

УДК 616.12-008.318-036.886-073.96-053.2

## СИНДРОМ УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT У ДЕТЕЙ

Т. А. Лашковская, А. А. Карчевский

Гродненский государственный медицинский университет

В статье представлен обзор современной литературы по проблеме этиологии, классификации, патогенезу и основным клиническим проявлениям синдрома удлиненного интервала QT у детей. Даны электрокардиографические критерии диагностики синдрома, особенности синкопальных состояний, возможные пути профилактики жизнеугрожающих аритмий у детей.

**Ключевые слова:** дети, синдром удлиненного интервала QT, синкопе, этиология, классификация, диагностика, профилактика, лечение.

## LONG QT SYNDROM IN CHILDREN

T. A. Lashkovskaja, A. A. Karcheuski

Grodno State Medical University

In the article, there is a survey of modern literature as for problem of etiology, classification, pathogenesis and major clinical manifestations of long QT syndrome in children. The electrocardiographic criteria for diagnosis of the syndrome, features of syncopic states and the possible ways of life-threatening arrhythmias prophylaxis in children are discussed.

**Key words:** children, long QT syndrome, syncope, etiology, classification, classification, diagnostics, prevention, treatment.

В детской кардиологии нарушения ритма являются одним из наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы [1]. Значительную опасность представляют жизнеугрожающие аритмии, сопровождающиеся высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС). На долю ВСС в развитых странах приходится 12–18 % от всех причин смерти и более 50 % от всех случаев сердечной смерти [2]. Нередко аритмия становится первым клиническим симптомом патологического состояния, а ВСС в молодом возрасте в 15–28 % случаев может развиваться у лиц, не имевших ранее каких-либо заболеваний сердечно-сосудистой системы [3].

Наиболее высоким риском развития ВСС отличается наследственный синдром удлиненного интервала QT (СУИ QT): симптомокомплекс, включающий увеличение длительности интервала QT на ЭКГ, появление на этом фоне пароксизмов полиморфной желудочковой тахикардии типа torsades de pointes с возможной трансформацией ее в фибрилляцию желудочков или асистолию, что клинически часто проявляется возникновением синкопальных состояний и внезапной смертью больного [4].

Длительность QT-интервала на ЭКГ суммарно отражает процессы деполяризации и реполяризации в кардиомиоцитах, возникающие вследствие движения электролитов в клетку из внеклеточного пространства и обратно, контролируемого  $K^+$ ,  $Na^+$  и  $Ca^{2+}$ -каналами сарколеммы, энергетическое обеспечение которых осуществляется  $Mg^{2+}$ -зависимой АТФазой.

Выделяют врожденные (наследственные) СУИ QT: Джервелла-Ланге-Нильсена (соче-

тающийся с врожденной глухотой) и Романо-Уорда, а также приобретенные варианты. И те, и другие могут протекать в бессинкопальной и синкопальной формах.

Частота встречаемости наследственного СУИ QT, по данным исследований последних лет, достаточно высока. Известно, что синдром Романо-Уорда выявляется в популяции с частотой 1:10000, а в детском возрасте 1:5000–1:7000 [5]. По данным J. T. Bricker и соавт. [6], СУИ QT с высокой частотой выявляется у лиц, страдающих пароксизмальными состояниями, а у детей с врожденной глухотой — у 0,8 %. При обследовании групп пациентов с кардиогенными синкопальными состояниями синдром выявлен в 36 % случаев [6].

Этиология синдрома до недавнего времени оставалась до конца не выясненной, хотя обнаружение заболевания у нескольких членов одной семьи позволило рассматривать его как наследственную патологию. Были установлены соотношения числа пораженных и непораженных лиц в семьях больных с синдромом Джервелла-Ланге-Нильсена и Романо-Уорда. Они соответствовали аутосомно-рецессивному и аутосомно-доминантному типам наследования соответственно [7, 8]. Все эти данные послужили основанием для активной разработки генетической теории и поиска генов, ответственных за развитие заболевания.

В течение последних лет, в результате совместных клинических и молекулярно-генетических исследований выявлено, что наследственный СУИ QT может возникать в результате 180 мутаций в 7 идентифицированных генах, расположенных преимущественно на трех хромосомах 7, 11 и 3 (таблица 1), [7, 9, 10].

Таблица 1 — Гены, ответственные за развитие синдрома удлиненного интервала QT (LQT)

Варианты LQT	Локализация	Ген	Белковый продукт
LQT1	11p15.5	KCNQ1 (KvLQTI)	$\alpha$ -субъединица калиевого канала
LQT2	7q35-36	KCNH2 (HERG)	$\alpha$ -субъединица калиевого канала
LQT3	3p21-24	SCN5A	натриевый канал
LQT4	4q25-q27	Ankyrin B (Ankyrin 2)	ANKRIN-P
LQT5	21q22.1	KCNE1 (min K)	$\beta$ -субъединица калиевого канала
LQT6	21q22.1	KCNE2(MiRP1)	$\beta$ -субъединица калиевого канала
LQT7 (синдром Андерсена)	17q23	KCNJ2	$\alpha$ -субъединица калиевого канала

Около 85 % всех генетически подтвержденных случаев СУИ QT вызваны мутациями в генах, кодирующих калиевые каналы: KCNQ1 (около 57 % всех случаев СУИ QT), KCNH2 (около 23 %), KCNE1 (около 4 %) и KCNE2 (около 0,5 %) [9]. Вклад нарушений в гене натриевого канала SCN5A в структуру заболевания составляет около 15 % [9].

Калиевые каналы, формирующие исходящие реполяризующие ионные токи, являются гетеротетрамерами, в результате взаимодействия  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц, кодируемых разными генами [11, 12]. Только в условиях ассоциации  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц возможна полноценная работа калиевого канала, необходимого для поддержания адекватной продолжительности потенциала действия по отношению к частоте сердечных сокращений [13, 14].

По данным М. J. Ackerman и соавт. [15], большинство мутаций, описанных в этих генах, представляют собой миссенс-мутации, реализующиеся по типу «loss of function» (снижение функции), либо оказывают доминант-негативный эффект. Тяжесть течения заболевания зависит от выраженности функциональной недостаточности мутантного белка. В зависимости от конкретной мутации снижение уровня калиевого тока варьирует. Степень снижения функции калиевого канала зависит от характера замены и числа мутантных субъединиц, включенных в тетрамер [12]. Если мутация проявляет доминант-негативный эффект, то наличие даже одной мутантной субъединицы в составе канала может тотально заблокировать его функцию. В этом случае пропускать ионы калия будут только те каналы, которые не содержат ни одной мутантной субъединицы.

Около 15 % случаев заболевания обусловлено мутациями в гене SCN5A, кодирующем  $\alpha$ -субъединицу натриевого канала [9]. К развитию клинического фенотипа LQT3 приводят мутации, реализующиеся по типу «gain of function» [9]. В результате мутации такого характера нарушается инактивация натриевого канала и формируется персистирующий поздний натриевый ток, отсутствующий в норме. Постоянный приток ионов Na<sup>+</sup> в клетку при-

водит к неполной реполяризации мембраны и ее гипервозбудимости. В связи с тем, что мутации происходят в генах, кодирующих белки ионных каналов, синдром удлиненного интервала QT относят к ионным каналопатиям. Нарушения функционирования ионных каналов при сопутствующих условиях могут облегчить появление ранних или поздних постдеполяризаций и, следовательно, полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» («torsades de pointes»). Однако при поиске мутаций в известных генах генотип удается установить только в 50–70 % семей с данным синдромом, что предполагает существование других генов, ответственных за развитие заболевания [9, 16, 17].

При анализе мутаций в семьях с диагностированным синдромом Романо-Уорда оказалось, что они не ограничены какой-либо одной локализацией, а обнаруживаются в различных местах каждого гена в разных семьях. Таким образом, можно было предположить, что выраженная генетическая гетерогенность и обуславливает выраженную клиническую вариабельность заболевания. Однако для гена KCNQ1 было выявлено несколько «горячих точек» мутаций (специфических позиций внутри гена, для которых выявлены мутации во многих семьях) [13], и была выдвинута гипотеза о том, что одинаковые генетические нарушения повлекут за собой схожие клинические проявления. Вопреки ожиданиям, уже первые исследования показали, что значительная фенотипическая гетерогенность сохраняется даже при идентичных мутациях, что может быть связано как с различной экспрессивностью гена, модифицирующим влиянием других генов, так и с влиянием других, негенетических факторов [18].

Длительно существующее мнение о том, что приобретенный (лекарственно-индуцированный, вторичный) СУИ QT также следует считать вариантом нарушения функционирования ионных каналов, только вызванным не врожденной мутацией [19], а воздействием экзогенных и эндогенных причин, в настоящее время нуждается в некотором переосмыслении. Недавно проведенные исследования обнаружили генетическую основу приобретенного варианта

СУИ QT [20, 21]. Четко разграничить врожденный и приобретенный варианты не представляется возможным без углубленного генетического обследования, поскольку они имеют ряд общих черт: увеличение дисперсии интервала QT, снижение симпатической активации, изменение морфологии волны T и даже мутации генов, кодирующих белки трансмембранных ионных каналов. Существует мнение, что приобретенный вариант является лишь стертым проявлением врожденного СУИ QT [22].

Одним из основных механизмов, непосредственно предшествующих запуску фатальных аритмий, является так называемая short-long-short (SLS) последовательность («короткий-длинный-короткий»), или феномен «каскада». В основе классической SLS-последовательности лежит чередование внезапного укорочения ритма вследствие суправентрикулярной экстрасистолы (short), постэкстрасистолической паузы (long) и повторной желудочковой экстрасистолы (short), после которой запускается тахикардия «пируэт». Зачастую пароксизмы носят кратковременный характер, обычно заканчиваются спонтанно и даже могут не ощущаться. Однако имеется тенденция к повторению в ближайшее время аритмических эпизодов, которые могут вызвать обморок и смерть [23].

К причинам приобретенного СУИ QT относят:

1) прием медикаментов: антиаритмических препаратов (прокаинамид, лидокаин, флекаинид, пропафенон, соталол, кордарон, аймалин), сердечно-сосудистых препаратов (кавинтон, адреналин, эфедрин), антигистаминных препаратов (астемизол, терфенадин), антибиотиков и антибактериальных препаратов (эритромицин, кларитромицин, азитромицин, спирамицин, клиндамицин, бактрим, изониазид), трициклических и тетрациклических антидепрессантов (амитриптилин, имипраамид, дезипраамид, доксепин и др.), нейролептиков (галоперидол, фенотиазины), гастроэнтерологических препаратов (цизаприд), диуретиков (индапамид), антигрибковых препаратов (флюконазол, кетоконазол, интраконазол) и других препаратов (пробукол, папаверин, аденозин);

2) электролитные нарушения: гипокалиемия, гипомagneземия, гипокальциемия;

3) нарушения ритма сердца: полная АВ-блокада, синусовая брадикардия, синдром слабости синусового узла;

4) заболевания: миокардиты, кардиомиопатии, застойная сердечная недостаточность, гиперпаратиреоз, гипотиреоз, феохромоцитома, сахарный диабет, гепатит, болезнь Кона, энцефалиты, интракраниальные и субарахноидальные кровоизлияния, нервная анорексия;

5) другие состояния: низкобелковая или низкокалорийная диета, алкоголизм, голодание.

Особую опасность представляет соединение нескольких факторов риска развития вторичного СУИ QT. Часто сочетанное применение антибиотиков, антигистаминных и антигрибковых препаратов значительно увеличивает риск развития жизнеугрожающих тахикардий. То же относится и к нервной анорексии — заболеванию, при котором на фоне привычной рвоты после приема пищи развиваются дисметаболические изменения в миокарде, нарушения электролитного баланса, ведущие к удлинению интервала QT. Такие больные чаще всего находятся под наблюдением психиатров, нередко получают антидепрессанты. Это может создать реальную угрозу жизни больного [24].

Диагностика синдрома затруднена, поскольку возможны различные клинические варианты течения. Для постановки диагноза СУИ QT P. J. Schwartz [25] предложил применять большие и малые диагностические критерии. СУИ QT диагностируется при наличии двух больших или одного большого и двух малых критериев. К большим критериям автор относит удлинение интервала QT более 440 мс на ЭКГ покоя; синкопе; случаи выявления удлинения интервала QT в семье. Среди малых критериев: врожденная глухота, альтернация зубца T, низкая частота сердечных сокращений и нарушение процессов реполяризации миокарда желудочков. Удлинение интервала QT на ЭКГ, превышающее более чем на 50 мс нормативные значения для данной частоты сердечных сокращений, независимо от причин, лежащих в основе данного электрокардиографического феномена, общепризнанно считается неблагоприятным признаком, указывающим на электрическую нестабильность миокарда.

Существует балльная система для постановки диагноза СУИ QT (таблица 2).

При наличии суммы баллов 1 и менее — диагноз маловероятен; при 2–3 баллов — средняя вероятность развития СУИ QT; при наличии 4 баллов и более — высокая вероятность диагноза СУИ QT.

Холтеровское мониторирование ЭКГ добавляет еще ряд прогностических и диагностических критериев при обследовании больных с СУИ QT. Значение имеет ригидность суточного (циркадного) ритма сердца, определяемая по снижению циркадного индекса (отношение средней дневной к средней ночной ЧСС) менее 1,2; снижение variability ритма сердца на фоне исходной брадикардии [26].

Для клиницистов помимо выявления синдрома удлиненного интервала QT чрезвычайно важным является установить первичную или вторичную его формы. От этого зависит выбор тактики лечения и прогноз.

Таблица 2 — Диагностические критерии синдрома удлиненного интервала QT (Schwartz P. J., 1993)

Электрокардиографические критерии	Баллы
QTc > 480 мс	3
QTc > 460–470 мс	2
QTc > 450 мс	1
Тахикардия «пируэт»	1
Альтернация зубца Т	1
Двугорбый зубец Т, как минимум в трех отведениях	1
Брадикардия (соответственно возрасту)	0,5
Клинические критерии	
Синкопе, провоцируемые стрессом	2
Синкопе без стресса	1
Врожденная глухота	0,5
Наличие случаев регистрации СУИ QT в семье	1
Наличие случаев внезапной необъяснимой смерти у членов семьи моложе 30 лет	0,5

По данным М. А. Школьниковой [27], проводившей длительное (от 5 до 15 лет) наблюдение и анализ семейной ситуации, установлен ряд клинических закономерностей при СУИ QT. Внезапная смерть в обследованных семьях в основном (68 %) имела место в молодом возрасте (до 35 лет). У детей в отсутствие лечения риск внезапной смерти спустя 3–5 лет после первого приступа потери сознания достигает 32 % и максимален в пубертатном периоде. При этом отмечается более высокий риск внезапной смерти у лиц мужского пола, а именно у мальчиков в препубертатном и пубертатном периодах. Частота клинической смерти у них в 2 раза выше, чем у девочек. Причем абсолютное большинство случаев клинической и внезапной смерти отмечено у мальчиков в период активного полового созревания: в возрасте 11–14 лет [27].

М. А. Школьникова [27] выделяет четыре различных клинических варианта течения синдрома:

- синкопе + удлинение интервала QT (38 %);
- изолированное удлинение интервала QT (40 %);
- синкопе в отсутствие удлинения интервала QT (11 %);
- скрытая форма — «немое», латентное течение синдрома (11 %).

Последний вариант предполагает наличие высокого риска синкопе и ВСС в отсутствие фенотипических проявлений заболевания.

Особенностями синкопальных состояний при СУИ QT являются [24]:

- возникновение на высоте психоэмоциональной или физической нагрузки (у 40 % пациентов на фоне сильного эмоционального возбуждения, у 50 % — физической нагрузки, у 20 % — интенсивного плавания, у 15 % — во

время пробуждения после ночного сна, у 5 % — как реакция на резкие звуковые раздражители);

- появление в пресинкопальном периоде таких симптомов, как головокружение, общая внезапная слабость, потемнение в глазах, сердцебиение, ощущение тяжести за грудиной, звон в ушах;

— быстрое восстановление сознания и отсутствие анамнестических нарушений в послеприступный период;

- отсутствие у больных изменений личности, типичных для больных эпилепсией.

P. J. Schwartz и соавт. [17], обобщая свой опыт и данные литературы, указывают на высокий процент смертности (до 73 %) среди пациентов молодого возраста с нелеченными формами врожденного СУИ QT. По данным S. G. Priori и соавт. [28], более половины таких пациентов в отсутствие адекватного лечения умирают до достижения возраста 15 лет. Риск развития ВСС наиболее высок у лиц молодого возраста, особенно у детей, в момент дебюта аритмии. Летальность при естественном течении СУИ (QT) составляет около 20 % в первый год после первого приступа потери сознания и достигает величины более 50 % к концу пятого года. Известно, что у пациентов, которым адекватно подобрана терапия, риск внезапной смерти снижается до 4 % за такой же период времени [4].

Как профилактическая мера, препаратами первого выбора в терапевтическом лечении, обуславливающими блокаду симпатических влияний на сердце, являются  $\beta$ -блокаторы, положительный эффект которых связан также с уменьшением степени дисперсии реполяризации миокарда желудочков, что предотвращает приступы жизнеугрожающих аритмий. Приблизительно у 80 % пациентов с синдромом

удлиненного интервала QT отмечается симптоматическое облегчение при фармакотерапии [29]. Однако влияние генотипа на эффективность терапии  $\beta$ -блокаторами до наступления эры молекулярно-генетических методов исследования практически не изучалось.

В настоящее время доказано, что риск развития синкопе и ВСС на фоне лечения  $\beta$ -блокаторами в 2,8 раза выше при LQT2 и в 4 раза — при LQT3 по сравнению с LQT1 [29, 30]. Вероятно, для больных, несущих мутации в генах LQT2 и LQT3, кардиопротективный эффект  $\beta$ -блокаторов недостаточен, и в условиях неэффективности фармакотерапии данные больные являются кандидатами для более агрессивного лечения, в том числе имплантации кардиовертеров-дефибрилляторов. Поэтому у больных с СУИ QT целесообразно проводить ДНК-диагностику [28].

Фармакологическая терапия может быть не только профилактической. У пациентов с LQT3 используется патогенетическая терапия мексилетином или флекаинидом (в низких дозах) вследствие высокой тропности данных препаратов к медленным натриевым каналам, затронутым при данном типе синдрома. Комбинированное использование  $\beta$ -блокаторов с препаратами калия (спиронолактон, хлорид калия) приводит к 24 % укорочению интервала QT у пациентов с LQT2 и LQT6 [29]. Кроме того, наблюдается снижение выраженности характерных для LQT2 нарушений морфологии зубца T.

20 % больных с СУИ QT резистентны к терапии максимально допустимыми дозами  $\beta$ -блокаторов [30]. У части пациентов прием адекватных доз  $\beta$ -блокаторов сопровождается брадиаритмиями вплоть до полной поперечной блокады сердца. По мнению ряда авторов, патогенетически обоснованным является использование и препаратов магния для лечения СУИ QT [27]. Антиаритмическая активность магния обусловлена электрической стабилизацией мембраны кардиомиоцита. Сульфат магния является средством первого выбора при купировании желудочковой тахикардии типа «пируэт».

В настоящее время ведется интенсивный поиск препаратов, способствующих укорочению интервала QT, предупреждающих развитие тахикардии «пируэт» и внезапной смерти.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Школьникова, М. А. Жизнеугрожающие аритмии у детей / М. А. Школьникова. — М.: Нефтяник, 1999. — 230 с.
2. Reducing mortality from sudden cardiac death in the community: lessons from epidemiology and clinical applications research / N. Sotoodehnia [et al.] // *Cardiovasc Res.* — 2000. — Vol. 50. — P. 197–209.
3. Sudden cardiac death in young people with apparently normal heart / D. Corrado [et al.] // *Cardiovasc Res.* — 2001. — Vol. 50(2). — P. 399–408.

4. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death / A. Jervella [et al.] // *Am Heart J.* — 1957. — Vol. 54. — P. 59–68.
5. The long QT syndrome: prospective longitudinal study of 328 families / A. Moss [et al.] // *Circul.* — 1991. — Vol. 84. — P. 1136–1144.
6. A famili histori of seizures associated with sudden cardiac deaths / J. T. Bricker [et al.] // *Am. J Dis Child.* — 1984. — Vol. 138. — P. 866–868.
7. Antzelevitch, C. Molecular genetics of arrhythmias and cardiovascular conditions associated with arrhythmias. From the Masonic Medical Research Laboratory / C. Antzelevitch // *Utica, N.Y. PACE.* — 2003. — Vol. 26. — P. 2194–2208.
8. Vincent, G. M. Long QT syndrome / G. M. Vincent // *Cardiol. Clin.* — 2000. — Vol. 18. — P. 309–325.
9. Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes. KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1, and KCNE2 / I. Splawski [et al.] // *Circulation.* — 2000. — Vol. 102. — P. 1178–1185.
10. Ca(V) 1.2 calcium channel dysfunction causes a multisystem disorder including arrhythmia and autism / I. Splawski [et al.] // *Cell.* — 2004. — Vol. 19. — P. 19–31.
11. Genomic structure of three long QT syndrome genes: KVLQT1, HERG, and KCNE1 / I. Splawski [et al.] // *Genomics.* — 1998. — Vol. 51. — P. 86–97.
12. Molecular genetic analysis of long QT syndrome in 67 Russian families / E. Zaklyazminskaya [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2003. — Vol. 24. — P. 44.
13. Genetic and molecular basic of cardiac arrhythmias. Impact on clinical management / J. Barhanin [et al.] // *Eur. Heart J.* — 1999. — Vol. 20. — P. 174–195.
14. Cellular basis for long QT, transmural dispersion of repolarization and torsade de pointes in the long QT syndrome / W. Shimizu [et al.] // *J. Electrocardiol.* — 1999. — Vol. 32. — P. 177–184.
15. Epinephrine-induced QT interval prolongation: A genespecific paradoxical response in congenital long QT syndrome / M. J. Ackerman [et al.] // *Mayo Clin. Proc.* — 2002. — Vol. 77. — P. 413–421.
16. Case Evaluation and treatment of pediatric patients with congenital or acquired long QT interval syndromes / J. R. Phillips [et al.] // *Progress in Pediatric Cardiology.* — 2001. — Vol. 13. — P. 101–110.
17. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias / P. J. Schwartz [et al.] // *Circulation.* — 2001. — Vol. 103(1). — P. 89–95.
18. Vincent, G. M. The molecular genetics of the long QT syndrome: genes causing fainting and sudden death / G. M. Vincent // *Annu. Rev. Med.* — 1998. — Vol. 49. — P. 263–274.
19. The long QT syndrome: a prospective international study / A. J. Moss [et al.] // *Circulation.* — 1985. — Vol. 71, № 1. — P. 17–21.
20. Khan, I. A. Long QT syndrome: Diagnosis and management / I. A. Khan // *Ibid.* — 2002. — Vol. 143, № 1. — P. 7–14.
21. Evidence for a cardiac ion channel mutation underlying drug-induced QT prolongation and life-threatening arrhythmias / C. Napolitano [et al.] // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* — 2000. — Vol. 11. — P. 691–696.
22. Non-invasive testing of acquired long QT syndrome: Evidence for multiple arrhythmogenic substrates / P. Chevalier [et al.] // *Cardiovasc. Res.* — 2001.
23. Бокерия, Л. А. Синдром удлиненного интервала QT — клиника, диагностика и лечение / Л. А. Бокерия, А. Ш. Ревшвили, И. В. Проничева // *Анналы аритмологии.* — 2005. — № 4. — С. 7–17.
24. Макаров, Л. М. ЭКГ в педиатрии / Л. М. Макаров. — М.: Медпрактика, 2002. — 274 с.
25. Schwartz, P. Idiopathic long QT syndrome: progress and questions / P. Schwartz // *Am Heart J.* — 1985. — Vol. 109. — P. 399–411.
26. Макаров, Л. М. Холтеровское мониторирование / Л. М. Макаров. — М.: Медпрактика, 2000. — 216 с.
27. Школьникова, М. А. Синдром удлиненного интервала QT / М. А. Школьникова. — М.: Медпрактика, 2001.
28. Risk stratification in the Long-QT Syndrome / S. G. Priori [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348, № 19. — P. 1866–1874.
29. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome / A. J. Moss [et al.] // *Circulation.* — 2000. — Vol. 15, № 101(6). — P. 616–623.
30. Association of long QT syndrome loci and cardiac events among the patients treated with  $\beta$ -blockers / S. G. Priori [et al.] // *JAMA.* — 2004. — Vol. 292 (15), № 11. — P. 1341–1344.