

<https://doi.org/10.35336/VA-2022-1-02>

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ГЕНЕТИЧЕСКИМИ ТИПАМИ СИНДРОМА УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT

С.М.Комиссарова¹, Н.Н.Чакова², Е.С.Ребеко¹, Т.В.Долматович², С.С.Ниязова²

¹ГУ Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Беларусь, Минск, ул. Розы Люксембург, д. 110Б;

²ГНУ «Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси», Беларусь, Минск, ул. Академическая, д. 27.

Цель. Оценить клинические характеристики, включая неблагоприятные события и исходы, у пациентов с различными генетическими типами синдрома удлиненного интервала QT (LQTS).

Материал и методы. Обследовано 24 пробанда с клиническим диагнозом LQTS, наблюдаемых в течение 5 лет. Клинико-инструментальное исследование включало регистрацию электрокардиографии (ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ, сбор генеалогического анамнеза с оценкой ЭКГ всех членов семьи и выявлением случаев внезапной сердечной смерти (ВСС) в семье или наличия семейной формы заболевания, 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 сердечного ритма, проводили методом высокопроизводительного секвенирования (NGS).

Результаты. У 18 из 24 (75,0%) пациентов выявлены нуклеотидные варианты в 4 генах, ассоциированных с LQTS (*KCNQ1*, *KCNH2*, *CACNA1C*, *ANK2*). У 14 из 24 (58,0%) пробандов обнаружены диагностически значимые мутации (IV и V класс патогенности) в генах *KCNQ1* (8 мутаций), *KCNH2* (4 мутации) и *CACNA1C* (2 мутации). У 4 из 24 (17%) пациентов было обнаружено по два и более варианта с неопределенной значимостью (VUS, III класс) в генах, ассоциированных с LQTS и наследственными аритмиями, у 6 пациентов генетические изменения не установлены. Среди пациентов с обнаруженными генетическими вариантами наиболее тяжелая форма заболевания с выраженными клиническими проявлениями и эпизодами клинической смерти с последующими реанимационными мероприятиями, а также значительным увеличением интервала QTc, превышающим 500 мс, наблюдалась у пациентов с LQT2 и несколькими VUS. Имплантация кардиовертера-дефибриллятора (КД) потребовалась 14 (58,3%) пациентам, в том числе 11 (78,56%) - с целью вторичной профилактики ВСС и 3 (21,4%) - с целью первичной профилактики.

Заключение. Сравнительный анализ между различными генетическими типами LQTS (LQT1; LQT2; пациенты с несколькими VUS) показал, что у пациентов с синдромом LQT1, несмотря на раннюю манифестацию заболевания и наличие синкопальных состояний, достоверно реже, чем при других LQTS, регистрировались жизнеугрожающие аритмии, ВСС и частота имплантации КД. Наиболее тяжелая форма заболевания с выраженными клиническими проявлениями, эпизодами клинической смерти с последующими реанимационными мероприятиями и имплантацией КД, наблюдалась как в группе пробандов с LQT2, так и у пациентов с несколькими VUS, один из которых находился в генах *CACNA1C* или *ANK2*.

Ключевые слова: синдром удлиненного интервала QT; генетическое тестирование; генетические типы; жизнеугрожающие аритмии

Конфликт интересов: не заявляется

Финансирование: отсутствует

Рукопись получена: 05.08.2021 **Исправленная версия получена:** 06.12.2021 **Принята к публикации:** 07.12.2021

Ответственный за переписку: Комиссарова Светлана Михайловна, E-mail: kom_svet@mail.ru

С.М.Комиссарова - ORCID ID 0000-0001-9917-5932, Н.Н.Чакова - ORCID ID 0000-0001-7562-131X, Е.С.Ребеко - ORCID ID 0000-0002-8131-0849, Т.В.Долматович - ORCID ID 0000-0001-7562-131X, С.С.Ниязова - ORCID ID 0000-0002-3566-7644

Для цитирования: Комиссарова СМ, Чакова НН, Ребеко ЕС, Долматович ТВ, Ниязова СС. Клиническая характеристика пациентов с различными генетическими типами синдрома удлиненного интервала QT. *Вестник аритмологии*. 2022;29(1): 7-16. <https://doi.org/10.35336/VA-2022-1-02>.

CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH VARIOUS GENETIC TYPES OF LONG QT SYNDROME

S.M.Komissarova¹, N.N.Chakova², E.S.Rebeko¹, T.V.Dolmatovich², S.S.Niyazova²

¹State Institution Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Belarus, Minsk, 110b Roza Luxemburg str;

²Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, 27 Akademicheskaya str.

The aim of the study is to evaluate clinical characteristics, including adverse events and outcomes, in patients with various genetic types of long QT syndrome (LQTS).

Material and methods. We examined 24 patients with a clinical diagnosis of LQTS, observed in the for 5 years. The clinical and instrumental study included registration of electrocardiography (ECG), Holter monitoring, collection of a genealogical history with an ECG assessment of all family members and identification of cases of sudden cardiac death (SCD) in the family or the presence of a family form of the disease, echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging to exclude structural changes in the myocardium. The search for mutations in the coding sequences of genes associated with the development of channelopathy and other hereditary heart rhythm disorders was carried out by next generation sequencing (NGS).

Results. Mutations in 4 genes associated with LQTS (*KCNQ1*, *KCNH2*, *CACNA1C*, *ANK2*) were detected in 18 out of 24 (75.0%) patients. Mutations in the *KCNQ1*, *KCNH2* and *CACNA1C* genes were detected in 14 (58.0%) patients. In 4 out of 24 (17%) patients, two or more variants of clinical significance (VUS) were detected in the genes associated with LQTS and hereditary arrhythmias, 6 patients had no genetic changes. The most severe form of the disease with pronounced clinical manifestations and episodes of clinical death with subsequent resuscitation measures, as well as a significant increase in the QTc interval exceeding 500 ms, was observed in patients with LQT2 and multiple mutations. Implantation of a cardioverter-defibrillator (CD) was required in 14 (58.3%) patients, including 11 (78.56%) - for secondary prevention of SCD and 3 (21.4%) - for primary prevention.

Conclusion. A comparative analysis between different genetic types of LQTS (LQT1; LQT2; patients with multiple VUS) showed that in patients with LQT1 syndrome, despite the early manifestation of the disease and the presence of syncope conditions, life-threatening arrhythmias, SCD and the frequency of CD implantation were significantly less often recorded than in other LQTS. The most severe form of the disease with pronounced clinical manifestations, episodes of clinical death with subsequent resuscitation and CD implantation was observed both in the group of probands with LQT2 and in patients with several nucleotide variants (VUS), one of which was in the *CACNA1C* or *ANK2* genes.

Keywords: long QT syndrome; genetic testing; genetic types; life-threatening arrhythmias

Conflict of Interests: nothing to declare

Funding: none

Received: 05.08.2021 **Revision Received:** 06.12.2021 **Accepted:** 07.12.2021

Corresponding author: Svetlana Komissarova, E-mail: kom_svet@mail.ru

S.M.Komissarova - ORCID ID 0000-0001-9917-5932, N.N.Chakova - ORCID ID 0000-0001-7562-131X, E.S.Rebeko - ORCID ID 0000-0002-8131-0849, T.V.Dolmatovich - ORCID ID 0000-0001-7562-131X, S.S.Niyazova - ORCID ID 0000-0002-3566-7644

For citation: Komissarova SM, Chakova NN, Rebeko ES, Dolmatovich TV, Niyazova SS. Clinical characteristics of patients with various genetic types of long QT syndrome. *Journal of Arrhythmology*. 2022;29(1): 7-16. <https://doi.org/10.35336/VA-2022-1-02>.

Врожденный синдром удлиненного интервала QT (LQTS) - жизнеугрожающий аритмический синдром, являющийся ведущей причиной внезапной сердечной смерти (ВСС) у молодых людей и характеризующийся удлинением интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ), возникновением синкопальных состояний или остановки сердца, в основном, провоцируемыми эмоциональным или физическим перенапряжением [1]. Частота заболевания в настоящее время оценивается повсеместно около 1:2000-2500 [2].

Причиной LQTS являются функциональные изменения ионных каналов, которые чаще всего вызваны дефектами генов, кодирующих порообразующие α -субъединицы (*KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A*, *KCNJ2* и *CACNA1C*) или регуляторные β -субъединицы (*KCNE1*, *KCNE2* и *SCN4B*) ионных каналов. 75% мутаций сосредоточено в одном из трех генов: *KCNQ1* - около 35%, *KCNH2* - около 30% и *SCN5A* - около 10%. Еще 5-10% мутаций могут быть причиной мультисистемных синдромов, включающих удлинение интервала QTc и наличие злокачественных желудочковых нарушений ритма: синдром Тимоти (мутации в гене *CACNA1C*), синдром Андерсена-Тавила (мутации в гене *KCNJ2*), а также синдром Анкирина В (мутации в гене *ANK2*).

В настоящее время список генов, вызывающих LQTS, расширен и включает 17 генов [3].

Клинические характеристики наиболее изучены для первых трех генетических типов LQTS. Каждый из этих типов имеет свой отличительный ЭКГ-паттерн ST-T, типичный триггер аритмических событий и вариабельный ответ на лечение бета-адреноблокаторами [4, 5] (табл. 1).

Продолжительность интервала QTc является значимым фактором риска развития аритмических событий. Согласно рекомендациям экспертов Общества сердечного ритма / Европейской ассоциации сердечного ритма (HRS/EHRA, 2011 г.) значения 99й перцентили продолжительности QTc, зависящие от пола, следует считать аномально пролонгированными [6]. Это соответствует QTc > 460 мс для пациентов мужского и женского пола в препубертатном периоде, QTc > 470 мс для мужчин и QTc > 480 мс для женщин в пост-пубертатном периоде. Продолжительность QTc \geq 500 мс считается крайне неблагоприятной как для мужчин, так и для женщин и ассоциируется с риском развития желудочковой тахикардии «torsades de pointes» (TdP) [6]. Однако пролонгирование интервала QTc на ЭКГ не всегда имеет место. Так, в исследо-

вании Silvia G. Priori и соавт. [7] значение интервала QT в пределах нормальных значений зарегистрировано у 36% пациентов с LQT1, у 19% пациентов с LQT2 и у 10% пациентов с LQT3.

Продолжительность QTc модулируется генотипом LQTS и полом. Пациенты женского пола с LQTS2 и пациенты мужского пола с LQT3 с QTc ≥ 500 мс подвергаются наибольшему риску аритмических событий в период от рождения до 40 лет при отсутствии терапии [8].

Выявлена взаимосвязь между генотипом и триггерами аритмических событий [9]. Так, большинство событий у пациентов с LQT1 происходило во время физической нагрузки или стресса, высокоспецифичным триггером является плавание. Пациенты с LQT2 чрезвычайно чувствительны к стрессу, внезапным слуховым стимулам, таким как неожиданный громкий звук, телефонный звонок. Большинство событий при LQT3 происходили, когда пациенты спали или находились в состоянии покоя. Неспособность интервала QTc адаптироваться к более высокой частоте сердечных сокращений приводит к высокому риску постдеполяризации, которая может привести к развитию TdP [10]. Это может быть очень опасно для пациентов с LQT1, у которых внезапное увеличение частоты сердечных сокращений с нарушением укорочения QTc способствует развитию феномена R-on-T и возникновению желудочковой тахикардии (ЖТ) / фибрилляции желудочков (ФЖ).

Существуют четкие доказательства эффективности лечения бета-блокаторами в зависимости от генотипа LQTS. Так, пациенты с LQT1 хорошо реагируют на лечение бета-блокаторами [1]. При этом несоблюдение режима лечения является наиболее важной причиной аритмических событий, происходящих во время лечения [11]. По сравнению с LQT1 пациенты с LQT2 имеют больше опасных для жизни событий (6-7%), несмотря на лечение бета-блокаторами [12], тем не менее, они остаются препаратами первой линии для этого типа LQTS. Сообщается, что среди пациентов с LQT3 аритмические события происходят чаще (10-15%) во время лечения бета-блокаторами [12], так как бради-

зависимые аритмии при этом типе LQTS встречаются чаще. Терапия блокатором натриевых каналов, таким как мексилетин более эффективно укорачивает интервал QTc и улучшает прогноз у пациентов с LQT3 [1].

В целом, интеграция информации о генотипе LQTS с клиническими характеристиками позволяет улучшить стратификацию риска жизнеугрожающих аритмических событий и является примером успешного лечения пациентов с LQTS с учетом его генотипа. Однако, взаимосвязь генотипа и фенотипа при редких генетических вариантах этого заболевания изучена недостаточно.

Цель исследования - оценить клинические характеристики, включая неблагоприятные события и исходы, у пациентов с различными генетическими типами LQTS.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 24 пациента с первичным диагнозом синдром удлиненного интервала QT. Клинико-инструментальное исследование включало регистрацию ЭКГ в 12-ти отведениях, суточное мониторирование ЭКГ (СМ ЭКГ), проведение эндокардиального электрофизиологического исследования (ЭФИ) по показаниям, сбор генеалогического анамнеза с оценкой ЭКГ всех членов семьи с выявлением случаев ВСС в семье или наличие семейной формы заболевания.

По данным ЭКГ оценивались следующие параметры: частота сердечного ритма (ЧСС), скорректированный интервал QT (QTc), морфология и альтернатива зубца Т. Интервал QT и предшествующий ему интервал RR измерялись вручную не менее, чем в трех последовательных кардиоциклах с расчетом средних значений. Окончание зубца Т определяли как место пересечения касательной, проведенной по максимальному наклону нисходящей волны Т с изоэлектрической линией Т-Р; зубцы U не включались в расчет, если они отличались от зубца Т [13]. QTc рассчитывался по формуле Базетта. Диагностические критерии LQTS оценивали по модифицированной шкале P.J.Schwartz и соавт. (2011) [14].

Таблица 1.

Взаимосвязь генотипа и фенотипа при LQTS

Генотип	ЭКГ-паттерн	Частота бессимптомных носителей	Факторы риска аритмических событий	Эффективность лечения ББ
LQT1	Удлинение интервала QT с высоким заостренным зубцом Т [4]; нарушение адаптации интервала QTc к тахикардии [5].	30% [6].	Физическая нагрузка или стресс, плавание [7].	Высокая.
LQT2	Удлинение интервала QT с четкой и типичной выемкой на зубце Т. Нормальная адаптация интервала QTc к тахикардии.	19%.	Стресс, слуховые стимуляторы (внезапный шум, телефонный звонок, внезапное пробуждение) в состоянии покоя; женский пол.	Снижена*.
LQT3	Горизонтально удлиненный сегмент ST с двухфазным зубцом Т с поздним началом.	10%.	Во сне или в состоянии покоя; мужской пол.	Низкая*.

Примечание: ББ - бета-адреноблокаторы, * - по сравнению с LQT1 [8].

Для исключения структурных нарушений миокарда проводили эхокардиографическое исследование на аппарате IE-33 фирмы PHILIPS согласно действующим рекомендациям.

При СМ ЭКГ оценивали среднюю ЧСС за сутки, величину усредненного, максимального и минимального интервала QTc наличие/отсутствие альтернации зубца T, сопутствующие аритмии. Желудочковый генез аритмии был подтвержден данными СМ ЭКГ, регистрацией ЭКГ во время приступа, в ряде случаев при проведении эндокардиального ЭФИ.

Тест с физической нагрузкой на велоэргометре Shiller ERGOLIM/LODE с контролем ЭКГ в 12 отведениях проводили при неопределенных значениях QTc в покое с целью уточнения диагноза [14]. Проба осуществлялась по стандартному протоколу до достижения ЧСС 170 уд/мин или появления усталости. ЭКГ продолжали регистрировать в течении 5 минут после прекращения нагрузки и оценивали QTc на 4 минуте восстановительного периода.

Поиск мутаций в кодирующих последовательностях генов, ассоциированных с развитием каналопатий и других наследственных нарушений сердечного ритма, проводили методом высокопроизводительного секвенирования (NGS) на генетическом анализаторе MiSeq (Illumina). Пробоподготовку образцов осуществляли с использованием набора TruSight Cardio Sequencing Kit (Illumina). Аннотирование результатов секвенирования проводилось с помощью программного обеспечения ANNOVAR [15]. Интерпретация патогенности новых и ранее описанных генетических вариантов осуществлялась согласно рекомендациям Американского общества медицинской генетики 2015 г. [16]. Диагностически значимыми считали патогенные (V класс) и вероятно патогенные (IV класс) генетические варианты. В анализ данных отдельно включены варианты с неопределенной клинической значимостью (VUS, III класс патогенности) в генах, ассоциированных с наследственными нарушениями ритма.

Статистический анализ

Сравнение двух несвязанных между собой групп по количественным признакам осуществлялось с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

У 18 из 24 (75%) пациентов выявлены варианты нуклеотидной последовательности III-V классов патогенности согласно ACMG2015 критериям в 4 генах, ассоциированных непосредственно с LQTS (*KCNQ1*; *KCNH2*; *CACNA1C*; *ANK2*). Из них диагностически значимыми мутациями IV и V классов было 14 вариантов: (*KCNQ1* - 8 мутаций; *KCNH2* - 4 мутации; *CACNA1C* - 2 мутации). 4 нуклеотидных замены в генах *CACNA1C* и *ANK2* были вариантами с неопределенной значимостью (VUS, III класс) и обнаружены в сочетании с другими редкими вариантами в генах, ассоциированных с наследственными нарушениями ритма: 1) *ANK2* и *KCNE1*; 2) *ANK2* и *SNTA1*; 3) *CACNA1C* и *KCNH2*; 4) *CACNA1C*, *SCN3B* и *DSG2*. У 6 (25,0%)

пациентов с клиническим диагнозом LQTS отсутствовали какие-либо генетические изменения (табл. 2).

В табл. 2 представлена клиническая характеристика трех групп пациентов: 1-я группа с диагностически значимыми мутациями IV-V классов патогенности ($n=14$), включающая подгруппы с различным генетически детерминированным типом LQTS (1-я подгруппа - LQT1; 2-я подгруппа - LQT2; 3-я подгруппа - LQT8); 2-я группа - пациенты с несколькими VUS в генах ($n=4$), ассоциированными с нарушениями ритма) и 3-я группа - генотип-отрицательные пациенты ($n=6$). Медиана возраста на момент постановки диагноза у 14 пациентов с генетически подтвержденным LQTS составляла 26,4 [12; 43] лет, тогда как у пациентов с двумя VUS - 37,5 [33;45] лет, ($p=0,04$, в сравнении с 1-ой группой) и у пациентов без мутаций - 35,5 [22;46] лет ($p=0,04$, в сравнении с 1-ой группой). Сравнительный анализ половой принадлежности в этих группах показал, что у пациентов LQT1, LQT2 и LQT8 с одной патогенной мутацией превалировал женский пол (85,7%), при этом в группе с несколькими VUS трое из 4 были мужчинами, а у генотип-отрицательных пациентов соотношение полов было 1:1. Продолжительность интервала QTc превышала 500 мс у 50% пациентов с LQT1 и несколькими VUS, и у 100% с LQT2. Продолжительность интервала QTc ≤ 460 мс была определена у 12,4% пациентов с LQT1, у 25% с несколькими VUS и у 17% генотип-отрицательных пациентов. У 87,5% (21 из 24) пациентов наблюдали эпизоды синкопальных состояний, у 29,2% (7 из 24) зарегистрирована ВСС в семейном анамнезе. Информация о ВСС с успешной реанимацией или остановке сердца с имплантацией кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) была документирована у 13 из 24 (54,2%) наблюдаемых пациентов, в 2 (8,3%) случаях установлен ИКД с целью первичной профилактики ВСС. При LQT2 в 50,0% случаев регистрировали ВСС в семейном анамнезе, что было в 4 раза больше, чем при LQT1 (12,4%) и в 2 раза выше по сравнению с группой с несколькими VUS (25%). При этом обращает на себя тот факт, что в группе генотип-отрицательных пациентов частота случаев ВСС в семейном анамнезе также была достаточно высокой и составила 50,0%. В этой же группе у всех пробандов возникла ВСС с последующей успешной реанимацией и имплантацией ИКД с целью вторичной профилактики ВСС. Жизнеугрожающие аритмические события (ВСС с успешной реанимацией, устойчивая ЖТ, остановка сердца) в 3 раза реже развивались у пробандов с LQT1 по сравнению с другими группами.

При сравнении клинических проявлений заболевания среди подгруппы пациентов с LQT1 только у 2 (25%) пациентов (№№ 1 и 7) с патогенными мутациями в 5-ом (p.Val127Met) и 6-ом экзонах (p.Gly179Arg) гена *KCNQ1* наблюдалась тяжелая форма заболевания (табл. 3). У обеих пациенток заболевание манифестировало остановкой сердца из-за развития ЖТ/ФЖ во время физических нагрузок. Пациентки были успешно реанимированы с последующей имплантацией ИКД. В анамнезе у обеих пациенток были синкопальные состояния в возрасте 24 и 12 лет; в семейном анамнезе пациентки №1 была ВСС у близкого родственника. На

Таблица 2.

Фенотипические проявления генотипа у пациентов с LQTS, n (%)

Группы пациентов	Пол м/ж	Возраст диагноза	ВСС в анамнезе	Семейная форма	Синкопе	QTc <460 мс	QTc 460-499 мс	QTc ≥500 мс	ВСС/ ОС	ИКД	Ассоциированные заболевания
Группа 1. KCNQ1, n=8 ДЗМIV-V классов	2/6	23,5[12; 35]	1 (12,4)	4 (50)	6 (75)	1 (12,4)	3 (37,5)	4 (50)	2 (25)	2 (25)	LQTS1
	0/4	34,0[24; 43]	2 (50,0)	4 (100)	4 (100)	-	-	4 (100)	1 (25)	3 (75)	LQTS2
	0/2	22,5[14; 31]	-	1 (50)	2 (100)	-	1 (50)	1 (50)	1 (50)	1 (50)	LQTS8
Группа 2. Несколько VUS, n=4	3/1	37,5[33; 45]	1 (25)	1 (25)	3 (75)	1 (25)	2 (50)	1 (25)	3 (75)	3 (75)	LQTS
Группа 3. Генотип-отрицательные, n=6	3/3	35,5[22; 46]	3 (50)	3 (50)	6 (100)	1 (17)	5 (83)	-	6 (100)	6 (100)	-

Примечание: здесь и далее ВСС - внезапная сердечная смерть; ОС - остановка сердца; ИКД - имплантация кардиовертера-дефибриллятора; ДЗМ - диагностически значимые мутации.

Таблица 3.

Клиническая и генетическая характеристика пациентов с LQTS (см. продолжение)

№ п/п	Код пациента	Возраст манифес- тации	Пол	ВСС в анамнезе	Семейная форма	Синкопе	QTc _{max} на ЭКГ, мс	Баллы по шкале Шварца	Сопутствую- щие НРС	События / исходы	Замена в ДНК (замена в белке)	Класс пато- генности
LQТ1 (мутации в гене KCNQ1)	1.	24	ж	+	+	+	520	6,0	СБ, САБ	ЭКС→ИКД	c.379G>A (p.Val127Met)	V (PS)
	2.	35	ж	-	+	-	500	5,5	НЖТ	-	c.592G>A (p.Gly198Arg)	V (PS)
	3.	18	ж	-	-	-	480	4,5	НЖТ	-	c.1621G>A (p.Val54Ile)	IV (PM)
	4.	25	ж	-	+	+	450	5,0	СВТ	-	c.1555C>T (p.Arg519Cys)	IV (PM)
	5.	19	м	-	-	+	465	5,0	-	-	c.1999G>A (p.Val667Met)	IV (PM)
	6.	21	м	-	-	+	630	5,5	НЖТ	-	c.641C>T p.Ala214Val	V (PS)
LQТ2 (мутации в гене KCNH2)	7.	12	ж	-	+	+	620	6,0	СВТ	ЖТ/ФЖ, реан., ИКД	c.535G>C (p.Gly179Arg)	V (PS)
	8.	34	ж	-	-	+	440	4,0	СВТ	-	c.1233delA (p.Lys411Asnfs*8)	IV* (PV)
	9.	24	ж	-	+	+	594	5,5	НЖТ	ЖТ/ИКД	c.371T>A (p.Met124Lys)	V* (PS)
	10.	43	ж	+	+	+	513	6,0	ЖЭС, НЖТ	ИКД	c.2775dupG (p.Pro926AlafsX14)	V (PV)
LQТ8 (мутации в гене CACNA1C)	11.	35	ж	-	+	+	505	4,5	-	-	c.2131A>G (p.Ile711Val)	IV (PS)
	12.	34	ж	+	+	+	623	5,5	НЖТ	ИКД	c.1424A>G (p.Tyr475Cys)	V (PS)
13.	14	ж	-	-	+	440	4,0	ЖЭС, НЖТ, СВТ	-	-	c.2053C>T (p.Arg685Trp)	IV* (PM)
14.	610	31	ж	-	+	580	7,5	НЖТ	ЖТ/ИКД	-	c.2573G>A (p.Arg858His)	V (PS)

Таблица 3.

Клиническая и генетическая характеристика пациентов с LQTS (продолжение)

№ п/п	Код пациента	Возраст манифестации	Пол	ВСС в анамнезе	Семейная форма	Синкопе	QTc ^{max} на ЭКГ, мс	Баллы по шкале Шварца	Сопутствующие НРС	События / исходы	Замена в ДНК (замена в белке)	Класс патогенности
15.	613	39	ж	+	+	+	500	6,5	НЖТ, САБ	ФЖ / СЛР, ИКД	SACNA1C: с.1186G>A (р.Val396Ile) KCNE2: с.49A>T (р.Arg17Trp)	III III*
16.	607	33	м	-	-	-	460	4,0	ЖЭС, НЖТ	ЖТ, РЧА	SACNA1C: с.4942G>A (р.Ala1648Thr) SCN3B: с.260C>G (р.Pro87Arg) DSG2: с.1442T>C (р.Ile481Thr)	III III III
17.	586	33	м	-	-	+	440	5,0	НЖТ	ЖТ / ФП, ИКД	ANK2: с.1397C>T (р.Thr466Met) KCNE1: с.253G>A (р.Asp85Asn)	III III
18.	543	45	м	-	-	+	375	5,5	НЖТ	ЖТ / ФЖ, ИКД, ЭШ	ANK2: с.1397C>T (р.Thr466Met) SNTA1: с.787G>T (р.Ala263Ser)	III III
19.	574	30	ж	+	+	+	500	6,5	ЖЭС, ЖТ	ЖТ, ИКД	не выявлено	
20.	597	22	м	+	+	+	465	6,0	НЖТ	ЖТ, ИКД, ЭШ	не выявлено	
21.	644	46	ж	-	-	+	460	6,5	НЖТ	ЖТ / ФЖ, СЛР, ИКД	не выявлено	
22.	647	46	м	-	-	+	477	5,5	НЖТ	ЖТ/ФЖ, СЛР, ИКД	не выявлено	
23.	629	40	ж	+	+	+	478	6,0	НЖТ	ЖТ, СЛР, ИКД	не выявлено	
24.	631	29	м	-	-	+	456	5,5	СВТ	ФЖ, СЛР, ИКД	не выявлено	

Примечание: НРС - нарушения ритма сердца; СБ - синусовая брадикардия; САБ - синоаурикулярная блокада; ЭКС - электрокардиостимулятор; ЖТ - желудочковая тахикардия; НЖТ - неустойчивая желудочковая тахикардия; ФЖ - фибрилляция желудочков; ЖЭС - желудочковая экстрасистолия; СВТ - суправентрикулярная тахикардия; ЭШ - электрический штурм; СЛР - сердечно-легочная реанимация; V - патогенная мутация; IV - вероятно патогенная мутация; III - вариант с неопределенной значимостью (VUS); * - новые мутации.

ЭКГ в покое было зарегистрировано удлинение QTc до 520 мс и 620 мс, соответственно. У трех пациентов (№№ 3, 4 и 5) с вероятно патогенными мутациями (IV класс согласно критериям ACMG2015) в гене *KCNQ1* течение заболевания было более благоприятным без развития гемодинамически значимых желудочковых аритмий с незначительным удлинением интервала QTc (450 мс; 465 мс; 480 мс соответственно) по данным ЭКГ в покое. Диагноз LQTS был установлен на основании результатов теста с нагрузкой (зарегистрировано удлинение QTc на высоте нагрузки и на 4-й минуте восстановительного периода до 485 мс; 500 мс и 516

мс соответственно) и оценки вероятности LQTS по шкале P.J.Schwartz и соавт, которая составила 4,5; 5; 5 суммарных балла соответственно. У пациентки №8 обнаружена новая делеция со сдвигом рамки считывания и образованием преждевременного стоп-кодона с.1233delA/p.Lys411Asnfs*8 в гене *KCNQ1*. Синкопальное состояние у пациентки манифестировало в возрасте 34 года. На ЭКГ покоя (рис. 1а) длительность интервала QTc не превышала 440 мс. При тесте с физической нагрузкой на высоте нагрузки и на 4-й минуте восстановительного периода зарегистрировано удлинение QTc до 475 мс и до 535 мс, соответственно

(рис. 1б). Оценка вероятности LQTS по шкале P.J.Schwartz и соавт. составила 4 балла. На основании вышеуказанных данных был установлен диагноз LQTS. Пациентке назначена терапия бета-блокатором (пропранолол 40 мг по ½ таблетки 2 раза в день) и на фоне лечения синкопальные состояния не рецидивировали.

У всех пациентов с LQT2 обнаружена продолжительность QTc ≥ 500 мс с синкопальными состояниями. У двух из них зарегистрирована ВСС близкого родственника в семейном анамнезе. У пациенток № 9 и 10 с мутациями V класса в гене *KCNH2* заболевание манифестировало остановкой сердца вследствие развития ЖТ/ФЖ с успешной реанимацией и последующей имплантацией ИКД. У пациентки № 12 синкопальное состояние манифестировало в возрасте 34 года на фоне эмоционального стресса, обусловленного ВСС сестры - однойцевого близнеца в период беременности. На ЭКГ зафиксировано удлинение интервала QTc до 623 мс. Оценка вероятности LQTS по шкале P.J.Schwartz и соавт. составила 5,5 балла. Учитывая ВСС у сестры-близнеца в этом же возрасте, удлинение интервала QTc до 623 мс принято решение об имплантации пациентке ИКД. При генетическом тестировании обнаружена патогенная мутация p.Tyr475Cys (rs199472907) в гене *KCNH2*. Данная мутация в базе ClinVar представлена как VUS, в других базах (HGMD, LOVD) она зарегистрирована

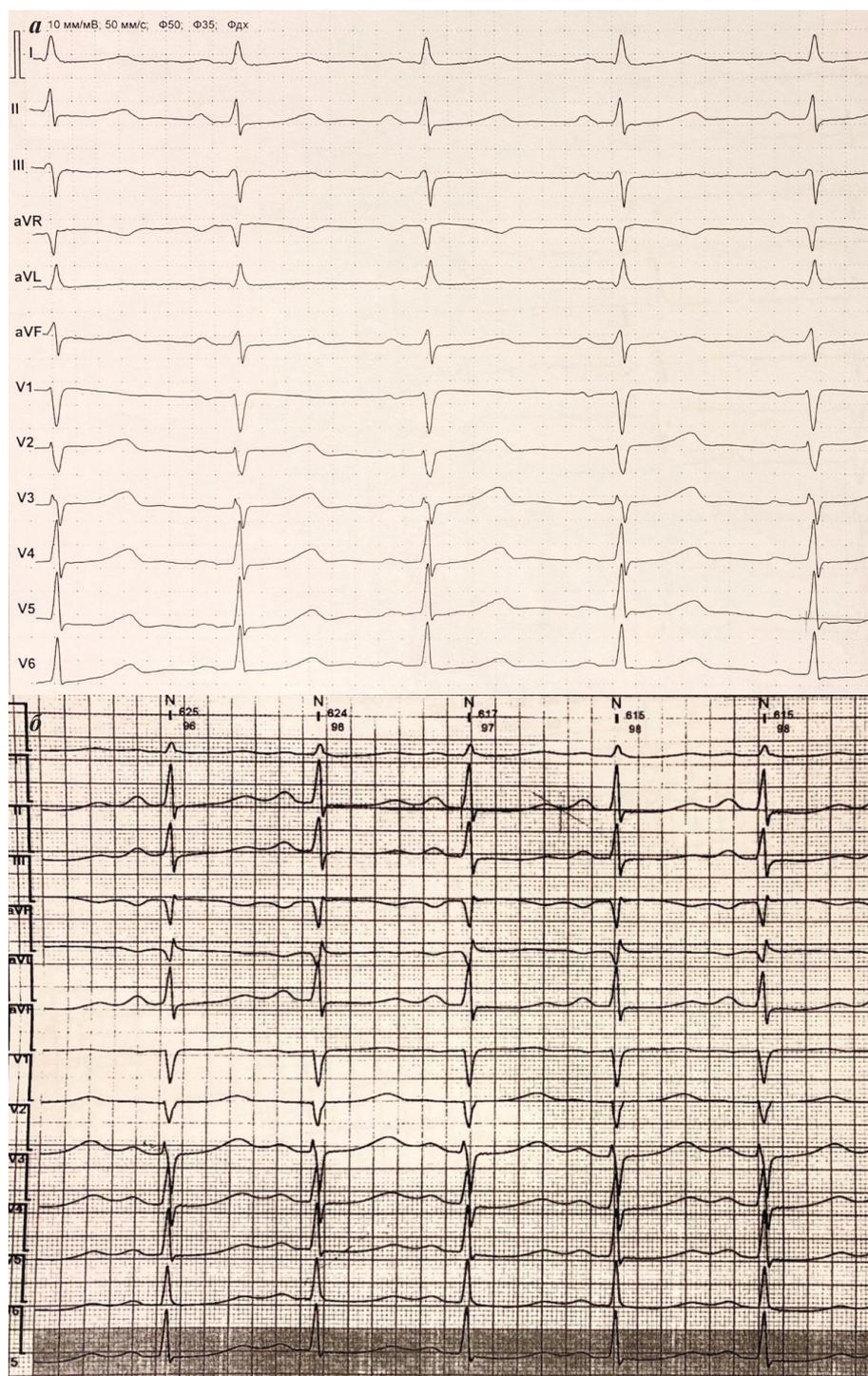


Рис. 1. ЭКГ покоя (а) пробанда №8, женщины 34 лет, зарегистрирован QTc 440 мс, ЭКГ при тесте с нагрузкой (б) на 4-й минуте восстановительного периода зарегистрирован QTc 531 мс.

стрирована как диагностически значимая. Результаты проведенного сегрегационного анализа подтвердили патогенную значимость этого варианта: мутация обнаружена у сестры с ИКД и дочери умершей женщины с клиническими проявлениями LQTS.

У двух пациенток (№№ 13 и 14) были обнаружены мутации IV-V классов в гене *CACNA1C*. Тяжелая картина заболевания с рецидивирующими синкопальными состояниями, с эпизодом остановки сердца, потребовавшей проведения реанимационных мероприятий и последующей имплантацией ИКД, наблюдалась у пациентки № 14 с патогенной мутацией с.2573G>A (р.Arg858His) в 8 экзоне гена *CACNA1C* (табл. 2). На ЭКГ регистрировали удлинение интервала QTc до 550 мс и отрицательный зубец T с широким основанием в отведениях V2-V5 (рис. 2). В течение 8 лет у пациентки трижды развивались веретенообразные ЖТ (TdP), купируемые ИКД, дважды выполнена замена ИКД, в настоящее время продолжает лечение бета-блокатором (надолол 80 мг/сут).

У пациентки № 13 с единственным, не описанным ранее, вариантом с.2053C> T, (р.Arg685Trp), патогенным по предикторам *in silico* и локализованном в области других патогенных мутаций в гене *CACNA1C*, заболевание манифестировало в возрасте 21 год пре-синкопальным состоянием и эпизодами неустойчивой монормфной ЖТ. На серии ЭКГ изменения морфологии зубца T и удлинения интервала QTc не зарегистрировано (QTc 420-440 мс). При проведении велоэргометрии зарегистрировано удлинение QTc до 495 мс на высоте нагрузки и в восстановительном периоде до 485 мс. При введении изадрина во время проведения диагностического эндокардиального ЭФИ пароксизмов устойчивой ЖТ индуцировано не было. С учетом отсутствия синкопальных состояний, пароксизмов устойчивой ЖТ принято решение вести пациентку консервативно. Назначена терапия бета-блокатором (метопролол 100 мг/сутки). При контрольном обследовании синкопальных состояний не отмечено, удлинения QTc на ЭКГ не зарегистрировано.

Ни у кого из пациентов с наблюдаемыми генетическими вариантами, включая патогенную мутацию и новый вариант, не отмечено синдактилии, когнитивных нарушений, лицевого дисморфизма или других некардиальных характеристик, указывающих на синдром Тимоти.

Сочетание нескольких нуклеотидных вариантов VUS в разных генах, ассоциированных с аритмиями, обнаружено у 4 (17%) пациентов, при этом у 2 пробандов одна из замен была в гене *CACNA1C*, у 2 пробандов - в гене *ANK2*. У всех

пациентов с множественными заменами наблюдалось тяжелое течение заболевания (табл. 3). Наиболее тяжелая картина заболевания с удлинением интервала QTc до 500 мс, эпизодами синкопальных состояний, развитием ЖТ/ФЖ с успешной реанимацией и имплантацией ИКД наблюдалась у пациентки с VUS в 19 экзоне гена *CACNA1C* в сочетании с новой заменой с.49A>T (р.Arg17Trp) в гене *KCNH2*. У пациента с VUS в 40 экзоне гена *CACNA1C* в сочетании с редкими заменами в генах *SCN3B* и *DSG2*, наблюдались частые эпизоды неустойчивой ЖТ и злокачественной желудочковой экстрасистолии, выполнена радиочастотная абляция эктопических очагов и назначено лечение бета-блокатором (метопролол 100 мг/сутки) (табл. 3).

Варианты с неопределенной значимостью (VUS) в 15 и 38 экзонах гена *ANK2*, кодирующего адаптерный белок из семейства анкиринов, ранее ассоциированным с развитием LQTS тип 4, в сочетании с дополнительными мутациями в генах *KCNQ1* и *SNTA1* выявлены у 2 неродственных пробандов мужского пола [17]. Оба пациента не имели отягощенного семейного анамнеза и удлинения интервала QTc на серии ЭКГ (медиана QTc 407,5 [375;440] мс). Оценка вероятности LQTS по шкале P.J.Schwartz и соавт. составила 5,0 и 5,5 балла. У пациентов наблюдались рецидивирующие синкопальные состояния, развитие ЖТ/ФЖ, требующих реанимационных мероприятий и имплантации ИКД. У 43-летнего пробанда с заменами в генах *ANK2* и *SNTA1* за период 8-летнего наблюдения трижды развивались полиморфные ЖТ/ФЖ, купируемые ИКД, трижды выполнена замена ИКД (табл. 3). В течение последних лет эпизодов синкопальных состояний и повторных штормов ИКД, приводящих к реанимационным мероприятиям, не повторялось.

Мы обнаружили, что пациенты с несколькими VUS в генах, ассоциированных с нарушениями рит-

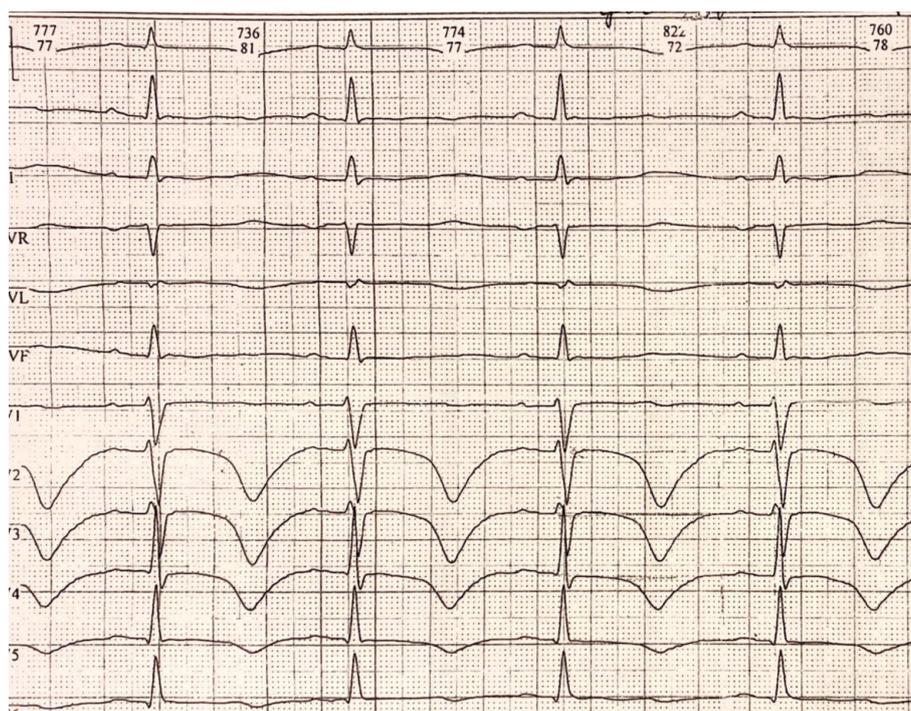


Рис. 2. ЭКГ пробанда №14 после остановки сердца: зарегистрирован QTc 550 мс и широкие отрицательные зубцы T в отведениях V2-V5.

ма, несмотря на незначительное удлинение интервала QTc (460 [440; 460]) мс, попадающее в «серую зону», имели высокий риск жизнеугрожающих аритмических событий, такой же, как и пациенты с мутациями в гене *KCNH2* (LQT2). Так, за период наблюдения у 5 из 6 пациентов (80,0%) с несколькими VUS и у 3 из 4 (75,0%) пациентов с LQT2 зарегистрированы ЖТ/ФЖ с имплантацией ИКД, тогда как только у 25,0% пациентов с LQT1, как уже упоминалось выше, имелись жизнеугрожающие аритмические события.

Неожиданно тяжелое течение заболевания с развитием ЖТ/ФЖ и имплантация ИКД регистрировались у всех 6 генотип-отрицательных пациентов, несмотря на пограничные значения QTc (медиана 471 [462,5; 477,5]) мс. Оценка вероятности LQTS по шкале P.J.Schwartz и соавт. составила от 5,5 до 6,0 суммарных балла. Кроме того, у половины из них в семейном анамнезе имелась ВСС у родственников, что указывало на явно наследственный характер заболевания (табл. 3). 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. Отличительной чертой этой группы, а также пациентов с несколькими VUS, как уже упоминалось выше, было отсутствие гендерных различий, тогда как клинические проявления LQT1 и LQT2 наблюдались в основном у пациентов женского пола.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящем исследовании клинический диагноз LQTS был подтвержден генетическим тестированием у 14 из 24 (58,0%) пациентов, у которых были выявлены мутации в 4 генах, ассоциированных непосредственно с LQTS (*KCNQ1*, *KCNH2*, *CACNA1C*). У 6 пациентов с предварительным диагнозом LQTS отсутствовали какие-либо генетические изменения. В данном исследовании представлены результаты секвенирования 15 генов, ассоциированных непосредственно с LQTS, а также генов, отвечающих за развитие других наследственных жизнеугрожающих аритмий. Большинство проведенных ранее исследований ограничены изучением мутаций в 3 генах (*KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A*) [8]. Для каждого из этих генов генетические доказательства основаны на анализе сцепления в более чем 1 семье и поддержаны множеством генетических и экспериментальных данных, накопленных за десятилетия исследований и клинических наблюдений [8, 9]. В обследованной когорте белорусских пациентов у 50,0% обнаружены мутации в двух генах *KCNQ1* и *KCNH2*, при этом, мутаций в гене *SCN5A* не выявлено. У 2-х пациентов обнаружены патогенные мутации в гене *CACNA1C* без других некардиальных проявлений, указывающих на синдром Тимоти.

У 4 из 24 (17%) пациентов обнаружено по несколько нуклеотидных вариантов VUS, один из которых находился в генах *CACNA1C* или *ANK2*. Дополнительные замены у этих пробандов были локализованы

в генах, ассоциированных с LQTS или другими наследственными нарушениями ритма. В клинической картине пациентов с несколькими VUS в анамнезе были зафиксированы синкопальные состояния и удлинение интервала QTc > 480 мс на серии ЭКГ (за исключением двух пациентов с мутацией в гене *ANK2*, у которых QTc не превышал 440 мс). У 3 (75%) пациентов документирована ВСС с успешной реанимацией и имплантацией ИКД, среди них у одного имелась ВСС в семейном анамнезе.

В литературе все активнее обсуждаются вопросы о наличии нескольких мутаций у пациентов с моногенными заболеваниями миокарда. В обширном исследовании D.Mullally et al. [18] в большой когорте пациентов с LQTS из 403 человек также выявлены пациенты с несколькими мутациями (14,1%), у которых оценивались фенотипические проявления и риск жизнеугрожающих событий в сравнении с группой пациентов, имеющих одну мутацию в любом из генов, ассоциированных с LQTS. Пациенты с множественными мутациями демонстрировали более продолжительный интервал QTc по сравнению с пациентами с единственной мутацией (506±72 мс против 480±56 мс, p=0,003) и имели более высокую частоту жизнеугрожающих событий за время наблюдения (23% против 11%, p<0,001). Многофакторный анализ показал, что пациенты с множественными мутациями имели в 2,3 раза (p=0,015) выше риск жизнеугрожающих событий по сравнению с пациентами с одной мутацией. Результаты нашего исследования показали, что сочетание нескольких VUS, подобно действию множественных мутаций, может обладать кумулятивным эффектом, оказывающим существенный эффект на клинический фенотип. Однако данное наблюдение нуждается в дополнительных исследованиях, включая накопление аналогичных случаев и проведение сегрегационного анализа.

Сравнительный анализ между 3 группами (1-я группа - диагностически значимые мутации IV-V классов патогенности (n=14) с различным генетически детерминированным типом LQTS (LQT1; LQT2; LQT8); 2-я группа - пациенты с несколькими VUS; 3-я группа - генотип-отрицательные пациенты) выявил разницу в отношении неблагоприятных исходов и событий между пациентами в зависимости от генетического типа LQTS. Наименьшее количество случаев ВСС наблюдалось среди пациентов с LQT1, хотя по частоте возникновения синкопе эта группа не отличалась от других LQTS, а возраст манифестации заболевания был самым ранним из всех групп. Тяжелая форма заболевания с выраженными клиническими проявлениями, эпизодами клинической смерти с последующими реанимационными мероприятиями и имплантацией КД, наблюдалась в группе пробандов с LQT2, а также у пациентов с несколькими VUS.

Следует отметить, что у всех генотип-отрицательных пробандов также наблюдалась тяжелая клиническая картина, включая синкопальные состояния и ВСС с последующими реанимацией и установкой ИКД. Однако продолжительность интервала QTc (471 [462,5; 477,5]) мс была ниже по сравнению с пациента-

ми LQT1 (513,1 [440;630]) мс и LQT2 (553,5 [509;608,5]) мс. У генотип-отрицательных пациентов заболевание манифестировало жизнеугрожающими событиями до терапии бета-адреноблокаторами, тогда как у генотип-положительных пациентов жизнеугрожающие события происходили на фоне лечения бета-блокаторами, что необходимо учитывать при стратификации риска неблагоприятных событий. Имплантация ИКД потребовалась 14 из 24 (58,3%) пациентам, в том числе всем шести генотип-отрицательным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании изучен спектр клинических проявлений у пациентов с различными генетическими типами LQTS (LQT1; LQT2; пациенты с несколькими VUS). Сравнительный анализ между этими

группами показал, что у пациентов с синдромом LQT1, несмотря на раннюю манифестацию заболевания и наличие синкопальных состояний, достоверно реже, чем при других LQTS, регистрировались жизнеугрожающие аритмии, ВСС и имплантация ИКД. Наиболее тяжелая форма заболевания с выраженными клиническими проявлениями, эпизодами клинической смерти с последующими реанимационными мероприятиями и имплантацией КД, наблюдалась как в группе пробандов с LQT2, так и у пациентов с несколькими нуклеотидными вариантами с неопределенной значимостью (VUS), один из которых находился в генах *CACNA1C* или *ANK2*.

Полученные данные подтверждают важность генетического исследования пациентов с LQTS для прогноза заболевания и стратификации риска ВСС.

ЛИТЕРАТУРА

- Schwartz PJ, Crotti L, Insolia R. Long QT syndrome: from genetics to management. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5(4): 868-77. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.111.962019>.
- Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, et al. Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation.* 2009;120(18): 1761-7. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.863209>.
- Adler A, Novelli V, Amin AS, et al. An international, multicentered, evidence-based reappraisal of genes reported to cause congenital long-QT syndrome. *Circulation.* 2020;141(6): 418-28. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043132>.
- Zhang L, Timothy KW, Vincent CM, et al. Spectrum of ST-T-wave patterns and repolarization parameters in congenital long-QT syndrome: ECG findings identify genotypes. *Circulation.* 2000;102(23): 2849-55. <https://doi.org/10.1161/01.cir.102.23.2849>.
- Schwartz PJ, Ackerman MJ, Antzelevitch C, et al. Inherited cardiac arrhythmias. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1): 58. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0188-7>.
- Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm.* 2011;8(8): 1308-39. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.05.020>.
- Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med.* 2003;348(19): 1866-74. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022147>.
- Priori S, Napolitano C. Genetics of channelopathies and clinical implications. In: Fuster V, Walsh R, Harrington R, eds. *Hurst's the Heart.* 13th ed. New York 2011: 897-910.
- Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation.* 2001;103(1): 89-95. <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.1.89>.
- Schwartz PJ, Vanoli E, Crotti L, et al. Neural control of heart rate is an arrhythmia risk modifier in long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(9): 920-9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.09.069>.
- Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ, et al. Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with beta-blockers. *JAMA.* 2004;292(11): 1341-4. <https://doi.org/10.1001/jama.292.11.1341>.
- Vincent GM, Schwartz PJ, Denjoy I, et al. High efficacy of beta-blockers in long-QT syndrome type 1: contribution of noncompliance and QT-prolonging drugs to the occurrence of beta-blocker treatment "failures". *Circulation.* 2009;119(2): 215-21. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.772533>.
- Taggart NW, Haglund CM, Tester DJ, et al. Diagnostic miscues in congenital long-QT syndrome. *Circulation.* 2007;115(20): 2613-20. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.661082>.
- Schwartz PJ, Grotti L. QTc behavior during exercise and genetic testing for the long-QT syndrome. *Circulation.* 2011;124(20): 2181-4. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.062182>.
- Wang K, Li M, Hakonarson H. ANNOVAR: functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data. *Nucleic Acids Res.* 2010;38(16): e164. <https://doi.org/10.1093/nar/gkq603>
- Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American college of medical genetics and genomics and the Association for molecular pathology. *Genet Med.* 2015;17(5): 405-23. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
- Чакова НН., Комиссарова СМ., Ниязова СС., и др. Множественные мутации в генах, ассоциированных с синдромом LQTS, у пациентов с жизнеугрожающими желудочковыми тахикардиями. *Медицинская генетика.* 2020; 19(12): 47-55 [Chakova NN, Komissarova SM, Niyazova SS, et al. Multiple mutations in associated with LQTS genes in patients with life-threatening ventricular tachyarrhythmias. *Medical Genetics.* 2020;19(12): 47-55. (In Russ.)].
- Mullally J, Goldenberg I, Moss AJ, et al. Risk of life-threatening cardiac events among patients with long QT syndrome and multiple mutations. *Heart Rhythm.* 2013;10(3): 378-82. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2012.11.006>.