

Клинико-генетические корреляции при транзиторном удлинении QT-интервала: от диагностических сложностей к алгоритму персонализированного наблюдения

Хайбат Зайналовна Зайналова, Ольга Леонидовна Перегудина,
Анна Александровна Костарева, Лейла Бутиш,
Зульфия Тагировна Альшеева, Татьяна Михайловна Первунина,
Венера Газизьяновна Аббясова, Елена Сергеевна Васичкина

Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, Российская Федерация

Для цитирования: Зайналова Х.З., Перегудина О.Л., Костарева А.А., Бутиш Л., Альшеева З.Т., Первунина Т.М., Аббясова В.Г., Васичкина Е.С. Клинико-генетические корреляции при транзиторном удлинении QT-интервала: от диагностических сложностей к алгоритму персонализированного наблюдения. *Children's Medicine of the North-West*. 2025;13(4):184–194.
<https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.58.76.014>.

Поступила: 05.09.2025

Одобрена: 10.11.2025

Принята к печати: 10.12.2025

РЕЗЮМЕ. Синдром удлиненного интервала $Q-T$ (long $Q-T$ syndrome, *LQTS*) – генетически детерминированное заболевание, которое характеризуется удлинением интервала $Q-T$ (оценивается по электрокардиограмме) и ассоциировано с риском внезапной сердечной смерти. По данным эпидемиологических исследований, в США *LQTS* является причиной 3000–4000 случаев внезапной смерти ежегодно, преимущественно среди лиц молодого возраста, ведущих активный образ жизни. Существует несколько молекулярно-генетических вариантов *LQTS*, каждый из которых демонстрирует вариабельную клиническую картину и неполную пенетрантность. У части пациентов с генетически подтвержденным *LQTS* интервал $Q-T$ на протяжении всей жизни остается в пределах нормальных значений, и отсутствуют симптомы заболевания. И напротив, у части пациентов с достоверным удлинением интервала $Q-T$ не удается обнаружить мутацию в генах, ассоциированных с данной нозологией (генотип-негативный *LQTS*). В данном исследовании представлены клинические случаи, иллюстрирующие оба типа корреляций между фенотипом и генотипом при *LQTS*: как наличие удлинения интервала $Q-T$ при отсутствии выявленных патогенных вариантов (генотип-негативный), так и подтвержденное носительство патогенного варианта при отсутствии электрокардиографических проявлений (фенотип-негативный).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром удлиненного интервала $Q-T$, генетическое исследование, тактика ведения

✉ Ольга Леонидовна Перегудина. E-mail: Olja095@gmail.com

© Коллектив авторов, 2025

<https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.58.76.014>

Clinical and genetic correlations in transient prolongation of the QT interval: from diagnostic difficulties to an algorithm for personalized monitoring

Khaibat Z. Zainalova, Olga L. Peregudina, Anna A. Kostareva,
Leyla Butish, Zulfiya T. Alsheeva, Tatyana M. Pervunina,
Venera G. Abbyasova, Elena S. Vasichkina

Almazov National Medical Research Center, 2 Akkuratov str., Saint Petersburg, 197341, Russian Federation

For citation: Zainalova Kh.Z., Peregudina O.L., Kostareva A.A., Butish L., Alsheeva Z.T., Pervunina T.M., Abbyasova V.G., Vasichkina E.S. Clinical and genetic correlations in transient prolongation of the QT interval: from diagnostic difficulties to an algorithm for personalized monitoring. *Children's Medicine of the North-West*. 2025;13(4):184–194. (In Russian). <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.58.76.014>.

Received: 05.09.2025

Revised: 10.11.2025

Accepted: 10.12.2025

ABSTRACT. Long $Q-T$ syndrome ($LQTS$) is a genetically determined disorder characterized by prolongation of the QT interval (assessed by electrocardiography) and is associated with an increased risk of sudden cardiac death. According to epidemiological studies, $LQTS$ is responsible for 3000–4000 sudden deaths annually in the United States, predominantly among physically active young individuals. There are several molecular genetic subtypes of $LQTS$, each demonstrating variable clinical expressivity and incomplete penetrance. In some patients with genetically confirmed $LQTS$, the $Q-T$ interval remains within normal limits throughout life, and no clinical symptoms are observed (phenotype-negative carriers). Conversely, in some patients with confirmed $Q-TS$ interval prolongation, no disease-associated mutations can be identified in known genes (genotype-negative $LQTS$). This study presents clinical cases illustrating both types of phenotype-genotype correlations in $LQTS$: the presence of QTS prolongation in the absence of identified pathogenic variants (genotype-negative), as well as confirmed carriage of a pathogenic variant in the absence of electrocardiographic manifestations (phenotype-negative).

KEYWORDS: long $Q-T$ syndrome, genetic research, management tactic

✉ Olga L. Peregudina. E-mail: Olja095@gmail.com

© by the authors', 2025

ВВЕДЕНИЕ

Синдром удлиненного интервала $Q-T$ (long $Q-T$ syndrome, *LQTS*) представляет собой наследственную патологию, обусловленную генетическими дефектами, которые повышают риск развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти (ВСС). В патогенезе заболевания ключевую роль играют мутации генов, кодирующих белки ионных каналов кардиомиоцитов, что приводит к нарушению процессов реполяризации миокарда. В настоящее время идентифицировано около 700 патогенных вариантов в 17 генах: *KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A*, *ANK2*, *KCNE1*, *KCNE2*, *KCNJ2*, *CACNA1C*, *CAV3*, *SCN4B*, *AKAP9*, *SNTA1*, *KCNJ5*, *CALM1*, *CALM2*, *CALM3* и *TRDN* [1, 2].

Диагностика *LQTS* сопряжена с определенными трудностями, поскольку удлинение интервала $Q-T$ не обладает достаточной чувствительностью и специфичностью, а классические клинические проявления, такие как желудочковая тахикардия типа *torsades de pointes*, могут отсутствовать [3].

Многочисленные исследования позволили детально изучить клинические проявления и прогностические маркеры генетически верифицированного синдрома удлиненного интервала $Q-T$ (*LQTS*) [4], что нашло отражение в современных клинических рекомендациях, где особое внимание уделяется генотип-ориентированным подходам к стратификации риска и подбору антиаритмической терапии [5]. Однако в 11–25% случаев у пациентов с наличием фенотипа *LQTS* стандартные генетические исследования не выявляют патогенных вариантов [6]. Важно отметить, что результаты крупных многоцентровых исследований демонстрируют сопоставимую клиническую значимость генотип-негативных случаев: пациенты с высокой вероятностью *LQTS* ($\geq 3,5$ баллов по шкале риска) или стойким удлинением скорректированного интервала $Q-T$ (≥ 500 мс) при повторных электрокардиографических исследованиях (после исключения вторичных причин) имеют аналогичный прогноз и риск осложнений, что и пациенты с идентифицированными мутациями [7]. Эти данные убедительно свидетельствуют, что отсутствие молекулярно-генетического подтверждения у пациентов с характерным фенотипическим проявлением заболевания не снижает его клиническую значимость и потенциальную опасность [8].

Клиническое значение отрицательных результатов генетического скрининга часто недооценивается, хотя их интерпретация требует дифференци-

рованного подхода в зависимости от клинического контекста и может изменяться по мере развития геномных технологий. Наличие положительного фенотипа при отрицательном генотипе вызывает сложности в стратификации риска и определении оптимальной тактики ведения данной группы пациентов.

В. Asatryan и соавт. схематически представили потенциальные причины удлинения $Q-Tc$ у генотип-отрицательных пациентов (рис. 1) [6].

Удлинение скорректированного интервала $Q-Tc$ у пациентов без идентифицированных патогенных мутаций может быть обусловлено рядом вторичных факторов. К ним относятся электролитные нарушения (гипокалиемия, гипомagneмиемия, гипокальциемия); особенности нутритивного статуса (нервная анорексия, гипокалорийная диета, хроническая алкогольная интоксикация, употребление грейпфрутового сока); фармакотерапия препаратами, пролонгирующими реполяризацию (антиаритмические средства класса I и III, макролидные антибиотики, психотропные вещества); воспалительные поражения миокарда; адаптационные изменения сердечно-сосудистой системы у профессиональных спортсменов, которые обычно регрессируют после прекращения интенсивных тренировок [1–3]. Следует отметить, что, несмотря на то что прекращение физических нагрузок приводит к нормализации ЭКГ-показателей в 40% случаев, возобновление тренировок может вызвать рецидив удлинения $Q-Tc$ [9].

Крайне важным является и то, что современные возможности интерпретации генетических данных остаются ограниченными ввиду неполного понимания спектра патогенных вариантов, что требует их периодического пересмотра в свете новых научных открытий.

Так, например, патогенные варианты генов *CALM1*, *CALM2* и *CALM3* были идентифицированы относительно недавно (в 2010–2015 гг.) [5, 6, 10], что создает необходимость ретроспективного пересмотра генетических заключений для пациентов, проходивших обследование до их открытия. Однако в клинической практике отсутствует система своевременного информирования таких пациентов о целесообразности повторного генетического тестирования.

Особую значимость приобретает вопрос периодической реклассификации вариантов неопределенной клинической значимости (variant of unknown significance, VUS), учитывая, что около 50% таких вариантов пересматриваются в течение пятилетнего

Интерпретация отрицательных результатов генетического теста при LQTS

Understanding negative genetic test results in LQTS

Интерпретация генетических вариантов — динамический процесс, обусловленный накоплением новых научных данных, что зачастую приводит к реклассификации их патогенности.

Gene variant interpretation is a dynamic process and new knowledge results in variant reclassification (both upgrade and downgrade) over time.

Отсутствие стратегии активного информирования пациентов, перенесших генетическое тестирование в прошлом, нивелирует преимущества последующего расширения диагностических панелей новыми генами, что приводит к сохранению значительной доли недиагностированных случаев.

Genetic testing providers update gene testing panels with new causal genes, but patients tested years ago are often not informed about the need for retesting or reevaluation.

Применение оценки полигенного риска в дополнение к стандартному генетическому тестированию при LQTS позволяет увеличить долю случаев, в которых удается установить генетическую причину удлинения Q-T.

Incorporation of polygenic risk assessment into LQTS genetic testing may aid in increasing the yield of identifying a genetic determinant of QTS prolongation.

Для повышения точности диагностики и разработки персонализированных профилактических мероприятий необходим поиск модифицированных факторов внешней среды и проведение генетического тестирования на полиморфизмы, ассоциированные с риском развития LQTS (включая генетическую предрасположенность к лекарственно-индуцированной форме синдрома).

Searching for environmental influences and testing for genetic risk alleles (including risk alleles for acquired LQTS in genetic test order) can help diagnosis and guide preventive measures.

Определенная доля случаев LQTS ассоциирована с интенсивными спортивными нагрузками. Несмотря на то что прекращение тренировок приводит к нормализации ЭКГ более чем у 40% пациентов, нарушения имеют тенденцию к повторному удлинению при возобновлении физической активности.

A subset of LQTS cases are attributed to intense sports training. While detraining normalizes the ECG in >40%, the abnormalities to recur with resumption of training

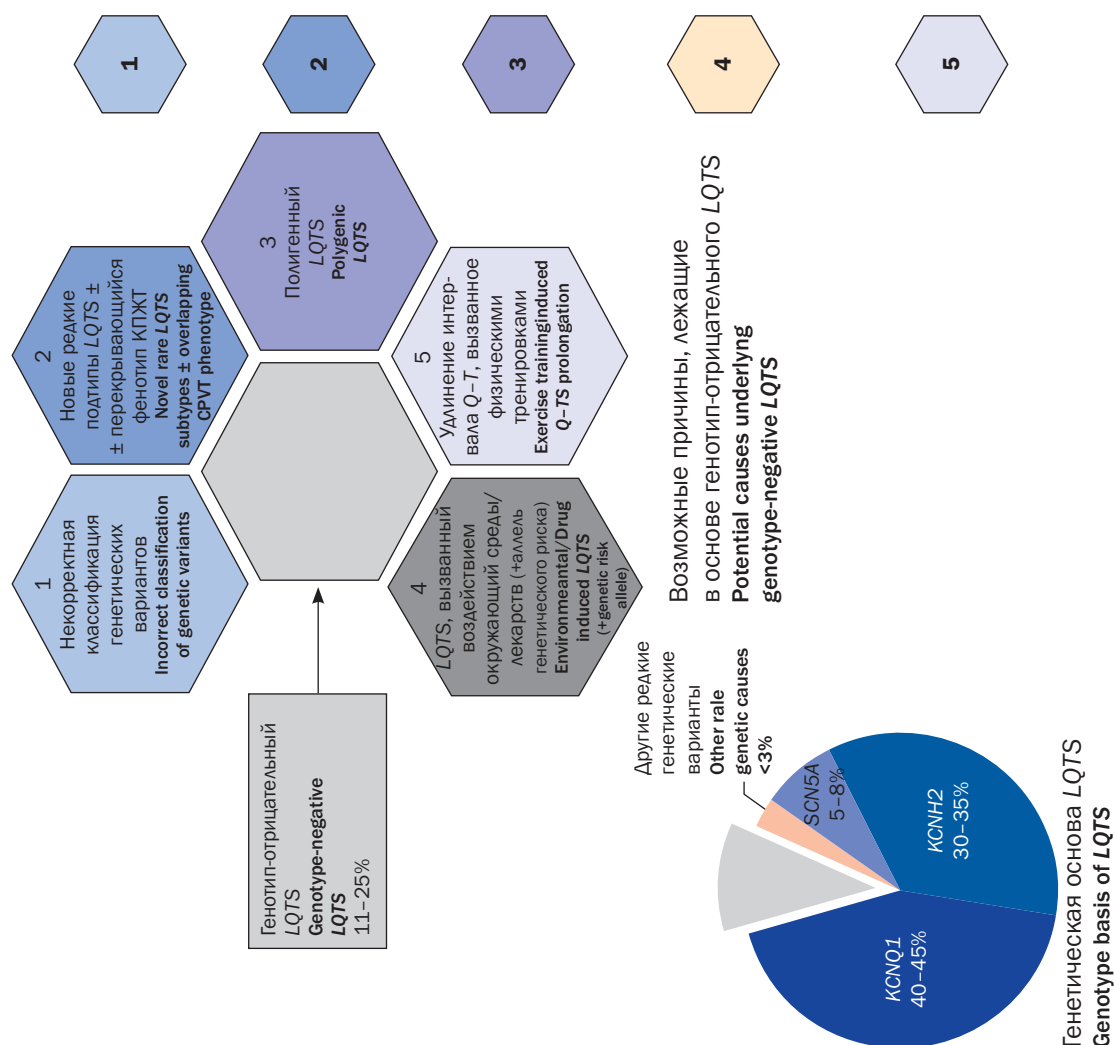


Рис. 1. Возможные причины синдрома удлиненного интервала Q-Tc (LQTS) с отрицательным генотипом (адаптировано из [6]: КПЖТ — катехоламинэргическая полиморфная желудочковая тахикардия; ЭКГ — электрокардиограмма

Fig. 1. Possible causes of genotype-negative long Q-T syndrome (LQTS) (adapted from [6]: CPVT — catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia; ECG — electrocardiogram

периода [11, 12]. Современные достижения в области молекулярно-генетических технологий создают новые возможности для идентификации ранее неизвестных патогенных вариантов и уточнения патогенетических механизмов заболевания.

Ключевое значение для профилактики ВСС и разработки оптимальных терапевтических подходов при синдроме удлиненного интервала $Q-T$ имеет его своевременная верификация, основанная на комплексном анализе клинико-генетических корреляций. В связи с этим представляется целесообразным систематическое обновление данных генетического тестирования (с рекомендованной периодичностью один раз в два года), что приобретает особую важность в отношении пациентов с первоначально негативными результатами генотипирования. Реализация указанного подхода способствует повышению диагностической точности, оптимизации персонализированного лечения, исключению неоправданных ограничений жизнедеятельности пациентов и снижению воздействия корригируемых факторов риска [6, 9].

Существует несколько подтипов $LQTS$, каждый из которых показывает переменную клиническую экспрессию и неполную пенетрацию [13]. Почти половина пациентов с известной мутацией $LQTS$ может иметь интервал $Q-T$ в пределах нормы и никогда не проявлять признаки или симптомы на протяжении всей жизни [14]. И наоборот, пациенты могут иметь патологически удлиненный интервал $Q-T$ без какой-либо обнаруженной в настоящее время мутации.

В работе представлена серия клинических случаев, демонстрирующих несоответствие между фенотипическими проявлениями и результатами молекулярно-генетического анализа. Всем участникам исследования было проведено комплексное обследование, в которое вошли: сбор анамнеза, электрокардиография, физикальное обследование, нагрузочное тестирование и полногеномное секвенирование. Критерием для отнесения пациента к категории генотип-негативных служило отсутствие патогенных вариантов в панели генов, ассоциированных с $LQTS$, включая основные ($KCNQ1$, $KCNH2$, $SCN5A$), минорные ($CACNA1C$, $CALM1$, $CALM2$, $CALM3$, $CAV3$, $KCNE1$, $KCNJ2$, $TRDN$) и варианты в «спорных» генах ($AKAP9$, $ANK2$, $KCNE2$, $KCNJ5$, $SCN4B$, $SNTA$).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациент Б. был впервые обследован в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» в возрасте 1,5 лет. При первичном обращении жалобы отсутствовали, синкопальных, пресинкопальных состояний не было. Семейный анамнез не отягощен, случаев ВСС среди близких родственников в возрасте до 45 лет не было.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) (20 недель). Родоразрешение проведено оперативным

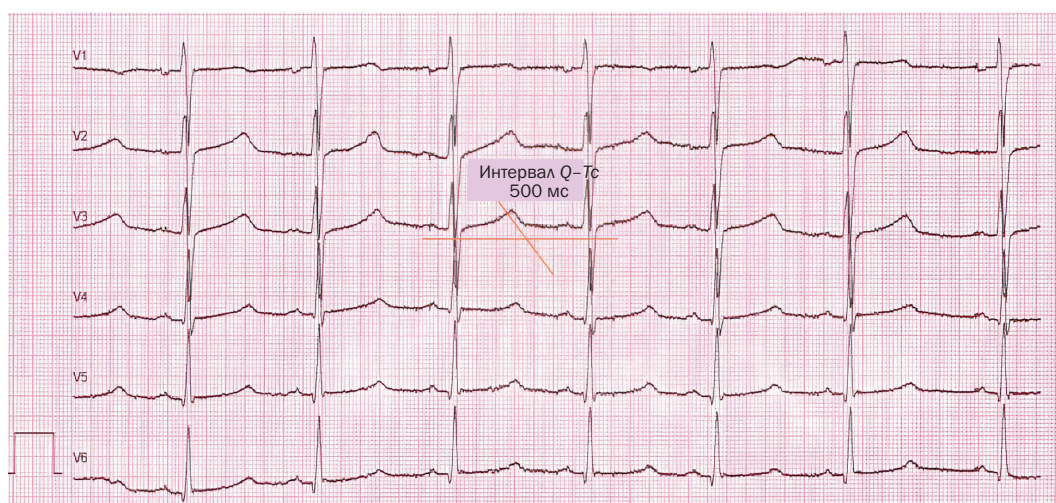


Рис. 2. Электрокардиограмма пациента 1. В ортостатическом положении зарегистрировано удлинение интервала $Q-Tc$ до 500 мс

Fig. 2. Electrocardiogram of patient 1. In the orthostatic position, an increase in the $Q-TS$ interval to 500 ms was recorded

путем (кесарево сечение) на сроке 34–36 недель в связи с развитием внутриутробной гипоксии плода. Оценка по шкале Апгар 7/8. Неонатальный период осложнен дыхательной недостаточностью, брадикардией. В течение 15 суток находился в отделении реанимации.

Анамнез заболевания: кардиологическое обследование инициировано после обнаружения у пациента хронической смешанной тугоухости III степени в возрасте 1,5 года.

Согласно результатам комплексного кардиологического обследования при выполнении эхокардиографического (ЭхоКГ) исследования размеры камер сердца и сократительная способность в пределах нормальных значений, данных за ВПС не получено. По данным электрокардиографического (ЭКГ) исследования зафиксирована синусовая брадиаритмия с частотой сердечных сокращений (ЧСС) от 75 до 110 уд./мин. Отмечена значительная вариабельность скорректированного интервала $Q-T$ (QTc) от 460 до 493 мс в покое, с удлинением до 494–500 мс при переходе в ортостатическое положение (рис. 2).

По данным суточного мониторирования ЭКГ (СМЭКГ) выявлены эпизоды синусовой брадикардии (до 50 уд./мин), а также зарегистрировано удлинение интервала $Q-Tc$ до 507 мс при автоматическом подсчете в течение 21 часа 5 минут, при ручном пересчете скорректированный интервал $Q-T$ составил 455–466–488–502 мс.

В ходе стационарного обследования проведен комплексный дифференциально-диагностический поиск, в результате которого были исключены вторичные причины удлинения $Q-T$ -интервала: электролитные нарушения (гипокалиемия, гипомагниемия, гипокальциемия), эндокринные (гипотиреоз), а также прием лекарственных препаратов, удлиняющих интервал $Q-T$.

Пациент был стратифицирован в соответствии с диагностическими критериями Шварца: врожденная глухота – 0,5 балла; интервал $Q-Tc$ на ЭКГ покоя более 460 мсек – 2 балла, таким образом, сумма баллов составила 2,5 балла, что означало среднюю вероятность синдрома удлиненного интервала $Q-Tc$.

Однако на основании совокупности клинических и инструментальных данных – стойкой синусовой брадикардии, документированного удлинения скорректированного интервала $Q-T$ (с эпизодами превышения 500 мс) и выявленной двусторонней нейросенсорной тугоухости – было предположено наличие редкой аутосомно-рецес-

сивной формы синдрома удлиненного интервала $Q-T$, а именно синдрома Джервелла–Ланге–Нильсена.

Для окончательной верификации диагноза выполнено полногеномное секвенирование, по результатам которого патогенных, вероятно патогенных, мутаций с неопределенной клинической значимостью, ассоциированных с синдромом удлиненного интервала $Q-Tc$, а также наличием других заболеваний сердца, выявлено не было.

Учитывая отсутствие жалоб, синкопальных состояний, отягощенного семейного анамнеза, зарегистрированных желудочковых нарушений ритма сердца, стойкого удлинения интервала $Q-Tc$ на ЭКГ покоя, было принято решение воздержаться от назначения терапии бета-адреноблокаторами и продолжить наблюдение в динамике.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Девочка Ж., впервые поступила в отделение детской кардиологии и медицинской реабилитации ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» в возрасте 11 лет с жалобами на рецидивирующие пресинкопальные состояния, возникающие во время забора крови, а также при переходе из горизонтального положения в вертикальное, синкопальных состояний не отмечалось. В течение 6 лет профессионально занималась плаванием. Семейный анамнез отягощен: у матери в возрасте 25 лет (через 1,5 месяца после родов) ВСС (при жизни отмечались рецидивирующие синкопальные состояния), у прадедушки (дедушка мамы) – ВСС в 56 лет во сне. При патологоанатомическом исследовании матери структурной патологии сердца не выявлено. ЭКГ матери и прадедушки отсутствуют, однако предоставлена ЭКГ дедушки (отца мамы) с зарегистрированным удлинением скорректированного интервала $Q-T$ до 488 мс.

Из анамнеза заболевания известно, что при прохождении планового обследования в спортивном диспансере на ЭКГ покоя было зарегистрировано транзиторное удлинение скорректированного интервала $Q-T$ до 483 мс. При проведении велоэргометрии выявлено удлинение интервала $Q-Tc$ до 571 мс на пике физической нагрузки при частоте сердечных сокращений 172 уд./мин. Спортивными врачами отстранена от спорта и направлена на обследование.

В ходе комплексного обследования, проведенного в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», данных за структурную патологию и врожденные пороки

сердца не получено. Исключены вторичные причины удлинения интервала $Q-T$: электролитные нарушения, эндокринные заболевания, прием лекарственных препаратов, удлиняющих интервал $Q-Tc$.

При анализе электрокардиографических данных выявлены следующие характерные изменения: в состоянии покоя регистрировался синусовый ритм со средней частотой сердечных сокращений от 56 до 72 уд./мин и вариабельным значением скорректированного $Q-T$ -интервала от 440 до 480 мс. Проведение ортостатической пробы сопровождалось увеличением ЧСС до 88–110 уд./мин с параллельным прогрессирующим удлинением $Q-T$ -интервала до значений 474–494 мс.

По данным суточного мониторирования ЭКГ зарегистрировано удлинение $Q-Tc$ до 570 мс при автоматическом анализе в течение 17 ч 34 мин, при среднесуточном значении 467 мс (диапазон колебаний 426–570 мс). При ручном пересчете максимальный интервал $Q-Tc$ составил 490 мс на минимальной ЧСС (56 уд./мин), на максимальной ЧСС (136 уд./мин) – 426 мс (рис. 3).

Выполнена проба с дозированной физической нагрузкой (тредмил-тест): нарушения ритма и проводимости не зарегистрированы, интервал $Q-Tc$ на 4-й минуте восстановительного периода составил 434 мс.

Контрольное обследование проведено через 2 месяца после прекращения тренировок для дифференциальной диагностики с доброкачественным $Q-T$ -ремоделированием, наблюдаемым у спортсменов. Статистически значимой динамики продолжительности интервала $Q-T$ выявлено не было.

На основании отягощенного семейного анамнеза и данных клинко-инструментального обследования (несмотря на транзиторный характер удлинения интервала $Q-Tc$), было выдвинуто предположение о наследственной форме $LQTS$, с наибольшей вероятностью – 2-го молекулярно-генетического типа ($KCNH2$ -ассоциированного).

Проведена стратификация вероятности врожденного $LQTS$ по критериям Шварца: зарегистрированная брадикардия – 0,5 балла; случай ВСС в семье в молодом возрасте до 30 лет – 0,5 балла; член семьи с синдромом удлиненного интервала $Q-T$ – 1 балл, таким образом, сумма составила 2 балла, что означало среднюю вероятность синдрома удлиненного интервала $Q-Tc$.

С учетом отсутствия стойкого удлинения интервала $Q-Tc$ на ЭКГ покоя, синкопальных состояний, зарегистрированных желудочковых нарушений ритма сердца от терапии β -адреноблокаторами было принято решение воздержаться до получения результатов генетического обследования.

В рамках диагностического поиска выполнено полногеномное секвенирование. Результаты исследования не выявили патогенных, вероятно патогенных вариантов или вариантов с неопределенной клинической значимостью (VUS) в исследуемых генах.

Пациентка продолжает наблюдаться амбулаторно.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 3

Пациент Т., 16 лет, направлен на обследование из спортивного диспансера в связи с эпизодами удлинения интервала $Q-Tc$.



Рис. 3. Фрагмент суточного мониторирования электрокардиограммы пациентки Ж. (интервал $Q-Tc$ 475 мс)

Fig. 3. Fragment of daily monitoring electrocardiogram of patient G. ($Q-TS$ interval 475 ms)

На момент обследования в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» жалоб не отмечает, синкопальных и пресинкопальных состояний не было. В течение 5 лет занимается футболом ежедневно по 4–5 часов. Семейный анамнез по ВСС и генетически-детерминированным заболеваниям сердца не отягощен.

В ходе комплексного обследования, проведенного в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», данных за структурную патологию и врожденные пороки сердца не получено. Исключены вторичные причины удлинения интервала $Q-T$: электролитные нарушения, эндокринные заболевания, прием лекарственных препаратов, удлиняющих интервал $Q-Tc$.

По данным поверхностной ЭКГ в положении лежа интервал $Q-Tc$ находился в пределах нормальных значений (410–448 мс) с эпизодами удлинения до 498 мс в ортостазе. СМЭКГ демонстрировало удлинение $Q-Tc$ до 531 мс (автоматический анализ), в то время как при ручном пересчете максимальный интервал $Q-Tc$ достигал лишь 467 мс. Несколько раз, в том числе в спортивном диспансере, проводилась проба с дозированной физической нагрузкой (тредмил-тест): интервал $Q-Tc$ на 4-й минуте восстановительного периода составил 455 мс.

Принимая во внимание отсутствие синкопальных состояний, отсутствие удлинения интервала $Q-Tc$ на серии ЭКГ покоя, случаев ВСС в семье в молодом возрасте, вероятность наличия у пациента синдрома удлиненного интервала $Q-Tc$ (по критериям Шварца) была расценена как низкая.

С учетом транзиторного характера удлинения интервала $Q-Tc$, а также желания пациента и его родителей продолжить занятия профессиональным спортом, было проведено полногеномное секвенирование, по результатам которого выявлена патогенная мутация в гене *KCNQ1*.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наследственные аритмогенные синдромы, в том числе синдром удлиненного интервала $Q-T$, нередко представляют собой сложную диагностическую задачу ввиду вариабельной клинической и ЭКГ-картины и потенциально жизнеугрожающего течения. Ошибки диагностики, с одной стороны, могут иметь фатальные последствия, с другой стороны, приводить к необоснованным пожизненным ограничениям.

Существует значительная неопределенность для врача в трактовке клинических ситуаций, когда имеет место транзиторное удлинение интервала $Q-Tc$, когда фенотип заболевания не соответствует

генотипу, что подчеркивает необходимость накопления и описания таких случаев и четкого единого подхода к диагностике и далее в ведении пациентов.

Согласно исследованиям, до 40% диагнозов *LQTS*, установленных в неспециализированных учреждениях, не подтверждаются при экспертной оценке в профильных центрах [15].

Целесообразность регулярного пересмотра данных генетического тестирования подтверждается клиническими наблюдениями. Согласно исследованию V. Karlinski и соавт., среди 1829 пациентов с удлиненным интервалом $Q-T$ у 32 изначально не было выявлено патогенных вариантов. Однако при повторном проведении анализа в связи с сохраняющимися клиническими проявлениями у 35% пациентов данной группы были идентифицированы причинные мутации [16].

В двух первых представленных клинических случаях первоначальная высокая клиническая вероятность *LQTS* не была подтверждена результатами генетического исследования, что, в свою очередь, определило дальнейшую тактику ведения пациентов.

В первом случае диагностический поиск был сфокусирован на выявлении вторичных причин транзиторного удлинения интервала $Q-Tc$. Пациенту было рекомендовано проведение ЭКГ в декретированные возрастные периоды.

Во втором случае, несмотря на отрицательный результат генетического тестирования, диагноз наследственного синдрома был признан вероятным на основании фенотипических проявлений и отягощенного семейного анамнеза. Было рекомендовано динамическое наблюдение с регулярным ЭКГ-контролем и другими кардиологическими обследованиями. С родителями обсуждена возможность повторного генетического тестирования через 2–3 года для интерпретации результатов с учетом обновляющихся баз данных. В перспективе не исключено проведение расширенного генетического анализа (секвенирование не кодирующих регионов, исследование эпигенетических модификаций).

Данная тактика согласуется с результатами исследования V. Karlinski и соавт., в котором 31% генотип-негативных пациентов имели отягощенный семейный анамнез по *LQTS* [16].

В представленном третьем случае верифицирован 1 молекулярно-генетический вариант *LQTS*. Несмотря на рекомендации по модификации образа жизни с исключением профессиональных спортивных нагрузок, терапевтическая тактика в отношении назначения бета-адреноблокаторов требовала индивидуального подхода. Дилемма заключалась

в отсутствии значимого удлинения $Q-T_c$ (пограничные или минимально превышающие норму значения) при подтвержденной патогенной мутации. Принимая во внимание возраст, пол, класс патогенности варианта обнаруженной мутации, мы приняли решение о назначении терапии бета-адреноблокаторами. Данный подход соответствует современным принципам персонализированной медицины при первичных электрических заболеваниях сердца, когда наличие патогенного варианта может служить самостоятельным показанием для протекторной терапии, независимо от степени удлинения $Q-T$ -интервала [15, 16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, генетическое тестирование представляет собой мощный инструмент верификации диагноза при наследственных аритмиях, однако его применение сопряжено с необходимостью критической интерпретации результатов, имеющих зачастую вероятностный характер. Краеугольным камнем данного процесса является мультидисциплинарная экспертная оценка, проводимая специалистами с глубокими познаниями в области молекулярной кардиологии и патофизиологии ионных каналов.

Обоснована целесообразность централизации диагностики и ведения подобных пациентов в специализированных аритмологических центрах, объединяющих кардиологов, электрофизиологов и врачей-генетиков.

В качестве перспективных направлений для дальнейшей работы представляется необходимым подготовка унифицированных диагностических алгоритмов для определения тактики ведения как генотип-негативных пациентов, так и носителей патогенных вариантов с отсутствующей или минимальной фенотипической экспрессией. Внедрение персонализированного подхода к назначению протекторной терапии и определению допустимого

уровня физических и эмоциональных нагрузок, основанного на интегральной оценке генетических и клинических данных. Разработка комплексной шкалы стратификации риска, учитывающей не только постоянное, но и транзиторное удлинение интервала $Q-T$.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. All authors' made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors' declare that they have no competing interests.

Funding. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from legal representatives of the patients for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ильдарова Р.А., Школьников М.А. Современная тактика ведения пациентов молодого возраста с синдромом удлиненного интервала QT: от ранней диагностики к имплантации кардиовертера дефибриллятора и мониторингу маркеров риска внезапной смерти. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2015;30(1):28–35. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2015-30-1-28-35>.
- Ildarova R.A., Shkolnikova M.A. Modern tactics for the management of young patients with long QT syndrome: from early diagnosis to implantation of a cardioverter defibrillator and monitoring of risk markers for sudden death. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015;30(1):28–35. (In Russian). <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2015-30-1-28-35>.
- Adler A., Novelli V., Amin A.S., Abiusi E., Care M., Nannenberg E.A., Feilottter H., Amenta S., Mazza D., Bikker H., Sturm A.C., Garcia J., Ackerman M.J., Her-

- shberger R.E., Perez M.V., Zareba W., Ware J.S., Wilde A.A.M., Gollob M.H. An international, multi-centered, evidence-based reappraisal of genes reported to cause congenital long QT syndrome. *Circulation*. 2020;141(6):418–428. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043132>.
3. Schwartz P.J., Moss A.J., Vincent G.M., Crampton R.S. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation*. 1993;88(2):782–784. <https://doi.org/10.1161/01.cir.88.2.782>.
 4. Priori S.G., Schwartz P.J., Napolitano C., Bloise R., Ronchetti E., Grillo M., Vicentini A., Spazzolini C., Nastoli J., Bottelli G., Folli R., Cappelletti D. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348(19):1866–1874. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022147>.
 5. Wilde A.A.M., Semsarian C., Marquez M.F. et al; Document Reviewers. 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. *Heart Rhythm*. 2022;19(7):e1–e60. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2022.03.1225>.
 6. Asatryan B., Brittney Murray B., Gasperetti A., McClellan R. and Andreas S. Barth. Unraveling Complexities in Genetically Elusive Long QT Syndrome. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2024;17(2):e012356. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.123.012356>.
 7. Lahrouchi N., Tadros R., Crotti L. et al. Transethnic genome-wide association study provides insights in the genetic architecture and heritability of long QT syndrome. *Circulation*. 2020;142(4):324–338. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045956>. Correction: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000904>.
 8. Viskin S. Important developments in long QT syndrome: not only for arrhythmia specialists. *Circulation*. 2020;142(25):2416–2419. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051434>.
 9. Predham S., Hathaway J., Hulait G., Arbour L., Lehman A. Patient recall, interpretation, and perspective of an inconclusive long QT syndrome genetic test result. *J Genet Couns*. 2017;26(1):150–158. <https://doi.org/10.1007/s10897-016-9991-4>.
 10. Tavtigian S.V., Greenblatt M.S., Harrison S.M., Nussbaum R.L., Prabhu S.A., Boucher K.M., Biesecker L.G.; ClinGen Sequence Variant Interpretation Working Group (ClinGen SVI). Modeling the ACMG/AMP variant classification guidelines as a Bayesian classification framework. *Genet Med*. 2018;20(9):1054–1060. <https://doi.org/10.1038/gim.2017.210>.
 11. Cerrone M., Remme C.A., Tadros R., Bezzina C.R., Delmar M. Beyond the one gene-one disease paradigm: complex genetics and pleiotropy in inheritable cardiac disorders. *Circulation*. 2019;140(7):595–610. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035954>.
 12. Richards S., Aziz N., Bale S., Bick D., Das S., Gastier-Foster J., Grody W.W., Hegde M., Lyon E., Spector E., Voelkerding K., Rehm H.L.; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. 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):405–424. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>.
 13. Morita H., Wu J., Zipes D.P. The QT syndromes: long and short. *Lancet*. 2008;372(9640):750–763. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61307-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61307-0).
 14. Gollob M.H. Recommendations for the use of genetic testing in the clinical evaluation of inherited cardiac arrhythmias associated with sudden cardiac death: Canadian cardiovascular society. Canadian heart rhythm society joint position paper. *Can J Cardiol*. 2011;27(2):232–245. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2010.12.078>.
 15. Taggart N.W., Haglund C.M., Tester D.J., Ackerman M.J. Diagnostic miscues in congenital long-QT syndrome. *Circulation*. 2007;115(20):2613–2620. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.661082>.
 16. Karlinski Vizontin V., Neves R., Bains S., Ferreira Felix I., Tester D.J., Bos J.M., Giudicessi J.R., Ackerman M.J. The clinical and electrocardiographic phenotype of patients with genotype-negative long QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2025;S1547–5271(25)02513-5. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2025.05.053>.

Об авторах

Хайбат Зайналовна Зайналова — врач — детский кардиолог консультативно-диагностического отделения для детей. E-mail: Haibat15@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0006-2825-8179>; SPIN: 5884-8296

✉ **Ольга Леонидовна Перегудина** — к.м.н., врач — детский кардиолог отделения детской кардиологии и медицинской реабилитации. E-mail: Olja095@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2761-7209>; SPIN: 9378-5720

Authors' info

Khaibat Z. Zainalova — pediatric cardiologist at the Consultative and Diagnostic Center. E-mail: Haibat15@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0006-2825-8179>; SPIN: 5884-8296

✉ **Olga L. Peregudina** — Cand. Sci. (Med.), Pediatric Cardiologist at the Department of Cardiology and Medical Rehabilitation of the Children's Medical Rehabilitation Building of the Institute of Perinatology and Pediatrics. E-mail: Olja095@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2761-7209>; SPIN: 9378-5720

Анна Александровна Костарева — д.м.н., директор
Института молекулярной биологии и генетики.

E-mail: kostareva_aa@almazovcentre.ru;

<https://orcid.org/0000-0002-9349-6257>; SPIN: 5343-6287

Лейла Бутиш — врач — детский кардиолог консультативно-диагностического отделения для детей.

E-mail: lejlabutish@gmail.com;

<https://orcid.org/0000-0003-4040-2824>

Зульфия Тагировна Альшеева — клинический ординатор, детский кардиолог. E-mail: zulaalseeva@gmail.com;

<https://orcid.org/0000-0002-6946-5485>

Татьяна Михайловна Первунина — д.м.н., директор Института перинатологии и педиатрии.

E-mail: ptm.pervunina@yandex.ru;

<https://orcid.org/0000-0001-9948-7303>; SPIN: 3288-4986

Венера Газизьяновна Аббясова — врач — детский кардиолог консультативно-диагностического отделения для детей. E-mail: Venera0474@mail.ru;

<https://orcid.org/0009-0000-6559-4063>

Елена Сергеевна Васичкина — д.м.н., главный научный сотрудник НИО сердечно-сосудистых заболеваний у детей; профессор кафедры перинатологии и педиатрии ИМО. E-mail: vasichkinaelena@mail.ru;

<https://orcid.org/0000-0001-7336-4102>; SPIN: 3328-7805

Anna A. Kostareva — Dr. Sci. (Med.), Director of the Institute of Molecular Biology and Genetics.

E-mail: kostareva_aa@almazovcentre.ru;

<https://orcid.org/0000-0002-9349-6257>; SPIN: 5343-6287

Leyla Butish — pediatric cardiologist at the Consultative and Diagnostic Center for children.

E-mail: lejlabutish@gmail.com;

<https://orcid.org/0000-0003-4040-2824>

Zulfiya T. Alsheeva — clinical resident, pediatric cardiologist.

E-mail: zulaalseeva@gmail.com;

<https://orcid.org/0000-0002-6946-5485>

Tatyana M. Pervunina — Dr. Sci. (Med.), Director of the Institute of Perinatology and Pediatrics.

E-mail: ptm.pervunina@yandex.ru;

<https://orcid.org/0000-0001-9948-7303>; SPIN: 3288-4986

Venera G. Abbyasova — pediatric cardiologist at the Consultative and Diagnostic Center for children.

E-mail: Venera0474@mail.ru;

<https://orcid.org/0009-0000-6559-4063>

Elena S. Vasichkina — Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher at the Research Institute of Cardiovascular Diseases in Children; Professor at the Department of Perinatology and Pediatrics, Faculty of Medicine, Institute of Medical Education. E-mail: vasichkinaelena@mail.ru;

<https://orcid.org/0000-0001-7336-4102>; SPIN: 3328-7805