

© Г.А. АВАНЕСЯН, А.Г. ФИЛАТОВ, Ш.А. ЛАТИПОВ, М.Г. МЕЛАДЗЕ, 2025

© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2025

УДК 616.12-008.311

DOI: 10.15275/annaritmol.2025.3.7

СИНДРОМ УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT: ПАТОФИЗИОЛОГИЯ, КЛИНИКА И СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

Тип статьи: обзорная статья

Г.А. Аванесян, А.Г. Филатов, Ш.А. Латипов, М.Г. Меладзе

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва 121552, Российская Федерация

Аванесян Грайр Араратович, канд. мед. наук, науч. сотр., сердечно-сосудистый хирург; orcid.org/0000-0001-5367-8382, e-mail: grair707@mail.ru

Филатов Андрей Геннадьевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением; orcid.org/0000-0002-7026-7814

Латипов Шерзод Алишерович, ординатор; orcid.org/0009-0004-8558-7425

Меладзе Майя Гурамовна, науч. сотр., врач-кардиолог; orcid.org/0000-0002-3372-0456

Синдром удлиненного интервала (СУИ) QT – наследственная каналопатия, характеризующаяся удлинением интервала QT на электрокардиограмме и увеличением риска серьезных аритмий, таких как полиморфная желудочковая тахикардия типа torsades de pointes (TdP). Эти аритмии могут привести к синкопе, судорожным эпизодам или внезапной сердечной смерти, что делает СУИ QT одним из самых опасных нарушений сердечного ритма.

Синдром удлиненного интервала QT – достаточно распространенное заболевание с частотой встречаемости от 1 : 2500 до 1 : 7000 чел., однако оно нередко остается нераспознанным, особенно в бессимптомных случаях. Заболевание вызывает различные мутации в генах ионных каналов сердца, что приводит к замедлению реполяризации и удлинению интервала QT. Наибольшую клиническую значимость имеют 3 основных типа синдрома – LQT1, LQT2 и LQT3, которые составляют около 75% всех случаев заболевания.

Без своевременного лечения СУИ QT может быть смертельно опасным, так как повышается вероятность возникновения жизнеугрожающих аритмий. Летальность среди пациентов с высоким риском может достигать 50% в течение 10–15 лет. Однако адекватная терапия, включающая медикаментозное лечение и использование имплантируемых устройств, способна значительно снизить смертность и улучшить прогноз. При правильно подобранной терапии риск смертельных исходов может быть снижен до менее чем 1% в течение 20 лет.

В последние годы значительно улучшилась диагностика и лечение СУИ QT, что позволило многим пациентам вести полноценную жизнь. Прогноз во многом зависит от своевременной диагностики, корректировки образа жизни и применения современных терапевтических стратегий. В то же время продолжают активные исследования новых методов лечения, включая генетические и молекулярные подходы, направленные на исправление дефектов ионных каналов, что открывает новые горизонты в персонализированной медицине для пациентов с этим заболеванием.

Ключевые слова: синдром удлиненного интервала QT, полиморфная желудочковая тахикардия, генетическая терапия

LONG QT SYNDROME: PATHOPHYSIOLOGY, CLINICAL PRESENTATION, AND MODERN APPROACHES TO TREATMENT

G.A. Avanesyan, A.G. Filatov, Sh.A. Latipov, M.G. Meladze

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

Grair A. Avanesyan, Cand. Med. Sci., Researcher, Cardiovascular Surgeon; orcid.org/0000-0001-5367-8382, e-mail: grair707@mail.ru

Andrey G. Filatov, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department; orcid.org/0000-0002-7026-7814

Sherzod A. Latipov, Resident Physician; orcid.org/0009-0004-8558-7425
Maya G. Meladze, Researcher, Cardiologist; orcid.org/0000-0002-3372-0456

Long QT Syndrome (LQTS) is an inherited channelopathy characterized by a prolonged QT interval on the electrocardiogram and an increased risk of serious arrhythmias, such as polymorphic ventricular tachycardia, specifically torsades de pointes (TdP). These arrhythmias can lead to syncope, seizure episodes, or sudden cardiac death, making LQTS one of the most dangerous arrhythmic disorders.

LQTS is a relatively common condition, with an estimated prevalence ranging from 1 in 2500 to 1 in 7000 individuals; however, it often remains undiagnosed, particularly in asymptomatic cases. The condition is caused by various mutations in the genes encoding cardiac ion channels, which result in delayed repolarization and prolongation of the QT interval. The most clinically significant types of the syndrome are LQT1, LQT2, and LQT3, which account for approximately 75% of all cases.

Without timely treatment, Long QT Syndrome can be life-threatening due to the increased likelihood of life-threatening arrhythmias. Historical data indicate that mortality in high-risk patients can reach up to 50% over 10–15 years. However, appropriate therapy, including pharmacological treatment and the use of implantable devices, can significantly reduce mortality and improve prognosis. With properly selected therapy, the risk of fatal outcomes can be reduced to less than 1% over 20 years.

In recent years, the diagnosis and treatment of LQTS have significantly improved, allowing many patients to live full lives. Prognosis largely depends on early diagnosis, lifestyle adjustments, and the application of modern therapeutic strategies. At the same time, active research into new treatment methods, including genetic and molecular approaches aimed at correcting ion channel defects, is opening new horizons in personalized medicine for patients with this condition.

Keywords: long QT Syndrome, polymorphic ventricular tachycardia, genetic therapy

Введение

Синдром удлиненного интервала (СУИ) QT – наследственная каналопатия, характеризующаяся удлинением интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ) и повышенным риском эпизодов полиморфной желудочковой тахикардии типа torsades de pointes (TdP), которые могут приводить к обморокам, судорожным эпизодам или внезапной сердечной смерти. Синдром удлиненного интервала QT – самое распространенное наследственное нарушение сердечного ритма подобного рода (частота встречаемости оценивается примерно от 1 : 2500 до 1 : 7000), однако нередко остается нераспознанным [1]. В отсутствие лечения прогноз неблагоприятный. По историческим данным, летальность в группах риска может достигать 50% в течение 10–15 лет [2]. В то же время адекватная терапия способна значительно улучшить выживаемость: так, своевременное лечение снижает риск смертельных исходов до менее 1% в течение 20 лет [2]. Даже в современную эпоху при оптимальном ведении суммарная частота аритмических событий (синкопе, остановка сердца, внезапная смерть) у пациентов с СУИ QT оценивается примерно в 1–5% в год [3].

Патофизиология. Продолжительность интервала QT отражает время реполяризации желудочков и зависит от баланса ионных токов. В норме скорректированный QT (QTc) составляет ~340–450 мс у женщин и 340–430 мс

у мужчин; патологическим считается QTc более 480–500 мс. Удлинение QT чаще всего вызвано мутациями генов ионных каналов сердца, что приводит к замедлению реполяризации. На сегодняшний день выявлено более 17 генов, ассоциированных с врожденным СУИ QT, однако три основных генотипа (LQT1, LQT2, LQT3) составляют до 75–80% случаев [4, 5].

Основным последствием замедленной реполяризации является удлинение эффективного рефрактерного периода кардиомиоцитов, что способствует возникновению ранних постдеполяризаций в фазе плато потенциала действия. Эти триггерные потенциалы могут запускать механизмы re-entry и инициировать TdP – полиморфную желудочковую тахикардию, характеризующуюся хаотичной морфологией и веретенообразной модуляцией амплитуды комплексов QRS на ЭКГ [6, 7].

Torsades de pointes – характерная полиморфная желудочковая тахикардия, возникающая при удлинении интервала QT и способная переходить в фибрилляцию желудочков, приводя к внезапной сердечной смерти. Помимо врожденных форм удлинения интервала QT, его патологическое увеличение может быть обусловлено приобретенными причинами – приемом лекарственных препаратов (в частности антиаритмиков классов Ia и III, некоторых антибиотиков, психотропных средств), нарушениями электролитного баланса (гипокалиемия, гипомагниемия), брадикардией

и рядом других состояний. Эти факторы могут провоцировать развитие TdP даже у пациентов без наследственной предрасположенности, что подчеркивает необходимость их своевременной диагностики и коррекции при ведении больных с удлинением интервала QT [7].

Клиническая картина и диагностика

Проявления СУИ QT варьируют от бессимптомного удлинения QT до эпизодов синкопе и внезапной смерти. Около половины пациентов никогда не испытывают симптомов, в то время как у других первые эпизоды синкопе или остановки сердца возникают в детском или подростковом возрасте (до 12 лет у ~50% симптоматических больных). Обмороки при СУИ QT обусловлены транзиторной TdP, которая часто самостоятельно прекращается; нередко такие эпизоды ошибочно принимают за эпилептические припадки. В ~5–10% случаев первое проявление – остановка сердца [1, 8]. Существенную роль играют триггеры аритмий, зависящие от генотипа: при LQT1 опасны физические нагрузки и эмоции (классический пример – синкопе во время плавания), при LQT2 – внезапные громкие звуки (телефонный звонок, будильник), при LQT3 – покой и сон, когда снижается частота сердечных сокращений. У женщин с СУИ QT 2-го типа (LQT2) наибольший риск развития аритмий наблюдается в послеродовом периоде. Несмотря на то что беременность и сами роды, как правило, не увеличивают частоту аритмических эпизодов, в первые месяцы после родов разрешения у пациенток с LQT2 значительно возрастает риск возникновения TdP. Это явление связывают с гормональной перестройкой, резким снижением уровня эстрогенов и прогестерона, а также с психоэмоциональным и физическим стрессом, сопровождающим послеродовой период. В возрастном аспекте риск аритмий у мужчин с удлинением интервала QT преобладает в допубертатном возрасте, тогда как у женщин он становится более выраженным после наступления полового созревания, что, вероятно, связано с различиями в гормональном статусе и экспрессии ионных каналов [6, 7].

Диагностика СУИ QT основывается на регистрации удлиненного QT-интервала на стандартной 12-канальной ЭКГ и исключении приобретенных причин его увеличения (прием медикаментов, электролитные нарушения, брадикардия и др.). Поскольку продолжительность

интервала QT зависит от частоты сердечных сокращений (ЧСС), используется показатель QTc – скорректированный интервал QT. Наиболее распространенной формулой коррекции является формула Базетта [4, 7]:

$$QTc = QT / \sqrt{RR},$$

где QT – продолжительность интервала QT (в секундах), а RR – интервал между сердечными циклами (также в секундах).

Однако формула Базетта имеет ограничения: она переоценивает QT при тахикардии и недооценивает при брадикардии. Альтернативные формулы, используемые в клинической практике:

– формула Фридерика:

$$QTc = QT / \sqrt[3]{RR};$$

– формула Ходжеса:

$$QTc = QT + 1,75 \times (ЧСС - 60);$$

– формула Фрамингема:

$$QTc = QT + 0,154 \times (1 - RR).$$

В клинической практике наиболее часто применяется формула Базетта, но при крайних значениях ЧСС рекомендуется использовать альтернативные подходы.

Диагностические пороговые значения QTc, при которых следует заподозрить СУИ QT, составляют более 450–460 мс для мужчин, более 460–480 мс – для женщин.

Тем не менее из-за перекрытия между нормальными и патологическими значениями возможны случаи скрытого СУИ QT (латентного LQTS) при нормальном QTc, а также ложноположительное удлинение QT у здоровых лиц. В связи с этим для оценки вероятности диагноза используется шкала Шварца [2].

Шкала Шварца (Schwartz Score)

Шкала предназначена для стратификации вероятности врожденного СУИ QT. В нее включены клинические, электрокардиографические и наследственные критерии, каждому из которых присваивается определенное количество баллов [2, 6–8]:

1. ЭКГ-критерии:

– QTc ≥ 480 мс – 3 балла;

- QTc 460–479 мс – 2 балла;
- QTc 450–459 мс (у мужчин) – 1 балл;
- T-волна с измененной морфологией (зазубренность, двухфазность) – 1 балл;
- TdP (зарегистрированная) – 2 балла.

2. Клинические признаки:

- обмороки при стрессе, испуге, физической нагрузке – 2 балла;
- обмороки без провоцирующего фактора – 1 балл;
- наличие congenital deafness (врожденной глухоты), LQT1 с синдромом Jervell–Lange–Nielsen) – 0,5 балла.

3. Семейный анамнез:

- верифицированный врожденный LQTS у родственника I степени – 1 балл;
- внезапная смерть у родственника моложе 30 лет без явной причины – 0,5 балла.

Интерпретация суммы баллов:

≥ 4 баллов – высокая вероятность врожденного LQTS;

2–3 балла – промежуточная вероятность;

≤ 1 балла – низкая вероятность.

Дополнительные диагностические методы:

– генетическое тестирование – показано всем пациентам с подозрением на врожденный LQTS. Идентификация мутации подтверждает

диагноз и позволяет провести целевой скрининг родственников;

– провокационные тесты:

- ортостатическая проба – при переходе в вертикальное положение QTc у здоровых людей укорачивается, тогда как при врожденном LQTS (особенно при LQT2) QTc не уменьшается, а иногда удлиняется;
- адреналиновый тест (epinephrine infusion test) – в условиях внутривенного введения эпинефрина у пациентов с LQT1 QTc удлиняется более чем на 30 мс. Тест особенно информативен при подозрении на скрытые формы синдрома, когда QTc в покое в пределах нормы.

Влияние лекарственных препаратов

Множество лекарственных препаратов, представленных в таблице, способны оказывать влияние на продолжительность интервала QT за счет воздействия на ионные каналы кардиомиоцитов, преимущественно через блокаду калиевых токов (в частности IKr – delayed rectifier potassium current). Это может привести к замедлению реполяризации миокарда, удлинению интервала QT и повышению риска развития опасных желудочковых аритмий, включая

Влияние лекарственных препаратов на СУИ QT

Фактор	Примеры	Механизм риска TdP
Антиаритмики класса Ia	Хинидин, прокаинамид, дизопирамид	Удлинение реполяризации за счет блокирования натриевых и калиевых каналов
Антиаритмики класса III	Соталол, дофетилид, ибутилид, амиодарон	Удлинение фазы 3 ПД за счет ингибирования калиевых каналов
Антибактериальные препараты	Азитромицин, левофлоксацин, моксифлоксацин	Удлинение QT через влияние на калиевые токи (IKr)
Антипсихотические средства	Галоперидол, хлорпромазин, рисперидон	Блокада калиевых каналов, увеличение реполяризации
Антидепрессанты (трициклические и СИОЗС)	Амитриптилин, циталопрам, эсциталопрам	Снижение обратного захвата серотонина, удлинение реполяризации
Противогрибковые препараты (азолы)	Флуконазол, кетоконазол, вориконазол	Ингибирование калиевых токов в кардиомиоцитах
Противоопухолевые препараты	Арсеникап, вандетаниб, нилотиниб	Прямое токсическое влияние на ионные каналы
Гипокалиемия	Плазменный $K^+ < 3,5$ ммоль/л	Снижение калиевого градиента, повышение возбудимости
Гипомагниемия	Плазменный $Mg^{2+} < 0,7$ ммоль/л	Снижение магниевого буферного эффекта, увеличение риска EAD
Брадикардия	Частота < 50 уд/мин	Увеличение продолжительности потенциала действия
Гипотиреоз	Повышение уровня ТТГ, снижение Т3/Т4	Снижение метаболизма ионных каналов
Острая ишемия миокарда	Снижение коронарного кровотока	Гетерогенность реполяризации и триггерная активность

TdP. Особенно выражен этот эффект у пациентов с предрасположенностью, например, при врожденном удлинении интервала QT, нарушениях электролитного баланса или брадикардии. Учитывая потенциальную аритмогенность ряда препаратов, важно проводить оценку риска до начала терапии и регулярно контролировать ЭКГ в процессе лечения [7–9].

Стратификация риска при удлинённом интервале QT необходима для оценки вероятности жизнеугрожающих аритмий и выбора тактики терапии. Наиболее значимым прогностическим фактором является перенесенная остановка сердца (внезапная сердечная смерть, успешно купированная): такие пациенты рассматриваются как имеющие крайне высокий риск рецидива TdP или фибрилляции желудочков и требуют немедленного и максимально интенсивного лечения, включая рассмотрение имплантации кардиовертера-дефибриллятора [8, 10, 11].

К другим важным факторам высокого риска относят:

- обмороки, особенно возникающие в условиях эмоционального или физического стресса, – указывают на выраженную электрическую нестабильность;
- интервал QTc более 500 мс, особенно при стабильных значениях на повторных ЭКГ;
- эпизоды 2 : 1 атриовентрикулярной блокады на фоне удлинённого интервала QT – указывают на тяжелое нарушение проводимости и риск внезапной смерти;
- ЭКГ-феномены: notched (зазубренный) зубец T или его двухфазная морфология, альтернация зубца T (побитовая вариабельность амплитуды или формы T), отражающая нестабильную реполяризацию;
- женский пол после пубертатного периода, что связано с гормональными эффектами на экспрессию ионных каналов;
- генотипы LQT2 и LQT3, которые ассоциированы с повышенным риском аритмий, особенно в определенные провоцирующие периоды (эмоциональный стресс при LQT2, покой и сон при LQT3).

У детей младшего возраста риск развития жизнеугрожающих аритмий, как правило, невелик. Однако появление синкопальных состояний или эпизодов остановки кровообращения в дошкольном возрасте на фоне диагностированного удлинённого QT указывает на злокачественный фенотип с высоким риском внезапной смерти.

Все перечисленные клиничко-электрофизиологические и генетические маркеры учитываются при индивидуализации терапии – от медикаментозного контроля ЧСС и ограничения физических нагрузок до имплантации дефибрилляторов и проведения катетерных вмешательств.

Лечение

Лечение пациентов с СУИ QT направлено на предупреждение эпизодов TdP и внезапной смерти. Основные подходы включают: устранение факторов, провоцирующих удлинение QT и аритмию; медикаментозную профилактику аритмий; интервенционные методы – кардиостимуляцию, симпатическую денервацию, имплантацию дефибриллятора; инновационные экспериментальные методы, нацеленные на исправление фундаментальных молекулярных дефектов [10].

Контроль триггеров

Необходимо избегать провоцирующих факторов, которые могут спровоцировать TdP. Всем пациентам настоятельно рекомендовано избегать лекарств, удлиняющих QT, и веществ, повышающих адренергическую нагрузку. Составлен перечень более сотни препаратов (антиаритмики класса IA/III, макролиды, фторхинолоны, антипсихотики, метадон и др.), использование которых противопоказано при СУИ QT. Врачу следует сверяться со специализированными ресурсами (например, CredibleMeds) перед назначением новых средств пациенту с СУИ QT. Важно контролировать уровень электролитов: гипокалиемия и гипомagneмия сами по себе удлиняют реполяризацию и облегчают возникновение TdP. Пациентам следует своевременно восполнять потери электролитов при рвоте, диарее, избегать калийвыводящих диуретиков; в некоторых случаях рекомендовано обогащение рациона калием. Рекомендуются также избегать специфических триггеров: например, пациентам с LQT1 – воздерживаться от соревновательного плавания и чрезмерных нагрузок, а пациентам с LQT2 – по возможности устранить резкие громкие звуки из быта (будильники, сигнализацию и т. п.). Эти меры снижают частоту адренергических воздействий и ранних постдеполяризаций, тем самым уменьшая риск аритмий [7, 11, 12].

Медикаментозная терапия

Бета-адреноблокаторы – базисное лечение врожденного СУИ QT. Они снижают смертность и частоту событий TdP за счет торможения симпатических влияний на сердце. Согласно международным рекомендациям, бета-блокаторы показаны всем пациентам с диагностированным СУИ QT для профилактики внезапной смерти, включая даже генотип-положительных носителей без удлинения QT. Преимущество от их применения особенно велико при LQT1 и LQT2 (связанных с адренергически обусловленными аритмиями). Так, в исследованиях показано значимое снижение риска аритмий у пациентов с LQT1/2 на бета-блокаторах; напротив, при LQT3 эффективность ограничена. Предпочтение отдается неселективным бета-блокаторам без собственной симпатомиметической активности – надололу и пропранололу, которые обеспечивают надежную блокаду β_1/β_2 -рецепторов. Длительно действующий надолол продемонстрировал наибольшую эффективность, в том числе у пациентов с LQT2 (снижение риска событий на 60–87%). Его обычно назначают в суточной дозе ~1–2 мг/кг (у взрослых, как правило, 40–160 мг в день однократно или двукратно). Допустимо применение и кардиоселективных β_1 -блокаторов (метопролол, атенолол), но некоторые данные свидетельствуют, что они могут быть менее эффективны при LQT2. В целом, регулярный прием бета-блокаторов существенно улучшает прогноз: например, в когорте из 233 пациентов на терапии бета-блокаторами за 15 лет наблюдения смертность составила всего ~1% [8, 10, 13, 14].

При острых эпизодах TdP тактика включает выход из аритмии и предотвращение рецидива. Если полиморфная желудочковая тахикардия (ЖТ) типа TdP устойчива и сопровождается гемодинамической нестабильностью, показана электрическая кардиоверсия. В случае повторяющихся эпизодов эффективно поднять ЧСС: проводится электростимуляция предсердий (overdrive pacing – овердрайв-пейсинг) или инфузия β -адреномиметика (например, изопроterenola) для укорочения QT [15].

Сульфат магния внутривенно – препарат первого выбора при TdP на фоне удлиненного QT; введение магния помогает прервать тахикардию и предупредить рецидивы, даже если уровень Mg^{2+} в сыворотке в норме. А вот антиаритмические средства классов Ia и III при

TdP противопоказаны, так как могут удлинять реполяризацию. При частых рецидивах, несмотря на купирование, может потребоваться временная трансвенозная стимуляция желудочков с высокой частотой до стабилизации состояния [14, 15].

Интервенционные методы

Если на фоне вышеописанных мер риск остается высоким, применяют инвазивные подходы. Имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор (ИКД) показан для вторичной профилактики – его рекомендуют пациентам с СУИ QT, пережившим остановку сердца. Также ИКД часто имплантируют при рецидивирующих обмороках или документированных эпизодах устойчивой ЖТ/TdP, возникающих несмотря на оптимальную медикаментозную терапию. Установка ИКД не лечит основное заболевание, но устройство эффективно купирует жизнеугрожающие аритмии, производя своевременную дефибрилляцию. Недостатками ИКД являются риск осложнений имплантации, а также возможные неадекватные или частые шоки, травмирующие пациента. Для уменьшения «электрического шторма» у пациентов с ИКД и множественными срабатываниями применяется сочетание с бета-блокаторами и/или проведение симпатической денервации [4, 16].

Левосторонняя симпатическая денервация сердца – хирургическая опция, направленная на снижение влияния симпатической нервной системы на миокард. Операция заключается в удалении левого звездчатого ганглия и прилежащих грудных ганглиев симпатического ствола (обычно T2–T4), что уменьшает выброс норадреналина в сердце. Левосторонняя кардиальная денервация эффективно снижает частоту аритмий при СУИ QT и показана симптоматическим пациентам в следующих ситуациях: непереносимость или неэффективность бета-блокаторов, противопоказания к ИКД или отказ пациента от имплантации, а также у пациентов с имплантированным ИКД при продолжающихся множественных разрядах дефибриллятора. Согласно рекомендациям, операция может значительно улучшить состояние больных, особенно при LQT1 и LQT2. Процедура относительно безопасна; возможные эффекты включают синдром Горнера, компенсаторный правосторонний гипергидроз и др., что обычно переносится лучше, чем повторные шоки ИКД [4, 16].

Отдельного упоминания заслуживает кардиостимуляция. Постоянная электрическая стимуляция может использоваться как дополнение к терапии в определенных случаях СУИ QT. Главная цель – предотвратить брадикардию, способную провоцировать удлинение QT (особенно актуально при LQT3). Имплантированный постоянный кардиостимулятор (ЭКС) можно программировать на повышенную базовую частоту (например, более 70–80 в минуту) для поддержания более короткого QT. В рекомендациях временная или постоянная ЭКС с высокой частотой указана как метод профилактики рецидивов TdP при рефрактерном течении СУИ QT. Хотя сама по себе кардиостимуляция не устраняет основную патологию, она существенно снижает риск паузозависимых аритмий. В некоторых случаях применяют комбинированную терапию: например, у некоторых больных LQT3 целесообразна связка «бета-блокатор + ЭКС», так как бета-блокатор предотвращает адренергические воздействия, а ЭКС – чрезмерное урежение ритма.

Новые и экспериментальные методы лечения. Несмотря на успехи стандартной терапии, она направлена в основном на предотвращение триггеров и прерывание аритмий, но не устраняет первичный молекулярный дефект каналопатии. Поэтому в последние годы активно ведутся исследования по разработке методов, способных корректировать дефектные ионные каналы или генные мутации, лежащие в основе СУИ QT. Ниже перечислены перспективные направления, появившиеся с 2020 г., которые уже проходят доклинические и ранние клинические испытания [10, 11, 15–17].

Селективная модуляция ионных каналов. Один подход – подбор лекарств, направленно воздействующих на мутантные каналы. Пример – применение блокаторов позднего натриевого тока при синдроме LQT3. Избыточный «поздний» ток через мутантный канал Nav1.5 является причиной удлинения реполяризации при LQT3. Препараты класса IB (мексилетин) и некоторые другие антиаритмики (например, ранолазин) сокращают продолжительность потенциала действия за счет селективного подавления патологического позднего I_{Na} . В ряде исследований и клинических случаев показано, что добавление мексилетина у пациентов LQT3 приводит к укорочению QTc и снижению частоты аритмий. Мексилетин включен в ряд международных рекомендаций в качестве спе-

цифической терапии LQT3. Ранолазин – противоангинальный препарат, используемый для лечения стенокардии, который действует путем блокировки позднего натриевого тока (I_{Na}), был испытан при LQT3: небольшое исследование показало уменьшение QTc у носителей мутаций SCN5A с исходным QTc более 500 мс. В российских клинических рекомендациях 2020 г. ранолазин упомянут как вспомогательное средство при LQT3 (уровень доказательств C) [18–21].

Еще один пример таргетной фармакотерапии – попытки активировать калиевые токи при формах с их утратой. Теоретически препараты-«активаторы» калиевых каналов I_K s и I_K r могли бы компенсировать потерю функции этих каналов при синдромах LQT1 и типа LQT2. В лабораториях были синтезированы экспериментальные соединения, например ML277 – активатор канала I_K s, способный сократить длительность потенциала действия у клеток с мутацией *KCNQ1*. Однако клинических аналогов таких средств пока нет. Тем не менее подход «модификации ионных каналов» развивается: интересный пример – химический шаперон лумакафтор, изначально разработанный для лечения муковисцидоза. Было обнаружено, что лумакафтор улучшает процесс сворачивания (фолдинг) и транспортировку мутантного белка hERG (*KCNH2*) при некоторых вариантах LQT2, тем самым восстанавливая I_{K_r} . В экспериментах на индуцированных плюрипотентных кардиомиоцитах пациентов лумакафтор скорректировал дефект реполяризации при мутациях *KCNH2*-A561V и *IVS9*-28G>A. Хотя эффект оказывался непостоянным для разных мутаций, этот подход открывает путь к персонализированной фармакотерапии: подбор малых молекул, специфично улучшающих функцию конкретного мутантного канала [22–25].

Лумакафтор – это молекула, которая была обнаружена как средство, способное улучшать процесс сворачивания (фолдинг) и транспортировки дефектного белка hERG (канала I_K r) при некоторых мутациях, вызывающих СУИ QT 2-го типа (LQT2). В случае таких мутаций, как *KCNH2*-A561V и *IVS9*-28G>A, лумакафтор помогает восстановить нормальную функцию канала, улучшая реполяризацию и сокращая риск аритмий.

В экспериментах, проведенных на индуцированных плюрипотентных кардиомиоцитах (пожизненных клетках сердца, полученных

из клеток пациента), лумакафтор показал способность корректировать дефект реполяризации, вызванный этими мутациями. Однако его эффект оказался не всегда стабильным и зависел от конкретной мутации [12, 14, 26, 27].

Этот результат открывает перспективу персонализированной фармакотерапии: подбора малых молекул, которые могли бы целенаправленно улучшать функцию именно того мутантного канала, который присутствует у конкретного пациента с LQT2. Это подход позволяет разрабатывать более индивидуализированные и эффективные методы лечения синдрома удлиненного QT.

Генная и клеточная терапия. Самым радикальным способом лечения СУИ QT является попытка исправить или компенсировать сам генетический дефект в сердечной мышце. Благодаря развитию методов генной инженерии появились первые успешные опыты в моделях. В 2021–2023 гг. группа ученых разработала подход *suppression-replacement* («подавление и замена») для LQT1 и LQT2. Суть в том, что с помощью вирусного вектора доставляют в сердце два компонента: shRNA (молекула РНК, которая имеет структуру «петли» или «шпильки», и используется для специфического подавления генной экспрессии), подавляющую экспрессию мутантного гена, и копию нормального гена, нечувствительную к этому shRNA (имеющую «тихие» мутации). Для синдрома LQT1 была разработана терапевтическая стратегия, включающая использование shRNA против мутантного гена *KCNQ1* и введение заменяющей cDNA. *KCNQ1* – это ген, который кодирует α -субъединицу канала I_Ks (медленного калиевого канала), ответственного за медленную реполяризацию миокарда. Канал I_Ks играет ключевую роль в восстановлении покоящегося потенциала клеток сердца после каждого сердечного сокращения, регулируя длительность потенциала действия. shRNA подавляет экспрессию дефектной версии гена, в то время как cDNA восстанавливает нормальную функцию канала I_Ks , улучшая реполяризацию и снижая риск аритмий. Этот подход позволяет целенаправленно исправить молекулярный дефект при LQT1. Он показал успешную экспрессию при введении с использованием аденоассоциированного вируса серотипа 9 (AAV9) [18, 19, 24, 28].

В трансгенных кроличьих моделях LQT1 терапия *suppression-replacement* привела к зна-

чительному сокращению QTc и практически нормализовала вызванные адреналином реакции сердца. У обработанных кроликов исчезла склонность к аритмиям под β -стимуляцией, что свидетельствует о коррекции фенотипа. Это первое доказательство принципиальной осуществимости генотерапии при СУИ QT в живом организме. Параллельно предпринимаются попытки геномного редактирования: так, в 2023 г. китайскими исследователями успешно применен метод базового редактирования (*base editing*) для исправления мутации, вызывающей LQT3. Использовали аденозин-редактирующий фермент (ABEmax), доставляемый с помощью AAV9, который точно изменил мутацию в гене *Scn5a* у мышей с моделью LQT3 (патогенный вариант T1307M). Однократная инъекция такого вектора новорожденным мышам привела к исправлению до 99% копий мутантного гена в миокарде и устранению признаков удлиненного QT, без явных off-target эффектов. Это впечатляющий результат, открывающий перспективу прямого «редактирования» мутаций у пациентов с СУИ QT в будущем. Кроме того, ведутся исследования по использованию технологии *prime editing* – усовершенствованного CRISPR, способного вносить любые замены в ДНК. В частности показано, что *prime editing* может корректировать мутации в гене *KCNH2* (LQT2) в экспериментальных моделях, и сейчас этот метод изучается на клеточных культурах сердца [12, 24, 29–31].

Другой биотехнологический подход – создание моделей сердца в пробирке для подбора терапии. Из клеток кожи пациента можно получить индуцированные плюрипотентные стволовые клетки, а из них – функциональные кардиомиоциты (hiPSC). Впервые модель СУИ QT на основе hiPSC была создана для LQT1 с мутацией *KCNQ1-R190Q*. Такие пациент-специфичные кардиомиоциты воспроизводят фенотип (удлиненный потенциал действия, снижение I_Ks) и служат полигоном для тестирования лекарств. С помощью CRISPR/Cas9 (метод редактирования генома, который позволяет точно вносить изменения в ДНК клеток) можно целенаправленно вводить или исправлять мутации в hiPSC, моделируя различные генотипы СУИ QT. Эти технологии уже принесли практическую пользу: например, именно на модели кардиомиоцитов с мутацией *KCNH2* было обнаружено действие вышеупомянутого лумакафтора, а также про-

тестированы новые соединения для улучшения функций ионных каналов. Таким образом, биоинженерные подходы – от клеточных моделей до генного редактирования – приближают эру персонализированной терапии СУИ QT, направленной не только на симптоматику, но и на молекулярные причины болезни [18, 24, 28].

Заключение

Синдром удлиненного интервала QT – сложное заболевание, объединяющее генетически разнородные формы, каждая со своими особенностями течения и триггерами. Современное ведение базируется на модификации образа жизни, приеме бета-блокаторов и применении ИКД у групп высокого риска – эти меры доказанно спасают жизнь. В то же время продолжаются поиски новых методов лечения. Развитие молекулярной генетики дало мощный импульс в разработке этиотропных методов – от маленьких молекул, исправляющих функцию мутантных каналов, до генного «ремонта» мутаций. Хотя генотерапия и редактирование генома еще находятся на стадии исследований, первые успешные эксперименты внушают оптимизм. В обозримом будущем комбинация традиционных и инновационных подходов позволит значительно улучшить прогноз у пациентов с наследственным СУИ QT, снизив риск внезапной смерти практически до нуля.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Библиографический список/References

1. Marcinkeviciene A., Rinkuniene, D., Puodziukynas, A. Long QT syndrome management during and after pregnancy. *Medicina (Kaunas)*. 2022; 58 (11): 1694. DOI: 10.3390/medicina58111694
2. Schwartz P.J. Pharmacological and non-pharmacological management of the congenital long QT syndrome: the rationale. *Pharmacology & Therapeutics*. 2011; 131 (1): 171–177. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2011.03.001
3. Rohatgi R.K., Sugrue A., Bos J.M. et al. Contemporary outcomes in patients with long QT syndrome. *JACC*. 2017; 70 (4): 453–462. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.05.046
4. Zeppenfeld K., Tfelt-Hansen J., de Riva M. et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur. Heart J.* 2022; 43 (40): 3997–4126. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac262
5. Wilde A.A.M., Amin A.S., Postema P.G. Diagnosis, management and therapeutic strategies for congenital long QT syndrome. *Heart*. 2022; 108 (5): 332–338. DOI: 10.1136/heart-jnl-2020-318259

6. Díez-Escuté N., Arbelo E., Martínez-Barrios E. et al. Sex differences in long QT syndrome. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2023; 10: 1164028. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1164028
7. El-Sherif N., Turitto G., Boujdjir M. Acquired long QT syndrome and electrophysiology of torsade de pointes. *Arrhythmia & Electrophysiology Review*. 2019; 8 (2): 122–130. DOI: 10.15420/aer.2019.8.3
8. Ahn J., Kim H. J., Choi J.I. et al. Effectiveness of beta-blockers depending on the genotype of congenital long-QT syndrome: a meta-analysis. *PLOS ONE*. 2017; 12 (10): e0185680. DOI: 10.1371/journal.pone.0185680
9. Woosley R.L., Black K., Heise C.W., Romero K. CredibleMeds.org: what does it offer? *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2018; 28 (8): 493–496. DOI: 10.1016/j.tcm.2017.07.005
10. Mazzanti A., Maragna R., Faragli A. et al. Gene-specific therapy with mexiletine reduces arrhythmic events in patients with long QT syndrome type 3. *JACC*. 2016; 67 (9): 1053–1058. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.12.033
11. Wilde A.A., Moss A.J., Kaufman E.S. et al. Ranolazine treatment in high-risk patients with long QT syndrome type 3: Clinical and electrophysiological effects. *Heart Rhythm*. 2016; 13 (4): 943–950. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.12.032
12. Mehta A., Ramachandra C.J.A., Singh P. et al. Identification of a targeted and testable antiarrhythmic therapy for long-QT syndrome type 2 using a patient-specific cellular model. *Eur. Heart J.* 2018; 39 (16): 1446–1455. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx394
13. Schwartz P.J., Gneccchi M., Dagradi F. et al. From patient-specific induced pluripotent stem cells to clinical translation in long QT syndrome type 2. *Eur. Heart J.* 2019; 40 (22): 1832–1836. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy815
14. O'Hare B.J., Kim C.S.J., Hamrick S.K. et al. Promise and potential peril with lumacaftor for the trafficking defective type 2 long-QT syndrome-causative variants, p.G604S, p.N633S, and p.R685P, using patient-specific re-engineered cardiomyocytes. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*. 2020; 13 (5): e002950. DOI: 10.1161/CIRCGEN.120.002950
15. Kurokawa J., Abriel H., Kass R.S. Molecular basis of late sodium current in heart: Pathophysiological and pharmacological implications. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2023; 176: 91–102. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2023.03.006
16. Dusi V., De Ferrari G.M., Pugliese L., Schwartz P.J. Cardiac sympathetic denervation in channelopathies. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2019; 6: 27. DOI: 10.3389/fcvm.2019.00027
17. Голухова Е.З. Отчет о лечебной и научной работе Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева Минздрава России за 2024 год. Перспективы дальнейшего развития. *Сердечно-сосудистые заболевания. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН*. 2025; 26S: 5–130. DOI: 10.24022/1810-0694-2025-26S
18. Golukhova E.Z. Report on the clinical and scientific activity of Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery for 2024. Development prospects. *The Bulletin of Bakoulev Center. Cardiovascular Diseases*. 2025; 26 (Special Issue) (in Russ.). DOI: 10.24022/1810-0694-2025-26S
19. Bains S., Giammarino L., Nimani S. et al. KCNQ1 suppression–replacement gene therapy in transgenic LQT1 rabbits. *Eur. Heart J.* 2024; 45 (36): 3751–3763. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad142
20. Qi M., Ma S., Liu J. et al. In vivo base editing of Scn5a rescues type 3 long QT syndrome in mice. *Circulation*, 2024; 149 (4): 317–329. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065624

20. Park S. J., Komazaki S., Troupes C.D. et al. Genome editing for cardiac arrhythmias: applications of CRISPR/Cas9 to long QT syndrome. *Circulation Research*. 2022; 131 (1): 3–21. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.122.319681
21. Бердибеков Б.Ш., Александрова С.А., Булаева Н.И., Голухова Е.З. Желудочковые аритмии при ишемических и неишемических кардиомиопатиях: от механизмов аритмии до визуализации аритмогенного субстрата с применением магнитно-резонансной томографии. *Креативная кардиология*. 2024; 18 (2): 125–137. DOI: 10.24022/1997-3187-2024-18-2-125-137
Berdibekov B.Sh., Aleksandrova S.A., Bulaeva N.I., Golukhova E.Z. Ventricular arrhythmias in ischemic and non-ischemic cardiomyopathies: from arrhythmia mechanisms to visualization of arrhythmogenic substrate using magnetic resonance imaging. *Creative Cardiology*. 2024; 18 (2): 125–137 (in Russ.). DOI: 10.24022/1997-3187-2024-18-2-125-137
22. Kim J., Hu C., Moufawad El Achkar C. et al. Patient-customized oligonucleotide therapy for a rare genetic disease. *Nature*. 2024; 627 (1): 195–202. DOI: 10.1038/s41586-024-07310-6
23. Chi K.R. Making channels right: gene therapy for long QT syndrome. *Nature*. 2021; 590(7845): 18–19. DOI: 10.1038/d41586-021-00301-4
24. Matsa E., Dixon J.E., Medway C. et al. Allele-specific RNA interference rescues the long-QT syndrome phenotype in patient-specific induced pluripotent stem cell cardiomyocytes. *Eur. Heart J.* 2014; 35 (16): 1078–1087. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu067
25. Бердибеков Б.Ш., Александрова С.А., Мрикаев Д.В., Голухова Е.З. Кардиомиопатия, индуцированная желудочковыми экстрасистолами. *Креативная кардиология*. 2020; 14 (2): 125–137. DOI: 10.24022/1997-3187-2020-14-2-125-137
Berdibekov B.Sh., Aleksandrova S.A., Mrikaev D.V., Golukhova E.Z. Premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy. *Creative Cardiology*. 2020; 14 (2): 125–137 (in Russ.). DOI: 10.24022/1997-3187-2020-14-2-125-137
26. Ono M., Burgess D.E., Schroder E.A. et al. Long QT syndrome type 2: emerging strategies for correcting class 2 KCNH2 (hERG) mutations and identifying new patients. *Biomolecules*. 2020; 10 (8): 1144. DOI: 10.3390/biom10081144
27. Шомахов Р.А., Бокерия Л.А., Голухова Е.З. и др. Новые неинвазивные маркеры и результаты интервенционного лечения некоронарогенных желудочковых аритмий. *Креативная кардиология*. 2016; 10 (1): 54–68. DOI: 10.15275/kreatkard.2016.01.05
Shomakhov R.A., Bockeria L.A., Golukhova E.Z. et al. New non-invasive markers and results of interventional treatment of nonischemic ventricular arrhythmias. *Creative Cardiology*. 2016; 10 (1): 54–68 (in Russ.). DOI: 10.15275/kreatkard.2016.01.05
28. Di Mauro V., Barbuti A., Galbiati M. et al. Epigenetic modifications and ion channel expression in inherited arrhythmias. *Heart Rhythm O2*. 2024; 5 (2): 179–190. DOI: 10.1016/j.hroo.2024.01.004
29. Nguyen J., Szoka F.C. Nanoscale devices for delivery of cardioprotective therapeutics. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2022; 186: 114308. DOI: 10.1016/j.addr.2022.114308
30. Голухова Е.З., Александрова С.А., Булаева Н.И., Мрикаев Д.В., Громова О.И., Бердибеков Б.Ш. Прогностическая роль показателей деформации миокарда по данным магнитно-резонансной томографии при неишемических дилатационных кардиомиопатиях: систематический обзор и мета-анализ. *Кардиология*. 2022; 62 (10): 35–41. DOI: 10.18087/cardio.2022.10.n2034
Golukhova E.Z., Alexandrova S.A., Bulaeva N.I. et al. Prognostic value of myocardial strain by magnetic resonance imaging in nonischemic dilated cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Kardiologiia*. 2022; 62 (10): 35–41 (in Russ., Engl.). DOI: 10.18087/cardio.2022.10.n2034
31. Бердибеков Б.Ш., Александрова С.А., Голухова Е.З. Количественная оценка миокардиального фиброза с применением магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием при некоронарогенных желудочковых аритмиях. *Креативная кардиология*. 2021; 15 (3): 342–353. DOI: 10.24022/1997-3187-2021-15-3-342-353
Berdibekov B.Sh., Aleksandrova S.A., Golukhova E.Z. Quantification of myocardial fibrosis in patients with a nonischemic ventricular arrhythmias by late gadolinium-enhanced magnetic resonance. *Creative Cardiology*. 2021; 15 (3): 342–353 (in Russ.). DOI: 10.24022/1997-3187-2021-15-3-342-353

Поступила 07.07.2025

Принята к печати 14.07.2025