

Врожденный синдром удлиненного интервала QT: генетическая архитектура, стратификация риска и терапевтические подходы

Искендеров Б.Г., Лохина Т.В., Молокова Е.А., Иванчукова М.Г.

Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России»,
Пенза, Россия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Искендеров Бахрам Гусейнович*, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой терапии, кардиологии, функциональной диагностики и ревматологии ПИУВ-филиала ФГБОУ ДПО «РМАНПО Минздрава России», Пенза, Россия. ORCID: 0000-0003-3786-7559

Лохина Татьяна Викторовна, д-р мед. наук, профессор кафедры терапии, кардиологии, функциональной диагностики и ревматологии ПИУВ — филиала ФГБОУ ДПО «РМАНПО Минздрава России», Пенза, Россия. ORCID: 0000-0002-9493-444X

Молокова Елена Анатольевна, канд. мед. наук, доцент кафедры терапии, кардиологии, функциональной диагностики и ревматологии ПИУВ — филиала ФГБОУ ДПО «РМАНПО Минздрава России», Пенза, Россия. ORCID: 0000-0002-1174-9426

Иванчукова Марина Геннадьевна, ассистент кафедры терапии, кардиологии, функциональной диагностики и ревматологии ПИУВ — филиала ФГБОУ ДПО «РМАНПО Минздрава России», Пенза, Россия. ORCID: 0000-0002-9741-7333

В обзорной статье обсуждаются актуальные и спорные вопросы, связанные с *вопросами* диагностики, стратификации риска и лечения пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT (СУИQT). Представлены современные данные о генетической архитектуре СУИQT, анализируется модель стратификации риска и проводится характеристика новых потенциальных факторов кардиоваскулярного прогноза. При этом большое внимание уделено описанию генотип-фенотипических корреляций СУИQT и молекулярно-генетических механизмов нарушений трансмембранных ионных каналов сердца, лежащих в основе аритмогенеза при

СУИQT. Также представлены основные методы лечения пациентов с СУИQT, особенно имеющих высокий риск сердечных событий, включая генотип-специфический подход к ведению.

Ключевые слова: синдром удлиненного интервала QT, стратификация риска, внезапная сердечная смерть, кардиовертер-дефибриллятор.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила: 27.03.2024

Принята: 07.05.2024





Для цитирования: Искендеров Б.Г., Лохина Т.В., Молокова Е.А., Иванчукова М.Г. Врожденный синдром

удлиненного интервала QT: генетическая архитектура, стратификация риска и терапевтические подходы. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2024. 12(42):5-15. DOI: 10.24412/2311-1623-2024-42-5-15

Congenital long QT syndrome: genetic architecture, risk stratification and treatment approaches

Iskenderov B.G., Lokhina T.V., Molokova E.A., Ivanchukova M.G.

Penza Institute for Advanced Medical Education — Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Penza, Russia.

AUTHORS

Bakhran H. Iskenderov, MD, PhD, Head and the Professor of the Department of Therapy, Cardiology, Functional Diagnostics and Rheumatology, Penza branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Penza, Russia. ORCID: 0000-0003-3786-7559

Tatiana V. Lokhina, MD, PhD, Professor of the Department of Therapy, Cardiology, Functional Diagnostics and Rheumatology, Penza branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Penza, Russia. ORCID: 0000-0002-9493-444X

Elena A. Molokova, MD, PhD, Associate professor of the Department of Therapy, Cardiology, Functional Diagnostics and Rheumatology, Penza branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Penza, Russia. ORCID: 0000-0002-1174-9426

Marina G. Ivanchukova, Assistant of the Department of Therapy, Cardiology, Functional Diagnostics and Rheumatology, Penza branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Penza, Russia. ORCID: 0000-0002-9741-7333

This review article discusses current and controversial issues related to the diagnosis, risk stratification, and management of patients with congenital long QT syndrome (LQTS). Recent data on the genetic architecture of LQTS are presented, a risk stratification model is analyzed, and new potential cardiovascular prognostic factors are characterized. Much attention is given to the description of genotype-phenotype correlations of LQTS and molecular genetic mechanisms of cardiac transmembrane ion channel abnormalities that are key in the arrhythmogenesis of LQTS. The main methods of management of patients with LQTS, especially those at high risk of cardiac events, including a genotype-specific approach to management, are also presented.

Keywords: Long QT syndrome, risk stratification, sudden cardiac death, cardioverter-defibrillator.

Conflict of interests: none declared.

Received: 27.03.2024

Accepted: 07.05.2024

For citation: Iskenderov B.G., Lokhina T.V., Molokova E.A., Ivanchukova M.G. Congenital long QT syndrome: genetic architecture, risk stratification and treatment approaches. International Journal of Heart and Vascular Diseases. 2024. 12(42):5-15. DOI: 10.24412/2311-1623-2024-42-5-15

Список сокращений

БАБ — бета-адреноблокаторы
ВСС — внезапная сердечная смерть
ЖТ — желудочковая тахикардия
ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор
ПД — потенциал действия
СДС — симпатическая денервация сердца

СУИQT — синдром удлиненного интервала QT
ФЖ — фибрилляция желудочков
ФР — факторы риска
ЧСС — частота сердечных сокращений
ЭКС — электрокардиостимулятор
ЭКГ — электрокардиограмма
TdP — torsades de pointes

Введение

Врожденный синдром удлиненного интервала QT (СУИQT) — это наиболее распространенная наследственная аритмия при отсутствии структурной болезни сердца [1–3]. СУИQT характеризуется генетически и фенотипически гетерогенным нарушением реполяризации сердца, проявляющимся повышенным риском развития полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ) и внезапной сердечной смерти (ВСС) [4, 5].

Распространенность врожденного СУИQT в популяции точно неизвестна, но предположительно составляет от 1:2500 до 1:5000 [6]. Если учесть, что до ⅓ пациентов не выявляются, и от 10% до 35% пациентов имеют нормальный QTс, вероятно, что фактическая распространенность СУИQT значительно выше [6, 7]. В целом, для всех генетических типов клиническая пенетрантность СУИQT колеблется от 25% до 100%, и в среднем составляет около 40% [8, 9]. Однако пенетрантность существенно увеличивается под влиянием дополнительных факторов, особенно лекарств, удлиняющих интервал QT [10].

В основе молекулярно-генетического (клеточного) механизма СУИQT лежат нарушения ионных каналов, вызванные мутациями в генах восприимчивости к СУИQT, что способствует снижению основных реполяризационных калиевых токов внутреннего выпрямления (I_{Ks} , I_{Kr} , I_{K1}) и/или увеличению деполяризующих входящих натриевых или кальциевых токов (I_{Na} и I_{CaL}), и в результате происходит удлинение потенциала действия (ПД) и интервала QT [2, 4, 11]. В случае значительного замедления реполяризации желудочков и увеличения трансмуральной дисперсии реполяризации возникают ранние постдеполяризации (электрический субстрат), которые выступают в качестве триггерной активности из сети Пуркинью и инициируют развитие полиморфной ЖТ, особенно по типу пируэт — *torsades de pointes* (TdP), являющейся отличительной чертой СУИQT [1, 10, 12].

Цель данной обзорной статьи — подробное изложение современной генетической архитектуры врожденного СУИQT, описание новых потенциальных факторов риска (ФР) стратификации, а также современных терапевтических стратегий, включая генотип-специфический подход к ведению пациентов с СУИQT.

Современная генетическая архитектура врожденного СУИQT

Врожденный СУИQT является полигенным заболеванием, и в настоящее время идентифицированы около

17 генотипов СУИQT (обозначаемых как LQT — long QT) и более 760 мутаций, что привело к пересмотру классификации СУИQT [3, 13]. Как известно, СУИQT связан с мутациями в 6 генах калиевых каналов (*KCNQ1*, *KCNH2*, *KCNE1*, *KCNE2*, *KCNJ2*, *KCNJ5*), 2 генах натриевых каналов (*SCN5A*, *SCN4B*), 1 гене кальциевых каналов (*CACNA1C*) и 4 генах специфических связывающих и строительных белков (*AKAP9*, *ANK9*, *CAV3*, *SNTA1*) [13, 14]. Также все чаще признается вклад участвующих в клеточном гомеостазе кальция генов, таких как кальмодулин (*CALM1*, *CALM2*, *CALM3*) и триадин (*TRDN*), которые вызывают злокачественные варианты СУИQT [1, 3, 13].

Необходимо отметить, что 6 генов восприимчивости к СУИQT, классифицированы как «определенные» или дефинитивные (*KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A*, *CALM1*, *CALM2*, *CALM3*), 1 ген — *TRDN* с сильными доказательствами и 1 ген — *CACNA1C* с умеренными доказательствами [8]. Поэтому следует рассмотреть возможность генетического тестирования этих генов у пациентов с СУИQT, у которых клинические проявления соответствуют специфической фенотипической экспрессии. Эти крайне редкие, патогенные или вероятно патогенные варианты, которые существенно снижают резерв реполяризации, лежат в основе проникающих моногенных вариантов врожденного СУИQT [13].

Согласно данным ClinGen, большинство идентифицированных генов восприимчивости к СУИQT (*ANK2*, *KCNE1*, *KCNE2*, *KCNJ2*, *KCNJ5*, *SNTA1*, *AKAP9*, *SCN4B*, *CAV3*) имеют оспариваемые или ограниченные доказательства [8], которые не должны рутинно тестироваться при оценке пациентов и семей с СУИQT. Эти гены связаны с потенциально проаритмическими «аллелями функционального риска» и слабо пенетрантными функциональными генетическими вариантами врожденного СУИQT [13].

За последние два десятилетия накопленный клинический опыт создал предпосылки для пересмотра генетической архитектуры СУИQT с возможным понижением статуса около 40% генов восприимчивости к СУИQT. С учетом синдромального подхода была предложена новая классификация СУИQT, которая выделяет следующие генотип-фенотипические корреляции: 1) несиндромальные варианты СУИQT с каноническими или «мажорными» генами несиндромальные варианты СУИQT с «минорными» генами синдромальные варианты СУИQT с мультисистемным поражением (в 5–10% случаев СУИQT). Синдромальные СУИQT (синдромы анкирина-В, Андерсена-Тавила, Тимоти и Джервелла-Ланге-Нильсена), при которых возможно удлинение интервала QT, связаны с пато-

генным вариантом в одном из дополнительных минорных генов восприимчивости к СУИQT [13, 15].

Наиболее распространенные 3 генотипа СУИQT вызываются мутациями в канонических генах — *KCNQ1*, *KCNH2* и *SCN5A*, которые обозначаются как LQT1, LQT2 и LQT3 соответственно (табл. 1). Доля этих генов составляет 85–95% всех ген-положительных случаев СУИQT [1, 6, 16]. Генотип LQT1 самый распространенный, встречается в 35–50% случаев всех вариантов СУИQT и в 90% случаев обуславливает развитие синдрома Джервелла-Ланге-Нильсена [2, 17]. Генотип LQT2 выявляется в 25–40%, и генотип LQT3 — в 5–10% случаев. Остальные генотипы СУИQT встречаются менее чем в 1,5% случаев [13].

Ответственный за развитие LQT1 ген *KCNQ1* кодирует α -субъединицу калиевого канала, регулирующего медленный калиевый ток задержанного выпрямления (I_{Ks}). Мутации с потерей функции в *KCNQ1* вызывают уменьшение I_{Ks} , способствуя удлинению реполяризации и интервала QT, осо-

бенно во время физических упражнений [1, 2, 16]. Ген *KCNH2*, связанный с LQT2, кодирует α -субъединицу потенциал-зависимого калиевого канала и опосредует быстрый калиевый ток задержанного выпрямления (I_{Kr}) [4]. Мутации гена *KCNH2* с потерей функции приводят к снижению тока I_{Kr} и с большей вероятностью связаны с сердечными событиями. Ген *SCN5A*, ответственный за LQT3, кодирует потенциал-зависимый натриевый канал ($Na_v1.5$). Мутации *SCN5A* с усилением функции приводят к увеличению деполяризующего позднего натриевого тока (I_{NaL}) и удлинению ПД [13].

Необходимо отметить, что генетические варианты минорных генов восприимчивости к СУИQT, популяционная частота которых значительно превышает распространенность врожденного СУИQT с каноническими генами, могут вызывать проаритмическое состояние на фоне приема лекарств, удлиняющих QT, электролитных аномалий, структурных заболеваний сердца и генетического фона с дефицитом реполяризационного резерва [10,

Таблица 1

Характеристики генов восприимчивости к СУИQT [13]

Ген	Лocus	Белок	Эффект мутации	Частота (%)
Несиндромальные СУИQT с каноническими генами				
KCNQ1 (LQT1)	11p15.5	KV7.1	Снижение I_{Ks}	30–35
KCNH2 (LQT2)	7q35–36	KV11.1	Снижение I_{Kr}	25–30
SCN5A (LQT3)	3p21–p24	NaV1.5	Увеличение I_{Na}	5–10
Несиндромальные СУИQT с минорными генами				
AKAP9	7q21–q22	Yotiao	Снижение I_{Ks}	< 1
CACNA1C	12p13.3	CaV1.2	Увеличение I_{CaL}	~ 1–2
CALM1	14q32.11	Кальмодулин-1	Увеличение I_{CaL} (Ca ²⁺ -зависимая инактивация)	~ 1–2
CALM2	2p21.3	Кальмодулин-2		~ 1
CALM3	19q13.32	Кальмодулин-3		< 1
CAV3	3p25	Кавеолин-3	Увеличение I_{Na}	< 1
KCNE1	21q22.1	MinK	Снижение I_{Ks}	< 1
KCNE2	21q22.1	MiRP1	Снижение I_{Kr}	< 1
KCNJ5	11q24.3	Kir3.4	Снижение $I_{K, ACh}$	< 1
SCN4B	11q23.3	$\beta 4$ -субъединица/ NaV1.5	Увеличение I_{Na}	< 1
SNTA1	20q11.2	$\alpha 1$ -синтрофин	Увеличение I_{Na}	< 1
<i>Сердечный фенотип синдрома Тимоти (II тип)</i>				
CACNA1C	12p13.3	CaV1.2	Увеличение I_{CaL}	~ 1
Синдромальные СУИQT с мультисистемным поражением				
<i>Синдром Джервелла-Ланге-Нильсена (СДЛН)</i>				
KCNQ1 (СДЛН 1)	11p15.5	KV7.1	Снижение I_{Ks}	Очень редко
KCNE1 (СДЛН 2)	21q22.1–q22	MinK	Снижение I_{Ks}	
<i>Синдром Анкирина-В</i>				
ANKB	4q25–q27	Анкирин-В	Снижение Анкирин-В	< 1
<i>Синдром Андерсена-Тавила</i>				
KCNJ2	17q23	Kir2.1	Снижение I_{K1}	< 1
<i>Синдром Тимоти (I тип)</i>				
CACNA1C	12p13.33	CaV1.2	Увеличение I_{CaL}	Очень редко
<i>Синдром триадинового нокаута</i>				
TRDN	6q22.31	Триадин	Увеличение I_{CaL}	~ 2

13]. Эти варианты приводят к умеренному снижению резерва реполяризации сердца, редко вызывают обмороки или ВСС, обусловленные СУИQT. Поэтому эти варианты могут служить основными драйверами так называемых олигоценных вариантов врожденного СУИQT, если присутствуют в генетических фонах, которые содержат другие связанные с QT генетические модификаторы, такие как общие варианты в *NOS1AP* [11].

Вовлеченность в СУИQT генов кальмодулина (*CALM*) и триадины (*TRDN*) связана с их участием в механизмах передачи кальциевых сигналов, включая регуляцию сердечных ионных каналов [3, 13]. Три гена *CALM1-3*, расположенные на разных хромосомах, кодируют один и тот же белок кальмодулин, и их редкие генетические варианты связаны с LQT14, LQT15 и LQT16. Фенотипическими особенностями этих вариантов является манифестация симптомов в младенчестве или раннем детстве, проявлявшихся с выраженной синусовой брадикардией или атриовентрикулярной блокадой, удлинением интервала QT, судорогами и задержкой развития. Ген *TRDN* кодирует кальциевые каналы L-типа (белок триадины), был классифицирован как имеющий убедительные доказательства причинно-следственной связи атипичного СУИQT — синдрома триадинового нокаута. Атипичные особенности включают аутосомно-рецессивное наследование, манифестацию в младенчестве или раннем детстве и отрицательные зубцы T в прекардиальных отведениях ЭКГ.

Показано, что гомозиготные или сложные гетерозиготные мутации в генах *KCNQ1* (I тип) и *KCNE1* (II тип), кодирующих α - и β -субъединицы калиевого канала I_{Ks} соответственно, связаны с различными типами синдрома Джервелла-Ланге-Нильсена [2, 17]. Для этого синдрома характерна двусторонняя нейросенсорная глухота, удлинение QTc обычно более 550 мс и возникновение ЖТ или фибрилляции желудочков (ФЖ) [15]. Сердечные признаки чаще всего наследуются по аутосомно-доминантному типу, а нейросенсорная глухота — по аутосомно-рецессивному типу [13]. Показано, что патогенные варианты в гене *KCNE1* протекают относительно доброкачественно, чем патогенные варианты в гене *KCNQ1*. Кроме того, экспрессия гена *KCNQ1* в нервной ткани может способствовать сочетанию сердечной каналопатии с эпилепсией [16].

Показано, что варианты с потерей функции анкирина-B, кодируемого *ANK2*, ассоциируются с синдромом Анкирина-B (по классической классификации LQT4), который проявляется различными фенотипами аритмий, возникающих вслед-

ствие нарушения клеточного гомеостаза кальция [13]. Ген *ANK2* имеет чрезвычайно низкую частоту мутаций и функциональные признаки, нехарактерные для СУИQT: фибрилляция предсердий, полная атриовентрикулярная блокада или дисфункция синусового узла.

Варианты гена *KCNJ2* обычно связаны с синдромом Андерсена-Тавила, который характеризуется триадой признаков: 1) периодический калий-чувствительный паралич кранио-фациальный и скелетный дисморфизм удлинение интервала QT с высоким риском полиморфной ЖТ [15]. В 80–90% случаев выявляются мутации в гене *KCNJ2* (I тип), который кодирует белок Kir2.1 калиевого канала аномального выпрямления (ток I_{K1}), являющийся важным регулятором мембранного потенциала покоя. В 10–20% случаев синдром Андерсена-Тавила связан с мутацией в гене *KCNJ5* (II тип), кодирующей чувствительные к G-белку калиевые каналы Kir3.4, которые переносят ток $I_{K,Ach}$. Необходимо отметить, что при синдромах Анкирина-B и Андерсена-Тавила удлинение интервала QT не является постоянным признаком сердечного фенотипа.

Мутации гена *CACNA1C*, кодирующего кальциевый канал L-типа (CaV1.2), связаны с синдромом Тимоти, который имеет два молекулярно-генетических варианта: «классический» вариант (I тип) с мультисистемным фенотипом и «атипичный» вариант (II тип) — изолированный сердечный фенотип [13, 15]. «Классический» вариант (по классической классификации LQT8) обусловлен мутацией в экзоне 8а гена *CACNA1C* и полиморфизмом клинических проявлений: лицевые дисморфизмы, аутизм, синдактилия, врожденные пороки сердца, иммунодефицитные состояния и ранний семейный анамнез ВСС в возрасте до 30 лет. На ЭКГ, кроме возможного удлинения интервала QT, выявляют выраженную синусовую брадикардию, макроальтернацию зубца T, нарушение проводимости и желудочковые аритмии, которые нередко являются лекарственно-индуцированными.

Стратификация риска сердечных событий при врожденном СУИQT

Несмотря на свою редкость, врожденный СУИQT является основной причиной ВСС у практически здоровых молодых людей, что указывает на важность надежной стратификации риска для снижения бремени ВСС [5, 18, 19]. Генетическое тестирование может идентифицировать молекулярный субстрат и, таким образом, выявить генотип-специфичные проаритмические состояния [9, 10, 14]. Однако риск

аритмии у отдельных пациентов заметно варьирует даже в семьях, несущих один и тот же вариант. Это делает стратификацию индивидуального риска сложной задачей, особенно при показаниях к антиаритмическому лечению или имплантации кардиовертера-дефибриллятора [20, 21].

Разработанная система стратификации риска сердечных событий у пациентов с врожденным СУИQT в возрасте до 40 лет включает такие маркеры, как величина интервала QTc в покое, пол и основные 3 генотипа заболевания — LQT1, LQT2 и LQT3 (табл. 2) [16, 18, 21]. На основании этих маркеров выделены 3 степени риска или группы пациентов: низкий риск (<30%), средний риск (30–40%) и высокий риск (>50%).

Таким образом, исходное значение QTc \geq 500 м/с в покое считается определенно ненормальным, если оно наблюдается при отсутствии ФР, удлиняющих QT, и является независимым предиктором сердечных событий, а также служит рекомендацией класса I для проведения генетического тестирования на СУИQT [21]. Следует отметить, что многочисленные проспективные исследования показали высокую предсказательную ценность стратификации прогноза у пациентов с СУИQT [1, 22, 23].

Таблица 2

Стратификация риска у пациентов с врожденным СУИQT [14]

Риск сердечных событий к 40 годам	QTc в покое	Генотип	Пол
Высокий (>50%)	\geq 500 м/с	LQT1	муж/жен
		LQT2	муж/жен
		LQT3	муж
Средний (30–49%)	< 500 м/с	LQT2	жен
		LQT3	жен
	\geq 500 м/с	LQT3	муж
		LQT3	жен
Низкий (<30%)	< 500 м/с	LQT2	муж
		LQT1	муж/жен

Определение генотипа СУИQT, наряду с длительностью интервала QT является определяющим ФР ВСС [21, 24]. Женщины с LQT2 и мужчины с LQT3, имеющие интервал QTc >500 м/с, попадают в категорию более высокого риска ВСС независимо от других ФР [12, 15]. Кроме того, женщины с типом LQT2 подвергаются наибольшему риску сердечных событий в перипартальном периоде, особенно в первые 9 месяцев после родоразрешения [25]. Выявлено, что начало аритмических событий в детстве является важным предиктором их повторения в последующем [5, 18]. Однако у лиц с положительным генотипом семейный анамнез ВСС

родственника первой степени не связан с повышенным риском ВСС при СУИQT [19].

В последние годы предлагаются новые маркеры для стратификации прогноза при СУИQT, позволяющие дифференцировать отдельные группы риска среди пациентов с СУИQT. Кроме того, новые риск-стратификаторы СУИQT продемонстрировали высокую предсказательную ценность в прогнозировании сердечных событий, превосходящую интервал QTc в покое [26–28]. В частности, показано, что интервал Tpeak–Tend является индикатором проаритмического потенциала сердца, обусловленного трансмуральной и локальной дисперсией реполяризации у пациентов с СУИQT [27]. Также установлено, что дисперсия интервала QT (QTd) — вариабельность интервала QT между отведениями стандартного ЭКГ — отражает неоднородность реполяризации желудочков и, следовательно, может служить маркером электрической нестабильности сердца [29].

Оценка резерва реполяризации при физической нагрузке представляет практический интерес, хотя генотип-специфичные проаритмические триггеры, в частности реакция интервала QTc, не включены в схемы стратификации риска пациентов с СУИQT. Это особенно важно, если учесть, что примерно 40% пациентов с генетически подтвержденным СУИQT имеют нормальный интервал QTc в состоянии покоя. Известно, что при LQT1 интервал QTc во время физической нагрузки удлиняется (нарушение адаптации интервала QT на ЧСС), при LQT2 укорачивается, а при LQT3 укорачивается значительно [2, 16].

Также показано, что при СУИQT гетерогенно удлиненная реполяризация желудочков и нарушения региональной реполяризации приводят к изменениям механической функции миокарда, и тем самым создают электромеханический субстрат, способный вызвать патологическую возбудимость миокарда и механизм *re-entry* [26, 28]. В связи с этим был предложен новый критерий электромеханической дисперсии — показатель «электромеханическое окно», определяемое с помощью тканевой доплерографии сердца.

Важно отметить, что эти потенциальные маркеры риска сердечных событий продемонстрировали тесную корреляцию с результатами терапии бета-адреноблокаторами (БАБ) и симпатической денервации сердца, а также имели генотипические различия риска и позволяли дифференцировать симптомных и бессимптомных пациентов с СУИQT [27].

Кроме того, правильная диагностика СУИQT у пациентов с нормальным интервалом QTc в по-

кое, но генетически подтвержденным СУИQT, имеет важное значение для стратификации риска. Так, в последнее время использование искусственного интеллекта для интерпретации стандартной ЭКГ позволяет выявлять пациентов с электрокардиографически скрытым СУИQT, и обеспечивает почти 80 % точную предтестовую оценку генотипа СУИQT с нормальным интервалом QTc в покое [30].

Роль генетического риска в прогнозе сердечных событий при СУИQT

Учитывая то, что СУИQT является наиболее распространенной каналопатией, при которой ВСС нередко может быть первым проявлением болезни, клиническое значение идентификации генетического типа велико [12, 18, 21].

Влияние генотипа, пола и возраста на прогноз СУИQT было подробно описано исследовательской группой Международного реестра СУИQT у пациентов с вариантами LQT1–3 [16]. Летальность от сердечных событий была самой высокой у мужчин и женщин с LQT3 (19 % и 18 % соответственно), далее у мужчин с типами LQT1 и LQT2 (5 % и 6 % соответственно), и наконец, у женщин (по 2 % для обоих типов). Кроме того, у пораженных мужчин выявлена повышенная частота сердечных событий в детстве, однако в подростковом и раннем взрослом возрасте тенденция меняется на противоположную [12]. Показано, что в детстве риск сердечных событий значительно выше у мужчин с LQT1, чем у женщин с LQT1 (отношение шансов — 1,72), тогда как не было значительных гендерных различий среди пациентов с LQT2 и LQT3. В зрелом возрасте женщины с LQT1 и LQT2 имели более высокий риск сердечных событий, чем мужчины. Более ранняя манифестация симптомов была связана с более тяжелым исходом СУИQT.

Goldenberg I. и соавт. [25] на основе разработанной прогностической модели проводили оценку индивидуального риска сердечных событий у 767 женщин с типами LQT1 и LQT2 в возрасте от 15 до 60 лет. Модель прогнозирования риска включала следующие переменные: позиция генотипа/мутации, специфичные пороги QTc, историю обмороков и терапию БАБ. Показано, что прогнозируемая 10-летняя частота сердечных событий составляла 2 % при низком риске, 5 % при среднем риске и 14 % при высоком риске. Авторы считают, что разработанная модель оценки прогноза при СУИQT может помочь в улучшении стратификации риска по гендерному признаку и принятии терапевтических решений.

Показано, что носители мутаций СУИQT имеют повышенный риск сердечных событий даже при

отсутствии удлинения QTc. При этом пенетрантность мутаций у пациентов с нормальным QTc может отражаться в аномальной форме зубца T [16, 19]. Cortez D. и соавт. [31] выявили предсказательную ценность трехмерного вектора зубца T как количественный показатель реполяризации у носителей мутации *KCNH2* (LQT2) с нормальным QTc, подверженных высокому риску сердечных событий.

Кроме того, выявлена прогностическая значимость оценки влияния терапии БАБ на частоту сердечных событий в зависимости от генотипа СУИQT [32]. Так, у пациентов в возрасте до 40 лет частота сердечных событий при терапии БАБ была значительно выше при типах LQT2 (46 %) и LQT3 (42 %), чем у пациентов с типом LQT1 (30 %) [12]. Показано, что аритмические события при LQT3 с большей вероятностью будут летальными.

Мутации, которые приводят к замене аминокислот в определенных областях ионного канала, также повышают риск аритмии [12, 23]. Например, при типе LQT1 мутации в цитоплазматических петлях белка *KCNQ1* или мутации с эффектами доминантно-отрицательного ионного тока связаны с худшим прогнозом, особенно по сравнению с мутациями, затрагивающими С-концевые области белка. Также известно, что однонуклеотидные полиморфизмы в *NOS1AP* и *KCNQ1* ассоциируются с повышенным риском сердечных событий у пациентов с СУИQT, и поэтому могут применяться в стратификации клинического риска [12, 18].

Терапевтическая тактика при врожденном СУИQT

При выборе тактики ведения пациентов с СУИQT необходимо учитывать, что специфическими проявлениями болезни являются обморок и ВСС, вызываемые полиморфной ЖТ или ФЖ, и провоцируемые часто острой адренергической активацией. Пациентам с диагнозом СУИQT рекомендуется изменение образа жизни и воздержаться от приема лекарств, удлиняющих интервал QT (класс I; уровень доказанности B) [21, 33]. Важно отметить, что выбор тактики терапии должен определяться фенотипом, но знание генотипа СУИQT может помочь в назначении генотип-специфической терапии [1, 14].

Генотип-специфическая фармакотерапия СУИQT. В настоящее время основными препаратами лечения СУИQT остаются БАБ, особенно надолол и пропранолол [32, 34, 35]. Согласно клиническим рекомендациям, назначение БАБ показано пациентам с диагнозом LQT1 и LQT5, установленным с помощью генетического тестирования (класс IIa;

уровень доказанности В). В отношении пациентов с LQT3 долгое время доминировало мнение об отсутствии эффекта или наличие противопоказаний к БАБ [32]. Однако в более поздних исследованиях показано, что БАБ значительно снижают риск сердечных событий у пациентов с LQT3, особенно у женщин [25].

С позиций генотип-специфического лечения СУИQT не все БАБ эквивалентны [35]. Четыре изученных БАБ — надолол, метопролол, пропранолол, бисопролол показали одинаковую эффективность в предотвращении аритмических событий при LQT1, но при LQT2 надолол оказался единственным БАБ, который вызывает значительное снижение риска. Беременным женщинам с диагнозом СУИQT также рекомендуется надолол, поскольку он является наиболее эффективным БАБ при СУИQT и переносится хорошо [25].

Дополнительной терапией, которую следует рассматривать при LQT2 и LQT6, является длительный прием добавок калия и/или спиронолактона (класс IIa; уровень доказанности В), а также рекомендуются блокаторы кальциевых каналов (класс IIb; уровень доказанности В). Учитывая, что LQT3 вызван избытком входящего натриевого тока I_{Na} , был рекомендован мексилетин, обладающий антиаритмическим действием (класс IIa; уровень доказанности В) [21, 36]. Кроме того, мексилетин значительно сокращал интервал QTc у $\frac{2}{3}$ пациентов с LQT2, опосредованным калиевыми каналами [37]. Препарат эффективен как при монотерапии, так и в комбинации с БАБ [37].

Показано, что длительное лечение амиодароном вызывает удлинение интервала QT, но очень редко возникает TdP [1, 21]. Это объясняется тем, что амиодарон равномерно замедляет реполяризацию во всех слоях стенки сердца, и поэтому не вызывает усиление трансмуральной дисперсии реполяризации, являющейся субстратом TdP [1, 4, 9]. Кроме того, низкий риск развития TdP при приеме амиодарона связан с дополнительным эффектом препарата подавлять I_{NaL} , который снижает аритмогенный потенциал.

Также показано, что для лечения желудочковых аритмий у пациентов с LQT3 успешно применяется ранолазин. Препарат блокирует поздний натриевый и быстрый калиевый токи (I_{NaL} , I_{Kr}), и поэтому обладает эффектами антиаритмических препаратов IC и III классов [38]. При длительной терапии ранолазином степень удлинения интервала QT ограничена, что объясняется эффектом препарата блокировать ток I_{NaL} . Кроме того, ранолазин, как и флекаинид предотвращает триггеры TdP,

и поэтому может применяться у пациентов с LQT3, особенно когда флекаинид противопоказан [37]. При синдроме Андерсена-Тавила рекомендуются блокаторы кальциевых каналов (верапамил) и быстрых натриевых каналов (флекаинид) для контроля желудочковых аритмий [21, 33].

Нефармакологические методы лечения СУИQT

Имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) в нынешнюю эпоху является неотъемлемой частью терапевтического арсенала СУИQT [33, 39, 40]. Это объясняется тем, что нередко наблюдается повторение эпизодов внезапной остановки сердца, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию. Поэтому использование ИКД с целью первичной профилактики ВСС при применении ИКД рекомендуется пациентам с диагнозом LQT3, установленным с помощью молекулярно-генетического исследования, а также для вторичной профилактики ВСС — пациентам с диагнозом СУИQT: LQT1, LQT2, LQT5 и LQT6 (класс I, уровень доказанности В). ИКД также показан пациентам с клиническим диагнозом СУИQT при наличии основных ФР ВСС на фоне приема БАБ (класс IIa, уровень доказанности В). ИКД может рекомендоваться пациентам с рецидивирующей ЖТ или ВСС, у которых имеются противопоказания к БАБ [21, 34].

Выявлены независимые ФР, которые тесно коррелировали с мотивированными разрядами ИКД на фоне адекватной терапии БАБ [39, 40]: предшествующая внезапная остановка сердца; длинный (>500 мс) или очень длинный интервал QTc (>550 мс); генотип LQT2 и множественные мутации, ассоциированные с СУИQT (в основном пациенты с синдромом Джервелла-Ланге-Нильсена).

Имплантация электрокардиостимулятора (ЭКС) остается одним из эффективных методов профилактики ЖТ у пациентов с СУИQT, особенно имеющих «пауз-зависимые» аритмии [2, 18]. Показаниями для ЭКС являются: отсутствие эффекта БАБ или их непереносимость; наличие спонтанной атриовентрикулярной или синоатриальной блокад; «рваный ритм» при фибрилляции предсердий [1, 2, 16]. Для оптимизации эффективности ЭКС необходимо соблюдение требований к программированию параметров электростимуляции: 1) установить достаточно высокий ниже-частотный предел электростимуляции алгоритмы ЭКС, которые позволяют замедлить ЧСС ниже ниже-частотного предела или могут вызвать паузы (функция гистерезиса), должны быть выключены использовать алгоритм «сглаживания частоты ритма» для предотвращения пауза-зависимой TdP.

Положительные эффекты ЭКС могут быть связаны с укорочением интервала QTc и устранением триггера TdP, зависящего от сердечной паузы. Необходимо отметить, что относительно частый навязанный ритм для состояния покоя и/или отсутствие пауз после экстрасистол (без функции гистерезиса ЭКС) позволяет предотвратить TdP. Имплантация ЭКС в сочетании с БАБ, вероятно, является эффективным методом у пациентов с СУИQT за счет предотвращения эпизодов TdP и/или уменьшения эффекта брадикардии, вызванной БАБ [34]. ИКД с интегрированной функцией антибрадикардической электростимуляции, может принести больше пользы, предупреждая брадикардия-зависимую TdP и/или купируя эпизод ЖТ/ФЖ [39, 40].

Симпатическая денервация сердца (СДС) была предложена в качестве эффективной терапии СУИQT в дополнение к антиаритмическим средствам и ИКД [21, 39]. Показано, что удаление левого звездчатого ганглия устраняет асимметричную симпатическую иннервацию сердца, являющуюся аритмогенным фактором, приводит к укорочению интервала QT и снижению риска ВСС [20]. В современных клинических рекомендациях использование левосторонней СДС рассматривается у пациентов с диагнозом СУИQT, имеющих основные ФР ВСС, несмотря на прием БАБ (рекомендация класса IIa, уровень доказанности B) [21]. Показано, что выполнение полной (хирургическое удаление ганглий) и двусторонней симпатэктомии по сравнению с видео-торакоскопическим методом симпатэктомии (частичной) значительно сокращает интервал QTc и уменьшает частоту сердечных событий у пациентов с СУИQT [11].

Dusi V. и соавт. [41], у 125 пациентов с СУИQT, в том числе имевших ИКД, выявили снижение среднегодовой частоты сердечных событий на 86% ($p < 0,0001$) после СДС. Пациенты с QTc ≥ 500 м/с имели 50% шанс укорочения QTc в среднем на 60 м/с. При первичной профилактике ВСС процедура СДС оказалась эффективной в 97%

случаев. Таким образом, получены убедительные доказательства долгосрочной пользы левосторонней СДС при СУИQT, осложненном аритмическими событиями. При этом антиаритмическая защита зависит от фенотипа СУИQT и степени укорочения QTc после СДС.

Заключение

Как было продемонстрировано, наблюдаемая в последние годы высокая частота фоновой генетической изменчивости особенно минорных генов восприимчивости к СУИQT меняет парадигмы о генетической архитектуре врожденного СУИQT. В результате ряд минорных генов восприимчивости к СУИQT, ранее считавшихся ответственными за 5–10% несиндромальных вариантов СУИQT, могут быть понижены до статуса гена с ограниченными или спорными доказательствами или будут отнесены к категории олигоценным/полигенным вариантам.

Учитывая эти проблемы, необходима постоянная переоценка (реклассификация) аллелей функционального риска и слабо пенетрантных генетических вариантов СУИQT, которые могут вносить вклад в патогенез СУИQT и, следовательно, отражать истинный генетический риск заболевания. Несмотря на достигнутые успехи в терапии пациентов с СУИQT, включая эффективные методы генотип-специфической фармакотерапии и широкое использование имплантируемых антиаритмических устройств, врожденный СУИQT остается опасным заболеванием с потенциально фатальными последствиями. В связи с этим представляется актуальным проведение дальнейших крупных проспективных клинических исследований, особенно направленных на совершенствование стратификации риска сердечных событий и раннее выявление пациентов и членов их семей с СУИQT.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература / References

1. Wilde AAM, Amin AS, Postema PG. Diagnosis, management, and therapeutic strategies for congenital long QT syndrome. *Heart*. 2022; 108:332–8. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-318259
2. Lankaputhra M, Voskoboinik A. Congenital long QT syndrome: a clinician's guide. *Intern Med J*. 2021; 51(12):1999–2011. DOI: 10.1111/imj.15437
3. Schwartz PJ. 1970–2020: 50 years of research on the long QT syndrome—from almost zero knowledge to precision medicine. *Eur Heart J*. 2021; 42(11):1063–72. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa769
4. Li C, Gao Y, Liu W. Advances in molecular genetics of long QT syndrome and summary of gene variants in Chinese. *J Clin Cardiol*. 2023; 39(3):176–81. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2023.03.004
5. Ahn KJ, Song MK, Lee SY, et al. The Outcome of Long QT Syndrome, a Korean Single Center Study. *Korean Circ J*. 2022; 52(10):771–81. DOI: 10.4070/kcj.2022.0081
6. Offerhaus JA, Bezzina CR, Wilde AAM. Epidemiology of inherited arrhythmias. *Nat Rev Cardiol*. 2020; 17(4):205–15. DOI: 10.1038/s41569-019-0266-2

- 14 Искендеров Б.Г., Лохина Т.В., Молокова Е.А., Иванчукова М.Г. Врожденный синдром удлиненного интервала QT... DOI: 10.24412/2311-1623-2024-42-5-15
-
7. Li K, Zhang P. Clinical advances in congenital long QT syndrome. *Cardiology Discovery*. 2021; 1(3):195–201. DOI: 10.1097/CD9.000000000000017
8. Santen GWE, Leitch HG, Cobben J. Gene-disease relationship evidence: A clinical perspective focusing on ultra-rare diseases *Human Mutation*. 2022; 43:1082–8. DOI: 10.1002/humu.24367
9. Krahn A, Laksman Z, Sy R, et al. Congenital long QT syndrome. *JACC Clin Electrophysiol*. 2022; 8(5):687–706. DOI: 10.1016/j.jacep.2022.02.017
10. Lopez-Medina AI, Campos-Staffico AM, Chahal CA, et al. Genetic risk factors for drug-induced long QT syndrome: findings from a large real-world case-control study. *Pharmacogenomics*. 2024; 25(3):117–31. DOI: 10.2217/pgs-2023-0229
11. Shah SR, Park K, Alweis R. Long QT syndrome: a comprehensive review of the literature and current evidence. *Curr Probl Cardiol*. 2019; 44(3):92–106. DOI: 10.1016/j.cpcardi-ol.2018.04.002
12. Tedeev TG, Cherkashin DV, Kutelev GG, et al. The modern state of the problem of congenital long QT syndrome. *Doctor. Ru*. 2024;23(1):38–45. Russian (Тедеев Т.Г., Черкашин Д.В., Кутелев Г.Г. и др. Современные представления о проблеме врожденного синдрома удлиненного интервала QT. *Доктор. Ру*. 2024;23(1):38–45). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-1-38-45
13. Adler A, Novelli V, Amin AS, et al. An international, multi-centered, evidence-based reappraisal of genes reported to cause congenital long QT syndrome. *Circulation*. 2020; 141:418–28. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043132
14. Wilde AAM, Semsarian C, Márquez MF, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the state of genetic testing for cardiac diseases. *J Arrhythmia*. 2022; 38(4):491–553. DOI: 10.1093/europace/euac030
15. Wallace E, Howard L, Liu M, et al. Long QT Syndrome: genetics and future perspective. *Pediatric Cardiology*. 2019; 40(7):1419–30. DOI: 10.1007/s00246-019-02151-x
16. Shimizu W, Makimoto H, Yamagata K, et al. Association of genetic and clinical aspects of congenital long QT syndrome with life-threatening arrhythmias in Japanese patients. *JAMA Cardiol*. 2019; 4(3):246–54. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.4925
17. Il'darova RA, Sherbakova NV, Bereznitskaya VV, Shkolnikova MA. Cardiac and non-cardiac characteristics of Jervell-Lange-Nielsen syndrome. *Vestnik aritmologii*. 2021;28(3):37–44. Russian (Ильдарова Р.А., Щербаклова Н.В., Березницкая В.В., Школьникова М.А. Сердечные и внесердечные проявления синдрома Джервелла-Ланге-Нильсена. *Вестник аритмологии*. 2021;28(3):37–44). DOI: 10.35336/VA-2021-3-37-44
18. Wang M, Peterson DR, Pagan E, et al. Absolute risk of life-threatening cardiac events in long QT syndrome patients. *Front Cardiovasc Med*. 2022; 9:988951. DOI: 10.3389/fcvm.2022.988951
19. Rieder M, Kreifels P, Stuplich J, et al. Genotype-specific ECG-based risk stratification approaches in patients with long-QT syndrome. *Front Cardiovasc Med*. 2022; 9:916036. DOI: 10.3389/fcvm.2022.916036
20. Etheridge SP, Asaki SY, Niu MC. A personalized approach to long QT syndrome. *Curr Opin Cardiol*. 2019; 34(1):46–56. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000587
21. Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Belenkov YuN, Boytsov SA. National guidelines for risk identification and prevention of sudden cardiac death. (2nd ed.). M.: Medpraktika-M, 2018. 247 p. Russian (Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти [2-е изд-е]. М.: Медпрактика-М, 2018. 247 с.).
22. Tardo DT, Peck M, Subbiah RN, et al. The diagnostic role of T wave morphology biomarkers in congenital and acquired long QT syndrome: a systematic review. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2023; 28(1):e13015. DOI: 10.1111/anec.13015
23. Crotti L. From gene-specific to function-specific risk stratification in long QT syndrome type 2: implications for clinical management. *Europace*. 2023; 25(4):1320–2. DOI: 10.1093/europace/euad035
24. Vaykhanskaya TG, Sivitskaya LN, Persidskikh YuA, et al. Long QT Syndrome: Clinical and Genetic Diagnostic Complications. *Kardiologiya v Belarusi*. 2020;12(5):747–66. Russian (Вайханская Т.Г., Сивицкая Л.Н., Персидских Ю.А., и др. Синдром удлиненного интервала QT: клинические и генетические сложности диагностики. *Кардиология в Беларуси*. 2020;12(5):747–66). DOI: 10.34883/PI.2020.12.5.012
25. Goldenberg I, Bos JM, Yoruk A, et al. Risk prediction in women with congenital long QT syndrome. *JAHA*. 2021; 10(14):e021088. DOI: 10.1161/JAHA.121.021088
26. Odening KE, van der Linde HJ, Ackerman MJ, et al. Electromechanical reciprocity and arrhythmogenesis in long QT syndrome and beyond. *Eur Heart J*. 2022; 43(32):3018–28. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac135
27. Sugrue A, van Zyl M, Enger N, et al. Echocardiography-guided risk stratification for long QT syndrome. *JACC*. 2020; 76:2834–43. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.10.024
28. Charisopoulou D, Koulaouzidis G, Rydberg A, Henein MY. Reversed apico-basal myocardial relaxation sequence during exercise in long QT syndrome mutations carriers with history of previous cardiac events. *Front Physiol*. 2021; 12:780448. DOI: 10.3389/fphys.2021.780448
29. Rudy Y. Noninvasive mapping of repolarization with electrocardiographic imaging. *JAHA*. 2021; 10: e021396. DOI: 10.1161/JAHA.121.021396
30. Bos JM, Attia ZI, Albert DE, Noseworthy PA, et al. Use of artificial intelligence and deep neural Networks in evaluation of patients with electrocardiographically concealed long QT syndrome from the surface 12-lead electrocardiogram. *JAMA Cardiol*. 2021; 6(5):532–8. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.7422



31. Cortez D, Zareba W, McNitt S, et al. Quantitative T-wave morphology assessment from surface ECG is linked with cardiac events risk in genotype-positive KCNH2 mutation carriers with normal QTc values. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2019; 30(12):2907–13. DOI: 10.1111/jce.14210
32. Han L, Liu F, Li Q, et al. The efficacy of beta-blockers in patients with long QT syndrome 1-3 according to individuals' gender, age, and QTc intervals: A Network Meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2020; 11:579525. DOI: 10.3389/fphar.2020.579525
33. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *JACC.* 2018;72(14):1677–749. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000548
34. Went TR, Sultan W, Sapkota A, et al. A systematic review on the role of beta-blockers in reducing cardiac arrhythmias in long QT syndrome subtypes 1-3. *Cureus.* 2021; 13(9): e17632. DOI: 10.7759/cureus.17632
35. Wang G, Chu H, Zhao N. The clinical diagnosis and management of long QT syndrome: insights from the 2022 ESC Guidelines. *Rev Cardiovasc Med.* 2023; 24(6):170–74. DOI: 10.31083/j.rcm2406170
36. Bos JM, Crotti L, Rohatgi RK, et al. Mexiletine shortens the QT interval in patients with potassium channel-mediated type 2 long QT syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2019; 12(5):e007280. DOI: 10.1161/CIRCEP.118.007280
37. Yang Y, Lv TT, Li SY, Zhang P. Sodium channel blockers in the management of long QT syndrome types 3 and 2: A system review and meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2021; 32(11):3057–67. DOI: 10.1111/jce.15223
38. Cano J, Zorio E, Mazzanti A, et al. Ranolazine as an alternative therapy to Flecainide for SCN5A V411M long QT syndrome type 3 patients. *Front Pharmacol.* 2020; 11:580481. DOI: 10.3389/fphar.2020.580481
39. Wang M, Peterson DR, Rosero S, et al. Effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators to reduce mortality in patients with long QT syndrome. *JACC.* 2021; 78(21):2076–88. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.09.017
40. Biton Y, Rosero S, Moss AJ, et al. Primary prevention with the implantable cardioverter-defibrillator in high-risk long-QT syndrome patients. *Europace.* 2019; 21:339–46. DOI: 10.1093/europace/euy149
41. Dusi V, Pugliese L, De Ferrari GM et al. Left cardiac sympathetic denervation for long QT syndrome: 50 years' experience provides guidance for management. *JACC: Clinical Electrophysiology.* 2022; 8(3):281–94. DOI: 10.1016/j.jacep.2021.09.002