

## СИНДРОМ УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT. ЧАСТЬ 1

<sup>1</sup>Колоцей Л. В. (lkolotsey@mail.ru), <sup>2</sup>Снежицкий В. А. (vsnezh@mail.ru)<sup>1</sup>УЗ «Гродненская областная клиническая больница», Гродно, Беларусь<sup>2</sup>УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

*Синдром удлиненного интервала QT (LQTS) – это потенциально жизнеугрожающая каналопатия, сопровождающаяся удлинением интервала QT на 12-канальной ЭКГ, синкопальными состояниями и высоким риском внезапной сердечной смерти вследствие развития полиморфной желудочковой тахикардии типа torsade de pointes. Первоочередная цель в ведении пациентов с LQTS на современном этапе состоит в недопущении недодиагностированных его форм, адекватном лечении и профилактике, чему способствует развитие молекулярной биологии и генетики. В первой части настоящего обзора отражена история изучения, этиология, эпидемиология, патогенез и клиническая картина синдрома удлиненного интервала QT.*

**Ключевые слова:** синдром удлиненного интервала QT, полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт», лекарственно-индуцированный LQTS, синкопе.

Синдром удлиненного интервала QT (LQTS) – это потенциально жизнеугрожающая каналопатия, сопровождающаяся удлинением интервала QT на 12-канальной ЭКГ, синкопальными состояниями и высоким риском внезапной сердечной смерти вследствие развития полиморфной желудочковой тахикардии типа torsade de pointes (TdP) [1, 2]. В его основе лежит асинхронность реполяризации разных участков миокарда желудочков и, как следствие, увеличение её общей продолжительности. Электрокардиографическим показателем асинхронной реполяризации является удлинение интервала QT, а также степень его дисперсии, увеличение которой создает функциональный субстрат для возникновения трансмуральной re-entry и персистирования пируэтной тахикардии [3].

Впервые в литературе синдром удлиненного интервала QT описан в 1856 г. Meissner, опубликовавшим наблюдение за девочкой с врожденной глухотой и частыми синкопальными состояниями, возникающими при сильном волнении [4]. Электрокардиографическую картину данного синдрома дал в 1953 г. Moller, когда у мальчика, страдающего врожденной глухотой и частыми синкопальными состояниями, на ЭКГ были выявлены брадикардия, аномалия волны T и сегмента ST, а также удлинение интервала QT [4]. В 1957 г. норвежские ученые Jervell и Lange Nielsen опубликовали данные по изучению семьи с шестью детьми, из которых четверо страдали глухотой, частыми синкопе, имели стойкое удлинение интервала QT на ЭКГ. При этом оба родителя были клинически здоровы, не приходились друг другу родственниками, имели нормальную ЭКГ [5]. В 1963 г. итальянский педиатр Romano и в 1964 г. ирландский педиатр Ward независимо друг от друга представили описание аналогичного синдрома, но без врожденной глухоты [6]. В 1964 г. Selzer и Wray опубликовали данные об удлинении интервала QT и развитии пароксизма фибрилляции желудочков в ответ на попытку восстановления ритма хинидином у восьми пациентов с фибрилляцией предсердий [7]. Два года спустя Dessertenne впервые описал полиморфную желудочковую тахикардию torsade de pointes у пожилой женщины с полной

АВ-блокадой и частыми эпизодами синкопе [8].

В 1979 г. был создан Международный регистр LQTS. Его основная цель – изучение анамнеза и клинических проявлений пациентов с синдромом удлиненного интервала QT с целью разработки эффективных методов диагностики и лечения LQTS и предотвращения у пациентов внезапной сердечной смерти.

#### Этиология

Синдром удлиненного интервала QT может быть врожденным и приобретенным. Генетическая природа врожденного LQTS впервые описана Keating et al. в 1995 г. [4]. К настоящему моменту известно около 600 мутаций в 16 генах, на основании чего выделяют 15 генотипов LQTS. Это мутации в 6 генах калиевых (KCNQ1, KCNH2, KCNE1, KCNE2, KCNJ2, KCNJ5), 2 генах натриевых (SCN5A, SCN4B), 1 гене кальциевых (CACNA1C) и 6 генах специфических связывающих и строительных белков (AKAP9, ANK9, CAV3, SNTA1, CALM1 и CALM2). Самыми распространенными типами считаются LQT1, LQT 2 и LQT3 – на их долю приходится 90% всех случаев врожденного LQTS [9]. По разным данным, от 4,5 до 7,9% носителей мутантных генов могут иметь более одной мутации, что увеличивает вероятность клинических проявлений LQTS, приводя к суммации эффектов отдельных мутаций [10]. В то же время у 15% пациентов с клинической и электрокардиографической картиной синдрома удлиненного интервала QT не имеется идентифицированных генетических отклонений [11].

Приобретенный синдром удлиненного интервала QT может быть вызван приемом лекарственных препаратов (drug-induced) и рядом других причин (non drug-induced), среди которых – электролитные нарушения (гипокалиемия, гипомагниемия, гипокальциемия), заболевания сердечно-сосудистой системы (ИБС, миокардиты, гипертрофическая кардиомиопатия, медленные сердечные ритмы), эндокринной системы (сахарный диабет, гипотиреоз, гиперпаратиреоз, феохромоцитом), нервной системы (субарахноидальное кровоизлияние, травма, инфекции, опухоли), печени (цирроз, печеночная недостаточность), почек, ВИЧ-инфекция и др. [12].

Полный список лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT и имеющих торсадогенный потенциал, размещен на сайте Центра образования и исследований по терапии Аризоны (AZCERT) [www.crediblemeds.org](http://www.crediblemeds.org) [13]. Согласно ему, препараты могут быть разделены на 3 категории:

- с подтвержденным риском TdP (вызывают удлинение QT и возникновение TdP при приеме в терапевтических дозах);
- с вероятным риском TdP (вызывают удлинение QT, но не вызывают возникновение TdP при приеме в терапевтических дозах);
- с условным риском TdP (могут вызывать удлинение QT и возникновение TdP при определенных условиях: превышении дозы препарата, сопутствующих электролитных нарушениях).

Выделяется также четвертая категория: препараты, приема которых следует избегать при врожденном синдроме удлиненного интервала QT. В нее входят предыдущие три категории, а также препараты, самостоятельно не удлиняющие интервал QT, но обладающие особым риском из-за других эффектов (например, дофамин, эфедрин, эпинефрин, сальбутамол и т. д.).

В группу препаратов с подтвержденным риском возникновения TdP входят:

- антиаритмики (амиодарон, дизопирамид, дофетилид, флекаинид, ибутилид, соталол, прокаинамид, хинидин);
- антибиотики (азитромицин, кларитромицин, рокситромицин, ципрофлоксацин, эритромицин, левофлоксацин, моксифлоксацин);
- антипсихотические препараты (хлорпромазин, дроперидол, галоперидол, сульпирид, пимозид, тиоридазин);
- антималярийные препараты (хлорохин, галофантрин);
- противоопухолевые препараты (трисеннокс, оксалиплатин, вандетаниб);
- противогрибковые препараты (флуконазол, пентамидин);
- анестетики (пропофол, севофлуран);
- ингибиторы фосфодиэстеразы 3 (анагрелид, цилостазол);
- антигистаминные препараты (терфенадин, астемизол);
- прокинетики (цизаприд, домперидон);
- противорвотные (ондансетрон);
- вазоконстрикторы (терлипрессин);
- вазодилататоры (папаверин).

#### *Эпидемиология*

Частота врожденного синдрома удлиненного интервала QT колеблется от 1:20000 [14] до 1:2500 [15]. Он встречается во всех этнических и возрастных группах, у женщин чаще, чем у мужчин (1,6-2:1) [16]. Согласно данным проспективного исследования, проводимого Р. J. Schwartz с 2001 по 2006 гг. и включавшего 44596 новорожденных в 18 итальянских родильных домах, частота встречаемости LQTS составила 1:2534, причем у тех из них, у кого продолжительность интервала QT оставалась повышенной на протяжении первого года жизни, вероятность наличия

генной мутации трансмембранных ионных каналов составила 90% [17].

Распространенность приобретенного синдрома удлиненного интервала QT, по данным Molokhia, составляет 10,9 на 1 млн человек в год во Франции, 1,2 – в Швеции, 0,26 – в Германии и 0,08 – в Италии [18]. Согласно сведениям Центра мониторинга ВОЗ в Упсале, наиболее часто возникновение лекарственно-ассоциированного LQTS связано с употреблением антиаритмических препаратов, в частности хинидина (до 8,8% пациентов) и соталола (до 4,8%) [19]. LQTS, ассоциированный с приемом антибактериальных препаратов, встречается реже. К примеру, частота LQTS, связанного с приемом моксифлоксацина, составляет 4 случая на 7,7 млн человек [20].

Одно из самых известных исследований по эпидемиологии приобретенного LQTS проводилось Берлинским центром фармаконадзора в 51 больнице Берлина с 2008 по 2011 г. Согласно его результатам, 60% случаев приобретенного LQTS было связано с приемом лекарственных препаратов, 40% – с иными причинами. Наиболее часто удлинение QT вызывали амиодарон, метоклопрамид, циталопрам и левометадон. Частота приобретенного синдрома удлиненного интервала QT составила 2,5 случая на 1 млн среди мужчин и 4 случая – на 1 млн среди женщин в год [21].

#### *Патогенез*

Как известно, потенциал действия кардиомиоцита генерируется за счет изменения трансмембранной проницаемости для ионов натрия, калия и кальция. Начальная деполяризация кардиомиоцита (Фаза 0) вызывается потоком натрия внутрь клетки через быстрые потенциалзависимые натриевые каналы (INa), а также активацией кальциевых каналов L- и T-типа (ICa-L и ICa-T), что приводит к резкому изменению полярности мембраны уровня потенциала покоя (-80–90 Мв) до +30 Мв. В результате деполяризации мембраны кардиомиоцита большинство натриевых каналов переходят в инактивированное состояние и ток Na<sup>+</sup> в клетку ослабевает. Фаза быстрой начальной реполяризации (Фаза 1) обусловлена активацией быстрых потенциалзависимых калиевых каналов. Ионы калия выходят через эти каналы из клетки, что приводит к реполяризации мембраны. Фаза плато (Фаза 2) развивается в результате уравнивания выходящего тока ионов калия входящим током ионов кальция через кальциевые каналы L-типа. По мере инактивации кальциевых каналов баланс между входящим током кальция и выходящим током калия нарушается, ток калия начинает доминировать и фаза плато завершается. Во время фазы быстрой конечной реполяризации (Фаза 3) выходящий ток калия через быстрые (IK<sub>f</sub>) и медленные (IK<sub>s</sub>) каналы возвращает мембранный потенциал рабочего кардиомиоцита к уровню мембранного потенциала покоя.

При варианте LQTS1 вовлеченный ген KvLQT1 (или KCNQ1) находится на хромосоме 11 (11p15.5) и кодирует  $\alpha$ -субъединицу IK<sub>s</sub>

медленно активирующегося калиевого канала. Потенциал действия в клетке удлиняется за счет уменьшения наружного калиевого тока и увеличения времени открытия калиевых каналов. При LQTS2 в процесс вовлекается ген *KCNH2* или *HERG*, расположенный на хромосоме 7 (7q35-36), кодирующий  $\alpha$ -субъединицу  $IKr$  быстро активирующегося калиевого канала. Мутации в этом гене вызывают быстрое закрытие калиевых каналов, что приводит к задержке реполяризации в желудочках. Возникновение LQTS3 вызывается мутациями гена *SCN5A*, отвечающего за кодирование *Nav1.5* натриевого канала, локализуемого на хромосоме 3 (3p21-24). Мутация типа *gain of function* в этом гене вызывает стойкий внутренний натриевый ток в фазе плато, что способствует длительной реполяризации. Мутация типа *loss of function* в том же гене может привести в т. ч. к синдрому Бругада и синдрому Ленегра [1].

На долю остальных вариантов врожденного LQTS приходится не более 10% случаев. Новейшие генетические мутации, связанные с LQTS, описаны в генах *CALM1* и *CALM2*, которые кодируют кальмодулин – повсеместно распространенный и вовлеченный во множество физиологических процессов белок. Они приводят к увеличению функции кальциевых каналов L-типа и удлинению фазы 2 и 3 потенциала действия [22]. Кроме удлинения потенциала QT у пациентов с LQT 14 и LQT 15 наблюдается задержка психомоторного развития из-за замедленного высвобождения кальмодулина в тканях.

При приобретенном синдроме удлинения интервала QT удлинение потенциала действия чаще всего происходит из-за замедления выхода калия из клетки через  $IKr$  и  $IKs$  калиевые каналы и увеличения входящего тока ионов натрия и кальция. Наиболее подвержены действию лекарственных препаратов быстрые калиевые каналы. Их блокада ведет к замедлению реполяризации и удлинению потенциала действия, что приводит к удлинению интервала QT и изменениям зубцов T и U на ЭКГ. Замедление реполяризации может вызвать последующую активацию натриевых каналов и кальциевых каналов L-типа, что приводит к ранним постдеполяризациям, которые в свою очередь обладают триггерной активностью.

У некоторых пациентов с приобретенным синдромом удлиненного интервала QT встречается сопутствующая *forme-fruste* врожденного LQTS, при которой мутация или полиморфизм в одном из генов ионных транспортеров клинически не проявляется до контакта с определенным лекарственным препаратом [23]. В покое у этих пациентов имеется избыток функционирующих ионных каналов, так называемый резерв реполяризации, но эти ионные каналы (в частности  $IKs$  и  $IKr$ ) более восприимчивы к воздействию «триггерных» препаратов. Усугубить ситуацию может снижение числа функционирующих ионных каналов вследствие сопутствующих состояний, таких как гипокалиемия, инфаркт миокарда или хроническая сердечная недостаточность.

Рассмотренные выше изменения как при врожденном, так и при приобретенном LQTS происходят преимущественно в волокнах Пуркинье и средне-миокардиальной популяции М-клеток, потенциал покоя в которых более положителен, чем в субэндо- и субэпикардиальных клетках миокарда желудочков, а удлинение потенциала действия более выражено из-за увеличенного тока ионов натрия внутрь клетки и слабого функционирования медленных калиевых каналов.

Это приводит к дисперсии реполяризации между М-клетками и субэпи- и субэндокардиальными кардиомиоцитами, что является потенциально аритмогенным субстратом и в сочетании с ранними и отсроченными постдеполяризациями проявляется в виде характерной синусоидальной волны полиморфной желудочковой тахикардии *torsade de pointes*, которая в дальнейшем может переходить в фибрилляцию желудочков.

Электрофизиологические механизмы ЖТ типа «пируэт» до сих пор не имеют однозначного объяснения. Постоянное изменение амплитуды и полярности желудочковых комплексов послужило основанием для предположения о существовании как минимум двух независимых, но взаимодействующих друг с другом очагов генерации или нескольких очагов триггерной активности, связанных с ранними постдеполяризациями и запускающимися за счет адренергической активации [24].

#### *Клиническая картина*

При врожденном синдроме удлинения интервала QT выделяют три основных клинических варианта:

- Аутосомно-доминантный тип (синдром Романо-Уорда), который включает подтипы LQT1-6 и LQT9-15 и характеризуется изолированным удлинением интервала QT.

- Аутосомно-рецессивный тип (синдром Джервелла-Ланге-Нильсена), для которого характерны очень выраженное удлинение интервала QT и двусторонняя сенсоневральная глухота, возникающая вследствие потери функции Кортиева органа из-за критического снижения количества ионов калия в омывающей его жидкости.

- Аутосомно-доминантный тип с экстракардиальными проявлениями, подразделяющийся на следующие подтипы:

- LQT7 (синдром Андерсена-Тавила), при котором удлинение QT сочетается с выраженной U-волной, полиморфной или двунаправленной желудочковой тахикардией, аномалиями развития костной системы (низкорослость, микрогнатия, большое расстояние между глазами, низкое расположение ушных раковин, сколиоз, клинодактилия) и гипер/гипокалиемическим периодическим параличом.

- LQT8 (синдром Тимоти), для которого характерны удлинение QT, синдактилия, мальформация сердца (открытый артериальный проток), разные нарушения проводимости (преодоходящая и постоянная формы АВ-блокады II степени с

проведением на желудочки 2:1), расстройства аутистического спектра и дисморфизм. При синдроме Тимоти отмечается наиболее выраженное удлинение интервала QT (до 700 мс), сопровождающееся крайне высоким риском внезапной сердечной смерти (средняя продолжительность жизни составляет 2,5 года).

Клиническое течение врожденного LQTS весьма вариабельно и зависит как от генотипа, так и от внешних факторов жизни пациента. В частности, основной провоцирующий фактор для синкопальных состояний при генотипе LQTS1 – физическая нагрузка, и более 62% случаев аритмических проявлений происходят при тренировках [25]. Самым типичным провоцирующим видом нагрузки для данного генотипа считается плавание или ныряние [26]. У пациентов с LQTS2 аритмии чаще развиваются в ответ на эмоциональный стресс (49%) или внезапный звуковой стимул (например, будильник или телефонный звонок), реже во время сна (22%) или тренировок (19%) [25]. У пациентов с LQTS3 нарушения ритма чаще развиваются во время сна или эпизодов брадикардии. Клинические проявления у них менее выражены, чем при LQTS1 or LQTS2, но повышен риск внезапной сердечной смерти [26].

Определенное значение в течении заболевания имеет пол пациента. Существенно больший риск аритмических осложнений имеют женщины. После начала пубертатного периода интервал QT у мужчин несколько укорачивается, что можно объяснить повышением уровня тестостерона, ускоряющего ток калия через быстрые калиевые каналы [27, 28].

Клинические проявления LQTS включают:

- изолированное удлинение интервала QT;
- синкопе с удлинением интервала QT;
- синкопе без удлинения интервала QT;

- «немое», латентное течение с наличием высокого риска синкопе без очевидных проявлений заболевания.

### Литература

1. Бокерия, О. Л. Синдром удлиненного Q-T интервала / О. Л. Бокерия, М. К. Санакоев // *Анналы аритмологии*. – 2015. – Т. 12, № 2. – С. 114-127. – doi: 10.15275/annaritmol.2015.2.7.
2. Tester, D. J. Genetics of long QT syndrome / D. J. Tester, M. J. Ackerman // *Methodist Debakey Cardiovasc. J.* – 2014. – Vol. 10, № 1. – P. 29-33.
3. Relation of increased short-term variability of QT interval to congenital long-QT syndrome / R. Hinterseer [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2009. – Vol. 103, № 9. – P. 1244-1248. – doi: 10.1016/j.amjcard.2009.01.011.
4. A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome / M. E. Curran [et al.] // *Cell*. – 1995. – Vol. 80, № 5. – P. 795-803.
5. Jervell, A. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death / A. Jervell, F. Lange-Nielsen // *Am. Heart J.* – 1957. – № 54. – P. 59-68.
6. Romano, C. Rare cardiac arrhythmias of the pediatric age. I. Repetitive paroxysmal tachycardia / C. Romano,

Типичным вариантом течения синдрома удлиненного интервала QT является стойкое удлинение QT в сочетании с более или менее частыми синкопальными или пресинкопальными состояниями вследствие эпизодов желудочковой тахикардии torsade de pointes. Эпизодам синкопе может предшествовать учащенное сердцебиение, тошнота или головокружение [29]. Иногда они сопровождаются клонико-тоническими судорогами, произвольным мочеиспусканием, что затрудняет дифференциальную диагностику с эпилептическими припадками [30]. Согласно исследованиям Toft et al., при LQTS могут встречаться и вазовагальные синкопе, в частности у пациентов с мутациями в генах калиевых ионных каналов [31].

Риск приобретенного LQTS с эпизодами TdP возрастает после восстановления ритма при фибрилляции предсердий. Исследования Darbar показали, что после перехода фибрилляции в синусовый ритм удлиняется интервал QT, особенно при применении дофетилида [32].

Наиболее неблагоприятный вариант течения осложняется развитием фибрилляции желудочков и остановкой сердца, требующей проведения реанимационных мероприятий. У 10-12% пациентов внезапная сердечная смерть может быть первым проявлением синдрома удлиненного интервала QT, что требует особого внимания к его ранней диагностике и лечению [33].

Асимптомные пациенты с синдромом удлиненного интервала QT могут не знать о своем диагнозе и иметь нормальную продолжительность жизни, но передавать мутацию по наследству своим детям, у которых могут возникнуть клинические проявления. Поэтому первоочередная задача в ведении пациентов с LQTS на современном этапе – своевременная диагностика его форм, адекватное лечение и профилактика, чему будет посвящена вторая часть настоящего обзора.

G. Gemme, R. Pongiglione // *Minerva Pediatr.* – 1963. – № 15. – P. 1155-1164.

7. Selzer, A. Quinidine syncope. Paroxysmal ventricular fibrillation occurring during treatment of chronic atrial arrhythmias / A. Selzer, H. W. Wray // *Circulation*. – 1964. – № 30. – P. 17-26.

8. Dessertenne, F. Ventricular tachycardia with 2 variable opposing foci / F. Dessertenne // *Arch. Mal. Coeur. Vaisc.* – 1966. – Vol. 59, № 2. – P. 263-272.

9. Priori, S. G. Inherited arrhythmogenic diseases: the complexity beyond monogenic disorders / S. G. Priori // *Circ. Res.* – 2004. – Vol. 94, № 2. – P. 140-145. – doi: 10.1161/01.RES.0000115750.12807.7E.

10. Genetic testing in the long QT syndrome: development and validation of an efficient approach to genotyping in clinical practice / C. Napolitano [et al.] // *JAMA*. – 2005. – Vol. 294, № 23. – P. 2975-2980. – doi: 10.1001/jama.294.23.2975.

11. Wilde, A. A. Predicting the long-QT genotype from clinical data: from sense to science / A. A. Wilde, D. M. Roden // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102, № 23. – P. 2796-2798.

12. Camm, A. J. Acquired long QT syndrome / A. J. Camm, M. Malik, G. Y. Yee. – 1st ed. – London : Blackwell Publishing, 2004. – 199 p.
13. CredibleMeds [Electronic resource]. – Mode of access: <https://crediblemeds.org>. – Date of access: 10.02.2018.
14. Goldenberg, I. Long QT syndrome / I. Goldenberg, A. J. Moss // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 51, № 24. – P. 2291-3000. – doi: 10.1016/j.jacc.2008.02.068.
15. Catecholamine-induced T-wave lability in congenital long QT syndrome: a novel phenomenon associated with syncope and cardiac arrest / J. Nemeč [et al.] // *Mayo Clin. Proc.* – 2003. – Vol. 78, № 1. – P. 40-50. – doi: 10.4065/78.1.40.
16. Modell, S. M. The long QT syndrome family of cardiac ion channelopathies: a HuGE review / S. M. Modell, M. H. Lehmann // *Genet. Med.* – 2006. – Vol. 8, № 3. – P. 143-155. – doi: 10.109701.gim.0000204468.85308.86.
17. Prevalence of the congenital long QT syndrome / P. J. Schwartz [et al.] // *Circulation.* – 2009. – Vol. 120, № 18. – P. 1761-1767. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.863209.
18. Case ascertainment and estimated incidence of drug-induced long-QT syndrome: study in Southwest France / M. Molokhia [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 66, № 3. – P. 386-395. – doi: 10.1111/j.1365-2125.2008.03229.x.
19. Hohnloser, S. H. Proarrhythmia with class III antiarrhythmic drugs: definition, electrophysiologic mechanisms, incidence, predisposing factors, and clinical implications / S. H. Hohnloser, B. N. Singh // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 1995. – Vol. 6, № 10 (pt. 2). – P. 920-936.
20. Antimicrobials and the risk of torsades de pointes: the contribution from data mining of the US FDA Adverse Event Reporting System / E. Poluzzi [et al.] // *Drug. Saf.* – 2010. – Vol. 33, № 4. – P. 303-314. – doi: 10.2165/11531850-000000000-00000.
21. Sarganas, G. Epidemiology of symptomatic drug-induced long QT syndrome and torsade de pointes in Germany / G. Sarganas, E. Garbe, A. Klimpel // *Europace.* – 2014. – Vol. 16, № 1. – P. 101-108. – doi: 10.1093/europace/eut214.
22. Novel Calmodulin Mutations Associated with Congenital Long QT Syndrome Affect Calcium Current in Human Cardiomyocytes / D. C. Pipilas [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2016. – Vol. 13, № 10. – P. 2012-2019. – doi: 10.1016/j.hrthm.2016.06.038.
23. Evidence for a cardiac ion channel mutation underlying drug-induced QT prolongation and life-threatening arrhythmias / C. Napolitano [et al.] // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2000. – Vol. 11, № 6. – P. 691-696.
24. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias / P. J. Schwartz [et al.] // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103, № 1. – P. 89-95.
25. Identification of a common genetic substrate underlying postpartum cardiac events in congenital long QT syndrome / A. Khositseth [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2004. – Vol. 1, № 1. – P. 60-64. – doi: 10.1016/j.hrthm.2004.01.006.
26. Ackerman, M. J. Swimming, a gene-specific arrhythmogenic trigger for inherited long QT syndrome / M. J. Ackerman, D. J. Tester, C. J. Porter // *Mayo Clin. Proc.* – 1999. – Vol. 74, № 11. – P. 1088-1094.
27. Female gender as a risk factor for torsades de pointes associated with cardiovascular drugs / R. R. Makkar [et al.] // *JAMA.* – 1993. – Vol. 270, № 21. – P. 2590-2597.
28. Sex differences in the evolution of the electrocardiographic QT interval with age / P. M. Rautaharju [et al.] // *Can. J. Cardiol.* – 1992. – Vol. 8, № 7. – P. 690-695.
29. Value of history-taking in syncope patients: in whom to suspect long QT syndrome? / N. Colman [et al.] // *Europace.* – 2009. – Vol. 11, № 7. – P. 937-943. – doi: 10.1093/europace/eup101.
30. The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families / A. J. Moss [et al.] // *Circulation.* – 1991. – Vol. 84, № 3. – P. 1136-1144.
31. Long QT syndrome patients may faint due to neurocardiogenic syncope / E. Toft [et al.] // *Europace.* – 2003. – Vol. 5, № 4. – P. 367-370.
32. Marked steepening of QT restitution following cardioversion of atrial fibrillation / P. Darbar [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2004. – Vol. 1, № 1. – P. S192.
33. The Electrophysiological Mechanism of Ventricular Arrhythmias in the Long QT Syndrome. Tridimensional Mapping of Activation and Recovery Patterns / N. El-Sherif [et al.] // *Circ. Res.* – 1996. – Vol. 79, № 3. – P. 474-492.

## References

1. Bokerija OL, Sanakoev MK. Sindrom udlinennogo Q-T intervala [Long QT syndrome]. *Annaly aritmologii* [Annals of Arrhythmology]. 2015;12(2):114-127. doi: 10.15275/annaritmol.2015.2.7.
2. Tester DJ, Ackerman MJ. Genetics of LONG QT syndrome. *Methodist DeBakey Cardiovasc. J.* 2014;10(1):29-33.
3. Hinterseer M, Beckmann BM, Thomsen MB, Pfeufer A, Dalla Pozza R, Loeff M, Netz H, Steinbeck G, Vos MA, Käab S. Relation of increased short-term variability of QT interval to congenital long-QT syndrome. *Am. J. Cardiol.* 2009;103(9):1244-1248. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.01.011.
4. Curran ME, Splawski I, Timothy KW, Vincent GM, Green ED, Keating MT. A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome. *Cell.* 1995;80(5):795-803.
5. Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death. *Am. Heart J.* 1957;54(1):59-68.
6. Romano C, Gemme G, Pongiglione R. [Rare cardiac arrhythmias of the pediatric age. I. Repetitive paroxysmal tachycardia]. *Minerva Pediatr.* 1963;15:1155-1164. (Italian).
7. Selzer A, Wray HW. Quinidine syncope. Paroxysmal ventricular fibrillation occurring during treatment of chronic atrial arrhythmias. *Circulation.* 1964;30:17-26.
8. Dessertenne F. Ventricular tachycardia with 2 variable opposing foci. *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* 1966;59(2):263-272.
9. Priori SG. Inherited arrhythmogenic diseases: the complexity beyond monogenic disorders. *Circ. Res.* 2004;94(2):140-145. doi: 10.1161/01.RES.0000115750.12807.7E.
10. Napolitano C, Priori SG, Schwartz PJ, Bloise R, Ronchetti E, Nastoli J, Bottelli G, Cerrone M, Leonardi S. Genetic testing in the long QT syndrome: development and validation of an efficient approach to genotyping in clinical practice. *JAMA.* 2005;294(23):2975-2980. doi: 10.1001/jama.294.23.2975.
11. Wilde AA, Roden DM. Predicting the long-QT genotype from clinical data: from sense to science. *Circulation.* 2000;102(23):2796-2798.
12. Camm, AJ, Malik M, Yee GY. Acquired long QT syndrome. 1st ed. London: Blackwell Publishing; 2004. 199p.
13. CredibleMeds [Internet]. Available from: <https://crediblemeds.org>.
14. Goldenberg I, Moss AJ. Long QT syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008;51(24):2291-3000. doi: 10.1016/j.jacc.2008.02.068.
15. Nemeč J, Hejlik JB, Shen WK, Ackerman MJ. Catecholamine-induced T-wave lability in congenital long QT syndrome: a novel phenomenon associated with syncope and cardiac arrest. *Mayo Clin. Proc.* 2003;78(1):40-50. doi:

10.4065/78.1.40.

16. Modell SM, Lehmann MH. The long QT syndrome family of cardiac ion channelopathies: a HuGE review. *Genet. Med.* 2006;8(3):143-155. doi: 10.109701.gim.0000204468.85308.86.
17. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, Pedrazzini M, Besana A, Bosi G, Gabbarini F, Goulene K, Insolia R, Mannarino S, Mosca F, Nespola L, Rimini A, Rosati E, Salice P, Spazzolini C. Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation.* 2009;120(18):1761-1767. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.863209.
18. Molokhia M, Pathak A, Lapeyre-Mestre M, Caturla L, Montastruc JL. Case ascertainment and estimated incidence of drug-induced long-QT syndrome: study in Southwest France. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2008;66(3):386-395. doi: 10.1111/j.1365-2125.2008.03229.x.
19. Hohnloser SH, Singh BN. Proarrhythmia with class III antiarrhythmic drugs: definition, electrophysiologic mechanisms, incidence, predisposing factors, and clinical implications. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1995;6(10 Pt 2):920-936.
20. Poluzzi E, Raschi E, Motola D, Moretti U, De Ponti F. Antimicrobials and the risk of torsades de pointes: the contribution from data mining of the US FDA Adverse Event Reporting System. *Drug. Saf.* 2010;33(4):303-314. doi: 10.2165/11531850-000000000-00000.
21. Sarganas G, Garbe E, Klimpel A, Hering RC, Bronder E, Haverkamp W. Epidemiology of symptomatic drug-induced long QT syndrome and Torsade de Pointes in Germany. *Europace.* 2014;16(1):101-108. doi: 10.1093/europace/eut214.
22. Pipilas DC, Johnson CN, Webster G, Schlaepfer J, Fellmann F, Sekarski N, Wren LM, Ogorodnik KV, Chazin DM, Chazin WJ, Crotti L, Bhuiyan ZA, George AL Jr. Novel calmodulin mutations associated with congenital long QT syndrome affect calcium current in human cardiomyocytes. *Heart Rhythm.* 2016;13(10):2012-2019. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.06.038.
23. Napolitano C, Schwartz PJ, Brown AM, Ronchetti E, Bianchi L, Pinnavaia A, Acquaro G, Priori SG. Evidence for a cardiac ion channel mutation underlying drug-induced QT prolongation and life-threatening arrhythmias. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2000;11(6):691-696.
24. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, Moss AJ, Vincent GM, Napolitano C, Denjoy I, Guicheney P, Breithardt G, Keating MT, Towbin JA, Beggs AH, Brink P, Wilde AA, Toivonen L, Zareba W, Robinson JL, Timothy KW, Corfield V, Watanasirichaigoon D, Corbett C, Haverkamp W, Schulze-Bahr E, Lehmann MH, Schwartz K, Coumel P, Bloise R. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation.* 2001;103(1):89-95.
25. Khositseth A, Tester DJ, Will ML, Bell CM, Ackerman MJ. Identification of a common genetic substrate underlying postpartum cardiac events in congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm.* 2004;1(1):60-64. doi: 10.1016/j.hrthm.2004.01.006.
26. Ackerman MJ, Tester DJ, Porter CJ. Swimming, a gene-specific arrhythmogenic trigger for inherited long QT syndrome. *Mayo Clin. Proc.* 1999;74(11):1088-1094.
27. Makkar RR, Fromm BS, Steinman RT, Meissner MD, Lehmann MH. Female gender as a risk factor for torsades de pointes associated with cardiovascular drugs. *JAMA.* 1993;270(21):2590-2597.
28. Rautaharju PM, Zhou SH, Wong S, Calhoun HP, Berenson GS, Prineas R, Davignon A. Sex differences in the evolution of the electrocardiographic QT interval with age. *Can. J. Cardiol.* 1992;8(7):690-695.
29. Colman N, Bakker A, Linzer M, Reitsma JB, Wieling W, Wilde AA. Value of history-taking in syncope patients: in whom to suspect long QT syndrome? *Europace.* 2009;11(7):937-943. doi: 10.1093/europace/eup101.
30. Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Tzivoni D, Locati EH, MacCluer J, Hall WJ, Weitkamp L, Vincent GM, Garson AJr, Robinson JL, Benhorin J, Choi S. The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation.* 1991;84(3):1136-1144.
31. Toft E, Aarøe J, Jensen BT, Christiansen M, Fog L, Thomsen PE, Kanters JK. Long QT syndrome patients may faint due to neurocardiogenic syncope. *Europace.* 2003;5(4):367-370. doi:10.1016/S1099-5129(03)00083-7.
32. Darbar D, Harris PA, Hardy A, Frye-Anderson A, White B, Norris KJ, Roden DM. Marked steepening of QT restitution following cardioversion of atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2004;1(1):S192.
33. El-Sherif N, Caref EB, Yin H, Restivo M. The electrophysiological mechanism of ventricular arrhythmias in the long QT syndrome. Tridimensional mapping of activation and recovery patterns. *Circ. Res.* 1996;79(3):474-492.

## LONG QT SYNDROME. PART I

<sup>1</sup>Kalatsei L. V., <sup>2</sup>Snezhitskiy V. A.

<sup>1</sup>Healthcare Institution «Grodno Regional Clinical Hospital», Grodno, Belarus

<sup>2</sup>Educational Institution «Grodno State Medical University», Grodno, Belarus

*Long QT syndrome (LQTS) is a potentially life-threatening channelopathy, accompanied by a prolonged QT interval on a 12-channel ECG, syncope conditions and a high risk of sudden cardiac death due to the development of torsade de pointes (TdP) polymorphic ventricular tachycardia. The primary goal in the management of patients with LQTS at the present stage is prevention of undiagnosed forms, its adequate treatment and prophylaxis, facilitated by the rapid development of molecular biology and genetics. The first part of the present review reflects the history of LQTS research and the latest achievements in studying its etiology, epidemiology, pathogenesis and clinical features.*

**Keywords:** long QT syndrome, torsade de pointes polymorphic ventricular tachycardia, drug-induced LQTS, syncope.

Поступила: 11.05.2018

Отрецензирована: 31.05.2018