

ISSN 2782-3806

ISSN 2782-3814 (Online)

УДК 616.12-008.318-07 + 616.12-005.4 + 61(091)

<https://doi.org/10.18705/2782-3806-2025-5-5-426-436>

История изучения и эволюция взглядов на синдром удлиненного интервала QT. Обзор литературы

Е. С. Шеянова, Х. З. Зайналова, Н. С. Кульчицкая, А. Н. Пономарева, А. М. Никоненко, А. А. Костарева, Т. М. Первунина, Е. С. Васичкина

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Шеянова Елизавета Сергеевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава
России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: sheyanovaes@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Синдром удлиненного интервала QT (СУИQT) представляет собой гетерогенное наследственное или приобретенное нарушение реполяризации миокарда, ассоциированное с высоким риском развития желудочковых аритмий типа “torsades de pointes” и внезапной сердечной смерти. В настоящем обзоре прослеживается эволюция научных представлений о СУИQT от первых клинических описаний в 1950-х годах до современных достижений молекулярной генетики. Особое внимание уделено ключевым этапам патофизиологического осмысления синдрома, включая роль симпатической нервной системы, альтернации зубца T, внедрение β-адреноблокаторов и левосторонней симпатэктомии, а также идентификацию генов, ответственных за различные подтипы СУИQT (KCNQ1, KCNH2, SCN5A и др.). Рассмотрены современные направления исследований: использование индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, методов генной коррекции (siRNA, CRISPR/Cas9) и искусственного интеллекта для диагностики и стратификации риска. Отмечен вклад отечественных исследователей в развитие клинико-генетических подходов к изучению синдрома. Обобщенный опыт свидетельствует о переходе от эмпирической терапии к персонализированному ведению пациентов с СУИQT и определяет перспективы дальнейших исследований в области генных модификаторов, патогенетических методов лечения и цифровых технологий в кардиологии.

Ключевые слова: синдром удлиненного интервала QT, каналопатии, внезапная сердечная смерть, молекулярная генетика, персонализированная медицина, искусственный интеллект, история кардиологии

Для цитирования: Шеянова Е.С., Зайналова Х.З., Кульчицкая Н.С. и др. История изучения и эволюция взглядов на синдром удлиненного интервала QT. Обзор литературы. *Российский журнал персонализированной медицины*. 2025;5(5):426-436. <https://doi.org/10.18705/2782-3806-2025-5-5-426-436>; <https://elibrary.ru/ldfvsq>

The history of research and the evolution of views on long QT syndrome. A Literature Review

**Elizaveta S. Sheyanova, Khaibat Z. Zaynalova, Natalia S. Kulchitskaya,
Anna N. Ponomareva, Anna M. Nikonenko, Anna A. Kostareva,
Tatiana M. Pervunina, Elena S. Vasichkina**

Federal State Budgetary Institution “Almazov National Medical Research Centre” of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

Corresponding author:

Elizaveta S. Sheyanova,
Almazov National Medical Research
Centre,
2 Akkuratova str., St. Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: sheyanovaes@gmail.com

ABSTRACT

Long QT syndrome (LQTS) is a heterogeneous hereditary or acquired myocardial repolarization disorder associated with a high risk of torsades de pointes ventricular arrhythmia and sudden cardiac death. This review traces the evolution of scientific understanding of LQTS from the first clinical descriptions in the 1950s to modern advances in molecular genetics. Particular attention is paid to key stages in the pathophysiological conceptualization of the syndrome, including the role of the sympathetic nervous system, T-wave alternans, the introduction of β-blockers and left cardiac sympathetic denervation, as well as the identification of genes responsible for various LQTS subtypes (KCNQ1, KCNH2, SCN5A, etc.). Current research directions are reviewed: the use of induced pluripotent stem cells, gene correction methods (siRNA, CRISPR/Cas9), and artificial intelligence for diagnosis and risk stratification. The contribution of domestic researchers to the development of clinical and genetic approaches to studying the syndrome is noted. The accumulated experience indicates a transition from empirical therapy to personalized management of patients with LQTS and outlines prospects for further research in the areas of genetic modifiers, pathogenetic treatments, and digital technologies in cardiology.

Keywords: long QT syndrome, channelopathies, sudden cardiac death, molecular genetics, personalized medicine, artificial intelligence, history of cardiology

For citation: Sheyanova ES, Zaynalova KZ, Kulchitskaya NS, et al. The history of research and the evolution of views on long QT syndrome. A Literature Review. *Russian Journal for Personalized Medicine*. 2025;5(5):426-436. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/2782-3806-2025-5-5-426-436>; <https://elibrary.ru/ldfvsq>

ВВЕДЕНИЕ

Синдром удлиненного интервала QT (СУИQT) — это наследственное или приобретенное нарушение реполяризации миокарда, электрофизиологическим маркером которого является удлинение корригированного интервала QT на электрокардиограмме. Данное состояние ассоциировано с высоким риском развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий, в частности тахикардии типа “torsades de pointes”, и внезапной сердечной смерти. Эволюция научных представлений о синдроме прошла сложный путь от первоначальных фенотипических наблюдений до современных молекулярно-генетических концепций. Целью настоящей работы является обзор литературы, посвященной этапам изучения СУИQT, и определение перспективных векторов для дальнейших исследований.

ПЕРВЫЕ ОПИСАНИЯ

Исторически первые систематизированные наблюдения синдрома удлиненного интервала QT связаны с описанием семьи, представленным Антоном Джервеллом и Фредом Ланге-Нильсеном. В 1953 г. девятилетний мальчик с врожденной глухотой был госпитализирован в связи с рецидивирующими синкопе, провоцируемыми физической нагрузкой. Единственным выявленным патологическим маркером выступало удлинение интервала QT на ЭКГ (рис. 1). Вскоре после выписки пациент умер

внезапно; на аутопсии органической патологии сердца обнаружено не было.

Анализ семейного анамнеза выявил, что у четырех из шести детей в семье отмечалась глухота в сочетании с синкопальными состояниями, при этом у двоих из них наступил летальный исход в возрасте 5 лет. Электрокардиографическое обследование трех детей подтвердило наличие удлиненного QT. Родители и двое других детей были фенотипически здоровы, имели нормальный слух и нормальный интервал QT.

Данный клинический случай, опубликованный в 1957 г., стал классическим примером идиопатической формы синдрома, впоследствии названной синдромом Джервелла-Ланге-Нильсена. Авторы работы впервые указали на нозологическую общность электрофизиологического фенотипа и клинических проявлений, хотя этиология синдрома на тот момент оставалась нераскрытым [1].

Эти первоначальные наблюдения послужили толчком для исследования патогенетической связи между аномалиями реполяризации миокарда и риском развития фатальных аритмий.

Существенный прогресс произошел в 1963 г., когда Чезарино Романо и Оуэн Конор Уорд независимо друг от друга документировали семейные случаи СУИQT, не сопровождавшиеся глухотой [2, 3]. Это привело к выделению двух основных форм синдрома удлиненного QT: синдрома Jervell и Lange-Nielsen (Джервелла-Ланге-Нильсена) и синдрома Romano-Ward (Романо-Уорда).

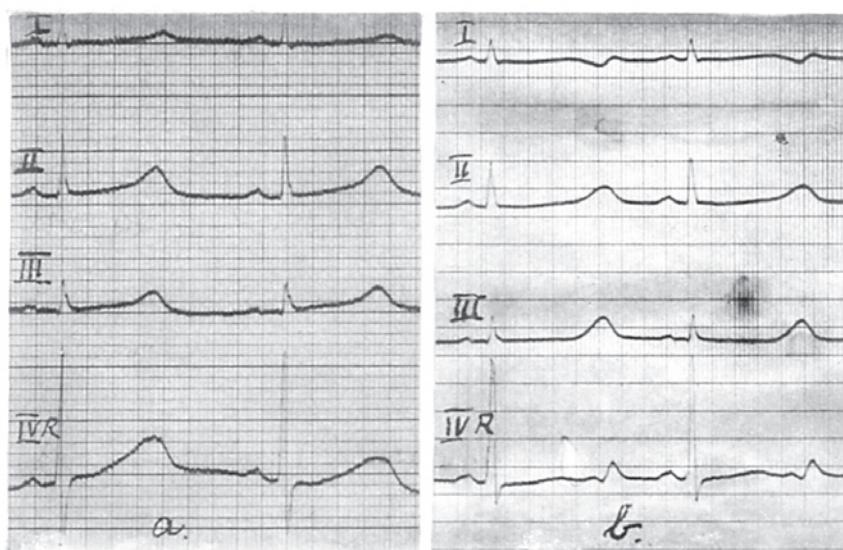


Рис. 1. ЭКГ 9-летнего мальчика:

а) в покое, QT 500 мсек., RR 880 мсек.; б) после подъема по лестнице, QT 600 мсек., RR 860 мсек.
(20 июля 1953 г.) [1]

Figure 1. ECG of a 9-year-old boy:

а) at rest, QT 500 msec, RR 880 msec; b) after climbing stairs, QT 600 msec, RR 860 msec (July 20, 1953) [1]

Фундаментальный вклад в изучение патофизиологии синдрома был сделан Питером Шварцем в начале 1970-х годов. Стимулом для его изысканий послужил клинический случай внезапной смерти 19-летней девушки во время шоу на телевидении. При ретроспективном анализе ранее зарегистрированной ЭКГ, первоначально описанной как «нормальная», было выявлено критическое удлинение корригированного интервала QT, кроме того, выяснилось, что девушка часто теряла сознание на фоне физической нагрузки и стрессовой ситуации. Семейный анамнез оказался отягощенным: у младшей сестры погибшей также фиксировались синкопальные состояния и удлинение QT на ЭКГ. Несмотря на очевидные электрокардиографические маркеры, в медицинском сообществе того времени доминировало скептическое отношение к диагностической ценности интервала QT.

Проведя тщательный анализ литературы и собственных наблюдений, Шварц установил, что жизнеугрожающие события у пациентов с СУИQT закономерно возникают на фоне повышенной симпатической активности. Кроме того, он впервые идентифицировал и описал альтернацию зубца Т — вариабельность его морфологии в чередующихся комплексах — как важный предиктор желудочковой тахикардии типа “torsades de pointes” и фибрилляции желудочков.

Таким образом, Шварц продемонстрировал, что наряду со стабильным удлинением QT, альтернация зубца Т, особенно индуцированная стрессом, является патогномоничным электрофизиологическим признаком синдрома [4, 5].

Эмпирическое наблюдение о связи синкопальных эпизодов с повышенной активностью симпатической нервной системы стало основанием для применения β-адреноблокаторов, назначение которых уменьшало количество синкопальных состояний. В 1971 г. Артур Мосс, опираясь на экспериментальные данные Яновица, демонстрировавшие удлинение интервала QT у собак при абляции правого и стимуляции левого звездчатого ганглия [6], успешно выполнил левую шейно-грудную симпатэктомию у пациента с СУИQT [7].

Вдохновленные этими результатами и подтвердив их в собственных экспериментальных моделях, Питер Шварц и его коллеги 25 марта 1973 г. провели первую у человека абляцию левого звездчатого ганглия в сочетании с удалением четырех верхних грудных ганглиев. Данное хирургическое вмешательство, в настоящее время известное как левосторонняя симпатэктомия, сохраняет статус варианта терапии второй линии для пациентов с СУИQT, рефрактерных или имеющих противопоказания к терапии β-адреноблокаторами. У прооперированной пациентки впоследствии не было зафиксировано ни одного рецидива жизнеугрожающих аритмий [5].

Под руководством П. Шварца было инициировано объединение исследователей, изучающих аналогичные клинические случаи. К 1975 г. была собрана когорта из 203 пациентов, а в 1979 г. учрежден первый международный регистр пациентов с СУИQT.

К 1978 г. было установлено, что удлинение корригированного по ЧСС интервала QT (QTc) у лиц, перенесших инфаркт миокарда, ассоциировано с повышенным риском внезапной сердечной смерти [8]. Данное наблюдение подтвердило клиническую значимость показателя QTc и способствовало его внедрению в рутинную практику.

В 1982 г. Мосс и Шварц выдвинули гипотезу о том, что хинидин может потенцировать латентную аномалию реполяризации у пациентов с субклиническими формами СУИQT [9]. Данное предположение получило подтверждение в 2000 г., когда было документально зафиксировано, что блокатор калиевых каналов цизаприд способен индуцировать остановку сердца и желудочковую тахикардию у бессимптомного носителя мутации гена KCNQ1. У данного пациента исходно нормальный интервал QT патологически удлинился на фоне приема препарата.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОТКРЫТИЯ

Прорыв в расшифровке молекулярных основ СУИQT произошел в 1995 г., когда был идентифицирован и описан первый ген, ассоциированный с данным заболеванием, — KCNH2 (изначально обозначавшийся как HERG), ответственный за развитие СУИQT 2-го типа [10]. Одновременно был идентифицирован ген SCN5A, мутации в котором обуславливают СУИQT 3-го типа. В 1996 г. был открыт ген KCNQ1, являющийся причиной наиболее распространенного подтипа — СУИQT 1-го типа [11]. Эти и другие гены представлены в таблице 1.

Параллельно в 1999 г. были получены данные, характеризующие особенности пенетрантности и экспрессивности идентифицированных генов. Как отмечал Шварц, ключевой вопрос заключался в следующем: «Почему из двух сибсов с идентичной патогенной мутацией у одного развиваются синкопе и остановка сердца, а другой остается полностью бессимптомным?» [5]. Наблюдение за многочисленными семьями с СУИQT 1-го типа и идентичной мутацией позволило выдвинуть гипотезу о существовании генов-модификаторов — группы генов, способных как «утяжелять», так и «облегчать» фенотипические проявления основного заболевания [5].

В рамках двухлетнего проспективного наблюдения за 26 семьями (общая когорта ≈500 человек, включая ≈200 носителей мутации) была продемонстрирована значительная вариабельность фенотипа (рис. 2).

Таблица 1. Генетические открытия мутаций, приводящих к СУИQT**Table 1.** Genetic discoveries of mutations causing long QT syndrome (LQTS)

Подтип	Мутация в гене	Каналы/протеины	Год открытия	Авторы	Источник
СУИQT 1	KCNQ1	K	1996	Wang Q, et al.	[11]
СУИQT 2	KCNH2	K	1995	Curran ME, et al.	[10]
СУИQT 3	SCN5A	Na	1995	Wang Q, et al.	[34]
СУИQT 4	ANK2	adapter protein /адаптерный белок	2003	Mohler PJ, et al.	[35]
СУИQT 5	KCNE1	K	1997	Schulze-Bahr E, et al.	[36]
СУИQT 6	KCNE2	K	1999	Abbott GW, et al.	[37]
СУИQT 7	KCNJ2	K	2001	Plaster NM, et al.	[38]
СУИQT 8	CACNA1C	Ca	2004	Splawski I, et al.	[39]
СУИQT 9	CAV3	Caveolin-3	2006	Vatta M, et al.	[40]
СУИQT 10	SCN4B	Na	2007	Medeiros-Domingo A, et al.	[41]
СУИQT 11	AKAP9	K	2009	Chen L, et al.	[42]
СУИQT 12	SNTA1	Na	2008	Wu G, et al.	[43]
СУИQT 13	KCNJ5	K	2013	Wang F, Liu J, Hong L, et al.	[44]
СУИQT 14	CALM1	Ca	2013	Crotti, et al.	[45]
СУИQT 15	CALM2	Ca	2016	Boczek NJ, et al.	[46]
СУИQT 16	CALM3	Ca	2016	Boczek NJ, et al.	[46]
СУИQT 17	SCN1B	Na	2014	Riuro H, et al.	[47]

Значение корригированного интервала QT (QTc) у носителей варьировало от 397 до 677 мс. При этом, хотя у 80 % носителей мутации отмечались серьезные сердечные события, 20 % оставались полностью бессимптомными, несмотря на отсутствие терапии [5].

В последующие годы часть предполагаемых генов-модификаторов была успешно идентифицирована.

В тот же период было получено прямое подтверждение низкой пенетрантности мутаций при СУИQT. Исследование девяти семей с предположительно спорадическими случаями (манифестация только у probanda) выявило, что 15 из 46 (33 %) фенотипически здоровых родственников являлись скрытыми носителями патогенного аллеля, что соответствовало расчетной пенетрантности в 25 % [12]. Эти данные свидетельствуют, что патогенная мутация сама по себе недостаточна для развития клинической картины, что указывает на существенный вклад генетических модификаторов и факторов внешней среды в реализацию фенотипа.

МУТАЦИИ И ТРИГГЕРЫ

К началу 2000-х гг. достижения в области молекулярной генетики позволили установить четкую корреляцию между патогенными вариантами в генах, кодирующих ключевые субъединицы ионных каналов кардиомиоцитов, и специфическими триггерными факторами клинической манифестации СУИQT [13].

Структурно ионные каналы образованы белковыми субъединицами, обеспечивающими трансмембранные движения ионов (рис. 3) [15].

В регуляции реполяризации миокарда критическую роль играют K⁺ токи IKr и IKs, определяющие продолжительность потенциала действия. Мутации в гене KCNQ1, кодирующем α -субъединицу канала, ответственного за ток IKs, ассоциированы с развитием СУИQT 1-го типа. Мутации в гене KCNE1, кодирующем β -субъединицу (IKs) этого же канала, приводят к СУИQT 5-го типа [16]. Важнейшей физиологической

особенностью тока I_{Ks} является его строгий контроль со стороны симпатической нервной системы: повышение ее активности усиливает реполяризующий резерв, обеспечивая адаптивное укорочение потенциала действия на фоне тахикардии [17]. Данный механизм объясняет повышенную уязвимость носителей мутаций в генах KCNQ1 и KCNE1 к развитию жизнеугрожающих аритмий в условиях симпатикотонии (например, при физической или эмоциональной нагрузке).

Отдельный патогенетический механизм реализуется при мутациях в гене SCN5A, кодирующем α -субъединицу Na^+ канала. Данные мутации, ассоциированные с СУИQT 3-го типа, приводят к феномену усиления функции натриевого канала (gain-of-function): во время фазы плато потенциала действия небольшое количество Na^+ каналов не инактивируется,

а снова открывается, обеспечивая очень небольшой деполяризующий ток [14].

Полученные данные о молекулярных основах различных подтипов СУИQT заложили фундамент для разработки персонализированных подходов к терапии. Стратегия ведения пациентов стала учитывать генетический вариант: носителям мутаций типа LQT1 рекомендовано ограничение интенсивных физических нагрузок, в то время как для лиц с типом LQT3 патогенетически обосновано применение блокаторов натриевых каналов.

Вслед за идентификацией первых трех основных генов (KCNQ1, KCNH2, SCN5A), ответственных за большую часть случаев СУИQT, были обнаружены и охарактеризованы более 10 дополнительных генов, ассоциированных с редкими подтипами данного синдрома.

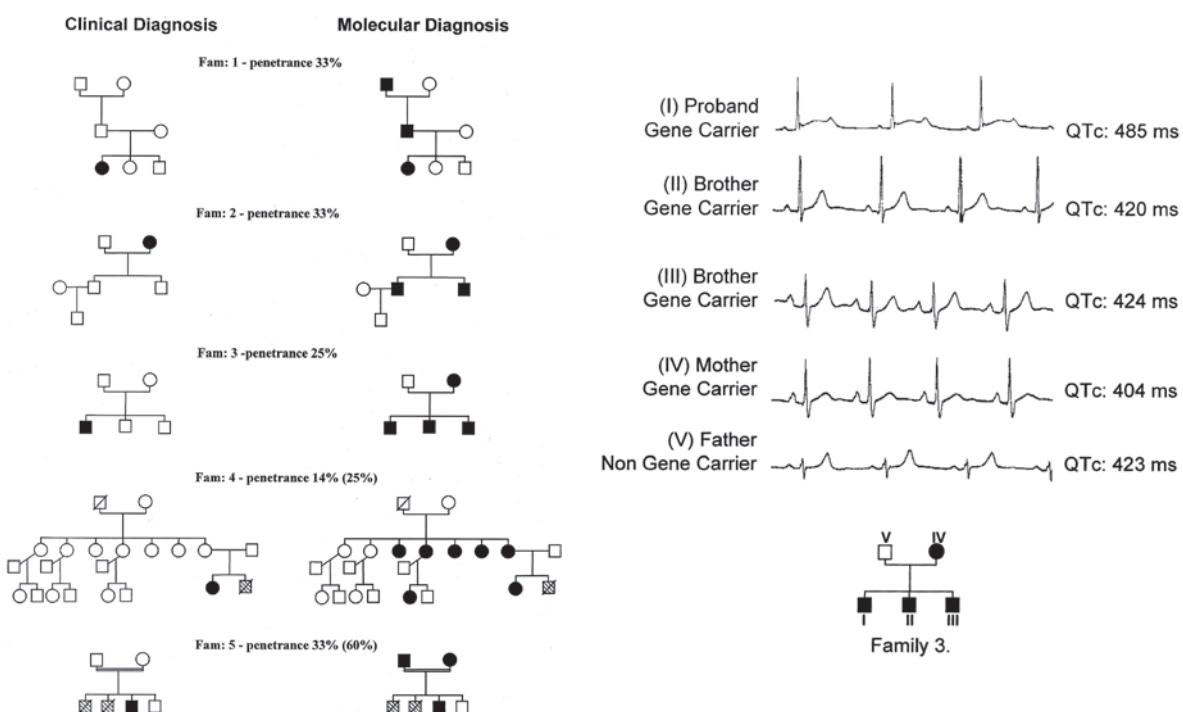


Рис. 2. Вариабельность фенотипа (26 семей, 2 года проспективного наблюдения)¹

Примечания: а) генеалогические деревья 5 семей. Клиническая оценка слева, результаты молекулярного скрининга изображены справа. Сплошные символы представляют пораженных лиц, идентифицированных с помощью 2 подходов. Заштрихованные символы представляют преждевременную (<35 лет) внезапную смерть; б) ЭКГ (отведение II), зарегистрированные у пробандов и членов семьи. Аномальное удлинение интервала QT присутствует только у пробанда; другие члены семьи с той же мутацией показывают картину ЭКГ в пределах нормы [12].

Figure 2. Phenotype variability (26 families, 2 years of prospective observation)¹

Notes: a) pedigrees of 5 families. Clinical evaluation is shown on the left, molecular screening results are depicted on the right. Solid symbols represent affected individuals identified by both approaches. Hatched symbols represent premature (<35 years) sudden death; b) ECG (lead II) recordings from probands and family members. Abnormal QT interval prolongation is present only in the proband; other family members with the same mutation show ECG patterns within normal limits [12].

¹ Адаптировано из статьи Priori SG, et al., 1999 / Adapted from Priori SG, et al., 1999

ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ ОПЫТ ИЗУЧЕНИЯ СИНДРОМА УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT

Значительный вклад в изучение синдрома удлиненного интервала QT и других каналопатий в России сделан профессором М. А. Школьниковой. Первые упоминания о СУИQT в отечественной научной литературе датируются 1989 г. [18].

Под руководством Школьниковой были систематизированы современные на тот период представления о генетике, диагностике и лечении СУИQT [19]. Эти работы заложили основу для внедрения молекулярно-генетического тестирования в клиническую практику, что значительно повысило точность диагностики и позволило оптимизировать терапевтическую стратегию.

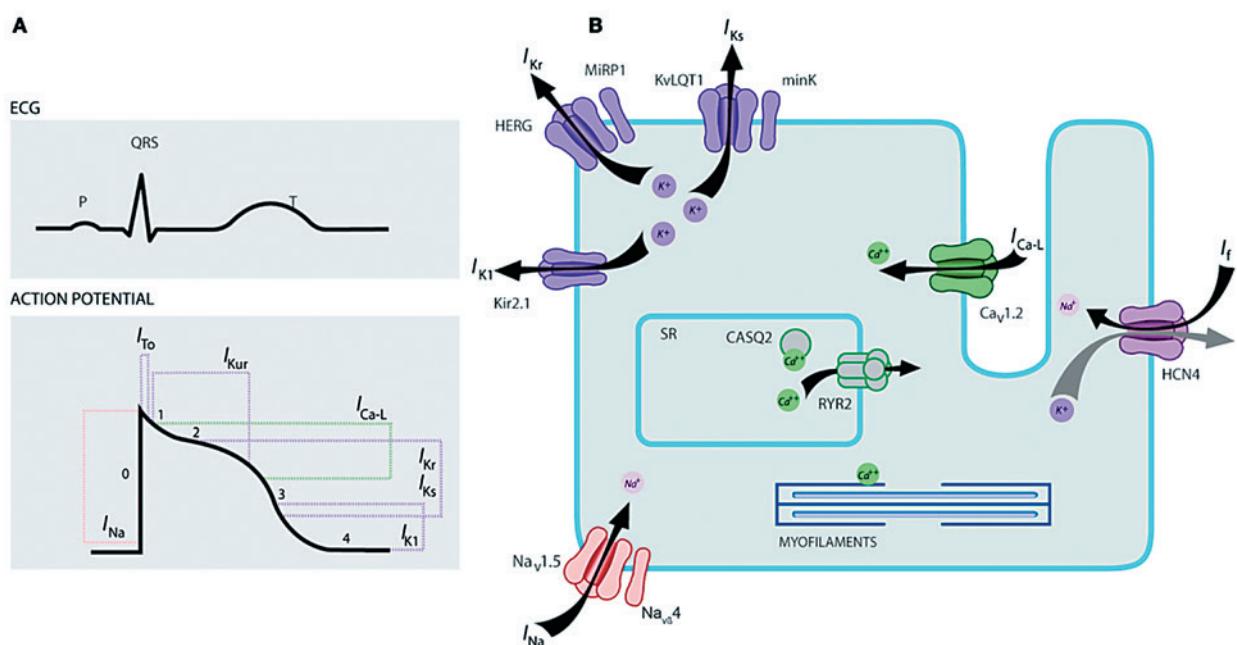
Впоследствии были описаны редкие формы синдрома, их клинико-электрокардиографические особенности и принципы ведения пациентов [20]. Эти данные расширили понимание фенотипического разнообразия СУИQT и обосновали необходимость разработки персонализированных подходов к терапии [21].

Совокупность этих и других исследований, выполненных российскими учеными, существенно углубила понимание клинико-генетического полиморфизма СУИQT, что является основой для совершенствования диагностики и разработки более эффективных стратегий ведения данной категории пациентов.

ПОСЛЕДНИЕ ОТКРЫТИЯ В ОБЛАСТИ ГЕНЕТИКИ СУИQT

Фундаментальным достижением 2006 г., оказавшим значительное влияние на биомедицинские исследования, стало создание японским ученым Яманакой индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (иПСК). Данная технология позволяет репрограммировать дифференцированные соматические клетки в плюрипотентное состояние, аналогичное эмбриональным стволовым клеткам. Это открыло возможность генерации кардиомиоцитов, несущих специфические патогенные варианты, ассоциированные с синдромом удлиненного интервала QT (СУИQT), с целью моделирования заболеваний и тестирования лекарственных препаратов [22].

В том же году Нобелевская премия была присуждена Эндрю Файеру и Крейгу Мелло за открытие РНК-интерференции — механизма подавления экспрессии генов с помощью двуцепочечных РНК (Nobel Prize in Physiology or Medicine 2006). Это достижение стимулировало разработку методов генной коррекции при СУИQT. В 2013 г. группа исследователей под руководством доктора Лу успешно применила малые интерферирующие РНК (siRNA) для аллель-специфичного подавления мутантного аллеля E637K в гене *hERG* (LQTS2). В результате в кардиомиоцитах, дифференцированных из иПСК



пациентов, была восстановлена функция ионных каналов, что нормализовало электрофизиологические свойства клеток [23].

Дальнейшее развитие методов редактирования генома с использованием CRISPR/Cas9. В 2013 г. с помощью этого метода была успешно скорректирована мутация с.A2987T (N996I) в гене *KCNH2* (LQT2) в иПСК пациента, что привело к нормализации электрофизиологических свойств кардиомиоцитов [24]. Несмотря на продемонстрированный потенциал для разработки персонализированных терапевтических стратегий, клиническому применению CRISPR/Cas9 препятствует ряд ограничений, включая риск нецелевых мутаций, сложности доставки в кардиомиоциты и недостаточную изученность долгосрочных эффектов.

В 2015 г. европейские рекомендации впервые официально закрепили роль генотипа при принятии решений об имплантации кардиовертера-дефибриллятора [25]. В 2015–2017 гг. исследования были сосредоточены на внедрении молекулярной диагностики для стратификации риска, что способствовало формированию алгоритмов для прогнозирования исходов [26, 27].

К 2017 г. в исследованиях СУИ QT происходил переход от однофакторных предикторов риска (например, длительность интервала QTc) к комплексным клинико-генетическим алгоритмам стратификации. В частности, было показано, что носители мутаций СУИ QT2 имеют повышенный риск аритмических событий даже при нормальном QTc, что подчеркивает ограниченность использования QTc как единственного предиктора риска и необходимость учета генетического фона при прогнозировании [28]. Одновременно были уточнены электрокардиографические подходы к стратификации риска (выбор оптимальных отведений для оценки QTc), что также повысило точность идентификации высоко-рисковых пациентов в семьях с СУИ QT [29]. Эти шаги подготовили основу для появления первых formalизованных моделей прогноза риска, таких как 1-2-3-LQTS Risk Score, в последующие годы.

В крупном международном консенсусном исследовании 2020 г. проведена доказательная переоценка генов, ранее ассоциированных с врожденным СУИ QT. В результате лишь три гена (*KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A*) признаны имеющими убедительную доказательную базу (“definitive”), тогда как большинство других (включая *AKP9*, *SNTA1*) были отнесены к категориям с недостаточными или противоречивыми данными, что привело к рационализации генетического тестирования [30].

В период 2018–2021 гг. усилился акцент на генотип-фенотип корреляциях, влиянии конкретных генетических вариантов на прогноз и ответ на терапию. В 2022 г. Европейское общество кардиологов (ESC)

выпустило обновленные полноценные рекомендации по желудочковым нарушениям ритма сердца, включая СУИ QT, с конкретными алгоритмами стратификации риска, генетической диагностикой и терапией [31]. За 2023 и 2024 гг. появились комментарии и адаптации этих рекомендаций для клинической практики, а также систематические обзоры, развивающие подходы к диагностике и лечению СУИ QT.

Параллельно с развитием молекулярных технологий, методы искусственного интеллекта (ИИ) начинают занимать значимое место в диагностике СУИ QT. В 2021 г. было представлено программное обеспечение на основе ИИ, которое, проанализировав 538 200 электрокардиограмм в 12 отведениях, продемонстрировало способность выявлять удлинение корригированного интервала QT более 500 мс с чувствительностью 80 %, специфичностью 95 % и отрицательной прогностической ценностью 99,2 % при валидации против экспертизы оценки кардиологов [32]. Так, в 2025 г. отмечается усиление роли цифровых методов, достигнута высокая корреляция их с экспертной оценкой ($r>0,95$), что открывает возможности для стандартизации и массового применения цифровых инструментов в диагностике и мониторинге каналопатий, а также интеграции ИИ-анализов ЭКГ и более глубоких генетических/молекулярных стратификационных моделей для оценки риска [33].

Совокупность этих открытых обозначила новые векторы в разработке терапевтических и диагностических стратегий при СУИ QT, в частности, в области генной коррекции и прецизионной диагностики.

ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая гетерогенность синдрома удлиненного интервала QT варьирует от бессимптомного течения до внезапной сердечной смерти, что определяет сложности в стратификации риска. По мере углубления представлений о патофизиологии синдрома был идентифицирован ряд специфических триггерных факторов (эмоциональный стресс, физическая нагрузка, прием проаритмогенных препаратов), что способствовало разработке более точных профилактических рекомендаций.

Перспективы научных исследований связаны с поиском новых молекулярных мишней для терапии, совершенствованием методов генетической диагностики и созданием персонализированных терапевтических алгоритмов. Параллельно развитие технологий длительного мониторинга ЭКГ с применением методов искусственного интеллекта открывает возможности для раннего выявления пациентов высокого риска и своевременного начала превентивной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эволюция научных представлений о СУИQT, от первоначальных клинических описаний до современных геномных и клеточных технологий, кардинально расширила понимание его патогенеза и создала основу для таргетной терапии. Несмотря на наличие эффективных диагностических и профилактических стратегий, снижающих риск внезапной сердечной смерти, сохраняется необходимость в дальнейших исследованиях. Перспективы связаны с идентификацией новых генетических маркеров, разработкой методов патогенетического лечения и внедрением технологий искусственного интеллекта и машинного обучения для прогнозирования риска и персонализации терапии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики / Compliance with ethical principles

Авторы заявляют об отсутствии использования генеративного искусственного интеллекта. / The authors declare no use of Generative AI in the preparation of this manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval, and sudden death. *American Heart Journal*. 1957;54(1):59–68. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(57\)90079-0](https://doi.org/10.1016/0002-8703(57)90079-0)
2. Romano C, Gemme G, Pongiglione R. Aritmie rare dell'età pediatrica. I. Tachicardia parossistica ripetitiva. *Minerva Pediatr*. 1963;15:1155–1164.
3. Ward O. A new familial cardiac syndrome in children. *J Ir Med Assoc*. 1964;54:103–106.
4. Grant R. Clinical electrocardiography. New York: McGraw Hill; 1957. 225 p.
5. Schwartz PJ. 1970–2020: 50 years of research on the long QT syndrome—from almost zero knowledge to precision medicine. *Eur Heart J*. 2021;42(11):1063–1072. <https://doi.org/10.1093/euroheartj/ehaa769>
6. Yanowitz F, Preston JB, Abildskov JA. Functional distribution of right and left stellate innervation to the ventricles. *Circ Res*. 1966;18:416–428.
7. Moss AJ, McDonald J. Unilateral cervicothoracic sympathetic ganglionectomy for the treatment of long QT interval syndrome. *N Engl J Med*. 1971;285:903–904.
8. Schwartz PJ, Wolf S. QT interval prolongation as predictor of sudden death in patients with myocardial infarction. *Circulation*. 1978;57:1074–1077.
9. Moss AJ, Schwartz PJ. Delayed repolarization (QT or QTU prolongation) and malignant ventricular arrhythmias. *Mod Concepts Cardiovasc Dis*. 1982;51:85–90.
10. Curran ME, Splawski I, Timothy KW, et al. A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome. *Cell*. 1995;80:795–803.
11. Wang Q, Curran ME, Splawski I, et al. Positional cloning of a novel potassium channel gene: KVLQT1 mutations cause cardiac arrhythmias. *Nature Genet*. 1996;12:17–23.
12. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ. Low penetrance in the long-QT syndrome: clinical impact. *Circulation*. 1999;99(4):529–533. <https://doi.org/10.1161/01.cir.99.4.529>
13. Sanguinetti MC. Long QT syndrome: ionic basis and arrhythmia mechanism in long QT syndrome type 1. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2000;11:710–712.
14. Bhuiyan ZA, Al-Shahrani S, Al-Aama J, et al. Congenital long qt syndrome: an update and present perspective in Saudi Arabia. *Front Pediatr*. 2013;1:39. <https://doi.org/10.3389/fped.2013.00039>
15. Sanguinetti MC. Long QT syndrome: ionic basis and arrhythmia mechanism in long QT syndrome type 1. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2000;11(6):710–712.
16. Kass RS, Wiegers SE. The ionic basis of concentration-related effects of noradrenaline on the action potential of calf cardiac purkinje fibres. *J Physiol*. 1982;322:541–558.
17. Kass RS, Moss AJ. Long QT syndrome: novel insights into the mechanisms of cardiac arrhythmias. *J Clin Invest*. 2003;112(6):810–815.
18. Белоконь Н. А., Бокерия Л. А., Школьникова М. А. Синдром удлиненного интервала QT — причина внезапной смерти у детей. М.: Союзмединформ; 1989. С. 11–13.
Belokon' NA, Bokeriya LA, Shkol'nikova MA. Long QT syndrome as a cause of sudden death in children. Moscow: Soyuzmedinform; 1989. P. 11–13. (In Russ.)
19. Школьникова М. А. Синдром удлиненного интервала QT. М.: Медпрактика; 2001. 128 с.
Shkol'nikova MA. Long QT syndrome. Moscow: Medpraktika; 2001. 128 p. (In Russ.)
20. Беляева М. М., Ильдарова Р. А., Школьникова М. А. Синдромы Андерсена-Тавила, Тимоти, Джервелла-Ланге-Нильсена: полигенная патология с высоким риском внезапной сердечной смерти. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. 2016;95(3):80–86.
Belyaeva MM, Ildarov RA, Shkolnikova MA. Andersen-Tawil, Timothy, Jervell-Lange-Nielsen syndromes: multigene pathology with high risk of sudden cardiac death. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2016;95(3):80–86. (In Russ.)
21. Велеславова О. Е., Шубик Ю. В., Болдуева С. А. и др. Необычный случай синдрома удлиненного интервала QT. *Вестник аритмологии*. 2018;94:28–34. <https://doi.org/10.25760/VA-2018-94-28-34>
22. Veleslavova OE, Shubik YuV, Boldueva SA, et al. Uncommon case of long QT syndrome. *Journal of Arrhythmology*. 2018;94:28–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.25760/VA-2018-94-28-34>

22. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell.* 2006;126(4):663–676. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.07.024>
23. Lu X, Yang X, Huang X, et al. RNA interference targeting E637K mutation rescues hERG channel currents and restores its kinetic properties. *Heart Rhythm.* 2013;10(1):128–136. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2012.09.124>
24. Bellin M, Casini S, Davis RP, et al. Isogenic human pluripotent stem cell pairs reveal the role of a KCNH2 mutation in long-QT syndrome. *EMBO J.* 2013;32(24):3161–3175. <https://doi.org/10.1038/emboj.2013.240>
25. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European society of cardiology (ESC). *European Heart Journal.* 2015;36(41):2793–2867. <https://doi.org/10.1093/euroheartj/ehv316>
26. Qureshi SF, Ali A, Venkateshwari A, et al. Genotype-phenotype correlation in long QT syndrome families. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2015;15(6):269–285. <https://doi.org/10.1016/j.ipej.2015.12.001>
27. Zullo A, Frisso G, Dettai N, et al. Allelic complexity in long QT syndrome: a family-case study. *Int J Mol Sci.* 2017;18(8):1633. <https://doi.org/10.3390/ijms18081633>
28. Platonov PG, McNitt S, Polonsky B, et al. Risk stratification of type 2 long-QT syndrome mutation carriers with normal QTc interval. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2018;11:e005918.
29. Mönnig G, Eckardt L, Wedekind H. Electrocardiographic risk stratification in families with congenital long QT syndrome. *European Heart Journal.* 2006;27(17):2074–2080. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl159>
30. Adler A, Novelli V, Amin AS, et al. An international, multicentered, evidence-based reappraisal of genes reported to cause congenital long QT syndrome. *Circulation.* 2020;141(6):418–428.
31. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *European Heart Journal.* 2022;43(40):3997–4126.
32. Giudicessi JR, Schram M, Bos JM, et al. Artificial intelligence-enabled assessment of the heart rate corrected QT interval using a mobile electrocardiogram device. *Circulation.* 2021;143(13):1274–1286.
33. Tzvi-Minker E, Dittmann S, Rickert C, et al. A MATLAB algorithm to automatically estimate the QT interval and other ECG parameters and validation using a machine learning approach in congenital long-QT syndrome. *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 2025;18:1470–1481.
34. Wang Q, Shen J, Splawski I, et al. SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. *Cell.* 1995;80(5):805–811.
35. Mohler PJ, Schott JJ, Gramolini AO, et al. Ankyrin-B mutation causes type 4 long-QT cardiac arrhythmia and sudden cardiac death. *Nature.* 2003;421(6923):634–639. <https://doi.org/10.1038/nature01335>
36. Schulze-Bahr E, Wang Q, Wedekind H, et al. KCNE1 mutations cause Jervell and Lange-Nielsen syndrome. *Nat Genet.* 1997;17(3):267–268. <https://doi.org/10.1038/ng1197-267>
37. Abbott GW, Sesti F, Splawski I, et al. MiRP1 forms IKr potassium channels with HERG and is associated with cardiac arrhythmia. *Cell.* 1999;97(2):175–187. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80728-x](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80728-x)
38. Plaster NM, Tawil R, Tristani-Firouzi M, et al. Mutations in Kir2.1 cause the developmental and episodic electrical phenotypes of Andersen's syndrome. *Cell.* 2001;105(4):511–519. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(01\)00342-7](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(01)00342-7)
39. Splawski I, Timothy KW, Sharpe LM, et al. Ca(V)1.2 calcium channel dysfunction causes a multisystem disorder including arrhythmia and autism. *Cell.* 2004;119(1):19–31. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2004.09.011>
40. Vatta M, Ackerman MJ, Ye B, et al. Mutant caveolin-3 induces persistent late sodium current and is associated with long-QT syndrome. *Circulation.* 2006;114(20):2104–2112. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.635268>.
41. Medeiros-Domingo A, Kaku T, Tester DJ, et al. SCN4B-encoded sodium channel beta4 subunit in congenital long-QT syndrome. *Circulation.* 2007;116(2):134–142. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.659086>
42. Chen L, Marquardt ML, Tester DJ, et al. Mutation of an A-kinase-anchoring protein causes long-QT syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104(52):20990–20995. <https://doi.org/10.1073/pnas.0710527105>
43. Wu G, Ai T, Kim JJ, et al. Alpha-1-syntrophin mutation and the long-QT syndrome: a disease of sodium channel disruption. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2008;1(3):193–201. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.108.769224>
44. Wang F, Liu J, Hong L, et al. The phenotype characteristics of type 13 long QT syndrome with mutation in KCNJ5 (Kir3.4-G387R). *Heart Rhythm.* 2013;10(10):1500–1506. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.07.022>
45. Crotti L, Johnson CN, Graf E, et al. Calmodulin mutations associated with recurrent cardiac arrest in infants. *Circulation.* 2013;127(9):1009–1017. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001216>.
46. Boczek NJ, Gomez-Hurtado N, Ye D, et al. Spectrum and prevalence of CALM1-, CALM2-, and CALM3-encoded calmodulin variants in long QT syndrome and functional characterization of a novel long QT syndrome-associated calmodulin missense variant, E141G. *Circ Cardiovasc Genet.* 2016;9(2):136–146. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.115.001323>.
47. Riuró H, Campuzano O, Arbelo E, et al. A missense mutation in the sodium channel $\beta 1b$ subunit reveals SCN1B as a susceptibility gene underlying long QT syndrome. *Heart Rhythm.* 2014;11(7):1202–1209. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.03.044>.

Информация об авторах:

Шеянова Елизавета Сергеевна — детский кардиолог консультативно-диагностического отделения ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, sheyanovaes@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9144-1546>;

Зайналова Хайбат Зайналовна — детский кардиолог консультативно-диагностического отделения ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, zaynalova_khz@almazovcentre.ru, <https://orcid.org/0009-0006-2825-8179>;

Кульчицкая Наталья Сергеевна — детский кардиолог консультативно-диагностического отделения ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, kulchitskaya_ns@almazovcentre.ru, <https://orcid.org/0009-0001-9329-3169>;

Пономарева Анна Николаевна — врач функциональной диагностики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, ponomaeva_an@almazovcentre.ru, <https://orcid.org/0009-0007-7031-5381>;

Костарева Анна Александровна — доктор медицинских наук, директор Института молекулярной биологии и генетики, профессор кафедры факультетской терапии с клиникой Института медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, kostareva_aa@almazovcentre.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9349-6257>;

Никоненко Анна Михайловна — заведующая консультативно-диагностическим отделением для детей, детский хирург, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, nikonenko_am@almazovcentre.ru, <https://orcid.org/0009-0008-6776-5549>;

Первунина Татьяна Михайловна — доктор медицинских наук, директор Института перинатологии и педиатрии, заведующая кафедрой перинатологии и педиатрии с клиникой, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, pervunina_tm@almazovcentre.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9948-7303>;

Васичкина Елена Сергеевна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела сердечно-сосудистых заболеваний у детей, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, vasichkina_es@almazovcentre.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7336-4102>.

Вклад авторов:

Шеянова Е. С. — разработка концепции, написание статьи; Зайналова Х. З. — написание статьи; Кульчицкая Н. С. — написание статьи; Пономарева А. Н. — написание статьи; Никоненко А. М. — редакция статьи; Костарева А. А. — редакция статьи; Первунина Т. М. — редакция статьи; Васичкина Е. С. — разработка концепции, написание статьи, финальная редакция статьи и утверждение окончательного варианта.

Authors information:

Elizaveta S. Sheyanova — MD, Pediatric Cardiologist, Consultative and Diagnostic Department, Almazov National Research Centre, St. Petersburg, Russia, sheyanovaes@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9144-1546>;

Khaibat Z. Zaynalova — MD, Pediatric Cardiologist, Consultative and Diagnostic Department, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia, zaynalova_khz@almazovcentre.ru, <https://orcid.org/0009-0006-2825-8179>;

Natalia S. Kulchitskaya — MD, Pediatric Cardiologist, Consultative and Diagnostic Department, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia, kulchitskaya_ns@almazovcentre.ru, <https://orcid.org/0009-0001-9329-3169>;

Anna N. Ponomareva — MD, Functional Diagnostics Physician, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia, ponomaeva_an@almazovcentre.ru, <https://orcid.org/0009-0007-7031-5381>;

Anna A. Kostareva — MD, PhD, DSc, Director of the Institute of Molecular Biology and Genetics, Professor of the Department of Faculty Therapy with Clinic, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia, kostareva_aa@almazovcentre.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9349-6257>;

Anna M. Nikonenko — MD, Head of the Consultative and Diagnostic Department for Children, Pediatric Surgeon, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia, nikonenko_am@almazovcentre.ru, <https://orcid.org/0009-0008-6776-5549>;

Tatiana M. Pervunina — MD, PhD, DSc, Director of the Institute of Perinatology and Pediatrics, Head of the Department of Perinatology and Pediatrics with Clinic, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia, pervunina_tm@almazovcentre.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9948-7303>;

Elena S. Vasichkina — MD, PhD, DSc, Chief Researcher, Research Department of Cardiovascular Diseases in Children, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia, vasichkina_es@almazovcentre.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7336-4102>.

Contribution of the authors:

Sheyanova E. S. — concept development, article writing; Zaynalova Kh. Z. — article writing; Kulchitskaya N. S. — article writing; Ponomareva A. N. — article writing; Nikonenko A. M. — article editing; Kostareva A. A. — article editing; Pervunina T. M. — article editing; Vasichkina E. S. — concept development, article writing, final editing and approval of the manuscript.

Поступила в редакцию / Received: 28.11.2025

Принята к публикации / Accepted: 21.12.2025