

ОБЗОРЫ

© З. Б. МАХАЛДИАНИ, З. И. САТИНБАЕВ, 2011

УДК 616.12-008.318-08

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ВРОЖДЕННОГО СИНДРОМА УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА Q–T

З. Б. Махалдиани, З. И. Сатинбаев*

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (дир. – академик РАМН Л. А. Бокерия) РАМН, Москва

Врожденный синдром удлиненного интервала Q–T (LQTS) – это наследственное заболевание, которое характеризуется удлинением интервала Q–T на ЭКГ и полиморфной желудочковой тахикардией (ЖТ) типа «пируэт», или «torsade de pointes» [16], что приводит к тяжелым сердечным событиям, таким как синкопе и внезапная сердечная смерть (ВСС). Выявляют несколько форм врожденного LQTS, обусловленных мутациями в генах, ответственных за структуру и функцию калиевых, натриевых и кальциевых каналов мембраны кардиомиоцитов и расположенных на хромосомах 3, 4, 7, 11, 12, 17 и 21. Генотип-фенотипические корреляции в клинических и экспериментальных исследованиях были подробно исследованы при LQT1–LQT3, (число больных с этими формами составляет более 90% всех пациентов с LQTS), что позволяет проводить стратификацию риска и эффективное лечение пациентов.

У пациентов с LQTS тяжелые сердечные события возникают чаще всего во время физических упражнений или психического напряжения, однако иногда происходят в состоянии покоя и во время сна [13].

После 1995 г., когда были определены первые два гена, ответственные за LQTS, молекулярно-генетическими исследованиями были выявлены 12 форм врожденного LQTS [24]. Мутации в генах *KCNQ1* и *KCNE1*, кодирующих α - и β -субъединицы медленных калиевых (K) каналов и соответственно обеспечивающих медленный компонент калиевого тока фазы реполяризации (I_{Ks}), лежат в основе первого типа LQTS (LQT1) и пятого типа LQTS (LQT5) [14]. Мутации в генах *KCNH2* и *KCNE2*, кодирующих α - и β -субъединицы быстрых калиевых каналов (I_{Kr}), отвечают за развитие второго (LQT2) и шестого (LQT6) типов LQTS [2]. Мутации в гене

SCN5A, кодирующем структуру α -субъединицы Na-каналов (I_{Na}), обеспечивающих натриевый (Na) ток фазы реполяризации, вызывают третий тип LQTS (LQT3) [23].

Мутации в гене *KCNJ2*, кодирующем α -субъединицы быстрых калиевых каналов (I_{Kr}), лежат в основе седьмого типа LQTS (LQT7) [11]. Мутации в *ANK2*, кодирующем анкирин-B, приводят к внутриклеточной перегрузке кардиомиоцитов кальцием, что лежит в основе четвертого типа LQTS (LQT4) [7]. Мутации в *CACNA1C*, ответственном за структуру кальциевых каналов L-типа (I_{Ca-L}), лежат в основе восьмого типа LQTS (LQT8), сопровождающегося врожденными пороками сердца, синдактилией, иммунной недостаточностью и аутизмом [22].

По крайней мере, многие случаи синдрома внезапной сердечной смерти (ВСС) у детей обусловлены врожденными формами LQTS [4], и мутации в гене *SCN5A* составляют большую их часть [24]. При всех генетических формах LQTS тормозится выход K из клетки (I_{Ks} , I_{Kr}) или увеличивается ток Na и Ca внутрь кардиомиоцитов (I_{Na} , I_{Ca-L}), удлиняется потенциал действия и соответственно увеличивается длительность интервала Q–T. Тем не менее лишь в 50–70% случаев могут быть идентифицированы мутации генов, тогда как в остальных 30–50% случаев невозможно провести достоверное генотипирование.

Среди больных со всеми 12 формами LQTS пациенты с LQT1 и LQT2 составляют по 40% от общего числа генотипированных пациентов и встречаются чаще всего. Пациенты с LQT3 составляют около 10% от всех генотипированных пациентов. В целом больные с LQT1–LQT3 составляют более 90% от больных с LQTS, и в данных группах была подробно исследована генотип-фенотипическая корреляция [12].

* Адрес для переписки: e-mail: zamir82@yahoo.com

Электрокардиографические характеристики

Электрические токи, протекающие с обеих сторон от миокарда, определяют морфологию и продолжительность зубца T на ЭКГ, особенно отчетливо в левых грудных отведениях (V_4-V_6), которые отражают потенциал свободной стенки ЛЖ [21]. При нормальных условиях реполяризация кардиомиоцитов в эпикарде происходит раньше и совпадает с пиком нормального зубца T (T_{peak}), в то время как реполяризация в миокарде совпадает с окончанием зубца T (T_{end}). Реполяризация в эндокарде обычно происходит между реполяризацией в эпикарде и в миокарде. Мутации генов, кодирующих ионные каналы мембраны кардиомиоцитов, приводят к изменению интервала $Q-T$ и морфологии зубца T .

Равномерно расширенный зубец T чаще наблюдается при LQT1, тогда как низкие амплитуды зубцов T с зазубренными или раздвоенными конфигурациями видны более часто при LQT2. Пациенты с LQT3 характеризуются продолжительным изоэлектрическим сегментом $S-T$ [8]. Тем не менее исключения присутствуют при всех трех генотипах, а форма зубца T изменяется со временем у одного и того же пациента с конкретной мутацией. Характерные изменения морфологии зубца T появляются после нагрузочного теста на беговой дорожке или после введения катехоламинов у пациентов с LQT1 и LQT2 [19].

Никаких конкретных особенностей зубцов T не было выявлено у пациентов с LQT5 и LQT6. Такая аномалия, как двухфазный зубец T после длительной паузы при LQT2, обычно наблюдается и в LQT4 [7]. Расширенная волна U , отделенная от зубца T , и частые желудочковые экстрасистолы являются особенностями ЭКГ при LQT7 [11]. Фармакологические модели LQTS показали, что разное время реполяризации в эпикардальных, миокардиальных и эндокардиальных клетках наблюдается в результате мутации в каждом гене, отвечающем за характерную морфологию зубца T при LQT1–LQT3 и, вероятно, при других генотипах [11].

Специфические триггеры для сердечных событий

Клинические данные дают возможность предположить, что для каждого генотипа имеются конкретные триггеры, приводящие к сердечным событиям. P. J. Schwartz и соавт. проанализировали данные международного реестра LQTS и сообщили, что при LQT1 сердечные события чаще всего происходят во время физических упражнений (62%) и лишь в редких случаях во время сна и отдыха (3%) [17]. Плавание является самым частым триггером для LQT1 [17]. В отличие от LQT1, сердечные со-

бытия при LQT3 главным образом происходят во время сна и отдыха (39%). При LQT2 сердечные события происходят одинаково часто во время физических упражнений (13%) и во время сна и отдыха (15%) [17]. Что еще более важно, внезапный звуковой раздражитель (телефон, будильник, сирена скорой помощи и т. д.) является самым частым триггером при LQT2 [17].

Женщины с LQT2 более, чем с другими формами LQTS, подвержены сердечным событиям в послеродовом периоде [6]. Упражнения или психический стресс часто вызывают желудочковые аритмии у пациентов с LQT4 [7]. У пациентов с LQT7 гипокалиемия часто вызывает желудочковую тахикардию, а также периодический паралич [11]. Информация о специфических триггерах может позволить врачам заботиться о своих пациентах с LQTS более эффективно. Более строго должны быть ограничены физические нагрузки у пациентов с LQT1, например плавание или дайвинг. Пациентам с LQT2 следует рекомендовать избегать шума, например от будильника и телефона. При дефектах в каналах I_{Ks} , наблюдаемых при LQT1, нарушается процесс укорочения потенциала действия (ПД) и $Q-T$, что приводит к постоянному и парадоксальному удлинению интервала $Q-T$ при симпатической стимуляции.

В модели LQT1 изопротеренол удлиняет интервал $Q-T$ и ПД в клетках миокарда, что может объяснить выраженную чувствительность у пациентов с LQT1 к симпатической стимуляции. В модели LQT2 изопротеренол первоначально продлевает, а затем сокращает интервал $Q-T$, что часто наблюдается после испуга. В модели LQT3 изопротеренол производит стойкое укорочение интервала $Q-T$ и ПД, поэтому сердечные события происходят более часто во время сна и отдыха, когда симпатический тонус низкий.

Польза провокационного тестирования

В клинических исследованиях были также показаны различные ответы желудочковой реполяризации на симпатическую стимуляцию у пациентов с разными генотипами LQTS [24]. Для подтверждения клинического диагноза у пациентов с латентным LQTS используются пробы с физической нагрузкой (на беговой дорожке или на велоэргометре) и адреналиновая проба для определения изменений интервала $Q-T$ и индекса T_{peak}/T_{end} . Адреналин значительно удлиняет интервал $Q-Tc$ (корректированный $Q-T$), и его наиболее выраженный эффект у пациентов с LQT1 наступает при максимальной ЧСС (через 1–2 мин после начала болюсного введения); интервал $Q-T$ остается удлиненным на протяжении периода устойчивого эффекта адреналина (3–5 мин).

У пациентов с LQT2 интервал $Q-Tc$ также удлиняется при максимальном эффекте адреналина (в момент болюсного введения), но возвращается почти к исходному значению в стадии стабильного эффекта адреналина. С другой стороны, в момент максимального эффекта адреналина $Q-Tc$ удлиняется в меньшей степени при LQT3, чем при LQT1 или LQT2, и возвращается к исходному значению в стадии стабильного эффекта адреналина [20]. Различный ответ $Q-Tc$ на болюсное введение адреналина объясняет взаимосвязь триггеров, вызывающих аритмии, и генотипа пациентов (LQT1–LQT3) [17]. Таким образом, можно выявить скрытый тип LQTS [20]. Основываясь на вышеуказанных клинических и экспериментальных данных, адреналиновый тест у пациентов с LQTS может помочь поставить предварительный диагноз генотипической формы синдрома (LQT1–LQT3) [17].

Генотип-специфическое клиническое течение

У пациентов с LQT1 и LQT2 наблюдается более высокая частота сердечных событий, чем у пациентов с LQT3 [17]. Вместе с тем летальность от сердечных осложнений выше у пациентов с LQT3. Пациенты-мужчины обычно раньше переносят первые сердечные события, чем пациенты женского пола [17]. Следует отметить, что многие первые сердечные события у мужчин, особенно с LQT1, происходят до 15 лет, в то время как женщины могут испытать первые сердечные события после 20 лет [17]. Эти данные позволяют предположить, что у мужчин с LQT1 требуется строгое ограничение физических упражнений в возрасте до 15 лет, но меньше ограничений после 15 лет. Совсем недавно была разработана стратификация риска в зависимости от возраста, пола и интервала $Q-Tc$ [12].

Например, только пациенты с LQT1 и LQT2 и только мужчины с LQT3, у которых длительность интервала $Q-Tc$ равна 500 мс и более, относятся к группе высокого риска, однако существуют исключения. Эмпирически считают, что β -блокаторы и строгое ограничение физических упражнений наиболее эффективны для пациентов с врожденными формами LQTS [9]. Однако β -блокаторы, как известно, эффективны не у всех пациентов с LQTS. Прямая связь между мутациями в генах ионных каналов и формами LQTS сделала возможным появление генотипически обусловленного лечения для каждой формы LQTS.

В 1995 г. P. J. Schwartz и соавт. первыми сообщили о возможности генотип-специфического лечения. Они показали, что блокаторы натриевых каналов (мексилетин) являются гораздо более эффективными в укорочении интервала $Q-T$ у пациентов с LQT3, чем с LQT2. Предварительные клинические исследования позволили предположить, что суще-

ствует возможность проведения генотип-специфической терапии на основе укорочения интервала $Q-T$ [17]. Однако укорочение интервала $Q-T$ не отражает эффективность генотип-специфической терапии в снижении риска аритмических событий или ВСС.

Лечение пациентов с LQTS

LQTS 1-go тина

Первой линией лечения пациентов с LQTS, еще до того, как стал известен генетический скрининг, были β -блокаторы. Клинические данные из международного реестра LQTS подтверждают, что β -блокаторы чаще подавляют эпизоды синкопе и ВСС у пациентов с LQT1 (81%), чем с LQT2 (59%) или LQT3 (50%). Также были изучены результаты действия β -блокаторов на пациентов с LQTS в Италии, и были получены те же результаты. Экспериментальные данные показывают, что пропранолол полностью подавляет эффекты изопроterenола [9].

Мексилетин блокирует медленные натриевые каналы и тем самым сокращает интервал $Q-T$ у пациентов с LQT3 [21]. Экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что мексилетин укорачивает ПД и подавляет развитие полиморфной желудочковой тахикардии [21]. Это в основном связано с большим содержанием медленных каналов I_{Na} в миокарде, чем в эпикарде и эндокарде. Таким образом, мексилетин может рассматриваться в качестве дополнения к β -блокаторам в терапии пациентов с LQT1.

Известно, что верапамил, относящийся к блокаторам медленных кальциевых каналов, укорачивает интервал $Q-T$ и подавляет ранние постдеполяризации, индуцируемые введением адреналина. Недавние экспериментальные исследования также показали эффективность верапамила в укорочении интервала $Q-T$ и потенциала действия, а также в профилактике полиморфных ЖТ при сочетании врожденного и приобретенного LQT1 и LQT2. Верапамил также может быть использован в комбинированной терапии LQTS.

Никорандил, доступный для использования в Японии и некоторых европейских странах, при внутривенном введении способен укорачивать адреналин-индуцированное удлинение интервала $Q-T$ и индекса T_{peak}/T_{end} , подавлять полиморфные ЖТ у пациентов с LQT1 и LQT2. Однако проспективных клинических данных об эффективности верапамила или никорандила недостаточно. Кроме того, данные препараты без сочетания с β -блокаторами показали неудовлетворительную эффективность [19].

Кардиостимуляторы могут быть использованы у многих пациентов с LQTS, но их эффективность

в большей степени будет выражена у пациентов с LQT3 и другими формами LQTS с выраженной брадикардией.

Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы (ИКД) показаны пациентам с LQTS, которые перенесли остановку сердца и у которых, несмотря на проводимую терапию, есть повторяющиеся эпизоды синкопе, независимо от генотипа [26].

В настоящее время подтверждена высокая эффективность левосторонней десимпатизации сердца в экспериментальных и клинических исследованиях [1]. Данная процедура особенно эффективна у пациентов с LQTS, поддающихся лечению β -блокаторами [25]. В связи с тем, что наиболее чувствительны к симпатической стимуляции пациенты с LQT1, у данной категории больных наиболее эффективна именно левосторонняя десимпатизация сердца [5].

LQTS 2-го типа

Несмотря на то что антиадренергическая энтеральная терапия β -блокаторами у пациентов с LQT2 сопровождается более высокой частотой рецидивов, чем у пациентов с LQT1, совместная фармакологическая терапия мексилетином и β -блокаторами чаще требуется у пациентов с LQT2.

Так как при LQT2 наблюдается мутация гена, кодирующего быстрые калиевые каналы, то можно предположить, что увеличение внеклеточной концентрации калия поможет избежать удлинения интервала $Q-T$ и возникновения полиморфной ЖТ. В клинической практике повышение концентрации калия в плазме крови улучшает прогноз у больных с дефектом быстрых калиевых каналов. Длительный пероральный прием препаратов калия также дал положительные результаты у таких больных. Внутривенная инфузия препаратов калия дает хорошие результаты в подавлении полиморфной ЖТ.

В экспериментальных условиях удалось выявить агенты, влияющие на мутации гена *KCNH2*, кодирующего быстрые калиевые каналы. Эти фармакологические агенты могут представлять в будущем новый эффективный подход в лечении больных с LQT2.

При LQTS могут быть паузозависимые удлинения интервала $Q-T$ с дальнейшим развитием полиморфной ЖТ. Данные случаи чаще наблюдаются у пациентов с LQT2 по сравнению с другими формами LQTS. Таким образом, постоянная электрокардиостимуляция совместно с препаратами калия может иметь терапевтическую ценность в предотвращении желудочковой тахикардии у данной категории пациентов.

Рекомендации по ИКД аналогичны таковым при LQT1 [27].

LQTS 3-го типа

Предварительные клинические и экспериментальные данные свидетельствуют об эффективности блокаторов натриевых каналов IB (мексилетин) и IC класса (флекаинид) [21].

J. V. Benhorin и соавт. сообщили об эффективности флекаинида в сокращении интервала $Q-T$ у пациентов с LQT3 с конкретной мутацией (D1790G) в *SCN5A*. Однако флекаинид вызвал элевацию сегмента *ST* (как при синдроме Бругада) в отведении V_2 на ЭКГ у некоторых пациентов с LQT3. Таким образом, прием флекаинида не показан пациентам с LQT3 за исключением пациентов с этой конкретной мутацией *SCN5A* [3].

P. J. Schwartz и соавт. указали на высокую эффективность кардиостимуляции у больных с LQT3 по сравнению с другими формами LQTS, так как у данной категории больных сердечные события происходят во время брадикардии (во время сна) [18].

ИКД должны применяться чаще у пациентов с LQT3 в связи с тем, что летальность среди этих больных выше, чем при других формах LQTS [27].

LQTS 4–8-го типов

Генотип-специфическую терапию пациентов LQTS 4–8-го типов разработать сложно из-за очень малого числа пациентов. Данной категории больных рекомендуются β -блокаторы, но лучше использовать ИКД, особенно у больных, рефрактерных к терапии и с повторяющимися полиморфными ЖТ. Мутации в *KCNE1* и *KCNE2* при LQT5 и LQT6 несут ответственность за дефекты быстрых и медленных калиевых каналов соответственно, поэтому терапия, используемая для пациентов с LQT1 и LQT2, может быть применена и к этим больным.

Возможности терапии

при мутациях конкретных участков гена

На сегодняшний день известно более 300 различных мутаций, связанных с восемью формами LQTS (в основном они относятся к LQT1–LQT3). Структура каждого ионного канала и их функции в настоящее время известны. Известны также некоторые участки генов, отвечающие за структуру ионных каналов. В 2002 г. A. J. Moss и соавт. показали пациентов с LQT2, имеющих мутации в разных участках гена и разную степень риска развития аритмий [10]. Что касается LQT1, то клинических различий из-за мутации в разных участках *KCNQ1* не наблюдается. Ранее было выявлено, что конкретные мутации (R555C), расположенные в C-концевой области гена *KCNQ1*, связаны с менее серьезными явлениями, чем расположенные в трансмембранной области.

Результаты изучения чувствительности к симпатической стимуляции на беговой дорожке у пациентов LQT1 с мутацией в трансмембранной и С-концевой области в гене *KCNQ1* свидетельствуют о том, что пациенты с мутацией в трансмембранной области имеют более удлиненный интервал $Q-T_c$ и индекс T_{peak}/T_{end} , а также более частые сердечные осложнения, чем при мутации в С-концевой области гена. Кроме того, $Q-T_c$ и индекс T_{peak}/T_{end} более заметно увеличились после физической нагрузки у пациентов с мутацией гена в трансмембранной области [10].

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия, Л. А. Результаты торакоскопической левосторонней десимпатизации сердца для лечения врожденного синдрома удлиненного интервала $Q-T$ (экспериментальное исследование) / Л. А. Бокерия, З. Б. Махалдиани, А. А. Ахобеков, З. И. Сатинбаев // *Анналы аритмологии*. – 2011. – № 1. – С. 34–39.
2. Abbott, G. W. MiRP1 forms I_{Kr} potassium channels with HERG and is associated with cardiac arrhythmia / G. W. Abbott, M. E. Buck et al. // *Cell*. – 1999. – Vol. 97. – P. 175–187.
3. Benhorin, J. Effects of flecainide in patients with new *SCN5A* mutation: mutation-specific therapy for long $Q-T$ syndrome? / J. Benhorin, R. Taub, M. Goldmit et al. // *Circulation*. – 2000. – Vol. 101. – P. 1698–1706.
4. Cao, J. M. Nerve sprouting and sudden cardiac death / J. M. Cao, L. S. Chen, B. H. KenKnight et al. // *Circ. Res.* – 2000. – Vol. 86. – P. 816–821.
5. Hu, D. Left cardiac sympathetic denervation via thoracoscope to treat long $Q-T$ syndrome / D. Hu, C. Li, J. Wang et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 10. – P. 184–190.
6. Khositseth, A. Identification of a common genetic substrate underlying postpartum cardiac events in congenital long $Q-T$ syndrome / A. Khositseth // *Heart Rhythm*. – 2004. – Vol. 1. – P. 60–64.
7. Mohler, P. J. Ankyrin-B mutation causes type 4 long $Q-T$ cardiac arrhythmia and sudden cardiac death / P. J. Mohler et al. // *Nature*. – 2003. – Vol. 421. – P. 634–649.
8. Moss, A. J. ECG T-wave patterns in genetically distinct forms of the hereditary long $Q-T$ syndrome / A. J. Moss // *Circulation*. – 1995. – Vol. 92. – P. 29–34.
9. Moss, A. J. Effectiveness and limitations of blocker therapy in congenital long $Q-T$ syndrome / A. J. Moss, W. Zareba, W. J. Hall et al. // *Circulation*. – 2000. – Vol. 101. – P. 616–623.
10. Moss, A. J. Increased risk of arrhythmic events in long $Q-T$ syndrome with mutations in the pore region of the human ether-a-go-go-related gene potassium channel / A. J. Moss // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P. 94–99.
11. Plaster, N. M. Mutations in Kir2.1 cause the developmental and episodic electrical phenotypes of Andersen's syndrome / N. M. Plaster et al. // *Cell*. – 2001. – Vol. 105. – P. 511–519.
12. Priori, S. G. Risk stratification in the long $Q-T$ syndrome / S. G. Priori, P. J. Schwartz, C. Napolitano et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 348. – P. 1866–1874.
13. Priori, S. G. Task force on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology / S. G. Priori, E. Aliot // *Eur. Heart J.* – 2001. – Vol. 22. – P. 1374–1450.
14. Sanguinetti, M. C. Coassembly of KvLQT1 and minK (IsK) proteins to form cardiac I_{Kr} potassium channel / M. C. Sanguinetti et al. // *Nature*. – 1996. – Vol. 384. – P. 80–83.
15. Schulze-Bahr, E. Long $Q-T$ syndrome and life threatening arrhythmia in a newborn: molecular diagnosis and treatment response / E. Schulze-Bahr // *Heart*. – 2004. – Vol. 90. – P. 13–16.
16. Schwartz, P. J. Diagnostic criteria for the long $Q-T$ syndrome: an update / P. J. Schwartz, A. J. Moss, G. M. Vincent et al. // *Circulation*. – 1993. – Vol. 88. – P. 782–784.
17. Schwartz, P. J. Genotype-phenotype correlation in the long $Q-T$ syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias / P. J. Schwartz, S. G. Priori, C. Spazzolini et al. // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103. – P. 89–95.
18. Schwartz, P. J. The long $Q-T$ syndrome / P. J. Schwartz, S. G. Priori, C. Napolitano // *Cardiac Electrophysiol.* – 2000. – Vol. 3. – P. 597–615.
19. Shimizu, W. Differential effects of beta-adrenergic agonists and antagonists in LQT1, LQT2 and LQT3 models of the long $Q-T$ syndrome / W. Shimizu // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 35. – P. 778–786.
20. Shimizu, W. Epinephrine unmasks latent mutation carriers with LQT1 form of congenital long $Q-T$ syndrome / W. Shimizu // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 41. – P. 33–42.
21. Shimizu, W. Sodium channel block with mexiletine is effective in reducing dispersion of repolarization and preventing torsade de pointes in LQT2 and LQT3 models of the long $Q-T$ syndrome / W. Shimizu // *Circulation*. – 1997. – Vol. 96. – P. 238–247.
22. Splawski, I. Calcium channel dysfunction causes a multisystem disorder including arrhythmia and autism / I. Splawski et al. // *Cell*. – 2004. – Vol. 119. – P. 19–31.
23. Splawski, I. Variant of *SCN5A* sodium channel implicated in risk of cardiac arrhythmia / I. Splawski // *Science*. – 2002. – Vol. 297. – P. 1333–1336.
24. Vincent, G. M. The molecular genetics of the long $Q-T$ syndrome: genes causing fainting and sudden death / G. M. Vincent // *Ann. Rev. Med.* – 1998. – Vol. 49. – P. 263–274.
25. Wang, L. X. Left cardiac sympathetic denervation as the first-line therapy for congenital long $Q-T$ syndrome / L. X. Wang // *Med. Hypotheses*. – 2003. – Vol. 63. – P. 438–441.
26. Wilde, A. M. Is there a role for implantable cardioverter defibrillators in long $Q-T$ syndrome? / A. M. Wilde // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2002. – Vol. 13. – P. 110–113.
27. Zareba, W. Implantable cardioverter defibrillator in high-risk long $Q-T$ syndrome patients / W. Zareba, A. J. Moss, J. P. Daubert et al. // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2003. – Vol. 14. – P. 337–341.

Поступила 28.11.2011