

## СИНДРОМ УДЛИНЕННОГО Q-T И ДРУГИЕ КАНАЛОПАТИИ: ОТ ТЕОРИИ К ПРАКТИКЕ

*О.Д. Кучеренко, д-р мед. наук, профессор*

*Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков*

*У роботі представлений сучасний стан проблеми діагностики і лікування каналопатій, на фоні якого можуть розвиватися небезпечні для життя аритмії. Причиною спадкових форм подовження інтервалу Q-T, його скорочення, синдрому Бругади, катехолзалежної шлуночкової тахікардії є генні мутації. Набутий синдром подовженого Q-T обумовлений прийомом антиаритмічних та інших препаратів. Для лікування використовують β-адреноблокатори, виконують імплантацію дефібрилятора кардіовертера. Адекватна терапія поліпшує віддалений прогноз у більшості хворих.*

**Ключові слова:** каналопатії, діагностика, лікування, профілактика.

*В работе представлено современное состояние проблемы диагностики и лечения каналопатий, на фоне которых могут развиваться опасные для жизни аритмии. Причиной наследственных форм удлинения интервала Q-T, его укорочения, синдрома Бругады, катехолазависимой желудочковой тахикардии являются генные мутации. Приобретенный синдром удлинённого Q-T обусловлен приемом антиаритмических и других препаратов. Для лечения каналопатий используют β-адреноблокаторы, проводят имплантацию дефибриллятора кардиовертера. Адекватная терапия улучшает отдалённый прогноз у большинства больных.*

**Ключевые слова:** каналопатии, диагностика, лечение, профилактика.

В последние годы достигнуты значительные успехи в области молекулярной биологии и электрофизиологии, что позволило выявить новую группу заболеваний, получивших название "болезни ионных каналов" или "каналопатии" [1, 2, 3].

К группе каналопатий относятся следующие основные заболевания: синдром удлиненного Q-T, синдром укороченного Q-T; синдромы Бругады; катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия [1, 2]. Все эти заболевания объединяет то, что у больных при отсутствии структурных изменений со стороны сердца отмечается высокая склонность к синкопальным состояниям и внезапной кардиальной смерти. Рассмотрим каждое из этих заболеваний.

**Синдром удлиненного Q-T.** Это сочетание увеличения продолжительности интервала Q-T и опасных для жизни полиморфных желудочковых тахикардий, возникающих при физическом или эмоциональном напряжении. В настоящее время выделяют большие и малые критерии диагностики синдрома удлиненного Q-T. К большим критериям относятся: увеличение длительности интервала Q-T более 440 мс, развитие обморочных состояний при стрессовых ситуациях, наличие синдрома удлиненного Q-T у родственников; к малым: брадикардия, врожденная глухота, нарушение реполяризации желудочков, наличие в анамнезе альтернат T-волн (уплощение и зазубренность зубца T) [3, 4].

Причиной удлинения интервала Q-T при наследственных формах являются генные мутации. С учетом локализации мутировавшего гена можно выделить четыре типа синдрома удлиненного Q-T [3, 5, 6]. При 1-м и 2-м типах в результате мутации гена, локализующегося на коротком плече 11-й хромосомы или на 7-й хромосоме, наблюдается повреждение быстрых калиевых каналов, что приводит к увеличению длительности

формирования потенциалов действия. При синдроме удлинённого Q-T 3-го типа отмечается мутация гена, локализуемого на 3-й хромосоме, что приводит к нарушению инактивации натриевых каналов и увеличению длительности деполяризации. При синдроме 4-го типа в результате мутации гена на 21-й хромосоме нарушается активация медленных калиевых каналов и, как результат, удлиняется фаза реполяризации (как и при 1-м типе). Развитие тахикардий при синдроме удлинённого Q-T объясняют ранней постдеполяризацией либо локальной разницей рефрактерных периодов вследствие нарушения распределения симпатических нервных волокон в желудочках [1, 7]. В последнее время выделены ещё 6 типов синдрома удлинённого Q-T (LQT-5, LQT-6, LQT-7, LQT-8, LQT-9, LQT-10); их клиническое значение уточняется [8].

Течение синдрома удлинённого Q-T различно. В одних случаях симптомы отсутствуют, а в других - он проявляется нарушениями ритма с желудочковой пируэтной тахикардией (*torsade de pointes*), трепетанием и фибрилляцией желудочков и т. д. [9-11]. Аритмии при синдроме удлинённого Q-T нередко приводят к обморокам, потере сознания, остановке сердца [12, 13]. Наличие или отсутствие клинических проявлений объясняется различными молекулярно-генетическими механизмами, лежащими в основе синдрома удлинённого Q-T [12, 13]. При 1-м и 2-м типах синдрома удлинённого Q-T развитию трепетания желудочков предшествует психоэмоциональное перенапряжение. При синдроме 3-го типа аритмии возникают в покое, без каких-либо стрессовых ситуаций. При синдроме удлинённого Q-T 1-го и 2-го типов физические нагрузки не влияют на его продолжительность, а при 3-м типе физические усилия вызывают укорочение Q-T [12, 14]. В отдельных случаях синдром протекает при отсутствии симптомов (4-й вариант удлинённого интервала Q-T). Синдром удлинённого Q-T встречается при наследственных заболеваниях, таких, как синдром Романо-Уорда и синдром Джервела-Ланге-Нильсена (сочетание удлинённого Q-T и сенсоневральной глухоты) [9, 11, 15, 16]. Эти заболевания проявляются обмороками, обусловленными развитием желудочковой тахикардии, фибрилляцией желудочков. Нередки случаи внезапной смерти [9, 11, 17].

Достаточно часто удлинения интервала Q-T обусловлены изменениями реполяризации, причиной которой является прием лекарственных препаратов (таблица 1) [15, 17, 18].

Увеличение длительности интервала Q-T часто не зависит от дозы и концентрации препарата в плазме. Исключение составляют антиаритмические препараты IA и III классов, когда прослеживается связь между механизмом действия и удлинением Q-T (тип А побочных реакций). В большинстве случаев удлинение Q-T обусловлено идиосинক্রазией (тип В побочных реакций). Механизм удлинения интервала Q-T в настоящее время объясняют особенностями ионного обмена клеточных мембран [19-21].

Синдром удлинённого Q-T диагностируется с помощью ЭКГ. Верхней границей нормы продолжительности Q-T у женщин считается 450 мс, у мужчин - 430 мс. Длительность Q-T определяют на основании оценки 5 сердечных циклов при скорости записи ЭКГ 50 мм/с и калибровкой 2 см/мВ [15, 22]. С учетом частоты сердечных сокращений проводят коррекцию длительности Q-T по формулам Базетта. В последнее время для подтверждения диагноза предложено использовать метод генной диагностики [15, 23].

Для выявления желудочковой аритмии при синдроме удлинённого Q-T целесообразно использование суточного мониторирования ЭКГ [24, 25].

Таблица 1 - Препараты, вызывающие удлинение интервала Q-T

Группа	Название препарата
Антиаритмические препараты IA класса	Хинидин, прокаинамид, дизопирамид
Антиаритмические препараты III класса	Амиодарон, бретилий, дофетилид, соталол, ибутилид
Антидепрессанты трициклические	Амитриптилин, имипрамин
Фенотиазины	Френолон, трифтазин
Антибактериальные препараты	Эритромицин, кларитромицин, триметоприм-сульфаметаксозол, спарфлоксацин
Бета-адреномиметики	Сальбутамол, тербуталин, фенотерол, ксальмотерол
Антигистаминные препараты	Терфенадин, фексофенадин
Противорвотные препараты	Дотперидон, дроперидол
Антипсихотические вещества	Хлопромазин, галоперидол, мезоридазин, тиоридазин, пимозид
Прочие	Лидофлазин, галофантрин, пентамидин, пробукол, галоперидол, хлоралгидрат, метадон, мышьяковистый амидрин

При врожденных формах синдрома удлиненного Q-T медикаментозная терапия необходима для снижения риска внезапной смерти, особенно при наличии у больных обмороков и желудочковых аритмий. При отсутствии лечения смертность у таких больных после первого обморока в течение 1 года составляет 20 %, а в течение 10 лет - 50 %. Надлежащее лечение снижает этот показатель до 3-4 % за 5 лет [14, 26].

Для лечения чаще всего используют блокаторы  $\beta$ -адренергических рецепторов в среднетерапевтических дозах. Укорочение Q-T на фоне терапии  $\beta$ -блокаторами обусловлено ускорением процессов реполяризации.  $\beta$ -блокаторы, особенно в сочетании с левосторонней симпатэктомией звездчатого ганглия, сглаживают симпатический дисбаланс и, таким образом, уменьшают риск развития аритмий, опосредованных неоднородностью рефрактерных периодов [3, 18]. Наиболее эффективны  $\beta$ -блокаторы при синдроме 1-го типа, так как именно при этой форме желудочковые аритмии возникают вследствие физических и психоэмоциональных нагрузок. При синдроме 2-го типа целесообразно введение препаратов калия, а при синдроме 3-го типа полезно назначение блокаторов натриевых каналов (антиаритмические препараты класса IB - лидокаин, мексилетин) [3, 18].

В некоторых случаях, например, у больных инфарктом миокарда, полиморфная желудочковая тахикардия, возникающая при удлиненном Q-T, лучше всего купируется сульфатом магния в дозе 2 г в/в, струйно, с последующей инфузией со скоростью 3-20 мг/мин до тех пор, пока интервал Q-T не станет меньше 0,50 с. В отдельных клинических ситуациях требуется проведение учащающей стимуляции или применение изопротеренола [13, 18].

Таким образом, синдром удлиненного Q-T является гетерогенным заболеванием, требующим дифференцированного подхода к лечению. Адекватная терапия обеспечивает достаточный лечебный эффект и улучшает отдаленный прогноз у большинства больных.

**Синдром укороченного Q-T.** Это заболевание относится к группе врожденных, описано относительно недавно - в 2000 г. [10, 27] и

характеризуется высоким риском внезапной смерти, связанным с развитием пароксизмальной желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков. Для этого заболевания характерны: постоянно укороченный интервал Q-T, синкопальные состояния, высокая семейная частота внезапной смерти, развитие мерцания/трепетания предсердий, возможность индукции фибрилляции предсердий при электрофизиологическом исследовании, отсутствие структурных изменений в сердце [10, 28].

Заболевание, как правило, проявляется в детском возрасте, большинство больных жалуются на сердцебиение, синкопальные состояния. Корригированный интервал Q-T (по формуле Базетта) обычно 300 мс и часто менее, он не зависит от ЧСС. На ЭКГ регистрируется заостренный, симметричный зубец T, а сегмент S-T отсутствует [10, 15].

В настоящее время рекомендовано рассчитывать так называемый должный интервал Q-T по формуле  $Q-Tr (мс) = 656 / (1 + ЧСС / 100)$ . Установлено, что если Q-Tс (корригированный) составляет менее 80 % от рассчитанного по приведенной формуле должного, то это важный критерий клинически значимого укорочения Q-T [15]. Проведенные исследования показали, что развитие синдрома укороченного Q-T обусловлено наличием дефекта гена (KCNH2) быстрых калиевых каналов (1Kv) [2]. В результате такого нарушения происходит ускорение 2-й и 3-й фаз исходящего калиевого тока в эндо-, мио- и перикардиальных клетках, существенное укорочение потенциала действия, снижение рефрактерности в клетках миокарда как предсердий, так и желудочков. Такие изменения вызывают развитие мерцания-трепетания предсердий и желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков [10, 28].

Важно отметить, что такие дефектные быстрые калиевые каналы практически не чувствительны к препаратам, которые относятся к блокаторам калиевых каналов (препараты III класса - соталол, ибутилид, дофетилид). Среди антиаритмических препаратов только хинидин нормализует продолжительность потенциала действия, и флекаинид совсем незначительно удлиняет укороченный интервал Q-T только за счет некоторого замедления внутрижелудочковой проводимости. Следует отметить, что интервал Q-T может укорачиваться под влиянием ряда медикаментозных средств, таких, как дигоксин, лидокаин, мексилетин, дифенин, что делает нежелательным применение этих средств у больных с врожденным укорочением интервала Q-T [10].

**Синдром Бругады.** Впервые описан в 1992 г. Относится к типичным каналопатиям и характеризуется высоким риском внезапной смерти у больных с блокадой правой ножки пучка Гисса и преходящим подъемом сегмента S-T в правых грудных отведениях. Заболевание связано с наличием генетически обусловленного дефекта Na<sup>+</sup>-каналов (выявлен дефект гена SCN5A); наследуется по аутосомно-доминантному типу. Дефект Na<sup>+</sup>-каналов приводит к появлению разнородности потенциала действия в миокарде, однонаправленному блоку, что способствует развитию желудочковой тахикардии по механизму reentry [10, 15]. Установлено, что синдром Бругады является аллельным по отношению к 3-му типу синдрома удлиненного Q-T, и в одних и тех же семьях описаны случаи и того и другого заболевания. Клинические особенности синдрома Бругады: синкопальные состояния, склонность к развитию внезапной смерти, нередко бессонница. Болеют преимущественно мужчины (более 90 %); начало заболевания отмечается в возрасте 25-45 лет. Злокачественная форма заболевания нередко проявляется в неонатальном периоде. ЭКГ-признаки синдрома Бругады: блокада правой ножки пучка Гисса; наличие подъема сегмента S-T и отрицательного зубца T в отведениях

V1-V3, сочетание желудочковых и наджелудочковых нарушений ритма, обычно на ЭКГ регистрируется желудочковая тахикардия (моно- или полиморфная) и нередко пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия или мерцательная аритмия (пароксизмальная форма), удлинении интервала P-Q (более чем у половины больных), изменение ЭКГ-картины во время медикаментозных проб и при физической нагрузке [1, 10].

Синдром Бругады может протекать в виде латентной и явной форм. При латентной форме нет типичных изменений на ЭКГ, отсутствуют синкопальные состояния. Часто манифестному проявлению синдрома Бругады и появлению типичных ЭКГ-признаков способствуют прием антиаритмических препаратов (аймалин, флекаинид, новокаинамид), перенесенные вирусные инфекционные заболевания [10]. Если при проведении электрофизиологического исследования у больного при отсутствии клинических и ЭКГ-признаков заболевания индуцируется устойчивая желудочковая тахикардия, то это является важным свидетельством высокого риска внезапной аритмической смерти [10, 28].

Лечение синдрома Бругады проводят с учетом клинических особенностей заболевания, характера генетических нарушений (наличие дефектного белка Na-каналов). При наличии клинических симптомов больным необходима имплантация дефибриллятора-кардиовертера; такой же метод лечения необходим больным с индуцированной при электрофизиологическом исследовании желудочковой тахикардией [11]. Среди антиаритмических препаратов необходимо назначать препараты IA класса (хинидин и дизопирамид) или амиодарон. Следует избегать назначения препаратов I класса, таких, как новокаинамид, флекаинид, аймалин, которые, изолированно блокируя натриевый ток, провоцируют манифестацию синдрома Бругады [10].

**Катехоламинергические (катехоламин-индуцированные) полиморфные желудочковые тахикардии.** Это классическая «электрическая» болезнь сердца. Для нее характерна первичная электрическая нестабильность миокарда при отсутствии структурных изменений в сердце. У больных с катехоламининдуцированной полиморфной желудочковой тахикардией выявлены генетические маркеры заболевания, в частности, обнаружен дефект гена белка рианодина, который необходим для высвобождения  $Ca^{++}$  из саркоплазматического ретикулула. Результаты такого дефекта - избыточное высвобождение  $Ca^{++}$  под влиянием симпатической нервной системы. В настоящее время выделяют три типа данной каналопатии: 1-й тип связан с мутацией Ry R2 (50-65 % случаев); 2-й - обусловлен мутацией CASQ2 (<2 % случаев); 3-й тип - мутация неизвестна (40-50 % больных). Тип наследования – аутосомно-доминантный [1, 18].

Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия развивается по триггерному механизму. Этот тип триггерной аритмии вызывается поздними следовыми деполяризациями, которые наблюдаются в фазу 4 потенциала действия [2, 18]. Катехоламинергические триггерные аритмии полиморфны, они возникают в условиях высокого симпатического тонуса [2]. Данный тип аритмии часто проявляется обмороками или остановкой сердца во время физической нагрузки, чрезмерного эмоционального перенапряжения. Крайне неблагоприятным считается появление клинически выраженных симптомов в раннем возрасте [2]. Для лечения больных используют  $\beta$ -блокаторы и блокаторы кальциевых каналов (предполагают, что поздние следовые деполяризации опосредованы кальциевыми каналами) [15, 22].

В последнее время эффективность антагонистов кальция у этой группы больных подвергается сомнению [1]. Иногда симпатэктомию левого звездчатого ганглия устраняет аритмию у отдельных больных [18].

### Ургентное купирование пируэтной тахикардии (torsades de pointes).

При развитии фибрилляции желудочков, при гемодинамических нарушениях требуется проведение экстренной электроимпульсной терапии [3, 10, 18]. Остальные принципы лечения больных:

- немедленная отмена препарата, вызвавшего тахикардию;
- устранение гипокалиемии с помощью внутривенного введения хлорида калия;
- внутривенное введение магния сульфата в дозе 1-6 г; препарат вводят медленно, тщательно контролируя АД и ритм дыхания;
- внутривенное введение β-блокаторов или лидокаина. Препараты IA, IC и III классов для купирования тахикардии torsades de pointes противопоказаны, так как они удлиняют интервал Q-T, что само по себе провоцирует возникновение данного типа аритмии.

В документе, подготовленном экспертами Американской ассоциации сердца [29] и группой Европейских специалистов [30, 31], каналопатии отнесены к первичным кардиомиопатиям или, согласно геномической классификации наследственных кардиомиопатий, к кардиомиопатиям ионных каналов. Это связано с тем, что эти первичные электрические болезни сердца не имеют структурных или гистопатологических изменений, при которых изменения развиваются на молекулярном уровне в мембранах кардиомиоцитов. Включение каналопатий в классификацию кардиомиопатий связано с тем, что изменение функции ионных каналов связано, в первую очередь, с изменением их структуры, обусловленным генными мутациями [31], ведущими к нарушениям синтеза соответствующих белков.

Большая практическая ценность включения каналопатий в классификацию заболеваний миокарда с неблагоприятным прогнозом связана с тем, что они являются очень частой причиной внезапной смерти в молодом возрасте [32]. Согласно исследованиям D. Tester и Acherman [32] в более чем 1/3 молодых людей, умерших внезапно, были обнаружены мутации генов, кодирующих синтез белков калиевых, натриевых или кальциевых каналов [32]. Раннее выявление генетических мутаций позволит проводить необходимые профилактические мероприятия, снижающие риск внезапной смерти.

## SUMMARY

*"The long Q-T syndrome and others channelopathy: from theory to practical person". In this work it is demonstrate the modern state of problem of diagnostic and treatment channel pathology resulting in development of live dangerous arrhythmias. The cause of inheritable forms of elongation of an interval Q-T interval or it is shorting, Brugada – syndromes, catecholaminergic ventricle tachycardia are genetic mutations. The long Q-T syndrome is caused by treatment with antiarrhythmic and other drugs. For treatment of channelopathy used -blockers or implateble defibrillator – cardioverter. The adequate therapy improved prognosis in most of patients.*

**Key words:** channelopathy, diagnosis, treatment, prevention.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Keating M.T., Sanguinetti M.C. Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrhythmias // Cell. – 2001. – V.104. – P.569-580.
2. Luria D. Congenital electrical diseases «channelopathy». Cardiosummit. – Moscow, 2006. – P. 221-225.
3. Geelen J., Doevendas P. Molecular genetics of long Q-T syndromes // Europ. Heart J. – 1998. – V.19. – P.1427-1433.
4. Priori S.G., Schwartz P.J., Napolitano C. et al. Risk stratification in the long-Q-T syndrome // N. Engl. J. Med. – 2003. –V. 346. – P. 1866-1874.
5. Curran M.E., Splawski I., Timothy K.W. et al. A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERY mutations cause long Q-T syndrome // Cell. – 1995. –V.80. – P. 795-803.
6. Donger C., Denjoy J., Berthet M. et al. KVL QT1 C-terminale missense mutation causes a forme fruste long-Q-T syndrome // Circulation. – 1997. –V. 96. – P. 2778-81.

7. Locati E.H., Zareba W., Moss A.J. et al. Age- and sex-related differences in clinical manifestations in patients with congenital long-Q-T syndrome: findings from the International LQTS Registry // *Circulation*. – 1998. – V. 97. – P. 2237-44.
8. Morita H., Wu J., Zipes D.P. The QT syndromes: long and short // *Lancet*. – 2008. – V.372. – P.750-763.
9. Jervell A., Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death // *Am. Heart J.* – 1957. – V. 54. – P.59-68.
10. Podrid F.J., Kowey P.R. *Cardiac Arrhythmia (mechanisms, diagnosis and management)*. Second ed. Lippincott. – London, 2001. – 973 p.
11. Ward D.C. A new familial cardiac syndrome in children // *J. Jr. Med. Assoc.* – 1964. – V.54. – P.106-108.
12. El-Sherif N., Caref E.B., Chinushi M., Restivo M. Mechanism of arrhythmogenicity of the short-long cardiac sequence that precedes ventricular tachyarrhythmias in the long Q-T syndrome // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1999. – V.33. – P.1415-1423.
13. Viskin S., Fish R., Zectser D. et al. Arrhythmias in the congenital long Q-T syndrome: how of ten is torsade de pointes pause dependent // *Heart*. – 2000. – V.83. –P.661-666.
14. Schwartz P. Idiopathic long Q-T syndromes progress and questions // *Am. Heart J.* – 1985. – V.111. –P. 399-411.
15. Haberl R. *ECG pocket*. Borm Publishing. - 2006. – 283 p.
16. Romano C., Gemme G., Pongiglione R. Aritmie cardiache rare in dell'eta pediatrica // *Clin. Pediatr.* – 1963. –V.45. – P.656-683.
17. El-Sherif N., Caref E.B., Yin Ff., Restivo M. The electrophysiological mechanism of ventricular arrhythmias in the long Q-T: tridimensional mapping of activation and recovery patterns // *Circ. Resp.* - 1996. – V. 79. – P.474-492.
18. Fogoros R. *Antiarrhythmic Drugs*. Blackwell Science. - 1997. - 190 p.
19. Haverkamp W., Breithardt G., Camm A.J. et al. The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications: report on a policy conference of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* – 2000. –V. 21. – P.1216-1231.
20. Hennessy S., Bilker W.B., Knauss J.S. et al. Cardiac arrest and ventricular arrhythmia in patients taking antipsychotic drugs: cohort study using administrative data // *BMJ*. – 2002. – V.325. – 1070 p.
21. Schwartz P., Priori S., Napolitano C et al. Long Q-T syndrome patients have differential responses to Na<sup>+</sup> chanal blockade // *Circulation*. – 1995. –V. 92. – P.3381-86.
22. Malik M., Farbom P., Batchvarov V. Hnat-K, Camm A.J. Relation between QT and RR intervals is highly individual among healthy subjects: implications for heart rate correction of the QT interval // *Heart*. – 2002. –V.87. –P.220-228.
23. Makkar R.R., Fromm B.S., Steinman R.T. et al. Female gender as a risk factor for torsades de pointes associated with cardiovascular drugs // *JAMA*. – 1993. – V.270. – P.2590-2597.
24. Monahan B.P., Ferguson C.L., Killeauy E.S. et al. Torsades de pointes occurring in association with terfenadine use // *JAMA*. – 1990. – V.264. – P.2788-2790.
25. Ohnishi K., Yoshida H., Shigeno K. et al. Prolongation of the Q-T interval and ventricular tachycardia in patients treated with arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia // *Ann Intern Med.* – 2001. – V. 33. – P.881-885.
26. Shimazu W., Antzelevitch C. Differential effects of beta-adrenergic antagonists and antagonists in LQT1, LQT2 a LQT3 models of the long Q-T syndrome // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – V.35. – P. 778-786.
27. Splawski I., Timothy K.W., Tateyama M. Variant of SCN5A sodium channel implicated in risk of cardiac arrhythmia // *Science*. - 2002. – V.297. – P.1333-36.
28. Wang Q., Curran M.E., Splawski I. et al. Positional cloning of a novel potassium channel gene: KVLQT1 mutations cause cardiac arrhythmias // *Nat. Genet.* – 1996. – V. 12. – P. 17-23.
29. Maron B., Towbin J., Thiene G. Contemporary definitins and classifications of the cardiomyopathies // *Circulation*. - 2008. – V. 113. – P. 1807-1816.
30. Моисеев В.С., Клекбаев Г.К. Проблема классификации кардиомиопатий // *Кардиология*. – 2009. – Т. 49, № 1. – С. 65-70.
31. Thiene G., Corrado D., Basso C. Cardiomyopathies: is it time for molecular classification? // *Europ. Heart Journal*. – 2004. – V. 25. – P. 1772-1775.
32. Tester D.J., Acherman M.J. Postmortem long Q-T syndrome genetic testing for sudden unexplained death in the yong // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49. – P. 240-246.

*Поступила в редакцию 28 июля 2010 г.*