

**Рубрика: неинвазивная аритмология**

© Л.А. БОКЕРИЯ, И.В. ПРОНИЧЕВА, С.Ю. СЕРГУЛАДЗЕ, 2022

© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2022

УДК 616.12-008.318

DOI: 10.15275/annaritmol.2022.3.9

**СИНДРОМ КОРОТКОГО ИНТЕРВАЛА QT  
И ВНЕЗАПНАЯ СЕРДЕЧНАЯ СМЕРТЬ:  
ПОСЛЕДНИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДОСТИЖЕНИЯ***Тип статьи: обзорная статья***Л.А. Бокерия, И.В. Проничева, С.Ю. Сергуладзе**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» (президент – академик РАН Л.А. Бокерия) Минздрава России, Рублевское ш., 135, Москва, 121552, Российская Федерация

Бокерия Лео Антонович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, президент; orcid.org/0000-0002-6180-2619

Проничева Ирина Владимировна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр., кардиолог;

orcid.org/0000-0003-2669-2474, e-mail: irene\_pr@mail.ru

Сергуладзе Сергей Юрьевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением, сердечно-сосудистый хирург; orcid.org/0000-0001-7233-3611

*Короткий QT-интервал, определяемый электрокардиограммой, вызывает подозрение на синдром короткого QT (SQTS). Это редкое, но жизнеугрожающее состояние, связанное с внезапной сердечной смертью (ВСС), является генетически детерминированным и обусловлено мутациями в генах, кодирующих белки сердечных ионных каналов, ответственных за потенциал действия (ПД) кардиомиоцитов. Ассоциированные гены включают гены, кодирующие калиевые каналы (KCNH2, KCNQ1, KCNJ2) и катионные каналы (SCN5A), гены, кодирующие субъединицы кальциевых каналов L-типа (CACNA1C, CACNB2b, CACNA2D1), и, реже, гены анионообменника, такие как SLC4A3. Ионные нарушения приводят к ускоренной реполяризации, укороченной продолжительности ПД предсердий и желудочков и последующему повышению риска тахиаритмий и ВСС. В связи со злокачественным естественным течением SQTS у пострадавших пациентов рекомендуется имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор. Несмотря на прогресс в последнее десятилетие, подход к диагностике и лечению может бросить вызов врачам из-за низкой распространенности SQTS и немногих опубликованных случаев. Генотипирование пациентов с SQTS приводит к выявлению четких виновников ионных каналов / транспортеров менее чем в 30% случаев, подчеркивая роль пока еще не идентифицированных модуляторов реполяризации. Целью данного обзора является обобщение имеющихся данных и обсуждение последних достижений в области генетической основы, клинических особенностей и диагностических критериев SQTS с фокусом на точное значение среза скорректированного интервала QT для установления диагноза. Усилия по пониманию базовой основы этого вызывающего интерес первичного электрического заболевания сердца дадут представления о связи между конкретными генами и электрофизиологией сердца, что полезно как для лечения пострадавших пациентов, так и для углубления знаний о сердечной физиологии и фармакологии.*

*Ключевые слова: синдром короткого интервала QT, внезапная сердечная смерть, генетика, потенциал действия, вариабельность интервала QT, стратификация риска*

**SHORT QT SYNDROME AND SUDDEN CARDIAC DEATH:  
RECENT CLINICAL AND GENETIC ADVANCES****L.A. Bockeria, I.V. Pronicheva, S.Yu. Serguladze**

Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, 121552, Russian Federation

Leo A. Bockeria, Dr. Med. Sci., Professor, Academician of Russian Academy of Sciences

and Russian Academy of Medical Sciences, President; orcid.org/0000-0002-6180-2619

Irina V. Pronicheva, Cand. Med. Sci., Senior Researcher, Cardiologist; orcid.org/0000-0003-2669-2474, e-mail: irene\_pr@mail.ru

Sergey Yu. Serguladze, Dr. Med. Sci., Professor, Chief of Department, Cardiac Surgeon; orcid.org/0000-0001-7233-3611

*A short QT interval, as determined by the electrocardiogram, raises the suspicion of short QT syndrome (SQTS). This rare but life-threatening condition associated with sudden cardiac death (SCD) is genetically determined and is caused by mutations in the genes encoding proteins of cardiac ion channels responsible for the action potential (AP) of cardiomyocytes. Associated genes include genes encoding potassium channels (KCNH2, KCNQ1, KCNJ2) and cation channels (SCN5A), genes encoding L-type calcium channel subunits (CACNA1C, CACNB2b, CACNA2D1), and, less commonly, anion exchanger genes such as SLC4A3. Ionic disturbances lead to accelerated repolarization, shortened duration of atrial and ventricular AP, and subsequent increased risk of tachyarrhythmias and SCD. Due to the malignant natural course of SQTS in affected patients, an implantable cardioverter defibrillator is recommended. Despite progress in the past decade, the diagnostic and treatment approach may challenge physicians because of its low prevalence and few published cases. Genotyping of patients with SQTS leads to the identification of clear ion channel/transporter culprits in <30% of cases, highlighting the role of as yet unidentified modulators of repolarization. The purpose of this review is to summarize the available evidence and discuss recent advances in the genetic basis, clinical features, and diagnostic criteria for SQTS, with a focus on the precise value of the corrected QT interval cutoff for diagnosis. Efforts to understand the underlying basis of this fascinating primary electrical heart disease will provide insights into the relationship between specific genes and the electrophysiology of the heart, both useful for treating affected patients and advancing knowledge of cardiac physiology and pharmacology.*

*Keywords: short QT syndrome, sudden cardiac death, genetics, action potential, QT interval variability, risk stratification*

## Введение

Известно, что изменение скорректированного интервала QT (QTc) на электрокардиограмме (ЭКГ) (либо укорочение, либо удлинение) увеличивает риск опасных для жизни аритмий и внезапной сердечной смерти (ВСС). Синдром короткого QT (short QT syndrome, SQTS) является редкой и относительно недавно обнаруженной первичной сердечной каналопатией, связанной с предсердными и желудочковыми аритмиями и/или ВСС. Важно отметить патогенность состояния, которую хорошо иллюстрирует тот факт, что примерно 40% случаев SQTS сначала проявляются как остановка сердца [1].

Обычно при всех типах SQTS встречается сокращенный интервал QTc на ЭКГ. Укорочение интервала QT на ЭКГ отражает заметно ускоренную реполяризацию сердца, которая может быть результатом повышения активности реполяризирующих токов или снижения активности деполаризующих токов. Эти изменения являются генетически-детерминированными и наблюдаются при отсутствии очевидных структурных заболеваний сердца. На основе хронологии обнаружения генетических вариантов были предложены различные типы SQTS, такие как SQTS 1–3 с усилением функции калиевых каналов, SQTS 4–6 с потерей функции кальциевых каналов и новый SQTS с нарушением работы сердеч-

ного анионообменника Cl/HCO<sub>3</sub> AE3 [2]. Наиболее часто описываемым типом является SQTS 1. Однако существует значительное число пациентов с клиническим диагнозом SQTS, у которых причинная генетическая мутация не идентифицирована.

Впервые о SQTS как о новой клинической сущности сообщил I. Gussak et al. в 2000 г. [3]. До этого сообщалось о сокращении интервала QT только в контексте электролитного дисбаланса (гиперкалиемия, гиперкальциемия), гипертермии, ацидоза и эндокринных нарушений. Семейная природа и аритмогенный потенциал заболевания дополнительно подтвердили F. Gaita et al. в 2003 г. [4]. Они описали 6 пациентов с SQTS в двух неродственных европейских семьях с семейным анамнезом внезапной смерти в ассоциации с короткими интервалами QT на ЭКГ.

С момента признания этого редкого аритмического заболевания в 2000 г. был достигнут значительный прогресс в определении клинической, молекулярной и генетической основы SQTS, а также вариантов терапии. Несмотря на это, продолжается спор о точном значении среза для короткого интервала QTc. Из-за недостаточных популяционных исследований и использования различных значений отсечения QT заболевание считается трудноуловимым для диагностики. И хотя генетические формы SQTS редки, состояние может быть своевременно не

диагностировано и нести риск ВСС. Необходимость отличать «здоровые» короткие интервалы QT от «нездоровых» привела к поиску дополнительных маркеров риска аритмии, которые могут облегчить постановку правильного диагноза и своевременную профилактику ВСС.

В данном обзоре обобщены современные данные и рассмотрены генетические основы и клинические особенности SQTs с фокусом на ЭКГ-критерии, облегчающие выявление этой новейшей аритмогенной сердечной каналопатии. Особое внимание уделяется молекулярным детерминантам длительности потенциала действия (ПД) и причинам SQTs с обзором последних достижений в области его аритмогенного механизма, связанного с повторным входом, на основе экспериментов. Кроме того, обсуждаются терапевтические возможности этой вызывающей интерес первичной электрической болезни сердца.

### Установление диагноза. Электрокардиографические критерии

Электрокардиограмма по праву считается основной диагностики SQTs. Отличительная черта ЭКГ – аномально короткий интервал QT. Основной проблемой в клинической диагностике является определение значения отсечки на нижнем конце интервала QTc.

В 2011 г. M.H. Gollob et al. разработали схему диагностического скрининга SQTs [5]. По аналогии со шкалой Schwartz для синдрома удлиненного интервала QT (LQTS) в предложенной шкале SQTs для оценки степени риска использовалась постепенная градация величины интервала QTc с учетом целого ряда клинических и генетических критериев. В разделе ЭКГ-критериев шкала использовала значение QTc менее 330 мс в качестве самого весомого признака с максимальным количеством баллов. Предложенная шкала не была единогласно поддержана рядом авторов [6]. Это не помешало позднее достигнуть консенсуса в отношении того, что для диагностики следует использовать значение среза QTc 330 мс и менее [7]. Однако такое значение QTc существенно ниже принятых стандартных отклонений ( $\pm 350$  мс у мужчин и  $\pm 365$  мс у женщин) [8]. Популяционные и генетические исследования показывают, что интервал QTc менее 330 мс встречается крайне редко. В финской когорте, о которой сообщали O. Anttonen et al., только 0,4% людей имели QTc менее 340 мс, а QTc менее 320 мс имели 0,1% населения [9]. Большинство пациентов с SQTs показывают QTc менее 340 мс

с диапазоном от 210 до 320 мс. Кроме того, у пациентов с SQT4 и SQT5 интервалы QTc обычно немного длиннее (от 330 до 360 мс) [10].

В связи с указанными обстоятельствами рекомендации Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC) 2015 г. предлагают использовать в качестве пороговой отсечки для постановки диагноза SQTs интервал QTc 340 мс и менее. Положительный диагноз может быть поставлен и с более длинным интервалом QTc 360 мс и менее, если имеются доказательства одного или нескольких дополнительных клинических критериев из: 1) семейной истории SQTs; 2) подтвержденной патогенной мутации; 3) семейной истории внезапной смерти в возрасте моложе 40 лет; 4) выживаемости после эпизода желудочковой тахикардии (ЖТ) / фибрилляции желудочков (ФЖ) при отсутствии структурных заболеваний сердца [11]. Распространенность предложенных пороговых значений в общей популяции составляет 0,18–0,40% и 2,0–2,9% соответственно [8]. Популяционные исследования также показывают, что относительно небольшое количество людей имеют интервалы QTc менее 360 мс (мужчины) и менее 370 мс (женщины) соответственно, так что эти значения, вероятно, следует рассматривать как «короткие».

В дополнение к короткому интервалу QTc есть несколько других результатов ЭКГ, которые могут облегчить правильный диагноз:

- высокие, остроконечные, симметричные зубцы Т с узким основанием, напоминающие палатки в пустыне (desert tent T waves);
- за комплексом QRS немедленно следует Т-волна; сегмент ST обычно отсутствует [12];
- плохая адаптация интервала QT к замедлению пульса, в результате чего он остается коротким даже при низкой частоте сердечных сокращений (ЧСС) [13];
- заметная U-волна, разделенная изоэлектрическим Т-U сегментом [14];
- удлинение интервала  $T_{peak}-T_{end}$ , свидетельствующее об усиленной трансмуральной дисперсии рефрактерности [5];
- депрессия сегмента PQ, обусловленная гетерогенной аббревиатурой реполяризации предсердий, наиболее выражена в нижних и передних отведениях [15].

При подозрении на диагноз SQTs следует проводить ЭКГ в 12 отведениях в покое с ЧСС в пределах нормы. Интервал QT предпочтительнее измерять при ЧСС менее 80 ударов в минуту, поскольку все формулы, рассчитывающие QTc,

будут чрезмерно корректировать истинные интервалы QTc при более высокой частоте сердечных сокращений, что приведет к ложноотрицательному диагнозу. В таких случаях холтеровское мониторирование или длительное мониторирование ЭКГ становится необходимым для постановки правильного диагноза.

Кроме того, необходимо учитывать доказательства того, что в некоторых случаях SQTS может быть «перекрестным синдромом» и иметь некоторое совпадение одновременно с синдромом Бругада, или с синдромом ранней реполяризации, или с синдромом слабости синусового узла – фенотипы, которые могут осложнить первичную диагностику [16, 17].

Наконец, наличие ФП у пациентов с SQTS может затруднить точное измерение интервала QT, и некоторые случаи SQTS могут быть пропущены при таком развитии событий. Здесь можно провести полезную аналогию с семейной ФП, вызванной мутацией с усилением функции (S140G в гене *KCNQ1*) в основной субъединице сердечных каналов, ответственных за исходящий калиевый ток ( $I_{Ks}$ ) [18]. Биофизические данные *in vitro* и *in silico* показывают, что, помимо своей склонности вызывать ФП, эта мутация гена *KCNQ1* должна также сокращать ПД кардиомиоцитов желудочков и повышать восприимчивость к желудочковой аритмии [19]. Однако в первом сообщении об этой мутации на ЭКГ при наличии ФП не было обнаружено укорочения QTc, тем самым отмечая, что нерегулярные желудочковые сокращения могут влиять на распознавание интервала QT и точность измерения QTc [18].

И последнее. Большинство исследований были проведены с участием взрослых лиц и поэтому, возможно, было недооценено возникновение

коротких интервалов QT в первые годы жизни, учитывая предположительно высокую летальность в младенческом возрасте. Независимо от его частоты и распространенности, SQTS является высокопатогенным [1, 20], что делает важным понимание основы, механизмов восприимчивости к аритмии и потенциала лечения выявленных вариантов SQTS. Следующие разделы иллюстрируют взаимные преимущества сочетания клинических и доклинических фундаментальных научных исследований этого редкого состояния.

### Установление причинно-следственной связи. Молекулярный механизм заболевания

В настоящее время идентифицировано более 30 редких вариантов в 8 различных генах (*CACNA1C*, *CACNA2D1*, *CACNB2*, *KCNH2*, *KCNJ2*, *KCNQ1*, *SCN5A* и *SLC4A3*), которые следуют аутосомно-доминантному типу наследования или, реже, спорадическому, с неполной пенетрантностью фенотипа (табл. 1). Эти редкие генетические дефекты вызывают нарушение работы ионных каналов в кардиомиоцитах по различным биофизическим фенотипам – усиления функции (gain-of-function) или снижения функции (loss-of-function). Гены, связанные с SQTS, также участвуют в развитии LQTS, хотя мутации оказывают противоположное влияние на функцию каналов. Гены, кодирующие калиевые каналы (*KCNH2*, *KCNQ1* и *KCNJ2*), обуславливают три подтипа – SQTS 1, SQTS 2 и SQTS 3 соответственно, и мутации усиления функции в этих генах приводят к увеличению оттока калия во время фазы плато наружу (в отличие от мутаций потери функции, вызывающих снижение тока калия наружу, что наблюдается при LQTS).

Таблица 1

#### Молекулярно-генетические варианты SQTS

Вариант SQTS	Длительность QTc, мс	Ген	Белковый продукт/ионный канал	Ионный ток	Эффект
SQT1	260–280	<i>hERG (KCNH2)</i>	Kv11.1	$I_{Kr} \uparrow$	GOF
SQT2	302	<i>KCNQ1 (KvLQT1)</i>	Kv7.1	$I_{Ks} \uparrow$	GOF
SQT3	315–320	<i>KCNJ2</i>	Kir2.1	$I_{K1} \uparrow$	GOF
SQT4	331–370	<i>CACNA1C</i>	Cav1.2	$I_{Ca-L} \downarrow$	LOF
SQT5	346–360	<i>CACNB2b</i>	Cav $\beta$ 2b	$I_{Ca-L} \downarrow$	LOF
SQT6	329	<i>CACNA2D1</i>	Cav $\alpha$ 2 $\delta$ -1	$I_{Ca-L} \downarrow$	LOF
SQT7	320	<i>SCN5A</i>	Nav1.5 (каноническая субъединица $\alpha$ )	$I_{Na} \downarrow$	LOF
SQT8	320	<i>SLC4A3</i>	Анионообменник 3 (AE3)	$Cl^-/HCO_3^- \downarrow$	LOF

Примечание. Gain-of-function (GOF) – усиление функции ионного канала; loss-of-function (LOF) – потеря функции ионного канала.

Мутации потери функции в генах, кодирующих  $\alpha$ - (*CACNA1C*),  $\beta$  2b- (*CACNB2b*) и  $\alpha$ 2 $\delta$ 1-субъединицы (*CACNA2D1*) кальциевых каналов L-типа, которые вызывают уменьшение притока ионов кальция ( $I_{Ca-l}$ ) во время фазы плато ПД и обуславливают SQTS 4, SQTS 5 и SQTS 6 соответственно, связаны с менее значимым укорочением интервала QTc (менее 360 мс), чем при SQTS 1–3, и приводят к фенотипу заболевания, сходному с фенотипом синдрома Бругада [10, 17].

В 2012 г. сообщили о предполагаемом варианте SQTS 7, связанным с идентификацией редкого варианта р.(Arg689His) в гене *SCN5A* [21]. Этот вариант был идентифицирован у 40-летнего мужчины с семейным анамнезом ВСС, у которого была бругада-подобная ЭКГ с короткими интервалами QT. Ген *SCN5A* кодирует доминантную изоформу сердечного натриевого канала Nav1.5, ответственного за входящий натриевый ток ( $I_{Na}$ ). Имеются противоречивые биофизические данные об этой мутации: некоторые данные предполагают потерю функции (в соответствии с фенотипом Бругада/SQTS) [21], в то время как другие данные предполагают увеличение позднего натриевого тока (что продлит реполяризацию) [22]. Возможно, что клиническое проявление эффектов этой мутации может зависеть от дополнительных, еще не идентифицированных факторов.

Генотипирование пациентов с SQTS приводит к выявлению четких виновников ионных каналов/транспортёров менее чем в 30% случаев, подчеркивая роль пока еще не идентифицированных модуляторов реполяризации. Например, недавнее секвенирование экзома в двух неродственных семьях с SQTS выявило один и тот же редкий вариант р.(Arg370His) в гене *SLC4A3*, кодирующем сердечный хлоридно-бикарбонатный анионообменник 3 (АЕ3), как новый модификатор реполяризации желудочков [2]. Экспериментальные данные *in vitro* и на моделях рыбок данио показали, что выявленная мутация в гене *SLC4A3* приводит к уменьшению доставки анионообменника 3 к мембране, что вызывает потерю хлоридно-бикарбонатного-обмена, внутриклеточное подщелачивание и укорочение продолжительности ПД. Это изменение сейчас рассматривается как 8 вариант заболевания (см. табл. 1).

Таким образом, мутации с усилением функции калия и мутации с потерей функции кальциевых и натриевых каналов, реже — с потерей функции анионообменника, обуславливают увеличение потоков реполяризации — быстрого

( $I_{Kr}$ ) и медленного ( $I_{Ks}$ ) компонентов калиевого тока задержанного выпрямления, калиевого тока аномального выпрямления ( $I_{K1}$ ) или снижение потоков деполяризации ( $I_{Na}$ ,  $I_{Ca-l}$ ). В результате генетически обусловленных ионных аномальных изменений длительность фазы реполяризации ПД кардиомиоцитов уменьшается. Ускоренная реполяризация желудочков отражается на ЭКГ в виде укорочения интервала QT.

Понимание взаимосвязи между фенотипом и генотипом стало возможным благодаря исследованиям *in vitro* и *in silico*, в том числе на примере первого генетического изменения, связанного с этим заболеванием, локализованного в гене *KCNH2*. Ген *hERG* (*KCNH2*) кодирует каналный белок KV11.1, ответственного за быстро активирующийся калиевый ток замедленного выпрямления ( $I_{Kr}$ ) — главный ток реполяризации во время ПД кардиомиоцитов.

Первый генотипированный вариант SQTS (SQTS 1) обусловлен заменой аспарагина на лизин (N588K) во внешней области линкера S5-поры канала *hERG* (*KCNH2*) и составляет около 18,5% генотипированных случаев SQTS и демонстрирует 100% пенетрантность [17]. Линкерная область S5-поры канала *hERG* участвует в уникально быстрой кинетике инактивации канала *hERG* [23] и было обнаружено, что мутация N588K значительно сдвигает инактивацию в сторону более положительных напряжений [24]. Эти результаты дополнили имеющиеся доказательства роли линкера S5-поры в инактивации каналов *hERG/I<sub>Kr</sub>* и критической роли инактивации в формировании вклада  $I_{Kr}$  в реполяризацию желудочков [25]. Вычислительное моделирование продемонстрировало причинно-следственную связь между этим изменением инактивации и сокращенной реполяризацией [26]. Более того, в многоклеточных желудочковых симуляциях, включающих региональную гетерогенность экспрессии *hERG/I<sub>Kr</sub>* каналов, было обнаружено, что мутация N588K увеличивает гетерогенность трансмембранного потенциала во время реполяризации, а также дисперсию ПД (увеличение разброса продолжительности ПД) в локализованных областях стенки желудочка [27]. Такие изменения могут лежать в основе увеличения амплитуды зубца T, наблюдаемого у пациентов.

Суммируя вышесказанное, редкие генетические дефекты вызывают нарушение работы ионных каналов в кардиомиоцитах, что приводит к ускорению реполяризации желудочков, умень-

шению продолжительности ПД кардиомиоцитов и укорочению эффективного рефрактерного периода (рис. 1). Из-за гетерогенного вклада реполяризирующих ионных токов в сердце наблюдается неоднородность и дисперсия реполяризации и рефрактерности, что обеспечивает электрофизиологическую субстрат для появления ригентри, поскольку способствует однонаправленному блоку. Заметное сокращение длины волн (произведение рефрактерного периода и ско-

рости проведения) является дополнительным фактором, способствующим поддержанию ригентри. В итоге развиваются как предсердные, так и желудочковые тахикардии.

Актуальными проблемами генетической диагностики SQTs являются установление правильной генотип-фенотипической ассоциации между генами и фенотипом заболевания, а также классификация вариантов неопределенной значимости. Как обсуждалось ранее, комплекс-

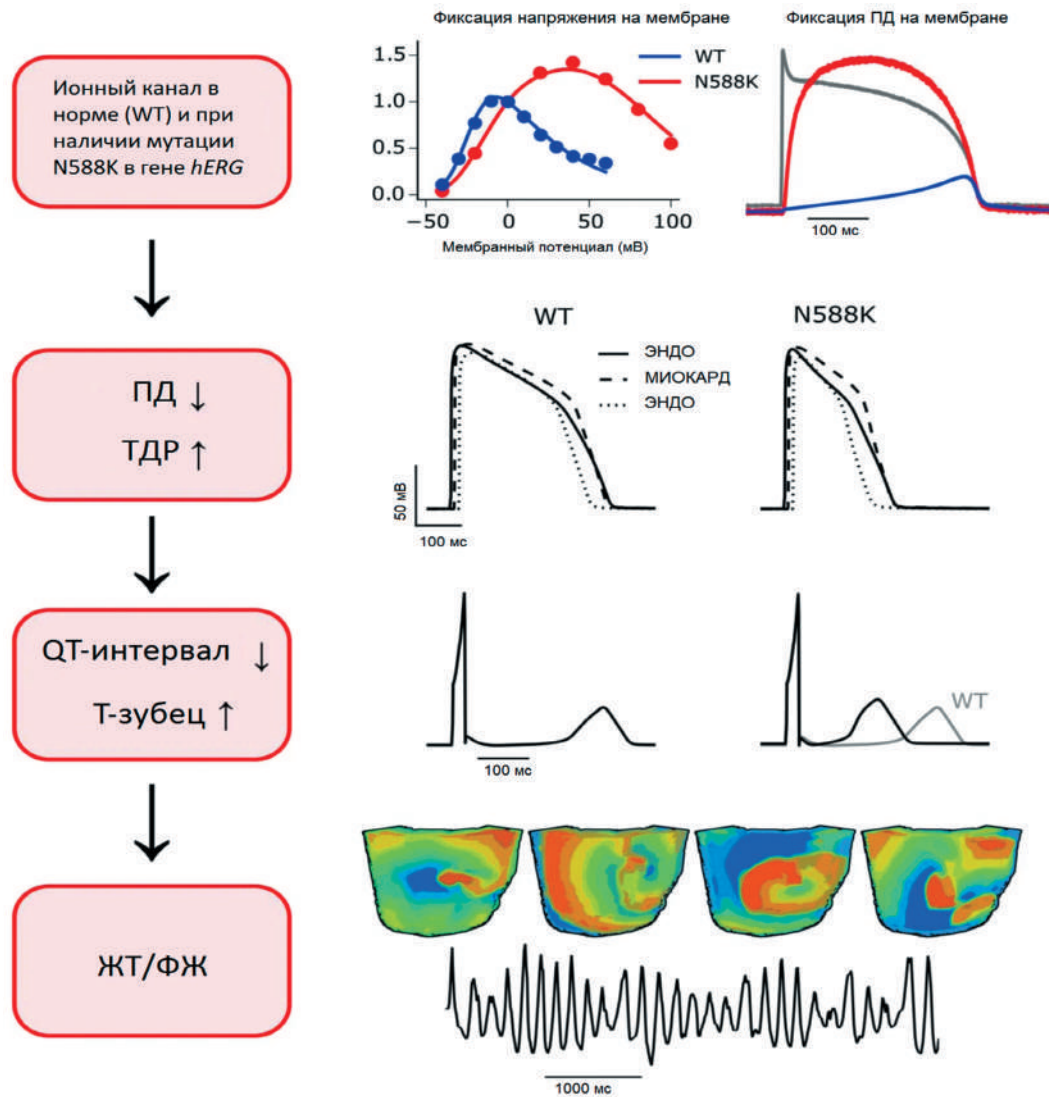


Рис. 1. Основные проаритмические механизмы мутации N588K-hERG (SQTs 1), выявленные в ходе экспериментов и моделирования. На верхней панели показаны экспериментальные характеристики фиксации напряжения и ПД на мембране токов hERG дикого типа (WT) и мутантного N588K. Обнаружено, что мутация N588K на уровне ионного канала значительно увеличивает калиевый ток в физиологическом диапазоне мембранных потенциалов из-за нарушения инактивации, вызывая более раннее увеличение максимального тока  $I_{Kr}$  во время моделируемой волны ПД желудочковых кардиомиоцитов [24]. Эти изменения были интегрированы в математические модели ПД желудочков человека, в которых было показано, что мутация N588K сокращает продолжительность ПД при одновременном увеличении трансмуральной дисперсии реполяризации (ТДР) [27]. На тканевом уровне это приводило к укорочению интервала QT при одновременном увеличении амплитуды зубца Т, что клинически наблюдалось у пациентов с SQTs. При интеграции в модель клина левого желудочка человека с реалистичной геометрией комбинированный проаритмический субстрат укороченного ПД с повышенной гетерогенностью реполяризации из-за мутации N588K-hERG делал индуцируемой ЖТ/ФЖ

ный генетический анализ используется для выявления причины SQTS почти в 20% диагностированных случаев. Однако этот процент может вводить в заблуждение из-за небольшого числа зарегистрированных семей. Это отсутствие семей препятствует надежной оценке корреляции генотипа и фенотипа; и доказательства, подтверждающие причинную связь генетических вариантов с SQTS, значительно различаются. Чтобы обеспечить надлежащее использование генетической информации для пациентов с SQTS, экспертной группой по каналопатиям в 2022 г. была проведена переоценка всех ранее зарегистрированных генов, вызывающих SQTS, с использованием структуры курации генов ClinGen. Только один ген (*KCNH2*) был классифицирован как дефинитивный (окончательно патогенный вариант), а три других гена (*KCNQ1*, *KCNJ2* и *SLC4A3*) показали сильные или умеренные доказательства (рис. 2). По мнению экспертов, эти четыре гена имеют достоверные доказательства причинности SQTS и должны быть включены в панели генетического тестирования. Причинность других генов, связанных с SQTS, все еще остается спорной [28]. Учитывая противоречивые данные, текущие рекомендации советуют рассмотреть генетический анализ только трех генов (*KCNH2*, *KCNQ1* и *KCNJ2*) для облегчения скрининга родственников пер-

вой степени родства во всех клинически диагностированных или подозреваемых случаях SQTS из-за высокой летальности (Класс IIb C) [29]. В любом случае достижения в классификации вариантов неопределенной значимости, облегчают перевод генетической диагностики в клиническую область, помогая стратификации риска и лечению.

### Клиническая картина SQTS

Пациенты с SQTS могут демонстрировать самые разнообразные проявления – от аномальной ЭКГ у лиц, никогда не испытывающих проблем со здоровьем, связанных с этим заболеванием, до сердцебиения, головокружения, обморока и, в худших случаях, ВСС из-за полиморфной ЖТ и ФЖ. Хотя клиническая картина SQTS может быть вариабельной, пациенты, как правило, имеют тяжелый фенотип заболевания. У одной трети пациентов с SQTS наблюдается остановка сердца, и примерно 90% имеют положительный семейный анамнез ВСС [30]. Вероятность появления остановки сердца в качестве первого клинического симптома увеличивается с возрастом, достигая 41% в возрасте 40 лет [1]. Как и в случае с синдромом Бругада и LQTS 3, эти явления часто возникают во время отдыха [1]. Впрочем, симптомы (синкопе, ВСС) были зарегистрированы в широком диапазоне ситуаций, таких как

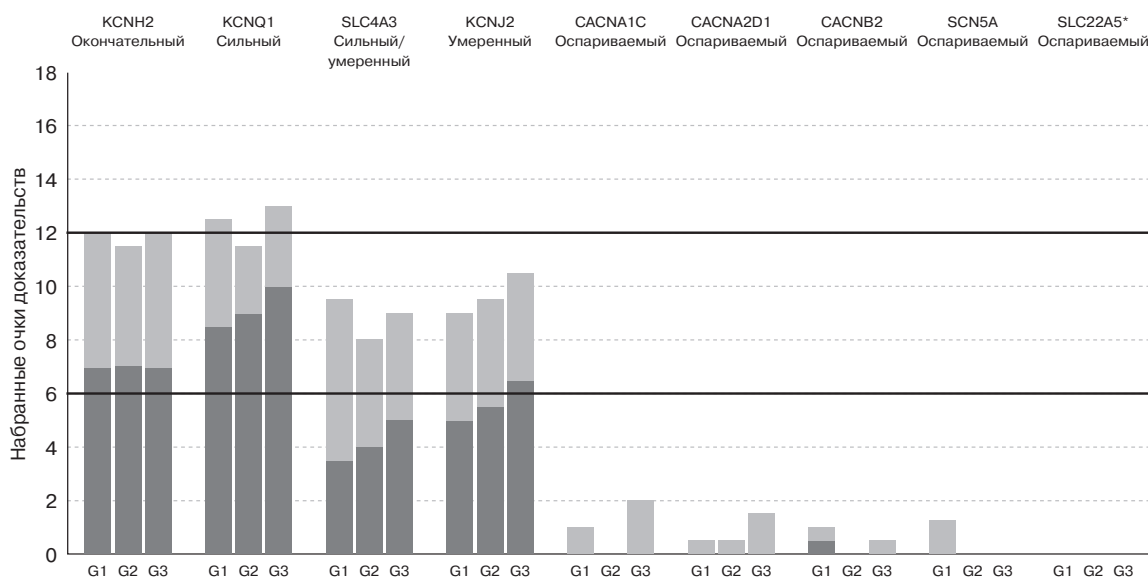


Рис. 2. Классификация причинно-следственной связи и оценка уровня доказательности генов, вовлеченных в SQTS. Оценки достоверности в соответствии с системой курирования ClinGen и окончательными классификациями группы экспертов по курированию генов. Для каждого кураторского гена детализированы генетические (максимум до 12 баллов, темно-серый) и экспериментальные (максимум до 6 баллов, светло-серый) оценки доказательств трех слепых кураторских команд (G1, G2, G3). Группа экспертов по курированию генов разделила уровень доказательств на классы «окончательный», «сильный», «умеренный» и «оспариваемый».

\* Этот ген является имитатором синдрома короткого QT. Адаптировано из R. Walsh et al. [28]

реакция на громкий шум, физические упражнения или повседневная деятельность [30].

Часто первым симптомом заболевания может быть одиночная ФП при отсутствии структурных пороков сердца [1]. Необходимо отметить склонность к развитию ФП у пациентов с SQTS в молодом возрасте. Согласно последним исследованиям, распространенность ФП в пораженных семьях может достигать 53%, выдвигая этот симптом на первое место [31]. Однако желудочковые аритмии и ВСС также могут быть первым симптомом, что затрудняет раннюю диагностику.

Хотя диагноз SQTS может возникнуть в любое время от раннего младенчества до старости [30], большинство случаев происходит в молодом возрасте. Средний возраст на момент постановки диагноза – 23 года, причем мужчины составляют 75–84% всех пациентов с SQTS [30, 32]. Как и при синдроме Бругада, различия в половозависимом аритмическом риске, по-видимому, обусловлены гормонами. Недавнее исследование предполагает, что преобладание мужчин может быть связано с более высоким уровнем тестостерона в плазме, а гены, расположенные на X-хромосоме, могут участвовать в регуляции интервала QTc [33]. В целом мужчины имеют более короткий QTc, чем женщины [8]. Тестостерон укорачивает интервал QTc, возмож-

но, объясняя наблюдение, что 90% аритмий у мужчин возникают в возрасте от 14 до 40 лет, тогда как риск у женщин остается неизменным на протяжении всей жизни [31].

Примерно 40% случаев остаются бессимптомными и диагностируются из-за сильного семейного анамнеза или на основании изолированного укорочения интервала QTc на ЭКГ [17]. Согласно текущим рекомендациям, лица с QTc 340 мс и менее имеют аномально короткий QT и должны считаться больными SQTS, даже если они бессимптомны [11]. Особые трудности для интерпретации представляют значения QTc 360 мс и менее, которые являются пограничными. Как обсуждалось ранее, разрыв между здоровым, но сокращенным интервалом QT и патологическим коротким интервалом QTc не совсем ясен. Это привело к разработке дополнительных диагностических ЭКГ-критериев, которые в сочетании с клинико-генетическими данными пациента и семейным анамнезом могут способствовать корректной диагностике SQTS.

Первые диагностические критерии SQTS, основанные на четырех компонентах, включая ЭКГ, историю болезни, семейную историю и генотип, были предложены в 2011 г. (табл. 2) [5]. Их применение требовало ряда условий. В-первых, ЭКГ должна быть записана при отсутст-

Таблица 2

## Шкала оценки вероятности синдрома короткого интервала QT

Критерии	Балл
<i>Электрокардиографические критерии</i>	
QTc < 370 мс	1
QTc < 350 мс	2
QTc < 330 мс	3
Интервал $J_{\text{точка}} - T_{\text{пик}} (J_{\text{point}} - T_{\text{peak}}) < 120$ мс	1
<i>Клинические критерии</i>	
Внезапная остановка сердца в анамнезе	2
Документированная ЖТ/ФЖ	2
Необъяснимый обморок	1
Фибрилляция предсердий	1
<i>Семейный анамнез</i>	
Высокая вероятность SQTS среди кровных родственников	2
Случай необъяснимой ВСС среди кровных родственников	1
Синдром внезапной детской смертности в семье	1
<i>Генотип</i>	
Позитивный	2
Мутация неизвестного значения в ответственных генах	1

Примечание. 2 баллов и менее – низкая вероятность SQTS; 3 балла – промежуточная вероятность SQTS; 4 баллов и более – высокая вероятность SQTS; ЖТ/ФЖ – желудочковая тахикардия / фибрилляция желудочков; ВСС – внезапная сердечная смерть.



вии модификаторов, которые, как известно, укорачивают интервал QT. По умолчанию вторичные причины укорочения интервала QT, такие как гиперкалиемия, ацидоз, гиперкальциемия, гипертермия, эффекты таких препаратов, как наперстянка, ацетилхолин или катехоламин, должны быть исключены, прежде чем рассматривать диагностику SQTs [34]. Интервал  $J_{\text{точка}} - T_{\text{пик}}$  (интервал между точкой J [конец комплекса QRS] и пиком волны T), укорочение которого отражает аномальную реполяризацию желудочков, необходимо измерять в грудном отведении с наибольшей амплитудой зубца T. Во вторых, при сборе клинического анамнеза все симптомы должны иметь место при отсутствии идентифицируемой этиологии, включая структурное заболевание сердца. Баллы можно получить только за 1 остановку сердца, задокументированную полиморфную ЖТ или необъяснимый обморок. В разделе семейного анамнеза баллы можно получить только один раз. При этом, чтобы иметь право на получение баллов в последних 3 разделах, необходимо получить минимум 1 балл по критериям ЭКГ. Сумма полученных баллов оценивается с точки зрения достоверности диагноза: 4 балла или выше указывают на высоковероятный диагноз SQTs, тогда как 2 балла или менее делают диагноз SQTs маловероятным. Считается, что пациенты с оценкой 3 балла имеют промежуточную вероятность наличия SQTs.

Хотим еще раз подчеркнуть, что короткий QTc не должен быть основным или единственным критерием для установления диагноза SQTs. Диагноз должен включать всестороннюю оценку всех электрофизиологических измерений (интервалы QTc и  $J_{\text{точка}} - T_{\text{пик}}$ ) в сочетании с клиническими особенностями пациента и семейной историей.

### Основы стратификации риска и подходы к лечению

Существует согласие с тем, что при каналопатиях выжившие после остановки сердца подвергаются высокому риску рецидивов желудочковых тахикардий, и поэтому имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор (ИКД) рекомендуется как терапия первой линии у пострадавших больных. Пациенты с SQTs имеют высокий риск обмороков и ВСС – частота повторных эпизодов остановки сердца у больных с SQTs, перенесших успешные реанимационные мероприятия по поводу ВСС, составляет 10% в год [1]. В связи с этим современные руководства ре-

комендуют ИКД для вторичной профилактики ВСС всем больным SQTs, перенесшим эпизоды устойчивой ЖТ или выжившим после остановки сердца [11, 29].

Однако симптоматическим пациентам с SQTs без документированных эпизодов ЖТ/ФЖ определить оптимальную стратегию предотвращения остановки сердца невозможно, учитывая отсутствие независимых предикторов ВСС – даже обмороки в этом случае не являются независимым фактором риска [11, 29]. Единственным предиктором ВСС у пациентов с SQTs, обнаруженным до сих пор, была остановка сердца в анамнезе [4, 30, 31, 34]. На данный момент описано небольшое количество семей, но с высокой летальностью [35]. Это отсутствие семей препятствует установлению окончательной шкалы стратификации риска, особенно в бессимптомных случаях, несущих генетическое изменение. В результате прогноз бессимптомных пациентов с SQTs все еще остается неопределенным.

Хотя может показаться разумным предположение, что более короткий QTc может predisполагать к более высокому риску желудочковых аритмий, на сегодняшний день нет доказательств в поддержку этой гипотезы [1]. Сообщалось о лицах с QTc менее 320 мс, достигших зрелого возраста без развития опасных для жизни аритмий [36]. Исследование, проведенное в Финляндии показало, что лица с короткими (менее 340 мс) и очень короткими (менее 320 мс) значениями QTc не имели зафиксированных аритмических событий при среднем сроке наблюдения 29 лет [9]. Однако в исследование были включены только лица среднего возраста, поэтому полученные результаты могут быть неприменимы к более молодому населению. Тем не менее пациентов с QTc менее 340 мс рассматривают как группу высокого риска ВСС, несмотря на то что до сих пор не было опубликовано убедительных результатов [37].

Таким образом, у бессимптомных пациентов с SQTs из-за отсутствия определенных исследований вопрос об имплантации ИКД еще предстоит выяснить. Сейчас показания к применению ИКД в каждом случае рассматривают индивидуально, учитывая семейный анамнез, генетический диагноз и величину укороченного QTc.

С другой стороны, недавно опубликованное исследование показало, что имплантация ИКД связана с более высоким риском осложнений, связанных с устройством [38]. Кроме того, SQTs может быть относительно доброкачественным,

если применять соответствующую оценку риска и индивидуальные фармакологические меры с ранним выявлением. Недавно опубликованные данные показали, что гидрохинидин предотвращает аритмии [39]. Однако гидрохинидин может быть неэффективен при всех типах SQTs, и его эффект может зависеть от генотипа [17]. Удлинение интервала QT происходит благодаря сродству гидрохинидина к  $I_{Kr}$  компоненту калиевого канала в открытом состоянии и его способности блокировать  $I_{Ks}$  компонент калиевого канала. Хотя эффективность этого препарата была доказана у пациентов с SQTs 1, гидрохинидин, в силу того, что он является блокатором нескольких калиевых токов, включая  $I_{to}$ ,  $I_{K1}$ ,  $I_{Kr}$  и  $I_{Ks}$ , должен быть эффективным и при других формах SQTs, особенно у пациентов с SQTs 4–6, у которых эффект блокировки  $I_{to}$  обеспечит терапевтическое преимущество перед другими антиаритмическими препаратами путем уменьшения субстрата и активации аритмии, сходной по механизму развития с синдромом Бругада [27]. Кроме гидрохинидина, у пациентов с SQTs оказался клинически полезен соталол, селективный блокатор  $I_{Kr}$ . Анализ *in vitro* предложил возможную роль соталола в профилактическом лечении пациентов с мутацией в гене *KCNH2* [40]. Лечение хинидином или соталолом можно рассмотреть у пациентов, перенесших остановку сердца и нуждающихся в имплантации ИКД, в случае, когда данная процедура противопоказана или имеется отказ пациента [11]. К терапии хинидином или соталолом можно также прибегнуть у асимптомных пациентов с диагностированным SQTs, имеющих положительный семейный анамнез ВСС. Другие антиаритмические препараты, такие как карведиол и метопролол, не оказывают такого же эффекта, как гидрохинидин [41].

### Заключение

Синдром короткого интервала QT остается редкой и сравнительно недавно обнаруженной сердечной каналопатией, связанной с ВСС, и все еще существует значительное число пациентов, у которых не идентифицирована причинная генетическая мутация. Сравнительно низкий показатель успеха в целевом генотипировании случаев SQTs подчеркивает, что, вероятно, мы еще многого не понимаем в отношении модификаторов сердечной реполяризации; отсюда следует, что идентификация до сих пор неизвестных ассоциаций между конкретными генами и синдро-

мом обещает способствовать более широкому и глубокому пониманию этого важного процесса.

Учитывая небольшое количество пациентов с SQTs, стратификация риска представляет собой основную текущую проблему в клинической характеристике. Важно исследовать новые, потенциально патологические варианты, чтобы расширять наше понимание клинических и генетических ассоциаций.

Попытки понять молекулярно-генетическую основу фенотипов могут в свою очередь дать представление о роли конкретных биофизических свойств идентифицированных ионных каналов в контроле или изменении основного биологического процесса – в данном случае сердечной реполяризации. Это может привести к рациональному использованию лекарств, которые могут благотворно изменить ионный канал и потенциально улучшить прогноз.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов не заявляется.

### Библиографический список/References

- Mazzanti A., Kanthan A., Monteforte N., Memmi M., Bloise R., Novelli V. et al. Novel insight into the natural history of short QT syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63 (13): 1300–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.09.078
- Thorsen K., Dam VS., Kjaer-Sorensen K., Pedersen LN., Skeberdis VA., Jurevičius J. et al. Loss-of-activity-mutation in the cardiac chloride-bicarbonate exchanger AE3 causes short QT syndrome. *Nat. Commun.* 2017; 8 (1): 1696. DOI: 10.1038/s41467-017-01630-0
- Gussak I., Brugada P., Brugada J., Wright R.S., Kopecky S.L., Chaitman B.R., Bjerregaard P. Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome? *Cardiology.* 2000; 94 (2): 99–102. DOI: 10.1159/000047299
- Gaita F., Giustetto C., Bianchi F., Wolpert C., Schimpf R., Riccardi R. et al. Short QT Syndrome: a familial cause of sudden death. *Circulation.* 2003; 108 (8): 965–70. DOI: 10.1161/01.CIR.0000085071.28695.C4
- Gollob M.H., Redpath C.J., Roberts J.D. The short QT syndrome: proposed diagnostic criteria. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57 (7): 802–12. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.09.048
- Bjerregaard P. Proposed diagnostic criteria for short QT syndrome are badly founded. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58 (5): 549–50; author reply 550–1. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.03.037
- 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
- Offerhaus J.A., Bezzina C.R., Wilde A.A.M. Epidemiology of inherited arrhythmias. *Nat. Rev. Cardiol.* 2020; 17 (4): 205–15. DOI: 10.1038/s41569-019-0266-2
- Anttonen O., Junttila M.J., Rissanen H., Reunanen A., Viitasalo M., Huikuri H.V. Prevalence and prognostic significance of short QT interval in a middle-aged Finnish population. *Circulation.* 2007; 116 (7): 714–20. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.676551
- Antzelevitch C., Pollevick G.D., Cordeiro J.M., Casis O., Sanguinetti M.C., Aizawa Y. et al. Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death. *Circulation.* 2007; 115 (4): 442–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA

11. Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A., Blom N., Borggrefe M., Camm J. et al. ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPCC). *Eur. Heart J.* 2015; 36 (41): 2793–867. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv316
12. Borggrefe M., Wolpert C., Antzelevitch C., Veltmann C., Giustetto C., Gaita F. et al. Short QT syndrome. Genotype-phenotype correlations. *J. Electrocardiol.* 2005; 38 (4): 75–80. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2005.06.009
13. Hancox J.C., Whittaker D.G., Du C., Stuart A.G., Zhang H. Emerging therapeutic targets in the short QT syndrome. *Expert Opin. Ther. Targets.* 2018; 22 (5): 439–51. DOI: 10.1080/14728222.2018.1470621
14. Schimpf R., Antzelevitch C., Hagi D., Giustetto C., Pizzuti A., Gaita F. et al. Electromechanical coupling in patients with the short QT syndrome: further insights into the mechano-electrical hypothesis of the U wave. *Heart Rhythm.* 2008; 5 (2): 241–5. DOI: 10.1016/j.hrthm.2007.10.015
15. Tülümen E., Giustetto C., Wolpert C., Maury P., Anttonen O., Probst V. et al. Reply to the Editor-PQ-segment depression in short QT syndrome patients: a novel marker for diagnosing short QT syndrome? *Heart Rhythm.* 2014; 11 (7): e8. DOI: 10.1016/j.hrthm.2014.04.028
16. Бокерия Л.А., Проничева И.В., Сергуладзе С.Ю., Кваша Б.И., Котанова Е.С. Синдром Бругада и перекрестные синдромы сердечной натриевой каналопатии: различные маски мутаций гена SCN5A. *Анналы аритмологии.* 2018; 15 (1): 40–54. DOI: 10.15275/annaritm.2018.1.5  
Bockeria L.A., Pronicheva I.V., Serguladze S.Yu., Kvascha B.I., Kotanova E.S. Brugada syndrome and cardiac sodium channelopathy overlap syndromes: different faces of SCN5A mutations. *Annaly Aritmologii (Annals of Arrhythmology).* 2018; 15 (1): 40–54 (in Russ.). DOI: 10.15275/annaritm.2018.1.5
17. Hu D., Li Y., Zhang J., Pfeiffer R., Gollub M.H., Healey J. et al. The Phenotypic spectrum of a mutation hotspot responsible for the short QT syndrome. *JACC Clin. Electrophysiol.* 2017; 3 (7): 727–43. DOI: 10.1016/j.jacep.2016.11.013
18. Chen Y.H., Xu S.J., Bendahhou S., Wang X.L., Wang Y., Xu W.Y. et al. KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. *Science.* 2003; 299 (5604): 251–4. DOI: 10.1126/science.1077771
19. Hancox J.C., Khariche S., El Harchi A., Stott J., Law P., Zhang H. In silico investigation of a KCNQ1 mutation associated with familial atrial fibrillation. *J. Electrocardiol.* 2014; 47 (2): 158–65. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2013.12.004
20. Бокерия Л.А., Проничева И.В. Современный статус генетической обоснованности аритмий. *Анналы аритмологии.* 2018; 15 (3): 142–56. DOI: 10.15275/annaritm.2018.3.2  
Bockeria L.A., Pronicheva I.V. Contemporary status of genetic rationale for arrhythmias. *Annaly Aritmologii (Annals of Arrhythmology).* 2018; 15 (3): 142–56 (in Russ.). DOI: 10.15275/annaritm.2018.3.2]
21. Hong K., Hu J., Yu J., Brugada R. Concomitant Brugada-like and short QT electrocardiogram linked to SCN5A mutation. *Eur. J. Hum Genet.* 2012; 20 (11): 1189–92. DOI: 10.1038/ejhg.2012.63
22. Sottas V., Rougier J.S., Jousset F., Kucera J.P., Shestak A., Makarov L.M. et al. Characterization of 2 genetic variants of Na (v) 1.5-arginine 689 found in patients with cardiac arrhythmias. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2013; 24 (9): 1037–46. DOI: 10.1111/jce.12173
23. Torres A.M., Bansal P.S., Sunde M., Clarke C.E., Bursill J.A., Smith D.J. et al. Structure of the HERG K<sup>+</sup> channel S5P extracellular linker: role of an amphipathic alpha-helix in C-type inactivation. *J. Biol. Chem.* 2003; 278 (43): 42136–48. DOI: 10.1074/jbc.M212824200
24. McPate M.J., Zhang H., Ideniran I., Cordeiro J.M., Witchel H.J., Hancox J.C. Comparative effects of the short QT N588K mutation at 37 °C on hERG K<sup>+</sup> channel current during ventricular, Purkinje fibre and atrial action potentials: an action potential clamp study. *J. Physiol. Pharmacol.* 2009; 60 (1): 23–41. PMID: 19439805
25. Hancox J.C., Levi A.J., Witchel H.J. Time course and voltage dependence of expressed HERG current compared with native “rapid” delayed rectifier K current during the cardiac ventricular action potential. *Pflugers Arch.* 1998; 436 (6): 843–53. DOI: 10.1007/s004240050713
26. Itoh H., Horie M., Ito M., Imoto K. Arrhythmogenesis in the short-QT syndrome associated with combined HERG channel gating defects: a simulation study. *Circ. J.* 2006; 70 (4): 502–8. DOI: 10.1253/circj.70.502
27. Whittaker D.G., Ni H., Benson A.P., Hancox J.C., Zhang H. Computational analysis of the mode of action of disopyramide and quinidine on hERG-Linked short QT syndrome in human ventricles. *Front Physiol.* 2017; 8: 759. DOI: 10.3389/fphys.2017.00759
28. Walsh R., Adler A., Amin A.S., Abiusi E., Care M., Bikker H. et al. Evaluation of genetic validity for CPVT and short QT syndrome in sudden arrhythmic death. *Eur. Heart J.* 2022; 43 (15): 1500–10. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab687
29. Al-Khatib S.M., Stevenson W.G., Ackerman M.J., Bryant W.J., Callans D.J., Curtis A.B. et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018; 72 (14): e91–220. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.10.054
30. Giustetto C., Di Monte F., Wolpert C., Borggrefe M., Schimpf R., Sbragia P. et al. Short QT syndrome: clinical findings and diagnostic-therapeutic implications. *Eur. Heart J.* 2006; 27 (20): 2440–7. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl185
31. El-Battrawy I., Besler J., Liebe V., Schimpf R., Tülümen E., Rudic B. et al. Long-term follow-up of patients with short QT syndrome: clinical profile and outcome. *J. Am. Heart Assoc.* 2018; 7 (23): e010073. DOI: 10.1161/JAHA.118.010073
32. Nikoo M.H., Heiran A., Mashayekh F., Rezaianzadeh A., Shiravani A., Azadian F. A descriptive report on short QT interval in Kherameh branch of the PERSIAN cohort study. *Sci. Rep.* 2022; 12 (1): 2898. DOI: 10.1038/s41598-022-06835-y
33. El-Battrawy I., Schlenrich K., Besler J., Liebe V., Schimpf R., Lang S. et al. Sex-differences in short QT syndrome: A systematic literature review and pooled analysis. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2020; 27 (12): 1335–8. DOI: 10.1177/2047487319850953
34. Martínez-Barrios E., Cesar S., Cruzalegui J., Hernandez C., Arbelo E., Fiol V. et al. Clinical genetics of inherited arrhythmogenic disease in the pediatric population. *Biomedicines.* 2022; 10 (1): 106. DOI: 10.3390/biomedicines10010106
35. Raschwitz L.S., El-Battrawy I., Schlenrich K., Besler J., Veith M., Roterberg G. et al. Differences in short QT syndrome subtypes: a systematic literature review and pooled analysis. *Front. Genet.* 2020; 10: 1312. DOI: 10.3389/fgene.2019.01312
36. Funada A., Hayashi K., Ino H., Fujino N., Uchiyama K., Sakata K. et al. Assessment of QT intervals and prevalence of short QT syndrome in Japan. *Clin. Cardiol.* 2008; 31 (6): 270–4. DOI: 10.1002/clc.20208
37. Marrakchi S., Kammoun I., Bennour E., Laroussi L., Ben Miled M., Kachboura S. Inherited primary arrhythmia disorders: cardiac channelopathies and sports activity. *Herz.* 2020; 45 (2): 142–57. DOI: 10.1007/s00059-018-4706-2
38. El-Battrawy I., Besler J., Ansari U., Liebe V., Schimpf R., Tülümen E. et al. Long-term follow-up of implantable cardioverter-defibrillators in Short QT syndrome. *Clin. Res. Cardiol.* 2019; 108 (10): 1140–6. DOI: 10.1007/s00392-019-01449-3
39. Mazzanti A., Maragna R., Vacanti G., Kostopoulou A., Marino M., Monteforte N. et al. Hydroquinidine prevents life-threatening arrhythmic events in patients with short QT syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 70 (24): 3010–5. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.10.025
40. Sun Y., Quan X.Q., Fromme S., Cox R.H., Zhang P., Zhang L. et al. A novel mutation in the KCNH2 gene associated with short QT syndrome. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2011; 50 (3): 433–41. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2010.11.017
41. El-Battrawy I., Lan H., Cyganek L., Zhao Z., Li X., Buljubasic F. et al. Modeling Short QT Syndrome Using Human-Induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *J. Am. Heart Assoc.* 2018; 7 (7): e007394. DOI: 10.1161/JAHA.117.007394

Поступила 17.06.2022

Принята к печати 20.09.2022