

DOI <https://doi.org/10.17816/cardar634544>

Необъяснимая остановка сердца (идиопатическая фибрилляция желудочков): клиническая и генетическая характеристика

С.М. Комиссарова¹, Н.Н. Чакова², Н.М. Ринейская¹, С.С. Ниязова², Т.В. Долматович²,
В.Ч. Барсукевич¹, Л.И. Плащинская¹

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

² Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь

АННОТАЦИЯ

Цель исследования — оценить клиническую и генетическую характеристики наследственных аритмий у пациентов, переживших необъяснимую остановку сердца.

Материалы и методы. Обследовано 20 пациентов (10 мужского и 10 женского пола) в возрасте от 15 до 55 лет (медиана возраста 36 [28; 44] лет) с документированной желудочковой тахикардией / фибрилляцией желудочков на электрокардиограмме, наблюдаемых в течение 3 лет. Клинико-инструментальное исследование включало: регистрацию электрокардиограмм в 12 отведениях, холтеровское мониторирование, сбор генеалогического анамнеза с оценкой электрокардиограмм всех членов семьи с выявлением случаев внезапной сердечной смерти в семье или наличия семейной формы заболевания, трансторакальную и 2D Speckle Tracking эхокардиографию и магнитно-резонансную томографию сердца для исключения структурных изменений миокарда. Поиск мутаций в кодирующих последовательностях генов, ассоциированных с развитием каналопатий и других наследственных нарушений ритма, проводили методом высокопроизводительного секвенирования.

Результаты. У 4 (20 %) из 20 включенных в исследование пробандов выявлены вероятно патогенные варианты (IV класс патогенности), у 7 (35 %) пациентов — замены с неизвестной клинической значимостью (III класс патогенности) в 10 генах, ассоциированных с каналопатиями (*KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A*, *AKAP9*, *ANK2*, *SCN10A*, *RYR2*) и кардиомиопатиями (*MYH7*, *JPH2*, *RBM20*). Сочетание нескольких генетических вариантов обнаружено в 3 случаях. У 9 (45 %) из 20 пробандов значимых генетических изменений не выявлено. Клинический диагноз был установлен в период последующего наблюдения при комплексном обследовании и верифицирован в результате генетического обследования у 5 (25 %) пациентов. При анализе серии электрокардиограмм на одной из них выявлено удлинение интервала *QTc* > 460 мс; у 2 — паттерн Бругада; еще у 1 — укорочение интервала *QTc* до 323 мс. У 2 пациентов выявлены субклинические структурные изменения, ассоциированные с кардиомиопатиями. У 15 (75 %) пациентов не удалось установить явного клинического фенотипа. У 6 (30 %) из них диагноз был уточнен благодаря обнаруженным генетическим вариантам.

Заключение. Изучены клинические проявления и различные генетические варианты у пациентов, переживших необъяснимую остановку сердца. При генотипировании пациентов, перенесших необъяснимую остановку сердца, в 30 % случаев обнаруживали генетические изменения, ассоциированные с LQTS, при этом интервал *QTc* в большинстве случаев не превышал 440 мс, в связи с чем установление диагноза на ранней стадии до развития жизнеугрожающего аритмического события затруднено. Данные нашего исследования подтверждают идею о том, что у пациентов с идиопатической фибрилляцией желудочков, перенесших необъяснимую остановку сердца, в основе заболевания довольно часто лежат сердечная каналопатия или субклинические проявления кардиомиопатии, что диктует необходимость проведения генетического тестирования у этой категории пациентов.

Ключевые слова: необъяснимая остановка сердца; идиопатическая фибрилляция желудочков; генотипическое и фенотипическое разнообразие.

Как цитировать

Комиссарова С.М., Чакова Н.Н., Ринейская Н.М., Ниязова С.С., Долматович Т.В., Барсукевич В.Ч., Плащинская Л.И. Необъяснимая остановка сердца (идиопатическая фибрилляция желудочков): клиническая и генетическая характеристика // Cardiac Arrhythmias. 2024. Т. 4, № 2. С. 5–18. DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar634544>

DOI <https://doi.org/10.17816/cardar634544>

Unexplained cardiac arrest (idiopathic ventricular fibrillation): clinical and genetic characteristics

Svetlana M. Komissarova¹, Natalya N. Chakova², Nadiia M. Rineiska¹, Svetlana S. Niyazova², Tatyana V. Dolmatovich², Veronika Ch. Barsukevich¹, Larisa I. Plashchinskaya¹

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

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

ABSTRACT

AIM: The study was to evaluate the clinical and genetic characteristics of inherited arrhythmias in patients who survived unexplained cardiac arrest.

MATERIALS AND METHODS: 20 patients (10 male and 10 female) aged 15 to 55 years (median age 36 [28; 44] years) with documented VT/VF on ECG were observed for 3 years. The clinical and instrumental study included registration of 12-lead ECG, 24-hour Holter ECG, genealogical history collection and family history of sudden cardiac death with ECG assessment of all family members, transthoracic echocardiography, 2D Speckle Tracking echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging to exclude structural myocardial changes. 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 4 (20 %) of the 20 probands included in the study, likely pathogenic variants were identified (pathogenicity class IV), and in 7 (35 %) patients, variants with unknown clinical significance (pathogenicity class III) in 10 genes associated with channelopathies (*KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A*, *AKAP9*, *ANK2*, *SCN10A*, *RYR2*) and cardiomyopathies (*MYH7*, *JPH2*, *RBM20*). Several genetic variants were found in 3 cases. No significant genetic changes were detected in 9 (45 %) probands. The clinical diagnosis was established during the follow-up period and was verified due to the genetic testing in 5 (25 %) patients. From their ECGs, a prolonged *QTc* > 460 ms was found in 1 patient, Brugada pattern in 2 individuals, and a shortening of *QTc* up to 323 ms in 1 proband. Subclinical structural changes associated with cardiomyopathies were revealed in 2 patients. In 15 (75 %) patients, it was unfeasible to establish a distinct clinical phenotype. In 6 (30 %) probands, the diagnosis was clarified due to detected genetic variants.

CONCLUSION: Clinical manifestations and diverse genetic variants have been studied in patients who have survived unexplained cardiac arrest. In the course of genotyping patients who suffered unexplained cardiac arrest, genetic changes associated with LQTS were detected in 30 % of cases, while the *QTc* in most cases did not exceed 440 ms, which makes it difficult to establish a diagnosis at an early stage before the development of life-threatening arrhythmic events. The data from our study confirm the idea that in patients with idiopathic ventricular fibrillation, who have suffered unexplained cardiac arrest, cardiac channelopathy or subclinical manifestations of cardiomyopathy are commonly the cause. This phenomenon imposes a need for genetic testing in this category of patients.

Keywords: unexplained cardiac arrest; idiopathic ventricular fibrillation; genotypic and phenotypic diversity.

To cite this article

Komissarova SM, Chakova NN, Rineiska NM, Niyazova SS, Dolmatovich TV, Barsukevich VCh, Plashchinskaya LI. Unexplained cardiac arrest (idiopathic ventricular fibrillation): clinical and genetic characteristics. *Cardiac Arrhythmias*. 2024;4(2):5–18. DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar634544>

ВВЕДЕНИЕ

Внезапная сердечная смерть (ВСС) является наиболее распространенной в структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Ежегодно внезапно умирают 1–3 человека на 100 000 человек в возрасте до 35 лет [1, 2]. В основе необъяснимой остановки сердца, по мнению экспертов, чаще всего лежит наследственная сердечная каналопатия [3, 4]. У некоторого числа умерших при вскрытии обнаруживаются признаки кардиомиопатии, которые могут быть подтверждены в ходе посмертного генетического тестирования [5]. Однако 30–40 % случаев ВСС у молодых людей остаются необъяснимыми [4, 6, 7]. Пациенты, выжившие после остановки сердца (ВСС с успешной реанимацией), могут иметь генетически обусловленные заболевания, для выявления которых генетическое тестирование обязательно. Таким пациентам необходим подробный клинический скрининг с акцентом на выявление причинных заболеваний. Если причина не обнаруживается, то пациенту устанавливается диагноз «необъяснимая остановка сердца» (НОС) или «идиопатическая фибрилляция желудочков» (ИФЖ). ИФЖ определяется как необъяснимая остановка сердца у реанимированного пациента без нарушений на электрокардиограмме (ЭКГ), у которого были исключены известные сердечные, респираторные, метаболические и токсикологические причины при клиническом анализе [3, 4]. По оценкам исследователей, ИФЖ составляет 5–7 % всех внебольничных остановок сердца [8].

Согласно действующему консенсусу экспертов по генетическому тестированию при каналопатиях и кардиомиопатиях (EHRA/HRS/APHR/LAHRS-2022) [9], пациентам, пережившим НОС, наряду со всесторонним клиническим обследованием, рекомендовано генетическое тестирование на наличие диагностически значимых вариантов, при обнаружении которых назначается проведение каскадного скрининга родственников [10].

В ранее проведенных исследованиях, касающихся диагностической целесообразности посмертного генетического тестирования, в серии необъяснимых сердечных смертей в 26 % случаев выявлены предположительно патогенные варианты в генах, ассоциированных с основными каналопатиями: катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия (КПЖТ) (ген *RYR2*), синдром удлиненного интервала QT (LQTS) 1–3 типов (гены *KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A*), синдром Бругада 1-го типа (BrS1) (ген *SCN5A*) [7]. Недавно было проведено генетическое обследование аутопсийного материала, полученного от 302 человек с синдромом внезапной аритмической смерти. В 11 % случаев, согласно критериям Американского общества медицинской генетики и геномики 2015 г. (American College of Medical Genetics and Genomics — ACMG), выявлены патогенные и вероятно патогенные варианты в генах, связанных с развитием каналопатий [11]. В 2 % случаев патогенные варианты обнаружены в генах,

ассоциированных с кардиомиопатиями, что указывает на скрытую структурную причину НОС. Диагностический эффект увеличился в среднем на 30 % при проведении молекулярно-генетического скрининга и клинического обследования членов семьи [10, 11]. Генетическое тестирование пациентов, выживших после НОС, с использованием расширенных панелей определило количество эпизодов, связанных с каналопатиями и кардиомиопатиями, с предполагаемым патогенным вариантом в диапазоне от 3 до 27 % [8, 12, 13].

В данном исследовании проанализирована группа пациентов с НОС, обусловленной идиопатической фибрилляцией желудочков, с последующей успешной реанимацией и имплантацией кардиовертера-дефибриллятора (ИКД), которым проведено тестирование для выявления генетических изменений.

Цель исследования — оценить клиническую и генетическую характеристики наследственных аритмий у пациентов, переживших необъяснимую остановку сердца.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были последовательно включены 20 пациентов (10 мужского и 10 женского пола) в возрасте от 15 до 55 лет с документированной желудочковой тахикардией (ЖТ) / фибрилляцией желудочков (ФЖ) на электрокардиограмме (ЭКГ). Медиана периода наблюдения составила 3 года.

Пациенты включались в исследование, если у них произошла необъяснимая остановка сердца с документально подтвержденной ЖТ или ФЖ, требующей кардиоверсии или дефибрилляции, при отсутствии дисфункции левого желудочка (ЛЖ) (фракция выброса ЛЖ ≥ 50 %) и при интактных коронарных артериях (отсутствие коронарного стеноза > 50 %). Пациенты с известными причинами остановки сердца ($n = 5$), включая ЭКГ-диагностику LQTS (QTc в состоянии покоя > 460 мс у мужчин и 480 мс у женщин) или синдрома Бругада, с гипертрофической кардиомиопатией, выраженной гипокалиемией, передозировкой лекарственными средствами, были исключены. В итоге в группу исследуемых вошли 20 пациентов. Всем включенным в исследование лицам проведено генетическое тестирование, одобренное локальным этическим комитетом (протокол № 2 заседания Комитета по биоэтике Института генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси от 08.06.2021). Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Клинико-инструментальное исследование включало регистрацию ЭКГ в 12 отведениях в состоянии покоя на аппаратно-программном комплексе «Интекард-3» (Республика Беларусь), эхокардиографию (ЭхоКГ) на аппарате IE-33 (Philips, США), рентгенконтрастную селективную коронароангиографию с использованием ангиографических аппаратов «Innova 3100» (General Electric, США)

и «Siemens Artis Zee» (Siemens, США) или компьютерную томографию (Siemens Somatom Force, Германия). Пациентам, которые соответствовали критериям включения, проводилось дополнительно суточное мониторирование электрокардиограммы (СМ ЭКГ) на регистраторах «Philips Zimed» (Австрия) и «Oxford Medilog AR12» (Великобритания), 2D Speckle Tracking ЭхоКГ на ультразвуковой системе экспертного класса «Vivid 7 Dimension» (General Electric, США) и магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца на томографе «Magnetom Aera» 1,5 T (Siemens, Германия) согласно действующим рекомендациям.

Поиск мутаций в кодирующих последовательностях генов, ассоциированных с развитием каналопатий и других наследственных нарушений сердечного ритма, проводили методом высокопроизводительного секвенирования (Next-generation sequencing, NGS) на генетическом анализаторе «MiSeq» (Illumina, США). Пробоподготовку образцов осуществляли с использованием набора «TruSight Cardio Sequencing Kit» (Illumina, США), включающего 174 гена, связанных с развитием наследственных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Аннотирование результатов секвенирования проводилось с помощью программного обеспечения ANNOVAR [14]. Оценка клинической значимости новых и ранее описанных генетических вариантов осуществлялась согласно рекомендациям ACMG 2015 г. [15]. Рассматриваемые факторы включали анализ распространенности выявленного генетического варианта в больших популяционных выборках Genome Aggregation Database (GnomAD); локализацию в гене и тип варианта; прогноз патогенности *in silico*; оценку статуса патогенности в генетических базах данных (ClinVar, HGMD) и в рецензируемых литературных источниках; наличие функциональных исследований; анализ данных каскадного скрининга для выяснения сегрегации варианта с заболеванием внутри семьи. Диагностически значимыми считали патогенные (V класс) и вероятно патогенные (IV класс) генетические варианты. В анализ включены также варианты с неопределенной клинической значимостью (variant of uncertain significance — VUS, III класс), патогенные по предикторам *in silico*, частота встречаемости которых в популяционных базах (GnomAD) не превышала 0,01 %.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Statsoft Statistica версия 12.0 и Microsoft Excel 2021. Количественные показатели представлены медианой и квартилями в виде *Me* [*LQ*; *UQ*]. Качественные показатели описаны абсолютными значениями и долями в процентах (*n* (%)).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Обследовано 20 пациентов (10 женщин, 10 мужчин, медиана возраста 36 [28; 44] лет) с НОС, обусловленной ИФЖ, с последующей успешной реанимацией

и имплантацией ИКД. Предшествующие синкопе в анамнезе были у 16 из 20 (80 %) пациентов. У 4 (20 %) пациентов в семейном анамнезе зарегистрированы случаи ВСС у близких родственников (табл. 1). Клинико-инструментальная характеристика пациентов представлена в таблице 2.

При генотипировании пациентов методом NGS у 4 (20 %) пациентов выявлены вероятно патогенные варианты (табл. 3), а у 7 (35 %) пробандов — замены с неизвестной клинической значимостью (III класс патогенности) в 10 генах, ассоциированных с каналопатиями (*KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A*, *AKAP9*, *ANK2*, *SCN10A*, *RYR2*) и кардиомиопатиями (*MYH7*, *JPH2*, *RBM20*). Сочетание нескольких генетических вариантов обнаружено в 3 случаях. У 9 (45 %) из 20 пробандов значимых генетических изменений не выявлено.

Клинический диагноз был установлен в период последующего наблюдения при комплексном обследовании и верифицирован в результате генетического обследования у 5 (25 %) пациентов (коды 873с, 15м, 732, 799, 642с). При анализе серии ЭКГ у 1 из них выявлено удлинение интервала *QTc* > 480 мс (код 873с); у 2 — паттерн Бругада (коды 732, 799); еще у 1 (код 15м) — укорочение интервала *QTc* до 323 мс. У 2 пациентов (коды 816, 868с) выявлены субклинические структурные изменения, ассоциированные с кардиомиопатиями. У 15 (75 %) пациентов не удалось установить явного клинического фенотипа (коды 829, 586, 543, 642с, 590, 868с, 644, 647, 629, 612, 729, 805, 574, 648с, 782). У 6 (30 %) из них (коды 829, 586, 543, 642с, 590, 868с) диагноз был уточнен благодаря обнаруженным генетическим вариантам.

Наиболее часто среди пациентов с НОС, обусловленной ФЖ, обнаруживали генетические изменения, связанные с LQTS (30 %), при этом удлинение *QTc* наблюдали только у пробанда 873с (женщина, 48 лет) с вариантом в гене *KCNH2* (рис. 1). Заболевание манифестировало в возрасте 48 лет остановкой сердца с успешной сердечно-легочной реанимацией и последующей имплантацией ИКД. На серии ЭКГ за последний год не зарегистрированы изменения морфологии зубца *T* и удлинение интервала *QTc* (420–440 мс). На одной из ЭКГ, сделанной год назад, выявлено удлинение *QTc* до 482 мс. При этом синкопальные и пресинкопальные состояния пациентка отмечала в течение 3 лет. С учетом данных генотипирования был установлен диагноз LQTS тип 2.

Варианты с неопределенной клинической значимостью в 15 и 38 экзонах гена *ANK2*, кодирующего адаптерный белок анкирин В, выявлены у 2 неродственных пробандов мужского пола (коды 543, 586). Оба пациента не имелиотягощенного семейного анамнеза и удлинения интервала *QTc* на серии ЭКГ (медиана *QTc* 407,5 [375; 440] мс). У пациентов наблюдались рецидивирующие синкопальные состояния до развития ФЖ, требующие реанимационных мероприятий и имплантации ИКД. У пробанда 543 (мужчина, 43 года) с заменой p.Thr466Met в гене *ANK2*

Таблица 1. Клиническая и генетическая характеристика пациентов с идиопатической фибрилляцией желудочков

Код пациента	Возраст	Пол	Внезапная сердечная смерть в семейном анамнезе	Синкопе в анамнезе	QTc max	Ген (класс варианта)	Уточненный диагноз	События/исходы
873с	48	ж	–	+	530	KCNH2 (III–IV)	LQTS2	ФЖ, СПР, ИКД
829	44	ж	–	+	380	AKAP9 (III)	LQTS11	ФЖ, СРЛ, ИКД
586	33	м	–	+	445	ANK2 (III)	LQTS4	ФЖ, СПР, ИКД
543	45	м	–	+	375	ANK2 (III)	LQTS4	Рецидивирующая ЖТ/ФЖ, ИКД, электрические штормы
15м	29	м	–	–	323	KCNQ1 (III)	SQTS	ФЖ, СПР, ИКД
732	55	ж	–	+	430	SCN10A (III)	BrS	ФЖ, ИКД
799	41	м	+	+	420	SCN5A (V) JUP (III)	BrS	ФЖ, ИКД
642с	15	м	–	+	450	RYR2 (IV–V)	КПЖТ	ЖТ/ФЖ, СПР, ИКД
590	21	м	–	–	374	CACNA1C (III)	ИФЖ	ФЖ, СПР, ИКД
816	19	м	+	–	380	RBM20 (IV) MYH7 (III)	неДКПЖ	ФЖ/ЗИТ
868с	36	ж	–	+	410	KCNH5 (III) JPH2 (III)	ИФЖ	ФЖ, ЗИТ, ИКД
644	46	ж	–	+	460	не выявлено	ИФЖ	ЖТ/ФЖ, ИКД
647	46	м	–	+	477	не выявлено	ИФЖ	ЖТ/ФЖ, ИКД
629	40	ж	–	+	478	не выявлено	ИФЖ	ФЖ, СПР, ИКД
612	16	м	–	+	380	не выявлено	ИФЖ	ФЖ, СПР, ИКД
729	44	ж	–	+	405	не выявлено	ИФЖ	ФЖ, СПР, ИКД
805	23	ж	–	+	340	не выявлено	ИФЖ	ФЖ, СПР, ИКД
574	30	ж	+	+	450	не выявлено	ИФЖ	ФЖ, СПР, ИКД
648с	36	ж	+	+	448	не выявлено	ИФЖ	ФЖ, СПР, ИКД
782	30	м	–	–	420	не выявлено	ИФЖ	ФЖ, СПР, ИКД

Примечание: ФЖ — фибрилляция желудочков; СПР — сердечно-легочная реанимация; ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; ЖТ — желудочковая тахикардия; ЗИТ — электроимпульсная терапия; LQTS — синдром удлиненного интервала QT; SQTS — синдром укороченного интервала QT; КПЖТ — катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия; ИФЖ — идиопатическая фибрилляция желудочков; неДКПЖ — недилатационная кардиомиопатия левого желудочка; BrS — синдром Бругада.

Таблица 2. Клинико-инструментальная характеристика пациентов с необъяснимой остановкой сердца

Параметры	Группа пациентов с НОС (n = 20)
Клинические параметры	
Возраст постановки диагноза, лет, Me [LQ; UQ]	36 [28; 44]
Возраст манифестации заболевания, лет, Me [LQ; UQ]	35 [27; 41]
Пол, n (%)	
женский	10 (50)
мужской	10 (50)
Внезапная сердечная смерть в семейном анамнезе, n (%)	4 (20)
Синкопе, n (%)	16 (80)
Клинический фенотип, n (%)	
LQTS	4 (20)
SQTS	1 (5)
Синдром Бругада	2 (10)
КПЖТ	1 (5)
неДКЛЖ	1 (5)
ИФЖ	11 (55)
QTc max, Me [LQ; UQ]	420 [380; 450]
Параметры ТТЭ	
ФВ ЛЖ, %, Me [LQ; UQ]	58 [56; 63]
иОЛП, мл/м ² , Me [LQ; UQ]	34 [30; 38]
КДР ЛЖ, мм, Me [LQ; UQ]	50 [48; 53]
КСР ЛЖ, мм, Me [LQ; UQ]	31 [30; 34]
КДО ЛЖ, мл, Me [LQ; UQ]	112 [106; 135]
КСО ЛЖ, мл, Me [LQ; UQ]	49 [36; 56]
СДЛА, мм рт. ст., Me [LQ; UQ]	21 [20; 23]

Примечание: LQTS — синдром удлиненного интервала QT; SQTS — синдром укороченного интервала QT; КПЖТ — катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия; ИФЖ — идиопатическая фибрилляция желудочков; неДКЛЖ — недилатационная кардиомиопатия левого желудочка; QTc — скорректированный интервал QT; ТТЭ — трансторакальная эхокардиография; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; иОЛП — индекс объема левого предсердия; КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ — конечно-систолический размер левого желудочка; КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка; СДЛА — систолическое давление легочной артерии; НОС — необъяснимая остановка сердца.

за период дальнейшего 8-летнего наблюдения 3 раза развивались полиморфные ЖТ/ФЖ, купируемые ИКД, 3 раза выполнена замена ИКД. В течение последних 2 лет эпизоды синкопальных состояний и многократных штормов ИКД, приводящих к реанимационным мероприятиям, не повторялись. С учетом результатов генотипирования пациентам установлен диагноз: идиопатическая фибрилляция желудочков, вероятно обусловленная мутациями в гене анкирина.

У пробанда 829 (женщина, 44 года) с новым вариантом в гене AKAP9, семейный анамнез не отягощен ВСС и на серии ЭКГ нет удлинения интервала QT. Заболевание манифестировало в 44 года остановкой сердца, обусловленной ФЖ, с успешным проведением реанимационных мероприятий и имплантацией ИКД. При СМ ЭКГ зарегистрированы частая ЖЭС, устойчивые и неустойчивые пароксизмы ЖТ (рис. 2). Структурных нарушений миокарда при комплексном обследовании у пациентки не выявлено. С учетом данных генотипирования был установлен диагноз: фибрилляция желудочков, обусловленная вариантом в гене AKAP9. Однако последующее проведение

каскадного скрининга сына (32 года) и дочери (25 лет) пробанда методом прямого секвенирования по Сэнгеру не позволило окончательно установить патогенную значимость нового варианта на данный момент, поскольку оба ребенка являются носителями той же замены с.8747C>T в гене AKAP9, но не имели изменений на ЭКГ и других клинических проявлений. Рекомендовано периодическое наблюдение у кардиолога ввиду неполной пенетрантности заболевания и патогенности варианта согласно прогностическим предикторам *in silico*.

Остановка сердца, обусловленная развитием ИФЖ и последующей имплантацией ИКД, была зарегистрирована еще у 4 генотип-отрицательных пациентов (коды 644, 647, 629, 574) с пограничными значениями QTc (медиана 465 [460; 477]) на ЭКГ. Кроме того, у 2 из них в семейном анамнезе имелась ВСС, что указывало на явно наследственный характер заболевания (табл. 1).

У 2 пациентов (10 %) заболевание манифестировало развитием ИФЖ с успешным проведением реанимационных мероприятий и имплантацией ИКД, при последующем наблюдении выявлен паттерн Бругада на ЭКГ.

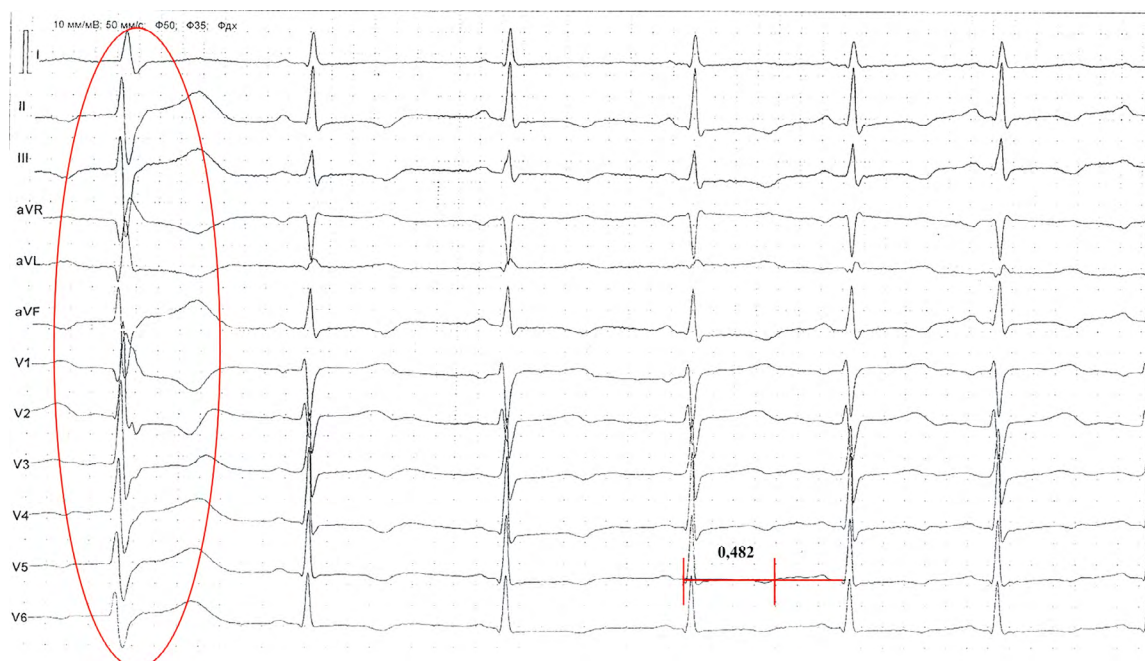


Рис. 1. Электрокардиограмма в 12 отведениях пробында 873с. Удлинненный интервал QTc — 482 мс, желудочковая экстрасистолия (красный эллипс)

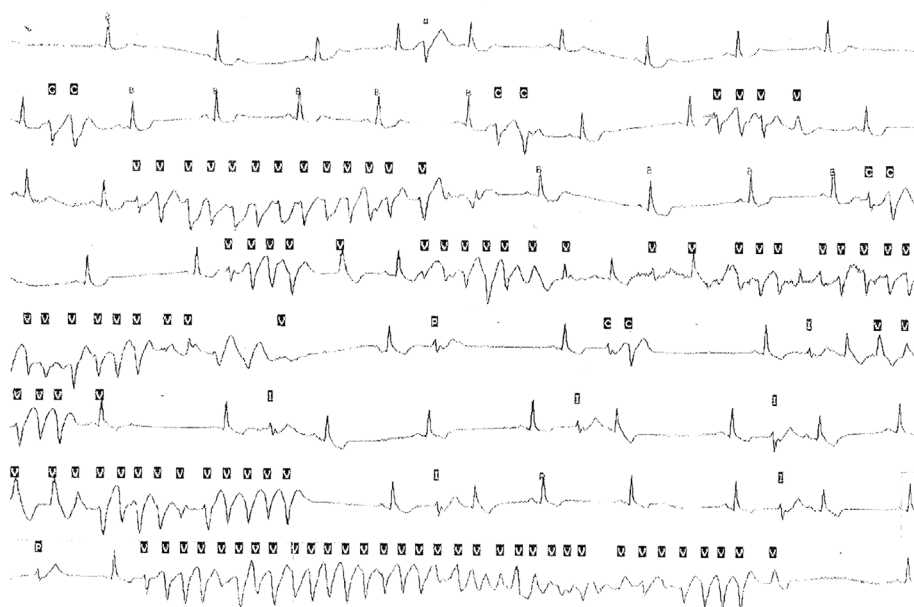


Рис. 2. Фрагмент суточного мониторингирования электрокардиограммы пациентки 829. Желудочковая экстрасистолия и неустойчивые пароксизмы желудочковой тахикардии

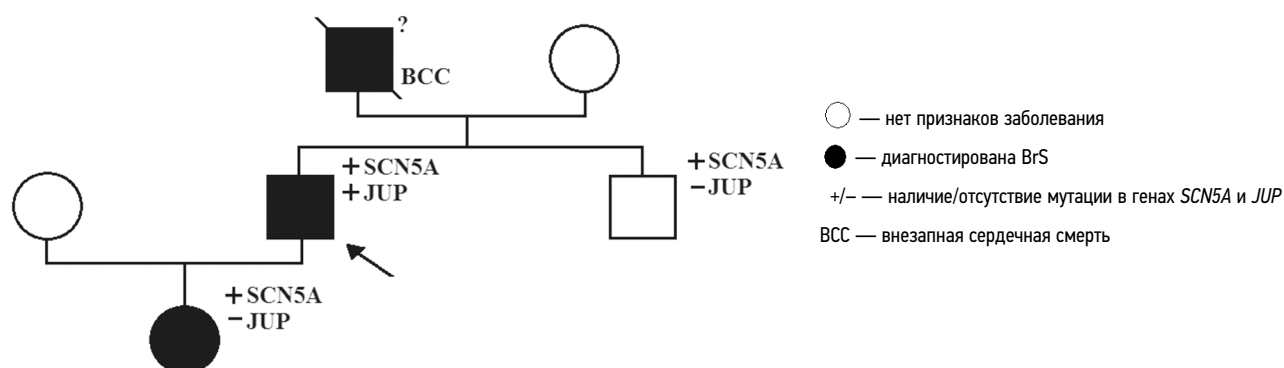


Рис. 3. Родословная семьи пробанда 799 с мутациями p.Glu48Lys в гене *SCN5A* и p.Ala143Thr в гене *JUP*. Пробанд обозначен стрелкой. Лица с клиническими проявлениями заболевания обозначены заштрихованными символами

Таблица 3. Генетическая характеристика вариантов у пациентов с идиопатической фибрилляцией желудочков

Код пациента	Ген	Нуклеотидная замена Rs	Аминокислотная замена	Класс варианта	Частота минорного аллеля (GnomAD)
873c	<i>KCNH2</i>	c.2948C>T rs149955375	p.Thr983Ile	LP/VUS	0,00001983
829	<i>AKAP9</i>	c.8747C>T rs146648044	p.Thr2916Ile	VUS*	—
586	<i>ANK2</i>	c.9161C>G rs139007578	p.Ala3054Gly	VUS	0,00001363
543	<i>ANK2</i>	c.1397C>T rs786205722	p.Thr466Met	VUS	0,00005373
15м	<i>KCNQ1</i>	c.1831G>A rs147445322	p.Asp611Asn	VUS	0,000072
799	<i>SCN5A</i>	c.142G>A, rs199473048	p.Glu48Lys	LP	0,000039
	<i>JUP</i>	c.427G>A, rs375788626	p.Ala143Thr	VUS	0,00009858
732	<i>SCN10A</i>	c.5216 A>T, rs760863009	p.Asp1739Val	VUS	0,000014
642c	<i>RYR2</i>	c.14876G>A rs794728811	p.Arg4959Gln	P/LP	—
590	<i>CACNA1C</i>	c.5432_5433insCAACGCCAACATCAA rs765818401	p.S1811delinsSNANIN	VUS	0,000012
816	<i>MYH7</i>	c.4984C>T rs773977507	p.Arg1662Cys	VUS	0,000007955
	<i>RBM20</i>	c.2656-1G>A	сплайсинг	LP*	—
868c	<i>JPH2</i>	c.1275C>A rs2145840509	p.Asp425Glu	VUS	—
	<i>KCNA5</i>	c.497A>C rs748629738	p.Asp166Ala	VUS	0,0001221

Примечание: * — новый вариант; P — патогенный вариант; LP — вероятно патогенный вариант; VUS — вариант с неопределенной значимостью.

У пробанда 799 (мужчина, 41 год) в семейном анамнезе была ВСС у отца в возрасте 28 лет (рис. 3). Синкопальные состояния пробанд испытывал в течение дня без связи с физической нагрузкой, ночью произошла остановка сердца. На ЭКГ зафиксирован спонтанный паттерн Бругада тип 1. При дальнейшем наблюдении на ЭКГ паттерна Бругада не наблюдали, регистрировали синусовый ритм с ЧСС 68 уд/мин, продолжительность интервала PQ 110 мс, интервала QTc 380 мс, QRS 120 мс. При генотипировании выявлен вероятно патогенный вариант p.Glu48Lys в гене *SCN5A* и дополнительная замена в гене *JUP*, ассоциированном с аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка (АКПЖ).

При МРТ сердца структурных изменений миокарда не выявлено и данных за АКПЖ нет. С учетом данных генотипирования был установлен диагноз: синдром Бругада. При каскадном скрининге у младшего брата (31 год) и дочери (10 лет) пробанда выявлен вариант в гене *SCN5A*. Замена в гене *JUP* у обоих отсутствовала, при этом у дочери наблюдаются синкопальные состояния, а у младшего брата на данный момент клиническое течение бессимптомное.

У пациентки 732 (женщина, 55 лет), без семейного анамнеза ВСС, поступившей в реанимационное

отделение с остановкой сердца, была зарегистрирована ФЖ, впоследствии имплантирован ИКД. На сериях ЭКГ был обнаружен паттерн Бругада тип 1 (рис. 4). При генотипировании выявлена замена p.Asp1739Val в гене *SCN10A*, кодирующем нейрональный натриевый канал (Nav1.8) и связанным с синдромом Бругада, что было доказано в ходе недавних полногеномных ассоциативных исследований. В частности, продемонстрировано сходство в фенотипах между пациентами с вариантом в гене *SCN10A* с вариантами в гене *SCN5A*, включая семейный анамнез, наличие синкопе, спонтанный паттерн на ЭКГ [16].

У пациента 642с (мужчина, 15 лет) заболевание манифестировало в возрасте 15 лет развитием остановки сердечно-сосудистой деятельности на фоне полиморфной ЖТ/ФЖ (рис. 5), проведены успешные реанимационные мероприятия и имплантирован ИКД с целью вторичной профилактики ВСС. При генотипировании была выявлена патогенная мутация c.14876G>A (p.Arg4959Gln, rs794728811) в гене *RYR2*. С учетом результатов генотипирования был установлен диагноз КПЖТ. У матери пробанда была обнаружена такая же мутация, клинически проявившаяся пресинкопальными состояниями и сердцебиениями.

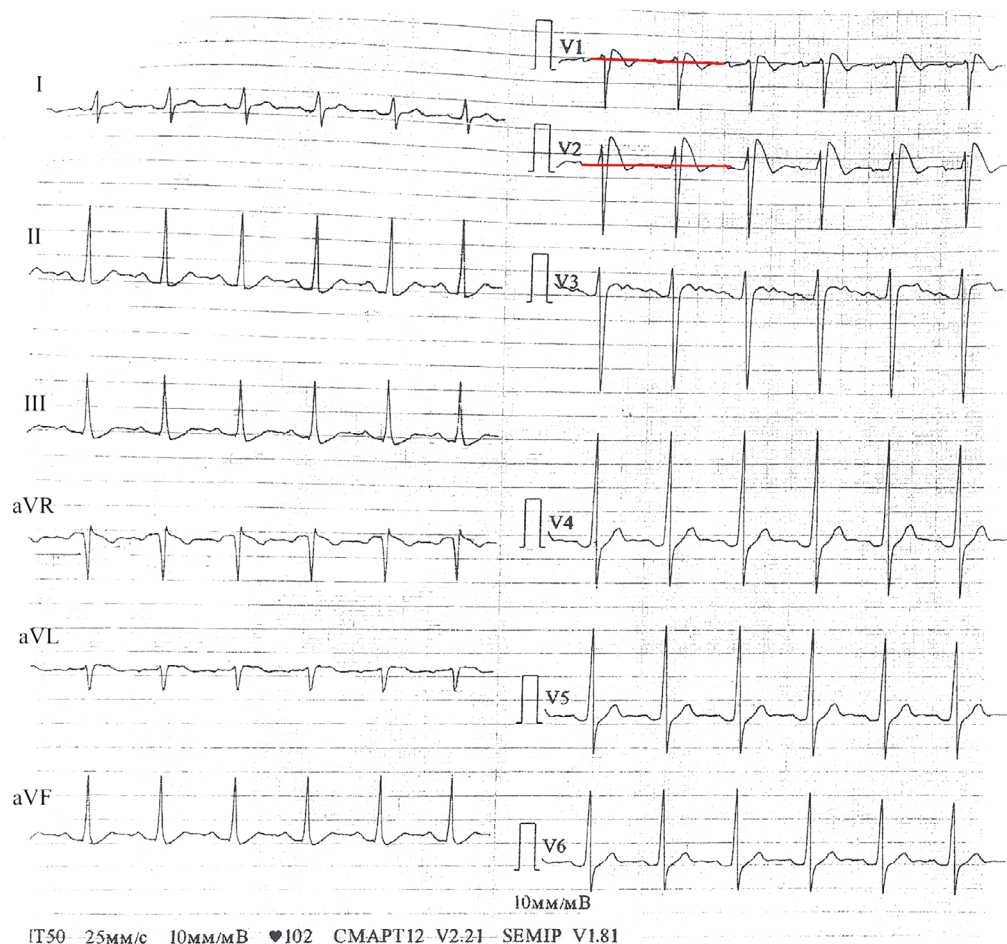


Рис. 4. Электрокардиограмма в 12 отведениях пациента 732 с паттерном Бругада 1 типа («coved») со «сводчатой» элевацией сегмента ST более 2 мм в отведениях V1–V2, за которой следует отрицательный зубец T

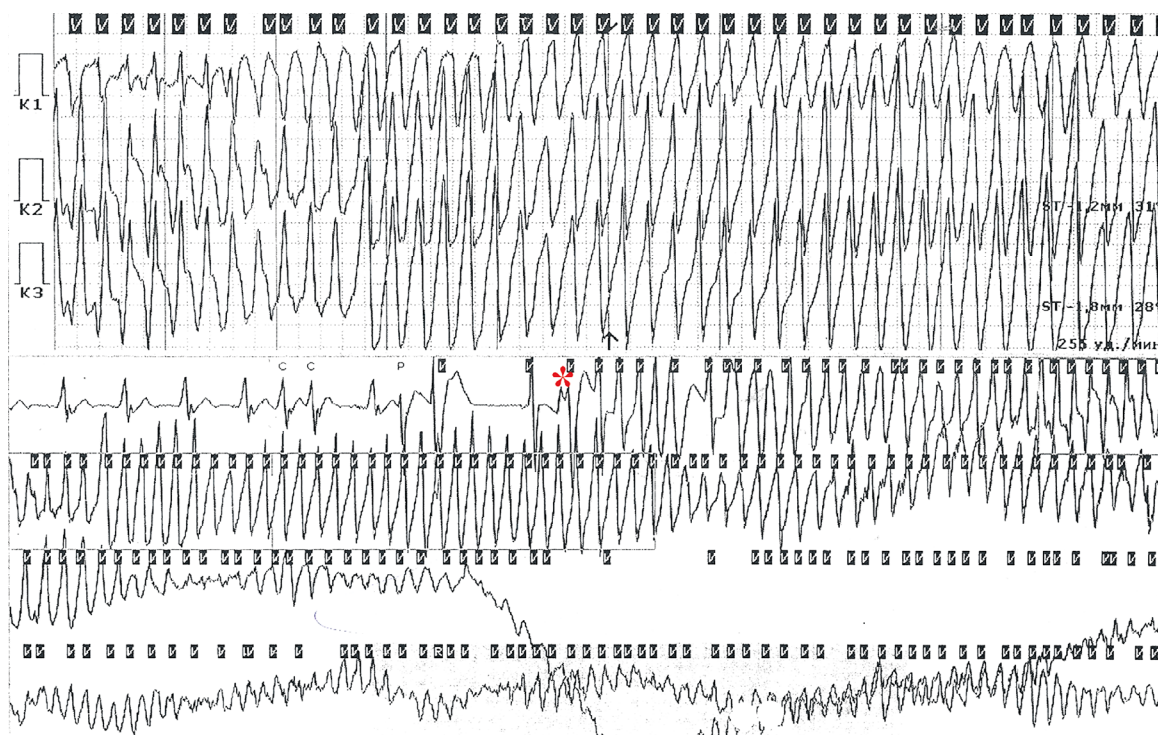


Рис. 5. Фрагмент суточного мониторинга электрокардиограммы пациента 642с. Ранняя желудочковая экстрасистола по типу «R на T» (красная звездочка) инициировала пароксизм желудочковой тахикардии с трансформацией в фибрилляцию желудочков

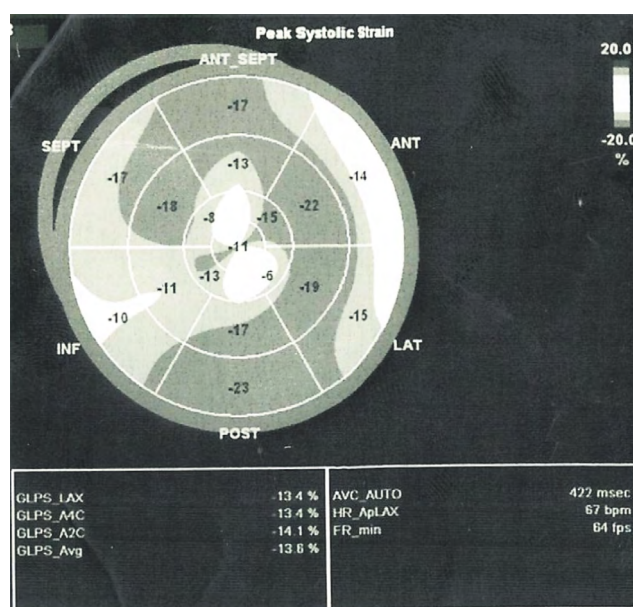


Рис. 6. 2D Speckle Tracking эхокардиограмма пациента 816. Глобальная продольная деформация левого желудочка $-13,6\%$

У пациента 590 (мужчина, 21 год) после остановки сердца и успешной реанимации с последующей имплантацией ИКД при комплексном клиническом обследовании не было выявлено структурных нарушений и изменений на ЭКГ. При генотипировании обнаружен вариант в гене *CACNA1C*, кодирующем альфа-субъединицу кальциевого канала *L*-типа (CAV1.2) и ассоциированный с различными каналопатиями и синдромом Тимоти. Изменений на серии ЭКГ не выявлено. Также не отмечено синдактилии, когнитивных нарушений, лицевого дисморфизма или других некардиальных характеристик, указывающих на синдром Тимоти.

Следует отметить, что у 2 пациентов с ИФЖ обнаружены варианты в генах, связанных с развитием кардиомиопатий. Так, у пациента 816 (мужчина, 19 лет) при отсутствии на момент обследования структурных нарушений миокарда, по данным ЭхоКГ и МРТ сердца, обнаружены варианты в генах *RBM20* и *MYH7*, ассоциированные с несколькими кардиомиопатиями, включая фенотип дилатационной кардиомиопатии или недилатационной кардиомиопатии левого желудочка (неДКЛЖ). На момент произошедшего события (ФЖ) пациент не имел явного клинического фенотипа. В семейном анамнезе ВСС у матери в возрасте 33 лет. При дальнейшем наблюдении (через 2 года) по данным 2D-Strain ЭхоКГ выявлено умеренное снижение глобальной продольной деформации ($-13,6\%$) (рис. 6), отсутствие дилатации ЛЖ, что подтверждает наличие кардиомиопатии. В результате диагноз ИФЖ изменен на неДКЛЖ. У пробанда 868с (женщина, 36 лет) при отсутствии структурных нарушений миокарда, по данным ЭхоКГ и МРТ сердца, обнаружены варианты в генах *JPH2*, ассоциированный с кардиомиопатиями, и в *KCNA5*, связанный с семейной формой фибрилляции предсердий. На серии ЭКГ изменения морфологии зубца *T*, удлинения

интервала *QTc* не зарегистрировано (*QTc* 420–440мс). В анамнезе и по данным СМ ЭКГ фибрилляции предсердий не обнаружено. У ее родственников данных о наличии кардиомиопатии и сердечной каналопатии не выявлено. На данный момент у пациентки можно заподозрить наличие субклинических структурных нарушений миокарда, для уточнения диагноза требуется динамическое наблюдение.

Таким образом, в обследованной группе пациентов с НОС, обусловленной развитием ФЖ, клинический фенотип ассоциирован с генетическими изменениями у 11 (коды 873с, 829, 586, 543, 15м, 732, 799, 642с, 816, 868с, 590) из 20 (55 %). Патогенные варианты обнаружены в генах, ассоциированных с LQTS, SQTS, синдромом Бругада, КПЖТ и субклиническими проявлениями различных кардиомиопатий.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании в группе из 20 пациентов с первоначальным диагнозом ИЖТ, перенесших необъяснимую остановку сердца, клинический диагноз ИФЖ был уточнен в ходе генетического исследования у 11 (55 %). При генетическом тестировании у 4 (20 %) пациентов были выявлены вероятно патогенные варианты в генах *KCNH2*, *SCN5A*, *RYR2*, *RBM20*, у 7 (35 %) пробандов — генетические изменения с неизвестной клинической значимостью в 10 генах, ассоциированных с различными каналопатиями и кардиомиопатиями. У 9 (45 %) из 20 пробандов значимых генетических изменений не выявлено, хотя у 4 на ЭКГ регистрировали пограничные значения *QTc* и у 2 из них в семейном анамнезе имелась ВСС. Возможно, отсутствие генетических нарушений у этих пациентов может быть связано с локализацией диагностически значимых мутаций

в области интронов или в других генах, не вошедших в исследовательскую панель, либо это были обширные делеции, выявление которых методом NGS затруднено.

Наиболее часто среди пациентов с необъяснимой остановкой сердца при генотипировании обнаруживали генетические изменения, связанные с LQTS (30 %), при этом только у 1 пациента с мутацией в гене *KCNH2* ЭКГ регистрировали удлинение *QTc* до 500 мс. У остальных пациентов с заменами в гене *ANK2* и мутацией в гене *AKAP9* интервал *QTc* не превышал 440 мс. Патогенная мутация в гене *CACNA1C* также не сопровождалась удлинением интервала *QTc* и другими некардиальными проявлениями, указывающих на синдром Тимоти. В связи с этим установление диагноза на ранней стадии до развития жизнеугрожающего аритмического события без генотипирования было затруднено.

Клинический фенотип КПЖТ у пробанда 642с до 15 лет не проявлялся развитием характерной для данной патологии полиморфной неустойчивой ЖТ, вызванной физической нагрузкой или эмоциями. Благодаря проведению генетического тестирования после развития события была обнаружена мутация в гене *RYR2*, что позволило изменить диагноз на КПЖТ.

У 2 пациентов, у которых заболевание маниifestировало развитием ФЖ, при генотипировании выявлены вероятно патогенный вариант в гене *SCN5A* и замена в гене *SCN10A*. Спонтанный паттерн Бругада на ЭКГ был зарегистрирован в момент развития аритмического события и в дальнейшем на серии ЭКГ не регистрировался. Благодаря генетическому исследованию диагноз ИФЖ изменен на синдром Бругада.

Интересно отметить, что при генотипировании пациентов с ИФЖ были выявлены генетические варианты, ассоциированные с кардиомиопатиями, однако на момент произошедшего события (ФЖ) пациенты не имели явного клинического фенотипа.

В целом, генетическое тестирование в группе пациентов, перенесших НОС, выявило патогенный / вероятно патогенный вариант в 20 % случаев. Эти данные иллюстрируют феномен, согласно которому генетическое заболевание сердца может проявляться в виде угрожающей жизни аритмии даже при отсутствии явного клинического фенотипа. Поэтому важно проведение генетического тестирования у пациентов, перенесших НОС/ИФЖ. Следует подчеркнуть, что идентификация клинического фенотипа у генотипированных пробандов ведет к обнаружению большего количества патогенных вариантов, поскольку выявленные у пациента генетические изменения позволяют проводить каскадный скрининг членов семьи, в ходе которого методом сегрегационного анализа возможно подтверждение патогенности некоторых вариантов с неизвестной клинической значимостью, в то время как у пациентов без идентифицируемого клинического фенотипа результаты тестирования могут оставаться отрицательными [17].

В то же время варианты VUS остаются одной из сложных проблем в клинической практике, решение которой требует значительного времени, ресурсов и опыта [18]. При генотипировании пациентов VUS обнаружены в 7 (35 %) случаев. Опубликованные исследования молекулярной аутопсии с использованием больших панелей генов при исследовании синдрома внезапной аритмической смерти, который можно рассматривать как эквивалент НОС/ИФЖ, показали сопоставимые результаты. L.M. Nunn и соавт. сообщили о выявлении в 29 % случаев вероятно патогенных вариантов и в 34 % — вариантов неизвестной значимости при использовании панели из 135 генов в группе из 59 жертв синдрома внезапной аритмической смерти [19]. R.D. Bagnall и соавт. [20] сообщили о 27 % эффективности тестирования 59 генов среди 113 случаев необъяснимой ВСС.

Наши результаты показывают, что генетическое тестирование рекомендовано всем пациентам, перенесшим НОС, как с признаками сердечно-сосудистых заболеваний, так и без них. Для определения потенциальной роли генетических вариантов в стратификации риска необходимы долгосрочные прогностические исследования большой когорты генотипированных пациентов, перенесших НОС, и членов их семей. Лучшее понимание взаимосвязей генотипа и фенотипа позволит установить вклад вариантов с VUS и обеспечить более надежные критерии для оценки патогенности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные нашего исследования подтверждают идею о том, что у пациентов с ИФЖ, перенесших НОС, в основе заболевания довольно часто лежат сердечная каналопатия или субклинические проявления кардиомиопатии, что диктует необходимость проведения генетического тестирования у этой категории пациентов. При генотипировании пациентов, перенесших НОС, в 30 % случаев обнаруживали генетические изменения, ассоциированные с LQTS, при этом интервал *QTc* в большинстве случаев не превышал 440 мс, в связи с чем установление диагноза на ранней стадии до развития жизнеугрожающего аритмического события затруднено. Идентификация основного генетического варианта, ответственного за остановку сердца, может помочь уточнить клинические диагнозы, обеспечить индивидуальное лечение и облегчить каскадный скрининг других членов семьи из группы риска.

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование имеет ряд ограничений. Число включенных в настоящее исследование пациентов было относительно небольшим, что представляет собой неотъемлемую проблему для исследований редких заболеваний. В окончательную группу вошли только выжившие пациенты, перенесшие НОС, которые были направлены на генетическое

тестирование. Наконец, неполнота клинических и генетических данных о семьях мешает более точно интерпретировать влияние выявленных вариантов, в том числе с неизвестной на данный момент клинической значимостью.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Заключение этического комитета. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Института генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси (протокол № 2 заседания Комитета по биоэтике от 08.06.2021). Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентов на публикацию медицинских данных и фотографий.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого автора: С.М. Комиссарова — концепция и дизайн исследования, написание текста, динамическое наблюдение за пациентами; Н.Н. Чакова — проведение и интерпретация результатов генетического анализа пациентов, написание текста; Н.М. Ринейская — анализ полученных данных, диагностические исследования, написание текста, обзор литературы; С.С. Ниязова — проведение и интерпретация результатов генетического анализа пациентов; Т.В. Долматович — проведение и интерпретация результатов генетического анализа пациентов; В.Ч. Барсукевич — динамическое наблюдение за пациентами; Л.И. Плащинская — диагностические исследования.

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

Ethics approval. The protocol of the study was approved by Institute of Genetics and Cytology of Belarus National Academy of Sciences Ethics Committee, protocol No. 2, 08.06.2021.

Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all accompanying images within the manuscript.

Author contribution. Thereby, all authors confirm that their authorship complies with the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research, and preparation of the article, as well as read and approved the final version before its publication). Personal contribution of the authors: S.M. Komissarova — concept and design of the study, writing — original draft, patient follow-up; N.N. Chakova — conducting and interpreting the results of genetic analysis, writing — original draft; N.M. Rineiska — data curation, diagnostic studies, writing — original draft, review and editing, literature review; S.S. Niyazova — conducting and interpreting the results of the genetic analysis; T.V. Dolmatovich — conducting and interpreting the results of the genetic analysis; V.Ch. Barsukevich — patient follow-up; L.I. Plaschinskaya — diagnostic studies.

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. Al-Khatib S.M., Stevenson W.G., Ackerman M.J., et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society // *Circulation*. 2018. Vol. 138, N 13. P. e210–e271. doi: 10.1161/CIR.0000000000000548
2. Damask A., Steg P.G., Schwartz G.G., et al. Regeneron genetics center and the ODYSSEY OUTCOMES investigators. Patients with high genome-wide polygenic risk scores for coronary artery disease may receive greater clinical benefit from alirocumab treatment in the ODYSSEY OUTCOMES trial // *Circulation*. 2020. Vol. 141, N 8. P. 624–636. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044434
3. Stiles M.K., Wilde A.A.M., Abrams D.J., et al. 2020 APHRS/HRS expert consensus statement on the investigation of decedents with sudden unexplained death and patients with sudden cardiac arrest, and of their families // *Heart Rhythm*. 2021. Vol. 18, N 1. P. e1–e50. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.10.010
4. Priori S.G., Wilde A.A., Horie M., et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013 // *Heart Rhythm*. 2013. Vol. 10, N 12. P. 1932–1963. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.05.014
5. Iglesias M., Ripoll-Vera T., Perez-Luengo C., et al. Diagnostic yield of genetic testing in sudden cardiac death with autopsy findings of uncertain significance // *J Clin Med*. 2021. Vol. 10, N 9. ID 1806. doi: 10.3390/jcm10091806
6. de Noronha S.V., Behr E.R., Papadakis M., et al. The importance of specialist cardiac histopathological examination in the investigation of young sudden cardiac deaths // *EP Europace*. 2014. Vol. 16, N 6. P. 899–907. doi: 10.1093/europace/eut329
7. Tester D.J., Medeiros-Domingo A., Will M.L., et al. Cardiac channel molecular autopsy: insights from 173 consecutive cases of autopsy-negative sudden unexplained death referred for postmortem genetic testing // *Mayo Clin Proc*. 2012. Vol. 87, N 6. P. 524–539. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.02.017
8. Asatryan B., Schaller A., Seiler J., et al. Usefulness of genetic testing in sudden cardiac arrest survivors with or without previous clinical evidence of heart disease // *Am J Cardiol*. 2019. Vol. 123, N 12. P. 2031–2038. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.02.061

9. Wilde A.A.M., Semsarian C., Márquez M.F., et al. Developed in partnership with and endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA), a branch of the European Society of Cardiology (ESC), the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). 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 // *Europace*. 2022. Vol. 24, N. 8. P. 1307–1367. doi: 10.1093/europace/euac030
10. Isbister J.C., Nowak N., Butters A., et al. “Concealed cardiomyopathy” as a cause of previously unexplained sudden cardiac arrest // *Int J Cardiol*. 2021. Vol. 324. P. 96–101. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.09.031
11. Lahrouchi N., Raju H., Lodder E.M., et al. Utility of post-mortem genetic testing in cases of sudden arrhythmic death syndrome // *J Am Coll Cardiol*. 2017. Vol. 69, N 17. P. 2134–2145. doi: 10.1016/j.jacc.2017.02.046
12. Mellor G., Laksman Z.W.M., Tadros R., et al. Genetic testing in the evaluation of unexplained cardiac arrest: From the CASPER (Cardiac Arrest Survivors with Preserved Ejection Fraction Registry) // *Circ Cardiovasc Genet*. 2017. Vol. 10, N 3. ID e001686. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.116.001686
13. Visser M., Dooijes D., van der Smagt J.J., et al. Next-generation sequencing of a large gene panel in patients initially diagnosed with idiopathic ventricular fibrillation // *Heart Rhythm*. 2017. Vol. 14, N 7. P. 1035–1040. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.01.010
14. Wang K., Li M., Hakonarson H. ANNOVAR: functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing

- data // *Nucleic Acids Res*. 2010. Vol. 38, N 16. P. e164. doi: 10.1093/nar/gkq603
15. Richards S., Aziz N., Bale S., et al. 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. Vol. 17, N 5. P. 405–424. doi: 10.1038/gim.2015.30
16. Monasky M.M., Micaglio E., Vicedomini G., et al. Comparable clinical characteristics in Brugada syndrome patients harboring SCN5A or novel SCN10A variants // *Europace*. 2019. Vol. 21, N 10. P. 1550–1558. doi: 10.1093/europace/euz186
17. Alders M., Koopmann T.T., Christiaans I., et al. Haplotype-sharing analysis implicates chromosome 7q36 harboring DPP6 in familial idiopathic ventricular fibrillation // *Am J Hum Genet*. 2009. Vol. 84, N. 4. P. 468–476. doi: 10.1016/j.ajhg.2009.02.009
18. Ackerman M.J. Genetic purgatory and the cardiac channelopathies: Exposing the variants of uncertain/unknown significance issue // *Heart Rhythm*. 2015. Vol. 12, N 11. P. 2325–2331. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.07.002
19. Nunn L.M., Lopes L.R., Syrris P., et al. Diagnostic yield of molecular autopsy in patients with sudden arrhythmic death syndrome using targeted exome sequencing // *Europace*. 2016. Vol. 18, N 6. P. 888–896. doi: 10.1093/europace/euv285
20. Bagnall R.D., Weintraub R.G., Ingles J., et al. A prospective study of sudden cardiac death among children and young adults // *N Engl J Med*. 2016. Vol. 374, N 25. P. 2441–2452. doi: 10.1056/NEJMoa1510687

REFERENCES

1. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2018;138(13):e210–e271. doi: 10.1161/CIR.0000000000000548
2. Damask A, Steg PG, Schwartz GG, et al. Regeneron genetics center and the ODYSSEY OUTCOMES investigators. Patients with high genome-wide polygenic risk scores for coronary artery disease may receive greater clinical benefit from alirocumab treatment in the ODYSSEY OUTCOMES trial. *Circulation*. 2020;141(8):624–636. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044434
3. Stiles MK, Wilde AAM, Abrams DJ, et al. 2020 APHRS/HRS expert consensus statement on the investigation of decedents with sudden unexplained death and patients with sudden cardiac arrest, and of their families. *Heart Rhythm*. 2021;18(1):e1–e50. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.10.010
4. Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm*. 2013;10(12):1932–1963. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.05.014
5. Iglesias M, Ripoll-Vera T, Perez-Luengo C, et al. Diagnostic yield of genetic testing in sudden cardiac death with autopsy findings of uncertain significance. *J Clin Med*. 2021;10(9):1806. doi: 10.3390/jcm10091806
6. de Noronha SV, Behr ER, Papadakis M, et al. The importance of specialist cardiac histopathological examination in the investigation of young sudden cardiac deaths. *EP Europace*. 2014;16(6):899–907. doi: 10.1093/europace/eut329
7. Tester DJ, Medeiros-Domingo A, Will ML, et al. Cardiac channel molecular autopsy: insights from 173 consecutive cases of autopsy-negative sudden unexplained death referred for postmortem genetic testing. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(6):524–539. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.02.017
8. Asatryan B, Schaller A, Seiler J, et al. Usefulness of genetic testing in sudden cardiac arrest survivors with or without previous clinical evidence of heart disease. *Am J Cardiol*. 2019;123(12):2031–2038. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.02.061
9. Wilde AAM, Semsarian C, Márquez MF, et al. Developed in partnership with and endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA), a branch of the European Society of Cardiology (ESC), the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). 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. *Europace*. 2022;24(8):1307–1367. doi: 10.1093/europace/euac030

10. Isbister JC, Nowak N, Butters A, et al. "Concealed cardiomyopathy" as a cause of previously unexplained sudden cardiac arrest. *Int J Cardiol*. 2021;324:96–101. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.09.031

11. Lahrouchi N, Raju H, Lodder EM, et al. Utility of post-mortem genetic testing in cases of sudden arrhythmic death syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(17):2134–2145. doi: 10.1016/j.jacc.2017.02.046

12. Mellor G, Laksman ZWM, Tadros R, et al. Genetic testing in the evaluation of unexplained cardiac arrest: From the CASPER (Cardiac Arrest Survivors with Preserved Ejection Fraction Registry). *Circ Cardiovasc Genet*. 2017;10(3):e001686. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.116.001686

13. Visser M, Dooijes D, van der Smagt JJ, et al. Next-generation sequencing of a large gene panel in patients initially diagnosed with idiopathic ventricular fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017;14(7):1035–1040. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.01.010

14. Wang K, Li M, Hakonarson H. ANNOVAR: functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data. *Nucleic Acids Res*. 2010;38(16):e164. doi: 10.1093/nar/gkq603

15. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. 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. doi: 10.1038/gim.2015.30

16. Monasky MM, Micaglio E, Vicedomini G, et al. Comparable clinical characteristics in Brugada syndrome patients harboring SCN5A or novel SCN10A variants. *Europace*. 2019;21(10):1550–1558. doi: 10.1093/europace/euz186

17. Alders M, Koopmann TT, Christiaans I, et al. Haplotype-sharing analysis implicates chromosome 7q36 harboring DPP6 in familial idiopathic ventricular fibrillation. *Am J Hum Genet*. 2009;84(4):468–476. doi: 10.1016/j.ajhg.2009.02.009

18. Ackerman MJ. Genetic purgatory and the cardiac channelopathies: Exposing the variants of uncertain/unknown significance issue. *Heart Rhythm*. 2015;12(11):2325–2331. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.07.002

19. Nunn LM, Lopes LR, Syrris P, et al. Diagnostic yield of molecular autopsy in patients with sudden arrhythmic death syndrome using targeted exome sequencing. *Europace*. 2016;18(6):888–896. doi: 10.1093/europace/euv285

20. Bagnall RD, Weintraub RG, Ingles J, et al. A prospective study of sudden cardiac death among children and young adults. *N Engl J Med*. 2016;374(25):2441–2452. doi: 10.1056/NEJMoa1510687

ОБ АВТОРАХ

***Надежда Михайловна Ринейская**, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории хронической сердечной недостаточности ГУ «РНПЦ «Кардиология»;
адрес: 220036, Республика Беларусь, Минск, ул. Розы Люксембург, д. 110Б; ORCID: 0000-0002-1986-1367;
eLibrary SPIN: 2782-2270, e-mail: nadya.rin@gmail.com

Светлана Михайловна Комиссарова, д-р мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0001-9917-5932; eLibrary SPIN: 8023-5308, e-mail: kom_svet@mail.ru

Наталья Николаевна Чакова, канд. биол. наук; ORCID: 0000-0003-4721-9109; eLibrary SPIN: 5682-1497, e-mail: chaknat@mail.ru

Светлана Сергеевна Ниязова, младший научный сотрудник; ORCID: 0000-0002-3566-7644; eLibrary SPIN: 1093-1793, e-mail: kruglenko_sveta@tut.by

Татьяна Владимировна Долматович, канд. биол. наук; ORCID: 0000-0001-7562-131X, e-mail: t.dolmatovich@igc.by

Вероника Чеславовна Барсукевич, канд. мед. наук; ORCID: 0000-0002-5180-7950; eLibrary SPIN: 9413-7121; e-mail: barsukevich.v@gmail.com

Лариса Иосифовна Плащинская, канд. мед. наук; ORCID: 0000-0001-8815-3543; eLibrary SPIN: 2666-1270; e-mail: lario2001@mail.ru

AUTHORS INFO

***Nadiia M. Rineiska**, MD, Cand. Sci. (Med.), researcher, Laboratory of Chronic Heart Failure, State Institution Republican Scientific and Practical Centre «Cardiology»;
address: 110, Rosa Luxemburg st., Minsk, 220036, Belarus; ORCID: 0000-0002-1986-1367; eLibrary SPIN: 2782-2270, e-mail: nadya.rin@gmail.com

Svetlana M. Komissarova, MD, Dr. Sci. (Med.), professor; ORCID: 0000-0001-9917-5932; eLibrary SPIN: 8023-5308, e-mail: kom_svet@mail.ru

Natalya N. Chakova, Cand. Sci. (Biol.); ORCID: 0000-0003-4721-9109; eLibrary SPIN: 5682-1497, e-mail: chaknat@mail.ru

Svetlana N. Niyazova, junior researcher; ORCID: 0000-0002-3566-7644; eLibrary SPIN: 1093-1793, e-mail: kruglenko_sveta@tut.by

Tatyana V. Dolmatovich, Cand. Sci. (Biol.); ORCID: 0000-0001-7562-131X, e-mail: t.dolmatovich@igc.by

Veronika Ch. Barsukevich, MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: 0000-0002-5180-7950; eLibrary SPIN: 9413-7121; e-mail: barsukevich.v@gmail.com

Larisa I. Plashchinskaya, MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: 0000-0001-8815-3543; eLibrary SPIN: 2666-1270; e-mail: lario2001@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author