

Генетическая архитектура синдрома удлиненного интервала QT и генотип-специфичное лечение

Б.Г. Искендеров, Е.А. Молокова, И.Н. Можжухина

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

РЕЗЮМЕ

Врожденный синдром удлиненного интервала QT (СУИQT) – это первая описанная и наиболее распространенная наследственная аритмия при отсутствии структурной болезни сердца, которая наследуется преимущественно аутосомно-доминантным путем, характеризующимся повышенным риском развития полиморфной желудочковой тахикардии, обмороком и/или судорогами и внезапной сердечной смертью. Учитывая современные представления о спектре генетических вариантов, способных вносить вклад в генетическую архитектуру СУИQT, данное заболевание не может рассматриваться как моногенная патология. Это подтверждается наличием не только патогенных или вероятно патогенных вариантов в канонических генах восприимчивости к СУИQT, но и общих потенциально проаритмических вариантов или аллелей функционального риска и слабо проникающих редких вариантов. Так как СУИQT является генетически и фенотипически гетерогенным заболеванием, своевременная верификация диагноза СУИQT и стратификация риска аритмических событий, а также проведение генотип-специфической терапевтической стратегии представляются актуальными.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром удлиненного интервала QT, генетическая гетерогенность, внезапная сердечная смерть..

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Genetic architecture of long QT syndrome and genotype-specific treatment

B.G. Iskenderov, E.A. Molokova, I.N. Mozzhukhina

Penza Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Penza, Russian Federation

SUMMARY

Congenital long QT syndrome (LQTS) is the first described and most common inherited arrhythmia in the absence of structural heart disease, which is inherited in a predominantly autosomal dominant manner, characterized by an increased risk of developing polymorphic ventricular tachycardia, syncope and/or seizures, and sudden cardiac death. According to modern ideas about the spectrum of genetic variants that can contribute to the genetic architecture of LQTS, this disease cannot be considered as a monogenic pathology. This is supported by the presence not only of pathogenic or likely pathogenic variants in the canonical LQTS susceptibility genes, but also of common potentially proarrhythmic variants or functional risk alleles and poorly penetrating rare variants. Since LQTS is a genetically and phenotypically heterogeneous disease, timely verification of the diagnosis of LQTS and risk stratification of arrhythmic events, as well as the implementation of a genotype-specific therapeutic strategy, seem relevant.

KEYWORDS: long QT syndrome, genetic variability, sudden cardiac death.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Введение

Врожденный синдром удлиненного интервала QT (СУИQT) – это наиболее распространенная наследственная аритмия при отсутствии структурной болезни сердца, который является генетически и фенотипически гетерогенным нарушением реполяризации и имеет повышенный риск полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ) типа *torsades de pointes* (TdP) и внезапной сердечной смерти (БСС) [1, 2].

Распространенность врожденного СУИQT в популяции точно неизвестна, но предполагаемая распространенность колеблется от 1:2500 до 1:5000 [3]. Необходимо отметить, что для всех генетических типов СУИQT клиническая пенетрантность колеблется в широком диапазоне – от 25 до 100% и в среднем составляет около 40% [2, 4]. Если учесть, что около 40% пациентов имеют нормальный скорректированный интервал QT (QTc), вероятно, что

фактическая распространенность СУИQT в популяции значительно выше [4, 5]. Значения 99,5 перцентиля интервала QTc, зависящие от пола, обычно используются в качестве порогового значения для лиц, нуждающихся в генотипировании [1]: для препубертатных мужчин и женщин более 460 мс; в постпубертатном периоде у мужчин более 470 мс и у женщин более 480 мс. По данным скрининга ЭКГ, 5–10% популяции имеют QTc > 460 мс [3].

В основе молекулярно-генетического (клеточного) механизма СУИQT лежат нарушения ионных каналов, вызванные мутациями в генах восприимчивости к СУИQT, что способствует снижению основных реполяризационных калиевых токов внутреннего выпрямления (I_{Ks} , I_{Kr} , I_{K1}) и/или увеличению деполяризующих входящих натриевых или кальциевых токов (I_{Na} и I_{CaL}), и в результате происходит удлинение потенциала действия (ПД) и интервала QT [6, 7]. В случае значительного замедления реполяри-

зации желудочков и увеличения трансмуральной дисперсии реполяризации возникают ранние постдеполяризации (электрический субстрат), которые выступают в качестве триггерной активности из сети Пуркинье и инициируют развитие рецидивирующей полиморфной ЖТ, являющейся отличительной чертой СУИQT [8].

Целью работы является подробное изложение современной генетической архитектуры врожденного СУИQT и генотип-специфичных терапевтических стратегий, а также клеточных механизмов его патогенеза.

Гены восприимчивости к СУИQT

В настоящее время идентифицированы около 17 генотипов СУИQT, обозначаемых как LQT (long QT), и более 760 мутаций, что привело к пересмотру классификации СУИQT [1, 2, 9]. СУИQT связан с мутациями в 6 генах калиевых каналов (*KCNQ1*, *KCNH2*, *KCNE1*, *KCNE2*, *KCNJ2*, *KCNJ5*), 2 генах натриевых каналов (*SCN5A*, *SCN4B*), одном гене кальциевых каналов (*CACNA1C*) и 4 генах специфических связывающих и строительных белков (*AKAP9*, *ANK9*, *CAV3*, *SNTA1*) [2, 8, 10]. Также признается вклад генов, участвующих в клеточном гомеостазе кальция, которые могут вызывать злокачественные варианты СУИQT: три гена кальмодулина (*CALM1*, *CALM2*, *CALM3*) и триадин (*TRDN*) [11].

Для стандартизации силы генетических и функциональных доказательств, подтверждающих ассоциации «ген-болезнь», был разработан полуколичественный метод и ресурс «Клинический геном человека» (ClinGen – Clinical Genome Resource) [12, 13]. По данным ClinGen, из 17 генов, вызывающих СУИQT, 6 генов классифицированы как «определенные» или дефинитивные (*KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A*, *CALM1*, *CALM2*, *CALM3*), 1 ген – *TRDN* с сильными доказательствами и 1 ген – *CACNA1C* с умеренными доказательствами [1]. Поэтому следует рассмотреть возможность генетического тестирования этих генов у пациентов, у которых клинические проявления соответствуют специфической фенотипической экспрессии [14].

Согласно данным ClinGen, большинство идентифицированных генов восприимчивости к СУИQT (*ANK2*, *KCNE1*, *KCNE2*, *KCNJ2*, *KCNJ5*, *SNTA1*, *AKAP9*, *SCN4B*, *CAV3*) имеет оспариваемые или ограниченные доказательства [12]. Эти гены не должны рутинно тестироваться при оценке пациентов и семей с СУИQT [2]. Кроме того, 20–25% случаев СУИQT являются генетически «неуловимыми», что требует поиска новых причинных мутаций [10, 14]. В ряде случаев фиксируются мутации сразу в нескольких генах (синдром перекрытия), что приводит к более выраженным клиническим проявлениям болезни [15].

За последние два десятилетия накопленный большой клинический опыт создал предпосылки для пересмотра генетической архитектуры СУИQT (реклассификации) и возможного понижения статуса около 40% генов восприимчивости к СУИQT [2, 14]. В связи с этим была принята новая система, в которой канонические, неопровержимые и распространенные гены восприимчивости к СУИQT

сохраняют свои исторические обозначения LQT1–3, а для обозначения несиндромальных минорных генов восприимчивости к СУИQT необходимо соглашение [1].

Несиндромальные типы СУИQT с «мажорными» генами

Наиболее распространенные 3 генотипа СУИQT связаны с мутациями в «мажорных» или канонических генах – *KCNQ1* (LQT1), *KCNH2* (LQT2) и *SCN5A* (LQT3), которые составляют 85–95% всех ген-положительных случаев СУИQT [2, 4]. Генотип LQT1 самый распространенный, составляет 35–50% случаев всех вариантов СУИQT и в 90% случаев обуславливает развитие синдрома Джервелла – Ланге – Нильсена [5, 16]. Генотип LQT2 выявляется в 25–40% и генотип LQT3 – в 5–10% случаев, остальные генотипы СУИQT встречаются менее чем в 1,5% случаев [1, 10].

Ответственный за развитие LQT1 ген *KCNQ1* расположен на 11 хромосоме в локусе 11p15.5, который кодирует α -субъединицу калиевого канала, регулирующего медленный калиевый ток внутреннего выпрямления (I_{Ks}). Мутации с потерей функции в *KCNQ1* вызывают уменьшение тока I_{Ks} , способствуя удлинению реполяризационного ПД и интервала QT, особенно во время физических нагрузок [4].

При LQT2 ген в локусе 7p35-36 на хромосоме 7 – это *KCNH2* (*hERG*), который кодирует α -субъединицу потенциал-зависимого калиевого канала и опосредует быстрый калиевый ток замедленного выпрямления (I_{Kr}) [7]. Мутации гена *KCNH2* с потерей функции приводят к снижению тока I_{Kr} и с большей вероятностью связаны с сердечными событиями и ВСС. Ген в локусе 3p21-24 на хромосоме 3 – *SCN5A*, ответственный за LQT3, кодирует потенциал-зависимый натриевый канал ($NaV1.5$). Мутации *SCN5A* с усилением функции приводят к увеличению деполяризующего позднего натриевого тока (I_{NaL}) и удлинению ПД [8].

Клиническая пенетрантность наблюдается приблизительно у 50% нелеченых лиц с LQT1–3 [17, 18]. При этом 37% людей с LQT1, 54% с LQT2 и 82% с LQT3 остаются бессимптомными [12]. Показано, что у пациентов с лекарственно-индуцированным удлинением интервала QT положительный результат генетического тестирования трех канонических генов восприимчивости к СУИQT составляет от 10% до 15% [6, 19].

Среди неродственных лиц с LQT1–3 наблюдаются значительные различия реакции интервала QTc на физическую нагрузку, триггеров аритмий и специфических изменений зубца T [4, 5]. Так, у пациентов с LQT1 интервал QTc при физической нагрузке удлиняется (нарушение адаптации интервала QT к ЧСС), при LQT2 укорачивается, а при LQT3 значительно укорачивается. Поэтому, при LQT1 аритмические события обычно возникают во время физических нагрузок [7], а у пациентов с LQT2 – как при нагрузках, так и во время сна, особенно они уязвимы к резким слуховым стимулам. При LQT3 аритмические события редко возникают при нагрузках и чаще всего во время сна. Кроме того, выделяют паттерны зубца T на ЭКГ, характерные для генотипов LQT1–3 (рис. 1), ко-

торые с учетом личного и семейного анамнеза могут помочь в определении показаний к генетическому тестированию [8, 10]. Так, при LQT1, как правило, регистрируется уширенный зубец Т, при LQT2 – раздвоенный или низкоамплитудный зубец Т. При LQT3 происходит удлинение сегмента ST и зубец Т имеет обычную конфигурацию.

Несиндромальные типы СУИQT с «минорными» генами

Прогресс в технологии секвенирования генома способствовал обнаружению новых генов восприимчивости к болезням, включая большинство минорных генов восприимчивости к СУИQT, которые невозможно подтвердить с помощью классического анализа сцепления [9, 12]. Поэтому, необходимо изучение несиндромальных минорных генов восприимчивости к СУИQT для оценки достоверности ассоциаций «ген-болезнь» и потенциальной пользы от генотипирования [20].

Так, показано, что большинство вариантов с потерей функции анкирина-В, кодируемого *ANK2*, наблюдается с неприемлемо высокими частотами минорных аллелей в общедоступных экзوماх [21]. При этом удлинение интервала QT не является постоянным признаком сердечного фенотипа, что ставит под сомнение обозначение *ANK2* как самодостаточного гена восприимчивости к СУИQT [2, 22]. Следует отметить, что варианты гена *KCNE1* вызывают LQT5 только в сочетании с другими генетическими вариантами, а изолированные варианты этого гена имеют незначительные функциональные изменения. Самый распространенный вариант был назван «LQT5-Lite» [2].

Также показано, что редкие варианты гена *KCNE2* с потерей функции, первоначально считавшиеся причиной LQT6, тесно связаны с лекарственно-индуцированным удлинением интервала QT и не вызывают врожденного СУИQT изолированно. Это подтверждается тем, что совокупная частота этих вариантов составляет всего 1,4% общедоступных экзомов, которые редко связаны с удлинением интервала QT, полиморфной ЖТ или ВСС в отсутствие вторичных факторов, удлиняющих интервал QT [2]. Мультисистемный тип LQT7 обусловлен вариантами в *KCNJ2*, вызывающими нередко синдром Андерсена – Тавила с экстракардиальным фенотипом [1, 23].

Варианты в гене *CACNA1C*, кодирующем кальциевый канал L-типа, связаны с очень редким и тяжелым синдромом Тимоти (классический тип LQT8), который проявляется с лицевым дисморфизмом, аутизмом, синдактилией и семейным анамнезом ВСС в возрасте до 30 лет. При этом интервал QT может быть нормальным или удлинённым. Показано, что новые мутации *CACNA1C* с усилением функции в кальциевом канале ($Ca_v1.2$) вызывают только сердечный фенотип синдрома Тимоти, но не синдром Тимоти с мультисистемным поражением [8].

Скрининг генов-кандидатов в когортах СУИQT без мутаций ни в одном из наиболее распространенных генов СУИQT выявил гены *CAV3*, *SCN4B*, *AKAP9* и *SNTA1*, связанные с классическими типами LQT9, LQT10, LQT11 и LQT12, которые изменяют функцию сердечных ионных каналов [1]. Показано, что эти типы СУИQT связаны с му-



Рисунок 1. Различные паттерны зубца Т в зависимости от генетического типа СУИQT (скорость записи – 25 мм/с): LQT1 – регистрация уширенного зубца Т (с широким основанием); LQT2 – раздвоенный (расщепленный) или низкоамплитудный зубец Т; LQT3 – удлинение сегмента ST с нормальной конфигурацией зубца Т

тациями в структурных белках кавеолин-3 (*CAV3*), $\beta 4$ -субединицы канала $Na_v1.5$ (*SCN4B*), $\alpha 1$ -субединицы белка синтрофина (*SNTA1*) и якорного белка α -киназы 9-го типа, соответственно [2]. Мутации генов *CAV3*, *SCN4B* и *SNTA1* способствуют усилению функции канала $Na_v1.5$, увеличивают ток I_{NaL} и приводят к фенотипу, аналогичному при LQT3. Мутации гена *AKAP9* вызывает снижение тока I_{Ks} и фенотип, аналогичный при LQT1 и LQT5 [7].

KCNJ5 – несиндромальный минорный ген восприимчивости к LQT13, который кодирует калиевый канал внутреннего выпрямления (I_{Kir}). В настоящее время *KCNJ5* выявляется лишь в 0,005% восточноазиатских общедоступных экзомов/геномов, а также отсутствуют доказательства о решающей роли ацетилхолин-зависимого калиевого тока (I_{KACh}) в реполяризации желудочков [2]. Поэтому, неясно, является ли *KCNJ5* самодостаточным, но слабо пенетрантным геном восприимчивости к LQT13 или, что более вероятно, вызывает предрасположенность к аритмии в присутствии дополнительных факторов удлинения интервала QT.

Недавно было установлено вовлечение в СУИQT механизмов передачи кальциевых сигналов [11]. Три гена *CALM1–3*, расположенные на разных хромосомах, кодируют один и тот же белок кальмодулин, который участвует во многих кальций-зависимых внутриклеточных процессах, включая регуляцию ионных каналов. Идентифицированные редкие генетические варианты *CALM1–3*, связанные с LQT14–16, имели специфические и атипичные особенности. К атипичным признакам относятся манифестация в младенчестве или раннем детстве с выраженной синусовой брадикардией или атриовентрикулярной (AB) блокадой, удлинением интервала QT, судорогами и задержкой развития [11].

Триадин – еще один белок, участвующий в кальций-зависимых процессах в кардиомиоцитах, включая регуляцию высвобождения кальция и связь между возбуждением и сокращением [13]. Ген *TRDN* был классифицирован как имеющий убедительные доказательства причинной связи с атипичным СУИQT – синдромом триадинового нокаута [9]. Атипичные особенности включают аутосомно-рецессивное наследование, манифестацию в младенчестве или раннем детстве и отрицательные зубцы Т в прекардиальных отведениях ЭКГ. Роль *TRDN* в возникновении более типичных проявлений СУИQT, особенно у взрослых, пока не установлена.

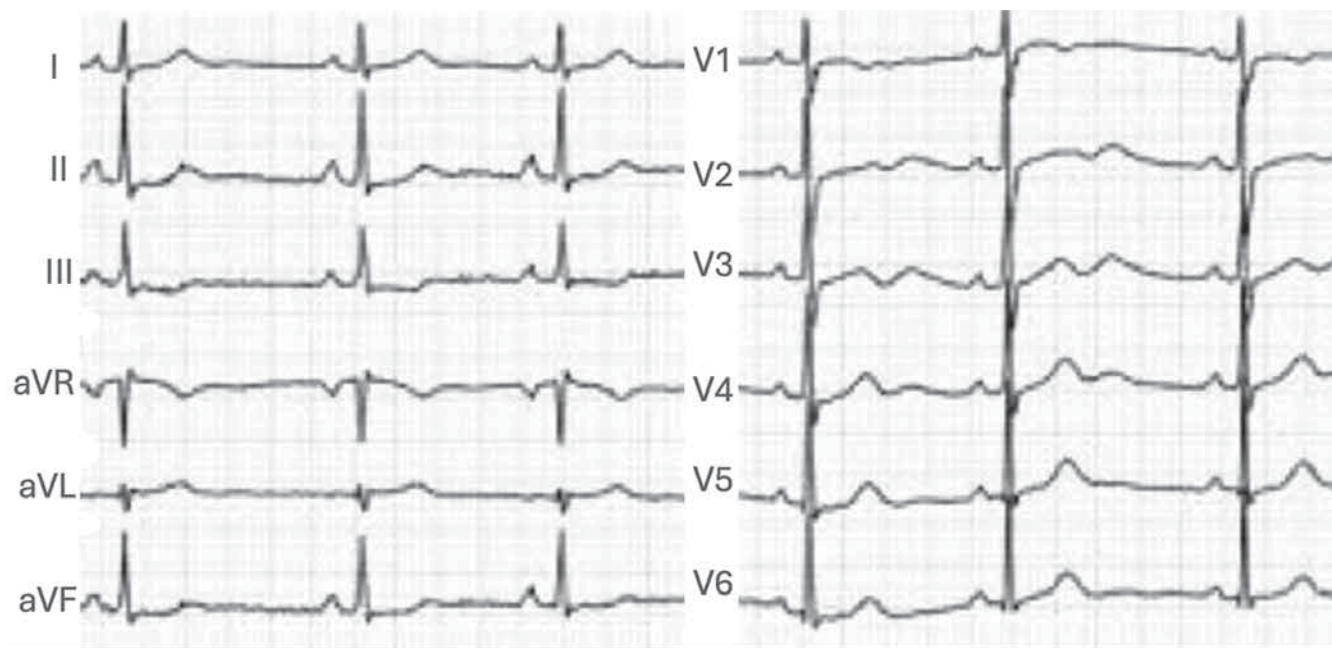


Рисунок 2. ЭКГ при синдроме Андерсена – Тавила (скорость записи – 25 мм/с). На фоне синусового ритма (ЧСС = 55 уд/мин) регистрируются выраженные зубцы U в прекардиальных отведениях с удлинением интервала QT-U до 640 мс (интервал QT-Uс = 615 мс), без учета зубца U интервал QT = 440 мс

На фенотипическую экспрессию СУИQT также могут влиять гены-модификаторы, которые будучи обычными генетическими вариантами в общей популяции, могут иметь важное влияние на интервал QT и, возможно, на клинический результат [12]. Некоторые гены-модификаторы представляют собой однонуклеотидные полиморфизмы в генах, кодирующих сигнальные белки, как в *NOS1AP* [8].

Синдромальные типы СУИQT с мультисистемным поражением

Эти типы СУИQT, кроме сердечного фенотипа, характеризуются поражением других органов или систем, экспрессирующих аномальные гены [10, 13]. В 5–10% случаев СУИQT, включая пациентов, у которых может наблюдаться удлинение интервала QTс при различных мультисистемных синдромах, выявляется патогенный вариант в одном из дополнительных минорных генов восприимчивости к СУИQT [8].

Синдром Анкирина-В (классический тип LQT4), вызванный мутацией с потерей функции в *ANK2*, проявляется различными фенотипами аритмий, возникающих вследствие нарушения клеточного гомеостаза кальция [12, 22]. Ген *ANK2* имел чрезвычайно низкую частоту мутаций и функциональные признаки, нехарактерные для СУИQT: фибрилляция предсердий, полная АВ-блокада или дисфункция синусового узла [22]. Удлинение интервала QTс не является постоянным, но описаны варианты *ANK2*, которые продемонстрировали тесные связи с истинным удлинением QTс в популяции, что подтверждают роль *ANK2* в патогенезе LQT4 [2].

Синдром Андерсена – Тавила характеризуется триадой специфических признаков: 1) периодический калий-чувствительный паралич; 2) кранио-фациальный

и скелетный дисморфизм; 3) удлинение интервала QT с высоким риском полиморфной ЖТ [23]. В 80–90% случаев выявляются мутации в гене *KCNJ2* (I тип), который кодирует белок Kir2.1 калиевого канала аномального выпрямления (ток I_{K1}) [4, 23]. В 10–20% случаев синдром Андерсена – Тавила связан с мутацией в гене *KCNJ5* (II тип), кодирующий чувствительные к G-белку калиевые каналы Kir3.4, которые переносят ацетилхолин-зависимый калиевый ток I_{KACh} [9, 23].

Необходимо отметить, что после исключения выраженных зубцов U из расчета интервала QT у пациентов с синдромами Андерсена – Тавила и анкирина-В почти всегда наблюдаются нормальные или пограничные интервалы QT (рис. 2) [10, 23]. Поэтому продолжают дискуссии о том, являются ли синдромы Андерсена – Тавила и Анкирина-В «типичными» формами СУИQT и следует ли оставить гены *KCNJ2* или *ANK2* на панелях генетического тестирования на СУИQT.

Синдром Тимоти проявляется удлинением интервала QT, синдактилией, врожденными пороками сердца, иммунодефицитными состояниями, транзиторной гипогликемией, когнитивными нарушениями, аутизмом и т. д. [18]. Выделяют два генетических варианта синдрома Тимоти [2]: «атипичный» вариант – сердечный фенотип синдрома Тимоти (значительно реже), и «классический» вариант с мультисистемным фенотипом. «Классический» вариант обусловлен мутацией в экзоне 8а гена *SACNA1C* и полиморфизмом клинических проявлений. На ЭКГ, кроме возможного удлинения интервала QT, выявляют синусовую брадикардию, альтернацию зубца Т, нарушение проводимости и желудочковые аритмии, которые нередко являются лекарственно-индуцированными (рис. 3).

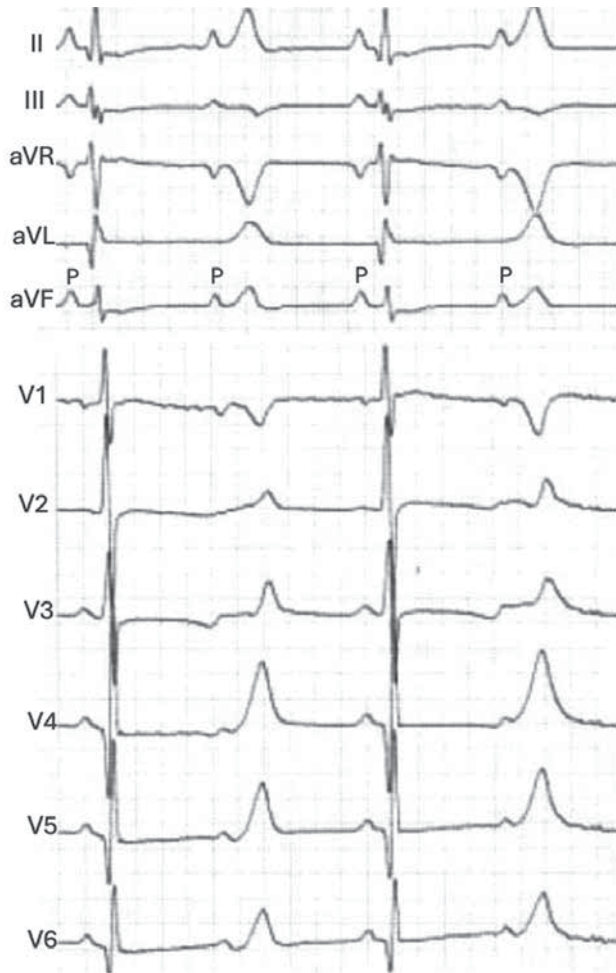


Рисунок 3. ЭКГ у пациента с синдромом Тимоти, осложненным атриовентрикулярной блокадой II степени типа 2:1 (скорость записи – 50 мм/с). Регистрируется синусовый ритм с ЧСС = 57 уд/мин, QT = 700 мс, QTc = 688 мс. P – синусные предсердные зубцы

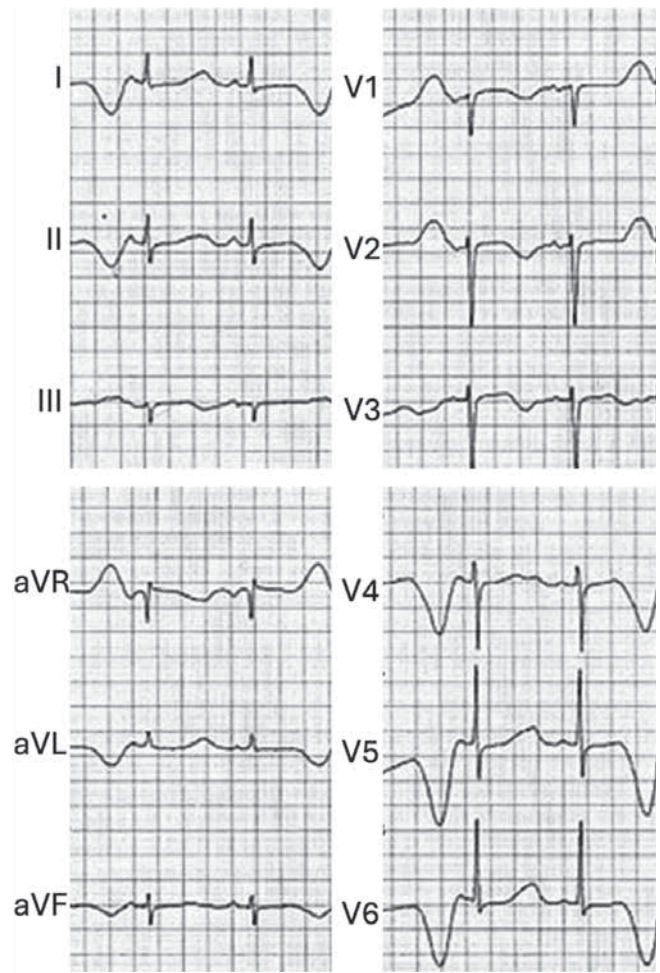


Рисунок 4. ЭКГ пациента с синдромом Джервелла – Ланге – Нильсена (скорость записи – 25 мм/с). На фоне синусового ритма регистрируется макроальтернация зубцов T и удлинение интервала QT/QTc: ЧСС = 75 уд/мин, QT = 600 мс, QTc = 675 мс

Синдром Джервелла – Ланге – Нильсена (СДЛН) связан с гомозиготным или сложным гетерозиготным мутациями в генах *KCNQ1* (I тип СДЛН) или *KCNE1* (II тип СДЛН), кодирующих α - и β -субъединицы калиевого канала I_{Ks} , соответственно [12]. Для СДЛН характерна двусторонняя нейросенсорная глухота, удлинение QTc обычно более 550 мс (рис. 4) и возникновение ЖТ или фибрилляции желудочков (ФЖ) [5, 16]. Сердечные признаки чаще всего наследуются по аутосомно-доминантному типу, а нейросенсорная глухота – по аутосомно-рецессивному типу [2, 16]. Кроме того, экспрессия гена *KCNQ1* в нервной ткани может способствовать сочетанию сердечной каналопатии с эпилепсией [5, 16].

СДЛН наиболее распространен в скандинавских странах с частотой 1 случай на 200 000 населения [3, 18]. У 50% пациентов кардиогенное синкопе возникает в течение первых 3-х лет жизни и почти у 90% – в возрасте до 18 лет [19]. Аутосомно-доминантная форма СУИQT – синдром Романо – Уорда встречается относительно часто (1 случай на 10 000 населения) и имеет изолированный сердечный фенотип [1, 4]. Показано, что патогенные варианты в гене *KCNE1* протекают относительно доброкачественно, чем патогенные варианты в гене *KCNQ1*.

Потенциально проаритмические аллели функционального риска и слабо пенетрантные генетические варианты СУИQT

Показано, что идентификация генетических вариантов, популяционная частота которых превышает распространенность врожденного СУИQT, могут вызывать проаритмическое состояние на фоне приема лекарств, удлиняющих QT, электролитных аномалий, структурных заболеваний сердца и генетического фона с дефицитом реполяризационного резерва [6]. Эти распространенные варианты, скорее, представляют собой так называемые «аллели функционального риска», способные имитировать последствия ультра-редких пенетрантных патогенных вариантов, вызывающих врожденный LQTS [19, 20].

Выявлено, что между аллелями функционального риска и ультра-редкими пенетрантными патогенными вариантами, вызывающими врожденный СУИQT, находится класс функциональных редких вариантов, которые ранее считались причиной СУИQT, но частота встречаемости в общедоступных экзوماх превышает ожидаемую распространенность типов врожденного СУИQT [13, 14]. Более того, проаритмический потенциал этих вариантов дополнительно подчеркивается их частым вкладом в тяжелый

фенотип СДЛН или сложной гетерозиготности [1, 15] или лекарственно-обусловленным риском TdP [19]. Эти слабо пенетрантные, но функциональные редкие варианты представляют собой новый класс вариантов, которые в совокупности приводят к латентной и более распространенной форме СУИQT, именуемой «LQTS-Lite» [2].

Таким образом, врожденный СУИQT представляет собой широкий спектр генетической изменчивости. Так, крайне редкие, патогенные или вероятно патогенные варианты, которые существенно снижают резерв реполяризации, лежат в основе пенетрантных моногенных вариантов врожденного СУИQT [1, 20]. Противоположно к патогенным вариантам, связанным с СУИQT, «доброкачественные» распространенные генетические варианты, часто идентифицируемые с помощью полногеномного поиска ассоциаций, повышают риск приобретенного СУИQT или полиморфной ЖТ, когда в геноме человека присутствуют несколько распространенных вариантов, удлиняющих QT, с дополнительными факторами риска, удлиняющими QT [6, 19].

Наконец, в середине спектра генетической изменчивости врожденного СУИQT находятся генетические варианты с частотой минорных аллелей в диапазоне от $>0,0004\%$ до $<1\%$, которые обозначены как редкие варианты, вызывающие LQTS-Lite, или как аллели функционального риска [2, 8]. Эти варианты приводят к умеренному снижению резерва реполяризации сердца, редко вызывают обмороки или ВСС при отсутствии дополнительных генетических вариантов, удлиняющих интервал QT.

Учитывая отсутствие достаточной информации об аллелях функционального риска в клинических рекомендациях, следует рассмотреть возможность интерпретации этих вариантов в отчете генетического тестирования в отдельной категории [9, 14]. Это позволяет дифференцировать слабо пенетрантные генетические варианты от патогенных или вероятно патогенных вариантов, а также избегать неправильной интерпретации результатов генотипирования и, тем самым, более агрессивного лечения бессимптомных лиц с крайне низким риском.

Клиническое ведение/лечение пациентов с СУИQT

При выборе тактики ведения пациентов с СУИQT необходимо учитывать, что специфическими проявлениями болезни являются обморок и ВСС, вызываемые полиморфной ЖТ или ФЖ под влиянием триггеров [4, 20, 24]. Пациентам с СУИQT рекомендуется изменение образа жизни и воздержаться от приема лекарств, удлиняющих интервал QT (рекомендация класса I; уровень доказанности B) [14]. Тактика терапии должна определяться фенотипом, но знание генетического варианта СУИQT может помочь в выборе генотип-специфичной терапии [25, 26].

Генотип-специфичная фармакотерапия при СУИQT

В настоящее время основными препаратами при лечении СУИQT являются β -адреноблокаторы, особенно надолол и пропранолол [25, 27, 28]. Согласно клиническим рекомендациям, назначение β -адреноблокаторов показано пациентам с диагнозом LQT1 и LQT5, установленным

с помощью генетического тестирования (рекомендация класса IIa; уровень доказанности B). В отношении пациентов с LQT3 долгое время доминировало мнение об отсутствии эффекта или наличие противопоказаний к β -адреноблокаторам [28, 29]. Однако в более поздних исследованиях показано, что β -адреноблокаторы значительно снижают риск аритмических событий у пациентов с LQT3, особенно у женщин [27].

С позиций генотип-специфичного лечения СУИQT не все β -адреноблокаторы эквивалентны [27, 29]. Четыре изученных β -адреноблокатора – надолол, метопролол, пропранолол и биспролол показали одинаковую эффективность в предотвращении аритмических событий при LQT1, но при LQT2 надолол оказался единственным β -адреноблокатором, который значительно снижает риск ВСС [27, 28]. Беременным женщинам с диагнозом СУИQT также рекомендуется надолол, поскольку он является наиболее эффективным β -адреноблокатором при СУИQT, особенно при высоком риске [29, 30].

Дополнительной терапией, которую следует рассматривать при LQT2 и LQT6, является длительный прием добавок калия и/или спиронолактона (рекомендация класса IIa; уровень доказанности B), а также рекомендуются блокаторы кальциевых каналов (рекомендация класса IIb; уровень доказанности B). Учитывая, что LQT3 вызван избытком входящего натриевого тока I_{Na} , был рекомендован мексилетин – блокатор натриевого канала, обладающий антиаритмическим действием (рекомендация класса IIa; уровень доказанности B). Кроме того, мексилетин значительно сокращал интервал QTc у 2/3 пациентов с LQT2, опосредованным калиевыми каналами [31]. Препарат эффективен как при монотерапии, так и в комбинации с β -адреноблокаторами [32, 33].

Показано, что длительное лечение амиодароном вызывает удлинение интервала QT, но очень редко возникает TdP [19]. Это объясняется тем, что амиодарон равномерно замедляет реполяризацию во всех слоях стенки сердца, и поэтому не вызывает усиление трансмуральной дисперсии реполяризации, являющейся субстратом TdP [7]. Кроме того, низкий риск развития TdP при приеме амиодарона связан с дополнительным эффектом препарата подавлять I_{NaL} , который снижает аритмогенный потенциал [20].

Также сообщалось об успешном применении ранолазина для лечения желудочковых аритмий у пациентов с LQT3 [34, 35]. Препарат блокирует поздний натриевый и быстрый калиевый токи (I_{NaL} , I_{Kr}), и поэтому обладает эффектами антиаритмических препаратов IC и III классов [35]. При длительной терапии ранолазином степень удлинения интервала QT ограничена, что объясняется эффектом препарата блокировать ток I_{NaL} .

Ранолазин, как и флекаинид предотвращает триггеры TdP, т. е. раннюю постдеполяризацию во время брадикардии [34]. Поэтому ранолазин можно применять у пациентов с LQT3, особенно когда флекаинид противопоказан [33, 35]. При синдроме Андерсена – Тавила показаны блокаторы кальциевых каналов (верапамил) и быстрых натриевых каналов (флекаинид) для контроля желудочковых аритмий [14].

Имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКД)

Несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, у некоторых пациентов с СУИQT повторяются эпизоды внезапной остановки сердца [20, 25, 36]. Поэтому использование ИКД в нынешнюю эпоху является неотъемлемой частью терапевтической стратегии при СУИQT [18, 36, 37].

С целью первичной профилактики ВСС применение ИКД рекомендуется пациентам с LQT3, а также для вторичной профилактики ВСС – пациентам с типами LQT1, LQT2, LQT5 и LQT6, установленными с помощью генетического тестирования (рекомендация класса I, уровень доказанности В). ИКД также показан пациентам с клиническим диагнозом СУИQT при наличии основных факторов риска ВСС на фоне приема β -адреноблокаторов (рекомендация класса IIa, уровень доказанности В). ИКД может рекомендоваться пациентам с рецидивирующей ЖТ или ВСС, у которых имеются противопоказания к β -адреноблокаторам [20, 36].

Выявлены независимые факторы риска, которые тесно коррелировали с мотивированными разрядами ИКД на фоне адекватной терапии β -адреноблокаторами [24]: предшествующая внезапная остановка сердца; длинный (>500 мс) или очень длинный интервал QTc (>550 мс); наличие генотипа LQT2 и множественных мутаций, ассоциированных с СУИQT (в основном пациенты с синдромом Джервелла – Ланге – Нильсена).

Имплантация электрокардиостимулятора (ЭКС)

Имплантация ЭКС остается одним из эффективных методов профилактики ЖТ у пациентов с СУИQT, особенно имеющих «пауза-зависимые» аритмии [7, 20]. Показаниями для ЭКС являются: отсутствие эффекта β -адреноблокаторов или их непереносимость; наличие спонтанной АВ- или синоатриальной блокады; «рванный ритм» при фибрилляции предсердий [7, 28]. Для оптимизации эффективности ЭКС необходимо соблюдение требований к программированию его параметров [38]: 1) установить достаточно высокий ниже-частотный предел электростимуляции; 2) алгоритмы ЭКС, которые позволяют замедлить ЧСС ниже ниже-частотного предела или могут вызвать паузы (функция гистерезиса), должны быть выключены; 3) использовать алгоритм «сглаживания частоты ритма» для предотвращения пауза-зависимой TdP.

Положительные эффекты ЭКС могут быть связаны с укорочением интервала QTc и устранением триггера TdP, зависящего от сердечной паузы. Необходимо отметить, что относительно частый навязанный сердечный ритм в покое и/или отсутствие пауз после экстрасистол (без функции гистерезиса ЭКС) позволяет предотвратить TdP. Имплантация ЭКС в сочетании с β -адреноблокаторами, вероятно, является эффективным методом предотвращения эпизодов TdP и/или уменьшения эффекта брадикардии, вызванной β -адреноблокаторами [24]. Интегральные антиаритмические системы – ИКД в сочетании с антибрадикардической электростимуляцией, могут принести больше пользы, предупреждая брадикардия-зависимую TdP и/или купируя эпизод ЖТ/ФЖ [24–26].

Симпатическая денервация сердца (СДС)

Левосторонняя СДС была предложена в качестве эффективной терапии СУИQT в дополнение к антиаритмическим средствам и ИКД [39, 40]. Показано, что удаление левого звездчатого ганглия устраняет асимметричную симпатическую иннервацию сердца, являющейся аритмогенным фактором, приводит к укорочению интервала QT и снижению риска ВСС [14, 40]. В современных клинических рекомендациях использование левосторонней СДС рассматривается у пациентов с диагнозом СУИQT, имеющих основные факторы риска ВСС, несмотря на прием β -адреноблокаторов (рекомендация класса IIa, уровень доказанности В) [26]. Показано, что выполнение полной симпатэктомии (хирургическое удаление ганглий) по сравнению с торакоскопической симпатэктомией (частичной) значительно сокращает интервал QTc и уменьшает частоту сердечных событий у пациентов с СУИQT [39].

Dusi V, et al. [40], у 125 пациентов с СУИQT, в том числе имевших ИКД, выявили снижение среднегодовой частоты сердечных событий на 86% ($p < 0,0001$) после СДС. Пациенты с QTc ≥ 500 мс имели 50%-ный шанс укорочения QTc в среднем на 60 мс. При первичной профилактике ВСС процедура СДС оказалась эффективной в 97% случаев. Таким образом, получены убедительные доказательства долгосрочной пользы левосторонней СДС при СУИQT, осложненном аритмическими событиями. При этом антиаритмическая защита зависит от фенотипа СУИQT и степени укорочения QTc после СДС.

Заключение

СУИQT может представлять диагностические трудности в связи с тем, что является генетически и фенотипически гетерогенным наследственным заболеванием, которое не всегда характеризуется удлинением интервала QTc, тем самым вызывая неправильные решения по клиническому ведению пациентов и членов их семей.

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

Учитывая эти проблемы, необходима постоянная переоценка (реклассификация) аллелей функционального риска и слабо пенетрантных генетических вариантов СУИQT, которые могут вносить вклад в патогенез СУИQT и, следовательно, отражать истинный генетический риск заболевания. Это будет способствовать улучшению результативности диагностического генетического тестирования СУИQT, совершенствованию риск-стратификации и разработке оптимальной генотип-специфической терапии потенциально фатального генетического заболевания.

Список литературы / References

1. Giudicessi JR, Wilde AAM, Ackerman MJ. The genetic architecture of long QT syndrome: A critical reappraisal. *Trends Cardiovasc Med.* 2018; 28(7): 453–64. DOI: 10.1016/j.tcm.2018.03.003
2. Adler A, Novelli V, Amin AS, Abiusi E, Care M, Nannenberg EA, et al. An international, multicentered, evidence-based reappraisal of genes reported to cause congenital long QT syndrome. *Circulation.* 2020; 141:418–28. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043132
3. Offerhaus JA, Bezzina CR, Wilde AAM. Epidemiology of inherited arrhythmias. *Nat Rev Cardiol.* 2020; 17(4):205–15. DOI: 10.1038/s41569-019-0266-2
4. Тедеев Т.Г., Черкашин Д.В., Кутелев Г.Г., Качнов В.А., Мирзоев Н.Т. Современные представления о проблеме врожденного синдрома удлиненного интервала QT. *Доктор.Ру.* 2024; 23(1):38–45. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-1-38-45
5. Tedelev T.G., Cherkashin D.V., Kutelev G.G., Kachnov V.A., Mirzoev N.T. The modern state of the problem of congenital long QT syndrome. *Doctor.Ru.* 2024;23(1):38–45. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-1-38-45
6. Waddell-Smith KE, Skinner JR. Update on the diagnosis and management of familial long QT syndrome. *Heart Lung Circ.* 2016; 25(8):769–76. DOI: 10.1016/j.hlc.2016.01.020
7. Fernandes DA, Camões GF, Ferreira D, Queiroz C, Fontes-Ribeiro C, Gonçalves L, et al. Prevalence and risk factors for acquired long QT syndrome in the emergency department: a retrospective observational study. *World J Emerg Med.* 2023; 14(6):454–61. DOI: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2023.104
8. Bohnen MS, Peng G, Robey SH, Terrenoire C, Iyer V, Sampson KJ, et al. Molecular pathophysiology of congenital long QT syndrome. *Physiol Rev.* 2017; 97(1):89–134. DOI: 10.1152/physrev.00008.2016
9. Shah SR, Park K, Alweis R. Long QT syndrome: a comprehensive review of the literature and current evidence. *Current Problems in Cardiology.* 2019; 44(3):92–106. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2018.04.002
10. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405–24. DOI: 10.1038/gim.2015.30
11. Li K, Zhang P. Clinical advances in congenital long QT syndrome. *Cardiology Discovery.* 2021;1(3):195–201. DOI: 10.1097/CD9.000000000000017
12. Crotti L, Spazzolini C, Tester DJ, Ghidoni A, Baruteau A-E, Beckmann B-M, et al. Calmodulin mutations and life-threatening cardiac arrhythmias: insights from the International Calmodulinopathy Registry. *Eur Heart J.* 2019;40(35): 2964–75. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz311
13. Santen GW, Leitch HG, Cobben J. Gene–disease relationship evidence: A clinical perspective focusing on ultra-rare diseases. *Human Mutation.* 2022; 43:1082–88. DOI: 10.1002/humu.24367
14. Specterman MJ, Behr ER. Cardiogenetics: the role of genetic testing for inherited arrhythmia syndromes and sudden death. *Heart.* 2023;109(6):434–41. DOI: 10.1136/heartjnl-2021-320015
15. Wilde AAM, Semsarian C, Márquez MF, Shamloo AS, Ackerman MJ, Ashley EA, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the state of genetic testing for cardiac diseases. *J Arrhythmia.* 2022; 38(4):491–553. DOI: 10.1093/eurpace/evac030
16. Wilde AAM, Amin AS. Clinical spectrum of SCN5A mutations: long QT syndrome, Brugada syndrome, and cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol.* 2018; 4(5):569–79. DOI: 10.1016/j.jacep.2018.03.006
17. Ильдирова Р.А., Шербакова Н.В., Березникова В.В., Школьников М.А. Сердечные и внесердечные проявления синдрома Джервела-Ланге-Нильсена. *Вестник аритмологии.* 2021;28(3):37–44. DOI: 10.35336/JA-2021-3-37-44
18. Il'darova RA, Sherbakova NV, Bereznitskaya VV, Shkolnikova MA. Cardiac and non-cardiac characteristics of Jervell-Lange-Nielsen syndrome. *Vestnik ariologii.* 2021;28(3):37–44. DOI: 10.35336/JA-2021-3-37-44
19. Galic E, Bešlić P, Kilic P, Planinac Z, Pošalic A, Galic I, et al. Congenital long QT syndrome: a systematic review. *Acta Clin Croat.* 2021; 60(4):739–48. DOI: 10.20471/jacc.2021.60.04.22
20. Conte G, Scherr D, Lenarczyk R, Gandjibachkh E, Boulé S, Spartalis MD, et al. Diagnosis, family screening, and treatment of inherited arrhythmogenic diseases in Europe: results of the European Heart Rhythm Association Survey. *Europace.* 2020; 22(12):1904–10. DOI: 10.1093/eurpace/evaa223
21. Schwartz PJ, Woosley RL. Predicting the unpredictable: drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. *JACC.* 2016; 67(13):1639–50. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.12.063
22. Wilde AAM, Amin AS, Postema PG. Diagnosis, management, and therapeutic strategies for congenital long QT syndrome. *Heart.* 2022; 108:332–8. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-318259
23. El Refaey MM, Mohler PJ. Ankyrins and spectrins in cardiovascular biology and disease. *Front Physiol.* 2017; 8:852. DOI: 10.3389/fphys.2017.00852
24. York NS, Sanchez-Arias JC, McAdam ACH, Rivera JE, Arbour LT, Swayne LA. Mechanisms underlying the role of ankyrin-B in cardiac and neurological health and disease. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9:964675. DOI: 10.3389/fcvm.2022.964675
25. Pérez-Riera AR, Barbosa-Barros R, Samesina N, Pastore CA, Scanavacca M, Damínelo-Raimundo R, et al. Andersen-Tawil Syndrome: A Comprehensive Review. *Cardiol Rev.* 2021;29(4):165–77. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000326. PMID: 32947483
26. Nielsen JC, Lin YJ, de Oliveira Figueiredo MJ, Sepehri Shamloo A, Alfie A, Boveda S, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) expert consensus on risk assessment in cardiac arrhythmias: use the right tool for the right outcome, in the right population. *Heart Rhythm.* 2020;17(9): e269–e316. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.05.004
27. Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти (2-е издание). М.: Медпрактика-М, 2018. ISBN: 978-5-98803-397-4
28. Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти (2-е издание). М.: Медпрактика-М, 2018. ISBN: 978-5-98803-397-4
29. Hawwanga WN, Yau RCC, Goh KS, Castro Ceron JJ, Alphonse B, Singh G, et al. Management of Long QT Syndrome: A Systematic Review. *Cureus.* 2024;16(6): e62592. DOI: 10.7759/cureus.62592
30. Han L, Liu F, Li Q, Qing T, Zhai Z, Xia Z, et al. The efficacy of beta-blockers in patients with long QT syndrome 1-3 according to individuals' gender, age, and QTc intervals: A Network Meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2020; 11:579525. DOI: 10.3389/fphar.2020.579525
31. Went TR, Sultan W, Sapkota A, Khurshid H, Qureshi IA, Jahan N, et al. A systematic review on the role of beta-blockers in reducing cardiac arrhythmias in long QT syndrome subtypes 1–3. *Cureus.* 2021;13(9): e17632. DOI: 10.7759/cureus.17632
32. Koponen M, Marjamaa A, Väänänen H, Tuiskula AM, Kontula K, Swan H, et al. Effects of β -blockers on ventricular repolarization documented by 24-hour electrocardiography in long QT syndrome type 2. *Heart Rhythm.* 2022; 19(9):1491–8. DOI: 10.1016/j.hrthm.2022.04.028
33. Taylor C, Stambler BS. Management of long QT syndrome in women before, during, and after pregnancy. *US Cardiology Review.* 2021;15: e08. DOI: 10.15420/usc.2021.02
34. Bos JM, Crotti L, Rohatgi RK, Castelletti S, Dagradi F, Schwartz PJ, et al. Mexiletine shortens the QT interval in patients with potassium channel-mediated type 2 long QT syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2019; 12(5):e007280. DOI: 10.1161/CIRCEP.118.007280
35. Zhu W, Bian X, Lv J. From genes to clinical management: a comprehensive review of long QT syndrome pathogenesis and treatment. *Heart Rhythm O2.* 2024; 5(8):573–86. DOI: 10.1016/j.hroa.2024.07.006
36. Yang Y, Lv TT, Li SY, Zhang P. Sodium channel blockers in the management of long QT syndrome types 3 and 2: A system review and meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2021; 32(11):3057–67. DOI: 10.1111/jce.15223
37. Cano J, Zorio E, Mazzanti A, Arnau MA, Trenor B, Priori SG, et al. Ranolazine as an alternative therapy to flecainide for SCN5A V411M long QT syndrome type 3 patients. *Front Pharmacol.* 2020; 11:580481. DOI: 10.3389/fphar.2020.580481
38. Rouhana S, Virsolvy A, Fares N, Richard S, Thireau J. Ranolazine: an old drug with emerging potential: lessons from pre-clinical and clinical investigations for possible repositioning. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021; 15(1):31. DOI: 10.3390/ph15010031
39. Wang M, Peterson DR, Rosero S, McNitt S, Rich DQ, Seplaki CL, et al. Effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators to reduce mortality in patients with long QT syndrome. *JACC.* 2021; 78(21):2076–88. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.09.017
40. Biton Y, Rosero S, Moss AJ, Goldenberg I, Kutyifa V, McNitt S, et al. Primary prevention with the implantable cardioverter-defibrillator in high-risk long-QT syndrome patients. *Europace.* 2019; 21:339–46. DOI: 10.1093/eurpace/evy149
41. Искендеров Б.Г., Зайцева А.В. Патофизиологические аспекты и терапевтические эффекты постоянной электростимуляции сердца. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний.* 2019; 7(24):4–13.
42. Iskenderov BG, Zaitseva AV. Pathophysiological aspects and therapeutic effects of permanent cardiac pacing. *International Journal of Heart and Vascular Diseases.* 2019; 7(24):4–13.
43. Sgro A, Drake TM, Lopez-Ayala P, Phan K. Left cardiac sympathetic denervation in the management of long QT syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Congenit Heart Dis.* 2019;14(6):1102–12. DOI: 10.1111/chd.12855
44. Dusi V, Pugliese L, De Ferrari GM, Odero A, Crotti L, Dagradi F, et al. Left cardiac sympathetic denervation for long QT syndrome: 50 years' experience provides guidance for management. *JACC: Clinical Electrophysiology.* 2022; 8(3):281–94. DOI: 10.1016/j.jacep.2021.09.002

Статья поступила / Received 20.02.2025

Получена после рецензирования / Revised 21.02.2025

Принята в печать / Accepted 21.02.2025

Информация об авторах

Искендеров Бахрам Гусейнович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии, кардиологии, функциональной диагностики и ревматологии
E-mail: iskenderovbg@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3786-7559

Молюкова Елена Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры терапии, кардиологии, функциональной диагностики и ревматологии
E-mail: tolien@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-1174-9426

Можжухина Ирина Николаевна, к.м.н., заведующий кафедрой рентгенологии
E-mail: mogria1972@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-0777-1604

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

Контактная информация:

Искендеров Бахрам Гусейнович. E-mail: iskenderovbg@mail.ru

Для цитирования: Искендеров Б.Г., Молюкова Е.А., Можжухина И.Н. Генетическая архитектура синдрома удлиненного интервала QT и генотип-специфичное лечение. *Медицинский алфавит.* 2025;4(7):7–14. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-4-7-14>

Author information

Iskenderov Bakhram G., MD, professor, head of the Department of Therapy, Cardiology, Functional Diagnostics and Rheumatology
E-mail: iskenderovbg@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3786-7559

Molokova Elena A., PhD in Medical Sciences, associate professor of the Department of therapy, cardiology, functional diagnostics, and rheumatology
E-mail: tolien@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-1174-9426

Mozhzhukhina Irina N., PhD in Medical Sciences, head of the Department of roentgenology
E-mail: mogria1972@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-0777-1604

Penza Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Penza, Russian Federation

Contact information

Iskenderov Bakhram G. E-mail: iskenderovbg@mail.ru

For citation: Iskenderov B.G., Molokova E.A., Mozhzhukhina I.N. Genetic architecture of long QT syndrome and genotype-specific treatment. *Medical alphabet.* 2025;4(7):7–14. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-4-7-14>

