

ISSN 2782-4284 (Print)
ISSN 2782-4233 (Online)

eurar³
EurAsian Arrhythmology Association

VOLUME 4

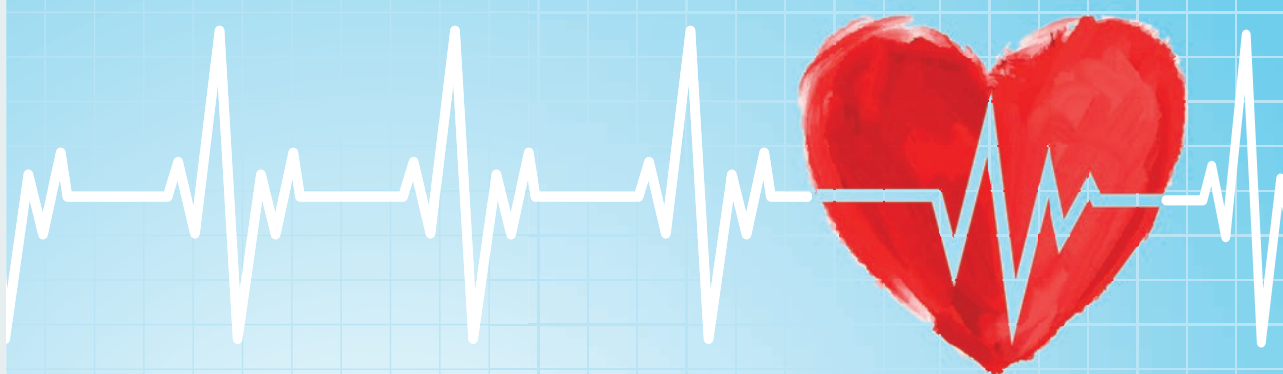
ISSUE 2

2024

Cardiac Arrhythmias

INTERNATIONAL PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

<https://journals.eco-vector.com/cardar>



ЭКО • БЕКТОР

УЧРЕДИТЕЛИ

- ООО «Эко-Вектор»
- ФГБОУ ВО СЗГМУ
им. И.И. Мечникова
Минздрава России

ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Эко-Вектор»
Адрес: 191181, г. Санкт-Петербург,
Аптекарский переулок, д. 3,
литера А, помещение 1Н
E-mail: info@eco-vector.com
WEB: <https://eco-vector.com>
тел.: +7(812)648-83-67

Журнал зарегистрирован Федеральной
службой по надзору в сфере массовых
коммуникаций, связи и охраны
культурного наследия, свидетельство
о регистрации СМИ ПИ № ФС77-79865
от 18.12.2020

Выходит 4 раза в год

РЕДАКЦИЯ

191015, Санкт-Петербург,
ул. Кирочная, д. 41
Тел.: +7(812)303-50-00
Факс: +7(812)303-50-35
E-mail: ca@eco-vector.com

ПОДПИСКА

На печатную версию журнала:
Объединенный каталог «Пресса
России»
<https://www.pressa-rf.ru>.
Подписной индекс
на полугодие — 85697,
на год — 85698.
На электронную версию журнала:
<https://journals.eco-vector.com>;
eLibrary.ru

OPEN ACCESS

В электронном виде журнал распростра-
няется бесплатно — в режиме
немедленного открытого доступа

ИНДЕКСАЦИЯ

- Dimensions
- Scilit
- Scite
- Lens

Отдел размещения рекламы и репринтов
Тел.: +7(495)308-83-89

E-mail: adv@eco-vector.com

Оригинал-макет изготовлен ООО «Эко-Вектор».

Редактор: И.Л. Уразовская
Редактор переводческих проектов: А.А. Богачев
Выпускающий редактор: Н.Н. Репьева
Корректор: И.В. Смирнова
Верстка: А.Г. Хуторовская

Формат 60 × 90^{1/8}. Печать офсетная.
Усл. печ. л. 6,25. Тираж 200 экз. Цена свободная.

Отпечатано в ООО «Типография Экспресс В2В»,
191180, Санкт-Петербург, наб. реки Фонтанки, д. 104,
лит. А, пом. 3Н, оф. 1. Тел.: +7(812)646-33-77.

Заказ № 4-9210-1v. Подписано в печать: 10.10.2024.
Выход в свет: 20.10.2024.

© ООО «Эко-Вектор», 2024

16+

ISSN 2782-4284 (Print)
ISSN 2782-4233 (Online)

CARDIAC ARRHYTHMIAS

Том 4 | Выпуск 2 | 2024

МЕЖДУНАРОДНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Издается под эгидой Евразийской аритмологической ассоциации врачей
кардиологов и терапевтов

Главный редактор

Сергей Анатольевич Сайганов, д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург, Россия).

ORCID: 0000-0001-8325-1937

Заместители главного редактора

Андрей Вячеславович Ардашев, д-р мед. наук, проф. (Москва, Россия). ORCID: 0000-0003-1908-9802

Виктор Александрович Снежицкий, д-р мед. наук, проф., член-корр. НАН Беларуси (Гродно, Белоруссия).
ORCID: 0000-0002-1706-1243

Редакционная коллегия

Наталья Валерьевна Бакулина, д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-8160-3457

Леонид Львович Берштейн, д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-9444-159X

Инна Зурабиевна Гайдукова, д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0003-3500-7256

Сергей Григорьевич Канорский, д-р мед. наук, проф. (Краснодар, Россия). ORCID: 0000-0003-1510-9204

Александр Вадимович Кимков, проф. (Кёльн, Германия). ORCID: 0000-0002-1774-938X

Наталья Павловна Митьковская, д-р мед. наук, проф. (Минск, Белоруссия). ORCID: 0000-0002-9088-721X

Арас Ляонович Пуоджюкинас, проф. (Каунас, Литва). ORCID: 0000-0002-0545-3960

Евгений Александрович Трофимов, д-р мед. наук, доцент (Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0003-3236-4485

Зав. редакцией

Ирина Леонидовна Уразовская, канд. мед. наук (Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0003-4165-4599

Ответственный секретарь

Мария Владимировна Бершева (Санкт-Петербург, Россия)

Редакционный совет

Сымбат Абдулхаировна Абзалиева, канд. мед. наук
(Алматы, Казахстан). ORCID: 0000-0002-2618-1298

Светлана Александровна Александрова, канд. мед.
наук (Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-7795-9709

Вадим Егорович Бабокин, д-р мед. наук
(Чебоксары, Россия). ORCID: 0000-0002-2788-8762

Анна Вячеславовна Воздвиженская, канд. филол.
наук (Санкт-Петербург, Россия).
ORCID: 0000-0001-6661-3019

Григорий Алексеевич Громыко, канд. мед. наук
(Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-7942-9795

Алексей Владимирович Дудник (Иркутск, Россия)
Евгений Геннадиевич Желяков, канд. мед. наук
(Москва, Россия). ORCID: 0000-0003-1865-8102

Елена Валерьевна Заклязьминская, д-р мед. наук
(Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-6244-9546

Ирина Вячеславовна Зотова, канд. мед. наук,
доцент (Москва, Россия). ORCID: 0000-0001-8309-8231

Анатолий Анатольевич Нечепуренко, канд. мед. наук
(Астрахань, Россия). ORCID: 0000-0001-5722-9883

Виктор Сергеевич Никифоров, д-р мед. наук, проф.
(Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0001-7862-0937

Александр Георгиевич Овсянников, канд. мед. наук,
доцент (Курск, Россия). ORCID: 0000-0003-0194-3468

Вера Исааковна Потиевская, д-р мед. наук
(Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-2459-7273

Дмитрий Владимирович Пузенко, канд. мед. наук
(Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-2607-3895

Валерий Иванович Садовой, канд. мед. наук
(Симферополь, Россия). ORCID: 0000-0001-5387-0040

Илья Исаакович Серебрянский, канд. мед. наук
(Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-8762-8831

Елена Альбертовна Сорокина, д-р мед. наук
(Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-0784-3575

Михаил Петрович Чмелевский, канд. мед. наук,
(Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-8985-4437

Марина Владимировна Яковлева, канд. мед. наук
(Москва, Россия)

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: <https://journals.eco-vector.com/cardar>. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Эко-Вектор».



FOUNDERS

- North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov
- Eco-Vector

PUBLISHER

Eco-Vector

Address:

3A Aptekarskiy lane, office 1N,
Saint Petersburg, 191181, Russia

E-mail: info@eco-vector.com

WEB: <https://eco-vector.com>

Phone: +7(812)6488367

Federal Supervisory Service on Mass
Media, Information Technologies and Mass
Communication (Roskomnadzor)
ПИ № ФС77-79865

Published 4 times a year

EDITORIAL

Address:

41 Kirochnaya street,
Saint Petersburg, 191015, Russia
Phone: +7(812)303-50-00
E-mail: ca@eco-vector.com

ADVERTISE

Adv. department

Phone: +7 (495) 308 83 89

OPEN ACCESS

Immediate Open Access is mandatory
for all published articles.

INDEXATION

- Dimensions
- Scilit
- Scite
- Lens

SUBSCRIPTION

To the printed version:

Joint catalog "Press of Russia"

on the website <https://www.pressa-rf.ru>

Index for half yearly subscription – 85697

Index for yearly subscription – 85698

To the electronic version:

<https://journals.eco-vector.com>

<https://elibrary.ru>



ISSN 2782-4284 (Print)

ISSN 2782-4233 (Online)

CARDIAC ARRHYTHMIAS

Volume 4 | Issue 2 | 2024

INTERNATIONAL PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

Published under the supervision of Eurasian Arrhythmology Association

Editor-in-chief

Sergey A. Sayganov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg, Russia).

ORCID: 0000-0001-8325-1937

Deputy Editors-in-Chief

Andrey V. Ardashev, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia).

ORCID: 0000-0003-1908-9802

Viktor A. Snezhitskiy, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Belarus Academy of Sciences (Grodno, Belarus). ORCID: 0000-0002-1706-1243

Editorial board

Natalia V. Bakulina, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-8160-3457

Leonid L. Bershteyn, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-9444-159X

Inna Z. Gaydukova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-3500-7256

Sergey G. Kanorskii, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Krasnodar, Russia). ORCID: 0000-0003-1510-9204

Alexander Kimkov, Professor (Köln, Germany). ORCID: 0000-0002-1774-938X

Natalya P. Mitkovskaya, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Minsk, Belarus). ORCID: 0000-0002-9088-721X

Aras Puodziukynas, Professor (Kaunas, Lithuania). ORCID: 0000-0002-0545-3960

Evgeniy A. Trofimov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-3236-4485

Head of the editorial office

Irina L. Urazovskaya, MD, PhD (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-4165-4599

Executive Editor

Mariia V. Bersheva (Saint Petersburg, Russia)

Editorial Council

Symbat A. Abzaliyeva, MD, PhD (Almaty, Kazakhstan).
ORCID: 0000-0002-2618-1298

Svetlana A. Alexandrova, MD, PhD (Moscow, Russia).
ORCID: 0000-0002-7795-9709

Vadim Y. Babokin, MD, Dr. Sci. (Med.)
(Cheboksary, Russia). ORCID: 0000-0002-2788-8762

Anna V. Vozdvizhenskaya, PhD in Linguistics
(Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-6661-3019

Grigorii A. Gromyko, MD, PhD (Moscow, Russia).
ORCID: 0000-0002-7942-9795

Aleksei V. Dudnik (Irkutsk, Russia).

Eugeny G. Zhelyakov, MD, PhD (Moscow, Russia).
ORCID: 0000-0003-1865-8102

Elena V. Zaklyazminskaya, MD, Dr. Sci. (Med.)
(Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-6244-9546

Irina V. Zotova, MD, PhD, Assistant Professor
(Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-8309-8231

Anatoly A. Nechepurenko, MD, PhD (Astrakhan, Russia).
ORCID: 0000-0001-5722-9883

Viktor S. Nikiforov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor
(Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-7862-0937

Alexander G. Ovsyannikov, MD, PhD, Assistant
Professor (Kursk, Russia). ORCID: 0000-0003-0194-3468

Vera I. Potievskaya, MD, Dr. Sci. (Med.)
(Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-2459-7273

Dmitry V. Puzenko, MD, PhD (Moscow, Russia).
ORCID: 0000-0002-2607-3895

Valery V. Sadovoy, MD, PhD (Simferopol, Russia).
ORCID: 0000-0001-5387-0040

Ilya I. Serebriyskiy, MD, PhD (Moscow, Russia).
ORCID: 0000-0002-8762-8831

Elena A. Sorokina, MD, Dr. Sci. (Med.)
(Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-0784-3575

Mikhail P. Chmelevskiy, MD, PhD,
(Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-8985-4437
Marina V. Yakovleva, MD, PhD (Moscow, Russia)

The editors are not responsible for the content of advertising materials. The point of view of the authors may not coincide with the opinion of the editors. Only articles prepared in accordance with the guidelines are accepted for publication. By sending the article to the editor, the authors accept the terms of the public offer agreement. The guidelines for authors and the public offer agreement can be found on the website: <https://journals.eco-vector.com/cardar>. Full or partial reproduction of materials published in the journal is allowed only with the written permission of the publisher — the Eco-Vector publishing house.



СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- С.М. Комиссарова, Н.Н. Чакова, Н.М. Ринейская, С.С. Ниязова, Т.В. Долматович, В.Ч. Барсукевич, Л.И. Плащинская*
Необъяснимая остановка сердца (идиопатическая фибрилляция желудочков):
клиническая и генетическая характеристика 5
- Н.В. Буквальная, Л.В. Якубова, А.В. Копыцкий, Л.В. Кежун, О.В. Горчакова, Д.Г. Корнелюк, Е.Ю. Чернецкая, В.А. Снежицкий*
Генетические маркеры и традиционные факторы риска в прогнозировании
фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией,
фокус на гены ренин-ангиотензин-альдостероновой системы 19

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Ю.Н. Гришкин, В.Ю. Зими́на, А.А. Бабаян, П.О. Карчикьян, Т.Д. Бутаев, О.В. Григорьева*
Аритмический вариант манифестации паранеопластического эндомиокардита Леффлера. Клинический случай 29
- Н.С. Третьякова, С.А. Болдуева, И.А. Леонова, О.С. Швецова, Л.С. Евдокимова*
Клинический случай успешного лечения фокусной желудочковой аритмии у пациентки
с аритмогенным пролапсом митрального клапана 41

CONTENTS

ORIGINAL STUDY ARTICLES

S.M. Komissarova, N.N. Chakova, N.M. Rineiska, S.S. Niyazova, T.V. Dolmatovich, V.Ch. Barsukevich, L.I. Plashchinskaya

Unexplained cardiac arrest (idiopathic ventricular fibrillation): clinical and genetic characteristics 5

N.V. Bukvalnaya, L.V. Yakubova, A.V. Kapytski, L.V. Kezhun, O.V. Gorchakova, D.G. Karnialiuk, E.Yu. Charnetskaya, V.A. Snezhitskiy

Genetic markers and traditional risk factors in predicting atrial fibrillation in patients with arterial hypertension, focus on the renin-angiotensin-aldosterone system genes 19

CLINICAL CASE

Yu.N. Grishkin, V.Yu. Zimina, A.A. Babayan, P.O. Karchikian, T.D. Butaev, O.V. Grigorieva

An arrhythmic variant of the manifestation of paraneoplastic Loeffler endomyocarditis. Clinical case 29

N.S. Tretyakova, S.A. Boldueva, I.A. Leonova, O.S. Shvetsova, L.S. Evdokimova

Clinical case of successful treatment of focal ventricular arrhythmia in a patient with arrhythmogenic mitral valve prolapse 41

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>

Received: 23.07.2024

Accepted: 15.08.2024

Published online: 06.10.2024

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

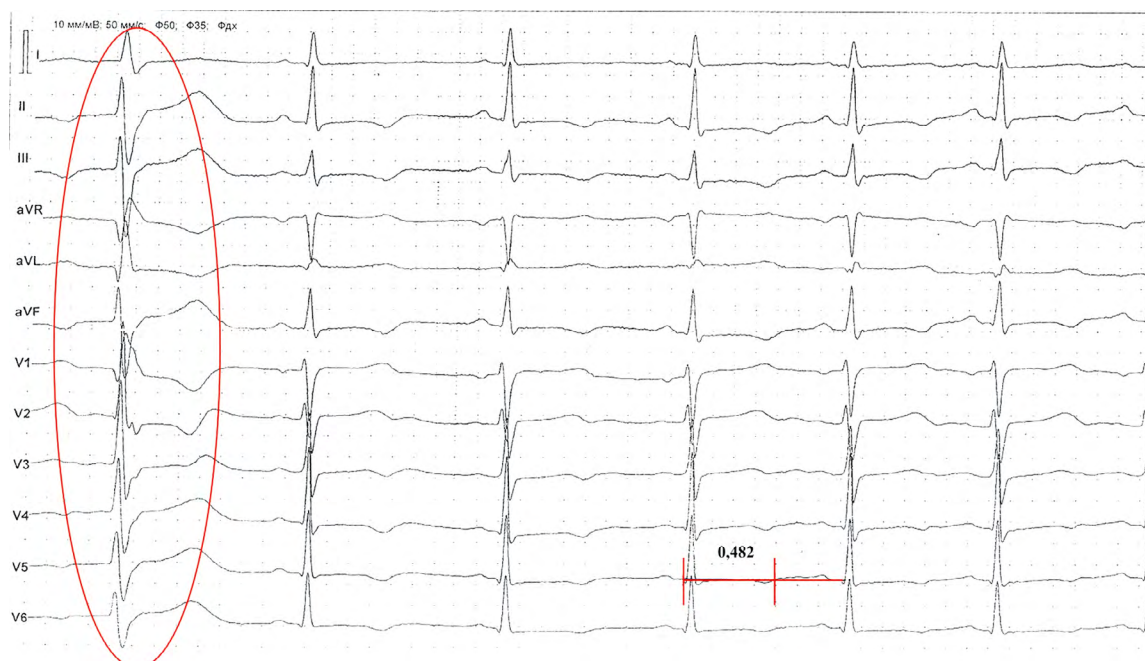


Рис. 1. Электрокардиограмма в 12 отведениях пробанда 873с. Удлиненный интервал QTс — 482 мс, желудочковая экстрасистолия (красный эллипс)

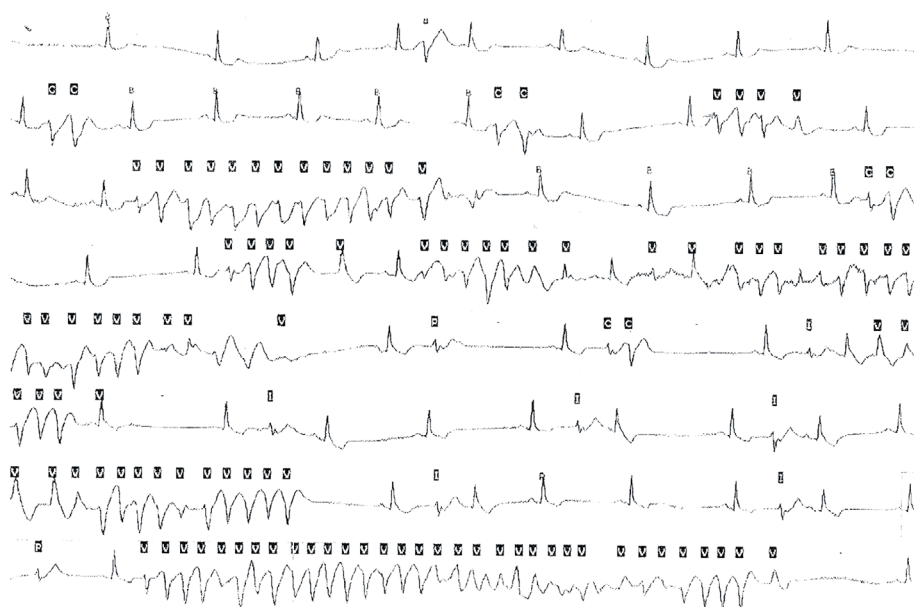


Рис. 2. Фрагмент суточного мониторингирования электрокардиограммы пациентки 829. Желудочковая экстрасистолия и неустойчивые пароксизмы желудочковой тахикардии

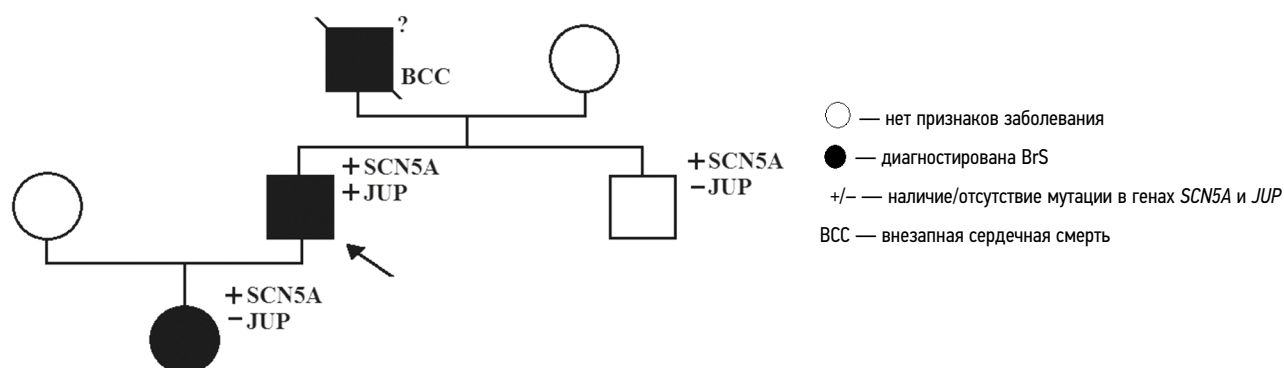


Рис. 3. Родословная семьи пробанда 799 с мутациями p.Glu48Lys в гене *SCN5A* и p.Ala143Thr в гене *JUP*. Пробанд обозначен стрелкой. Лица с клиническими проявлениями заболевания обозначены заштрихованными символами

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 сердечбиениями.



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

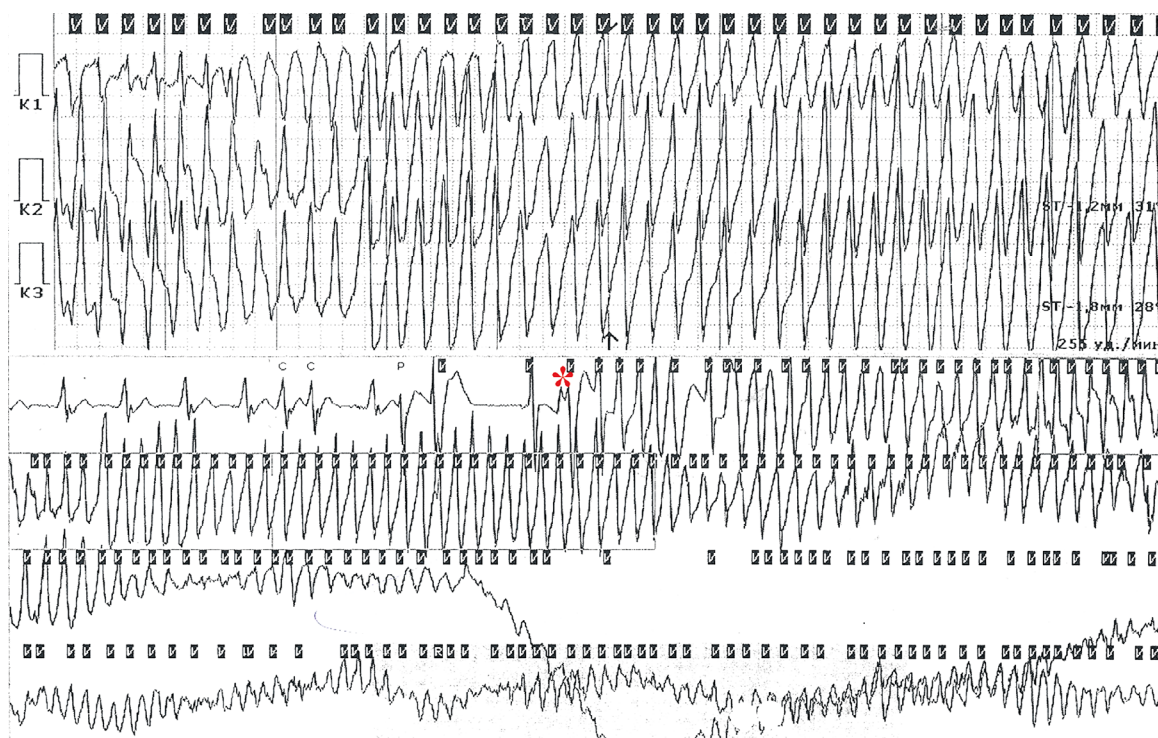


Рис. 5. Фрагмент суточного мониторинга электрокардиограммы пациента 642с. Ранняя желудочковая экстрасистола по типу «R на T» (красная звездочка) инициировала пароксизм желудочковой тахикардии с трансформацией в фибрилляцию желудочков

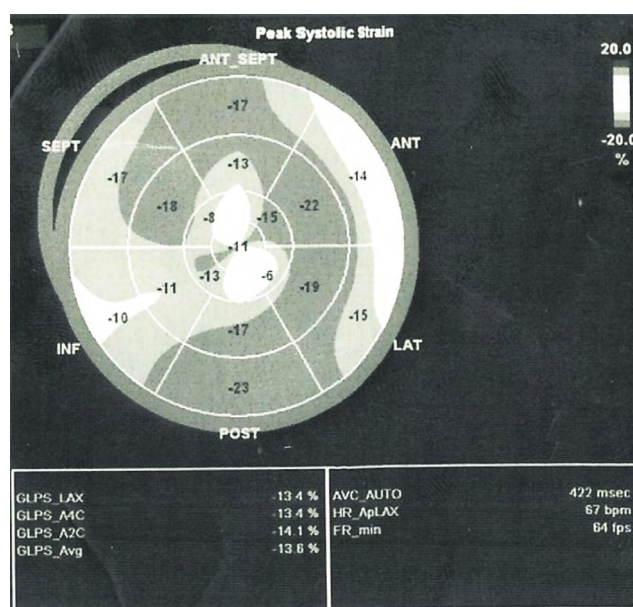


Рис. 6. 2D Speckle Tracking эхокардиограмма пациента 816. Глобальная продольная деформация левого желудочка $-13,6\%$

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 манифестировало 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

DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar629837>

Генетические маркеры и традиционные факторы риска в прогнозировании фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией, фокус на гены ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Н.В. Буквальная¹, Л.В. Якубова¹, А.В. Копыцкий¹, Л.В. Кежун¹, О.В. Горчакова¹,
Д.Г. Корнелюк¹, Е.Ю. Чернецкая², В.А. Снежицкий¹

¹ Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь;

² Городская поликлиника № 3, Гродно, Беларусь

АННОТАЦИЯ

Актуальность. В развитие фибрилляции предсердий при артериальной гипертензии вовлечены генетические и средовые факторы. Это определяет актуальность изучения генно-средовых взаимодействий при возникновении аритмии.

Цель исследования — оценить вклад полиморфизмов генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в предрасположенность к фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией, а также изучить сочетанное влияние данных полиморфизмов и средовых факторов на риск развития аритмии.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 140 человек: 60 пациентов с артериальной гипертензией и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (исследуемая группа), 60 пациентов с артериальной гипертензией без фибрилляции предсердий (группа сравнения 1) и 20 здоровых добровольцев (группа сравнения 2). Анализ полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента (*ACE* (I/D)) и гена рецептора ангиотензина II 1 типа (*AGTR1* (A1166C)) выполнен методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты. Генотип II и аллель I гена *ACE* (I/D) у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляции предсердий встречались значимо чаще по сравнению с пациентами с артериальной гипертензией без аритмии ($\chi^2 = 4,547$; $p = 0,03$ и $\chi^2 = 4,818$; $p = 0,03$ соответственно). Носительство генотипа II у пациентов с артериальной гипертензией увеличивало шанс развития ФП в 2,8 раза (отношение шансов = 2,83; 95 % доверительный интервал 1,19–7,18). Отношение шансов развития аритмии у пациентов с артериальной гипертензией и аллелем I составило 1,83 (95 % доверительный интервал 1,10–3,07). Наличие ожирения у пациентов с артериальной гипертензией в присутствии генотипа II гена *ACE* (I/D) сопровождалось повышением риска развития фибрилляции предсердий, по сравнению с учетом только генотипа (отношение шансов = 4,16; 95 % доверительный интервал 1,16–19,87). Исследование полиморфизма A1166C гена *AGTR1* не выявило достоверно значимой связи между его наследованием и развитием фибрилляции предсердий.

Заключение. Генотип II и аллель I гена *ACE* (I/D) статистически значимо чаще встречались у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий. Носительство генотипа II и аллели I гена *ACE* (I/D) увеличивало шанс развития фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией. Ожирение оказывало значимое влияние на предрасположенность к фибрилляции предсердий при наличии генотипа II гена *ACE* (I/D) у больных гипертензией.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; артериальная гипертензия; ренин-ангиотензин-альдостероновая система; полиморфизм гена; фактор риска, ожирение.

Как цитировать

Буквальная Н.В., Якубова Л.В., Копыцкий А.В., Кежун Л.В., Горчакова О.В., Корнелюк Д.Г., Чернецкая Е.Ю., Снежицкий В.А. Генетические маркеры и традиционные факторы риска в прогнозировании фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией, фокус на гены ренин-ангиотензин-альдостероновой системы // Cardiac Arrhythmias. 2024. Т. 4, № 2. С. 19–28. DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar629837>

DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar629837>

Genetic markers and traditional risk factors in predicting atrial fibrillation in patients with arterial hypertension, focus on the renin-angiotensin-aldosterone system genes

Natalia V. Bukvalnaya¹, Ludmila V. Yakubova¹, Andrey V. Kapytski¹, Ludmila V. Kezhun¹, Olga V. Gorchakova¹, Dmitriy G. Karnaliuk¹, Elizaveta Yu. Charnetskaya², Viktor A. Snezhitskiy¹

¹ Grodno State Medical University, Grodno, Belarus;

² Grodno City Polyclinic No. 3, Grodno, Belarus

ABSTRACT

BACKGROUND: Genetic and environmental factors are involved in the development of atrial fibrillation in arterial hypertension. This determines the relevance of studying gene-environment interactions in the occurrence of arrhythmia.

AIM: To evaluate the contribution of the renin-angiotensin-aldosterone system genes polymorphisms to the susceptibility to atrial fibrillation in patients with arterial hypertension, and also to study the combined influence of these polymorphisms and environmental factors on the risk of arrhythmia.

MATERIALS AND METHODS: The study included 60 patients with arterial hypertension and paroxysmal atrial fibrillation (study group), 60 patients with arterial hypertension without atrial fibrillation (comparison group-1) and 20 healthy volunteers (comparison group-2). Angiotensin-converting enzyme (*ACE* (I/D)) and angiotensin II type 1 receptor gene (*AGTR1* (A1166C)) polymorphisms were analyzed by real-time polymerase chain reaction.

RESULTS: Genotype II and allele I of the *ACE* gene (I/D) in patients with arterial hypertension and atrial fibrillation were significantly more frequent compared to patients with arterial hypertension without arrhythmia ($\chi^2 = 4.547$; $p = 0.03$ and $\chi^2 = 4.818$; $p = 0.03$ respectively). Carriage of genotype II in patients with arterial hypertension increased the chance of developing atrial fibrillation by 2.8 times (95% CI 1.19–7.18). The odds ratio (OR) for arrhythmia development in patients with arterial hypertension and allele I was 1.8 (95% CI 1.10–3.07). The presence of obesity in patients with arterial hypertension in the presence of genotype II of the *ACE* gene (I/D) was associated with an increased risk of developing atrial fibrillation, compared with the genotype alone (OR = 4.16, 95% CI 1.16–19.87). A study of the A1166C polymorphism of the *AGTR1* gene did not reveal a reliable significant relationship between its inheritance and the development of atrial fibrillation.

CONCLUSION: Genotype II and allele I of the *ACE* gene (I/D) were statistically significantly more frequent in patients with arterial hypertension and atrial fibrillation. Carriage of genotype II and allele I of the *ACE* gene (I/D) increased the chance of developing atrial fibrillation in patients with arterial hypertension. Obesity had a significant effect on the susceptibility to atrial fibrillation in the presence of genotype II of the *ACE* gene (I/D) in hypertensive patients.

Keywords: atrial fibrillation; arterial hypertension; renin-angiotensin-aldosterone system; gene polymorphism; risk factor; obesity.

To cite this article

Bukvalnaya NV, Yakubova LV, Kapytski AV, Kezhun LV, Gorchakova OV, Karnaliuk DG, Charnetskaya EYu, Snezhitskiy VA. Genetic markers and traditional risk factors in predicting atrial fibrillation in patients with arterial hypertension, focus on the renin-angiotensin-aldosterone system genes. *Cardiac Arrhythmias*. 2024;4(2):19–28. DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar629837>

ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляции предсердий (ФП) — распространенная аритмия, встречаемость которой в общей популяции составляет 3–4 % [1]. Наиболее часто ФП возникает на фоне артериальной гипертензии (АГ) [1]. В российском исследовании ($n = 2577$) встречаемость АГ у пациентов с установленной ФП в возрасте до 60 лет составила 63,8 %, в то время как у лиц старше 60 лет — 90,1 % [2]. Схожие результаты получены в казахской популяции, где распространенность АГ среди пациентов с аритмией достигает 86,2 % [3].

Развитие ФП у пациентов с АГ является результатом взаимодействия генетических и средовых факторов, среди которых наиболее распространенными являются ожирение, курение, гиперхолестеринемия и гиперурикемия. Метаанализ 16 исследований с участием 123 249 пациентов показал связь между увеличением индекса массы тела (ИМТ) и риском ФП. У лиц с избыточной массой тела риск аритмии больше на 39 %, а у лиц с ожирением — на 87 % по сравнению с людьми с нормальным ИМТ [4]. Не только общее, но и абдоминальное ожирение увеличивает риск ФП. У пациентов с АГ увеличение окружности талии (ОТ) было предиктором ФП (Отношение шансов (ОШ) = 1,07; 95 % ДИ 1,04–1,10) [5]. Роттердамское исследование показало, что как бывшие, так и нынешние курильщики в равной степени подвержены риску развития аритмии [6]. В 16-летнем проспективном исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) установлено, что бывшие курильщики имеют на 32 %, а продолжающие курить — на 105 % выше риск развития ФП по сравнению с теми, кто никогда не курил [5]. Вклад гиперхолестеринемии в развитие ФП менее очевиден. Однако была прослежена корреляция между снижением уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и ФП. Так, в японском исследовании с участием 28 449 человек без аритмии на этапе включения было обнаружено, что низкий уровень ХС ЛПВП был связан с развитием ФП у женщин [7]. Метаанализ 6 когортных исследований показал, что гиперурикемия была в значительной степени связана с повышенным риском ФП (ОР = 1,49; 95 % ДИ 1,24–1,79; $p < 0,001$) [8].

Среди нейрогуморальных факторов активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) ассоциирована с развитием ФП. Известно, что активность РААС генетически детерминирована. Одно из ключевых звеньев РААС — ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), обеспечивающий образование основного вазоконстриктора — ангиотензина II (АТ-II). Эффекты последнего в основном обеспечиваются влиянием на рецепторы 1 типа. Полиморфизм гена АПФ типа I/D (*ACE* (I/D)) в 16-м интроне 17 хромосомы связан с активностью фермента в крови, при повышении последнего возрастает выработка АТ-II, что способствует развитию ФП [9]. Ген, кодирующий рецептор 1 типа АТ-II (*AGTR1* (A1166C)), расположен на 3-й хромосоме (3q24).

Замена аденина (А) на цитозин (С) в положении 1166 гена *AGTR1* влияет на функциональную активность рецептора АТ-II. Гомозиготы по аллельному варианту С этого гена имеют более высокое сродство к АТ-II [9]. Данные о влиянии полиморфизма как гена *ACE* типа I/D, так и гена, кодирующего рецептор типа 1 АТ-II (*AGTR1* (A1166C)), на активность АПФ и функциональную активность рецептора неоднозначны и даже противоречивы.

Цель исследования — оценить вклад полиморфизмов генов РААС в предрасположенность к ФП у пациентов с АГ, а также изучить сочетанное влияние данных полиморфизмов и средовых факторов на риск развития аритмии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 120 пациентов с АГ I, II степени, из них 60 пациентов (исследуемая группа, ИГ) имели пароксизмальную форму ФП, а 60 пациентов без ФП составили группу сравнения 1 (ГС-1). Группу сравнения 2 (ГС-2) составили 20 здоровых добровольцев. Критерии исключения из исследования: АГ III степени, симптоматические АГ, клинически значимые формы ишемической болезни сердца, некоронарогенные заболевания миокарда, пороки сердца, нарушения ритма сердца (желудочковая экстрасистолия выше 2 класса по Лауну, синдром Вольфа – Паркинсона – Уайта), проведение радиочастотной абляции до включения в исследование, острые воспалительные заболевания, хроническая сердечная недостаточность с функциональным классом II и выше, нарушение функции щитовидной железы, хроническая болезнь почек со скоростью клубочковой фильтрации 60 мл/мин/1,73 м² и ниже, нарушения функции печени, сахарный диабет, онкологические заболевания, другие тяжелые сопутствующие заболевания, способные оказывать влияние на исследуемые параметры.

Выявление факторов риска (ФР) включало оценку частоты встречаемости курения, ожирения, гиперхолестеринемии, гиперурикемии. При анкетировании определялся статус курения. Лица считались курящими, если курили в прошлом или в настоящем. Всем пациентам измеряли ОТ, окружность бедер (ОБ), отношение ОТ / ОБ, рост, вес с последующим расчетом ИМТ. ОТ оценивали в положении стоя путем наложения сантиметровой ленты на середину расстояния между гребнем подвздошных костей и нижним краем ребер. ОБ измеряли по самым выступающим точкам ягодиц. Наличие абдоминального ожирения устанавливали при ОТ больше 88 см у женщин и больше 102 см у мужчин. ИМТ 30 кг/м² и более рассматривалось как ожирение [10].

Оценка показателей липидов плазмы крови и уровня мочевой кислоты в сыворотке крови проводилось с использованием реагентов «Диасенс» (Республика Беларусь) на фотометре автоматизированном РА 2600 (ЗАО «СОЛАР», Республика Беларусь).

Гиперхолестеринемия определялась при уровне общего холестерина (ОХ) 4,9 ммоль/л и более и/или применении гиполипидемической терапии [10]. Гиперурикемией считалось повышение уровня мочевой кислоты более 360 мкмоль/л [10].

Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) проводилась идентификация полиморфных маркеров генов РААС: *ACE (I/D)* и *AGTR1 (A1166C)*. Экстракция геномной ДНК проводилась из образцов крови, набранных с использованием вакуумных систем с этилендиаминтетраацетата и комплекта реагентов для выделения ДНК из цельной крови методом магнитной сорбции «М-сорб» (СООО «Синтол», Россия). Генотипирование проводилось методом ПЦР в режиме реального времени посредством термоциклирующей системы «Rotor Gene Q 5 plex HRM» (QIAGEN, Германия). В ходе анализа полученных результатов проверяли соответствие контрольных генотипов заявленным.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета прикладных программ «Statistica 10.0». Результаты представлены в виде медианы (*Me*) и межквартильного размаха [*L*_Q; *U*_Q]. Для сравнения двух независимых групп использовали *U*-критерий Манна – Уитни. Множественные сравнения в группах (более 2) проводили с помощью *H*-критерия Краскела – Уоллиса. Сравнение распределений категорий между группами выполнялось при помощи критерия однородности χ^2 Пирсона. При числе сравниваемых групп,

равном 2, и числе категорий 2 использовалась поправка Йетса для критерия χ^2 Пирсона. При нарушении условий использования критерия однородности χ^2 Пирсона вместо него применяли точный критерий Фишера. ОШ развития патологии под действием ФР и без них определялись как экспоненты регрессионных коэффициентов соответствующих уравнений логистических регрессий. В данных уравнениях независимая переменная — бинарная индикаторная (фактор риска есть / фактора риска нет), зависимая переменная — также бинарная индикаторная (развитие патологии есть / развития патологии нет). 95 % ДИ для ОШ рассчитывались как экспоненты соответствующих ДИ для указанных регрессионных коэффициентов. Пороговое значение уровня статистической значимости было принято равным 0,05. Для проверки независимости ФР при учете их совместного влияния на зависимую переменную определялся обобщенный фактор инфляции дисперсии (GVIF), и при выполнении условия $GVIF^2 < 4$ ФР рассматривались как независимые.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследуемые группы не различались по возрасту и были сопоставимы по полу. Сравнительная характеристика групп приведена в таблице 1.

Длительность анамнеза АГ у пациентов ИГ была достоверно выше, чем у пациентов ГС-1 ($p = 0,002$). По ИМТ, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ ИГ была сопоставима с ГС-1. Здоровые

Таблица 1. Общая характеристика групп обследованных

Группы пациентов	Исследуемая группа (<i>n</i> = 60)	Группа сравнения 1 (<i>n</i> = 60)	Группа сравнения 2 (<i>n</i> = 20)
Возраст, лет	61 [58; 62,5]	60 [57; 62]	59 [56; 61]
Женский пол, <i>n</i> (%)	31 (51,7)	31 (51,7)	10 (50)
Длительность артериальной гипертензии, лет	16 [12; 22,5] ²	11 [7; 18,5] ¹	—
Артериальная гипертензия I ст., <i>n</i> (%)	24 (40)	23 (38,3)	—
Артериальная гипертензия II ст., <i>n</i> (%)	36 (60)	37 (61,7)	—
Длительность фибрилляции предсердий, лет	5 [3; 8]	—	—
Индекс массы тела, кг/м ²	30,8 [28,1; 34,0] ³	29,7 [27,6; 32,8] ³	24,5 [22,1; 26,3] ^{1,2}
Окружность талии, см	106,5 [99,0; 111,5] ³	102,0 [96,0; 106,5] ³	92,0 [80,0; 94,5] ^{1,2}
Окружность бедер, см	113,0 [108,5; 121,0] ³	112,0 [107,0; 118,5] ³	102,5 [99,0; 105,0] ^{1,2}
Окружность талии / Окружность бедер	0,92 [0,88; 0,96] ³	0,9 [0,85; 0,95]	0,89 [0,83; 0,92] ¹

Примечание: ¹ — $p < 0,05$ — при сравнении с исследуемой группой; ² — $p < 0,05$ — при сравнении с группой сравнения 1; ³ — $p < 0,05$ — при сравнении с группой сравнения 2.

добровольцы имели достоверно более низкие значения ИМТ, ОТ и ОБ по сравнению как с пациентами с АГ и пароксизмальной формой ФП, так и с пациентами с АГ без аритмии ($p = 0,0000$ для всех значений). По ОТ/ОБ ГС-2 была сопоставима с ГС-1 и достоверно отличалась от ИГ ($p = 0,02$).

Данные о частоте встречаемости основных ФР сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) представлены в таблице 2. Достоверных различий в группах по статусу курения не получено, однако наблюдается тенденция к более частой встречаемости курения среди пациентов с АГ с/без ФП, по сравнению со здоровыми людьми.

Ожирение встречалось достоверно чаще в ИГ и ГС-1 по сравнению с ГС-2 ($p < 0,05$). Абдоминальное ожирение встречалось с одинаковой частотой в ИГ и ГС-1, а в ГС-2 диагностировалось реже ($p < 0,05$).

Гиперхолестеринемия стала самым распространенным ФР во всех изучаемых группах. В ГС-2 она встречалась достоверно реже по сравнению с ГС-1 ($p < 0,05$). Гиперурикемия в ИГ и ГС-1 встречалась в 2 раза чаще по сравнению с ГС-2, однако эти различия не достигли статистически значимых.

Распределение частот генотипов и аллелей по полиморфизмам изучаемых генов в исследуемой группе и группах сравнения соответствовало равновесию Харди – Вайнберга ($p > 0,05$). Результаты, полученные

при анализе генотипов и аллелей гена *ACE* (I/D), представлены в таблице 3. Было показано, что частота генотипа II выше у пациентов с АГ и ФП по сравнению с пациентами с АГ без аритмии (33,3 и 15,0 % соответственно; $\chi^2 = 4,547$; $p = 0,03$). ИГ по частоте генотипа II не отличалась от ГС-2 (33,3 и 30 % соответственно; $\chi^2 = 0,000$; $p = 1,0$). Аллель I встречался достоверно чаще у пациентов ИГ по сравнению с ГС-1 ($\chi^2 = 4,818$; $p = 0,03$). Обращает на себя внимание частая встречаемость генотипа II и аллеля I у здоровых добровольцев по сравнению с ГС-1 (30 против 15 % и 55 против 41,7 % соответственно), однако эти различия не достигли статистической значимости.

ОШ развития ФП у пациентов с АГ и генотипом II гена *ACE* (I/D) составило 2,83 (95 % ДИ 1,19–7,18), соответственно у пациентов с АГ с генотипом II гена *ACE* (I/D) вероятность развития ФП в 2,8 раза выше, чем у пациентов с АГ и генотипом ID или DD. В то же время носительство аллеля I у пациентов с АГ увеличивало риск развития ФП в 1,8 раза (ОШ = 1,83; 95 % ДИ 1,10–3,07).

Частота встречаемости генотипов и аллелей гена *AGTR1* (A1166C) представлена в таблице 4. Различия между группами по частоте встречаемости генотипов и аллелей гена *AGTR1* (A1166C) были статистически не значимы.

Следующим этапом исследования стало изучение ассоциации I/D полиморфизма гена *ACE* и A1166C

Таблица 2. Частота встречаемости фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний в группах обследованных

Параметры	Исследуемая группа (n = 60)		Группа сравнения 1 (n = 60)		Группа сравнения 2 (n = 20)	
	n	%	n	%	n	%
Статус курения	23	38,3	20	33,3	4	20
Абдоминальное ожирение	47	78,3 ³	47	78,3 ³	4	20 ^{1, 2}
Ожирение	37	61,7 ³	29	48,3 ³	0	0 ^{1, 2}
Повышенный уровень общего холестерина	52	86,7 ³	51	85 ³	12	60 ^{1, 2}
Гиперурикемия	20	33,3	21	35	3	15

Примечание: ¹ — $p < 0,05$ — при сравнении с исследуемой группой; ² — $p < 0,05$ — при сравнении с группой сравнения 1; ³ — $p < 0,05$ — при сравнении с группой сравнения 2.

Таблица 3. Распределение генотипов и аллелей гена *ACE* (I/D) у пациентов изучаемых групп у пациентов изучаемых групп

Генетический вариант	Исследуемая группа (n = 60)		Группа сравнения 1 (n = 60)		Группа сравнения 2 (n = 20)	
	n	%	n	%	n	%
Генотип DD	12	20	19	31,7	4	20
Генотип ID	28	46,7	32	53,3	10	50
Генотип II	20*	33,3	9*	15,0	6	30
Аллель D	52	43,3	70	58,3	18	45
Аллель I	68*	56,7	50*	41,7	22	55

Примечание: * — статистически значимые отличия ($p < 0,05$) частот генотипов и аллелей в исследуемой группе по сравнению с группой сравнения 1.

полиморфизма гена *AGTR1* с развитием ФП в зависимости от наличия традиционных ФР. В таблице 5 представлено распределение генотипов гена *ACE* (I/D) в изучаемых группах при наличии или отсутствии таких ФР, как курение, гиперхолестеринемия, гиперурикемия, общее и абдоминальное ожирение.

В присутствии ожирения генотип II встречался в 3,2 раза чаще ($p < 0,05$) у пациентов ИГ по сравнению с ГС-1. Кроме того, при гиперхолестеринемии генотип II встречался в 2,2 раза чаще ($p < 0,05$) у пациентов ИГ по сравнению с ГС-1. Необходимо отметить, что не выявлено различий в частоте встречаемости генотипов гена *ACE* у курящих пациентов в ИГ и ГС-1. Однако выявлено, что среди никогда не куривших пациентов с АГ и пароксизмальной формой ФП генотип II встречался достоверно чаще, чем при АГ без аритмии ($p < 0,05$).

Результаты расчета ОШ свидетельствовали об ассоциации факторов кардиоваскулярного риска с риском развития ФП у носителей генотипа II гена *ACE* (I/D). Риск развития ФП при носительстве генотипа II у пациентов с АГ и гиперхолестеринемией составил 2,8 (ОШ = 2,79; 95 % ДИ 1,13–7,38). Таким образом, учет уровня холестерина у носителей данного генотипа не повышал риск аритмии, по сравнению с оценкой только генотипа II (ОШ = 2,83; 95 % ДИ 1,19–7,18). Наличие ожирения у носителей генотипа II при АГ сопровождалось большим повышением риска развития ФП (ОШ = 4,16; 95 % ДИ 1,16–19,87), чем носительство только генотипа II (ОШ = 2,83; 95 % ДИ 1,19–7,18).

Одновременный учет влияния двух ФР на вероятность развития ФП может быть осуществлен путем построения модели двухфакторной логистической регрессии, где бинарная переменная «нет ФП / есть ФП» рассматривается

Таблица 4. Распределение генотипов и аллелей гена *AGTR1* (A1166C) у пациентов изучаемых групп

Генетический вариант	Исследуемая группа (n = 60)		Группа сравнения 1 (n = 60)		Группа сравнения 2 (n = 20)	
	n	%	n	%	n	%
Генотип CC	9	15	4	6,7	4	20,0
Генотип AC	26	43,3	23	38,3	9	45,0
Генотип AA	25	41,7	33	55,0	7	35,0
Аллель C	44	36,7	31	25,8	17	42,5
Аллель A	76	63,3	89	74,2	23	57,5

Таблица 5. Встречаемость факторов риска в изучаемых группах в зависимости от генотипа гена *ACE* (I/D)

Фактор риска или его отсутствие	Исследуемая группа (n = 60)			Группа сравнения 1 (n = 60)			Группа сравнения 2 (n = 20)		
	DD	ID	II	DD	ID	II	DD	ID	II
Курение, n (%)	5 (21,7)	12 (52,2)	6 (26,1)	6 (30,0)	11 (55,0)	3 (15,0)	1 (25,0)	3 (75,0)	– (0,0)
Не курящие, n (%)	7 (18,9)	16 (43,2)	14* (37,8)	13 (32,5)	21 (52,5)	6* (15,0)	3 (18,75)	7 (43,75)	6 (37,5)
Абдоминальное ожирение, n (%)	7 (14,9)	24 (51,1)	16 (34,0)	16 (34,0)	24 (51,1)	7 (14,9)	1 (25,0)	3 (75,0)	–
Нормальная окружность талии, n (%)	5 (38,5)	4 (38,75)	4 (38,75)	3 (23,1)	8 (61,5)	2 (15,4)	3 (18,75)	7 (50,0)	6 (46,15)
Ожирение, n (%)	7 (18,9)	18 (48,6)	12* (32,4)	9 (31,0)	17 (58,6)	3* (10,3)	– (0,0)	– (0,0)	– (0,0)
Без ожирения, n (%)	5 (21,7)	10 (43,5)	8 (34,8)	10 (32,3)	15 (48,4)	6 (19,3)	4 (20,0)	10 (50,0)	6 (30,0)
Гиперурикемия, n (%)	6 (30,0)	7 (35,0)	7 (35,0)	6 (28,6)	12 (57,1)	3 (14,3)	2 (66,7)	1 (33,3)	– (0,0)
Нормальный уровень моче- вой кислоты, n (%)	6 (15,0)	21 (52,5)	13 (32,5)	13 (33,3)	20 (51,3)	6 (15,4)	2 (11,8)	9 (52,9)	6 (35,3)
Гиперхолестеринемия, n (%)	10 (19,2)	24 (46,2)	18* (34,6)	17 (33,3)	26 (51,0)	8* (15,7)	1 (8,3)	6 (50,0)	5 (41,7)
Нормальный уровень общего холестерина, n (%)	2 (25,0)	4 (50,0)	2 (25,0)	2 (22,2)	6 (66,7)	1 (11,1)	3 (37,5)	4 (50,0)	1 (12,5)

Примечание: * — статистически значимые отличия ($p < 0,05$) частоты встречаемости генотипов и аллелей в исследуемой группе по сравнению с группой сравнения 1.

Таблица 6. Статистики коэффициентов регрессионного уравнения и AUC модели

Показатель	Оценка	Стандартное отклонение	<i>p</i>	ОШ	95 % ДИ для ОШ	AUC (95 % ДИ)
Свободный член	−0,6748	0,2857	0,0018	—	—	
Генотип II «да»	1,1105	0,3218	0,0006	3,04	1,63–5,78	0,631 (0,538–0,724)
Ожирение «да»	0,7535	0,3208	0,0188	2,12	1,14–4,02	

Примечание: ДИ — доверительный интервал; ОШ — отношение шансов.

Таблица 7. Встречаемость факторов риска в изучаемых группах в зависимости от генотипа гена *AGTR1* (*A1166C*)

Фактор риска или его отсутствие	Исследуемая группа (<i>n</i> = 60)			Группа сравнения 1 (<i>n</i> = 60)			Группа сравнения 2 (<i>n</i> = 20)		
	СС	АС	АА	СС	АС	АА	СС	АС	АА
Курение, <i>n</i> (%)	4 (17,4)	11 (47,8)	8 (34,9)	2 (10,0)	8 (40,0)	10 (50,0)	1 (25,0)	3 (75,0)	— (0,0)
Не курящие, <i>n</i> (%)	5 (13,5)	15 (40,5)	17 (46,0)	2 (5,0)	15 (37,5)	23 (57,5)	3 (18,75)	6 (37,5)	7 (43,75)
Абдоминальное ожирение, <i>n</i> (%)	8 (17,0)	19 (40,4)	20 (42,6)	3 (6,4)	18 (38,3)	26 (55,3)	— (0,0)	3 (75,0)	1 (25,0)
Нормальная окружность талии, <i>n</i> (%)	1 (7,7)	7 (53,8)	5 (38,5)	1 (7,7)	5 (38,5)	7 (53,8)	4 (25,0)	6 (37,5)	6 (37,5)
Ожирение, <i>n</i> (%)	7 (18,9)	13 (35,1)	17 (45,9)	2 (6,9)	11 (37,9)	16 (43,2)	— (0,0)	— (0,0)	— (0,0)
Без ожирения, <i>n</i> (%)	2 (8,7)	13 (56,5)	8 (34,8)	2 (6,5)	12 (38,7)	17 (54,8)	4 (20,0)	9 (45,0)	7 (35,0)
Гиперурикемия, <i>n</i> (%)	2 (10,0)	10 (50,0)	8 (40,0)	1 (4,8)	8 (38,1)	12 (57,1)	1 (33,3)	2 (66,7)	— (0,0)
Нормальный уровень мочевой кислоты, <i>n</i> (%)	7 (17,5)	16 (40,0)	17 (42,5)	3 (7,7)	15 (38,5)	21 (53,8)	3 (17,6)	7 (41,2)	7 (41,2)
Гиперхолестеринемия, <i>n</i> (%)	9 (17,3)	21 (40,4)	22 (42,3)	4 (7,8)	20 (39,2)	27 (52,9)	3 (25,0)	3 (25,0)	6 (50,0)
Нормальный уровень общего холестерина, <i>n</i> (%)	— (0,0)	5 (62,5)	3 (37,5)	— (0,0)	3 (33,3)	6 (66,7)	1 (12,5)	6 (75,0)	1 (12,5)

как зависящая от 2 предикторов: бинарной переменной «генотип не II / генотип II» и бинарной переменной «нет ожирения / есть ожирение». В таблице 6 представлена статистика регрессионных коэффициентов и AUC этой модели.

В связи с тем, что носителями генотипа II являются только 24 % испытуемых, при определении коэффициентов регрессионного уравнения использовалась весовая функция *W*, принимавшая значение, равное 3, если испытуемый имел генотип II, и 1 — если не имел (по переменной «нет ФП / есть ФП» и «нет ожирения / есть ожирение» выборка была сбалансированной).

Для проверки гипотезы о независимости переменных в описанном выше уравнении был вычислен обобщенный фактор инфляции дисперсии для данной регрессионной модели (GVIF), составивший 1,02. GVIF² меньше 4, что свидетельствует о математической независимости предикторов в уравнении, учитывающем их совместное влияние на исход (наличие ФП).

В таблице 7 представлена распространенность генотипов гена *AGTR1* (*A1166*) в зависимости от присутствия средовых факторов. Однако достоверных различий между подгруппами при учете ФР обнаружено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Обнаруженные нами ассоциации между генотипом II и аллелем I гена *ACE* (*I/D*) и риском развития ФП отличались от результатов исследований в других популяциях. В туниской популяции генотип *DD* увеличивал риск ФП в 3,41 раза (ОШ = 3,41; 95 % ДИ [1,39–8,34]; *p* < 0,007) [11]. Метаанализ 23 исследований с участием 9262 пациентов подтвердил связь между генотипом *DD* гена *ACE* (*I/D*) и риском возникновения ФП [12]. Однако одно из последних исследований российской популяции, напротив, говорит о том, что носительство генотипа II и аллеля I увеличивает шанс развития ФП (ОШ = 3,165; 95 % ДИ 1,403–7,137 и ОШ = 2,552; 95 % ДИ 1,558–4,181 соответственно) [13]. Это свидетельствует о межпопуляционных различиях и подчеркивает необходимость исследований в белорусской популяции.

Следует отметить, что данные о влиянии полиморфизма *A1166C* гена *AGTR1* малочисленны и противоречивы. В российском исследовании также не было обнаружено статистически значимых различий в развитии ФП от полиморфизма данного гена [14]. Китайские ученые получили

данные о том, что носительство аллеля *C* увеличивает риск развития ФП в 1,43 раза [15].

Полученные нами результаты могут свидетельствовать о синергическом эффекте генотипа II и ожирения в развитии ФП через активацию РААС. На сегодняшний день известно, что жировая ткань является активным эндокринным органом, вырабатывающим большое количество различных веществ, в том числе компонентов РААС [16].

Также обращает на себя внимание тот факт, что в ГС-2 ни один из участников не имел ожирения, а при таких ФР, как курение и гиперурикемия, генотип II гена *ACE* вообще не встречался. Это может также указывать на роль генно-средовых взаимодействий в развитии ССЗ. Так, несмотря на одинаковую частоту встречаемости генотипа II гена *ACE* у пациентов с АГ и пароксизмальной формой ФП и здоровых добровольцев, у последних аритмия не развивается ввиду отсутствия потенцирующего действия средовых факторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Носительство генотипа II и аллеля I гена *ACE* (I/D) у пациентов с АГ увеличивало шанс развития ФП в 2,8 и 1,8 раза соответственно, а наличие ожирения у носителей этого генотипа повышало риск развития ФП в 4,2 раза. Таким образом, исследование свидетельствует о значимости в формировании ФП как генетических (носительство генотипа II гена *ACE*), так и средовых факторов, в первую очередь ожирения у пациентов с АГ. Кроме того, полученные результаты по полиморфизму гена *ACE* (I/D) отличаются от других исследований в этом направлении, что, вероятно, обусловлено межпопуляционными различиями и требует проверки на больших выборках. Более глубокое понимание взаимосвязи между генетическими полиморфизмами и традиционными кардиоваскулярными ФР дает больше возможностей для персонифицированной диагностики и выявления пациентов высокого риска развития ФП.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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: Н.В. Буквальная — сбор материала, статистическая обработка, интерпретация полученных результатов, написание текста; Л.В. Якубова — концепция и дизайн статьи, редактирование текста;

А.В. Копыцкий — статистическая обработка, редактирование текста; Л.В. Кежун — сбор материала, интерпретация полученных результатов; О.В. Горчакова — определение полиморфизмов, редактирование текста; Д.Г. Корнелюк — сбор материала, интерпретация полученных результатов; Е.Ю. Чернецкая — определение уровня общего холестерина и мочевой кислоты в сыворотке крови; В.А. Снежицкий — обзор литературы, окончательное утверждение рукописи для публикации.

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.

Заключение этического комитета. Протокол исследования был одобрен комитетом по биомедицинской этике и деонтологии УО «Гродненский государственный медицинский университет» (протокол № 1 от 11.01.2021).

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов и здоровых добровольцев на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. All authors made significant contributions to the conception, research and preparation of the article, and read and approved the final version before publication. Personal contribution of the authors: N.V. Bukvalnaya — collection of the material, statistical processing, results interpretation of the results obtained, text writing; L.V. Yakubova — concept and design of the article, text editing; A.V. Kapytski — statistical processing, text editing; L.V. Kezhun — collection of the material, results interpretation; O.V. Gorchakova — definition of polymorphisms, text editing; D.G. Karnialiuk — collection of the material, results interpretation; E.Yu. Charnetskaya — determination of total cholesterol and uric acid levels in blood serum; V.A. Snezhitskiy — literature review, final approval of the manuscript for publication.

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

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

Ethics approval. The study protocol was approved by the Biomedical Ethics and Deontology Committee of Grodno State Medical University (protocol No. 1 of 11.01.2021).

Informed consent for publication. Written consent was obtained from the patients and healthy volunteers for publication of medical data.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., и др. Рекомендации ESC2020 по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с Европейской ассоциацией кардиоторакальной хирургии (EACTS) // Российский кардиологический журнал. 2021. Т. 26, № 9. ID 4701. EDN: NNLETB doi: 10.15829/1560-4071-2021-4701
2. Ионин В.А., Барашкова Е.И., Филатова А.Г., и др. Фибрилляция предсердий в когорте амбулаторных пациентов Санкт-Петербурга: встречаемость, факторы риска, антиаритмическая терапия и профилактика тромбоэмболических осложнений // Артериальная гипертензия. 2020. Т. 26, № 2. С. 192–201. EDN: NFGHBI doi: 10.18705/1607-419X-2020-26-2-192-201
3. Ахыт Б.А., Кожабекова Б.Н., Уразалина С.Ж., и др. Распространенность факторов риска развития фибрилляции предсердий среди лиц казахской национальности // Медицина (Алматы). 2019. № 7–8. С. 10–17. EDN: ZMCGIM doi: 10.31082/1728-452X-2019-205-206-7-8-10-17
4. Wanahita N., Messerli F.H., Bangalore S., et al. Atrial fibrillation and obesity — results of a meta-analysis // Am Heart J. 2008. Vol. 155, N. 2. P. 310–315. doi: 10.1016/j.ahj.2007.10.004
5. Тлегунова Ж.Ш., Жолдин Б.К., Кудайбердиева Г.З., Абдрахманов А.С. Факторы риска развития фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией с сохраненной систолической функцией левого желудочка // Кардиология. 2019. Т. 5, № S5. С. 44–54. EDN: RLTEMJ doi: 10.18087/cardio.2617
6. Staerk L., Sherer J.A., Ko D., et al. Atrial fibrillation: Epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes // Circ Res. 2017. Vol. 120, N. 9. P. 1501–1517. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309732
7. Menezes A.R., Lavie C.J., DiNicolantonio J.J., et al. Atrial fibrillation in the 21st century: a current understanding of risk factors and primary prevention strategies // Mayo Clin Proc. 2013. Vol. 88, N. 4. P. 394–409. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.01.022
8. Zhang C.-H., Huang D.-S., Shen D., et al. Association between serum uric acid levels and atrial fibrillation risk // Cell Physiol Biochem. 2016. Vol. 38, N. 4. P. 1589–1595. doi: 10.1159/000443099
9. Буквальная Н.В., Якубова Л.В., Снежицкий В.А. Артериальная гипертензия и фибрилляция предсердий: молекулярно-генетические аспекты патогенеза и комплексной терапии, фокус на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. 2020. Т. 4, № 2. С. 986–993. EDN: YXRRHN doi: 10.51922/2616-633X.2020.4.2.986
10. 2018 ЕОК/ЕОАГ рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией // Российский кардиологический журнал. 2018. Т. 23, № 12. С. 143–228. EDN: SLRUJJ doi: 10.15829/1560-4071-2018-12-143-228
11. Gouissem I., Midani F., Soualmia H., et al. Contribution of the ACE (rs1799752) and CYP11B2 (rs1799998) gene polymorphisms to atrial fibrillation in the Tunisian population // Biol Res Nurs. 2022. Vol. 24, N. 1. P. 31–39. doi: 10.1177/10998004211029376
12. Ma R., Li X., Su G., et al. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphisms associated with risk of atrial fibrillation: A meta-analysis of 23 case-control studies // J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2015. Vol. 16, N. 4. P. 793–800. doi: 10.1177/1470320315587179
13. Кускаева А.В., Никулина С.Ю., Чернова А.А., и др. Роль полиморфизма I/D гена ACE в развитии фибрилляции предсердий // Кардиология. 2018. Т. 58, № 2. С. 5–9. EDN: YODGGM doi: 10.18087/cardio.2018.2.10079
14. Кускаева А.В., Никулина С.Ю., Чернова А.А., и др. Роль полиморфизма А/С гена AGTR1 в развитии фибрилляции предсердий // Терапевтический архив. 2017. Т. 89, № 9. С. 48–52. EDN: WYKFQS doi: 10.17116/terarkh.201789948-52
15. Hou S., Lu Y., Huang D., et al. Association of atrial fibrillation with gene polymorphisms of connexin 40 and angiotensin II receptor type 1 in Chongming adults of Shanghai // Int J Clin Exp Med. 2015. Vol. 15, N. 7. P. 11803–11810.
16. Баженова Е.А., Беляева О.Д., Березина А.В., и др. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система у больных абдоминальным ожирением и артериальной гипертензией // Артериальная гипертензия. 2013. Т. 19, № 5. С. 389–396. EDN: RRPWOT doi: 10.18705/1607-419X-2013-19-5-389-396

REFERENCES

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4701. EDN: NNLETB doi: 10.15829/1560-4071-2021-4701
2. Ionin VA, Barashkova EI, Filatova AG, et al. Atrial fibrillation in St Petersburg cohort: frequency, risk factors, antiarrhythmic therapy and thromboembolism prevention. *Arterial Hypertension*. 2020;26(2):192–201. EDN: NFGHBI doi: 10.18705/1607-419X-2020-26-2-192-201
3. Akhyt BA, Kozhabekova BN, Urazalina SZ, et al. The prevalence of risk factors for the development of atrial fibrillation among people of Kazakh nationality. *Medicine (Almaty)*. 2019;(7-8):10–17. EDN: ZMCGIM doi: 10.31082/1728-452X-2019-205-206-7-8-10-17
4. Wanahita N, Messerli FH, Bangalore S, et al. Atrial fibrillation and obesity — results of a meta-analysis. *Am Heart J*. 2008;155(2):310–315. doi: 10.1016/j.ahj.2007.10.004
5. Tlegenova ZhSh, Zholdin BK, Kudaiberdieva GZ, Abdrakhmanov AS. Factors associated with atrial fibrillation in patients with hypertension and preserved left ventricle systolic function. *Kardiologiia*. 2019;59(5S):37–46. EDN: RLTEMJ doi: 10.18087/cardio.2617
6. Staerk L, Sherer JA, Ko D, et al. Atrial fibrillation: Epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes. *Circ Res*. 2017;120(9):1501–1517. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309732
7. Menezes AR, Lavie CJ, DiNicolantonio JJ, et al. Atrial fibrillation in the 21st century: a current understanding of risk factors and primary prevention strategies. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(4):394–409. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.01.022
8. Zhang C-H, Huang D-S, Shen D, et al. Association between serum uric acid levels and atrial fibrillation risk. *Cell Physiol Biochem*. 2016;38(4):1589–1595. doi: 10.1159/000443099
9. Bukvalnaya NV, Yakubova LV, Snezhitskiy VA. Arterial hypertension and atrial fibrillation: molecular genetic aspects

of pathogenesis and complex therapy, focus on the renin-angiotensin-aldosterone system. *Emergency cardiology and cardiovascular risks*. 2020;4(2):986–993. EDN: YXRRHN doi: 10.51922/2616-633X.2020.4.2.986

10. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(12):143–228. EDN: SLRUJJ doi: 10.15829/1560-4071-2018-12-143-228

11. Gouissem I, Midani F, Soualmia H, et al. Contribution of the ACE (rs1799752) and CYP11B2 (rs1799998) gene polymorphisms to atrial fibrillation in the Tunisian population. *Biol Res Nurs*. 2022;24(1):31–39. doi: 10.1177/10998004211029376

12. Ma R, Li X, Su G, et al. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphisms associated with risk of atrial fibrillation: A meta-analysis of 23 case-control studies.

J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2015;16(4):793–800. doi: 10.1177/1470320315587179

13. Kuskaeva AV, Niculina SU, Chernova AA, et al. The role of the I/D polymorphism of the ACE gene in the development of atrial fibrillation. *Kardiologiia*. 2018;58(2):5–9. EDN: YODGGM doi: 10.18087/cardio.2018.2.10079

14. Kuskaeva AV, Nikulina SY, Chernova AA, et al. Role of AGTR1 A/C polymorphism in the development of atrial fibrillation. *Therapeutic archive*. 2017;89(9):48–52. EDN: WYKFQS doi: 10.17116/terarkh201789948-52

15. Hou S, Lu Y, Huang D, et al. Association of atrial fibrillation with gene polymorphisms of connexin 40 and angiotensin II receptor type 1 in Chongming adults of Shanghai. *Int J Clin Exp Med*. 2015;15(7):11803–11810.

16. Bazhenova EA, Belyaeva OD, Berezhina AV, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system in patients with abdominal obesity and arterial hypertension. *Arterial Hypertension*. 2013;19(5):389–396. EDN: RRPWOT doi: 10.18705/1607-419X-2013-19-5-389-396

ОБ АВТОРАХ

***Наталья Валерьевна Буквальная**, старший преподаватель Гродненского государственного медицинского университета; адрес: 230009, Республика Беларусь, Гродно, ул. Горького, 80; ORCID: 0000-0002-0072-5824; eLibrary SPIN: 7660-3578; e-mail: bukvalnaya1@mail.ru

Людмила Валерьевна Якубова, д-р мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0001-7632-9695; eLibrary SPIN: 1283-0031; e-mail: yankovliuda@yandex.by.

Андрей Витальевич Копыцкий, старший преподаватель; ORCID: 0000-0002-1862-4300; eLibrary SPIN: 5247-4972; e-mail: andrey_cop@mail.ru.

Людмила Васильевна Кежун, канд. мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0002-0244-5623; eLibrary SPIN: 6297-5363; e-mail: kezhun.liudmila@yandex.by

Горчакова Ольга Владимировна, старший научный сотрудник; ORCID: 0000-0001-9998-4350; e-mail: daniil_go@inbox.ru

Дмитрий Григорьевич Корнелюк, канд. мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0001-8172-813X; eLibrary SPIN: 4578-4890; e-mail: zmicerka@tut.by

Елизавета Юрьевна Чернецкая, врач; ORCID: 0009-0006-7803-2098; e-mail: lizaveta_2010@mail.ru

Виктор Александрович Снежицкий, член-корреспондент Национальной академии наук Беларуси, д-р мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0002-1706-1243; e-mail: snezh@grsmu.by

AUTHORS INFO

***Natalia V. Bukvalnaya**, senior lecturer, Grodno State Medical University; address: 80, Gorky st., Grodno, Belarus, 230009; ORCID: 0000-0002-0072-5824; eLibrary SPIN: 7660-3578; e-mail: bukvalnaya1@mail.ru

Ludmila V. Yakubova, MD, Dr. Sci. (Med.), professor; ORCID: 0000-0001-7632-9695; eLibrary SPIN: 1283-0031; e-mail: yankovliuda@yandex.by

Andrey V. Kapytski, senior lecturer; ORCID: 0000-0002-1862-4300; eLibrary SPIN: 5247-4972; e-mail: andrey_cop@mail.ru

Ludmila V. Kezhun, MD, Cand. Sci. (Med.), associate professor; ORCID: 0000-0002-0244-5623; eLibrary SPIN: 6297-5363; e-mail: kezhun.liudmila@yandex.by

Olga V. Gorchakova, senior researcher; ORCID: 0000-0001-9998-4350; e-mail: daniil_go@inbox.ru

Dmitriy G. Karnialiuk, MD, Cand. Sci. (Med.), associate professor; ORCID: 0000-0001-8172-813X; eLibrary SPIN: 4578-4890; e-mail: zmicerka@tut.by

Elizaveta Yu. Charnetskaya, doctor; ORCID: 0009-0006-7803-2098; e-mail: lizaveta_2010@mail.ru

Viktor A. Snezhitskiy, MD, Dr. Sci. (Med.), professor, Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Belarus; ORCID: 0000-0002-1706-1243; e-mail: snezh@grsmu.by

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar635455>

Аритмический вариант манифестации паранеопластического эндомиокардита Леффлера. Клинический случай

Ю.Н. Гришкин¹, В.Ю. Зими́на¹, А.А. Бабаян², П.О. Карчикьян², Т.Д. Бутаев¹, О.В. Григорьева²

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;

² Городская Покровская больница, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Представлен клинический случай хронического волнообразного течения паранеопластического эндомиокардита Леффлера, ведущими проявлениями которого стали желудочковые нарушения ритма. В работе демонстрируется сложность ранней диагностики редкой патологии у полиморбидного пациента и предпринимается попытка определить «ключи» к верной диагностической и лечебной тактике ведения подобных пациентов.

Ключевые слова: гиперэозинофильный синдром; гиперэозинофилия; реципрокная желудочковая тахикардия; эндокардит Леффлера; эозинофильный миокардит.

Как цитировать

Гришкин Ю.Н., Зими́на В.Ю., Бабаян А.А., Карчикьян П.О., Бутаев Т.Д., Григорьева О.В. Аритмический вариант манифестации паранеопластического эндомиокардита Леффлера. Клинический случай // Cardiac Arrhythmias. 2024. Т. 4, № 2. С. 29–40. DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar635455>

DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar635455>

An arrhythmic variant of the manifestation of paraneoplastic Loeffler endomyocarditis. Clinical case

Yuri N. Grishkin¹, Vera Yu. Zimina¹, Anahit A. Babayan², Pavel O. Karchikian²,
Tamerlan D. Butaev¹, Oksana V. Grigorieva²

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

² City Pokrovskaya Hospital, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

A clinical case of chronic undulating course of paraneoplastic Loeffler endomyocarditis, the leading manifestations of which were ventricular arrhythmias, is presented. The paper demonstrates the complexity of early diagnosis of a rare pathology in a polymorbid patient and attempts to identify the "keys" to the correct diagnostic and therapeutic tactics for managing such patients.

Keywords: hypereosinophilic syndrome; hypereosinophilia; reciprocal ventricular tachycardia; Loeffler endocarditis; eosinophilic myocarditis.

To cite this article

Grishkin YuN, Zimina VYu, Babayan AA, Karchikian PO, Butaev TD, Grigorieva OV. Arrhythmic variant of manifestation of paraneoplastic Loeffler endomyocarditis. Clinical case. *Cardiac Arrhythmias*. 2024;4(2):29–40. DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar635455>

Received: 01.04.2024

Accepted: 15.05.2024

Published online: 06.10.2024

ВВЕДЕНИЕ

Эндомиокардит Леффлера (ЭМЛ) является кардиологическим проявлением гиперэозинофильного синдрома (ГЭС), обязательными компонентами которого являются гиперэозинофилия (количество эозинофилов > 1500/мкл) [1] и повреждение органов-мишеней, обусловленное дегрануляцией большого числа эозинофилов с выделением значительного количества цитокинов (интерлейкин-3, интерлейкин-5, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор) в органах и тканях [2–5].

Наличие характерных эхокардиографических признаков позволяет установить диагноз ЭМЛ на поздних стадиях достаточно точно [6, 7], однако течение болезни на этих этапах, как правило, носит уже необратимый характер. Ранняя же диагностика чрезвычайно трудна именно из-за отсутствия очевидных и однозначных симптомов. Между тем именно ранняя диагностика и своевременная терапия позволяют предотвратить формирование необратимых структурных изменений. Ранним клиническим маркером клинического случая подтвержденного ЭМЛ, описанного ниже, стали рецидивирующие желудочковые нарушения ритма.

Клинический случай

Мужчина, 60 лет, впервые поступил в СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница» в январе 2023 года по поводу пароксизма желудочковой тахикардии (ЖТ). Бригада скорой помощи попыталась медикаментозно и с помощью 3 разрядов дефибриллятора купировать ЖТ, однако безуспешно, после чего больной был госпитализирован. В стационаре ЖТ сохранялась после внутривенного (в/в)

введения 300 мг МНН амиодарона и была купирована посредством электрической кардиоверсии (ЭКВ). Электрокардиографическая запись (ЭКГ) первой ЖТ утрачена, однако ее описание в документах сохранилось: частота ЖТ составила 176 уд/мин, комплекс QRS имел форму полной блокады правой ножки пучка Гиса (ПНПГ) и блокады передне-верхнего разветвления левой ножки пучка Гиса (ПВРЛНПГ) (левожелудочковая тахикардия), ширина QRS = 150 мс.

Из анамнеза на тот момент было известно, что в 2008 году пациент перенес инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, в том же году было проведено стентирование передней межжелудочковой артерии (ПМЖА), а в 2012 году — маммарокоронарное шунтирование (МКШ). До января 2023 года желудочковые нарушения ритма не регистрировались. При первой госпитализации, в январе 2023 года, возникновение ЖТ связали с ишемической болезнью сердца (ИБС) и постинфарктным кардиосклерозом. Пациент от дальнейшего обследования и лечения отказался и был выписан по его настоятельному требованию на 2-е сутки госпитализации.

Помимо ИБС в анамнезе имела место периферическая карцинома правого легкого, по поводу которой в 2014 году была выполнена лобэктомия правого легкого, в 2021 году пациент получил курс лучевой терапии по поводу карциномы левого легкого, а в декабре 2022 года были выявлены метастазы в плевру, лимфоузлы и средостение. С 2016 года пациент наблюдается по поводу хронической лимфоцитарной лейкемии.

На момент выписки по данным эхокардиографического исследования (ЭхоКГ) не было выявлено никаких особенностей. Имевшиеся тогда лабораторные данные представлены в первых столбцах таблиц 1 и 2.

Таблица 1. Результаты лабораторных анализов, проведенных в январе–ноябре 2023 года

Показатель	Дата				Норма
	10.01.23	11.01.23	17.10.23	05.11.23	
Гемоглобин, г/л	91	115	103	95	130–160
Гематокрит, %	27	33,9	38,4	29,8	40–48
Эритроциты, 10 ¹² /л	3,13	4	3,56	3,32	4–5,6
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	65,1	84,2	71,7	173,12	4–9
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	51,7	65,1	40	—	1,2–3
Нейтрофилы сегментоядерные, %	20	4	29	38,3	47–72
Эозинофилы, %	5	3	29	15	0,5–5
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	161	205	160	73	180–320
СО ₂ , мм/ч	16	59	55	40	1–10

Таблица 2. Динамика уровня высокочувствительного тропонина в пробах крови

	10.01.23 01 час 51 мин	10.01.23 11 час 13 мин	17.10.23	18.10.23	18.10.23	31.10.23	05.11.23
Тропонин (I) (N 0–34 нг/л)	5,7	26,8	983,1	1259,3	1510,3	1501,9	438,2

В апреле 2023 года пациенту был проведен курс химиотерапии по поводу метастазов карциномы по схеме винорелбин 60 мг/м^2 в 1-й, 8-й и 21-й дни, после чего до сентября 2023 года его самочувствие оставалось удовлетворительным.

В октябре 2023 года в связи с атипичными болями в прекардиальной области и частыми пароксизмами ЖТ (3–4 раза в день) пациент был повторно госпитализирован в СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница». На ЭКГ от 17.10.2023 сохранялись те же изменения, что и на выполненной в январе 2023 года (рис. 1).

Поскольку при поступлении высокочувствительный тропонин был высоким и имел тенденцию к повышению, в 1-е сутки госпитализации были выполнены коронароангиография, коронарошунтография и вентрикулография.

Результаты коронароангиографии:

- правый тип коронарного кровоснабжения;
- ствол левой коронарной артерии — без стенозов;
- ПМЖА — состояние после стентирования от устья (2012), хроническая окклюзия в стенте. Периферия заполняется из МКШ и коллатералей правой коронарной артерии (ПКА);
- диагональная артерия (ДА) — заполняется через функционирующий МКШ и ретроградно по коллатералям огибающей артерии (ОА);
- ОА — основная ветвь без стенозов;
- маргинальная артерия (МА) — эксцентрический стеноз в проксимальной трети не более 60 %;

- ПКА — умеренно изменена в проксимальной и средней третях, стеноз не более 60 %.

Коронарошунтография: МКШ к ПМЖА — функционирует удовлетворительно, дефектов анастомоза нет; хроническая окклюзия ПМЖА тотчас после анастомоза: шунт функционирует на септальные и диагональные ветви, отходящие от более проксимальных сегментов артерии. Апикальный сегмент ПМЖА заполняется ретроградно из бассейна ПКА.

Вентрикулография: левый желудочек (ЛЖ) без локальных нарушений сократимости, фракция выброса (ФВ) > 55 %.

В дальнейшем высокий уровень тропонина сохранялся в течение всей госпитализации (таблица 2).

С 1-го дня пребывания в стационаре наблюдались частые пароксизмы ЖТ, сопровождавшиеся падением артериального давления. Сомнений в желудочковом характере аритмии не было. Диагноз ЖТ подтверждался основными критериями A. Vereckeí и соавт. [8]: комплекс *QRS* типа *R* в отведении *aVR*, $V_i / V_t \leq 1$ (V_i — скорость изменения напряжения в течение первых 40 мс комплекса *QRS*, V_t — скорость изменения напряжения в течение последних 40 мс комплекса *QRS*).

Первые пароксизмы ЖТ были кратковременны, завершались спонтанно, однако постепенно становились продолжительнее и требовали выполнения ЭКВ.

За время пребывания в стационаре были зарегистрированы два типа ЖТ. Морфология комплексов в обоих

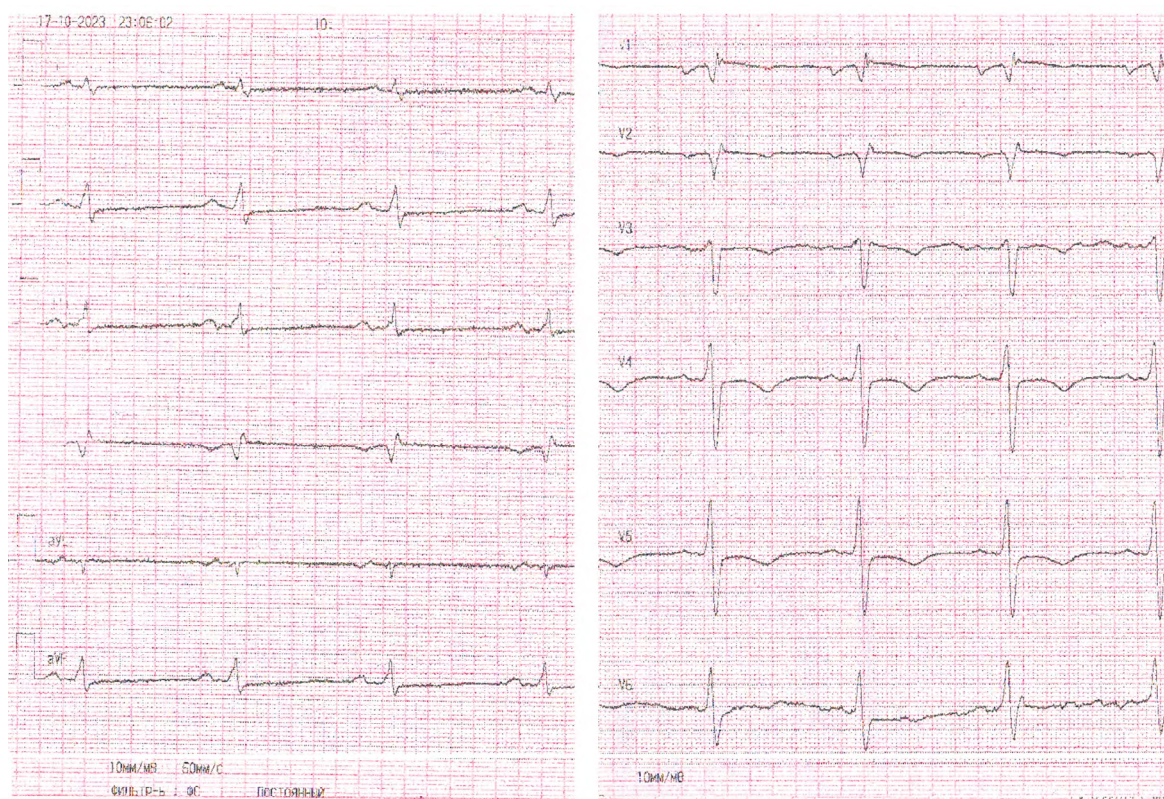


Рис. 1. Электрокардиограмма от 17.10.2023. Синусовый ритм с частотой 88/мин. Поворот сердца правым желудочком кпереди и верхушкой кзади. Увеличение левого предсердия. Распространенные диффузные изменения миокарда

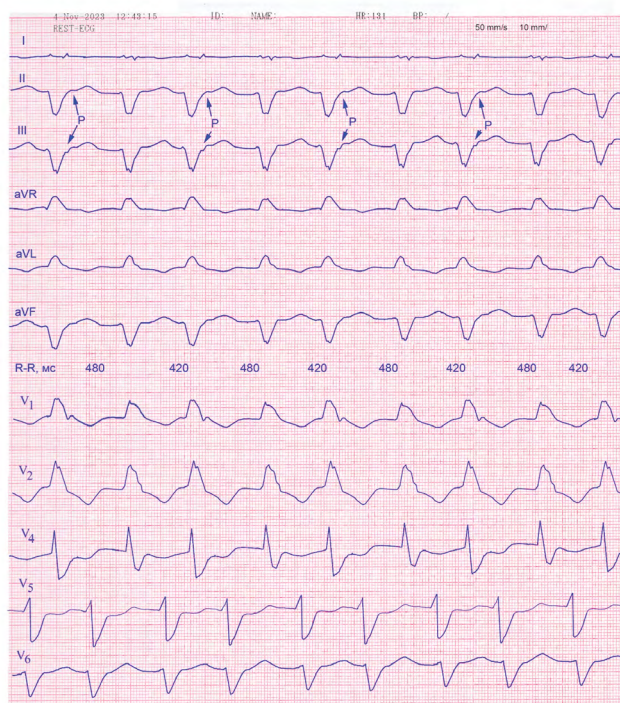


Рис. 2. Электрокардиограмма от 04.11.2023. Мономорфная реципрокная левожелудочковая тахикардия с частотой 131/мин. Комплекс $QRS = 150$ мс, имеет форму полной блокады правой ножки пучка Гиса и блокады передне-верхнего разветвления левой ножки пучка Гиса, форму R в отведении aVR , соотношение $V_i / V_t < 1$ в отведении V_5 . Закономерные колебания интервалов RR могут объясняться проведением импульсов по петлям ре-энтри разных размеров

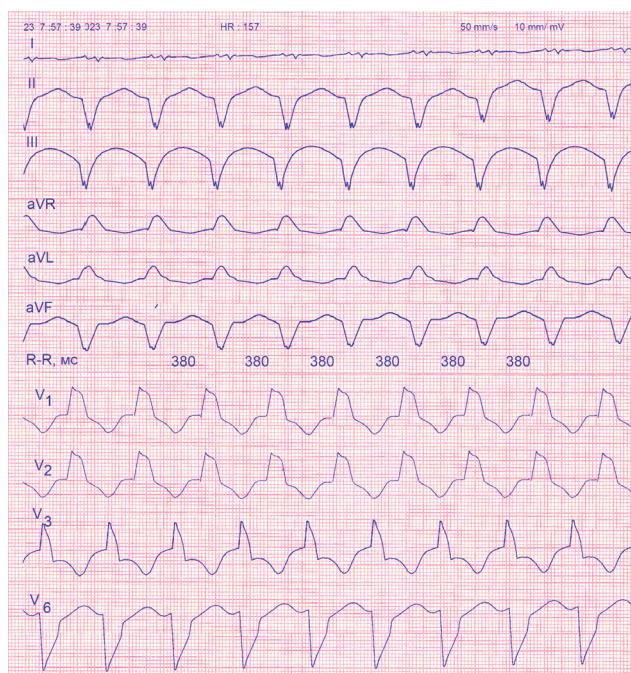


Рис. 3. Электрокардиограмма № 2 от 04.11.2023. Мономорфная реципрокная левожелудочковая тахикардия с частотой 157/мин. Комплекс $QRS = 150$ мс, имеет форму полной блокады правой ножки пучка Гиса и блокады передне-верхнего разветвления левой ножки пучка Гиса, форму R в отведении aVR , соотношение r/S в отведении $V_6 < 1$

случаях была практически одинакова, причем форма комплексов QRS полностью совпадала с описанием ЖТ, сделанным в январе 2023 года: форма полной блокады ПНПГ и блокады ПВРЛНПГ с шириной $QRS = 150$ мс. При анализе ЭКГ ЖТ 1-го типа с частотой 131 уд/мин (рис. 2) обращало

на себя внимание строго регулярное чередование 2 одинаковых интервалов RR (420 и 480 мс), а также наличие отрицательных осцилляций в нижних отведениях после «короткого» интервала RR . Первое впечатление о дублированной ЖТ кажется нам маловероятным, поскольку

в этом варианте речь могла идти о 2 желудочковых независимых источниках автоматизма, функционирующих одновременно, причем оба — с чрезмерно низкими и сходными частотами (~60 и 75 имп. в минуту). Более реальным представляется предположение о наличии левожелудочковой реципрокной ЖТ, однако не с одним каналом распространения импульса, а с двумя, напоминающими конфигурацию фигуры «восьмерка», где время проведения по одному из каналов больше времени проведения по второму, ретроградным проведением импульсов на предсердия в соотношении 2:1.

ЖТ 2-го типа, зарегистрированная в тот же день, была тоже строго регулярной с частотой 157 уд/мин и аналогичными первой ЖТ характеристиками комплексов *QRS*, однако уже без закономерных колебаний интервалов *RT* (что было расценено как распространение импульсов по единственной петле ре-энтри). Кроме того, на данной ЭКГ не представлялось возможным выявить зубец *P*.

В промежутках между гемодинамически значимыми пароксизмами ЖТ регистрировались частые желудочковые экстрасистолы, морфология которых была идентична комплексам *QRS* в цепи ЖТ (рис. 4).

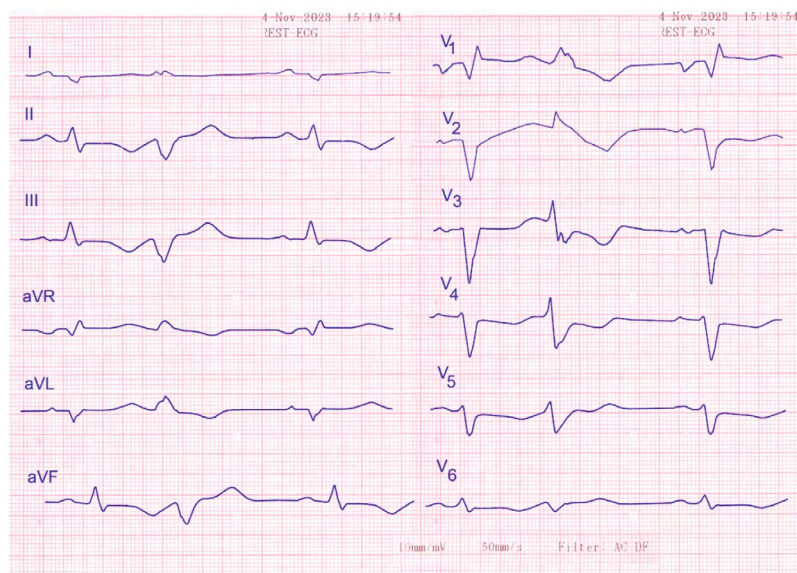


Рис. 4. Синусовая тахикардия около 100/мин. Левожелудочковая экстрасистола с полной компенсаторной паузой, имеющая форму полной блокады правой ножки пучка Гиса и блокады передне-верхнего разветвления левой ножки пучка Гиса, аналогичную форме комплексов *QRS* при тахикардиях. Выраженная перегрузка левого предсердия



Рис. 5. Эхокардиографическая картина эндомиокардита Леффлера левого желудочка. Четырехкамерное сечение, верхушечный доступ. Стрелками обозначены пристеночные массы, располагающиеся не только в области akinетичной верхушки, но и в проекции миокарда с сохраненной локальной сократимостью. Отчетливо видна граница между миокардом и представленными наложением. Пристеночные массы и миокард различаются по плотности, между ними прослеживается очевидная граница. Вертикальными стрелками обозначены обширные пристеночные образования, вначале расцененные как тромб; горизонтальной стрелкой обозначен миокард левого желудочка

При ЭхоКГ была выявлена гиперконтрактильность базальных и срединных отделов ЛЖ в сочетании с локальной акинезией верхушки (признак Мерлона), а также значительные пристеночные массы, первоначально расцененные как обширные тромботические наложения. Данные образования локализовались не только в области неподвижной верхушки, но и в проекции миокарда с сохраненной сократимостью (рис. 5). Аналогичная картина наблюдалась в области выходного тракта и верхушки правого желудочка (рис. 6). Систолическая функция ЛЖ оставалась сохраненной. Эхокардиографические признаки тяжелой диастолической дисфункции отсутствовали.

На основании полученных ЭхоКГ данных был установлен диагноз эндомиокардита Леффлера. В стационаре пациент получал противовоспалительную терапию глюкокортикостероидами (в дозах, не превышавших

эквивалентную дозу преднизолона 1,0 мг/кг в/в), антиаритмическую терапию МНН амиодароном, тем не менее заболевание прогрессировало. На 22-е сутки госпитализации очередной пароксизм ЖТ трансформировался в фибрилляцию желудочков, а затем в асистию. Реанимационные мероприятия оказались безуспешными.

В процессе патологоанатомического исследования диагноз эндомиокардита Леффлера был подтвержден. Макроскопически были выявлены большие участки воспаления и выраженного утолщения эндокарда левого и правого желудочков с признаками распространения воспаления на миокард. В апикальной части ЛЖ были выявлены 2 рядом расположенных очага мышечного некроза (рис. 7).

С клинической точки зрения важно, что пристеночных тромбов при патологоанатомическом исследовании

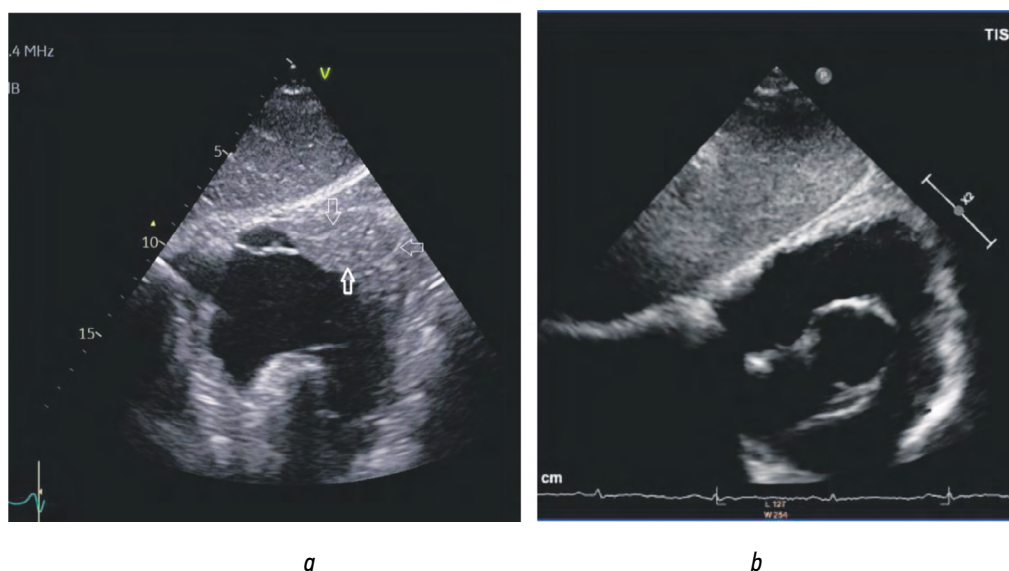


Рис. 6. Эхокардиографические изменения в выходном тракте правого желудочка: *a* — при эндомиокардите Леффлера; *b* — по сравнению с нормой

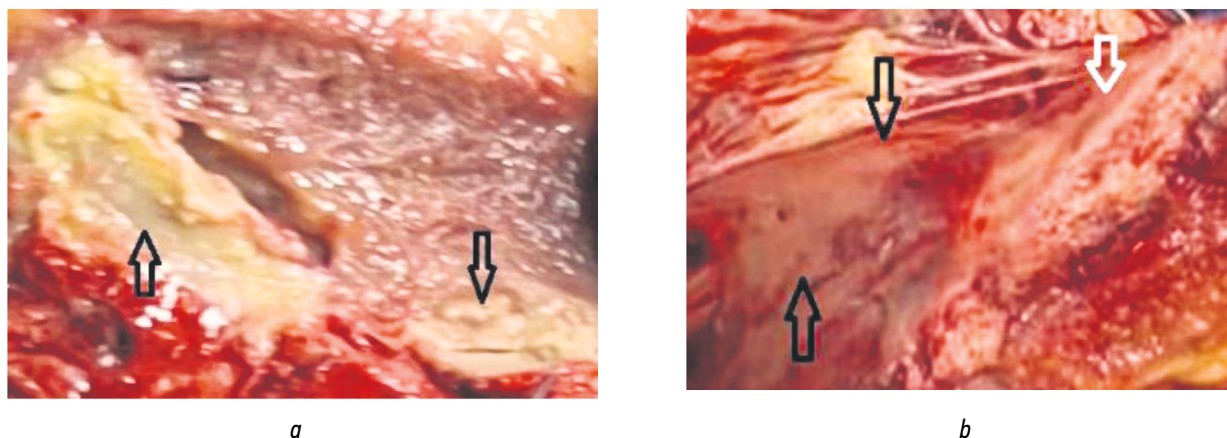


Рис. 7. Макроскопические срезы в области верхушки левого желудочка: *a* — два расположенных рядом очага некроза бледно-желтого цвета (черные стрелки); *b* — утолщенный воспаленный эндокард бледно розового цвета. Неповрежденные участки эндокарда обозначены черными стрелками, поврежденные — белой

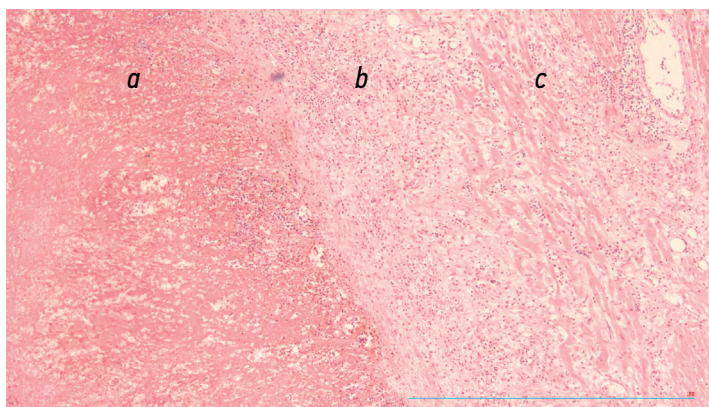


Рис. 8. Гистологический срез эндокарда и прилежащего миокарда: *a* — эндокард; *b* — очаг некроза; *c* — миокард. На границе эндокарда и миокарда определяются признаки некроза как эндокарда, так и прилежащего миокарда. В зоне некроза эндокарда отмечается наличие некротизированной ткани, фибрина, гемолизированных форменных элементов крови. В прилежащем миокарде имеются сходные изменения: признаки некроза, разрастания грануляционной ткани, массивная инфильтрация всего участка лимфоцитами, плазмócитами, эозинофилами

обнаружено не было. То, что было расценено как пристеночные тромботические массы, на самом деле оказалось воспаленным, рыхлым и значительно утолщенным (отечным) эндокардом.

При гистологическом исследовании была выявлена эозинофильная инфильтрация не только эндокарда и миокарда (рис. 8), а также печени, селезенки, костного мозга и легких.

ОБСУЖДЕНИЕ

В течении эндомиокардита Леффлера обычно выделяют 3 стадии: острую некротическую, стадию образования пристеночных тромбов и, наконец, стадию эндомиокардиального фиброза. Считается, что острая стадия длится обычно не более 5–6 нед. и не имеет патогномоничных симптомов, хотя могут наблюдаться лихорадка, потливость и аритмии. Очевидные клинические проявления обычно наблюдаются относительно поздно: в виде повторных тромбоэмболических событий на 2-й стадии, и в виде прогрессирующей сердечной недостаточности — на 3-й стадии заболевания.

С клинической точки зрения весьма важно, что первым зарегистрированным проявлением заболевания у пациента стала именно ЖТ, возникшая за 10 мес. до развития основных событий. Ранее у пациента, страдавшего ишемической болезнью сердца, желудочковые нарушения ритма отсутствовали, в том числе и на фоне коронарных событий. Появление ЖТ совпало с появлением гиперэозинофилии, расчетное количество эозинофилов уже тогда составляло 3255/мкл. Однако в процентном отношении уровень эозинофилов все же оставался в пределах нормы, что, вероятно, и стало причиной недооценки гиперэозинофилии в тот момент. Наличие грануляционной ткани в гистологических срезах дает основания думать, что ранее на этом месте

могли находиться очаги некроза, с течением времени замещившиеся фиброзной тканью. Косвенным свидетельством повреждения миокарда является заметный рост уровня тропонина менее чем за 10 ч 10.01.2023. На практике повышение уровня тропонина часто связывают с повреждением миокарда электрическим разрядом во время ЭКВ (особенно на фоне многократных ЭКВ). Однако имеющиеся данные явную корреляцию между ЭКВ и подъемом уровня тропонина все же отрицают [9] и диктуют необходимость искать иную причину повреждения миокарда. Не исключено, что если бы в январе 2023 года мониторинг уровня тропонина продолжался, вполне возможно, что был бы зафиксирован его дальнейший рост.

В обсуждаемом случае естественным органическим субстратом желудочковой тахикардии были фиброзно-некротические изменения миокарда, создававшие условия для формирования ре-ентри. Ведущим признаком реципрокной тахикардии всегда является практически полная регулярность интервалов *RR* в цепи тахикардии. Обе зарегистрированные у нашего пациента ЖТ были абсолютно регулярны. Кроме того, в цепи тахикардии 1-го типа обращает на себя внимание строго регулярное чередование интервалов *RR* 420 и 480 мс, что отмечается, когда проведение импульса осуществляется не по 1, а по 2 петлям ре-ентри. Аналогичный характер реципрокной тахикардии ранее был представлен W.G. Stevenson и соавт. [10].

Можно предположить, что представленные типы ЖТ — две ипостаси одной реципрокной тахикардии из высоких отделов межжелудочковой перегородки (МЖП), так называемой фасцикулярной желудочковой тахикардии (ФЖТ) или верапамил-чувствительной левожелудочковой тахикардии. Действительно, морфология комплексов похожа на ФЖТ: при тахикардии появляется картина полной блокады ПНПГ в сочетании с отклонением электрической оси влево, тогда как на фоне синусового

ритма исходных подобных изменений нет. Такая точка зрения, конечно, имеет право на существование, однако игнорирует клинико-морфологические данные, в первую очередь — наличие очевидных морфологических изменений в области верхушки, которые являются подходящим субстратом для ЖТ, тогда как в области высоких отделов МЖП никаких изменений обнаружено не было.

Наличие 2 очагов некроза и 2 типов тахикардии все-таки позволяет предположить, что мы имели дело с 2 разными реципрокными тахикардиями, несмотря на схожую морфологию желудочковых комплексов. Сходство комплексов *QRS* можно объяснить тем, что все фиброзно-некротические изменения, согласно результатам аутопсии, локализовались компактно в области верхушки сердца, соответственно направление векторов распространения электрического возбуждения должно было быть сходным.

Конечно, наши рассуждения носят предположительный характер, однако если допустить, что они верны и действительно первый пароксизм ЖТ стал манифестацией ЭМЛ, примечателен тот факт, что при ЭхоКГ в тот период характерных признаков ЭМЛ выявлено не было. Кроме того, тогда еще отсутствовало достоверное диагностически значимое повышение тропонина. Очевидная эхокардиографическая картина сформировалась позднее, на фоне прогрессирующей гиперэозинофилии (на заключительном этапе количество эозинофилов достигало 23 000/мкл).

Примечательно, что относительная стабилизация состояния (с января по сентябрь 2023 года) совпала с курсом химиотерапии (ХТ). Известно, что основным методом лечения реактивного ГЭС является эффективная терапия основного заболевания [11]. У нашего пациента после проведения ХТ гемодинамически значимые нарушения ритма отсутствовали в течение 5 мес., а тот факт, что количество лейкоцитов в начале второй госпитализации было чуть ниже, чем в январе, косвенным образом может свидетельствовать об успешности выполненной ХТ. Как следствие, складывается впечатление, что ХТ замедлила формирование развернутых клинических проявлений ЭМЛ.

Все вышесказанное дает основания предполагать, что в описываемом случае реактивный паранеопластический ЭМЛ носил хронический волнообразный характер, при котором периоды обострения сменялись периодами относительной стабилизации на фоне адекватной терапии.

Лечение ЭМЛ может варьировать в зависимости от типа ГЭС. При выборе варианта лечения необходимо дифференцировать три варианта ГЭС:

1) первичный, или клональный (миелопролиферативные и миелодиспластические состояния, при которых эозинофилы представляют собой часть неопластического клона и/или присутствуют *FIP1L1/PDGFRA* мутации) [12– 14];

2) реактивный, когда гиперэозинофилия формируется в ответ на экзогенные стимулы посредством интерлейкина-3, интерлейкина-5 и проч. (аллергические состояния, паразитарные инфекции, побочные реакции приема лекарственных препаратов, воспалительные или неопластические заболевания);

3) идиопатическая гиперэозинофилия (после исключения клонального и реактивного ГЭС).

При первичном варианте лечение основывается на приеме ингибиторов тирозинкиназы (в первую очередь иматиниба), тогда как средствами первой линии лечения реактивной гиперэозинофилии в отсутствие *FIP1L1/PDGFRA* мутации являются глюкокортикостероиды (ГКС). Конечно, при реактивном ГЭС в первую очередь должна использоваться этиологическая терапия (антипаразитарная — при глистных инвазиях, ХТ — при новообразованиях, отмены препарата — при лекарственной гиперчувствительности и т. д.). Дозы преднизолона начинаются от 1,0 мг/кг веса при пероральном приеме и от 5 мг/кг — при в/в введении. В критических случаях суммарная доза метилпреднизолона, вводимого в течение 3 дней, может достигать 1000 мг [13]. При реактивном ГЭС агрессивная терапия ГКС не должна продолжаться более 3–6 мес. [13, 14]. Важно всегда, даже когда есть причина для реактивного ГЭС, исключать иматиниб-чувствительные мутации, так как клональный ГЭС заведомо резистентен к применению стероидов [13, 14].

При идиопатическом ГЭС применяется меполизумаб-гуманизированные моноклональные антитела (IgG1, каппа), направленные против интерлейкина-5 [13, 14].

При резистентности к препаратам первой линии применяются иммуносупрессивные препараты (иматиниб, гидроксимочевина, винкристин, хлорамбуцил, этопозид, цитарабин), иммуномодуляторы (пэгинтерферон альфа-2а, интерферон альфа-2b), ингибиторы интерлейкина (меполизумаб, бенрализумаб) [13, 14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основным диагностическим признаком, указывающим на высокую вероятность возникновения эндомиокардита Леффлера, является гиперэозинофилия, что требует высокой настороженности врачей в отношении выявления и дифференциальной диагностики гиперэозинофилии и гиперэозинофильного синдрома.

Желудочковые нарушения ритма на фоне гиперэозинофилии могут быть ранним проявлением эндомиокардита Леффлера и предшествовать диагностически значимому подъему тропонина и появлению типичных эхокардиографических и электрокардиографических признаков.

Применению глюкокортикостероидов в адекватных дозах должно предшествовать исключение иматиниб-чувствительных мутаций.

Складывается впечатление, что течение реактивного (в данном случае — паранеопластического)

эндомиокардита Леффлера может быть волнообразным с периодами относительной стабилизации на фоне эффективной терапии основного заболевания при условии начала такой терапии на 1-й стадии эндомиокардита.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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: Ю.Н. Гришкин, В.Ю. Зимина — концепция, дизайн, обработка материалов, анализ данных, написание текста, обзор литературы; П.О. Карчикьян — сбор, обработка, анализ данных ЭхоКГ, обзор литературы; А.А. Бабаян — сбор и анализ данных суточного мониторингирования, обзор литературы; О.В. Григорьева — сбор, обработка, анализ патологоанатомических и гистологических данных; Т.Б. Бутаев — обработка материалов, анализ данных.

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

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

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили прижизненное согласие пациента на публикацию медицинских данных и всех сопутствующих изображений.

ADDITIONAL INFORMATION

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: Yu.N. Grishkin, V.Yu. Zimina — concept, design, materials processing, data analysis, writing, literature review; P.O. Karchikyan — collection, processing, analysis of echocardiographic data, literature review; A.A. Babayan — collection and analysis of daily monitoring data, literature review; O.V. Grigorieva — collection, processing, analysis of pathological and histological data; T.B. Butaev — materials processing, data analysis.

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hoffman R., Edward J., Benz E., et al. Hematology, basic principles and practice. 8th edition. Elsevier, 2022. P. 1243–1257. doi: 9780323733892
2. Löffler W. Wissenschaftliche Rosinen aus 125 Jahren SMW. Der II. Internationalen Medizinischen Woche in der Schweiz gewidmet. Luzern, 31. August–5. September 1936. Endocarditis parietalis fibroplastica mit Bluteosinophilie. Ein eigenartiges Krankheitsbild. 1936 // Schweizerische Medizinische Wochenschrift. 1995. Vol. 125. S. 1837–1840.
3. Chao B.H., Cline-Parhamovich K., Grizzard J.D. Fatal Loeffler's endocarditis due to hypereosinophilic syndrome // Am J Hematol. 2007. Vol. 82, N 10. P. 920–923. doi: 10.1002/ajh.20933
4. Crane M.M., Chang C.M., Kobayashi M.G., Weller P.F. Incidence of myeloproliferative hypereosinophilic syndrome in the United States and an estimate of all hypereosinophilic syndrome incidence // J Allergy Clin Immunol. 2010. Vol. 126, N 1. P. 179–181. doi: 10.1016/j.jaci.2010.03.035
5. Mubarik A., Iqbal A.M. Loeffler Endocarditis. [Updated 2024 Jan 7]. В кн.: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024 Jan. Режим доступа: <https://www.statpearls.com/point-of-care/21092> Дата обращения: 18.09.2024.
6. Ogbogu P.U., Rosing D.R., Horne M.K. 3rd. Cardiovascular manifestations of hypereosinophilic syndromes // Immunol Allergy Clin North Am. 2007. Vol. 27, N 3. P. 457–475. doi: 10.1016/j.iac.2007.07.001
7. Отто К.М. Клиническая эхокардиография: практическое руководство / пер. с англ.; под ред. М.М. Галагудзы, Т.М. Домницкой, М.М. Зеленикиной, и др. Москва: Логосфера, 2019. С. 688–690. EDN: BUAHUQ
8. Vereckei A., Duray G., Szénási G., et al. New algorithm using only lead aVR for differential diagnosis of wide QRS complex tachycardia // Heart Rhythm. 2008. Vol. 5, N 1. P. 89–98. doi: 10.1016/j.hrthm.2007.09.020
9. Lobo R., Jaffe A.S., Cahill C., et al. Significance of high-sensitivity troponin T after elective external direct current cardioversion for atrial fibrillation or atrial flutter // Am J Cardiol. 2018. Vol. 121, N 2. P. 188–192. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.10.009
10. Stevenson W.G., Friedman P.L., Sager P.T., et al. Exploring postinfarction reentrant ventricular tachycardia with entrainment mapping // J Am Coll Cardiol. 1997. Vol. 29, N 6. P. 1180–1189. doi: 10.1016/s0735-1097(97)00065-x
11. Туркина А.Г., Немченко И.С., Цыба Н.Н., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению миелопролиферативных заболеваний, протекающих с эозинофилией. 2018. 30 с. EDN: RTBSCM
12. Butt N.M., Lambert J., Ali S., et al. British committee for standards in haematology. Guideline for the investigation and management

of eosinophilia // *Br J Haematol*. 2017. Vol. 176. N 4. P. 553–572. doi: 10.1111/bjh.14488

13. Groh M., Rohmer J., Etienne N., et al. French guidelines for the etiological workup of eosinophilia and the management of hypereosinophilic syndromes // *Orphanet J Rare Dis*. 2023. Vol. 18, N. 1, P. 100. doi: 10.1186/s13023-023-02696-4

14. Medscape [Электронный ресурс]. Samavedi V.A., Sacher R.A., Herrin V.E., et al. Hypereosinophilic syndrome clinical presentation. Режим доступа: <https://emedicine.medscape.com/article/202030-clinical> Дата обращения: 18.09.24.

REFERENCES

1. Hoffman R, Edward J, Benz E, et al. *Hematology, basic principles and practice*. 8th edition. Elsevier; 2022;1243–1257. doi: 9780323733892
2. Loeffler W. Scientific raisins from 125 years SMW (Swiss Medical Weekly). 2nd international medical week dedicated in Switzerland. Luzern, 31 August — 5 September 1936. Fibroplastic parietal endocarditis with eosinophilia. An unusual disease. 1936. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*. 1995;125:1837–1840. (In German.)
3. Chao BH, Cline-Parhamovich K, Grizzard JD. Fatal Loeffler's endocarditis due to hypereosinophilic syndrome. *Am J Hematol*. 2007;82(10):920–923. doi: 10.1002/ajh.20933
4. Crane MM, Chang CM, Kobayashi MG, Weller PF. Incidence of myeloproliferative hypereosinophilic syndrome in the United States and an estimate of all hypereosinophilic syndrome incidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(1):179–181. doi: 10.1016/j.jaci.2010.03.035
5. Mubarik A, Iqbal AM. Loeffler Endocarditis. [Updated 2024 Jan 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024 Jan. — [cited 2024 Sept 18] Available from: <https://www.statpearls.com/point-of-care/21092>
6. Ogbogu PU, Rosing DR, Horne MK 3rd. Cardiovascular manifestations of hypereosinophilic syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2007;27(3):457–475. doi: 10.1016/j.jiac.2007.07.001
7. Otto KM. *Clinical echocardiography: a practical guide* / transl. from English; ed. by Sandrikov VA; edited by Galagudza MM, Domnitskaya TM, Zelenikin MM, et al. Moscow: Logosphere; 2019. P. 688–690. EDN: BUAHUQ

8. Vereckei A, Duray G, Szénási G, et al. New algorithm using only lead AVR for differential diagnosis of wide QRS complex tachycardia. *Heart Rhythm*. 2008;5(1):89–98. doi: 10.1016/j.hrthm.2007.09.020
9. Lobo R, Jaffe AS, Cahill C, et al. Significance of high-sensitivity troponin t after elective external direct current cardioversion for atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol*. 2018;121(2):188–192. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.10.009
10. Stevenson WG, Friedman PL, Sager PT, et al. Exploring postinfarction reentrant ventricular tachycardia with entrainment mapping. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(6):1180–1189. doi: 10.1016/s0735-1097(97)00065-x
11. Turkina AG, Nemchenko IS, Tsyba NN, et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of myeloproliferative diseases associated with eosinophilia. 2018. 30 p. (In Russ.) EDN RTBSCM
12. Butt NM, Lambert J, Ali S, et al. British committee for standards in haematology. Guideline for the investigation and management of eosinophilia. *Br J Haematol*. 2017;176(4):553–572. doi: 10.1111/bjh.14488
13. Groh M, Rohmer J, Etienne N et al. French guidelines for the etiological workup of eosinophilia and the management of hypereosinophilic syndromes. *Orphanet J Rare Dis*. 2023;18(1):100. doi: 10.1186/s13023-023-02696-4
14. Medscape [Internet]. Samavedi VA, Sacher RA, Herrin VE, et al. Hypereosinophilic syndrome clinical presentation. [cited 2024 Sep. 18]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/202030-clinical>

ОБ АВТОРАХ

***Анаит Альбертовна Бабаян**, врач-кардиолог;
ORCID: 0009-0001-0898-2622;
e-mail: babayan.anahit24@gmail.com

Юрий Николаевич Гришкин, д-р мед. наук, профессор;
eLibrary SPIN: 9997-2073;
e-mail: Yurigrishkin@yandex.ru

Вера Юрьевна Зимина, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-5655-8981; eLibrary SPIN: 7202-1071;
e-mail: Vera.Zimina@szgmu.ru

AUTHORS INFO

***Anahit A. Babayan**, cardiologist;
ORCID: 0009-0001-0898-2622;
e-mail: babayan.anahit24@gmail.com

Yuri N. Grishkin, MD, Dr. Sci. (Med.), professor;
eLibrary SPIN: 9997-2073;
e-mail: Yurigrishkin@yandex.ru

Vera Yu. Zimina, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: 0000-0002-5655-8981; eLibrary SPIN: 7202-1071;
e-mail: Vera.Zimina@szgmu.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Павел Олегович Карчикьян, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0001-8288-0352; eLibrary SPIN: 3138-0839;
e-mail: p1472141@mail.ru

Тамерлан Дзамболатович Бутаев, канд. мед. наук;
ORCID: 0009-0005-8314-808X; e-mail: butayevtd@yandex.ru

Оксана Валерьевна Григорьева, врач-патологоанатом;
e-mail: ovg-spb-6868@mail.ru

Pavel O. Karchikian, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: 0000-0001-8288-0352; eLibrary SPIN: 3138-0839;
e-mail: p1472141@mail.ru

Tamerlan D. Butayev, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: 0009-0005-8314-808X; e-mail: butayevtd@yandex.ru

Oksana V. Grigorieva, pathologist;
e-mail: ovg-spb-6868@mail.ru

DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar630783>

Клинический случай успешного лечения фокусной желудочковой аритмии у пациентки с аритмогенным пролапсом митрального клапана

Н.С. Третьякова¹, С.А. Болдуева¹, И.А. Леонова¹, О.С. Швецова², Л.С. Евдокимова¹¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;² Городская поликлиника № 98, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Проблема ведения пациентов с пролапсом митрального клапана и желудочковыми нарушениями ритма — аритмогенным пролапсом митрального клапана — достаточно актуальна в клинической практике, что привело к появлению в 2022 году экспертного консенсуса по ведению таких больных. На основании созданных критериев можно выявить группу лиц высокого риска внезапной сердечной смерти при пролапсе митрального клапана и осуществить мероприятия по ее предотвращению. Как вести больных с умеренным риском внезапной сердечной смерти остается не до конца понятным. Предлагается клинический случай успешного лечения фокусной желудочковой аритмии у пациентки с пролапсом митрального клапана.

Ключевые слова: аритмогенный пролапс митрального клапана; желудочковые нарушения ритма.

Как цитировать

Третьякова Н.С., Болдуева С.А., Леонова И.А., Швецова О.С., Евдокимова Л.С. Клинический случай успешного лечения фокусной желудочковой аритмии у пациентки с аритмогенным пролапсом митрального клапана // Cardiac Arrhythmias. 2024. Т. 4, № 2. С. 41–50.

DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar630783>

DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar630783>

Clinical case of successful treatment of focal ventricular arrhythmia in a patient with arrhythmogenic mitral valve prolapse

Natalya S. Tretyakova¹, Svetlana A. Boldueva¹, Irina A. Leonova¹, Olga S. Shvetsova², Larisa S. Evdokimova¹

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

² City Clinic No. 98, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

The problem of managing of patients with mitral valve prolapse and ventricular arrhythmias — arrhythmogenic mitral valve prolapse — is quite relevant in routine clinical practice, which led to the creation in 2022 of an expert consensus on the management of such patients. Based on the criteria, it is possible to identify a group of people at high risk of sudden cardiac death and implement measures to prevent death. How to manage patients at moderate risk of sudden cardiac death remains unclear. A clinical case of successful treatment of ventricular arrhythmias in a patient with arrhythmogenic mitral valve prolapse is presented.

Keywords: arrhythmic mitral valve prolapse; ventricular arrhythmias.

To cite this article:

Tretyakova NS, Boldueva SA, Leonova IA, Shvetsova OS, Evdokimova LS. Clinical case of successful treatment of focal ventricular arrhythmia in a patient with arrhythmogenic mitral valve prolapse. *Cardiac Arrhythmias*. 2024;4(2):41–50. DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar630783>

Received: 25.04.2024

Accepted: 16.09.2024

Published: 20.09.2024

Пролапс митрального клапана (ПМК) довольно широко распространен в популяции, чаще всего выявляется при плановом эхокардиографическом (ЭхоКГ) обследовании, и, по мнению многих специалистов, характеризуется доброкачественным течением [1–3]. У большинства пациентов действительно не наблюдается никаких клинических проявлений ПМК, однако в некоторых случаях у лиц с ПМК возникают такие серьезные осложнения, как тяжелая митральная регургитация, требующая хирургической коррекции, инфекционный эндокардит, системные эмболии, фибрилляция предсердий, желудочковые аритмии (ЖА), и даже внезапная смерть [4, 5]. Внезапная сердечная смерть (ВСС) у больных с ПМК встречается в 0,2–0,4 % случаев, что превышает общепопуляционную [3, 6, 7].

В исследованиях, посвященных поиску причинно-следственных связей между ПМК и ВСС, были получены доказательства взаимосвязи электрической нестабильности миокарда и изменений структуры митрального аппарата, таких как фиброз левого желудочка в сосочковых мышцах и нижне-базальной стенке, дизъюнкция митрального кольца (митрально-аннулярное разделение / mitral annular disjunction — MAD) и систолическое скручивание [3, 6, 7].

В последние годы появилось такое понятие, как «аритмогенный пролапс митрального клапана», под которым подразумевается ПМК, сочетающийся с частыми или сложными ЖА, в том числе жизнеугрожающими (желудочковая тахикардия (ЖТ), фибрилляция желудочков (ФЖ)) в отсутствие какого-либо другого аритмического субстрата (при наличии MAD или без него) [8]. В 2022 году был издан консенсус экспертов, посвященный ведению подобных пациентов [6]. Согласно данным ряда опубликованных регистров по ВСС чаще всего случаи ВСС встречаются у молодых женщин с ПМК на фоне полного здоровья [3, 7, 9]. На основании представленных в литературе клинических случаев сформировался определенный клинический профиль пациента с «аритмогенным ПМК»: женщина молодого или среднего возраста с поражением обеих створок МК, нарушением проведения в системе ножек пучка Гиса, расстройствами реполяризации (смещение сегмента ST, инверсия зубца T), полиморфной желудочковой экстрасистолией с морфологией блокады правой ножки пучка Гиса [3, 7, 10, 11].

Представляем клинический случай лечения фокусной ЖА у пациентки среднего возраста с пролапсом митрального клапана.

Женщина, 54 года, поступила в плановом порядке в клинику кардиологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова 10.10.2023 с жалобами на ощущение перебоев в работе сердца (учащенное сердцебиение, ощущение замирания). Жалоб со стороны других органов и систем не предъявляла.

Из анамнеза заболевания известно, что ощущение перебоев в работе сердца начала отмечать с 30 лет, однако в то время по поводу нарушений ритма не обследовалась, на ЭКГ, со слов пациентки, аритмий не было. В этом же

возрасте стала отмечать повышение показателей артериального давления до 160/90 мм рт. ст., в связи с чем был назначен прием гипотензивных препаратов (ингибитор АПФ+Са-антагонист) с положительным эффектом. Знает о повышении уровня общего холестерина до 6,6 ммоль/л (триглицериды — 1,2 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности — 1,84 ммоль/л, липопротеины низкой плотности — 4,21 ммоль/л, коэффициент атерогенности — 2,6) в течение нескольких лет, однако гиполипидемическую терапию ей не назначали.

Первое в жизни суточное мониторирование ЭКГ (СМ ЭКГ) было выполнено 17.03.2020 (без препаратов). Заключение: синусовый ритм с ЧСС от 58 до 140 (средняя 86) уд/мин, субмаксимальная частота сердечных сокращений (ЧСС) достигнута; одиночные желудочковые экстрасистолы 1-го типа — 332 (15/ч), одиночные желудочковые экстрасистолы 2-го типа — 91 (4/ч), парные желудочковые мономорфные экстрасистолы — 7; одиночные наджелудочковые экстрасистолы — 114 (5/ч); ишемические изменения на ЭКГ не обнаружены. Кардиологом по месту жительства был назначен бисопролол 5 мг.

На фоне данной терапии через 4 мес. выполнено контрольное СМ ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС от 58 до 138 (среднее 78) уд/мин, субмаксимальная ЧСС достигнута; одиночные желудочковые экстрасистолы 1-го типа — 122 (5/ч), одиночные желудочковые экстрасистолы 2-го типа — 31 (1/ч); одиночные наджелудочковые экстрасистолы — 79 (3/ч); ишемические изменения на ЭКГ не обнаружены. Учитывая хороший клинический ответ на прием β -блокаторов, пациентка продолжила его прием.

Отмечает ухудшение с 2021 года (на фоне сильного стресса и перенесенного COVID-19), когда стала отмечать нарастание частоты приступов (несколько раз в неделю) в виде ощущения перебоев в работе сердца как при физической нагрузке, так и в покое («будто все кувыркается внутри»); на фоне приступов возникало чувство нехватки воздуха. Кроме того, отмечала 2 эпизода пресинкопального состояния, возникших среди полного благополучия, в покое, сопровождающихся чувством перебоев в работе сердца.

СМ ЭКГ от 09.11.2022 (рис. 1): синусовый ритм с ЧСС от 55 до 136 (среднее 76) уд/мин; одиночные желудочковые экстрасистолы 1-го типа — 19 361 (805/ч), одиночные желудочковые экстрасистолы 2-го типа — 1067 (44/ч), парные желудочковые мономорфные экстрасистолы — 1267 (53/ч), парные желудочковые полиморфные экстрасистолы — 364 (15/ч), неустойчивая мономорфная желудочковая тахикардия (ЖТ) — 40/сут (2/ч) днем, ночью нет, неустойчивая полиморфная ЖТ — 27 (1/ч) днем, ночью нет.

По результатам исследования пациентке на амбулаторном этапе был назначен соталол в дозировке 120 мг/сут, дальнейшие попытки увеличения дозы были сопряжены с развитием выраженной брадикардии, поэтому была оставлена прежняя дозировка.

На фоне терапии соталолом 27.06.2023 выполнено СМ ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС от 59 до 119 (среднее 79) уд/мин,

Из анамнеза жизни известно, что бабушка пациентки умерла внезапно в 42 года, а у отца выявлены ПМК и ЖНР, по поводу чего он принимает лекарственную терапию (что именно, пациентка затруднилась ответить); отец пациентки был приглашен в клинику для обследования, но не пришел.

DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar630783>

С юности пациентка занималась спортом (легкая атлетика), проходила обследования в спортивных диспансерах, никакой патологии не выявлялось. Нарушений менструального цикла нет, беременность одна, закончившаяся медицинским прерыванием в 17 лет (по социальным причинам). Пациентка курит до 5 сигарет в день в течение 30 лет.

При объективном осмотре при поступлении: состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Вес 56 кг, рост 165 см. Пульс 65 уд/мин, аритмичный (экстрасистолия), удовлетворительных характеристик. Границы относительной сердечной тупости не расширены. Тоны сердца приглушены. Патологические шумы не выслушиваются. Артериальное давление 125/90 мм рт. ст. Грудная клетка правильной формы. Частота дыхания 16/мин. При аускультации дыхание жесткое, проводится во все отделы, побочных дыхательных шумов нет.

Были выполнены клиничко-лабораторные исследования: клинический анализ крови, биохимический анализ крови — без патологии. Исследование тиреоидного статуса — без отклонений.

По данным ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 64 уд/мин. Блокада передне-верхней ветви левой ножки пучка Гиса. Медленное нарастание зубцов rV1→V3. Нарушение процессов реполяризации (двухфазный, слабopоложительный Т в V4–V6 (рис. 3).

По данным ЭхоКГ (выполнено впервые за все время наблюдения): левый желудочек (ЛЖ) не увеличен, миокард не утолщен, межжелудочковая перегородка 8 мм, задняя стенка ЛЖ 9 мм; локальных нарушений сократимости не выявлено; глобальная сократимость сохранена, фракция выброса ЛЖ 61,2 %. Створки митрального клапана (МК) миксоматозно изменены, пролапс обеих створок МК 2 ст., 8 мм. Регургитация 1 ст., VC 4 мм (рис. 4).

При анализе результатов ЭКГ и СМ ЭКГ пациентки нам не удалось убедительно определить локализацию желудочковой экстрасистолии относительно аппарата МК: передняя и задняя папиллярные мышцы, передний и задний отделы митрального кольца. Желудочковые комплексы не соответствовали существующим критериям



Рис. 3. Электрокардиограмма от 10.10.2023

для этих локализаций [6], но по морфологии комплексов было понятно, что они происходят из ЛЖ.

Учитывая наличие факторов риска развития ишемической болезни сердца (дислипидемия, артериальная гипертензия, отягощенная наследственность, курение) для исключения ишемического генеза нарушений ритма был проведен нагрузочный стресс-тест (стрессЭхоКГ) (на фоне отмены соталола). По результатам стресс-теста: достигнута субмаксимальная ЧСС при нагрузке 75 Вт (8.40 MET). Исходно — нарушений локальной сократимости не найдено. На высоте нагрузки нарушений локальной сократимости не появилось. Во время теста выявлены нарушения ритма (одиночные, парные полиморфные экстрасистолы (бигеминия), эпизоды неустойчивой ЖТ), частота которых значительно не нарастала по мере повышения уровня физической нагрузки и увеличения ЧСС. На претестовой ЭКГ — одиночная полиморфная экстрасистолия, частота нарушений ритма не изменилась достоверно на фоне нагрузки. В восстановительном периоде: одиночная и парная полиморфная экстрасистолия, выраженность нарушений ритма не отличалась от данных до нагрузочного теста.

Следующим этапом пациентке была проведена диагностическая коронароангиография: коронарные артерии не изменены.

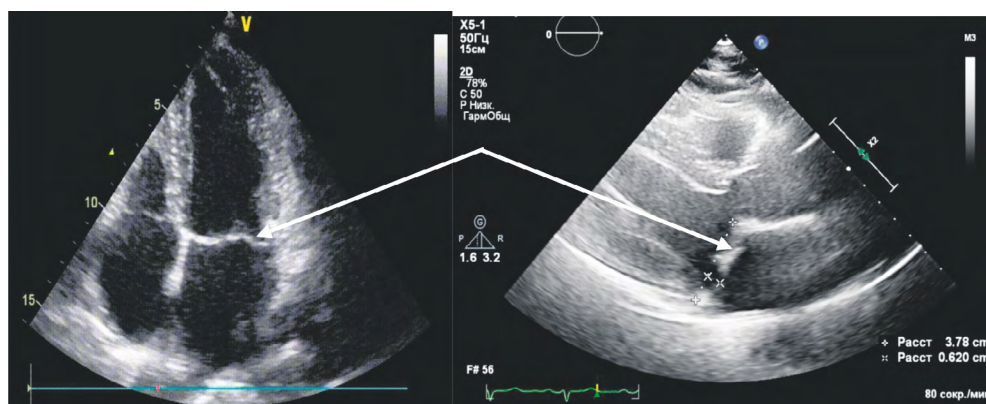


Рис. 4. Эхокардиограмма от 11.10.2023. Стрелками показано пролабирование створок митрального клапана

Для исключения перенесенного миокардита и выявления морфологического субстрата ЖНР пациентке была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) миокарда с контрастом (гадолиний). МРТ сердца была проведена на томографе с индукцией магнитного поля 3 Т по стандартному протоколу с прицельной оценкой митрального клапана (рис. 5).

Сократительная функция по данным МРТ (в скобках указаны нормальные значения для возраста и пола): фракция выброса ЛЖ — 61 % (59–77 %), ударный объем — 84 мл (57–113 мл). Конечного-диастолический объем — 138 мл (86–166 мл). Конечного-диастолический объем инд. — 85 мл/м² (56–90 мл/м²). Конечного-систолический объем — 54 мл (22–59 мл). Конечного-систолический объем инд. — 33 мл/м² (14–33 мл/м²). Масса миокарда — 139 г (72–144 г), масса инд. — 87 г (48–78 г). При анализе изображений, полученных в режиме Cine, отмечался пролапс задней створки МК, признаков митральной аннулярной дисфункции не выявлено. На сериях отсроченного накопления контрастного препарата в объеме 20 мл признаки накопления в миокарде не определялись — данных о наличии воспалительных и фиброзных изменений не получено.

Ввиду неэффективности проводимой антиаритмической терапии совместно с аритмологами было принято решение о проведении радиочастотной катетерной абляции (РЧА) зоны наиболее частой аритмии с учетом имеющихся у больной факторов риска ВСС — расширенного протокола эндокардиального электрофизиологического исследования (эЭФИ). Пациентка была переведена в отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца (заведующий отделением — д-р мед. наук В.А. Маринин).

Результаты эЭФИ: при программированной стимуляции АВ-проводение декрементное без разрывов и эхо-ответов. При сверхчастой стимуляции фибрилляция предсердий, трепетание предсердий, предсердная тахикардия не индуцируются. При проведении сверхчастой стимуляции из вершины ЛЖ и выходного тракта

ЛЖ до 3 экстрасимулов ЖТ не индуцируется. Построена электро-анатомическая карта. Выявлена наиболее ранняя активация на фоне левожелудочковой экстрасистолии в передне-перегородочной области ближе к верхушке ЛЖ. В эту зону был направлен РЧ-ток мощностью 40 Вт длительностью мин 2 с исчезновением ЖЭ.

В послеоперационном периоде пациентка отмечала значительное улучшение самочувствия, исчезновение ощущения перебоев в работе сердца, была выписана на амбулаторное лечение с рекомендациями: аторвастатин 40 мг/сут, периндоприл 4 мг/сут, амлодипин 5 мг/сут, бисопролол 5 мг/сут.

В феврале 2024 года амбулаторно выполнено СМ ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС от 57 до 139 (средняя 76) уд/мин; одиночные желудочковые экстрасистолы 1-го типа — 118 (5/ч), одиночные желудочковые экстрасистолы 2-го типа — 28 (1/ч), одиночные наджелудочковые экстрасистолы — 79 (3/ч); ишемические изменения на ЭКГ не обнаружены. Данные СМ ЭКГ свидетельствовали о хорошем антиаритмическом эффекте проведенного вмешательства.

ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические проявления ПМК чаще всего определяются выраженностью митральной регургитации (МР) [4, 6], при тяжелой степени которой развивается ремоделирование левого предсердия и ЛЖ. При незначительном объеме МР и нормальных размерах левых камер сердца течение ПМК считается доброкачественным, с хорошим прогнозом [12]. Вместе с тем рядом авторов было показано, что у пациентов с ПМК могут развиваться жизнеугрожающие ЖНР и ВСС независимо от тяжести МР или дисфункции ЛЖ [9, 13, 14].

В исследовании В. Essayagh и соавт., проведенном на большой ($n = 595$) когорте пациентов [9] с изолированным ПМК, было показано, что при СМ ЭКГ ЖНР выявляются нечасто, но неустойчивая ЖТ, которая встречалась у 9 % больных, при частоте 180 уд/мин и более, была предиктором ВСС.

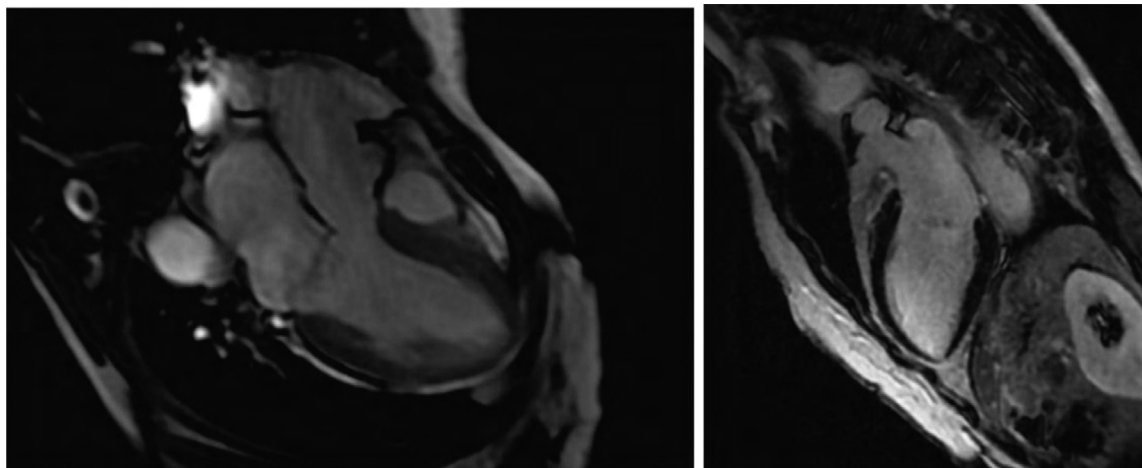


Рис. 5. Магнитно-резонансная томография миокарда. Фаза отсроченного накопления контрастного препарата

В последние годы ряд исследований продемонстрировал существенную связь между MAD и ПМК [15]. Их результаты подтвердили, что у пациентов с ПМК наблюдалась более высокая частота MAD по сравнению с пациентами с ПМК без аритмии [11, 15]. С другой стороны, было показано, что даже без ПМК MAD связано со сложными аритмическими явлениями, что позволяет предположить, что оно сама по себе может быть маркером злокачественных ЖНР [16].

Что касается нашей пациентки, учитывая ухудшение клинической симптоматики и появление более серьезных ЖНР при СМ ЭКГ после перенесенной в 2021 году новой коронавирусной инфекции, можно было предположить, что больная перенесла в 2021 году вирусный миокардит. Описаны клинические случаи [17] нарастания клинической симптоматики у пациентов с ПМК на фоне COVID-19, но все они были связаны с явлениями сердечной недостаточности у таких пациентов вследствие острого миокардита и усиления митральной регургитации без последующего нарастания ЖНР.

У 28–37 % [18, 19] пациентов с ПМК при МРТ выявляются зоны фиброза, часто локализующиеся в области кольца и папиллярных мышц, а также нижне-базальной стенки ЛЖ [20]. У нашей больной при МРТ сердца не было выявлено тяжелой МР и дисфункции ЛЖ, а также MAD, признаков текущего или перенесенного миокардита, очагов фиброза. Такая ситуация нередко встречается при так называемых идиопатических ЖА. Что касается возникновения ЖНР при ПМК, то они могут быть связаны не только с анатомическим субстратом (очаги фиброза папиллярных мышц, вовлечение волокон Пуркинье и др.), т. е. механизмом ре-ентри, но и с натяжением подклапанных структур с реализацией механизма постдеполяризаций [6]. Косвенным признаком подобного могут быть имеющиеся у нашей пациентки нарушения реполяризации в виде двухфазного, слабopоложительного *T* в V4–V6. Кроме того, наличие миксоматозных нарушений в МК не исключает структурной патологии других отделов миокарда, в том числе на клеточном уровне, что невозможно выявить при МРТ.

В связи с тем, что специальные протоколы для пациентов с ПМК не разработаны, согласно консенсусу по АПМК [6] используется стандартный протокол эндокардиального ЭФИ. По данным независимого систематического обзора на эту тему [21], при проведении ЭФИ у пациентов с ПМК, переживших эпизод ВСС, ЖТ индуцировалась в 5 % случаев, НЖТ — 23 %, ФЖ — 18 %; в 55 % случаев ЖНР не индуцировалась. Таким образом, авторы делают вывод, что диагностическое значение эндокардиального ЭФИ при использовании стандартного протокола в данной ситуации ограничено.

В представленном случае при ЭФИ обнаружена ранняя активация на фоне левожелудочковой экстрасистолии в передне-перегородочной области, ближе к верхушке; ЖТ не индуцирована, последующее РЧ-воздействие

в этой зоне привело к ликвидации одного, самого частотного типа мономорфной ЖЭ и способствовало уменьшению количества других. Согласно данным картирования, фокусной активности из структур папиллярных мышц обнаружено не было.

Таким образом, несмотря на недоказанную, по данным ЭФИ нашей пациентки, непосредственную связь зоны ранней активации с областью МК, мы считаем возможным считать имеющуюся патологию аритмогенным ПМК, поскольку, согласно консенсусу экспертов [6], к категории лиц с АПМК относятся пациенты, имеющие ПМК (с или без MAD), с частой (более 5 % от общего числа комплексов) и/или полиморфной, парной ЖЭ, НЖТ, ЖТ, ФЖ при отсутствии иного доказанного аритмогенного субстрата. Больная в целом соответствовала традиционно описываемому «фенотипу аритмогенного ПМК», вероятно, наследственного генеза: женщина среднего возраста, астенического телосложения, с пролабированием двух створок МК, признаками нарушения реполяризации по ЭКГ — двухфазный, слабopоложительный *T* в V4–V6, с полиморфной желудочковой экстрасистолией с морфологией блокады правой ножки пучка Гиса. Как упоминалось выше, у отца больной имеется ПМК, и он лечится по поводу аритмий, а бабушка пациентки (по линии отца) внезапно умерла в 42 года.

В соответствии с консенсусом экспертов Европейской ассоциации сердечного ритма (European Heart Rhythm Association — EHRA) по ведению пациентов с аритмогенным ПМК 2022 года [6], к пациентам высокого риска ВСС относят лиц с устойчивой ЖТ (не из выходного тракта правого или левого желудочка), спонтанной неустойчивой ЖТ и неустойчивой ЖТ > 180 уд/мин, синкопальными состояниями, изменениями на ЭКГ, случаями ВСС у ближайших родственников, тяжелой МР, MAD, признаками накопления контраста по данным МРТ. Наша пациентка соответствовала по меньшей мере группе умеренного риска: полиморфная ЖЭ, неустойчивая ЖТ > 180 уд/мин, частая и парная ЖЭ, нарушения реполяризации на ЭКГ, пресинкопальные состояния в анамнезе. Именно поэтому мы просили аритмологов провести полный протокол ЭФИ.

Пациентам с аритмогенным ПМК обычно назначают те же антиаритмические препараты, что и другим пациентам с ЖНР [8, 10], однако исследований, подтверждающих их эффективность при данной патологии, в настоящее время нет. Согласно консенсусу экспертов EHRA [6], для предотвращения ВСС у пациентов с аритмогенным ПМК рассматриваются 4 варианта лечения: медикаментозная терапия, катетерная абляция, установка имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) и операция на МК. Варианты лечения аритмогенного ПМК направлены на улучшение переносимости симптомов и повышение выживаемости.

Катетерная абляция является эффективным методом лечения злокачественных аритмий у пациентов с ПМК [10, 11, 22, 23]. F.F. Syed и соавт. продемонстрировали,

что РЧА может быть успешна у пациентов с ПМК с симптоматическими, резистентными к лекарственным средствам ЖА [18].

В настоящее время существует мало данных, которые бы доказывали эффективность установки ИКД пациентам с высоким риском ВСС на фоне ПМК. Некоторые эксперты предлагают использовать эЗФИ для стратификации риска ВСС у этих пациентов и при индукции устойчивой ЖТ рекомендуют имплантацию ИКД для первичной профилактики ВСС [6, 7, 15]. Имплантация ИКД пациентам с аритмогенным ПМК, перенесшим остановку сердца, проводится по принципу вторичной профилактики ВСС [6, 7, 10, 11].

В нашем случае назначение пациентке антиаритмических препаратов оказалось малоэффективным, показаний к имплантации ИКД или коррекции МР не было, ЖНР были симптомными, несмотря на медикаментозную терапию. В связи с этим, учитывая частоту и характер ЖНР, данные эЗФИ, было принято решение о проведении инвазивного вмешательства, а именно катетерной аблации аритмогенного очага, которая оказалась эффективной. Однако больная должна находиться под наблюдением кардиолога, так как ПМК остается и не исключено наличие иного скрытого аритмогенного субстрата, ведь известны случаи ВСС у пациентов с АПМК спустя годы после обнаружения ЖНР [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день аритмогенный ПМК все чаще становится предметом описания. Связь ПМК и ВСС подтверждается рядом клинических, электрокардиографических и электрофизиологических данных. Считается, что наиболее высокий риск ВСС имеется у пациентов с дисфункцией митрального кольца, однако злокачественные ЖА встречаются и у пациентов с ПМК без МД.

Стоит отметить, что механизмы ЖНР у пациентов с ПМК требуют дальнейшего исследования, использования различных более точных методов инвазивного и неинвазивного картирования, а также изучения клеточных механизмов нарушений ритма. Необходимо продолжить поиски маркеров риска и разработку оптимальных стратегий лечения, основанных на фактических данных у подобных больных. Врачам общей практики следует помнить, что «безобидный» ПМК может оказаться фатальным, поэтому всем пациентам с ПМК, жалующимся на перебои в работе сердца, следует выполнять СМ ЭКГ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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: Н.С. Третьякова — обследование пациента, получение первичных

данных, анализ полученных данных, написание текста; С.А. Болдуева — концепция и дизайн исследования, написание текста; внесение окончательной правки; И.А. Леонова — концепция и дизайн исследования, анализ литературы, написание текста; О.С. Швецова — обследование пациентки, получение первичных данных, анализ полученных данных; Л.С. Евдокимова — выполнение МРТ-исследования, обзор литературы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования. Все исследования, представленные в данной статье, выполнялись в рамках рутинной клинической практики по полису обязательного медицинского страхования

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациента на публикацию медицинских данных и фотографий.

Благодарности. Авторы признательны сотрудникам отделения кардиохирургии с хирургическим лечением сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции (рентгенохирургическими методами) ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России за консультации.

ADDITIONAL INFORMATION

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: N.S. Tretyakova — examination of the patient, primary data obtaining, analyzing the data obtained, writing the text; S.A. Boldueva — experimental design, writing the main part of the text; making final edits; I.A. Leonova — experimental design, writing the text; literature review; O.S. Shvetsova — examination of the patient, primary data obtaining, analyzing the data obtained; L.S. Evdokimova — MRI investigation, literature review.

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

Funding source. All studies presented in this article were carried out as part of routine clinical practice under a compulsory health insurance policy.

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

Acknowledgments. The authors are grateful to the staff of the Department of Cardiac Surgery for the surgical treatment of complex cardiac arrhythmias and cardiac pacing (using X-ray surgical methods) of the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov for consultations.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Avierinos J.F., Gersh B.J., Melton L.J. 3rd, et al. Natural history of asymptomatic mitral valve prolapse in the community // *Circulation*. 2002. Vol. 106, N. 11. P. 1355–1361. doi: 10.1161/01.cir.0000028933.34260.09
2. Freed L.A., Benjamin E.J., Levy D., et al. Mitral valve prolapse in the general population: The benign nature of echocardiographic features in the Framingham Heart Study // *J Am Coll Cardiol*. 2002. Vol. 40, N 7. P. 1298–1304. doi: 10.1016/s0735-1097(02)02161-7
3. Широбоких О.Е., Былова Н.А. Пропалс митрального клапана и внезапная сердечная смерть: кто в группе риска? // *Архивъ внутренней медицины*. 2016. Т. 6, № 3. С. 25–29. EDN: VZTUIB doi: 10.20514/2226-6704-2016-6-3-25-29
4. Otto C.M., Nishimura R.A., Bonow R.O., et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American college of cardiology/American heart association joint committee on clinical practice guidelines // *Circulation*. 2021. Vol. 143, N 5. P. 35–71. doi: 10.1161/CIR.0000000000000932
5. Мыслицкая Г.В., Новиков В.И., Узилевская Р.А. Нарушения сердечного ритма при синдроме пролапса митрального клапана // *Кардиология*. 1986. № 8. С. 49–53.
6. Sabbag A., Essayagh B., Barrera J.D.R., et al. EHRA expert consensus statement on arrhythmic mitral valve prolapse and mitral annular disjunction complex in collaboration with the ESC Council on valvular heart disease and the European Association of Cardiovascular Imaging endorsed cby the Heart Rhythm Society, by the Asia Pacific Heart Rhythm Society, and by the Latin American Heart Rhythm Society // *Europace*. 2022. Vol. 24, N 12. P. 1981–2003. doi: 10.1093/europace/euac125
7. Кужель Д.А., Матюшин Г.В., Савченко Е.А. Аритмогенный пролапс митрального клапана: новые угрозы известного заболевания // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023. Т. 19, № 1. С. 77–82. EDN: NGNGWE doi: 10.20996/1819-6446-2023-01-05
8. Kubala M., Essayagh B., Michelena H.I., et al. Arrhythmic mitral valve prolapse in 2023: Evidence-based update // *Front Cardiovasc Med*. 2023. Vol. 10. P. 1130174. doi: 10.3389/fcvm.2023.1130174
9. Essayagh B., Sabbag A., Antoine C., et al. Presentation and outcome of arrhythmic mitral valve prolapse // *J Am Coll Cardiol*. 2020. Vol. 76, N 6. P. 637–649. doi: 10.1016/j.jacc.2020.06.029
10. Basso C., Iliceto S., Thiene G., Perazzolo Marra M. Mitral valve prolapse, ventricular arrhythmias, and sudden death // *Circulation*. 2019. Vol. 140, N 11. P. 952–964. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034075
11. Korovesis T.G., Koutrolou-Sotiropoulou P., Katritsis D.G. Arrhythmogenic mitral valve prolapse // *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2022. Vol. 11. P. e16. doi: 10.15420/aer.2021.28
12. Turker Y., Ozyaydin M., Acar G., et al. Predictors of ventricular arrhythmias in patients with mitral valve prolapse // *Int J Cardiovasc Imaging*. 2010. Vol. 26, N 2. P. 139–145. doi: 10.1007/s10554-009-9514-6
13. Muthukumar L., Rahman F., Jan M.F., et al. The Pickelhaube sign: novel echocardiographic risk marker for malignant mitral valve prolapse syndrome // *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017. Vol. 10, N 9. P. 1078–1080. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.09.016
14. Han H.C., Ha F.J., Teh A.W., et al. Mitral valve prolapse and sudden cardiac death: a systematic review // *J Am Heart Assoc*. 2018. Vol. 7, N 23. P. e010584. doi: 10.1161/JAHA.118.010584
15. 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, N 40. P. 3997–4126. doi: 10.1093/eurheartj/ehac262
16. Dejgaard L.A., Skjølsvik E.T., Lie Ø.H., et al. The mitral annulus disjunction arrhythmic syndrome // *J Am Coll Cardiol*. 2018. Vol. 72, N 14. P. 1600–1609. doi: 10.1016/j.jacc.2018.07.070
17. Alsagaff M.Y., Shonafi K.A., Handari S.D., et al. An unexpected overlap syndrome of mitral valve prolapse with COVID-19 related myocarditis: case report from two patients // *Ann Med Surg (Lond)*. 2023. Vol. 85, N 4. P. 1276–1281. doi: 10.1097/MS9.0000000000000522
18. Kitkungvan D., Nabi F., Kim R.J., et al. Myocardial fibrosis in patients with primary mitral regurgitation with and without prolapse // *J Am Coll Cardiol*. 2018. Vol. 72, N 8. P. 823–834. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.048
19. Constant D., Beaufils A.L., Huttin O., Jobbe-Duval A., et al. Replacement myocardial fibrosis in patients with mitral valve prolapse: relation to mitral regurgitation, ventricular remodeling, and arrhythmia // *Circulation*. 2021. Vol. 143, N 18. P. 1763–1774. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050214
20. Marra M.P., Basso C., De Lazzari M., et al. Morphofunctional abnormalities of mitral annulus and arrhythmic mitral valve prolapse // *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016. Vol. 9, N 8. P. e005030. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005030
21. Han H.C., Ha F.J., Teh A.W., et al. Mitral valve prolapse and sudden cardiac death: a systematic review // *J Am Heart Assoc*. 2018. Vol. 7, N 23. P. e010584. doi: 10.1161/JAHA.118.010584
22. Syed F.F., Ackerman M.J., McLeod C.J., et al. Sites of successful ventricular fibrillation ablation in bileaflet mitral valve prolapse syndrome // *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016. Vol. 9, N 5. P. e004005. doi: 10.1161/CIRCEP.116.004005
23. Hong T., Yang M., Zhong L., et al. Ventricular premature contraction associated with mitral valve prolapse // *Int J Cardiol*. 2016. Vol. 221. P. 1144–1149. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.252

REFERENCES

1. Avierinos JF, Gersh BJ, Melton LJ, 3rd, et al. Natural history of asymptomatic mitral valve prolapse in the community. *Circulation*. 2002;106(11):1355–1361. doi: 10.1161/01.cir.0000028933.34260.09
2. Freed LA, Benjamin EJ, Levy D, et al. Mitral valve prolapse in the general population: The benign nature of echocardiographic features in the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(7):1298–1304. doi: 10.1016/s0735-1097(02)02161-7
3. Shirobokikh OE, Bylova NA. Mitral valve prolapse and sudden cardiac death: who is in the risk group? *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2016;6(3):25–29. EDN: VZTUIB doi: 10.20514/2226-6704-2016-6-3-25-29
4. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American college

of cardiology/American heart association joint committee on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2021;143(5):35–71. doi: 10.1161/CIR.0000000000000932

5. Myslitskaya GV, Novikov VI, Uzilevskaya PA. Heart rhythm disorders in mitral valve prolapse syndrome. *Cardiology*. 1986;(8): 49–53. (In Russ.)

6. Sabbag A, Essayagh B, Barrera JDR, et al. EHRA expert consensus statement on arrhythmic mitral valve prolapse and mitral annular disjunction complex in collaboration with the ESC Council on valvular heart disease and the European Association of Cardiovascular Imaging endorsed by the Heart Rhythm Society, by the Asia Pacific Heart Rhythm Society, and by the Latin American Heart Rhythm Society. *Europace*. 2022;24(12):1981–2003. doi: 10.1093/europace/euac125

7. Kuzhel DA, Matyushin GV, Savchenko EA. Arrhythmic mitral valve prolapse: new menaces of the known disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(1):77–82. EDN: NGNGWE doi: 10.20996/1819-6446-2023-01-05

8. Kubala M, Essayagh B, Michelena HI, et al. Arrhythmic mitral valve prolapse in 2023: Evidence-based update. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1130174. doi: 10.3389/fcvm.2023.1130174

9. Essayagh B, Sabbag A, Antoine C, et al. Presentation and outcome of arrhythmic mitral valve prolapse. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(6):637–649. doi: 10.1016/j.jacc.2020.06.029

10. Basso C, Iliceto S, Thiene G, Perazzolo Marra M. Mitral valve prolapse, ventricular arrhythmias, and sudden death. *Circulation*. 2019;140(11):952–964. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034075

11. Koroovesis TG, Koutoulou-Sotiropoulou P, Katritsis DG. Arrhythmogenic mitral valve prolapse. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2022;11:e16. doi: 10.15420/aer.2021.28

12. Turker Y, Ozaydin M, Acar G, et al. Predictors of ventricular arrhythmias in patients with mitral valve prolapse. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2010;26(2):139–145. doi: 10.1007/s10554-009-9514-6

13. Muthukumar L, Rahman F, Jan MF, et al. The Pickelhaube sign: novel echocardiographic risk marker for malignant mitral valve prolapse syndrome. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(9): 1078–1080. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.09.016

14. Han HC, Ha FJ, Teh AW, et al. Mitral valve prolapse and sudden cardiac death: a systematic review. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(23):e010584. doi: 10.1161/JAHA.118.010584

15. 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

16. Deigaard LA, Skjølsvik ET, Lie ØH, et al. The mitral annulus disjunction arrhythmic syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(14):1600–1609. doi: 10.1016/j.jacc.2018.07.070

17. Alsagaff MY, Shonafi KA, Handari SD, et al. An unexpected overlap syndrome of mitral valve prolapse with COVID-19 related myocarditis: case report from two patients. *Ann Med Surg (Lond)*. 2023;85(4):1276–1281. doi: 10.1097/MS9.0000000000000522

18. Kitkungvan D, Nabi F, Kim RJ, et al. Myocardial fibrosis in patients with primary mitral regurgitation with and without prolapse. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(8):823–834. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.048

19. Constant D, Beaufils AL, Huttin O, Jobbe-Duval A, et al. Replacement myocardial fibrosis in patients with mitral valve prolapse: relation to mitral regurgitation, ventricular remodeling, and arrhythmia. *Circulation*. 2021;143(18):1763–1774. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050214

20. Marra MP, Basso C, De Lazzari M, et al. Morphofunctional abnormalities of mitral annulus and arrhythmic mitral valve prolapse. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(8):e005030. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005030

21. Han HC, Ha FJ, Teh AW, et al. Mitral valve prolapse and sudden cardiac death: a systematic review. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(23):e010584. doi: 10.1161/JAHA.118.010584

22. Syed FF, Ackerman MJ, McLeod CJ, et al. Sites of successful ventricular fibrillation ablation in bileaflet mitral valve prolapse syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016;9(5):e004005. doi: 10.1161/CIRCEP.116.004005

23. Hong T, Yang M, Zhong L, et al. Ventricular premature contraction associated with mitral valve prolapse. *Int J Cardiol*. 2016;221: 1144–1149. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.252

ОБ АВТОРАХ

***Наталья Сергеевна Третьякова**, канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской терапии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; адрес: Пискаревский пр., д. 47, Санкт-Петербург, 195067, Россия; ORCID: 0000-0003-3844-1429; eLibrary SPIN: 5464-1240; e-mail: tret'yakovans@list.ru

Светлана Афанасьевна Болдуева, д-р мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0002-1898-084X; eLibrary SPIN: 3716-3375; e-mail: svetlanaboldueva@mail.ru

Ирина Анатольевна Леонова, канд. мед. наук; ORCID: 0000-0002-8472-8343; eLibrary SPIN: 4781-2859; e-mail: Ivanov_leonova@mail.ru

Ольга Сергеевна Швецова, врач-терапевт; ORCID: 0009-0008-6768-4749; e-mail: shveolya@mail.ru

Лариса Сергеевна Евдокимова, врач-рентгенолог; ORCID: 0000-0002-7731-0109; eLibrary SPIN: 3780-9470; e-mail: Larisa.Evdokimova@szgmu.ru

AUTHORS INFO

***Natalya S. Tret'yakova**, MD, Cand. Sci. (Med.), assistant of faculty department of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; address: 47, Piskarevskij prospect, Saint Petersburg, 195067, Russia; ORCID: 0000-0003-3844-1429; eLibrary SPIN: 5464-1240; e-mail: tret'yakovans@list.ru eLibrary

Svetlana A. Boldueva, MD, Dr. Sci. (Med.), professor; ORCID: 0000-0002-1898-084X; eLibrary SPIN: 3716-3375; e-mail: svetlanaboldueva@mail.ru

Irina A. Leonova, MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: 0000-0002-8472-8343; eLibrary SPIN: 4781-2859; e-mail: Ivanov_leonova@mail.ru

Olga S. Shvetsova, therapist; ORCID: 0009-0008-6768-4749; e-mail: shveolya@mail.ru

Larisa S. Evdokimova, radiologist; ORCID: 0000-0002-7731-0109; eLibrary SPIN: 3780-9470; e-mail: Larisa.Evdokimova@szgmu.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author