение суток) эпизоды гемодинамически значимых желудочковых тахикардий, требующие проведения электрической кардиоверсии или дефибрилляции [7, 8]. К гемодинамически значимым желудочковым тахикардиям относятся пароксизмальная желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков.



**Рис. 1.** Успешная ИКД-терапия у больной с наследственным синдромом удлиненного интервала QT, электрическим «штормом» (5 эпизодов фибрилляции желудочков в течение 24 ч).

Пароксизмальная желудочковая тахикардия может непосредственно переходить в трепетание и мерцание желудочков, быть причиной остановки кровообращения и внезапной аритмической смерти, а фибрилляции желудочков, в свою очередь, часто предшествует пароксизмальная желудочковая тахикардия. Согласно высказыванию Д.М. Криклер, «при классификации заболеваний, вызывающих то или иное нарушение сердечного ритма, удобнее рассматривать желудочковую тахикардию (однородную или переменную) и фибрилляцию желудочков как одно явление» [9]. Поэтому не только фибрилляция желудочков, но и пароксизмальная желудочковая тахикардия требует специальной терапии, направленной на устранение и предупреждение приступов, включая имплантацию кардиовертера-дефибриллятора (например, спонтанные пароксизмы устойчивой желудочковой тахикардии являются абсолютным показанием к ИКД).

С развитием эры кардиовертеров-дефибрилляторов определение электрического «штор-

ма» было расширено. У больных с ИКД электрический «шторм» характеризуется появлением в течение 24 ч трех или более эпизодов желудочковой тахикардии и/или фибрилляции желудочков, сопровождающихся срабатыванием кардиовертера-дефибриллятора (антитахикардическая желудочковая стимуляция или дефибрилляция) [7, 8]. В дефибрилляторах существуют различные зоны детекции частоты сердечных сокращений. Если частота аритмии попадает в зону желудочковой тахикардии, проводится антитахикардическая желудочковая стимуляция или кардиоверсия, в зоне фибрилляции желудочков используется дефибрилляция [10].

Предотвращение электрического «шторма» является сложной задачей и требует подхода с учетом возможных причин его развития. Условно можно выделить две основные группы больных, у которых развивается данное состояние, — с имплантированными устройствами (кардиостимуляторами, дефибрилляторами) и без них. Электрический «шторм» регистрируется у 10–20% (в зависи-

мости от длительности катамнеза) больных с ИКД [11–13]. Сведения о частоте электрического шторма у больных без имплантированных устройств отсутствуют (вероятно, из-за неоднородности данной группы).

Этиология электрического «шторма» разнообразна. Электрический «шторм» может развиваться у больных с острым инфарктом миокарда, наследственными нарушениями сердечного ритма (синдром удлиненного интервала *QT*, синдром Бругада, катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия), эндокринными расстройствами (гипертиреоз, феохромоцитомы), на фоне электролитных нарушений, после имплантации кардиовертера-дефибриллятора [14, 15]. Зарегистрирован случай возникновения электрического «шторма» у больной гриппом А, вирус H1N1 [16]. Больная 22 лет страдала наследственным синдромом удлиненного интервала *QT*. В связи с документированными эпизодами полиморфной желудочковой тахикардии «torsade de pointes», аритмогенными приступами потери сознания, сохраняющимися на фоне приема пропранолола, ей был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор. Через 1 мес после имплантации были зарегистрированы эпизоды фибрилляции желудочков, потребовавшие проведение ИКД-терапии (13 шоковых разрядов в течение 5 ч). Развитие электрического «шторма» отмечалось на фоне ухудшения самочувствия больной (сухой кашель, слабость, головная боль, озноб), которое было связано с инфицированием вирусом гриппа H1N1 [16]. Электрический «шторм» был прекращен в результате проведения комплексной терапии, заключающейся в коррекции медикаментозного лечения (внутривенное введение магния сульфата, увеличение суточной дозы пропранолола) и повышении базовой частоты стимуляции ИКД с 40 до 85 имп/мин [16].

Несмотря на некоторый прогресс в изучении причин электрического «шторма», его патогенез, к сожалению, не известен. Ранее высказывалось предположение о связи электрического «шторма» с внутриклеточной перегрузкой кальцием и, как следствие, увеличением продолжительности потенциала действия [17–20].

В основе развития электрического «шторма» в каждом конкретном случае может проследиваться своя причина и различные электрофизиологические механизмы, однако бесспорной остается роль симпатической нервной системы (повышение ее активности).

Электрический «шторм» может рассматриваться как независимый предиктор внезапной сердечной смерти независимо от причин и патофизиологических механизмов его развития [12, 13].

Несмотря на то что кардиовертеры-дефибрилляторы имплантируются больным с высоким

риском внезапной сердечной смерти, S.C. Sredner и соавт. в своем исследовании продемонстрировали, что электрический «шторм» чаще развивается после имплантации ИКД [12]. Частота электрического «шторма» ниже у больных, которым кардиовертер-дефибриллятор был имплантирован с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти [13, 21].

Также установлено, что некоторые антиаритмические препараты могут провоцировать развитие электрического «шторма» [11]. Прием антиаритмических препаратов класса IA после имплантации кардиовертера-дефибриллятора можно считать фактором риска развития данного жизнеугрожающего состояния [11].

### Основные клинические проявления электрического «шторма», подходы к терапии

Основными клиническими проявлениями электрического «шторма» являются учащенное сердцебиение, головокружение, потеря сознания.

Больные, перенесшие электрический «шторм», нуждаются в срочной госпитализации в отделение или блок интенсивного наблюдения, лечения и реанимации для оценки возможных пусковых факторов (триггеров), а также для оптимизации терапии.

Наличие или отсутствие структурных изменений со стороны сердца, характерные изменения на электрокардиограмме – важные диагностические подсказки в определении предполагаемой причины электрического «шторма» и выборе тактики ведения больных [14].

Несмотря на особенности лечения больных с электрическим «штормом», которые в первую очередь будут определяться возможной причиной развития данного состояния, существуют общие подходы к терапии, включающие: поиск и устранение причины электрического «шторма»; обеспечение гемодинамической поддержки; подбор (оптимизация) антиаритмической терапии; достижение сердечной симпатической денервации, блокады (не рекомендуется при синдроме Бругада), перепрограммирование имплантированного устройства; проведение радиочастотной абляции [22].

Основными задачами для врача, курирующего больного с электрическим «штормом», являются поиск причины электрического «шторма», а также подбор терапии.

Алгоритм терапии электрического «шторма» предполагает в первую очередь подбор антиаритмических препаратов.

Препаратами выбора являются бета-блокаторы, при этом, согласно имеющимся рекомендациям, предпочтительнее использовать пропранолол [23]. При необходимости с целью седации используют пропафол, учитывая его влияние на симпатическую иннервацию сердца [14].



При сохранении электрического «шторма» назначаются несколько антиаритмических перпаратов в следующей последовательности:

- бета-блокатор + антиаритмический препарат III класса [24]. Если выбран амиодарон, то необходимо вводить его внутривенно [25];
- бета-блокатор + антиаритмические препараты классов III + IB [14].

При неэффективности проводимой медикаментозной терапии рекомендовано проведение радиочастотной катетерной абляции [26–30]. Катетерная абляция проводится в тех случаях, когда имеются признаки наличия конкретного триггера аритмии, который может быть подвергнут абляции. Также применяется кардиостимуляция в режиме «overdrive» [31, 32], в исключительных случаях рекомендуется трансплантация сердца [14].

### Основные положения о наследственном синдроме удлиненного интервала QT

Как уже ранее сообщалось одним из наиболее распространенных наследственных заболеваний, связанных с высоким риском внезапной сердечной смерти, является синдром удлиненного интервала QT [1].

Наследственный синдром удлиненного интервала QT характеризуется удлинением интервала QT на ЭКГ-покоя (корректированный интервал, определяемый по формуле Базетта, превышает 460 мс, а по мнению ряда исследователей – 480 мс) и приступами потери сознания вследствие развития полиморфной желудочковой тахикардии «torsade de pointes» [33]. Существует много работ, посвящен-

ных изучению данного синдрома, однако остается еще много вопросов. Несмотря на положительное значение бета-блокаторов, являющихся в настоящее время препаратами выбора в лечении наследственного синдрома удлиненного интервала QT, их терапевтический эффект имеет существенные ограничения (отмечаются рецидивы аритмогенных приступов потери сознания), отсутствуют четкие прогностические критерии, позволяющие оценить эффективность данной терапии в возможном предупреждении (профилактике) ВСС. До настоящего времени остается дискуссионным вопрос об имплантации кардиовертеров-дефибрилляторов в данной группе больных.

Актуальными остаются: разработка более эффективных методов лечения больных с различными клинико-генетическими вариантами LQTS; поиск новых неинвазивных электрокардиографических маркеров (диагностических и прогностических), позволяющих не только более быстро установить диагноз, спрогнозировать течение заболевания, но и оценить эффективность антиаритмической терапии; уточнение (совершенствование) показаний к хирургическому лечению (включая симпатэктомию, имплантацию кардиовертера-дефибриллятора).

Недостаточно изучена и проблема электрического «шторма» у больных с наследственным синдромом удлиненного интервала QT. В детской кардиологии публикации, посвященные данному жизнеугрожающему состоянию, также немногочисленны. К 2002 г. было описано только два слу-

Таблица 1

Диагностические критерии наследственного синдрома удлиненного интервала QT (1993–2012 гг.)

Электрокардиографические критерии	Баллы**
$QTc \geq 480$ мс*	3
$QTc$ 460–479 мс*	2
$QTc$ 450–459 мс (мужской пол)*	1
$QTc$ на 4-й минуте восстановления при стресс-тесте $\geq 480$ мс*	1
Полиморфная желудочковая тахикардия «torsade de pointes»	2
Альтернация зубца T	1
Двугорбый зубец T в 3 отведениях	1
Брадикардия на ЭКГ-покоя < 2 перцентилей для данного возраста	0,5
Клиника	
Приступы потери сознания, провоцируемые стрессом	2
Приступы потери сознания, не связанные со стрессом	2
Врожденная двухсторонняя глухота	0,5
Наследственность	
Наличие родственников с установленным LQTS	1
Случаи внезапной сердечной смерти у ближайших родственников в возрасте	0,5

\*  $QTc$  определяется по формуле Базетта  $QTc = QT / \sqrt{RR}$ .\*\* Сумма всех баллов:  $\leq 1$  – низкая вероятность LQTS; 1, 5–3 – средняя вероятность LQTS;  $\geq 3$ , 5 – высокая вероятность LQTS.

чая электрического «шторма» у детей с *LQTS*, а к настоящему времени их количество увеличилось до 47 [34, 35]. В 2013 г. была опубликована статья Н. Clausen и соавт., в которой представлен ретроспективный анализ четырех случаев электрического «шторма» у детей. Авторы данной статьи описали случаи электрического «шторма», зарегистрированные в период между 2001–2011 гг. в детском госпитале города Мельбурн, а также систематизировали имеющиеся данные по этой проблеме [35]. Во всех четырех клинических случаях (три девочки, один мальчик, возраст 3,3–9,6 года) электрический шторм начался после имплантации кардиовертера-дефибриллятора (катамнеза составил 5,7 года). У двоих детей ранее была диагностирована катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия, у других – наследственный синдром удлиненного интервала *QT* [35].

Первое упоминание о наследственном синдроме удлиненного интервала *QT* принадлежит Meissner (Германия), описавшему в 1856 г. семью, в которой пробанд (страдала врожденной глухотой) и два ее сибса внезапно умерли на фоне эмоционального стресса [7]. Первое полное описание наследственного синдрома удлиненного интервала *QT* относится к 1957 г., когда A. Jervell и F. Lange-Nielsen сообщили о норвежской семье, в которой 4 из 6 детей имели врожденную глухоту, частые приступы потери сознания, связанные с эмоциональным фактором, физической нагрузкой, и удлинение интервала *QT* [36]. С. Romano и соавт., а в 1964 г. O.C. Ward независимо друг от друга сообщили о семьях, в которых удлинение интервала *QT* было выявлено у одного из родителей и нескольких детей без глухоты [37, 38].

Данные клинические сообщения подтвердили существование двух форм наследственного синдрома удлиненного интервала *QT*, названных по фамилии авторов, впервые их описавших, – удлинение интервала *QT* без глухоты (синдром Романо–Уорда, аутосомно-доминантный тип наследования) и удлинение интервала *QT* в сочетании с врожденной глухотой (синдром Джервелла–Ланге–Нильсена, аутосомно-рецессивный тип наследования).

Частота наследственного синдрома удлиненного интервала *QT* достаточно высока и составляет среди новорожденных детей 1:2000 [33, 39]. Синдром Джервелла – Ланге – Нильсена является редкой патологией. По данным D.M. Roden и соавт., частота синдрома Джервелла – Ланге – Нильсена составляет менее 10% от всех случаев наследственного синдрома удлиненного интервала *QT* [40], а по данным G.M. Vincent – менее 1% [7].

Диагностические критерии наследственного синдрома удлиненного интервала *QT* впервые были предложены P.J. Schwartz в 1985 г., модифицированы им в 1993 г. и дополнены в 2012 г. [41–

43]. Данные диагностические критерии используются и в настоящее время (табл. 1).

Как видно из представленной таблицы, одним из основных диагностических критериев синдрома удлиненного интервала *QT* является удлинение интервала *QT* на ЭКГ-покоя. Интервал *QT* на поверхностной электрокардиограмме отражает общую продолжительность деполяризации и реполяризации потенциала действия желудочков. При синдроме удлиненного интервала *QT* происходит удлинение фазы реполяризации [44].

Потенциал действия в миокарде желудочков это временный период, продолжительность которого обычно не превышает 450 мс [45]. Значительная продолжительность потенциала действия в миокарде желудочков необходима для контроля сокращения и предупреждения преждевременного возбуждения. Потенциалы действия кардиомиоцитов являются результатом проницаемости клеточной мембраны для конкретных ионных потоков, активирующихся и инактивирующихся в разные фазы потенциала действия [46–48]. Постоянный транспорт ионов через мембрану и тонкий баланс между различными ионными потоками обеспечиваются работой многих трансмембранных ионселективных каналов, которые кодируются определенными генами. Мутации в генах приводят, как правило, к нарушению функционирования ионных каналов, к увеличению продолжительности потенциала действия кардиомиоцитов и, соответственно удлинению интервала *QT* на ЭКГ.

К настоящему времени идентифицированы более 1000 мутаций не менее чем в 16 генах [33, 49, 50], ответственных за развитие синдрома удлиненного интервала *QT* (табл. 2).

Молекулярно-генетические варианты *LQTS* встречаются в популяции с разной частотой. Согласно данным P. Schwartz [49, 50], 40–55% всех случаев наследственного синдрома удлиненного *QT* связаны с мутациями в гене *KCNQ1* (*LQT1*), в 30–45% случаев синдрома детерминирует ген *KCNH2* (*LQT2*), 5–10% – ген *SCN5A* (*LQT3*), менее 1% – ген *KCNE1* (*LQT5*) и ген *KCNE2* (*LQT6*). Около 3% больных имеют по 2 мутации в различных генах [51].

Таким образом, наиболее часто определяются мутации в генах *KCNQ1* (*LQT1*), *KCNH2* (*LQT2*), *SCN5A* (*LQT3*), которые в свою очередь отвечают за развитие большинства случаев наследственного синдрома удлиненного интервала *QT* [49, 50].

Ген *KCNQ1* впервые был описан M. Keating в 1991 г. Данный ген локализован на хромосоме 11p15.5 и расположен вблизи локуса *Harvey-ras-1*. Он ответственен за развитие первого молекулярно-генетического варианта наследственного синдрома удлиненного интервала *QT* (*LQT1*). Продуктом гена *KCNQ1* является  $\alpha$ -субъединица калиевого канала, определяющая медленно активирующийся ком-

Гены, ответственные за развитие наследственного синдрома удлиненного интервала QT

Молекулярно-генетический вариант	Ген	Белковый продукт
LQT1	KCNQ1	Kv7.1
LQT2	KCNH2	Kv11.1
LQT3	SCN5A	Nav1.5
LQT4	ANKB	Ankyrin
LQT5	KCNE1	MinK
LQT6	KCNE2	MiRP1
LQT7 (синдром Андерсена-Тавила)	KCNJ2	Kir2.1
LQT8 (синдром Тимоти)	CACNA1C	Cav1.2
LQT9	CAV3	Caveolin 3
LQT10	SCN4B	$\beta$ 4-Субъединица натриевого канала
LQT11	AKAP9	Yotiao
LQT12	SNTA1	Syntrophin- $\alpha$ 1
LQT13	KCNJ5	Kir3.4
LQT14	CALM1	Calmodulin1
LQT15	CALM2	Calmodulin2
LQT16	CACNA1C	Cav1.2
JLN1*	KCNQ1	Kv7.1
JLN2*	KCNE1	Mink

\* JLN1, JLN2 – синдром Джервелла–Ланге–Нильсена.

понент выходящего калиевого тока с задержанным выпрямлением ( $I_{Ks}$ ) и образующая полноценно работающий калиевый канал в ассоциации с белком, кодируемым геном KCNE1 [52]. Генная организация KCNQ1 была частично описана М.Р. Lee и соавт. и дополнена N. Neugoud [53, 54]. Установлено, что ген KCNQ1 протяженностью 400 тыс. пар нуклеотидов состоит из 19 экзонов [55]. Из описанных различных мутаций наибольшее количество составляют миссенс-мутации – 75,2%. Делеции занимают 4,6%, инсерции и делеции, приводящие к сдвигу рамки считывания, – 10,1%, нонсенс-мутации – 3,7%, мутации сплайсинга – 6,4%. Среди миссенс-мутаций описаны более частые, встречающиеся в нескольких неродственных семьях. Эти мутации вызывают замены аминокислот: G168R – область белка S2, A341V – область белка S6, G314S – пора, V254M в ассоциации с полиморфизмом A572D – область белка S4-S5. Миссенс-мутация G589D (С-терминальный участок) была идентифицирована в финской популяции в 36 неродственных семьях [56]. Данная мутация обуславливала развитие наследственного синдрома удлиненного интервала QT примерно у 30% финнов с LQTS [56].

Фенотипические проявления миссенс-мутаций зависят от природы соответствующих аминокислотных замен в белке и от функциональной значимости того домена, в котором произошла дан-

ная замена. Замены аминокислот в активных центрах белков могут привести к полной потере его функции. Наибольшее количество мутаций в гене KCNQ1 локализовано в доменах S2, S2-S3, S4-S5, P (пора), S6, С-терминальном участке [57]. По данным С. Donger, у больных с первым молекулярно-генетическим вариантом синдрома удлиненного интервала QT мутации, локализованные в трансмембранных доменах белка S2-S3, S4-S5, P (пора), S6, ассоциировались с более тяжелым течением заболевания (особенно в поре и петле S4-S5), чем мутации, локализованные в С-терминальном участке, что, вероятно, связано с различным нарушением функции мутантного белка [58]. Схожие результаты были представлены и в исследовании W. Shimizu, продемонстрировавшем, что мутации в трансмембранных доменах белка ассоциированы с более высоким риском синкопе, ВСС и более высокой чувствительностью к симпатической стимуляции, чем мутации в С-терминальном участке [59]. Мутации в гене KCNQ1 проявляют себя, как правило, по типу «потери функции» («loss of function»), либо оказывают доминант-негативный эффект [60]. Если мутация оказывает доминант-негативный эффект (при совместной экспрессии мутантного и интактного белка суммарное снижение тока  $I_{Ks}$  превышает 50%), то наличие даже одной мутантной субъединицы в составе калиево-



го канала может тотально заблокировать его функцию, и пропускать ионы калия будут только каналы, не содержащие ни одной мутантной субъединицы, что будет определять более тяжелое течение *LQTS*. Так ведут себя большинство миссенс-мутаций, локализующихся в доменах белка S4-S6, при этом даже такой минимальной активности каналов достаточно для поддержания калиевого гомеостаза во внутреннем ухе и, следовательно, для нормального слуха. Однако если у больного оба аллеля несут мутации, отмечается более выраженное снижение уровня калиевого тока ( $I_{Ks}$ ). Это дополнительно приводит к нарушению калиевого гомеостаза во внутреннем ухе [49] и, как следствие, сочетанию выраженного удлинения интервала *QT* с врожденной двусторонней нейросенсорной глухотой (синдром Джервелла – Ланге – Нильсена). Однако у пробандов были описаны мутации, которые в гомозиготном состоянии приводили к развитию наследственного синдрома удлиненного интервала *QT* без нарушения слуха – аутосомно-рецессивное наследование синдрома Романо – Уорда [61]. У обоих родителей, не имеющих клинически синдрома удлиненного интервала *QT*, были выявлены те же мутации, но в гетерозиготном состоянии. S.G. Prioti и соавт. была высказана гипотеза, согласно которой «спектр генетической передачи заболевания может быть выше, чем предполагается и включать мягкие мутации с дозозависимым эффектом, при которых клинические проявления возникают при «двойной дозе» аллеля – в гомозиготном состоянии» [61]. Существование таких «мягких» мутаций может частично объяснить выраженный внутрисемейный полиморфизм наследственного синдрома удлиненного интервала *QT*.

Другим, частым вариантом синдрома удлиненного интервала *QT* является второй молекулярно-генетический вариант (*LQT2*), который детерминирован геном *HERG* – Human Ether-a-go-go-Related Gene (*KCNH2*). Данный ген впервые был описан J.E. Warmke в 1994 г. [62]. Среди мутаций наиболее часто (как и в случае *LQT1*) встречаются миссенс-мутации – 65,9%, делеции и дупликации (не ведущие к сдвигу рамки считывания) составляют 2,2%, мутации, ведущие к сдвигу рамки считывания (делеции, инсерции, дупликации), – 19,6%, нонсенс-мутации – 9,4%, мутации сплайсинга – 2,9%. Наиболее часто (более чем у 5 пробандов) встречались: миссенс-мутация A561V (область белка S5), миссенс-мутация A614V (пора). При этом не отмечено, чтобы какая-либо из «частых» мутаций встречалась бы преимущественно в одной этнической группе [57]. Наибольшее количество мутаций в гене *KCNH2* локализовано в доменах S5, S5-пора, поре, S6, C- и N- терминальных участках [57].

Подобно *KCNQ1*, мутации в гене *KCNH2* нарушают функционирование калиевого канала и снижают уровень тока  $I_{Kr}$  [49, 63]. Так же, как и для му-

таций в гене *KCNQ1*, мутации в гене *KCNH2* приводят к нарушению функционирования белка по типу «loss of function» или оказывают доминант-негативный эффект [46, 57]. Степень снижения  $I_{Kr}$ , как и  $I_{Ks}$ , зависит от локализации мутаций в гене *KCNH2*.

Ген *SCN5A*, ответственный за развитие третьего (*LQT3*) молекулярно-генетического варианта наследственного синдрома удлиненного интервала *QT*, был впервые описан Q. Wang и соавт. [64]. Этот ген с высокой интенсивностью экспрессируется в миокарде и головном мозге, но не обнаруживается, например, в скелетных мышцах. Ген *SCN5A*, протяженностью 80 kb, состоит из 28 экзонов [55]. Продуктом экспрессии является  $\alpha$ -субъединица натриевого канала. Мутации в гене *SCN5A* приводят к нарушению инактивации натриевых каналов и появлению персистирующего позднего входящего натриевого тока, отсутствующего в норме [49, 65]. Мутации в данном гене могут приводить не только к развитию синдрома удлиненного интервала *QT*. Они также могут быть ответственны за развитие синдрома Бругада, внезапной смерти детей грудного возраста.

Таким образом, большинство случаев наследственного синдрома удлиненного интервала *QT* связано с мутациями в генах *KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A* [49, 50].

Существование трех основных молекулярно-генетических вариантов синдрома удлиненного интервала *QT* определяет и вариабельность их фенотипических проявлений.

Установлена связь некоторых провоцирующих синкопе факторов с генетическими вариантами *LQTS*.

У больных с *LQT1* большинство синкопальных состояний связано с физической нагрузкой [49, 50]. Это может быть объяснено тем, что  $I_{Ks}$  регулируется норадреналином и является ключевым фактором в контроле продолжительности потенциала действия в условиях повышенной симпатической регуляции.

У больных с *LQT2* приступы потери сознания чаще провоцируются резким звуком или возникают в покое, у больных с *LQT3* – во сне [49, 50].

Именно для больных с этим вариантом синдрома наиболее характерно развитие пауз-зависимой «torsade de pointes» [66].

Описаны также провоцирующие синкопе факторы, характерные для определенных молекулярно-генетических вариантов синдрома удлиненного интервала *QT*. Для больных с первым вариантом синдрома таким фактором является плавание и входение в воду, для пациентов с *LQT2* характерным триггерным фактором является резкий звуковой раздражитель [49].

Для каждого молекулярно-генетического варианта также характерен определенный электро-

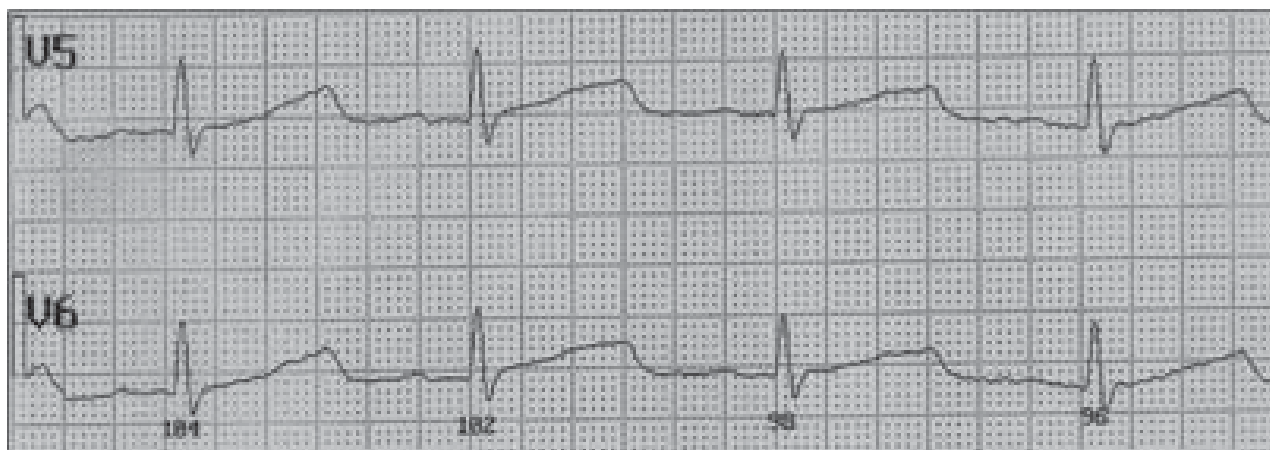


Рис. 2. Особенности морфологии зубца "Т" у больного с LQT1 (мутация в гене KCNQ1) Электрокардиограмма (левые прекардиальные отведения). "Наплывающий" зубец "Т".

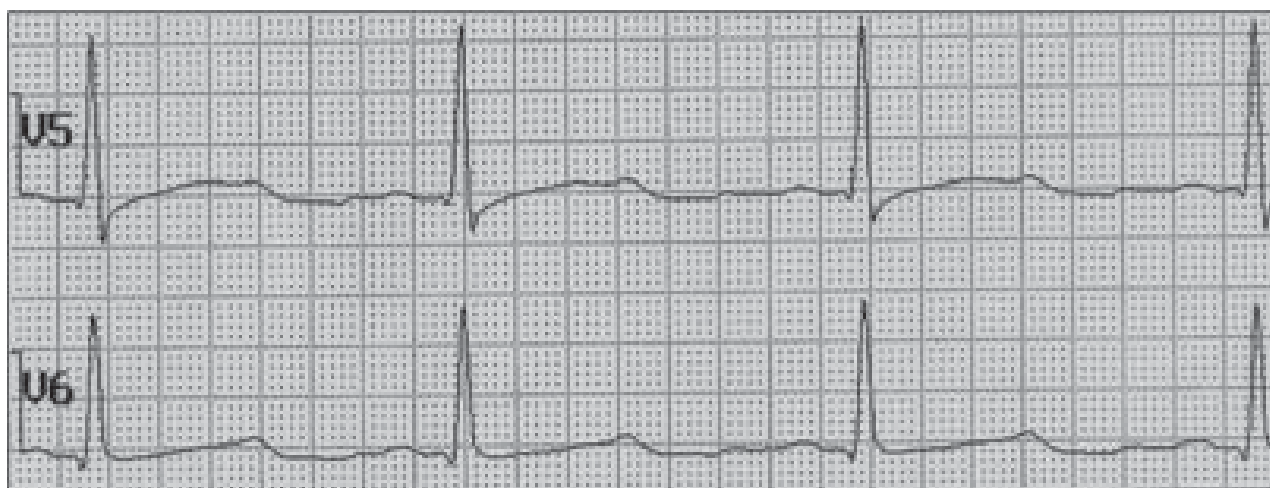


Рис. 3. Особенности морфологии зубца "Т" у больного с LQT2 (мутация в гене KCNH2). Электрокардиограмма (левые прекардиальные отведения). "Двугорбый" зубец "Т".

кардиографический паттерн [49]. Пациенты с LQTS имеют различную морфологию зубца T: с LQT1-уширенный зубец T; LQT2 - двугорбый зубец T, чаще в левых прекардиальных отведениях. Для пациентов с LQT3 при нормальном T характерны удлинение интервала  $QT_{onset}$ , определяемого от начала зубца Q до начала зубца T (рис. 2–4). Данные патологические изменения зубца T могут являться маркерами асинхронности реполяризации и, как следствие, определять индивидуальный риск развития желудочковой тахикардии «torsade de pointes» [67].

Риск развития синкопальных состояний выше у больных с первым молекулярно-генетическим вариантом наследственного синдрома удлиненного интервала QT, а внезапной сердечной смерти при первом (аритмогенном) приступе потери сознания – у больных с третьим вариантом синдрома.

Стратификация риска внезапной сердечной смерти у больных с наследственным синдромом удлиненного интервала QT с учетом трех молекулярно-генетических вариантов, пола, удлинения интервала QT была разработана и предложена S.G. Priori и соавт. в 2003 г. на основании обследования 647 паци-

ентов [68]. За период наблюдения (28 лет) 87 (13%) больных, не получавших лечение, имели остановку сердца или внезапно умерли в возрасте до 40 лет. Согласно предложенной стратификации риск жизнеугрожающих желудочковых аритмий у больных с наследственным синдромом удлиненного интервала QT определяется молекулярно-генетическим вариантом данного синдрома. Анализ развития электрического «шторма» у больных с различными генетическими вариантами LQTS до настоящего времени не проводился.

Стратификации риска позволяет не только определить риск возникновения жизнеугрожающих сердечных событий (синкопе, остановка сердца, внезапная сердечная смерть) у больных с наследственным синдромом удлиненного интервала QT, но и соответственно разработать меры их профилактики.

Основой медикаментозного лечения больных с синдромом удлиненного интервала QT является назначение бета-блокаторов [69]. Положительный эффект бета-блокаторов обусловлен блокадой симпатических влияний на сердце и уменьшением степени дисперсии реполяризации миокарда желу-



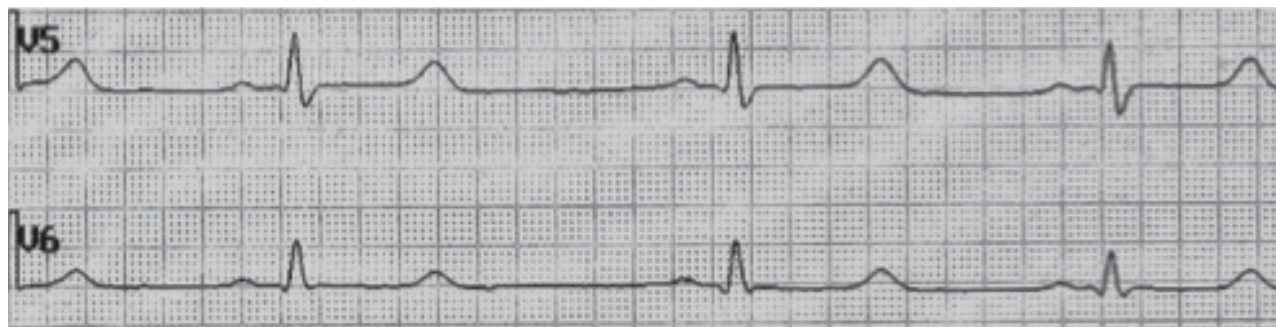


Рис. 4. Особенности морфологии зубца T у больного с LQT3 (мутация в гене SCN5A). Электрокардиограмма (левые прекардиальные отведения). Удлинение интервала QT onset, определяемого от начала зубца Q до начала зубца T.

дочков, что предотвращает приступы жизнеугрожающих аритмий.

В терапии пациентов с синдромом удлиненного интервала QT в настоящее время также перспективным представляется подбор антиаритмической терапии в зависимости от типа пораженного ионного канала. Подобрать специфическую терапию в случае дефекта по типу «loss of function» довольно трудно. Однако в исследовании W. Shimizu было показано, что открыватель калиевых каналов никорандил у больных с LQT1 приводил к нормализации процесса реполяризации [70]. У больных с LQT2 был отмечен положительный эффект при назначении KCl и мочегонного препарата спиронолактона. Вероятно, эффективность этих препаратов у больных с LQT2 можно объяснить тем, что амплитуда ИКг увеличивается при повышении внутриклеточной концентрации калия.

Усиление функции («gain of function»), демонстрируемое аномальным продуктом гена SCN5A, может быть нейтрализовано фармакологическими методами, заключающимися в блокировании позднего INa. При третьем молекулярно-генетическом варианте заболевания с антиаритмической целью показано назначение препарата класса I мексилетина [49].

Несмотря на эффективность бета-блокаторов, они не полностью устраняют риск внезапной сердечной смерти.

С целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти имплантация кардиовертера-дефибриллятора показана [49] всем больным, выжившим после остановки сердца, с целью вторичной профилактики – при сохранении аритмогенных приступов потери сознания на фоне приема бета-блокаторов, больным с высоким риском ВСС (синдром Джервелла–Ланге–Нильсена, Тимоти; выявление мутаций, связанных с высоким риском развития жизнеугрожающих аритмий, например миссенс мутации в гене KCNQ1 A341V; регистрация на ЭКГ-покоя QTc > 550 мс в сочетании с признаками выраженной электрической нестабильности миокарда, например альтернации зубца T, и др.).

У больных с наследственным синдромом удлиненного интервала QT после имплантации ИКД возможно развитие электрического «шторма».

#### Тактика ведения больных с наследственным синдромом удлиненного интервала QT при возникновении электрического «шторма»

Основные подходы к терапии электрического «шторма» у больных были изложены в данном обзоре ранее.

Учитывая собственный опыт лечения больных с электрическим «штормом» (электрический «шторм» был зарегистрирован у четырех больных с наследственным синдромом удлиненного интервала QT, у двоих из них после имплантации кардиовертера-дефибриллятора), данные других клиник (в основном зарубежных), алгоритм тактики ведения больных с данной патологией может быть представлен следующим образом:

- госпитализация больного в отделение интенсивной терапии;
- оценка возможных пусковых факторов (триггеров) – электролитные нарушения, эндокринные расстройства, прием определенных препаратов (например, антиаритмических препаратов класса IA, препаратов, удлиняющих интервал QT), инфекция – ранее сообщалось о связи электрического «шторма» с вирусом гриппа H1N1 [16], имплантация кардиовертера-дефибриллятора, нарушения в системе постоянной электрокардиотерапии;
- инфузия изопроterenола, магнезии, препаратов калия – рекомендуемый уровень калия в крови 4,5 ммоль/л [8];
- кардиостимуляция в режиме «overdrive»;
- коррекция антиаритмической терапии (повышение суточной дозы бета-блокаторов).

Данные о применении амиодарона у больных с наследственным синдромом удлиненного интервала QT противоречивы: с одной стороны, он удлиняет интервал QT, с другой – описаны случаи успешного купирования электрического «шторма» у детей с данной патологией при введении амиодарона.

Профилактические меры по предупреждению электрического «шторма» у больных с наследственным синдромом удлинённого интервала QT до настоящего времени не разработаны.

Учитывая риск развития электрического «шторма» после имплантации ИКД, более низкую его частоту у больных, которым кардиовертер-дефибриллятор был имплантирован с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти [13, 21], вопрос об имплантации кардиовертера-дефибриллятора должен всегда решаться индивидуально с учетом имеющихся показаний. Врач, наблюдающий больных с синдромом удлинённого интервала QT, должен помнить о возможности возникновения электрического «шторма», знать причины, которые могут спровоцировать его развитие, а также осуществлять мониторинг факторов риска внезапной сердечной смерти.

### Литература

1. Meyer J.S., Mehdiraz A., Salem B.I. et al. Sudden Arrhythmia Death Syndrome: Importance of the Long QT Syndrome. *Am. Family Physician* 2003; 68 (3): 483–488.
2. Proietti R., Sagone A. Electrical storm: Incidence, Prognosis and Therapy. *Indian Pacing and Electrophysiology J.* 2011; 11 (2): 34–42.
3. Moss A., Zareba W., Hall J. et al. Effectiveness and Limitations of  $\beta$ -Blocker Therapy in Congenital Long-QT Syndrome. *Circulation.* 2000; 101: 616–623.
4. Li C., Hu D, Qin X. et al. Clinical features and management of congenital long QT syndrome: a report on 54 patients from a national registry. *Heart Vessel.* 2004; 19: 38–42.
5. Zipes D.P., Roberts D. Results of the international study of the implantable pacemaker cardioverter-defibrillator. A comparison of epicardial and endocardial lead systems. *The Pacemaker-Cardioverter-Defibrillator Investigators. Circulation.* 1995; 92 (1): 59–65.
6. Villacastin J., Almendral J., Arenal A. et al. Incidence and clinical significance of multiple consecutive, appropriate, high-energy discharges in patients with implanted cardioverter-defibrillators. *Circulation.* 1996; 93 (4): 753–762.
7. Vincent G.M. The Long QT syndrome. *Indian Pacing Electrophysiol. J.* 2002; 2 (4): 127–142.
8. Eifling M., Razavi M., Massumi A. The evaluation and management of electrical storm. *Tex. Heart Inst. J.* 2011; 38 (2): 111–121.
9. Криклер Д.М., Перельман М., Роулант Э. Желудочковая тахикардия и фибрилляция. В кн.: Аритмии сердца. Механизмы, диагностика, лечение; Под ред. В.Дж. Мандела. М.: Медицина, 1996. 373–405.
10. Ардашев А.В. Клиническая аритмология. М.: Медпрактика-М., 2009.
11. Emkanjoo Z., Alihasani N., Alizadeh A. et al. Electrical storm in patients with implantable cardioverter-defibrillators: can it be forecast? *Tex. Heart Inst. J.* 2009; 36 (6): 563–567.
12. Credner S.C., Klingenheben T., Mauss O. et al. Electrical storm in patients with transvenous implantable cardioverter-defibrillators: incidence, management and prognostic implications. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32 (7): 1909–1915.
13. Exner D.V., Pinski S.L., Wyse D.G. et al. Electrical storm presages nonsudden death: the antiarrhythmics versus defibrillators (AVID) trial. *Circulation.* 2001; 103 (16): 2066–2071.
14. Hsieh Jen-Che, Bui M., Yallapragda S. et al. Current Management of Electrical Storm. *Acta Cardiol. Sin.* 2011; 27: 71–76.
15. 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). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48 (5): 247–346.
16. Margues J.S., Veiga A., Nobrega J. et al. Electrical storm induced by H1N1 influenza infection. *Europace.* 2010; 12 (2): 294–295.
17. Brooks W.W., Conrad C.H., Morgan J.P. Reperfusion induced arrhythmias following ischaemia in intact rat heart: role of intracellular calcium. *Cardiovasc. Res.* 1995; 29: 536–542.
18. Tribulova N., Seki S., Radosinska J. et al. Myocardial Ca<sup>2+</sup> handling and cell-to-cell coupling, key factors in prevention of sudden cardiac death. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2009; 87: 1120–1129.
19. Chan Y.H., Wu C.T., Yeh Y.H., Kuo C.T. Reappraisal of Luo-Rudy dynamic cell model. *Acta Cardiol. Sin.* 2010; 26: 69–80.
20. Yukiomi T., Mayumi H., Niels V. et al. Ca<sup>2+</sup>-related signaling and protein phosphorylation abnormalities play central roles in a new experimental model of electrical storm. *Circulation.* 2011; 66123: 2192–2203.
21. Sesselberg H.W., Moss A.J., McNitt S. et al. Ventricular arrhythmia storms in post infarction patients with implantable defibrillators for primary prevention indications: a MADIT-II substudy. *Heart Rhythm.* 2007; 4 (11): 1395–1402.
22. Burjorjee J., Milne B. Propofol for electrical storm; a case report of cardioversion and suppression of ventricular tachycardia by propofol. *Can. J. Anaesth.* 2002; 49: 97.
23. Tsagalou E.P., Kanakakis J., Rokas S., Anastasiou-Nana M.I. Suppression by propranolol and amiodarone of an electrical storm refractory to metoprolol and amiodarone. *Int. J. Cardiol.* 2005; 99: 341–342.
24. Fuchs T., Groysman R., Meilichov I. Use of a combination of class III and class Ic antiarrhythmic agents in patients with electrical storm. *Pharmacotherapy.* 2008; 28; 1: 14–19.
25. Kavesh N., Olsovsky M., Freudenberger R. et al. IV Amiodarone suppression of electrical storm refractory to chronic oral amiodarone. *Pacing. Clin. Electrophysiol.* 1999; 22: 665–667.
26. Schreieck J., Zrenner B., Deisenhofer I., Schmitt C. Rescue ablation of electrical storm in patients with ischemic cardiomyopathy: a potential-guided ablation approach by modifying substrate of intractable, unmappable ventricular tachycardias. *Heart Rhythm.* 2005; 2: 10–14.



27. Bänsch D., Oyang F., Antz M. et al. Successful catheter ablation of electrical storm after myocardial infarction. *Circulation*. 2003; 108: 3011–3016.
28. Kolettis T.M., Naka K.K., Katsouras C.S. Radiofrequency catheter ablation for electrical storm in a patient with dilated cardiomyopathy. *Hellenic. J. Cardiol*. 2005; 46: 366–369.
29. Carbucicchio C., Santamaria M., Trevisi N. et al. Catheter ablation for the treatment of electrical storm in patients with implantable cardioverter-defibrillators: short- and long-term outcomes in a prospective single-center study. *Circulation*. 2008; 117: 462–469.
30. Tanner H., Hindricks G., Volkmer M. et al. Catheter ablation of recurrent scar-related ventricular tachycardia using electroanatomical mapping and irrigated ablation technology: results of the prospective multicenter Euro-VT-Study. *J. Cardiovasc. Electrophysiol*. 2010; 21: 47–53.
31. Kurisu S., Inoue I., Kawagoe T. et al. Temporary overdrive pacing as an adjunct to antiarrhythmic drug therapy for electrical storm in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2005; 69: 613–616.10
32. Braunschweig F., Boriani G., Bauer A. et al. Management of patients receiving implantable cardiac defibrillator shocks. *Europace*. 2010; 12: 1673–1690.
33. Tester D., Ackerman M. Genetics of long QT syndrome. *MDCVJ*. 2014; 10 (1): 29–33.
34. Shah M.J., Rhodes L.A. Resolution of Electrical Storms After Discontinuation of ICD Therapy in a Child with Long QT Syndrome. *Pediatric. Cardiol*. 2002; 23 (2): 213–215.
35. Clausen H., Pflaumer A., Kamberi S. Electrical Storm in Children. *Pacing Clin. Electrophysiol*. 2013; 36 (3): 391–401.
36. Jervell A., Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the QT interval, and sudden death. *Am. Heart J*. 1957; 54: 59–68.
37. Romano C., Gemme G., Pongiglione R. Artimie cardiache rare dell'eta pediatrica. *Clin. Pediatr. (Phila)*. 1963; 45: 656–683.
38. Ward O.C. New familial cardiac syndrome in children. *J. Ir. Med. Assoc*. 1964; 54: 103–106.
39. Schwartz P., Stramba-Badiale M., Crotti L. et al. Prevalence of the congenital long-qt syndrome. *Circulation*. 2009; 120 (18): 1761–1767.
40. Roden D.M. Drug-induced prolongation of the QT Interval. *N. Engl. J. Med*. 2004; 350: 1013–1022.
41. Schwartz P.J. Idiopathic long QT syndrome: progress and questions. *Am. Heart J*. 1985; 109: 399–411.
42. Schwartz P.J., Moss A.J., Vincent G.M., Crampton R.S. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. *Circulation*. 1993; 88: 782–784.
43. Schwartz P.J., Crotti L. QTc Behavior During Exercise and Genetic Testing for the Long-QT Syndrome. *Circulation*. 2011; 124: 2181–2184.
44. Khan I.A. Clinical and Therapeutic Aspects of Congenital and Acquired Long QT Syndrome. *Am. J. Med*. 2002; 112: 58–66.
45. Kass R.S., Moss A.J. Long QT syndrome: novel insights into the mechanisms of cardiac arrhythmias. *J. Clin. Invest*. 2003; 112: 810–815.
46. Snyders D.J. Structure and function of cardiac potassium channels. *Cardiovas. Res*. 1999; 42: 377–390.
47. Vatta M., Li H., Towbin J.A. Molecular biology of arrhythmic syndromes. *Curr. Opin. Cardiol*. 2000; 15: 12–22.
48. Gima K., Rudy Y. Ionic current basis of electrocardiographic waveforms: a model study. *Circ. Res*. 2002; 90: 889–896.
49. Schwartz P., Crotti L., Insolia R. Long QT Syndrome: From Genetics to Management. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol*. 2012; 5 (4): 868–877.
50. Schwartz P.J., Ackerman M.J., Wilde A. Impact of Genetics on the Clinical Management of Channelopathies. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013; 62 (3): 169–180.
51. Zhang L., Timothy K.W., Vincent G.M. et al. The spectrum of ST-T wave patterns and repolarization parameters in congenital long QT syndrome: ECG findings identify genotype. *Circulation*. 2000; 102: 2849–2855.
52. Wollnik B., Schreuder B.C., Kubish C. et al. Pathophysiological mechanisms of dominant and recessive KVLQT1 K<sup>+</sup> channel mutations found in inherited cardiac arrhythmias. *Hum. Mol. Genet*. 1997; 6: 1943–1949.
53. Lee M. P., Hu R. J., Johnson L. A. et al. Human KvLQT1 gene shows tissue-specific imprinting and encompasses Beckwith-Wiedemann syndrome chromosomal rearrangements. *Nature Genet*. 1997; 15: 181–185.
54. Neyroud N., Tesson F., Denjoy I. et al. A novel mutation in the potassium channel gene KvLQT1 causes the Jervell and Lange-Nielsen cardioauditory syndrome. *Nature Genet*. 1997; 15: 186–189.
55. Haack B., Kupka S., Ebauer M. et al. Analysis of candidate genes for genotypic diagnosis in the long QT syndrome. *J. Appl. Genet*. 2004; 45: 375–381.
56. Piippo K., Swan H., Pasternack M. et al. A founder mutation of the potassium channel KCNQ1 in long QT syndrome: implication for estimation of disease prevalence and molecular diagnostics. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2001; 37: 562–568.
57. 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; 102: 1178–1185.
58. Donger C., Denjoy I., Berthet M. et al. KVLQT1 C-Terminal Missense Mutation Causes a Forme Fruste Long-QT Syndrome. *Circulation*. 1997; 96: 2778–2781.
59. Shimizu W., Horie M., Ohno S. et al. Mutation site-specific differences in arrhythmic risk and sensitivity to sympathetic stimulation in the LQT1 form of congenital long QT syndrome: multicenter study in Japan. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2004; 44: 117–125.
60. Sanguinetti M.C. Long QT syndrome: ionic basis and arrhythmia mechanism in long QT syndrome type 1. *J. Cardiovasc. Electrophysiol*. 2000; 11: 710–712.
61. Priori S.G., Schwartz P.J., Napolitano C. et al. Recessive Variant of the Romano-Ward Long-QT Syndrome? *Circulation*. 1998; 97: 2420–2425.
62. Warmke J.E., Ganetzky B. A family of potassium channel gene related to eag in Drosophila and mammals. *Proct. Acad. Sci. USA*. 1994; 91: 3438–3442.



63. January C.T., Gong Q., Zhou Z. Long-QT syndrome: cellular basis and arrhythmia mechanism in LQT2. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2000; 11: 1413–1418.
64. Wang Q., Shen J., Splawski I. et al. SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long-QT syndrome. *Cell.* 1995; 80: 805–811.
65. Abriel H., Wehrens X.H., Benhorin J. et al. Molecular pharmacology of the sodium channel mutation D1790G linked to the long-QT syndrome. *Circulation.* 2000; 102: 921–925.
66. Wehrens X.H., Vos M.A., Doevendans P.A., Wellens H.J. Novel Insights in the Congenital Long QT Syndrome. *Ann. Intern. Med.* 2002; 137: 981–993.
67. Shimizu W., Antzelevitch C. Cellular basis for long QT, transmural dispersion of repolarization and torsade de pointes in the long QT syndrome. *J. Electrocardiol.* 1999; 32: 177–184.
68. Priori S.G., Schwartz P.J., Napolitano C. et al. Risk Stratification in the Long-QT Syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1866–1874.
69. Extramiana F., Maison-Blanche P., Denjoy I. et al. Gene-Specific Effect of Beta-Adrenergic Blockade on Corrected QT Interval in the Long QT Syndrome. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2013; 18 (4): 399–408.
70. Shimizu W., Kurita T., Matsuo K. et al. Improvement of repolarization abnormalities by K<sup>+</sup> channel opener in the LQT1 form of congenital long-QT syndrome. *Circulation.* 1998; 97: 1581–1588.