

DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar568180>

Научная статья



Клиническая и генетическая характеристика пациентов с катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардией (серия случаев)

С.М. Комиссарова¹, Н.М. Ринейская¹, Н.Н. Чакова², С.С. Ниязова²,
Л.И. Плащинская¹, В.Ч. Барсукевич¹, О.В. Подпалова¹

¹ Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Республика Беларусь;

² Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь

Аннотация

Цель исследования — оценить клиническую и генетическую характеристику, включая развитие неблагоприятных событий и исходов у пациентов с катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардией (КПЖТ).

Материалы и методы. Обследовано 8 пациентов с КПЖТ, двое из которых были родственниками пробандов, наблюдаемых в течение 4 лет. Клинико-инструментальное исследование включало регистрацию электрокардиограммы в 12 отведениях, суточное электрокардиографическое мониторирование, сбор генеалогического анамнеза и выявление случаев внезапной сердечной смерти в семье или наличия семейной формы заболевания, эхокардиографическое исследование и магнитно-резонансную томографию сердца для исключения структурных изменений миокарда, проведение эндокардиального электрофизиологического исследования по показаниям, мониторинг имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора. Поиск мутаций в кодирующих последовательностях генов, ассоциированных с развитием каналопатий и других наследственных нарушений ритма, проводили методом высокопроизводительного секвенирования.

Результаты. У 8 пациентов выявлены нуклеотидные варианты III–V классов патогенности согласно критериям ACMG (2015) в гене *RYR2*, ассоциированным с КПЖТ. У 6 (75 %) пробандов обнаружены диагностически значимые мутации (IV–V класса патогенности) в гене *RYR2*, у 2 пациентов были обнаружены варианты с неопределенной клинической значимостью (VUS, III класс). На момент постановки диагноза транзиторное удлинение интервала *QTc* более 480 мс было выявлено у 4 (50 %) пациентов; брадикардия менее 54 уд/мин — у 2 (25 %), суправентрикулярная тахикардия, которая сменялась желудочковой тахикардией — у 2 (25 %) пациентов. Наиболее тяжелая форма заболевания с выраженными клиническими проявлениями и эпизодом клинической смерти с последующими реанимационными мероприятиями, а также транзиторным удлинением интервала *QTc*, превышающим 500 мс, наблюдалось у пациентов с мутациями с.11814C > A (p.Ser3938Arg, rs794728704); с.463G > A (p.Gly155Arg) и с.14876G > A (p.Arg4959Gln, rs794728811) в гене *RYR2*. Имплантация кардиовертера-дефибриллятора потребовалась 3 (37,5 %) пациентам, в том числе 1 пациенту с целью первичной профилактики ВСС и 2 (25 %) — с целью вторичной профилактики.

Заключение. В настоящем исследовании изучен спектр клинических проявлений у пациентов с генетически подтвержденной КПЖТ. Транзиторное удлинение интервала *QTc*, выраженная синусовая брадикардия и суправентрикулярная тахикардия, сменяющиеся жизнеугрожающей желудочковой тахикардией с высокой частотой представлены у пациентов с КПЖТ.

Ключевые слова: катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия; мутации в гене *RYR2*; фенотипическое разнообразие.

Как цитировать

Комиссарова С.М., Ринейская Н.М., Чакова Н.Н., Ниязова С.С., Плащинская Л.И., Барсукевич В.Ч., Подпалова О.В. Клиническая и генетическая характеристика пациентов с катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардией (серия случаев) // Cardiac Arrhythmias. 2023. Т. 3, № 3. С. 27–40. DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar568180>

Рукопись получена: 09.08.2023

Рукопись одобрена: 10.10.2023

Опубликована: 10.11.2023

DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar568180>

Research article

Clinical and genetic characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: a case series

Svetlana M. Komissarova¹, Nadiia M. Rineiska¹, Natalya N. Chakova², Svetlana N. Niyazova², Larisa I. Plashchinskaya¹, Veronika Ch. Barsukevich¹, Olga V. Podpalova¹

¹ State Institution Republican Scientific and Practical Centre “Cardiology”, Minsk, Belarus;

² Institute of Genetics and Cytology of Belarus National Academy of Sciences, Minsk, Belarus

Abstract

AIM: of the study was to evaluate the clinical and genetic characteristics, including the development of adverse events and outcomes in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (CPVT).

MATERIALS AND METHODS: The clinical phenotype of eight patients with CPVT, two of whom were relatives of probands, was observed over 4 years. The clinical and instrumental study included ECG-12, 24-hour Holter ECG monitoring, genealogical history collection and family history of sudden cardiac death (SCD), transthoracic echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging to detect structural myocardial changes, electrophysiologic study according to indications, and ICD monitoring. High-throughput sequencing (NGS) was utilized to search for mutations in genes linked to the onset of channelopathies and other inherited rhythm disorders.

RESULTS: In 8 patients, nucleotide variants of pathogenicity classes III–V were identified according to the ACMG (2015) criteria in the *RYR2* gene associated with CPVT. Pathogenic (IV–V class) and likely pathogenic (IV class) mutations in the *RYR2* gene were found in 6 (75%) probands, variants with uncertain clinical significance (VUS, class III) were found in 2 patients. At the time of diagnosis, transient QTc interval prolongation of more than 480 ms was detected in 4 (50%) patients; bradycardia less than 54 beats/min — in 2 (25%) patients, sequences of supraventricular tachycardia and ventricular tachyarrhythmia — in 2 (25%) patients. The most severe form of the disease with marked clinical manifestations and an episode of clinical death with subsequent resuscitation, as well as a transient QTc interval prolongation exceeding 500 ms was observed in patients with mutations c.11814C > A (p.Ser3938Arg, rs794728704); c.463G > A (p.Gly155Arg) and c.14876G > A (p.Arg4959Gln, rs794728811) in the *RYR2* gene. Three (37.5%) patients underwent ICD implantation; one for primary SCD prevention and two for secondary prevention.

CONCLUSION: In this study, the spectrum of clinical manifestations in patients with genetically confirmed CPVT was examined. The findings highlight transient QTc interval extensions, significant sinus bradycardia, and sequences of supraventricular tachyarrhythmias, which can escalate into life-threatening ventricular tachyarrhythmias in CPVT patients.

Keywords: catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia; *RYR2* gene mutation; phenotypic diversity.

To cite this article

Komissarova SM, Rineiska NM, Chakova NN, Niyazova SN, Plashchinskaya LI, Barsukevich VCh, Podpalova OV. Clinical and genetic characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: a case series. *Cardiac Arrhythmias*. 2023;3(3):27–40. DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar568180>

Received: 09.08.2023

Accepted: 10.10.2023

Published: 10.11.2023

ВВЕДЕНИЕ

Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия (КПЖТ) — наследственное аритмическое заболевание, характеризующееся двунаправленной и/или полиморфной желудочковой тахикардией, вызванной физической или эмоциональной нагрузкой [1]. Смертность от КПЖТ чрезвычайно высока и достигает 30–50 % к 30 годам при отсутствии оптимальной терапии [2]. Сообщается, что частота КПЖТ достигает 1:10 000, но ее фактическая распространенность неясна [3].

Молекулярно-генетической причиной КПЖТ является дефект гена *RYR2*, расположенного на участке в 1q42 и кодирующего рианодинорный рецептор 2 кардиомиоцитов, который является основным каналом высвобождения кальция из саркоплазматического ретикулума (СР) [4]. Мутации *RYR2* с усилением функции вызывают аномальный выход кальция из саркоплазматического ретикулума, что приводит к задержке деполяризации и желудочковым аритмиям, наблюдаемым при КПЖТ [5, 6]. Мутации в гене, кодирующем рианодинорный рецептор 2, выявляются у 65 % пациентов с данной патологией и приводят к развитию КПЖТ 1-го типа. Совсем недавно в 2 исследованиях сообщалось о кровнородственных семьях с КПЖТ, члены которых имели гомозиготные миссенс- и нонсенс-мутации в гене *CASQ2*, кодирующем Ca^{2+} -связывающий белок кальсеквестрина 2, расположенном в СР. КПЖТ, вызванная мутациями в гене *CASQ2*, относится к КПЖТ второго типа, характеризуется аутосомно-рецессивным наследованием и встречается гораздо реже, чем КПЖТ первого типа [7, 8].

Основными клиническими проявлениями КПЖТ являются синкопальные состояния, провоцируемые физической нагрузкой, эмоциональным стрессом или введением бета-адренергических препаратов. Интересно отметить, что примерно 30 % пациентам с КПЖТ был ошибочно диагностирован синдром удлиненного интервала QT (LQTS) в связи с наличием у них преходящего удлинения интервала QT более 460 мс [9].

Симптомы КПЖТ с удлинением интервала QT и LQTS, особенно при LQTS типа 1, сходны в том, что физическая нагрузка вызывает желудочковую аритмию, которая может привести к внезапной сердечной смерти (ВСС). Точный диагноз имеет важное значение, поскольку частота аритмических событий при лечении бета-адреноблокаторами остается значительно выше у пациентов с КПЖТ, чем у пациентов с LQTS [10]. У пациентов с КПЖТ развивается аритмия из-за задержки деполяризации, вызванной большим количеством высвобождаемого из саркоплазматического ретикулума кальция, в то время как у пациентов с LQTS развивается torsades de pointes (пируэтная тахикардия) из-за повышенной ранней постдеполяризации и более высокой гетерогенности продолжительности монофазного потенциала действия среди различных участков миокарда в результате нарушения функционирования преимущественно калиевых каналов.

Следует также отметить, что синусовая брадикардия, которая иногда наблюдается у пациентов с КПЖТ, может быть еще одним первичным нарушением, вызванным мутациями, которые обнаруживаются при КПЖТ [11]. Кроме того, дисфункция синусового узла способна парадоксальным образом способствовать инициации желудочковых ритмов и может быть терапевтически направлена на предотвращение вызванной физической нагрузкой или стрессом желудочковой аритмии при КПЖТ [12].

Пациенты с КПЖТ обычно имеют нормальную электрокардиограмму (ЭКГ) в состоянии покоя. Однако наличие синусовой брадикардии в дополнение к имеющимся в анамнезе сердечным симптомам, вызванным физической нагрузкой или эмоциями, может стать ключевым моментом в диагностике КПЖТ до проведения теста с физической нагрузкой [13]. В группе пациентов — носителей патогенной мутации *RYR2*, которые были идентифицированы с помощью каскадного скрининга (тестирования родственников на наличие мутации, выявленной у пробанда), синусовая брадикардия регистрировалась у 5–20 % индивидуумов [14]. Кроме того, наджелудочковые нарушения ритма, отличные от синусовой брадикардии (интермиттирующий эктопический предсердный ритм, неуточненная наджелудочковая тахикардия и синдром слабости синусового узла), обнаруживались у 16 % от общей популяции (брадиаритмии у 11,3 % и тахиаритмии у 4,7 %) и у 38 % лиц, которым проводилось холтеровское мониторирование. Электрофизиологические исследования сердца пациентов подтвердили, что дисфункция синусового узла присутствует по крайней мере в субпопуляции пациентов с КПЖТ [15].

Ряд авторов отмечает полиморфизм нарушений ритма, характерных для пациентов с КПЖТ, в том числе суправентрикулярные и желудочковые аритмии, что обусловлено значимой нестабильностью и высоким проаритмогенным потенциалом миокарда на всех уровнях (как предсердий, так и желудочков). В настоящее время КПЖТ вследствие высокой частоты развития жизнеугрожающих аритмий признается одной из значимых причин ВСС у лиц молодого возраста.

Цель исследования — дать генетическую и фенотипическую характеристику пробандов и членов их семей для последующей оценки клинических особенностей, включая развитие неблагоприятных событий и исходов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За период с 2019 по 2023 год на базе РНПЦ «Кардиология» наблюдались 8 пациентов с диагнозом КПЖТ (4 мужчины и 4 женщин, медиана возраста 34 [31; 41] лет) из 6 неродственных семей.

Пациенты проходили регулярное обследование в условиях стационара с периодичностью не менее 1 раза в год (ЭКГ, суточное мониторирование (СМ) ЭКГ, мониторинг

имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД)), было выполнено эндокардиальное электрофизиологическое исследование (ЭЭФИ) по показаниям, сбор генеалогического анамнеза с оценкой ЭКГ всех членов семьи с выявлением случаев ВСС в семье или наличие семейной формы заболевания. Для исключения структурных нарушений миокарда выполняли эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование на аппарате IE-33 фирмы Philips (США) согласно действующим рекомендациям [16].

Под аритмическими событиями было принято понимать возникновение синкопе, внезапная остановка кровообращения, обоснованные срабатывания ИКД, ВСС. Оценка контроля за аритмическими событиями проводилась на основании динамики ЭКГ, СМ ЭКГ, ИКД-мониторинга за весь период наблюдения. ЭКГ выполняли на отечественном аппаратно-программном комплексе «Интекард-3» (Республика Беларусь) с использованием компьютерной обработки. СМ ЭКГ проводили на регистраторе «Oxford Medilog AR12» (Великобритания). Оценка ЭКГ и СМ ЭКГ производилась по классическим стандартам ЭКГ диагностики. Обоснованными считались срабатывания ИКД в ответ на развитие жизнеугрожающих желудочковых аритмий — устойчивые желудочковые тахикардии (ЖТ) типа «пируэт» или фибрилляции желудочков (ФЖ). В случае срабатывания ИКД при фибрилляции предсердий (ФП) или других наджелудочковых аритмий срабатывание определялось как необоснованное. Под суправентрикулярными нарушениями ритма было принято понимать наличие одной и/или нескольких аритмий: атриовентрикулярной узловой реципрокной тахикардии, эктопической предсердной тахикардии, фибрилляции предсердий и трепетания предсердий.

Одновременно с постановкой диагноза всем пациентам были назначены бета-адреноблокаторы: препаратом выбора был пропранолол в дозе 40–80 мг в 2–3 приема. Максимальная доза составляла 320 мг/сут. В случае регистрации желудочковых нарушений ритма на фоне приема пропранолола в максимально переносимых дозах и при наличии в анамнезе аритмических событий медикаментозная терапия была продолжена надололом в дозе не менее 120–160 мг/сут. При регистрации эпизодов суправентрикулярной тахикардии пациентам на фоне приема пропранолола или надолола к базовому антиаритмическому препарату подключали антиаритмический препарат IC или III класса.

Для верификации диагноза и определения риска ВСС всем пробандам было проведено молекулярно-генетическое исследование. Поиск мутаций в кодирующих последовательностях 174 генов, ассоциируемых с сердечно-сосудистой патологией, включая КПЖТ, проведен методом высокопроизводительного секвенирования на генетическом анализаторе «NextSeq 550» (Illumina, США) с использованием панели «TruSight™ Cardio» (США). Интерпретация патогенности новых и ранее описанных генетических вариантов осуществлялась согласно

рекомендациям Американского общества медицинской генетики 2015 года [17]. Клинически значимыми считали патогенные (V класс) и вероятно патогенные (IV класс) генетические варианты. В анализ данных отдельно включены варианты с неопределенной клинической значимостью (VUS, III класс патогенности) в генах, ассоциированных с наследственными нарушениями ритма.

При выявлении у пробанда мутаций IV и V классов патогенности выполнялись подтверждение обнаруженного варианта методом секвенирования по Сэнгеру и каскадный скрининг его ближайшим родственникам.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Под наблюдением находились 8 пациентов (4 мужского и 4 женского пола) с диагнозом КПЖТ, 2 пациентов являлись родственниками пробандов. Медиана периода наблюдения ($Me [LQ; UQ]$) составила 16 [9; 42] мес.

В ходе генотипирования пациентов были выявлены варианты нуклеотидной последовательности III–V классов патогенности согласно критериям ACMG (2015) в гене *RYR2*: 6 мутаций IV и V классов и 2 варианта с неопределенной клинической значимостью (VUS, III класс) (табл. 1).

В большинстве случаев (у 5 из 8 пациентов) от манифестации до постановки диагноза проходило более 1 года. Семейная форма заболевания имела у 2 из 6 пробандов (33,3 %). Рецидивирующие синкопальные состояния зарегистрированы у 3 пациентов (37,5 %). На момент постановки диагноза брадикардия менее 54 уд/мин была выявлена у 2 пациентов (25 %), транзиторное удлинение интервала *QT* более 480 мс — у 4 пациентов (50 %) (см. табл. 1).

Так, у 32-летней пациентки (мать пробанда 13м) и ее 8-летнего сына (13м) имелись идентичные клинические проявления в виде синкопальных состояний, коротких эпизодов неустойчивой ЖТ на фоне брадикардии и эпизодов транзиторного удлинения интервала *QTc* без связи с физической нагрузкой. У 8-летнего мальчика после эмоционального стресса внезапно развилась остановка сердечной деятельности на фоне фибрилляции желудочков. После длительной реанимации и повторных кардиоверсий была констатирована клиническая смерть.

При анализе серии ЭКГ, которые имелись в амбулаторной карточке пробанда, на одной из ЭКГ в 12 отведениях на фоне синусовой брадикардии с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 54 уд/мин было зарегистрировано удлинение интервала *QT* > 600 мс, нарушения реполяризации в нижнелатеральных отведениях и изменения зубца *T* в отведениях V1–V2 (рис. 1).

При СМ ЭКГ были зарегистрированы желудочковые экстрасистолы, эпизоды неустойчивой полиморфной ЖТ (рис. 2). Через 6 мес после эмоционального стресса у ребенка развилась синкопе, остановка сердечной деятельности (фибрилляция желудочков), и он был доставлен в реанимационное отделение.

В результате генетического анализа у пробанда выявлен вероятно патогенный вариант IV класса с.11814С > А (р.Ser3938Arg, rs794728704) в гетерозиготном состоянии в гене *RYR2* (см. табл. 1).

У матери пробанда 13м после смерти сына участились синкопальные состояния. При СМ ЭКГ была зарегистрирована полиморфная желудочковая экстрасистолия (306 ЖЭС/сут), парная ЖЭС и желудочковая аллоритмия по типу бигеминии, зарегистрировано 11 эпизодов неустойчивой полиморфной ЖТ со средней ЧСС 170–179 уд/мин (рис. 3). В период бодрствования и сна зарегистрировано 69 эпизодов патологического удлинения интервала QTс (500 мс и более) общей продолжительностью 11 ч 10 мин:

38 эпизодов в период бодрствования и 31 эпизод в период ночного сна. Пациентке назначен бета-адреноблокатор пропранолол 40 мг по ½ таб. 3 р/день, однако экстрасистолы и эпизоды неустойчивой полиморфной ЖТ сохранялись. Предварительный диагноз преходящего LQTS пациентке был установлен на основании клинических данных (ВСС ее 8-летнего сына, синкопальные состояния в анамнезе), удлинения QTс при мануальной оценке эпизодов СМ ЭКГ до 600 мс и частые эпизоды неустойчивой полиморфной ЖТ. Оценка вероятности LQTS по шкале Шварца составила 5,0 баллов. Пациентке был имплантирован ИКД из-за высокой вероятности рецидивирующих аритмий с целью первичной профилактики ВСС. Во время регулярных

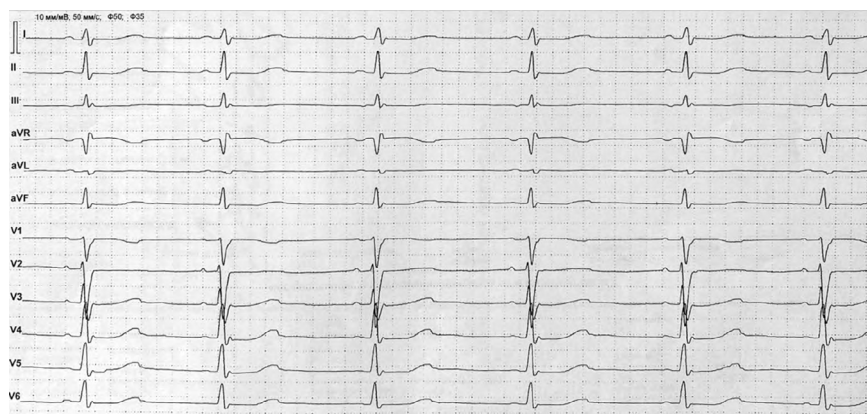


Рис. 1. Электрокардиограмма в 12 отведениях пробанда 13м
Fig. 1. Proband's ECG-12 13m

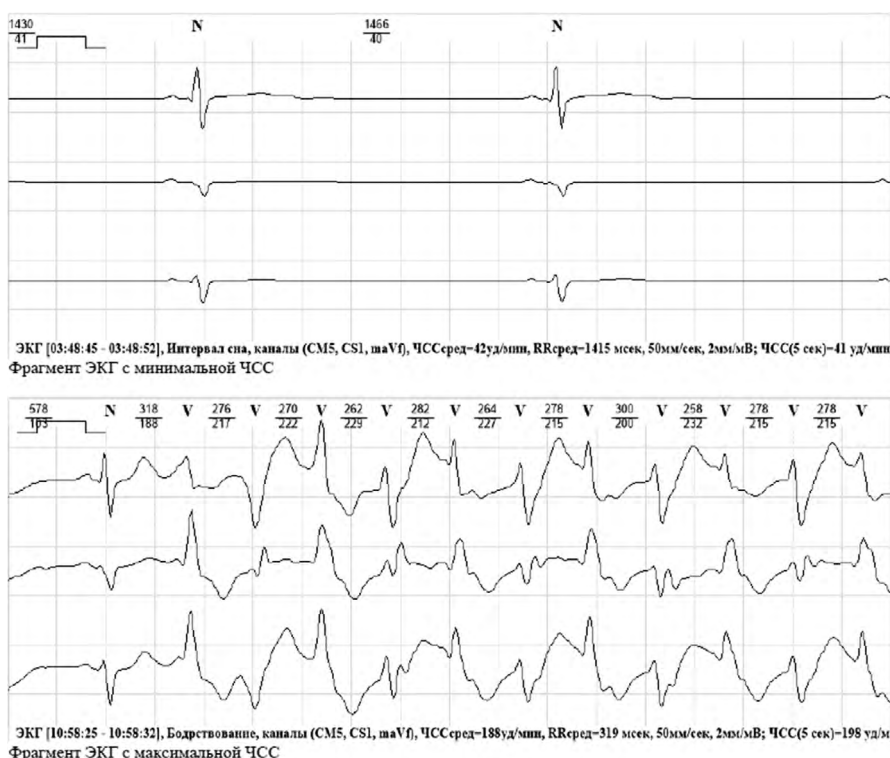


Рис. 2. Суточное мониторирование ЭКГ пробанда 13м. Отведения V5, II и aVF. Фрагменты ЭКГ с эпизодами удлинения QTс до 580 мс и неустойчивым пароксизмом двунаправленной ЖТ
Fig. 2. 24-hour holter monitoring of proband ECG13m. Leads V5, II and aVF. ECG fragments with episodes of QTc prolongation up to 580 ms and nonsustained paroxysm of bidirectional VT

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с мутациями в гене *RYR2*
Table 1. Clinical characterization of patients with mutations in the *RYR2* gene

Код пациента	Пол	Год рождения	Замена АК, ID (dbSNP)	Класс патогенности	Первоначальные симптомы	Желудочковые тахикардии	Предсердные тахикардии	Интервал QTc, мс	ЭЭФИ с адренергической стимуляцией. PЧА	Терапия	Клинический исход
642с	муж	1996	p.Arg4959Gln, rs794728811	V	–	ФЖ	–	500	–	Пропранонолол, ИКД	Успешная СЛР, продолжает наблюдение
мать 642с	жен	1978	p.Arg4959Gln, rs794728811	V	без симптомов	–	–	340	–	–	Бессимптомна, продолжает наблюдение
13м	муж	2012	p.Ser3938Arg, rs794728704	IV	частые синкопе	Полиморфная ЖТ/ФЖ	–	600	–	–	Летальный
мать 13м	жен	1989	p.Ser3938Arg, rs794728704	IV	частые синкопе	Частая ЖЭС, полиморфная ЖТ	–	500	–	Пропранонолол, ИКД	Продолжает наблюдение
763с	жен	1987	p.Gly155Arg, –	V	частые синкопе, брадикардия (ЧСС 45–48)	Частая ЖЭС	–	500	ЭЭФИ (спровоцирован неустойчивый пароксизм ЖТ)	Пропранонолол, ЭКС, ИКД	Инфекционный эндокардит, ассоциированный с электродами ЭКС, тромб в ПП. ТЭЛА. Удаление системы ЭКС, тромбоз дугерктагонии из легочных артерий
766с	жен	1989	p.Arg1086Ter, rs371303783	IV	–	мономорфная ЖТ	Реципрокная ортодромная АВ узловая тахикардия с ЧСС 170 уд/мин	350	ЭЭФИ. РЧА медленных путей при АВУРТ.	Пропранонолол, пропафенон, имплантация событийного монитора	Продолжает наблюдение
833с	муж	1983	p.Thr1425Ala, rs776046135	VUS	–	мономорфная устойчивая ЖТ, полиморфная ЖТ, ФЖ	–	340	–	Пропранонолол	Продолжает наблюдение
765с	муж	1877	p.Gly4315Glu, rs766109950	VUS	–	устойчивая ЖТ, полиморфная ЖТ	ТП, ФП	360	ЭЭФИ. РЧА каватрикусти-дального истмуса. Криоабляция событийного УЛВ. РЧА ЖТ монитора	Пропранонолол, амиодарон, имплантация	Продолжает наблюдение

Примечание: АК — аминокислота; ЭЭФИ — эндокардиальное электрофизиологическое исследование; РЧА — радиочастотная абляция; ФЖ — радиочастотная абляция; ФЖ — радиочастотная абляция; ФЖ — радиочастотная абляция; ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; СЛР — сердечно-легочная реанимация; ЖЭС — желудочковая экстрасистолия; ЖТ — желудочковая тахикардия; ЭКС — электрокардиостимулятор; ПП — правое предсердие; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; ЧСС — частота сердечных сокращений; АВУРТ — атриовентрикулярная узловая реципрокная тахикардия; ТП — трепетание предсердий; ФП — фибрилляция предсердий; УЛВ — устья легочных вен.

Note: AC — amino acid; AF — atrial fibrillation; AVNRT — atrioventricular nodal reentrant tachycardia; CPR — cardiopulmonary resuscitation; EEPs — endocardial electrophysiologic study; ICD — implantable cardioverter defibrillator; PE — pulmonary artery thrombo embolism; PV-cryo — cryoballoon pulmonary vein isolation; RA — right atrium; RFA — radiofrequency ablation; PVCs — premature ventricular contractions; VF — ventricular fibrillation; VT — ventricular tachycardia.

контрольных посещений было зафиксировано мотивированное срабатывание ИКД в период бодрствования.

При генетическом тестировании у матери обнаружена та же мутация с.11814C > A (p.Ser3938Arg, rs794728704) в гетерозиготном состоянии в гене *RYR2*, что и у сына. Диагноз был изменен с учетом данных генотипирования и установлена КПЖТ с транзиторным удлинением интервала QT, синкопальными состояниями, имплантация ИКД.

У 28-летнего пробанда (код 763с) с рецидивирующими синкопальными состояниями на ЭКГ-12 регистрировали выраженную синусовую брадикардию с ЧСС 45–50 уд/мин и удлинению интервала QT до 500 мс. При СМ ЭКГ регистрировали частую ЖЭС (индекс экстрасистолии 4,6 %). В возрасте 28 лет пациентке был имплантирован ЭКС. На фоне имплантируемого кардиостимулятора пациентке был назначен пропранолол в дозе 40 мг 3 р/сут. Через 8 лет у пациентки развился инфекционный эндокардит (ИЭ), ассоциированный с электродами электрокардиостимулятора (ЭКС), тромб в правом предсердии. Течение заболевания осложнилось развитием тромбоэмболии легочной артерии. Впоследствии были выполнены

удаление системы ЭКС, 3D-моделированная тромбэндартерэктомия из легочных артерий.

В результате генетического анализа у пациентки обнаружен патогенный вариант V класса с.463G > A (p.Gly155Arg) в гетерозиготном состоянии в гене *RYR2*, и диагноз был изменен на КПЖТ. Несмотря на медикаментозное лечение (пропранолол в дозе 160 мг), у пациентки регистрировали частые ЖЭС и эпизоды неустойчивой полиморфной ЖТ. При проведении ЭЭФИ с был спровоцирован пароксизм полиморфной ЖТ. Принято решение имплантировать ИКД.

У пациента (код 642с) заболевание манифестировало в возрасте 15 лет развитием остановки сердечно-сосудистой деятельности на фоне полиморфной ЖТ/ФЖ (рис. 4), проведены успешные реанимационные мероприятия и имплантирован ИКД с целью вторичной профилактики ВСС. На серии ЭКГ, предшествующих аритмическому событию, зарегистрировано удлинение интервала QT до 500 мс. При генотипировании была выявлена патогенная мутация с.14876G > A (p.Arg4959Gln, rs794728811) в гене *RYR2*. С учетом результатов генотипирования был установлен

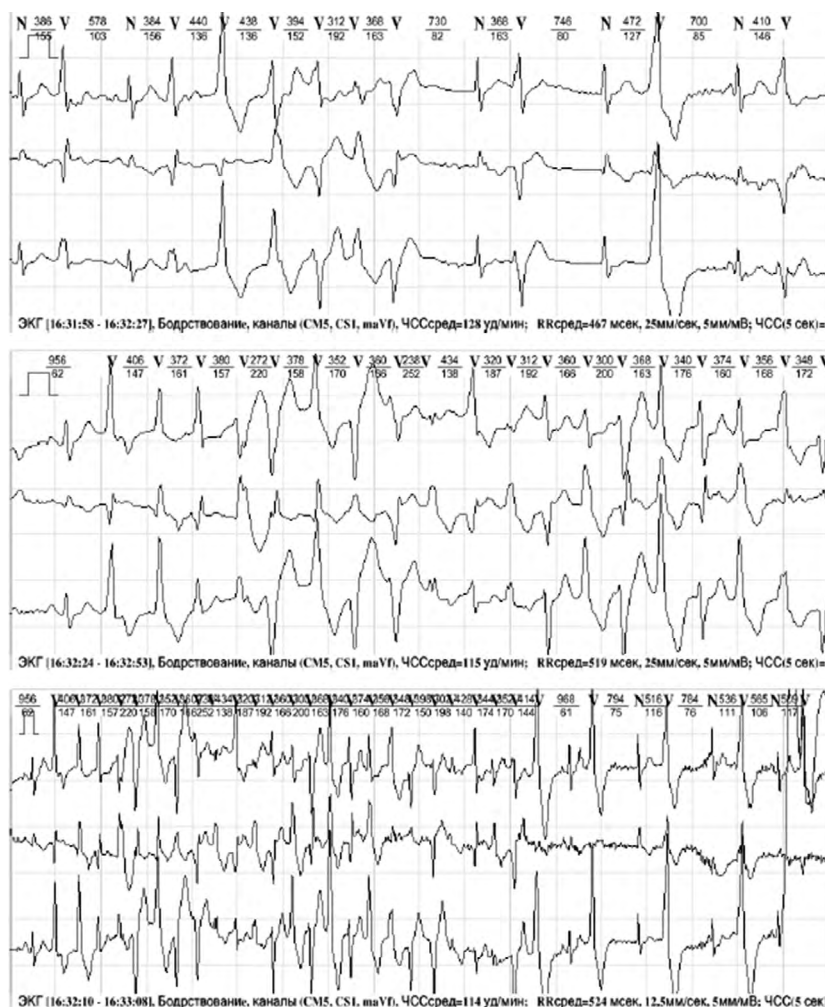


Рис. 3. Суточное мониторирование ЭКГ матери пробанда 13м. Отведения V5, II и aVF. Фрагменты ЭКГ с полиморфной ЖЭС и неустойчивым пароксизмом ЖТ

Fig. 3. 24-hour holter monitoring of proband's mother 13m. Leads V5, II and aVF. ECG fragments with polymorphic VPBs and nonsustained VT paroxysm

диагноз КПЖТ. У матери пробанда была обнаружена такая же мутация, клинические проявления характеризовались пресинкопальными состояниями и сердцебиениями. При СМ ЭКГ регистрировали эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии. Назначено медикаментозное лечение — пропранолол в дозе 40 мг в 2–3 приема.

Эпизоды суправентрикулярной тахикардии были зарегистрированы у 2 пациентов (25 %) (765с и 766с). У пациента 765с выявлена пароксизмальная форма ФП и ТП, по поводу чего были выполнены ЭЭФИ, криоабляция устьев легочных вен (УЛВ) и радиочастотная абляция (РЧА) кава-трикуспидального истмуса (КТИ). У пациента 766с была выявлена пароксизмальная атриовентрикулярная узловая реципрокная тахикардия (АВУРТ), по поводу которой была выполнена ЭЭФИ и РЧА медленных путей АВ-соединения. В результате генотипирования пациентов установлены варианты III класса с неизвестной клинической значимостью в гене *RYR2*: с.12944G > А

(р.Gly4315Glu, rs766109950) и с.3256C > Т (р.Arg1086Ter, rs371303783) соответственно.

У пациентки 815с, имеющей новый вариант с вероятным патогенным эффектом с.556G > Т (р.Val186Leu, rs201211033) в гене *RYR2*, в ходе проведения ЭЭФИ с изопроterenолом не удалось спровоцировать желудочковых нарушений ритма.

При наличии аритмических событий и/или зарегистрированных эпизодов устойчивой полиморфной и/или двунаправленной ЖТ на фоне медикаментозной терапии, с целью вторичной профилактики ВСС, был имплантирован ИКД. АТР-терапия (Ramp) и мотивированные срабатывания ИКД наблюдались у 2 пациентов (25 %): 642с и матери пробанда 13м. На рис. 5–7 представлен эпизод устойчивой ЖТ, после детекции которой дважды была инициирована АТР-терапия по алгоритму Ramp, на ее фоне было зарегистрировано успешное восстановление синусового ритма.

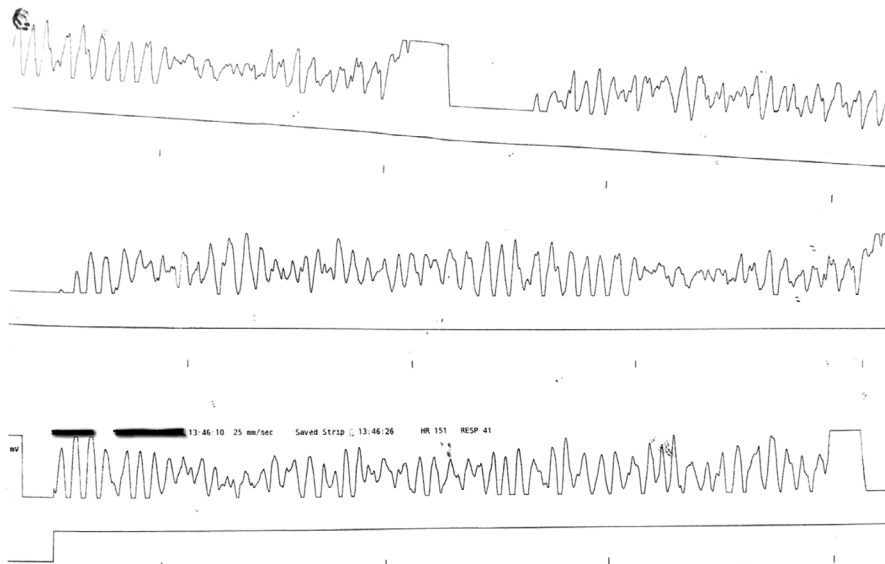


Рис. 4. ЭКГ пациента 642с. Фрагмент ЭКГ с пароксизмом крупноволновой ФЖ
 Fig. 4. ECG of patient 642с. ECG fragment with paroxysm of ventricular fibrillation

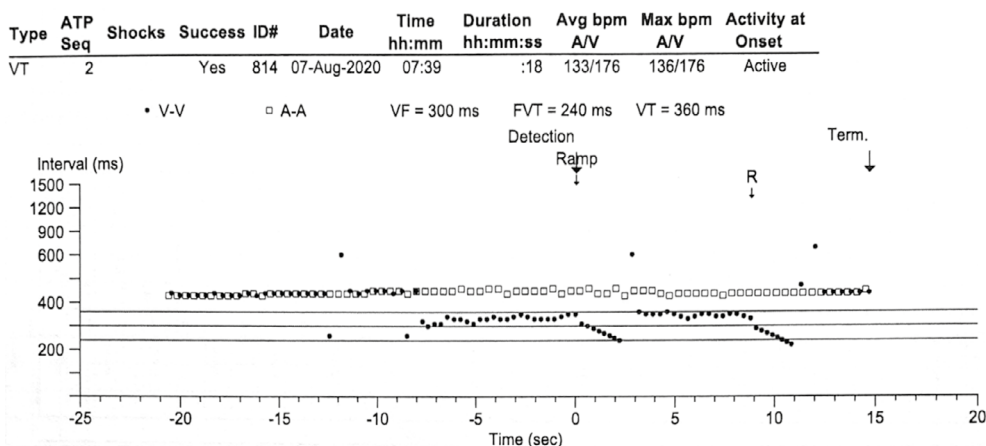


Рис. 5. Тренд ИКД матери пробанда 13м, представляющий эпизод устойчивой ЖТ с АТР-терапией
 Fig. 5. The trend of ICD of proband's 13m mother representing episodes of sustained VT with ATP therapy

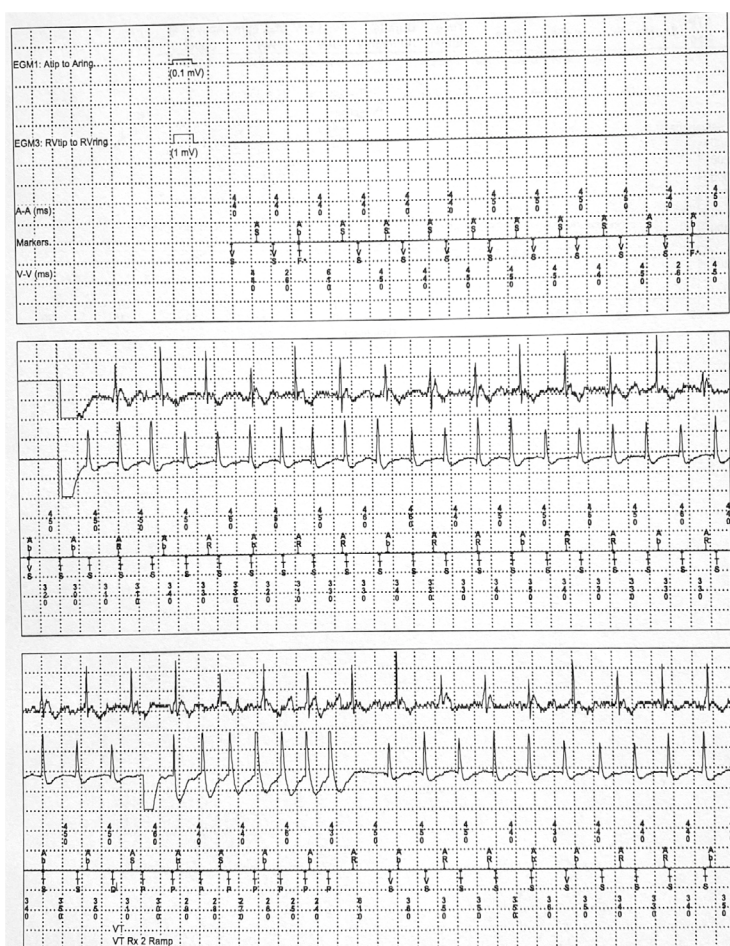


Рис. 6. Фрагмент эндограммы матери пробанда 13м, на которой представлен эпизод устойчивой ЖТ с 1-й попыткой ATP-терапии Ramp (безуспешной)

Fig. 6. Endogram fragment of proband's 13m mother representing the episode of sustained VT with the 1st attempt of Ramp ATP therapy (inefficient)

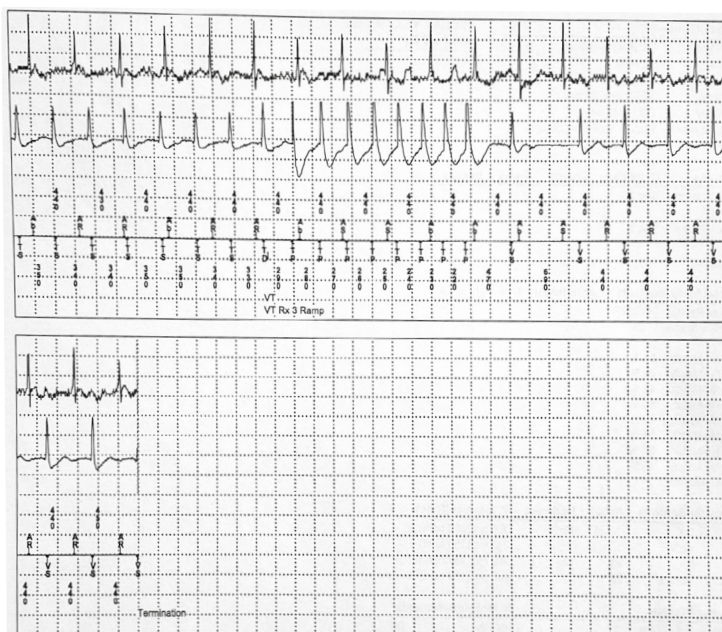


Рис. 7. Фрагмент эндограммы матери пробанда 13м, на которой представлен эпизод устойчивой ЖТ с 2-й попыткой ATP-терапии Ramp (успешной) и восстановлением синусового ритма

Fig. 7. Endogram fragment of proband's 13m mother representing the episode of sustained VT with the 2nd attempt of Ramp ATP therapy (efficient) and restoration of sinus rhythm

ОБСУЖДЕНИЕ

В описанной серии клинических наблюдений мы приводим клиническую и генетическую характеристику 8 пациентов с КПЖТ с мутациями *RYR2*. Фенотипы пробандов с КПЖТ имели общие клинические проявления: синкопальные эпизоды обычно были вызваны физической нагрузкой или эмоциями, у 1 пациента (642с) заболевание манифестировало остановкой сердечно-сосудистой деятельности вследствие развития ФЖ в возрасте 15 лет. Медиана возраста появления симптомов КПЖТ у наблюдаемых пробандов (32 [28; 41] года) сопоставима с ранее зарегистрированными пробандами с мутациями в гене *RYR2* [18, 19]. Однако у некоторых пробандов с мутациями в гене *RYR2* может наблюдаться гораздо более поздний возраст начала КПЖТ. В нашем исследовании 3 пациента (37,5 %) не имели симптомов до 40 лет. У наблюдаемых пациентов отмечались различные нарушения ритма, характерные для КПЖТ. Так, у 50 % пациентов исходная ЭКГ в состоянии покоя продемонстрировала преходяще удлиненный интервал *QTc* до 500 мс, у большинства наблюдалась синусовая брадикардия [20], как сообщалось ранее в негенотипированных популяциях [21, 22].

Тот факт, что у пациентов с КПЖТ с мутацией в гене *RYR2* наблюдается значительная брадикардия, может помочь в проведении молекулярной диагностики у (молодых) пациентов без структурных заболеваний сердца, проявляющихся синкопальными явлениями и замедленным сердечным ритмом, но с нормальным *QTc* на ЭКГ в состоянии покоя. Так, исследование 29 негенотипированных японских пациентов одного возраста с КПЖТ также продемонстрировало синусовую брадикардию [22]. Возможной причиной этого является наличие *RYR2*-каналов в функциональном СР клеток СУ, которые служат основным пейсмекером сердца [23]. Кроме того, вещества, которые нарушают функцию СР, такие как рианодин и циклопиазоновая кислота, обладают отрицательным хронотропным эффектом [23].

Таким образом, брадикардия, наблюдаемая у носителей мутаций в гене *RYR2*, может быть прямым следствием нарушения регуляции Ca^{2+} в их узловых клетках СУ. Однако это явление может представлять собой механизм обратной связи со стороны блуждающего нерва; низкая средняя частота сердечных сокращений снижает вероятность достижения критического порога, при котором индуцируется КПЖТ.

В нашем исследовании у 50 % пациентов с КПЖТ было зарегистрировано удлинение интервала *QT*. Предыдущие исследования продемонстрировали, что значительное число случаев КПЖТ было ошибочно диагностировано как LQTS. Примерно 30 % пациентов с КПЖТ были ошибочно диагностированы как LQTS при наличии преходящего умеренного удлинения интервала *QT* в этих случаях, составляющего более 460 мс [9]. D.J. Tester et al. показали, что почти 6 % из 269 пациентов с LQTS с отсутствием

мутаций в генах, ассоциированных с этой патологией, имели мутации в гене *RYR2*, ассоциированном прежде всего с КПЖТ [3]. A. Medeiros-Domingo et al. показали, что почти треть пациентов с фенотипом «атипичного/возможного» LQTS и синкопальными состояниями при физической нагрузке и *QT* с 480 мс имели миссенс-мутацию в гене *RYR2*, что указывает на необходимость дифференциальной диагностики между LQTS и КПЖТ [10]. В японском исследовании J. Ozawa et al. [9] у 9 из 104 пациентов с первоначальным диагнозом LQTS были обнаружены мутации в гене *RYR2*. Они были неправильно диагностированы по 4 различным причинам:

- 1) транзиторное удлинение интервала *QTc* после сердечно-легочной реанимации;
 - 2) удлинение интервала *QTc* после теста с эпинефрином;
 - 3) при отсутствии желудочковых аритмий при тесте с физической нагрузкой;
 - 4) предположения наличия LQTS без доказательств.
- Связанные с КПЖТ желудочковые аритмии могут быть воспроизведены во время теста с физической нагрузкой или инфузии изопроterenоло. Индукция двунаправленной ЖТ устанавливает диагноз КПЖТ на фоне «пограничного интервала» интервала *QTc*. Однако относительно небольшого числа пациентов с мутациями в гене *RYR2* сообщалось, что они демонстрируют фенотип LQTS или перекрывающийся фенотип типа LQTS и КПЖТ [24].

Описанные клинические случаи в нашей группе пациентов с КПЖТ отображали эпизоды неустойчивой полиморфной ЖТ, не связанной с физической нагрузкой на фоне брадикардии, с эпизодами транзиторного удлинения интервала *QTc*. У 8-летнего пробанда на фоне полиморфной ЖТ, которая трансформировалась в ФЖ, наступила ВСС. Матери пробанда (32 года) был имплантирован ИКД для первичной профилактики ВСС. Не представлялось возможным выполнить нагрузочный тест в этих ситуациях. Во время контрольных визитов интервал *QTc* оставался в диапазоне нормы, однако было зафиксировано оправданное срабатывание ИКД по поводу неустойчивой полиморфной ЖТ. Кроме того, в этом исследовании мы обращаем внимание на то, что эпизоды КПЖТ не были связаны с физической нагрузкой и появлялись в состоянии покоя или стрессовой ситуации.

Не существует международных диагностических критериев, позволяющих отличить КПЖТ от LQTS, и трудно окончательно диагностировать пациентов, у которых есть как удлинение интервала *QT*, так и полиморфная ЖТ. Возможно существование даже комбинированных каналопатий с фенотипом как КПЖТ, так и LQTS. N. Makita et al. [25] сообщили, что в 2 из 5 случаев с мутациями в гене кальмодулина также наблюдались перекрывающиеся признаки КПЖТ и LQTS. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения причин удлинения интервала *QT* у пациентов с мутациями в генах, ассоциированных с КПЖТ.

Суправентрикулярные нарушения ритма, такие как реципрокная рецидивирующая тахикардия, фибрилляция

предсердий, зарегистрированы у 2 пациентов (25 %) и сменялись желудочковыми нарушениями ритма. Своевременное активное выявление у данной категории пациентов суправентрикулярных нарушений ритма является дополнительным ресурсом повышения стрессоустойчивости миокарда желудочков и снижения риска развития желудочковых аритмий.

Лечение бета-адреноблокаторами в нашей группе пациентов в целом имело благоприятный исход, поскольку у 7 из 8 пробандов не было симптомов при среднем периоде наблюдения 6 лет. У 1 пробанда, к сожалению, наступила ВСС из-за несоблюдения врачебных требований после соответствующей диагностики и лечения. Дозы бета-адреноблокаторов при КПЖТ, необходимые для того, чтобы у пациентов не появлялись симптомы, выше, чем те, которые используются при синдроме удлиненного интервала QT [26].

Четырем (50 %) пациентам, у которых стресс-тесты (ЭЭФИ с адреналином/изопроterenолом) или записи СМ ЭКГ показывали полиморфные желудочковые тахикардии, были имплантированы ИКД.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с желудочковыми аритмиями и предотвращению внезапной сердечной смерти (ESC-2022) рекомендована имплантация ИКД в сочетании с бета-адреноблокаторами и флекаинидом пациентам с КПЖТ после прерванной остановки сердца (класс I, уровень доказательности C). Следует также рассматривать возможность имплантации ИКД пациентам с КПЖТ, у которых наблюдаются аритмогенные обмороки и/или документально подтвержденная двунаправленная/полиморфная ЖТ при приеме максимально переносимой дозы бета-адреноблокатора и флекаинида (класс IIa, уровень доказательности C) [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, клиническая и генетическая характеристика группы пациентов с КПЖТ позволила нам оценить клинические особенности, реакцию на терапию и генотип-фенотип корреляцию. Транзиторное удлинение интервала QTc, выраженная синусовая брадикардия и суправентрикулярная тахикардия, сменяющиеся жизнеугрожающей желудочковой тахикардией, с высокой частотой представлены у пациентов с КПЖТ, что необходимо учитывать при ранней диагностике и выборе профилактических стратегий.

Ограничения исследования

К ограничениям исследования относится относительно небольшое количество пациентов, что обусловлено низкой встречаемостью заболевания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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.

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Leenhardt A., Denjoy I., Guicheney P. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia // *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012. Vol. 5, No. 5. P. 1044–1052. DOI: 10.1161/CIRCEP.111.962027
2. Sumitomo N. Current topics in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia // *J Arrhythmia*. 2016. Vol. 32, No. 5. P. 344–351. DOI: 10.1016/j.joa.2015.09.008
3. Tester D.J., Kopplin L.J., Will M.L., Ackerman M.J. Spectrum and prevalence of cardiac ryanodine receptor (RyR2) mutations in a cohort of unrelated patients referred explicitly for long QT syndrome genetic testing // *Heart Rhythm*. 2005. Vol. 2, No. 10. P. 1099–10105. DOI: 10.1016/j.hrthm.2005.07.012
4. Marks A.R. Ryanodine receptors/calcium release channels in heart failure and sudden cardiac death // *J Mol Cell Cardiol*. 2001. Vol. 33, No. 4. P. 615–624. DOI: 10.1006/jmcc.2000
5. Priori S.G., Napolitano C., Tiso N., et al. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia // *Circulation*. 2001. Vol. 103, No. 2. P. 196–200. DOI: 10.1161/01.cir.103.2.196
6. Blayney L.M., Lai F.A. Ryanodine receptor-mediated arrhythmias and sudden cardiac death // *Pharmacol Ther*. 2009. Vol. 123, No. 2. P. 151–177. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2009.03.006
7. Lahat H., Pras E., Olender T., et al. A missense mutation in a highly conserved region of CASQ2 is associated with autosomal recessive catecholamine-induced polymorphic ventricular tachycardia in Bedouin families from Israel // *Am J Hum Genet*. 2001. Vol. 69, No. 6. P. 1378–1384. DOI: 10.1086/324565
8. Postma A.V., Denjoy I., Hoorntje T.M., et al. Absence of calsequestrin 2 causes severe forms of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia // *Circ Res*. 2002. Vol. 91, No. 8. P. e21–26. DOI: 10.1161/01.res.0000038886.18992.6b
9. Ozawa J., Ohno S., Fujii Y., et al. Differential diagnosis between catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia and long QT

syndrome type 1 – modified Schwartz score // *Circ J*. 2018. Vol. 82, No. 9. P. 2269–2276. DOI: 10.1253/circj.CJ-17-1032

10. Medeiros-Domingo A., Bhuiyan Z.A., Tester D.J., et al. The RYR2-encoded ryanodine receptor/calcium release channel in patients diagnosed previously with either catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia or genotype negative, exercise-induced long QT syndrome: a comprehensive open reading frame mutational analysis // *J Am Coll Cardiol*. 2009. Vol. 5, No. 22. P. 2065–2074. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.08.022

11. Glukhov A.V., Kalyanasundaram A., Lou Q., et al. Calsequestrin 2 deletion causes sinoatrial node dysfunction and atrial arrhythmias associated with altered sarcoplasmic reticulum calcium cycling and degenerative fibrosis within the mouse atrial pacemaker complex1 // *Eur Heart J*. 2015. Vol. 36, No. 11. P. 686–697. DOI: 10.1093/eurheartj/ehf452

12. Faggioni M., Hwang H.S., van der Werf C., et al. Accelerated sinus rhythm prevents catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in mice and in patients // *Circ Res*. 2013. Vol. 112, No. 4. P. 689–697. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.300076

13. Postma A.V., Denjoy I., Kamblock J., et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: RYR2 mutations, bradycardia, and follow up of the patients // *J Med Genet*. 2005. Vol. 42, No. 11. P. 863–870. DOI: 10.1136/jmg.2004.028993

14. van der Werf C., Nederend I., Hofman N., et al. Familial evaluation in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: disease penetrance and expression in cardiac ryanodine receptor mutation-carrying relatives // *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012. Vol. 5, No. 4. P. 748–756. DOI: 10.1161/CIRCEP.112.970517

15. Sumitomo N., Sakurada H., Taniguchi K., et al. Association of atrial arrhythmia and sinus node dysfunction in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia // *Circ J*. 2007. Vol. 71, No. 10. P. 1606–1609. DOI: 10.1253/circj.71.1606

16. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *J Am Soc Echocardiogr*. 2015. Vol. 28, No. 1. P. 1–39.e14. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003

17. Richards S., Aziz N., Bale S., et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and

Genomics and the Association for Molecular Pathology // *Genet Med*. 2015. Vol. 17, No. 5. P. 405–424. DOI: 10.1038/gim.2015.30

18. Priori S.G., Napolitano C., Memmi M., et al. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia // *Circulation*. 2002. Vol. 106, No. 1. P. 69–74. DOI: 10.1161/01.cir.0000020013.73106.d8

19. Choi G., Kopplin L.J., Tester D.J., et al. Spectrum and frequency of cardiac channel defects in swimming-triggered arrhythmia syndromes // *Circulation*. 2004. Vol. 11, No. 15. P. 2119–2124. DOI: 10.1161/01.CIR.0000144471.98080.CA

20. Rijnbeek P.R., Witsenburg M., Schrama E., et al. New normal limits for the paediatric electrocardiogram // *Eur Heart J*. 2001. Vol. 22, No. 8. P. 702–711. DOI: 10.1053/euhj.2000.2399

21. Leenhardt A., Lucet V., Denjoy I., et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow-up of 21 patients // *Circulation*. 1995. Vol. 91, No. 5. P. 1512–1519. DOI: 10.1161/01.cir.91.5.1512

22. Sumitomo N., Harada K., Nagashima M., et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: electrocardiographic characteristics and optimal therapeutic strategies to prevent sudden death // *Heart*. 2003. Vol. 89, No. 1. P. 66–70. DOI: 10.1136/heart.89.1.66

23. Rigg L., Heath B.M., Cui Y., Terrar D.A. Localisation and functional significance of ryanodine receptors during beta-adrenoceptor stimulation in the guinea-pig sino-atrial node // *Cardiovasc Res*. 2000. Vol. 48, No. 2. P. 254–264. DOI: 10.1016/s0008-6363(00)00153-x

24. Shigemizu D., Aiba T., Nakagawa H., et al. Exome analyses of long QT syndrome reveal candidate pathogenic mutations in calmodulin-interacting genes // *PLoS One*. 2015. Vol. 10, No. 7. ID e0130329. DOI: 10.1371/journal.pone.0130329

25. Makita N., Yagihara N., Crotti L., et al. Novel calmodulin mutations associated with congenital arrhythmia susceptibility // *Circ Cardiovasc Genet*. 2014. Vol. 7, No. 4. P. 466–474. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.113.000459

26. Ackerman M.J., Priori S.G., Dubin A.M., et al. Beta-blocker therapy for long QT syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: Are all beta-blockers equivalent? // *Heart Rhythm*. 2017. Vol. 14, No. 1. P. e41–e44. DOI: 10.1016/j.hrthm.2016.09.012

27. 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 // *Eur Heart J*. 2022. Vol. 43, No. 40. P. 3997–4126. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac262

REFERENCES

1. Leenhardt A, Denjoy I, Guicheney P. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5(5):1044–1052. DOI: 10.1161/CIRCEP.111.962027

2. Sumitomo N. Current topics in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Arrhythmia*. 2016;32(5):344–351. DOI: 10.1016/j.joa.2015.09.008

3. Tester DJ, Kopplin LJ, Will ML, Ackerman MJ. Spectrum and prevalence of cardiac ryanodine receptor (RyR2) mutations in a cohort of unrelated patients referred explicitly for long QT

syndrome genetic testing. *Heart Rhythm*. 2005;2(10):1099–10105. DOI: 10.1016/j.hrthm.2005.07.012

4. Marks AR. Ryanodine receptors/calcium release channels in heart failure and sudden cardiac death. *J Mol Cell Cardiol*. 2001;33(4):615–624. DOI: 10.1006/jmcc.2000

5. Priori SG, Napolitano C, Tiso N, et al. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2001;103(2):196–200. DOI: 10.1161/01.cir.103.2.196

6. Blayney LM, Lai FA. Ryanodine receptor-mediated arrhythmias and sudden cardiac death. *Pharmacol Ther.* 2009;123(2):151–177. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2009.03.006
7. Lahat H, Pras E, Olender T, et al. A missense mutation in a highly conserved region of CASQ2 is associated with autosomal recessive catecholamine-induced polymorphic ventricular tachycardia in Bedouin families from Israel. *Am J Hum Genet.* 2001;69(6):1378–1384. DOI: 10.1086/324565
8. Postma AV, Denjoy I, Hoorntje TM, et al. Absence of calsequestrin 2 causes severe forms of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Res.* 2002;91(8):e21–26. DOI: 10.1161/01.res.0000038886.18992.6b
9. Ozawa J, Ohno S, Fujii Y, et al. Differential diagnosis between catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia and long QT syndrome type 1 – modified Schwartz score. *Circ J.* 2018;82(9):2269–2276. DOI: 10.1253/circj.CJ-17-1032
10. Medeiros-Domingo A, Bhuiyan ZA, Tester DJ, et al. The RYR2-encoded ryanodine receptor/calcium release channel in patients diagnosed previously with either catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia or genotype negative, exercise-induced long QT syndrome: a comprehensive open reading frame mutational analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2009;5(22):2065–2074. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.08.022
11. Glukhov AV, Kalyanasundaram A, Lou Q, et al. Calsequestrin 2 deletion causes sinoatrial node dysfunction and atrial arrhythmias associated with altered sarcoplasmic reticulum calcium cycling and degenerative fibrosis within the mouse atrial pacemaker complex1. *Eur Heart J.* 2015;36(11):686–697. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv452
12. Faggioni M, Hwang HS, van der Werf C, et al. Accelerated sinus rhythm prevents catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in mice and in patients. *Circ Res.* 2013;112(4):689–697. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.300076
13. Postma AV, Denjoy I, Kamblock J, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: RYR2 mutations, bradycardia, and follow up of the patients. *J Med Genet.* 2005;42(11):863–870. DOI: 10.1136/jmg.2004.028993
14. van der Werf C, Nederend I, Hofman N, et al. Familial evaluation in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: disease penetrance and expression in cardiac ryanodine receptor mutation-carrying relatives. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5(4):748–756. DOI: 10.1161/CIRCEP.112.970517
15. Sumitomo N, Sakurada H, Taniguchi K, et al. Association of atrial arrhythmia and sinus node dysfunction in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ J.* 2007;71(10):1606–1609. DOI: 10.1253/circj.71.1606
16. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):1–39.e14. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003
17. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405–424. DOI: 10.1038/gim.2015.30
18. Priori SG, Napolitano C, Memmi M, et al. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation.* 2002;106(1):69–74. DOI: 10.1161/01.cir.0000020013.73106.d8
19. Choi G, Kopplin LJ, Tester DJ, et al. Spectrum and frequency of cardiac channel defects in swimming-triggered arrhythmia syndromes. *Circulation.* 2004;11(15):2119–2124. DOI: 10.1161/01.CIR.0000144471.98080.CA
20. Rijnbeek PR, Witsenburg M, Schrama E, et al. New normal limits for the paediatric electrocardiogram. *Eur Heart J.* 2001;22(8):702–711. DOI: 10.1053/euhj.2000.2399
21. Leenhardt A, Lucet V, Denjoy I, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow-up of 21 patients. *Circulation.* 1995;91(5):1512–1519. DOI: 10.1161/01.cir.91.5.1512
22. Sumitomo N, Harada K, Nagashima M, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: electrocardiographic characteristics and optimal therapeutic strategies to prevent sudden death. *Heart.* 2003;89(1):66–70. DOI: 10.1136/heart.89.1.66
23. Rigg L, Heath BM, Cui Y, Terrar DA. Localisation and functional significance of ryanodine receptors during beta-adrenoceptor stimulation in the guinea-pig sino-atrial node. *Cardiovasc Res.* 2000;48(2):254–264. DOI: 10.1016/s0008-6363(00)00153-x
24. Shigemizu D, Aiba T, Nakagawa H, et al. Exome analyses of long QT syndrome reveal candidate pathogenic mutations in calmodulin-interacting genes. *PLoS One.* 2015;10(7):e0130329. DOI: 10.1371/journal.pone.0130329
25. Makita N, Yagihara N, Crotti L, et al. Novel calmodulin mutations associated with congenital arrhythmia susceptibility. *Circ Cardiovasc Genet.* 2014;7(4):466–474. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.113.000459
26. Ackerman MJ, Priori SG, Dubin AM, et al. Beta-blocker therapy for long QT syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: Are all beta-blockers equivalent? *Heart Rhythm.* 2017;14(1):e41–e44. DOI: 10.1016/j.hrthm.2016.09.012
27. 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. *Eur Heart J.* 2022;43(40):3997–4126. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac262

ОБ АВТОРАХ

***Надежда Михайловна Ринейская**, канд. мед. наук, младший научный сотрудник лаборатории хронической сердечной недостаточности ГУ «РНПЦ „Кардиология“»;
ORCID: 0000-0002-1986-1367; eLibrary SPIN: 2782-2270;
e-mail: nadya.rin@gmail.com

Светлана Михайловна Комиссарова, д-р мед. наук, доцент, главный научный сотрудник лаборатории хронической сердечной недостаточности ГУ «РНПЦ „Кардиология“»;
ORCID: 0000-0001-9917-5932; eLibrary SPIN: 8023-5308;
e-mail: kom_svet@mail.ru

Наталья Николаевна Чакова, канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории генетики животных ГНУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси»;
ORCID: 0000-0003-4721-9109; eLibrary SPIN: 5682-1497;
e-mail: chaknat@mail.ru

Светлана Сергеевна Ниязова, младший научный сотрудник лаборатории генетики животных ГНУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси»; ORCID: 0000-0002-3566-7644;
eLibrary SPIN: 1093-1793; e-mail: kruglenko_svet@tut.by

Лариса Иосифовна Плащинская, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории нарушений сердечного ритма ГУ «РНПЦ „Кардиология“»; ORCID: 0000-0001-8815-3543;
eLibrary SPIN: 2666-1270; e-mail: lario2001@mail.ru

Вероника Чеславовна Барсукевич, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории нарушений сердечного ритма ГУ «РНПЦ „Кардиология“»; ORCID: 0000-0002-5180-7950;
eLibrary SPIN: 9413-7121; e-mail: barsukevich.v@gmail.com

Ольга Владиславовна Подпалова, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории нарушений сердечного ритма ГУ «РНПЦ „Кардиология“»; ORCID: 0000-0002-7162-3737;
eLibrary SPIN: 1617-8500; e-mail: olgapodpalova22@gmail.com

AUTHORS INFO

***Nadiia M. Rineiska**, Cand. Sci. (Med.), junior researcher, Laboratory of Chronic Heart Failure, State Institution Republican Scientific and Practical Centre “Cardiology”;
ORCID: 0000-0002-1986-1367; eLibrary SPIN: 2782-2270;
e-mail: nadya.rin@gmail.com

Svetlana M. Komissarova, MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, chief researcher, Laboratory of Chronic Heart Failure, State Institution Republican Scientific and Practical Centre “Cardiology”; ORCID: 0000-0001-9917-5932;
eLibrary SPIN: 8023-5308, e-mail: kom_svet@mail.ru

Natalya N. Chakova, Cand. Sci. (Biol.), PhD, leading researcher, Laboratory of Animal Genetics, Institute of Genetics and Cytology of Belarus National Academy of Sciences;
ORCID: 0000-0003-4721-9109; eLibrary SPIN: 5682-1497;
e-mail: chaknat@mail.ru

Svetlana N. Niyazova, junior researcher, Laboratory of Animal Genetics, Institute of Genetics and Cytology of Belarus National Academy of Sciences; ORCID: 0000-0002-3566-7644;
eLibrary SPIN: 1093-1793; e-mail: kruglenko_svet@tut.by

Larisa I. Plashchinskaya, Cand. Sci. (Med.), leading researcher, Laboratory of Cardiac Arrhythmias, State Institution Republican Scientific and Practical Centre “Cardiology”;
ORCID: 0000-0001-8815-3543; eLibrary SPIN: 2666-1270;
e-mail: lario2001@mail.ru

Veronika Ch. Barsukevich, Cand. Sci. (Med.), leading researcher, Laboratory of Cardiac Arrhythmias, State Institution Republican Scientific and Practical Centre “Cardiology”;
ORCID: 0000-0002-5180-7950; eLibrary SPIN: 9413-7121;
e-mail: barsukevich.v@gmail.com

Olga V. Podpalova, Cand. Sci. (Med.), researcher, Laboratory of Cardiac Arrhythmias, State Institution Republican Scientific and Practical Centre “Cardiology”; ORCID: 0000-0002-7162-3737;
eLibrary SPIN: 1617-8500; e-mail: olgapodpalova22@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author