

© Коллектив авторов, 2021

УДК 616.12-007-053.1:612.178.3

Е.Л. Кондрыкинский¹✉, М.М. Закиров¹, И.В. Кондратьева², Е.Н. Кулакова², С.А. Ковалев²,
Е.В. Хомарова¹, М.Л. Жидков¹, Е.Е. Лесовая², В.В. Лесовой²

Врожденный синдром удлиненного интервала QT. Клиническая картина, молекулярно-генетические варианты у симптомных детей

¹ БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница № 1», Воронеж, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Российская Федерация

✉ Кондрыкинский Егор Львович, канд. мед. наук, детский кардиолог; orcid.org/0000-0001-8886-2091,
e-mail: egor_lvk@mail.ru

Закиров Марат Магдамович, заведующий отделением, детский кардиолог;
orcid.org/0000-0003-2769-6928

Кондратьева Инна Владиславовна, канд. мед. наук, доцент; orcid.org/0000-0002-7564-0382

Кулакова Елена Николаевна, канд. мед. наук, доцент; orcid.org/0000-0001-9880-1188

Ковалев Сергей Алексеевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением, руководитель
кардиохирургического центра; orcid.org/0000-0001-6342-2209

Хомарова Елена Владимировна, детский кардиолог; orcid.org/0000-0002-8339-4417

Жидков Михаил Леонидович, главный врач; orcid.org/0000-0002-6894-3772

Лесовая Екатерина Егоровна, ординатор; orcid.org/0000-0001-9246-9006

Лесовой Вячеслав Витальевич, ординатор; orcid.org/0000-0002-5747-9089

Резюме

Введение. Врожденный синдром удлиненного интервала QT (long QT syndrome – LQTS) представляет собой нарушение реполяризации миокарда желудочков, характеризующееся удлинением интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ), которое может привести к симптомным желудочковым нарушениям ритма сердца и повышенному риску внезапной сердечной смерти (ВСС). Синдром LQT сопряжен с повышенным риском манифестации характерной жизнеугрожающей сердечной аритмии, известной как torsades de pointes, или «пируэт». LQTS может быть врожденным или приобретенным.

Цель – изучить обстоятельства диагностики врожденного синдрома LQT у детей Воронежской области, проанализировать возраст манифестации, клинические проявления, параметры ЭКГ и подтипы синдрома у детей.

Материал и методы. В исследование были включены 13 детей с врожденным удлинением интервала QT. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я – симптомные, 2-я – бессимптомные. Представлены результаты ретроспективного анализа обстоятельств выявления, семейный анамнез, клиническая картина, результаты ЭКГ, эхокардиографии (ЭхоКГ) и холтеровского мониторирования (ХМ), показатели выживаемости детей с LQTS по данным историй болезней и амбулаторных карт Воронежской областной детской клинической больницы № 1 (ВОДКБ № 1).

Результаты. Всем детям 1-й группы проводилось лечение бета-адреноблокаторами. Двум детям с диагнозом синдром Джервелла–Ланге–Нильсона (JLNS) и с 1 молекулярно-генетическим вариантом LQTS Романо–Уорда (RW) были имплантированы кардиовертеры-дефибрилляторы. За период наблюдения с 2013 по 2020 г. ни один ребенок не погиб.

Заключение. Врожденный синдром LQT у детей – редкое наследственное заболевание, сопряженное с высоким риском ВСС. Очевидна необходимость тщательного анализа амбулаторных ЭКГ с соблюдением методики определения интервала QT.

Ключевые слова: остановка сердца, сердечная аритмия, дети, каналопатия, синдром врожденного удлиненного интервала QT, ионный канал кардиомиоцита, внезапная сердечная смерть

Для цитирования: Кондрыкинский Е.Л., Закиров М.М., Кондратьева И.В., Кулакова Е.Н., Ковалев С.А., Хомарова Е.В., Жидков М.Л., Лесовая Е.Е., Лесовой В.В. Врожденный синдром удлиненного интервала QT. Клиническая картина, молекулярно-генетические варианты у симптомных детей. *Креативная кардиология*. 2021; 15 (2): 207–225. DOI: 10.24022/1997-3187-2021-15-2-207-225

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 05.06.2021
Поступила после доработки 21.06.2021
Принята к печати 24.06.2021

*E.L. Kondrykinskiy*¹ ✉, *M.M. Zakirov*¹, *I.V. Kondrat'eva*², *E.N. Kulakova*², *S.A. Kovalev*²,
*E.V. Khomarova*¹, *M.L. Zhidkov*¹, *E.E. Lesovaya*², *V.V. Lesovoy*²

Congenital long QT syndrome. Clinical picture, molecular-genetic variants in symptomatic children

¹ Voronezh Regional Children's Clinical Hospital No. 1, Voronezh, Russian Federation

² Burdenko Voronezh State Medical University, Russian Federation

✉ **Egor L. Kondrykinskiy**, Cand. Med. Sci., Pediatric Cardiologist; orcid.org/0000-0001-8886-2091
Marat M. Zakirov, Head of Department, Pediatric Cardiologist; orcid.org/0000-0003-2769-6928
Inna V. Kondrat'eva, Cand. Med. Sci., Associate Professor; orcid.org/0000-0002-7564-0382
Elena N. Kulakova, Cand. Med. Sci., Associate Professor; orcid.org/0000-0001-9880-1188
Sergey A. Kovalev, Dr. Med. Sci., Professor, Head of Department, Head of the Cardiac Surgery Center; orcid.org/0000-0001-6342-2209
Elena V. Khomarova, Pediatric Cardiologist; orcid.org/0000-0002-8339-4417
Mikhail L. Zhidkov, Chief Physician; orcid.org/0000-0002-6894-3772
Ekaterina E. Lesovaya, Resident Physician; orcid.org/0000-0001-9246-9006
Vyacheslav V. Lesovoy, Resident Physician; orcid.org/0000-0002-5747-9089

Abstract

Introduction. The congenital long QT syndrome (LQTS) is a disorder of ventricular myocardial repolarization characterized by a prolonged QT interval on the electrocardiogram (ECG) that can lead to symptomatic ventricular arrhythmias and an increased risk of sudden cardiac death (SCD). These LQTS-triggered symptoms stem from a characteristic life-threatening cardiac arrhythmia known as torsades de pointes or «twisting of the points». LQTS can be congenital or acquired.

Objective. The paper aims at studying the circumstances of the diagnosis of congenital LQT syndrome in children of the Voronezh Region, analyzing the age and clinical peculiarities of the disease manifestations, as well as ECG parameters and subtypes of the syndrome in children with congenital long QT.

Material and methods. The article presents the results of a retrospective analysis of the circumstances of the disease detection; family history; clinical presentation; results of ECG, echocardiographic (EchoCG) and Holter monitoring findings (HM); survival of children with LQTS according to medical histories and outpatient records of Voronezh Regional Children's Clinical Hospital No. 1. The study included 13 children with congenital long QT syndrome. The patients were divided into 2 groups: 1st – symptomatic children, 2nd – asymptomatic.

Results. All children of the 1st group were treated with beta-blockers. Two children diagnosed with Jervell and Lange-Nielson (JLNS) and with 1 molecular genetic variant of the Romano-Ward long QT syndrome were implanted with cardioverter defibrillators. Not a single child died during the observation period from 2013 to 2020.

Conclusions. The congenital long QT syndrome in children is a rare hereditary cardiac disease characterized by an increased risk of sudden cardiac death. There is an obvious need for a thorough analysis of outpatient ECGs in compliance with the methodology for determining the QT interval.

Keywords: cardiac arrest, cardiac arrhythmia, children, canalopathy, congenital long QT syndrome, cardiomyocyte ion channel, sudden cardiac death

For citation: Kondrykinskiy E.L., Zakirov M.M., Kondrat'eva I.V., Kulakova E.N., Kovalev S.A., Khomarova E.V., Zhidkov M.L., Lesovaya E.E., Lesovoy V.V. Congenital long QT syndrome. *Creative Cardiology*. 2021; 15 (2): 207–25 (in Russ.). DOI: 10.24022/1997-3187-2021-15-2-207-225

For correspondence: Egor L. Kondrykinskiy, e-mail: egor_lvk@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received June 05, 2021
Revised June 21, 2021
Accepted June 24, 2021

Введение

Синдром удлиненного интервала QT (long QT syndrome – LQTS) – это врожденное заболевание сердца – генетически гетерогенная совокупность наследственных нарушений реполяризации миокарда, связанных общим клиническим фенотипом удлинения интервала QT на ЭКГ покоя и высоким потенциальным риском угрожающих жизни сердечных аритмий [1–3]. LQTS является наследственным первичным электрическим нарушением, известным как сердечная каналопатия, которая предрасполагает к внезапной сердечной смерти (ВСС) в отсутствие структурного заболевания сердца [4–6]. Интервал QT на поверхностной ЭКГ представляет собой сумму длительностей потенциала действия отдельных кардиомиоцитов желудочков и, следовательно, является суррогатным маркером аномальной реполяризации клеточных мембран. Двумя кардинальными проявлениями LQTS являются синкопальные эпизоды, которые могут привести к остановке сердца и ВСС, а также электрокардиографический паттерн, включающий удлинение интервала QT и аномалии зубца T.

Клинические симптомы включают ощущение приступов внезапного учащенного сердцебиения, обмороки и гипоксические судороги, вторичные по отношению к желудочковой тахикардии, классической является тахикардия *torsade de pointes* (TdP). Повышенная предрасположенность к злокачественным аритмиям сердца обусловлена ионной кардиопатией, которая приводит к отсроченной реполяризации потенциала действия кардиомиоцитов желудочков. Распространенность заболевания P.J. Schwartz et al. оценивали примерно в 1 на 2000 здоровых живорожденных детей [7].

Термин «синдром Роман–Уорда» (Romano–Ward syndrome – RWS) относится к формам синдрома удлиненного интервала QT с исключительно сердечным фенотипом, наследуемым по аутосомно-доминантному типу. Две наследственные формы идиопатического LQTS являются аутосомно-рецессивными при синдроме Джервелла–Ланге–Нильсена (Jervell–Lange–Nielsen syndrome – JLNS), сопровождающиеся глубокой нейросенсорной тугоухостью. В современной литературе RWS используется взаимозаменяемо с LQTS.

Впервые о синдроме LQTS, вероятно, сообщил в 1856 г. F. Meissner [8], описавший глухую девочку, которая упала в обморок и умерла во время публичного выговора в школе. Первое полное описание врожденного LQTS представили A. Jervell, F. Lange–Nielsen в 1957 г., они сообщили о семье с четырьмя глухонемыми детьми с обмороками, внезапной смертью и длительными интервалами QT – рецессивная форма заболевания, связанная с глухотой [9].

В 1985 г. P.J. Schwartz et al. впервые опубликовали данные о естественном течении заболевания и выявленной смертности до 71% у нелеченных пациентов с периода манифестации первого обморока [10]. В настоящее время, в эру общепринятой медикаментозной терапии, смертность среди пациентов с LQTS составляет 0,3% [11].

Генетическая основа заболевания была идентифицирована в середине 1990-х годов XX века. Наша современность ознаменована созданием баз данных мутаций генов человека (HGMD), включающих всеобъемлющую информацию о мутациях ядерных генов, лежащих в основе или связанных с наследственными заболеваниями человека [12].

На данный момент LQTS классифицирован на 17 подтипов на основе мутаций, связанных с 15 аутосомно-доминантными генами LQT1–15, два из них – наследуемые по аутосомно-рецессивному типу JLNS 1-го и 2-го типов [10]. Все верифицированные до настоящего времени гены LQTS кодируют субъединицы ионных трансмембранных каналов или белки, участвующие в модулировании ионных токов в кардиомиоцитах. Наиболее распространенными формами являются LQT1 и LQT2 (мутации

в калиевых каналах) и LQT3 (мутации в натриевых каналах). Полагают, что все гены LQTS функционально связаны с тремя сердечными ионными токами: I_{Ks} , I_{Kr} и I_{Na} . Дисфункция этих трех ионных токов, вызванная либо субъединицей канала, либо мутациями вспомогательного белка, видимо, является «последним общим путем» для манифестации LQTS [5, 13].

Наиболее распространенным подтипом является LQT1, поражающим до 30–35% индивидуумов с LQTS и возникающим из-за потери функции гена *KCNQ1*, кодирующего α -субъединицу потенциал-управляемого калиевого канала *Kv7.1* (*KvLQT1 OMIM * 607542*), экспрессируемого в клеточной мембране кардиомиоцитов. Трансмембранный калиевый канал *Kv7.1* опосредует активируемый ток замедленного выпрямления калия (I_{Ks}). Канальный комплекс *Kv7.1* состоит из четырех α -субъединиц, образующих тетрамер (шейкерный тип), которые объединяются с двумя β -субъединицами, кодируемыми геном *KCNE1* для генерации тока I_{Ks} , модулирующего длительность потенциала действия в кардиомиоцитах, другими словами – контролирующего процесс реполяризации желудочков. *KCNQ1* α -субъединица имеет потенциал чувствительный домен (S1–S4), трансмембранные поровые домены (S5–S6), а также внутриклеточный (цитозольный) N- и C-терминали и адаптерный белок *Yotiao* [14–16]. Мутации с участием этого гена приводят к уменьшению тока реполяризации I_{Ks} и удлинению интервала QT.

LQT1 проявляется на поверхностной ЭКГ в виде широкого и симметричного зубца T с удлинением интервала QTc [17]. Частота манифестации опасных для жизни событий – самая низкая у больных LQT1 по сравнению с пациентами с подтипами LQT2 или LQT3 [3]. Бета-блокаторы наиболее эффективны у пациентов с этим подтипом для предотвращения жизнеопасных желудочковых аритмий [18]. В настоящее время описано более 600 вариантов мутаций в гене *KCNQ1*, вызывающих

LQT1 [19]. Целый ряд исследований был посвящен изучению выявления значимых корреляций генотип–фенотип, которые позволили диагностировать у больных это потенциально опасное для жизни заболевание [20, 21]. Расположение конкретной мутации LQT1 в структуре ионного канала может быть напрямую связано с риском сердечного события [22]. Наличие мутации в структуре C-терминали создает наибольший риск остановки сердца или ВСС [23, 24]. В то же время некоторые исследователи выдвигают предположение, что может существовать стратегия, позволяющая избежать терапии бета-блокаторами у лиц с низким уровнем риска ВСС с LQT1, у которых отсутствует мутация в C-терминали, однако данное утверждение требует дальнейшего изучения [25].

Учитывая характерные особенности LQTS, типичные случаи не представляют диагностических трудностей для врачей, осведомленных о заболевании. Однако пограничные случаи являются более сложными и требуют оценки различных электрокардиографических, клинических и семейных данных, как это предлагается в конкретных диагностических критериях [5]. Методика измерения интервала QT на поверхностной ЭКГ покоя, коррекция интервала относительно частоты сердечных сокращений (ЧСС) и критерии постановки диагноза широко описаны в доступной литературе [26–28]. Кроме того, молекулярно-генетический скрининг теперь является частью диагностического поиска.

Клинические проявления заболевания довольно драматичны, так как включают синкопальные эпизоды, которые часто приводят к остановке сердца и внезапной смерти и обычно возникают в условиях физического или эмоционального стресса у здоровых в остальном молодых людей, в основном детей и подростков. Синкопальные эпизоды связаны с манифестацией полиморфной желудочковой тахикардии с характерным поворотом комплекса QRS вокруг изоэлектрической базовой линии TdP,

часто трансформирующейся в фибрилляцию желудочков (ФЖ). Следует отметить, что TdP или ФЖ могут начинаться без изменений ЧСС и без определенных последовательностей, таких как интервал short-long-short, даже если длительные паузы у пациентов с LQTS увеличивают вероятность TdP [2]. Поскольку ВСС может быть первым симптомом болезни, ранняя диагностика становится критически необходимой.

Электрокардиограммы многих пациентов с LQTS обычно не представляют трудностей в интерпретации. Удлинение интервала QT не ограничивается просто продлением реполяризации желудочков. Зубец Т имеет несколько морфологических паттернов, которые должны легко идентифицироваться на основании клинического опыта. Их сложно определить количественно, но оценка их морфологии очень существенна для диагностики. Как правило, чем

длительнее интервал QT, тем выше риск развития злокачественных аритмий, и многочисленные данные указывают на то, что при QTc более 500–550 мс существует определенное увеличение риска [3, 29].

Диагностика LQTS базируется на основании характеристик ЭКГ, клинических проявлений, индивидуального и семейного анамнезов. В 1985 г. P.J. Schwartz предложил диагностические критерии врожденного LQTS, которые в последующем изменялись. В настоящее время для постановки диагноза врожденного LQTS рекомендуются диагностические критерии, представленные в табл. 1 [5, 6].

Принято полагать, что самым мощным предиктором высокого риска ВСС у пациентов с LQTS является продолжительность интервала QT. В ряде исследований были показаны несколько факторов риска ВСС, которые были определены в порядке убыва-

Таблица 1

Модифицированная шкала LQTS (HRS/ЕНRA/APHRS, 2013 г.) [5]

Table 1. Modified scale long QT syndrome (HRS/ЕНRA/APHRS, 2013) [5]

Признак	Балл
<i>Электрокардиографические данные*</i>	
Интервал QT**	
≥ 480 мс	3
460–479 мс	2
450–459 мс (мужчины)	1
4-я минута восстановления QTc после стресс-теста > 480 мс**	1
Документированная TdP***	2
Альтернация зубцов Т	1
Двугорбый зубец Т в 3 отведениях	1
Частота пульса в состоянии покоя ниже второго процентиля для возраста	0,5
<i>Клинический анамнез</i>	
Обморок***	
со стрессом	2
без стресса	1
Врожденная глухота	0,5
<i>Семейный анамнез****</i>	
Родственники с клинически определенным LQTS	1
Необъяснимая внезапная сердечная смерть у ближайшего родственника младше 30 лет	0,5

Примечание. Общий балл указывает вероятность LQTS: 1 балл и менее – низкая вероятность; от 1,5 до 3 баллов – средняя вероятность; 3,5 балла и более – высокая вероятность.

*При отсутствии лекарств или нарушений, которые могут повлиять на эти электрокардиографические характеристики; **QTc рассчитывается по формуле Базетта, где QTc = QT/√RR; ***Взаимоисключающие; ****Один и тот же член семьи не может быть пересчитан дважды.

ния величины, включая LQTS с увеличенным интервалом QTc (QTc \geq 550 мс), анамнез сердечных событий (обмороки или предотвращенная остановка сердца), LQTS3, женский пол, LQTS2 и брадикардия.

Открытие факта, что различные варианты LQTS связаны с генами, кодирующими разные субъединицы ионных каналов, оказало критическое влияние на диагностику, анализ, стратификацию риска и лечение пациентов с LQTS. Клинические данные выявили различные факторы риска, связанные с различными генотипами LQTS [20, 30, 31]. Современная профилактическая терапия больных LQTS с целью снижения частоты обмороков и ВСС включает бета-блокаторы, имплантированные дефибрилляторы и, реже, левостороннюю симпатическую ганглионэктомию.

Материал и методы

Были собраны демографические данные, семейный анамнез, клинические проявления у детей с врожденным удлинением интервала QT. Рассматриваемые характеристики пациентов включали пол, возраст на момент постановки диагноза, наличие или отсутствие обморока, судороги, остановку сердца. Были рассмотрены данные стационарных историй болезни и амбулаторных карт ВОДКБ № 1.

Паттерны ЭКГ и клинические характеристики были проанализированы в момент установления диагноза и контролировались с возрастом у детей с врожденным синдромом удлинённого интервала QT в период с 2013 по 2020 г. Диагноз LQTS и определение продолжительности интервала QT были основаны на оценке детского кардиолога ВОДКБ № 1, владеющего функциональной диагностикой, и врачом функциональной диагностики других медицинских организаций. Для постановки окончательного диагноза использовалась система оценок, опубликованная в 1993 г. P.J. Schwartz et al. [27]. Включенные в исследование дети соответствовали диагностическим критериям LQTS (оценка

P.J. Schwartz, A.J. Moss 3 и более). Данный подход аналогичен опубликованному самому последнему консенсусному заявлению экспертов HRS/EHRA/APHRS [5]. Мы обозначили совокупный диагностический балл LQTS, который определялся на основе скорректированного интервала QT (QTc), симптомов и семейного анамнеза.

В исследование было включено 13 пациентов с удлинённым интервалом QT в возрасте от 1 года до 15 лет – 8 женского пола и 5 мужского. Средний возраст пациентов 10,0 (4,0; 13,0) лет. Средняя продолжительность интервала QT у больных составила 480,0 (475,0; 520,0) мс.

Клинические характеристики пациентов были сгруппированы по наличию или отсутствию клинических симптомов и триггерным событиям. Пациенты были разделены на 2 группы: симптомные дети, у которых зарегистрированы события (синкопе, судороги, происходящие в состоянии покоя или нагрузки, вызванные адренергической стимуляцией, например, стресс, физические нагрузка или испуг) или сердцебиения – 1-я группа; пациенты с врожденным удлинённым интервалом QT – бессимптомные – 2-я группа. Пациенты 1-й группы и некоторые пациенты 2-й группы были проконсультированы в Центре синкопальных состояний и сердечных аритмий у детей и подростков Федерального медико-биологического агентства России (ЦСССА ФМБА России), руководитель – д.м.н., профессор Л.М. Макаров. Клинические характеристики и данные ЭКГ проанализированы и сравнивались между данными группами (табл. 2).

Всем детям проведено физикальное обследование, выполнены поверхностная ЭКГ покоя в 12 отведениях, ЭхоКГ, холтеровское мониторирование.

Предпочтительным для анализа ЭКГ было II отведение. Отведение V5 использовалось как альтернативное. Электрокардиограммы были проанализированы ручным измерением интервала QT с помощью метода тангенса или касательной к нисходя-

Сравнительная характеристика пациентов с LQTS

Table 2. Comparative characteristics of patients with long QT syndrome

Признак	1-я группа (симптомные) n=4 (31%)	2-я группа (бессимптомные) n=9 (69%)	Всего n=13 (100%)
Возраст манифестации симптомов/ постановка диагноза, годы	4,0	11,0	10,0
Me (25%; 75%)	(1,5; 11,0)	(7,5; 13,0)	(4,0; 13,0)
Продолжительность наблюдения, годы	5,0	3,0	3,0
Me (25%; 75%)	(2,25; 10,0)	(1,5; 4,0)	(2,0; 6,0)
Интервал QTc, мс	560,0	480,0	480,0
Me (25%; 75%)*	(490,0; 618,0)*	(470,0; 505,0)*	(475,0; 520,0)

* Установлены статистически значимые различия между группами по длительности интервала QTc (p=0,049).

шей зубца Т (методика предложена в 1952 г. E. Lepeschkin, B. Surawicz), обеспечивающим диагностическую точность [32, 33].

Пределные значения, основанные на 95-м и 99-м процентилях контрольной популяции и 1-м и 5-м процентилях пациентов с LQTS, были установлены на основе метода коррекции сердечного ритма, возраста и пола [26, 28, 34]. В ручном режиме (рис. 1) оценивали временную шкалу на ЭКГ для калибровки и впоследствии определяли интервал PQ, длительность QRS, RR-интервал/частоту сердечных сокращений и интервал QT в отмеченных комплексах в миллисекундах (мс). Интервал QT был измерен от начала комплекса QRS до конца волны Т с использованием касательного (тангенсального) метода. Второй компонент волны Т (T2) всегда включался

в интервал QT, а волна U всегда исключалась из анализа интервалов QT, кроме случая ребенка с синдромом Андерсена–Тавилла (LQTS7), где определялись интервалы QT и QU по общепринятым параметрам [35]. Конец волны Т методом построения касательной линии был определен как точка, в которой касательная линия к самой крутой конечной нисходящей терминали волны Т пересекается с изоэлектрической базовой линией. Изоэлектрическая линия была получена путем соединения сегмента TP (сегмент между волной Т и волной Р) комплекса, в котором измерялся интервал QT, с сегментом TP предыдущего комплекса. Интервал RR между измеренным QT и предыдущим комплексом QRS был использован для получения интервала QTc по формуле H.C. Bazett [36]. Оценка LQTS

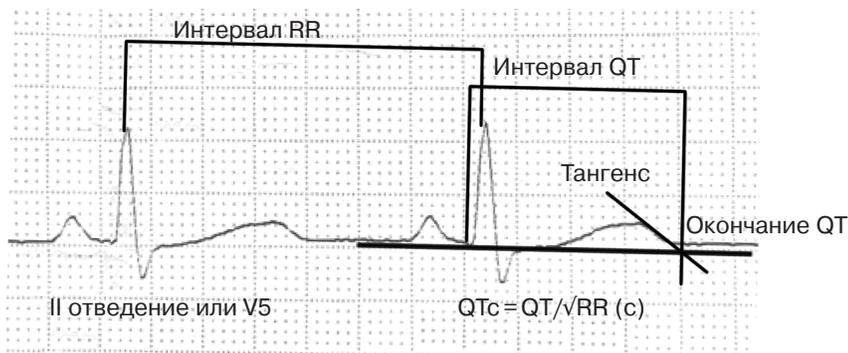


Рис. 1. Методика ручного измерения интервала QT

Fig. 1. Manual measurement technique of QT interval

была определена в соответствии с диагностическими критериями LQTS, описанными ранее. Диагностические критерии включали интервал QTc (450 мс), как минимум 1 симптомный эпизод (например брадикардия, сердцебиение, синкопе) или семейный анамнез LQTS.

Эхокардиография проводилась по общепринятой методике с целью выявления структурных аномалий в сердце. Холтеровское мониторирование выполняли согласно Национальным российским рекомендациям [37].

Генотипирование и консультация генетика выполнены в лаборатории медицинской генетики Российского научного центра хирургии им. академика Б.В. Петровского в период с 1998 по 2017 г. Метод прямого секвенирования по Сэнгеру был использован для последовательной идентификации генетических вариантов KCNQ1 и KCNE1. Секвенирование всего экзома (WES) использовали для идентификации вариантов всех других известных генов LQTS: KCNQJ, KCNEJ, KCNE2, KCNE3, KCNJ2, KCNH2, SNTA1, SCN5A, SCN1B, SCN3B, SCN4B.

Детям, которых первоначально обследовали и лечили в неврологическом отделении, были выполнены электроэнцефалография и магнитно-резонансная томография головного мозга и другие исследования, по необходимости они были консультированы сурдологом.

Статистический анализ

Описательную статистику и сравнительный анализ данных выполняли с использованием статистического пакета IBM SPSS Statistics, версия 22. Количественные признаки представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля). Сравнение количественных показателей между двумя независимыми группами осуществлялось с использованием критерия Манна–Уитни. Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Исследование представляет собой обзор отдельных клинических случаев детей с врожденным удлиненным интервалом QT в ВОДКБ № 1.

В 1-й группе было 4 симптомных пациента, из них 2 мужского пола и 2 – женского. У 3 детей был выявлен экстремально удлиненный интервал QT – свыше 600 мс, из них у 1 ребенка был диагностирован синдром Джервелла–Ланге–Нильсона (LQTS5) и у 1 – генетически подтвержденный синдром Андерсена–Тавила (LQTS7). Наиболее злокачественное течение заболевания наблюдалось у ребенка с JLNS, первый синкопальный эпизод был зарегистрирован в возрасте 1 года. Во 2-ю группу были включены 9 пациентов: 3 больных мужского пола и 6 женского пола. Выявлено статистически значимое различие продолжительности интервала QT между группами (табл. 2).

Все пациенты 1-й группы первоначально обследовались и лечились в неврологическом отделении с диагнозом эпилепсия, так как первыми симптомами у них были синкопальные состояния, сопровождавшиеся судорогами. Из них 3 детей были генотип-позитивными – выявлен 1 молекулярно-генетический вариант LQTS, синкопальные состояния у них впервые возникли в возрасте 3–5 лет, средняя продолжительность интервала QTc составила 560 ± 45 мс.

У 1 пациентки (девочки 3 лет) диагностирован JLNS, синкопальные состояния манифестировали в возрасте 1 года, с этого момента она наблюдалась у невролога. Синкопальные состояния рецидивировали в дневное время на фоне активных игр и эмоций до 3–4 раз в год. В возрасте 3 лет консультирована детским кардиологом и сурдологом ВОДКБ № 1, установлен диагноз JLNS, удлиненный интервал QT, рецидивирующие синкопальные состояния, двусторонняя врожденная нейросенсорная тугоухость IV ст. На ЭКГ покоя: брадикардия – ЧСС 75 уд/мин, интервал QTc 624 мс, глубокие отрицательные волны

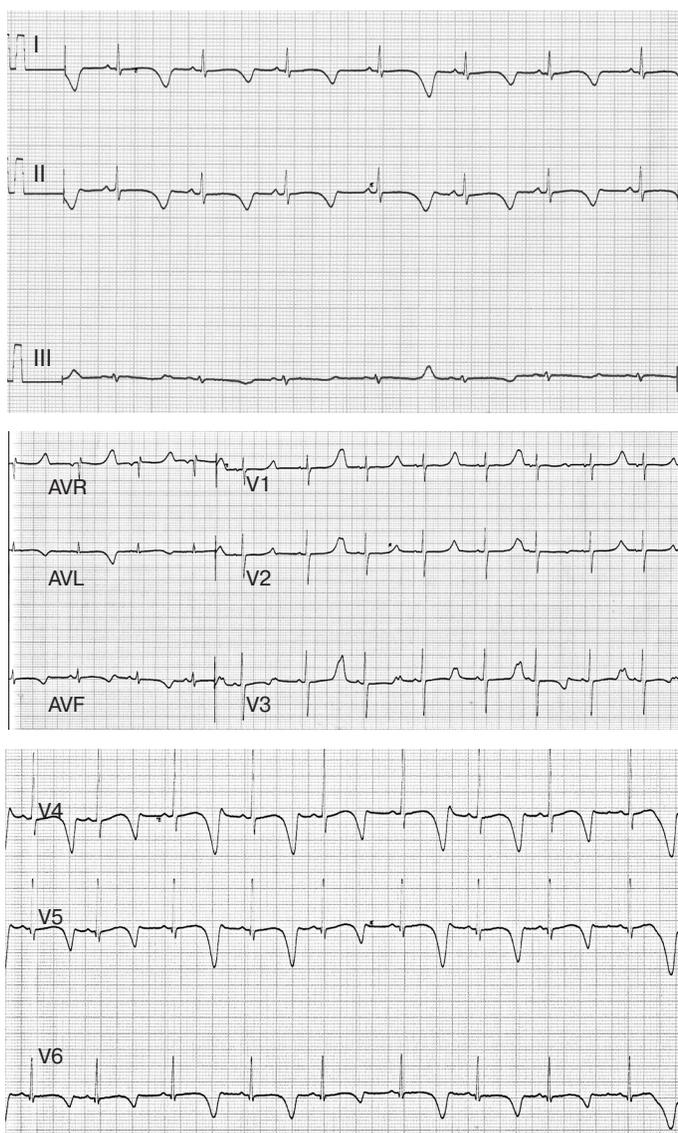


Рис. 2. ЭКГ покоя ребенка 3 лет с синдромом Джервелла–Ланге–Нильсена. Удлинение QTc до 624 мс, брадикардия, альтернация волны Т

Fig. 2. Resting ECG of a 3-year-old child with Jervell–Lange–Nielsen syndrome. QTc prolongation up to 624 ms, bradycardia, T-wave alternans

Т во всех отведениях, выраженная альтернация Т от слабо положительного до глубокого отрицательного в 4–5 последовательных циклах (рис. 2).

У симптомных детей средний балл по критериям P.J. Schwartz (2009 г.) составил 6 [7].

Синдром JLNS – это редкое аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся двусторонней нейросенсорной тугоухостью и длительным интервалом QTc (более 500 мс), которое может привести

к возникновению TdP и ВСС. Это один из наиболее неблагоприятных подтипов наследственного LQTS, сопряженный с высоким риском ВСС в раннем возрасте [9]. По разным данным, предполагаемая распространенность составляет 1:6–8 млн. Больной была назначена терапия бета-адреноблокатором с элевацией дозы до 2 мг/кг. Однако было очевидно, что монокомпонентной терапии в данном случае будет недостаточно.

Учитывая слабый эффект проводимой медикаментозной терапии, высокие потенциальные риски ВСС, ребенок был консультирован в ЦСССА ФМБА России профессором, д.м.н. Л.М. Макаровым и направлен в Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева. В возрасте 4 лет пациентке с целью первичной профилактики ВСС, согласно рекомендациям, был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор.

У пациентки с синдромом RWS в возрасте 3 лет впервые манифестировали длительные (несколько минут) синкопальные состояния, сопровождающиеся диффузным цианозом, судорогами. На ЭКГ покоя интервал QTc составлял 564 мс, отмечались глубокие отрицательные волны T во II, V4–V6 отведениях, альтернация зубца T. При генетическом обследовании выявлена патогенная мутация p.G589D (GLY589ASP; OMIM: 607542,0029) в гетерозиготном состоянии в гене KCNQ1, характерная для 1-го молекулярно-генетического варианта LQTS. Миссенс-мутация p.G589D означает замену глицина на аспарагиновую кислоту в позиции (кодоне) 589 в цитозольной C-терминали. Данная мутация в гене KCNQ1 (KCNQ1-Fin) впервые была идентифицирована K. Piippo et al. в 2001 г. у финских больных с фенотипом JLNS 1-го типа в гомозиготном состоянии и у пациентов с фенотипом RWS в гетерозиготном состоянии [27]. Исследователи пришли к выводу, что мутация G589D отмечается в 30% случаев у финских больных с синдромом удлиненного интервала QT и может быть связана как с фенотипами синдрома Романо–Уорда, так и Джервелла–Ланге–Нильсена. В ряде исследований было показано, что наиболее неблагоприятное течение с высоким риском ВСС характерно для больных с мутациями в гене KCNQ1 в трансмембранной и C-терминальной областях, при этом показана высокая эффективность бета-адреноблокаторов у этих пациентов [38, 39]. Этим и объясняется манифестация синкопальных состоя-

ний у ребенка и агрессивное течение LQTS. Также обнаружена замена p.Q107H в этом же гене в гетерозиготном состоянии. Данная мутация располагается в домене датчика напряжения KCNQ1 α -субъединицы и интерпретируется как «вариант неизвестного значения», роль в дисфункции канала в настоящее время активно изучается [40]. Проводится постоянная терапия бета-адреноблокатором, которая оказалась крайне эффективна. На фоне лечения синкопальные состояния не регистрировались уже в течение последних 5 лет, что соответствует данным литературы. Наличие частых тяжелых длительных обморочных состояний у ребенка стало прямым показанием для приобретения наружного дефибриллятора.

У пациента 8 лет с синдромом RWS синкопальные состояния с кратковременными судорогами манифестировали в возрасте 8 лет, больной впервые был госпитализирован и обследован также в неврологическом отделении ВОДКБ № 1 в связи с судорожным синдромом. Так как на стандартной ЭКГ покоя был выявлен удлиненный интервал QTc – 495 мс, пациент был консультирован детским кардиологом. Назначена стандартная терапия бета-адреноблокатором, которая оказалась недостаточно эффективна, синкопальные пароксизмы продолжали манифестировать. Генетическое обследование не проводилось. Пациент был консультирован руководителем ЦСССА ФМБА России д.м.н., профессором Л.М. Макаровым. В 10 лет пациенту был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор. На фоне коррекции образа жизни, физической активности, медикаментозной терапии состояние пациента стабилизировалось. Случаи срабатывания кардиовертера-дефибриллятора крайне редки.

У пациента 13 лет с генетически подтвержденным диагнозом синдром Андерсена–Тавила (CAT) типичным ЭКГ-паттерном отмечались синусовая брадиаритмия, выраженная волна U с характерным переходом волны T в U, удлинение QTc 460 мс и интервалом QUc 647 мс, желудочковая тахикардия, экстрасистолия.

Синдром Андерсена–Тавила, классифицируемый как синдром LQT 7-го типа (LQT7), является редким мультисистемным заболеванием, спорадическим или наследуемым по аутосомно-доминантному типу [41, 42]. Мутации, вызывающие САТ, лежат в гене KCNJ2 (регистрационный номер GenBank NM_000891.2), цитогенетическое местоположение – хромосома 17q24,3, который кодирует α -субъединицу калиевого канала Kir2.1, компонент реполяризирующего тока калия I_{K1} кардиомиоцита [19, 43]. Мутации KCNJ2 выявляются у 60% пациентов с данным синдромом. САТ характеризуется клинической триадой: желудочковая аритмия, периодический паралич или мышечная слабость, выраженный дисморфизм лица и скелета с изменчивостью фенотипа [19, 41, 42]. Сердечные проявления САТ включают частые полиморфные желудочковые экстрасистолы, удлинение интервала QU, выраженные U-волны и особый тип полиморфной желудочковой тахикардии – TdP.

У пациентов с CAP L. Zhang et al. описали аномальную заметную U-волну и увеличенный интервал QT–U, но не удлинение интервала QT [35]. Они показали, что аномальная волна T–U присутствовала у 91% пациентов с мутациями САТ-KCNJ2. Эти нарушения включали: удлиненную конечную часть зубца T, выявляемую примерно в 70% случаев; широкий T–U-волновой переход – в 43% случаев; двухфазную U-волну – в 16% случаев; большую U-волну – в 73% случаев.

Пациент, 14 лет, впервые консультирован детским кардиологом ВОДКБ № 1 после генетического обследования и выявленной характерной мутации в гене KCNJ2, кодирующем калиевый канал кардиомиоцитов и поперечной мускулатуры. В неврологическом отделении наблюдался и лечился в течение 2 лет с диагнозом «периодический паралич (гипокалиемическая форма). Сирингомиелия шейного и грудного отделов спинного мозга». На ЭКГ по-

кая выявляется типичный ЭКГ-паттерн, синусовая брадиаритмия, удлиненный интервал QTc 490 мс, выраженная волна U с характерным переходом волны T в U и интервалом QUc 647 мс (рис. 3).

Жалобы на выраженную мышечную слабость, сердцебиение. Только у этого пациента при проведении ХМ зарегистрирована характерная неустойчивая полиморфная желудочковая тахикардия, экстрасистолия (рис. 4).

У пациента отмечали упорный миоплегический синдром с постоянной слабостью в мышцах ног, невозможностью присесть, провоцируемые незначительной физической нагрузкой пароксизмы резкой слабости, настолько выраженной, что ребенок до 3 сут не мог встать с постели. В биохимических показателях крови во время одного пароксизма в стационаре выявлена гипокалиемия до 2,5 ммоль/л. Для уточнения формы данного синдрома пациент был консультирован медицинским генетиком, принято решение о медико-генетическом обследовании. В мае 2019 г. были получены данные ДНК-анализа крови по панели «Наследственные миоплегии» (Центр молекулярной генетики, г. Москва) от 13.12.2018 г.: выявлен вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 2 гена KCNJ2 (Chr17: 68171379C>T) в гетерозиготном состоянии, ранее описанный G. Andelfinger et al. как патогенный (SM022029), приводящий к замене аминокислоты в 67-м положении белка (p.Arg67Trp, NM_000891.2) [19].

Миссенс-мутации в гене KCNJ2 в гетерозиготном состоянии описаны у пациентов с синдромом Андерсена (OMIM: 613980) и синдромом короткого интервала QT 3-го типа. Типичной триадой у ребенка являлись внешние аномалии дисморфогенеза (широко поставленные глаза, широкая переносица, гипоплазия нижней челюсти, синдактилия II и III пальцев ног, сколиоз и др.) (рис. 5), миоплегия с пароксизмами резкой миоплегии, ЭКГ-пат-



Рис. 5. Ребенок 14 лет с САТ (мутация в гене *KCNJ2* p.Arg67Trp). Признаки дисморфогенеза: *a* – гипоплазия нижней челюсти, низко посаженные уши, широкая переносица; *б* – клинодактилия; *в* – синдактилия II и III пальцев ступней

*Fig. 5. A 14-year-old child with Andersen–Tawil syndrome (mutation in the *KCNJ2* gene p.Arg67Trp). Signs of dysmorphogenesis:*

a – mandible hypoplasia, low-set ears, broad nasal bridge; *b* – clinodactyly; *c* – syndactyly of the second and third toes

значительным объемом шунтируемой крови без дилатации правых камер сердца и нормальными показателями расчетного давления в легочной артерии выявлен только у 1 пациента с JLNS. У других детей этой группы структурных изменений в сердце не обнаружено.

Холтеровское мониторирование, выполняемое в стационаре и в амбулаторных условиях, позволило зарегистрировать полиморфную желудочковую экстрасистолию и неустойчивую полиморфную желудочковую тахикардию только у одного ребенка с САТ в 1-й группе.

Во 2-ю группу были включены бессимптомные пациенты ($n=9$) с удлинением интервалом QTc. Средний возраст на момент установления диагноза составил 10,0 (4,0; 13,0) лет. Из них двое занимались в спортивных секциях. Во всех случаях диагноз установлен детскими кардиологами ВОДКБ № 1, тогда как при профилактических осмотрах детей в школах и других медицинских организациях удлинение QT на ЭКГ не было выявлено.

У большинства бессимптомных детей 2-й группы интервал QTc не превышал 500 мс, у 6 детей составил более 480 мс, совокупный балл по шкале P.J. Schwartz et al. – более 3. В этой группе преобладали пациенты женского пола – 5 (табл. 3).

Среди этих детей можно выделить пациентку с экстремально удлиненным интервалом QTc, которой в настоящее время 8 лет, без жалоб и зарегистрированных сердечных событий. Удлинение интервала

Таблица 3

Данные ЭКГ у бессимптомных детей с LQTS

Table 3. Electrocardiogram data in asymptomatic children with long QT syndrome

Результаты ЭКГ	Число пациентов (n=9)
Средний QTc, мс Me (25%; 75%)	480,0 (470,0; 505,0)
QTc > 480 мс, n (%)	6 (67)
Альтернация волны T, n (%)	1 (11)
Брадикардия, n (%)	9 (100%)
Семейный анамнез	–

QT выявлено в раннем возрасте – около 1 года. Интервал QTc продолжительностью 520 мс по морфологии комплекса QRST предположительно соответствует LQT3. Однако выполненное генетическое обследование позволило выявить у ребенка мутацию в гене *KCNQ1* в гетерозиготном состоянии р.G306R, ответственном за LQT1 молекулярно-генетический вариант.

Опираясь на данные результатов по изучению стратификации риска у больных LQTS, топологию канала Kv7.1, функциональные последствия аритмогенного эффекта мутации G306R KvLQT1 K⁺ канала, генотип и клинические характеристики синдрома, можно полагать, что течение заболевания у этой пациентки относительно благоприятно.

Известно, что мутация RWS G306R оказывает доминантно-негативное влияние на активность канала KvLQT1 в гетерологичной (не свойственной для данной) системе экспрессии, избыточная экспрессия конструкции, несущей эту мутацию в кардиомиоцитах, должна снижать или устранять нативные I_{Ks}, если KvLQT1 действительно является основным молекулярным компонентом этого сердечного тока [44]. Мутация G306R затрагивает трансмембранные домены, эквивалентные S5 и S6 *KCNQ1*,

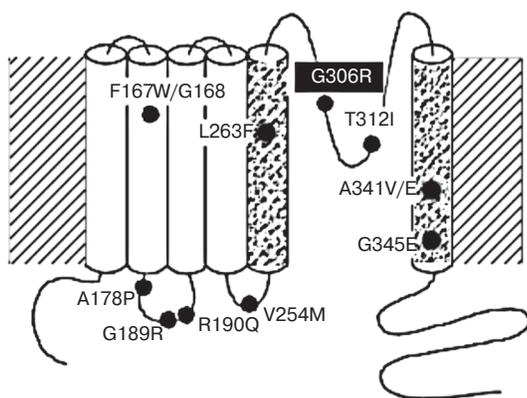


Рис. 6. Локализация мутации G306R в *KCNQ1* – в петле поры трансмембранного калиевого ионного канала (адаптировано по F.M. Ashcroft, 1999 г.) [45]

Fig. 6. Localization of the G306R mutation in KCNQ1 – in the pore loop of the transmembrane potassium ion channel (adapted from FM Ashcroft, 1999) [45]

но ее точная локализация – петля поры, согласно данным F.M. Ashcroft (1999 г.), что, возможно, способствует более мягкому фенотипу этих мутаций (рис. 6) [45, 46]. Становится очевидным отсутствие у пациентки с экстремально удлиненным интервалом QTc каких-либо сердечных событий длительного времени – около 8 лет без терапии бета-блокаторами. В настоящее время ребенок регулярно наблюдается в отделении ВОДКБ № 1, получает терапию бета-блокатором 0,7 мг/кг, жалоб нет. С другой стороны, как показано выше, в исследованиях установлено, что у пациентов с мутациями, локализованными в трансмембранной области и миссенс-мутациями С-терминали в канале *KCNQ1*, частота сердечных событий значительно выше, чем с другой локализацией, и существует высокий риск возникновения опасных для жизни событий [24]. В то же время отмечен выраженный положительный эффект от лечения бета-блокаторами этих больных [38, 39].

Результаты ряда исследований последних лет подчеркивают важность понимания молекулярных детерминант и механизмов, лежащих в основе аритмогенеза, для выявления сердечных факторов риска для пациентов с LQT1.

Обсуждение

Врожденный синдром удлиненного интервала QT – редкое наследственное заболевание сердца, связанное с риском развития злокачественных желудочковых аритмий. Диагностика LQTS в типичных случаях может быть сложной. Первой манифестацией заболевания возможна ВСС. Удлинение интервала QT на ЭКГ в состоянии покоя является патогномичным паттерном заболевания, но до трети носителей мутации могут иметь нормальные интервалы QT на ЭКГ в покое.

Исследования LQTS за последние два десятилетия расширили наши знания о механизме, лежащем в основе синдрома, а также о вариантах лечения, специфичных для генотипа. Постоянной проблемой для диа-

гностики является LQTS с нормальным или пограничным QTc в покое. В таких случаях клинически важны диагностические тесты для выявления дезадаптации интервала QT к ЧСС. Обновленная система оценки в 2011 г. в настоящее время включает оценку интервала QT в периоде восстановления после стресс-теста. Генетическое тестирование на сердечно-ионные мутации в области каналопатии в настоящее время является важным компонентом диагностической оценки и каскадного семейного скрининга.

Наше исследование – первое, демонстрирующее клинические электрокардиографические характеристики, лечение и наблюдение детей с врожденным LQTS в Воронежской области. Врожденный синдром LQT у детей – редкое наследственное заболевание, сопряженное с высоким риском ВСС. Выявляемость LQTS при профилактических осмотрах, регистрации и оценке ЭКГ у детей низкая, что, вероятно, обусловлено слабой настороженностью педиатров и врачей функциональной диагностики. Недооценка удлинения интервала QT может существенно повысить риск развития у больных угрожающих жизни тахикардий и внезапной смерти. Симптомные дети чаще первоначально обследуются у невролога, так как показатели интервала QT на ЭКГ у этих детей были недооценены. Очевидна необходимость тщательного анализа амбулаторных ЭКГ с соблюдением методики определения интервала QT. В большинстве случаев возможно благоприятное течение заболевания у бессимптомных пациентов с удлинением интервала QTc менее 500 мс, негативным семейным анамнезом по ВСС, однако они требуют тщательного наблюдения, корректной физической нагрузки, терапии бета-блокаторами. Очевидно, что существует группа детей с экстремально удлиненным интервалом QT и высоким риском ВСС, требующие как можно более раннего выявления LQTS и применения терапии, вплоть до трехкомпонентной.

У большинства симптомных пациентов в нашем исследовании отмечались экстре-

мальные показатели интервала QTc, сердечные симптомы манифестировали в раннем возрасте во время нагрузки или эмоционального стресса.

Генетическое обследование позволяет не только выявить мутацию в гене, ответственном за LQTS, но и различные клинически значимые корреляции генотип–фенотип, определить диагностические подходы, стратегии стратификации риска и терапевтических вмешательств.

Выводы

Врожденный синдром LQT у детей – редкое наследственное заболевание, сопряженное с высоким риском ВСС. Очевидна необходимость тщательного анализа амбулаторных ЭКГ с соблюдением методики определения интервала QT.

Литература

1. Schwartz P.J., Ackerman M.J. The long QT syndrome: A transatlantic clinical approach to diagnosis and therapy. *Eur. Heart J.* 2013; 34 (40): 3109–16. DOI: 10.1093/eurheartj/eh089
2. Viskin S., Alla S.R., Barron H.V., Heller K., Saxon L., Kitzis I. et al. Mode of onset of torsade de pointes in congenital long QT syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 28 (5): 1262–8. DOI: 10.1016/S0735-1097(96)00311-7
3. Priori S.G., Schwartz P.J., Napolitano C., Bloise R., Ronchetti E., Grillo M. et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348 (19): 1866–74. DOI: 10.1056/nejmoa022147
4. Roden D.M. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350 (10): 1013–22. DOI: 10.1056/nejmra032426
5. Priori S.G., Wilde A.A., Horie M., Cho Y., Behr E.R., Berul C. et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: Document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm.* 2013; 10 (12): 1932–63. DOI: 10.1016/j.hrthm.2013.05.014
6. Schwartz P.J., Ackerman M.J., George A.L., Wilde A.A.M. Impact of genetics on the clinical management of channelopathies. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (3): 169–80. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.04.044
7. Schwartz P.J., Stramba-Badiale M., Crotti L., Pedrazzini M., Besana A., Bosi G. et al. Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation.* 2009; 120 (18): 1761–7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.863209

8. Meissner F. Deaf and deaf education. Leipzig and Heidelberg; 1856.
9. Jervell A., Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with pro-longation of the Q-T interval, and sudden death. *Am. Heart J.* 1957; 54 (1): 59–68. DOI: 10.1016/0002-8703(57)90079-0
10. Mizusawa Y., Horie M., Wilde A.A.M. Genetic and clinical advances in congenital long QT syndrome. *Circ. J.* 2014; 78 (12): 2827–33. DOI: 10.1253/circj.CJ-14-0905
11. Rohatgi R.K., Sugrue A., Bos J.M., Cannon B.C., Asirvatham S.J., Moir C. et al. Con-temporary outcomes in patients with long QT syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 70 (4): 453–62. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.05.046
12. Stenson P.D., Ball E.V., Mort M., Phillips A.D., Shaw K., Cooper D.N. The human gene mutation database (HGMD) and its exploitation in the fields of personalized genomics and molecular evolution. *Curr. Protoc. Bioinforma.* 2012; Chapter 1 (SUPPL.39). DOI: 10.1002/0471250953.bi0113s39
13. Бокерия О.Л., Ахобеков А.А. Ионные каналы и их роль в развитии нарушений ритма сердца. *Анналы аритмологии.* 2014; 11 (3): 176–84. DOI: 10.15275/annaritm.2014.3.6
14. Chen L., Sampson K.J., Kass R.S. Cardiac delayed rectifier potassium channels in health and disease. *Card. Electrophysiol. Clin.* 2016; 8 (2): 307–22. DOI: 10.1016/j.jcep.2016.01.004
15. Kuenze G., Duran A.M., Woods H., Brewer K.R., McDonald E.F., Vanoye C.G. et al. Upgraded molecular models of the human KCNQ1 potassium channel. *PLoS One.* 2019; 14 (9). DOI: 10.1371/journal.pone.0220415
16. Abbott G.W. Biology of the KCNQ1 potassium channel. *New J. Sci.* 2014; 2014: Article ID 237431. DOI: 10.1155/2014/237431
17. Modi S., Krahn A.D. Sudden cardiac arrest without overt heart disease. *Circulation.* 2011; 123 (25): 2994–3008. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.981381
18. Priori S.G., Napolitano C., Schwartz P.J., Grillo M., Bloise R., Ronchetti E. et al. Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with beta-blockers. *J. Am. Med. Assoc.* 2004; 292 (11): 1341–4. DOI: 10.1001/jama.292.11.1341
19. Andelfinger G., Tapper A.R., Welch R.C., Vanoye C.G., George A.L., Benson D.W. KCNJ2 mutation results in Andersen syndrome with sex-specific cardiac and skeletal muscle phenotypes. *Am. J. Hum. Genet.* 2002; 71 (3): 663–8. DOI: 10.1086/342360
20. Макаров Л.М., Киселева И.И., Долгих В.В. Нормативные параметры ЭКГ у детей. *Педиатрия.* 2006; (2): 71–3.
21. Поляк М.Е., Иванова Е.А., Поляков А.В., Залкязминская Е.В. Спектр мутаций в гене KCNQ1 у российских пациентов с синдромом удлиненного интервала QT. *Российский кардиологический журнал.* 2016; 138 (10): 15–20. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-10-15-20
22. Giudicessi J.R., Ackerman M.J. Genotype- and phenotype-guided management of con-genital long QT syndrome. *Curr. Probl. Cardiol.* 2013; 38 (10): 417–55. DOI: 10.1016/j.cpcardi-ol.2013.08.001
23. Barsheshet A., Goldenberg I., O-Uchi J., Moss A.J., Jons C., Shimizu W. et al. Mutations in cytoplasmic loops of the KCNQ1 channel and the risk of life-threatening events: Im-plications for mutation-specific response to beta-blocker therapy in type 1 long-QT syn-drome. *Circulation.* 2012; 125 (16): 1988–96. DOI: 10.1161/ CIRCULATIONAHA.111.048041
24. Yagi N., Itoh H., Hisamatsu T., Tomita Y., Kimura H., Fujii Y. et al. A challenge for mu-tation specific risk stratification in long QT syndrome type 1. *J. Cardiol.* 2018; 72 (1): 56–65. DOI: 10.1016/j.jjcc.2017.12.011
25. Waddell-Smith K.E., Earle N., Skinner J.R. Must every child with long QT syndrome take a beta blocker? *Arch. Dis. Child.* 2015; 100 (3): 279–82. DOI: 10.1136/archdischild-2014-306864
26. Макаров Л.М. ЭКГ в педиатрии. М.: Медпрак-тика; 2013.
27. Schwartz P.J., Moss A.J., Vincent G.M., Crampton R.S. Diagnostic criteria for the long QT syndrome: An update. *Circulation.* 1993; 88 (2): 782–4. DOI: 10.1161/01.CIR.88.2.782
28. Макаров Л.М., Комолятова В.Н., Киселева И.И., Федина И.И., Беспорточный Д.А. Нормативные параметры ЭКГ у детей: Методические рекомендации. М.: МЕДПРАКТИКА-М; 2018.
29. Moss A.J., Schwartz P.J., Crampton R.S., Zivoni D., Locati E.H., MacCluer J. et al. The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation.* 1991; 84 (3): 1136–44. DOI: 10.1161/01.CIR.84.3.1136
30. Wallace E., Howard L., Liu M., O'Brien T., Ward D., Shen S. et al. Long QT syndrome: genetics and future perspective. *Pediatr. Cardiol.* 2019; 40 (7): 1419–30. DOI: 10.1007/s00246-019-02151-x
31. Huang H., Kuenze G., Smith J.A., Taylor K.C., Duran A.M., Hadziselimovic A. et al. Mechanisms of KCNQ1 channel dysfunction in long QT syndrome involving voltage sensor domain mutations. *Sci. Adv.* 2018; 4 (3). DOI: 10.1126/sciadv.aar2631
32. Lepeschkin E., Surawicz B. The measurement of the Q–T interval of the electrocardio-gram. *Circulation.* 1952; 6 (3): 378–88. DOI: 10.1161/01.CIR.6.3.378
33. Vink A.S., Neumann B., Lieve K.V.V., Sinner M.F., Hofman N., El Kadi S. et al. Determination and interpretation of the QT interval: Comprehensive analysis of a large cohort of long QT syndrome patients and controls. *Circulation.* 2018; 138 (21): 2345–58. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033943
34. Школьникова М.А., Миклашевич И.М., Калинин Л.А. Нормативные параметры ЭКГ у детей и подростков: Руководство. М.: ПРЕСС-АРТ; 2010.

35. Zhang L., Benson D.W., Tristani-Firouzi M., Ptacek L.J., Tawil R., Schwartz P.J. et al. Electrocardiographic features in Andersen-Tawil syndrome patients with KCNJ2 mutations: Characteristic T-U-wave patterns predict the KCNJ2 genotype. *Circulation*. 2005; 111 (21): 2720–6. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.472498
36. Bazett H.C. An analysis of time relations of electrocardiograms. *Heart*. 1920; 7: 353–67.
37. Макаров Л.М., Комолятова В.Н., Куприянова О.О., Первова Е.В., Рябыкина Г.В. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2014; 2 (106): 6–71.
38. Piippo K., Swan H., Pasternack M., Chapman H., Paavonen K., Viitasalo M. et al. A founder mutation of the potassium channel KCNQ1 in long QT syndrome: Implications for estimation of disease prevalence and molecular diagnostics. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37 (2): 562–8. DOI: 10.1016/S0735-1097(00)01124-4
39. Shimizu W., Horie M., Ohno S., Takenaka K., Yamaguchi M., Shimizu M. 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 (1): 117–25. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.03.043
40. Moss A.J., Shimizu W., Wilde A.A.M., Towbin J.A., Zareba W., Robinson J.L. et al. Clinical aspects of type-1 long-QT syndrome by location, coding type, and biophysical function of mutations involving the KCNQ1 gene. *Circulation*. 2007; 115 (19): 2481–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.665406
41. Andersen E.D., Krasilnikoff P.A., Overvad H. Intermittent muscular weakness, extrasystoles, and multiple developmental anomalies: a new syndrome? *Acta Paediatrica*. 1971; 60 (5): 559–64. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1971.tb06990.x
42. Tawil R., Ptacek L.J., Pavlakis S.G., DeVivo D.C., Penn A.S., Özdemir C. et al. Andersen's syndrome: Potassium sensitive periodic paralysis, ventricular ectopy, and dysmorphic features. *Ann. Neurol.* 1994; 35 (3): 326–30. DOI: 10.1002/ana.410350313
43. Plaster N.M., Tawil R., Tristani-Firouzi M., Canún S., Bendahhou S., Tsunoda A. et al. Mutations in Kir2.1 cause the developmental and episodic electrical phenotypes of Andersen's syndrome. *Cell*. 2001; 105 (4): 511–9. DOI: 10.1016/S0092-8674(01)00342-7
44. Wollnik B., Schroeder B.C., Kubisch C., Esperer H.D., Wieacker P., Jentsch T.J. Pathophysiological mechanisms of dominant and recessive KvLQT1 K⁺ channel mutations found in inherited cardiac arrhythmias. *Hum. Mol. Genet.* 1997; 6 (11): 1943–9. DOI: 10.1093/hmg/6.11.1943
45. Ashcroft F.M. Ion channels and disease. Channelopathies. San Diego; Academic Press: 1999.
46. Li R.A., Miake J., Hoppe U.C., Johns D.C., Marbán E., Bradley Nuss H. Functional con-

sequences of the arrhythmogenic G306R KvLQT1 K⁺ channel mutant probed by viral gene transfer in cardiomyocytes. *J. Physiol.* 2001; 533 (Pt 1): 127–33. DOI: 10.1111/j.1469-7793.2001.0127b.x

References

1. Schwartz P.J., Ackerman M.J. The long QT syndrome: A transatlantic clinical approach to diagnosis and therapy. *Eur. Heart J.* 2013; 34 (40): 3109–16. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd089
2. Viskin S., Alla S.R., Barron H.V., Heller K., Saxon L., Kitzis I. et al. Mode of onset of torsade de pointes in congenital long QT syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 28 (5): 1262–8. DOI: 10.1016/S0735-1097(96)00311-7
3. Priori S.G., Schwartz P.J., Napolitano C., Bloise R., Ronchetti E., Grillo M. et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348 (19): 1866–74. DOI: 10.1056/nejmoa022147
4. Roden D.M. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350 (10): 1013–22. DOI: 10.1056/nejmra032426
5. Priori S.G., Wilde A.A., Horie M., Cho Y., Behr E.R., Berul C. et al. HRS/EHRA/APRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: Document endorsed by HRS, EHRA, and APRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPSC in June 2013. *Heart Rhythm*. 2013; 10 (12): 1932–63. DOI: 10.1016/j.hrthm.2013.05.014
6. Schwartz P.J., Ackerman M.J., George A.L., Wilde A.A.M. Impact of genetics on the clinical management of channelopathies. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (3): 169–80. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.04.044
7. Schwartz P.J., Stramba-Badiale M., Crotti L., Pedrazzini M., Besana A., Bosi G. et al. Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation*. 2009; 120 (18): 1761–7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.863209
8. Meissner F. Deaf and deaf education. Leipzig and Heidelberg; 1856.
9. 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. DOI: 10.1016/0002-8703(57)90079-0
10. Mizusawa Y., Horie M., Wilde A.A.M. Genetic and clinical advances in congenital long QT syndrome. *Circ. J.* 2014; 78 (12): 2827–33. DOI: 10.1253/circj.CJ-14-0905
11. Rohatgi R.K., Sugrue A., Bos J.M., Cannon B.C., Asirvatham S.J., Moir C. et al. Contemporary outcomes in patients with long QT syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 70 (4): 453–62. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.05.046
12. Stenson P.D., Ball E.V., Mort M., Phillips A.D., Shaw K., Cooper D.N. The human gene mutation database (HGMD) and its exploitation in the fields

- of personalized genomics and molecular evolution. *Curr. Protoc. Bioinforma.* 2012; Chapter 1 (SUPPL.39). DOI: 10.1002/0471250953.bi0113s39
13. Bockeria O.L., Akhobekov A.A. Ion channels and their role in the development of car-diac arrhythmias. *Annals of Arrhythmology.* 2014; 11 (3): 176–84 (in Russ.). DOI: 10.15275/annaritm-ol.2014.3.6
 14. Chen L., Sampson K.J., Kass R.S. Cardiac delayed rectifier potassium channels in health and disease. *Card. Electrophysiol. Clin.* 2016; 8 (2): 307–22. DOI: 10.1016/j.ccep.2016.01.004
 15. Kuenze G., Duran A.M., Woods H., Brewer K.R., McDonald E.F., Vanoye C.G. et al. Upgraded molecular models of the human KCNQ1 potassium channel. *PLoS One.* 2019; 14 (9). DOI: 10.1371/journal.pone.0220415
 16. Abbott G.W. Biology of the KCNQ1 potassium channel. *New J. Sci.* 2014; 2014: Article ID 237431. DOI: 10.1155/2014/237431
 17. Modi S., Krahn A.D. Sudden cardiac arrest without overt heart disease. *Circulation.* 2011; 123 (25): 2994–3008. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.981381
 18. Priori S.G., Napolitano C., Schwartz P.J., Grillo M., Bloise R., Ronchetti E. et al. Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with beta-blockers. *J. Am. Med. Assoc.* 2004; 292 (11): 1341–4. DOI: 10.1001/jama.292.11.1341
 19. Andelfinger G., Tapper A.R., Welch R.C., Vanoye C.G., George A.L., Benson D.W. KCNJ2 mutation results in Andersen syndrome with sex-specific cardiac and skeletal muscle phenotypes. *Am. J. Hum. Genet.* 2002; 71 (3): 663–8. DOI: 10.1086/342360
 20. Makarov L.M., Kiseleva I.I., Dolgikh V. Normative parameters of ECG in children. *Pediatrics.* 2006; (2): 71–3 (in Russ.).
 21. Polyak M.E., Ivanova E.A., Polyakov A.V., Zaklyaz'minskaya E.V. Spectrum of mutations in the KCNQ1 gene in Russian patients with long QT syndrome. *Russian Journal of Cardiology.* 2016; 138 (10): 15–20 (in Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2016-10-15-20
 22. Giudicessi J.R., Ackerman M.J. Genotype- and phenotype-guided management of congenital long QT syndrome. *Curr. Probl. Cardiol.* 2013; 38 (10): 417–55. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2013.08.001
 23. Barsheshet A., Goldenberg I., O-Uchi J., Moss A.J., Jons C., Shimizu W. et al. Mutations in cytoplasmic loops of the KCNQ1 channel and the risk of life-threatening events: Implications for mutation-specific response to beta-blocker therapy in type 1 long-QT syndrome. *Circulation.* 2012; 125 (16): 1988–96. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.048041
 24. Yagi N., Itoh H., Hisamatsu T., Tomita Y., Kimura H., Fujii Y. et al. A challenge for mutation specific risk stratification in long QT syndrome type 1. *J. Cardiol.* 2018; 72 (1): 56–65. DOI: 10.1016/j.jjcc.2017.12.011
 25. Waddell-Smith K.E., Earle N., Skinner J.R. Must every child with long QT syndrome take a beta blocker? *Arch. Dis. Child.* 2015; 100 (3): 279–82. DOI: 10.1136/archdischild-2014-3068644
 26. Makarov L.M. ECG in pediatrics. Moscow; 2013 (in Russ.).
 27. Schwartz P.J., Moss A.J., Vincent G.M., Crampton R.S. Diagnostic criteria for the long QT syndrome: An update. *Circulation.* 1993; 88 (2): 782–4. DOI: 10.1161/01.CIR.88.2.782
 28. Makarov L.M., Komolyatova V.N., Kiseleva I.I., Fedina I.I., Besportochny D.A. Standard parameters of ECG in children. Methodological recommendations. Moscow; 2018 (in Russ.).
 29. Moss A.J., Schwartz P.J., Crampton R.S., Tzivoni D., Locati E.H., MacCluer J. et al. The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation.* 1991; 84 (3): 1136–44. DOI: 10.1161/01.CIR.84.3.1136
 30. Wallace E., Howard L., Liu M., O'Brien T., Ward D., Shen S. et al. Long QT syndrome: genetics and future perspective. *Pediatr. Cardiol.* 2019; 40 (7): 1419–30. DOI: 10.1007/s00246-019-02151-x
 31. Huang H., Kuenze G., Smith J.A., Taylor K.C., Duran A.M., Hadziselimovic A. et al. Mechanisms of KCNQ1 channel dysfunction in long QT syndrome involving voltage sensor domain mutations. *Sci. Adv.* 2018; 4 (3). DOI: 10.1126/sciadv.aar2631
 32. Lipeschkin E., Surawicz B. The measurement of the Q–T interval of the electrocardiogram. *Circulation.* 1952; 6 (3): 378–88. DOI: 10.1161/01.CIR.6.3.378
 33. Vink A.S., Neumann B., Lieve K.V.V., Sinner M.F., Hofman N., El Kadi S. et al. Determination and interpretation of the QT interval: Comprehensive analysis of a large cohort of long QT syndrome patients and controls. *Circulation.* 2018; 138 (21): 2345–58. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033943
 34. Shkol'nikova M.A., Miklashevich I.M., Kalinin L.A. Normative parameters of ECG in children and adolescents. Moscow; 2010 (in Russ.).
 35. Zhang L., Benson D.W., Tristani-Firouzi M., Ptacek L.J., Tawil R., Schwartz P.J. et al. Electrocardiographic features in Andersen–Tawil syndrome patients with KCNJ2 mutations: Characteristic T–U-wave patterns predict the KCNJ2 genotype. *Circulation.* 2005; 111 (21): 2720–6. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.472498
 36. Bazett H.C. An analysis of time relations of electrocardiograms. *Heart.* 1920; 7: 353–67.
 37. Makarov L.M., Komolyatova V.N., Kupriyanova O.O., Pervova E.V., Ryabykina G.V. National Russian recommendations for the use of Holter monitoring methods in clinical practice. *Russian Journal of Cardiology.* 2014; 2 (106): 6–71 (in Russ.).
 38. Piippo K., Swan H., Pasternack M., Chapman H., Paavonen K., Viitasalo M. et al. A founder mutation of the potassium channel KCNQ1 in long QT syndrome: Implications for estimation of disease prevalence and molecular diagnostics. *J. Am. Coll.*

- Cardiol.* 2001; 37 (2): 562–8. DOI: 10.1016/S0735-1097(00)01124-4
39. Shimizu W., Horie M., Ohno S., Takenaka K., Yamaguchi M., Shimizu M. 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 (1): 117–25. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.03.043
40. Moss A.J., Shimizu W., Wilde A.A.M., Towbin J.A., Zareba W., Robinson J.L. et al. Clinical aspects of type-1 long-QT syndrome by location, coding type, and biophysical function of mutations involving the KCNQ1 gene. *Circulation.* 2007; 115 (19): 2481–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.665406
41. Andersen E.D., Krasilnikoff P.A., Overvad H. Intermittent muscular weakness, extrasystoles, and multiple developmental anomalies: a new syndrome? *Acta Paediatrica.* 1971; 60 (5): 559–64. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1971.tb06990.x
42. Tawil R., Ptacek L.J., Pavlakis S.G., DeVivo D.C., Penn A.S., Özdemir C. et al. Andersen's syndrome: Potassium sensitive periodic paralysis, ventricular ectopy, and dysmorphic features. *Ann. Neurol.* 1994; 35 (3): 326–30. DOI: 10.1002/ana.410350313
43. Plaster N.M., Tawil R., Tristani-Firouzi M., Canún S., Bendahhou S., Tsunoda A. et al. Mutations in Kir2.1 cause the developmental and episodic electrical phenotypes of Andersen's syndrome. *Cell.* 2001; 105 (4): 511–9. DOI: 10.1016/S0092-8674(01)00342-7
44. Wollnik B., Schroeder B.C., Kubisch C., Esperer H.D., Wieacker P., Jentsch T.J. Pathophysiological mechanisms of dominant and recessive KvLQT1 K⁺ channel mutations found in inherited cardiac arrhythmias. *Hum. Mol. Genet.* 1997; 6 (11): 1943–9. DOI: 10.1093/hmg/6.11.1943
45. Ashcroft F.M. Ion channels and disease. Channelopathies. San Diego; Academic Press: 1999.
46. Li R.A., Miale J., Hoppe U.C., Johns D.C., Marbán E., Bradley Nuss H. Functional consequences of the arrhythmogenic G306R KvLQT1 K⁺ channel mutant probed by viral gene transfer in cardiomyocytes. *J. Physiol.* 2001; 533 (Pt 1): 127–33. DOI: 10.1111/j.1469-7793.2001.0127b.x

Вклад авторов: Кондрыкинский Е.Л. — отбор, обследование и лечение пациентов, сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, постановка задачи, разработка концепции статьи, написание текста рукописи, обзор и редактирование, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Закиров М.М. — отбор, обследование и лечение пациентов, сбор клинического материала, проверка критически важного содержания, формирование выводов исследования, утверждение рукописи для публикации; Кондратьева И.В. — получение данных для анализа, обработка, анализ и интерпретация данных, обзор публикаций по теме статьи; Кулакова Е.Н. — получение данных для анализа, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных и программное обеспечение, обзор публикаций по теме статьи; Ковалев С.А. — научное руководство исследованием, проверка критически важного содержания, формирование выводов исследования, утверждение рукописи для публикации; Хомарова Е.В. — отбор, обследование и лечение пациентов, сбор клинического материала, получение данных для анализа, интерпретация полученных результатов; Жидков М.Л. — разработка дизайна исследования, определение сценариев для расчетов, критический анализ литературы; Лесовая Е.Е. — получение данных для анализа, статистическая обработка данных и программное обеспечение, табличное и графическое представление результатов; Лесовой В.В. — получение данных для анализа, статистическая обработка данных и программное обеспечение, табличное и графическое представление результатов.

Contribution: Kondrykinskiy E.L. — selection, examination and treatment of patients, collection of clinical material, data processing, analysis and interpretation, statement of the problem, development of the concept of the article, manuscript text writing, review and editing; checking critical content, approval of the manuscript for publication; Zakirov M.M. — selection, examination and treatment of patients, collection of clinical material, checking critical content, formation of research conclusions, approval of the manuscript for publication; Kondrat'eva I.V. — obtaining data for analysis, data processing, analysis and interpretation, review of publications on the topic of the article; Kulakova E.N. — obtaining data for analysis, data processing, analysis and interpretation, statistical data processing and software, review of publications on the topic of the article; Kovalev S.A. — scientific supervision of research, checking critical content, formation of research conclusions, approval of the manuscript for publication; Khomarova E.V. — selection, examination and treatment of patients, collection of clinical material, obtaining data for analysis, interpretation of the results obtained; Zhidkov M.L. — development of research design, definition of scenarios for calculations, critical analysis of literature; Lesovaya E.E. — obtaining data for analysis, statistical data processing and software, tabular and graphical presentation of results; Lesovoy V.V. — obtaining data for analysis, statistical data processing and software, tabular and graphical presentation of results.