

<https://doi.org/10.35336/VA-1474>

<https://elibrary.ru/WLQFYS>

ВОЗМОЖНОСТИ И ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ АРИТМИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Б.Г.Искендеров¹, Т.В.Лохина^{1,2}, Л.Ф.Бурмистрова²

¹Пензенский институт усовершенствования врачей - филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Россия, Пенза, ул. Стасова, д. 8А;

²ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Россия, Пенза, ул. Красная, д. 40.

В обзорной статье обсуждаются актуальные аспекты диагностики наследственных аритмических синдромов, согласно клиническим рекомендациям, и трудности, сложившиеся в реальной клинической практике, а также возможные пути их решения. Системный и мультидисциплинарный подход к решению этих задач будут способствовать повышению эффективности клинко-генетических исследований, и тем самым улучшению профилактики злокачественных аритмий и внезапной сердечной смерти.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть; каналопатии; наследственные аритмии; генетическое тестирование

Конфликт интересов: отсутствует.

Финансирование: отсутствует.

Рукопись получена: 24.02.2025 **Исправленная версия получена:** 05.05.2025 **Принята к публикации:** 22.05.2025

Ответственный за переписку: Искендеров Бахрам Гусейнович, E-mail: iskenderovbg@mail.ru

Б.Г.Искендеров - ORCID ID 0000-0003-3786-7559, Т.В.Лохина - ORCID ID 0000-0002-9493-444X, Л.Ф.Бурмистрова - ORCID ID 0000-0002-6568-0305

Для цитирования: Искендеров БГ, Лохина ТВ, Бурмистрова ЛФ. Возможности и трудности диагностики наследственных аритмических синдромов в реальной клинической практике. *Вестник аритмологии*. 2025;32(2): 62-72. <https://doi.org/10.35336/VA-1474>.

POSSIBILITIES AND DIFFICULTIES OF DIAGNOSTICS OF HEREDITARY ARRHYTHMIC SYNDROMES IN REAL CLINICAL PRACTICE

B.G.Iskenderov¹, T.V.Lokhina^{1,2}, L.F.Burmistrova²

¹Penza Institute for Further Training of Physicians - Branch Campus of the FSBEI of FPE «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the MH RF, Russia, Penza, 8A Stasova str.; ²FSBEI of HE «Penza State University», Russia, Penza 40 Krasnaya str.

The review article discusses current aspects of diagnostics of hereditary arrhythmic syndromes, according to clinical guidelines, and difficulties that have arisen in real clinical practice, as well as possible ways to solve them. A systemic and multidisciplinary approach to solving these problems will contribute to increasing the effectiveness of clinical genetic studies and thereby improving the prevention of malignant arrhythmias and sudden cardiac death.

Key words: sudden cardiac death; channelopathies; hereditary arrhythmias; genetic testing

Conflict of Interest: none.

Funding: none.

Received: 24.02.2025 **Revision received:** 05.05.2025 **Accepted:** 22.05.2025

Corresponding author: Bakhram Iskenderov, E-mail: iskenderovbg@mail.ru

B.G.Iskenderov - ORCID ID 0000-0003-3786-7559, T.V.Lokhina - ORCID ID 0000-0002-9493-444X, L.F.Burmistrova - ORCID ID 0000-0002-6568-0305

For citation: Iskenderov BG, Lokhina TV, Burmistrova LF. Possibilities and difficulties of diagnostics of hereditary arrhythmic syndromes in real clinical practice. *Journal of Arrhythmology*. 2025;32(2): 62-72. <https://doi.org/10.35336/VA-1474>.

Наследственные аритмии составляют более половины всех изначально необъяснимых случаев внезапной смерти у молодых людей [1-3]. При этом наследственные аритмии, вызванные исключительно

аномалией сердечных ионных каналов (каналопатии), выявлялись в 30% случаев, а идиопатические структурные поражения сердца, особенно гипертрофическая кардиомиопатия (КМП) - в 70% случаев [1, 4]. Наслед-

ственные аритмические синдромы без структурных изменений сердца, являются причиной 10% из 1,1 миллиона случаев внезапной смерти в Европе и США [5-7]. Ранняя диагностика наследственной аритмии может значительно снизить риск внезапной сердечной смерти (ВСС), поскольку примерно в 30% случаев ВСС является первым симптомом этих заболеваний [4, 8].

Моногенные заболевания могут быть причиной ВСС, среди которых часто представлены следующие основные нозологические формы, имеющие уникальные, но перекрывающиеся клинические проявления и генетические ассоциации: синдром удлиненного интервала QT (LQTS - long QT syndrome), синдром укороченного интервала QT (SQTS - short QT syndrome), синдром Бругада (BrS), катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия (CPVT - catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia), синдром ранней реполяризации (ERS - early repolarization syndrome) и идиопатическая фибрилляция желудочков (ФЖ) [6, 9].

Выявляемость наследственных аритмий и эффективность борьбы с ВСС, наряду с медико-социальными факторами, зависят от осведомленности и практических навыков врачей широкого профиля [10, 11]. Возможно, этим объясняется диссонанс между декларируемой частотой наследственных аритмий в популяции и сложившейся реальной практикой, которая как правило сводится к описанию единичных клинических эпизодов. По данным опроса Европейской ассоциации сердечного ритма (European Heart Rhythm Association, EHRA), проведенного в 23 странах Европы, более 50% клинических центров не участвуют ни в каком виде регистра (национальном или европейском) наследственной аритмии, вероятно, из-за более низкой выявляемости наследственных аритмий [1, 6, 10].

В клинической практике, как правило, выявляют синдромальные варианты наследственных аритмий (синдромы Бругада, Джервелла-Ланге-Нильсена, Тимоти, Андерсена-Тавила), характеризующиеся как кардиальным, так и экстракардиальным фенотипом [12-14]. Однако наследственные аритмии могут проявляться неспецифическими признаками (обморок, сердцебиение, судороги), и нередко оставаться без должного внимания врачей. Причиной этого являются распространенные в популяции аллели функционального риска или слабо пенетрантные генетические варианты, для фенотипической экспрессии которых необходимо присутствие дополнительных факторов риска: влияние лекарств, электролитные нарушения, лихорадка и т.д. [7, 10].

В последние годы в Российской Федерации существенно улучшилась доступность оказания высокотехнологичной медицинской помощи пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая пациентов с жизнеугрожающими аритмиями. В результате значительно выросла частота имплантаций кардиовертеров-дефибрилляторов и электрокардиостимуляторов, а также выполнения аблационной терапии [15]. В свою очередь, это требует оптимизации оказания специализированной помощи, которая способствовала бы улучшению доступности медико-генетических исследований у пациентов с наследственными аритмия-

ми сердца, а также реализации образовательных программ, направленных на повышение информированности и компетенций врачей.

С учетом вышеизложенных представляет интерес освещение системного подхода к диагностике наследственных аритмий и анализ возможных причин ошибочной и/или отсроченной диагностики этих состояний в реальной клинической практике.

Необходимо отметить, что подробный анализ трудностей диагностики наследственных аритмий, связанных с известными ограничениями или ошибочной интерпретацией результатов исследований, позволят повысить эффективность оказания медико-генетической помощи пациентам с подозрением на каналопатии. Поиск информации проводился в международных базах данных, таких как PubMed, Scopus, Web of Science и Cochrane Library, а также в российских базах, включая eLibrary.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НАСЛЕДСТВЕННЫХ АРИТМИЙ В ПОПУЛЯЦИИ

Необходимо отметить, что данные о распространенности отдельных сердечных каналопатий в общей популяции являются результатами международных многоцентровых исследований, на основании которых создаются электронные информационные базы данных, учитывающие этнические, расовые и географические особенности отдельных синдромов наследственной аритмии [3, 5, 10]. Например, в европейских и североамериканских популяциях BrS встречается от 0,012% до 0,26%, тогда как в эндемичных районах юго-восточной Азии это значительно выше и составляет от 0,7% до 1,0% [12]. Распространенность синдрома Джервелла-Ланге-Нильсена во всем мире составляет от 1 до 6 на 1 млн населения, а в скандинавских странах - 1 на 200 000 населения [3, 16]. Сердечные каналопатии вместо с генетическими кардиомиопатиями входят в число основных причин заболеваемости и смертности в детской популяции с ежегодной заболеваемостью 1,1-1,5 на 100 000 детей в возрасте до 18 лет [7, 17].

Дисперсия выявляемости сердечных каналопатий также объясняется широкой генетической гетерогенностью отдельных популяций и влиянием внешних факторов [18, 19]. Так, показано, что распространенность SQTS с интервалом QTc ≤ 300 мс имел самую высокую частоту на 100 000 человек у афроамериканцев (5,8), далее последовали европеоиды (3,2), латиноамериканцы (1,8) и жители азиатских и тихоокеанских островов (1,6) [3, 15]. Бессимптомное течение скрытого наследственного заболевания снижает реальную популяционную частоту наследственной аритмии. Например, в 40% генотипированных случаев LQTS интервалы QT находятся в пределах нормы [20, 21]. Поэтому считают, что предполагаемая распространенность LQTS в популяции может быть выше существующей статистики [13, 16]. По данным эпидемиологических исследований, распространенность LQTS, BrS и CPVT в отдельности составляет около 1:2000 [5, 22]. Наиболее редкой наследственной аритмией является SQTS, частота ко-

торого колеблется от 0,1 до 0,003% в популяции [7, 15], наоборот, синдром ранней реполяризации (ERS, early repolarization syndrome) встречается гораздо чаще - от 1% до 13% населения в целом [23].

На распространенность LQTS и SQTs, наряду с другими факторами влияют методические погрешности, связанные с измерением интервала QT на стандартной ЭКГ, а также отсутствие единых пороговых величин интервала QT, являющихся диагностическими ЭКГ-паттернами для LQTS и SQTs [13, 24]. Кроме того, широкое применение в практике провокационного теста с аймалином привело к существенному увеличению частоты BrS и вызвало лекарственно-индуцированную «бругадофобию» [25]. В связи с этим сообщалось, что в Европе 70% бессимптомных пациентов с BrS были «диагностированы» после положительного аймалинового теста [6].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ СЕРДЕЧНЫХ КАНАЛОПАТИЙ

Трудности клинической диагностики наследственных аритмий обусловлены неспецифической симптоматикой, в некоторых случаях отсутствием ЭКГ-паттерна и преобладанием скрытых (бессимптомных) вариантов. Ключевыми компонентами в установлении диагноза каналопатий являются тщательная оценка имеющихся симптомов, поиск соответствующих анамнестических данных и обоснованный подход к диагностическим процедурам [6, 26, 27]. Поскольку затронутые пациенты могут сначала обратиться к врачам разного профиля (семейные врачи, терапевты, педиатры, неврологи и др.) важно чтобы не только кардиологи могли идентифицировать признаки наследственных аритмий.

Клиническая манифестация наследственных аритмий позволяет выявлять симптоматических пациентов чаще и раньше, чем бессимптомных пациентов [1, 28]. Наиболее частыми и грозными проявлениями наследственных аритмий являются обмороки, судороги и внезапная смерть, возникающие под влиянием определенных триггеров. Обморок считается одной из самых сложных дилемм для врача, поскольку, с одной стороны, он может быть таким же невинным, как вазовагальный обморок, а с другой - таким же летальным, как обморок, связанный с полиморфной желудочковой тахикардией (ЖТ) или ФЖ [2, 13, 29].

При каналопатиях аритмогенез может проявляться различными видами ЖТ, имеющей дифференциально-диагностическое значение. Так, для LQTS наиболее характерна полиморфная ЖТ типа *torsades de pointes*; при BrS это - полиморфная ЖТ [27, 30]. При CPVT наблюдается двунаправленная ЖТ, характеризующаяся чередованием полярности ведущих зубцов QRS [31], а при аритмогенной КМП правого желудочка - мономорфная ЖТ типа блокады левой ножки пучка Гиса. Эти аритмии часто купируются спонтанно, но могут трансформироваться в ФЖ, требующую проведения электрической дефибрилляции. Во время аритмии пациенты нередко испытывают сердцебиение, головокружение, одышку, боль в груди и резкую слабость, а также страх или панику.

Следует отметить, что при синдромальных вариантах каналопатий, кроме кардиального фенотипа, выявляются экстракардиальные, мультисистемные поражения, которые могут как помочь правильной диагностике заболевания, так и привести к неправильному ведению пациента. Например, удлиненный интервал QT и врожденная двухсторонняя нейросенсорная глухота характерны для синдрома Джервелла-Ланге-Нильсена [13], а лицевой дисморфизм и синдактилия - для синдрома Андерсена-Тавила [14].

Анализ возможных триггеров аритмий часто служит основанием для подозрения на каналопатию. Так, аритмическое событие, возникающее во время физических усилий, особенно при плавании, предполагает тип LQT1, а аритмический обморок, связанный с внезапными громкими слуховыми стимулами характерен для типа LQT2 [32]. Поскольку физические и эмоциональные стимулы физиологически связаны с повышенным выбросом катехоламинов, появление обморока в таких ситуациях является характерным для CPVT [33]. Аритмические события, возникающие во время сна или отдыха, а также на фоне лихорадки указывают на тип LQT3 или BrS, которые связаны с мутацией гена *SCN5A* [12, 22].

Необходимо отметить, что вероятность фенотипических проявлений наследственных аритмий и, следовательно, вероятность диагностики этих заболеваний определяется неполной пенетрантностью и переменной экспрессивностью ответственных генов [7, 18]. Практически все наследственные аритмические синдромы имеют неполную пенетрантность (в менее 100% случаев) [4]. Например, для отдельных генетических типов LQTS клиническая пенетрантность колеблется в широком диапазоне - от 25% до 100% и в среднем составляет около 40% [16]. Это означает, что часть затронутых пациентов остаются бессимптомными. Следовательно, нормальные интервалы QTc на ЭКГ не исключают LQTS у членов семьи первой степени родства. В связи с этим, вероятность положительного генетического теста наиболее высока у лиц с самой высокой фенотипической пенетрантностью [18]. Кроме того, из-за возрастной пенетрантности ряда наследственных аритмий рекомендуется детей обследовать повторно в подростковом или раннем взрослом периоде [17, 34].

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ ДИАГНОЗЫ, ТРЕБУЮЩИЕ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Учитывая, что симптоматические пациенты часто имеют рецидивирующие обмороки из-за ЖТ или ФЖ, они могут длительное время наблюдаться с диагнозом «эпилепсия» и без эффекта получать противосудорожную терапию [29]. Поэтому подробный семейный анамнез и анализ ЭКГ являются обязательными у всех пациентов с электроэнцефалографически отрицательным судорожным расстройством, у маленьких детей с атипичными судорогами во время лихорадки и у членов семьи внезапной младенческой смерти [17, 35].

В отличие от аритмического обморока приступ эпилепсии обычно носит продромальный характер, имеются предвестники (ауры) обморока. В случае пре-

рванной остановки сердца обморок обычно длится недолго и при этом редко возникают судороги. Однако большинство приступов эпилепсии сопровождается продолжительными и генерализованными судорогами, и после приступа пациенты испытывают резкую слабость, упадок сил и возможен прикус языка. Показано, что злокачественные аритмии встречаются в значительной части приступов генерализованных судорог и представляют собой возможный патофизиологический механизм связи необъяснимой внезапной смерти и эпилепсии [29]. Так, в когорте пациентов с LQTS в 71% случаев были выявлены аномальные электроэнцефалограммы по сравнению с 13% в контрольной группе ($p < 0,01$) [35]. Тщательное обследование этих пациентов выявило мутацию гена *KCNQ1*, ответственного за LQT1. Известно, что *KCNQ1*, кодирующий калиевый канал, экспрессируется не только в сердце, но и в переднем мозге и стволе мозга [24, 35]. Следовательно, отдельные пациенты с диагнозом эпилепсии могут иметь сопутствующие наследственные аритмии и подвергаться особенно высокому риску фатальной аритмии [13]. Поэтому информация о внезапной смерти в семье пациента с необычным судорожным приступом должна побудить к тщательному кардиологическому обследованию.

Первичные периодические параличи или нервно-мышечные каналопатии у детей также заслуживают внимание в отношении сердечных каналопатий. Так, у пациентов с синдромом Андерсена-Тавила (классический тип LQT7) калий-чувствительный преходящий периодический паралич встречается почти всегда, и часто возникает на фоне длительной общей слабости и протекает без миотонических проявлений [14]. Эпизоды мышечной слабости манифестируют, как правило, до 10 лет или в подростковом возрасте.

ЭКГ-ПАТТЕРНЫ НАСЛЕДСТВЕННЫХ АРИТМИЙ И ТРУДНОСТИ ИНТЕРПРЕТАЦИИ ЭКГ В ПОКОЕ

Необходимо отметить, что частым проявлением сердечного фенотипа являются изменения на ЭКГ, включая различные нарушения ритма и проводимости [4]. ЭКГ-паттерны, специфичные для отдельных каналопатий, играют важную роль в диагностике этих состояний. Поэтому регистрация ЭКГ в 12 отведениях в покое является неотъемлемой частью оценки предполагаемого случая каналопатии. При этом следует проводить подробный анализ всех параметров ЭКГ, поскольку могут сосуществовать аномалии деполяризации и реполяризации как предсердий, так и желудочков [27, 30].

Основанием для диагностики LQTS с высокой вероятностью, согласно диагностической балльной шкале LQTS, является интервал QTc ≥ 500 мс на серии стандартных ЭКГ и при отсутствии вторичных причин удлинения интервала QT (рис. 1) [13, 20]. Аналогичным требованием к диагностике SQTs является интервал QTc ≤ 330 мс [15]. Однако они представляют собой крайние отклонения интервалов QTc, которые могут привести к гиподиагностике LQTS и SQTs в более умеренных случаях.

Патологические изменения стандартной ЭКГ в покое, не имеющие другого объяснения, могут быть подозрительными в отношении сердечных каналопатий:

- удлиненный / укороченный интервал QT / QTc;
- желудочковые экстрасистолы, возникающие во время стресс-теста с нагрузкой;
- косо-нисходящий (сводчатый) или седловидный подъем сегмента ST в отведениях V1-V3 (рис. 2);
- альтернация зубца T (отрицательные или аномальные зубцы T);
- замедление проводимости сердца (синатриальные, атриовентрикулярные и интравентрикулярные блокады);
- регистрация волны эpsilon на ЭКГ в отведениях V1-V3;
- выраженные зубцы U, удлиняющие интервал QT-U, в прекардиальных отведениях ЭКГ;
- выраженные зубцы J, проявляющиеся элевацией сегмента ST или без нее, особенно в задних или заднебоковых отведениях ЭКГ;
- депрессия сегмента PQ (PR) в нижних отведениях ЭКГ.

Несмотря на достаточную информативность стандартной ЭКГ в покое, практически во всех видах каналопатий этот метод имеет свои ограничения. Так, существуют сложности с точным определением интервала QT, что негативно влияет на частоту и своевременность диагностики LQTS и SQTs. Причинами этого могут быть аномалии морфологии комплекса ST-T (двухфазные, низкоамплитудные или инвертированные зубцы T), вызванные блокадой ножек пучка Гиса, электролитным дисбалансом, гипертрофией желудочков, дигиталисным эффектом и т. д. [8, 24]. Поэтому наиболее точным является касательный или тангенциальный способ определения конца зубца T путем пересечения касательной линии, проведенной от самой крутой точки наклона зубца T, с изoeлектрической линией. Чтобы нивелировать влияние ЧСС на интервал QT проводят его коррекцию на ЧСС (QTc) с помощью математических формул, из которых часто используется формула Базетта. Сообщалось, что даже эксперты измеряют интервал QT при LQTS с ошибкой от 10 до 70 мс [16]. Изучение распространенности SQTs на основе анализа более 6,3 млн записей ЭКГ у 1,7 млн человек при автоматическом анализе ЭКГ выявило 1086 случаев с интервалом QTc ≤ 300 мс, а при измерении интервала QT вручную лишь в 45 эпизодах был подтвержден QTc ≤ 300 мс [5].

Также известно, что регистрация выраженных зубцов U в прекардиальных отведениях ЭКГ при синдромах Андерсена-Тавила и анкирина-В имитирует удлинение интервала QT-U, а исключение зубцов U из расчета интервала QT почти всегда показывает нормальные или пограничные интервалы QT (рис. 3) [8, 18]. Поэтому, до сих пор возникают дискуссии о том, являются ли синдромы анкирина-В и Андерсена-Тавила «типичными» формами LQTS [13].

РАСШИРЕННОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ПОДОЗРЕНИЕМ НА НАСЛЕДСТВЕННУЮ АРИТМИЮ

Если по результатам клинической оценки возникают основания подозревать конкретную каналопатию, то

следует провести дополнительные исследования, включая генетическое тестирование. Таким образом, случаи внезапной смерти в молодом возрасте у родственников, обмороки, задокументированные ЖТ/ФЖ или атипичная эпилепсия в контексте определенных триггеров должны побудить к дальнейшему обследованию.

Стресс-тест с физической нагрузкой

У пациентов с симптомами, указывающими на каналопатию, и кажущейся нормальной ЭКГ в покое, может быть выполнен стресс-тест с физической нагрузкой. По данным EHRA, при различных синдромальных наследственных аритмиях нагрузочный стресс-тест использовался в 36-82% случаев [6]. Учитывая, что около 40% случаев LQTS на ЭКГ в покое имеется нормальный интервал QT, предлагается оценить реакцию интервала QT/QTc при физической нагрузке [32]. Если, при типах LQT2 и LQT3 интервал QTc укорачивается, то у пациентов с типом LQT1 происходит парадоксальное удлинение интервала QTc. Появление при стресс-тесте полиморфной или двунаправленной ЖТ, исчезающей во время фазы восстановления, является характерным признаком CPVT [22, 33]. Однако положительный нагрузочный тест выявлен у 63% пациентов с CPVT, и поэтому отрицательный стресс-тест не исключает CPVT [31]. В случаях, когда стандартный стресс-тест не выявляет желудочковых аритмий, несмотря на высокое клиническое подозрение на CPVT, может быть использован протокол исследования с «взрывной» физической нагрузкой. Это обеспечивает достижение необходимого уровня стресса, т.е. быстрое увеличение ЧСС, с высокой вероятностью индукции ЖТ [34].

Регистрация высоких прекардиальных отведений ЭКГ

Показано, что регистрация отведений V1-V3 на 1-2 межреберье выше стандартных позиций в случае седловидного подъема сегмента ST, может выявить скрытый ЭКГ-паттерн BrS типа 1 [12]. Кроме того, эхокардиографическое определение уровня регистрации отведений V1-V3, соответствующего анатомической локализации выходного тракта правого желудочка, увеличивает частоту диагностического ЭКГ-паттерна BrS типа 1 по сравнению со стандартной методикой: 100% против 43% ($p < 0,001$) [25]. Также рекомендуются дополнительные критерии ЭКГ-паттерна BrS, такие как индекс Коррадо для ЭКГ-паттерна типа 1 и измерение угла β для типа 2 [8].

Холтеровское мониторирование ЭКГ

Оно используется для выявления скрытых нарушений ритма и проводимости сердца у пациентов с подозрением на наследственную аритмию. При этом также необходимо определять наличие различных триггеров аритмических событий. По данным EHRA, холтеровское мониторирование ЭКГ в европейских странах использовалось в 63-83% случаев при подозрении на наследственную аритмию [6].

Показано, что спонтанный ЭКГ-паттерн BrS может носить интермиттирующий или непостоянный характер и, поэтому воспроизводимость ЭКГ-паттерна BrS при повторных записях ЭКГ составляет лишь 25% [26]. В этих случаях холтеровское мониториро-

вание ЭКГ может помочь в выявлении динамического ЭКГ-паттерна BrS типа 1, и тем самым, позволит исключить необходимость медикаментозной провокации. Кроме того, холтеровское мониторирование ЭКГ может использоваться в качестве диагностической альтернативы у детей, которые не могут выполнять нагрузочный тест, а также у людей, чьи симптомы связаны с эмоциями, а не с физическими упражнениями [32]. В случае подозрения на аритмогенный обморок иногда прибегают к имплантации кардиомонитора, осуществляющего контроль ЭКГ в течение от 6 мес. до двух лет, который может выявлять нарушения сердечного ритма [36].

Электрофизиологическое исследование (ЭФИ)

В большинстве случаев каналопатий применение ЭФИ с целью индуцирования ЖТ, не имеет подтвержденной пользы и, поэтому не является стандартным методом диагностики [8]. Показано, что прогностическая ценность положительного результата ЭФИ при различных видах каналопатий составляет 37-50%, отрицательного результата - 46-97% [22]. Возможность индукции ЖТ с использованием менее агрессивного режима электростимуляции (одним или двумя экстрастимулами) повышает прогностическую ценность метода. ЭФИ в основном рекомендуется для стратификации риска аритмических событий, определения показаний к имплантации кардиовертера-дефибриллятора у бессимптомных пациентов и оценки эффективности медикаментозной или аблационной терапии [8]. Однако невозможность индукции ЖТ не обязательно указывает на низкий риск аритмии, особенно у пациентов с клиническими признаками высокого риска.

По данным EHRA, в большинстве клиник Европы (82-98%) ЭФИ не используется для провокации желудочковых тахикардий, за исключением BrS, где 39% клиник сообщали о применении этого метода [6]. При этом индуцирование ЖТ или ФЖ, являющееся основной конечной точкой ЭФИ, выявляется в 60-70% случаев [22].

Тесты медикаментозной провокации

Если другой диагноз не установлен и характеристики BCC могут соответствовать BrS, рекомендуются провокационные тесты с помощью антиаритмических препаратов класса I (аймалин, флекаинид, прокаинамид) у членов семьи первой степени родства со структурно нормальным сердцем [30]. После внутривенного введения препарата рекомендуют запись стандартной ЭКГ или холтеровское мониторирование ЭКГ в 12 отведениях с высокими отведениями V1-V3. Показано, что аймалин дает значительно больше положительных результатов, чем прокаинамид или флекаинид [12]. Несмотря на высокую чувствительность, проба с аймалином менее специфична. Так, у пациентов с типом LQT3, аритмогенной КМП правого желудочка и комплексами r-ST в отведениях V1-V3 может быть индуцирован ЭКГ-паттерн BrS типа 1 [30]. Поэтому положительная проба с аймалином не дает какой-либо полезной информации о риске аритмических событий у бессимптомных лиц с ЭКГ-паттерном BrS типа 2 или 3 [8]. Инфузия низких доз адреналина используется в качестве диагностической альтернативы у пациентов с

LQTS, которые не могут выполнять нагрузочный тест. Проба с адреналином продемонстрировала низкую чувствительность (28%) и высокую специфичность (98%) по сравнению с физической нагрузкой [13].

По данным EHRA, диагностическая медикаментозная провокация при подозрении на наследственную аритмию применяется несистематически в более половине клиник Европы [6]. Так, для диагностики BrS провокационный тест с блокатором натриевых каналов использовали 90% клиник и для диагностики CPVT пробу с изопроterenолом - 36% клиник. Кроме того, для диагностики LQTS, SQTS и ERS не прибегают к медикаментозной провокации 80-92% клиник, а при идиопатической ФЖ - 67% клиник.

Визуализация сердца

Если речь идет о заболеваниях сердца с аритмией, в частности о гипертрофической или дилатационной КМП или аритмогенной КМП, то современные методы визуализации - эхокардиография или магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца могут давать дополнительную информацию [1, 7]. При этом рекомендуется проводить повторные МРТ и следить за любой эволюцией фенотипа. По данным EHRA, эхокардиография является наиболее распространенным исследованием, используемым в 72-84% аритмологических центров Европы [6]. При этом МРТ рекомендуется для обследования пациентов с BrS, ERS и идиопатической ФЖ чаще, чем для LQTS, SQTS и CPVT: 27-54% против 11-17%. Отдельные клиники предпочитают включать коронарную ангиографию в план обследования пациентов с подозрением на идиопатическую ФЖ (62% центров) и CPVT (27%) [33]. Биопсия миокарда и сигнал-усредненная ЭКГ включены в диагностическое обследование идиопатической ФЖ и BrS, но редко рекомендуются в качестве альтернативы.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ШКАЛЫ БАЛЛЬНОЙ ОЦЕНКИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ АРИТМИЙ

В клинической практике для верификации наследственных аритмических синдромов широко используют диагностические шкалы балльной оценки, которые учитывают совокупное значение критериев: ЭКГ-паттерны, характер симптомов, семейный анамнез и результаты генетического теста [13, 15, 33]. Такой подход оправдан отсутствием абсолютных пороговых значений для удлиненного и укороченного интервалов QTc для диагностики LQTS и SQTS, а также трудностями дифференциации ЭКГ-паттерна BrS и конфигурации комплекса QRS-T при синдромах J-волны [6, 23, 31]. Например, пороговые интервалы QTc для подозрения / диагностики SQTS варьируют в широком диапазоне - от 220 до 360 мс: есть «серая зона» от 370 до 330 мс [15]. Эти сложности решаются в рамках диагностической шкалы SQTS, где различным величинам интервала QTc в зависимости от убедительности / вероятности диагноза зачисляют разные баллы. Так, за интервал QTc <370 мс присваивается 1 балл, за интервал QTc <350 мс - 2 балла и за интервал QTc <330 мс - 3 балла.

Кроме того, диагностические шкалы позволяют определять градации вероятности конкретного синдрома наследственной аритмии. Например, при пер-

воначальной оценке пациентов с признаками LQTS согласно шкале P.J.Schwartz et al. (2020), если сумма баллов составляет ≤ 1 , то это указывает на низкую вероятность LQTS, при 1,5-3 баллах - на промежуточную вероятность LQTS и при $\geq 3,5$ балла - на высокую вероятность LQTS [13]. Несмотря на то, что диагностические шкалы обеспечивают системный подход к верификации диагноза, в случаях подозрения на каналопатии у членов семьи проба на значение оценочной шкалы не будет высокочувствительным из-за неполной пенетрантности [8, 28].

Для диагностики BrS обычно пользуются консенсусным заключением экспертов HRS/EHRA/APHRS, а Шанхайская балльная шкала применяется в случаях лекарственно-индуцированного ЭКГ-паттерна BrS [12]. В этом случае для подтверждения диагноза, помимо ЭКГ-паттерна, требуется наличие одного из следующих критериев: задокументированная ФЖ / полиморфная ЖТ, обморок, ВСС в семье у лиц моложе 45 лет с негативным заключением аутопсии, ЭКГ-паттерн BrS типа 1 у членов семьи или ночное агональное дыхание [8, 25].

Для объективной оценки предтестовой вероятности CPVT была разработана диагностическая шкала, которая включает современные фенотипические характеристики CPVT [31]. К ним относятся факторы, которые повышают (возраст моложе 40 лет, генная позитивность, семейный анамнез) или понижают (желудочковая эктопия, ишемическая болезнь сердца, более длинный интервал QT) вероятность CPVT. Согласно этой шкале, 3,5-12 баллов соответствует высокой предтестовой вероятности CPVT, что означает наличие определенной или более 90%-ной вероятности CPVT. При этом стресс-индуцируемая полиморфная ЖТ при ЧСС >100 уд/мин приравнивается к 4 баллам, что аналогично положительному генетическому тесту на патогенный вариант [31]. Учитывая доминирующее положение стресс-индуцированной полиморфной ЖТ при CPVT, широкий круг пациентов может оказаться в категории «возможной» CPVT. Вероятно, будущие рекомендации позволят уточнить критерии высоковероятного диагноза CPVT, особенно в отношении большой доли негенотипированных или генотип-отрицательных пациентов.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ

По данным EHRA, около 40% пациентов и их родственников не проходят генетическое тестирование [6, 19]. Понимание генетических и молекулярных основ каналопатий может способствовать улучшению профилактики ВСС. Современные технологии секвенирования нового поколения (next generation sequencing) позволяют исследовать панель нарушений ритма сердца, включающую в себя 40 генов, а также их мутаций, связанных с развитием каналопатий [19]. Для генетического тестирования важным является подтверждение связи выявленных генетических изменений с клиническим фенотипом. Поэтому вероятность положительного теста наиболее высока у лиц с высокой фенотипической пенетрантностью [18].

Для всех предполагаемых диагнозов, связанных с каналопатиями, необходимо обосновать показания к генетическому тестированию. Генетическое тестирование играет важную роль в выявлении «предсимптомных» или «малосимптомных» молодых лиц с генетическим фенотипом, ассоциированным с риском развития ВСС, что позволяет своевременно проводить профилактические меры [19, 37].

Необходимо отметить, что Российские клинические рекомендации «Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть» разработаны на основе рекомендаций Европейского общества кардиологов (ЕОК), с учетом национальной специфики, особенностей обследования, лечения, учитывающих доступность медицинской помощи [38, 39]. Уровни убедительности рекомендаций (УУР) и уровни достоверности доказательств (УДД) для обоснования проведения диагностического генетического тестирования тесно связаны с вероятностью положительного теста в зависимости от наследственного аритмического синдрома.

Согласно этим клиническим рекомендациям [38, 39], проведение комплексного генетического анализа на выявление возможных мутаций в генах *KCNQ1*, *KCNH2* и *SCN5A* (LQT1-3 - наиболее распространенные формы заболевания) рекомендовано всем пациентам, имеющим клинические проявления LQTS, отягощенный семейный анамнез и удлинение интервала QTc, зарегистрированное на ЭКГ в покое или при проведении провокационных диагностических проб (ЕОК IA или УУР С, УДД 5), а также всем пациентам, не имеющим характерных для LQTS клинических симптомов, при регистрации на ЭКГ удлинения интервала QTc >500 мс при отсутствии других возможных причин удлинения интервала QT (ЕОК IA или УУР С, УДД 5).

В случае обнаружения у пациентов с LQTS и BrS генетических мутаций, проведение скрининга, направленного на выявление характерных для этих заболеваний мутаций, рекомендовано всем близким родственникам, даже при отсутствии у них характерных для этих заболеваний клинических проявлений и изменений ЭКГ для оценки индивидуального прогноза (ЕОК IIaB или УУР С, УДД 5) [38, 39]. В то же время, проведение генетического тестирования лицам, имеющим ЭКГ-изменения 2 и 3 типов BrS, при отсутствии у них клинических проявлений и отягощенного по ВСС семейного анамнеза в настоящее время не рекомендовано (ЕОК IIIС или УУР С, УДД 5) [38, 39].

Проведение генетического тестирования на обнаружение мутаций в генах *RyR2* и *CASQ2* рекомендовано всем пациентам с CPVT и пациентам, клинические проявления которых с большой вероятностью могут быть обусловлены этим заболеванием, особенно при отягощенном семейном анамнезе для стратификации риска (ЕОК IC или УУР С, УДД 5) [38, 39]. Пациентам с SQTS рекомендовано проведение комплексного молекулярно-генетического скрининга (выявление наиболее частых мутаций в генах *KCNH2*, *KCNQ1* и *KCNJ2*) для выявления персональных рисков (ЕОК IC или УУР С, УДД 5) [38, 39]. При этом следует учитывать низкую чувствительность методов в диагностике этого заболевания.

В зависимости от уровня имеющихся доказательств генетический вариант может быть охарактеризован как: доброкачественный; вероятно, доброкачественный; вариант неопределенной значимости; вероятно, патогенный; патогенный [18]. Патогенный вариант подтверждает клинический диагноз и может служить прогностическим или терапевтическим ориентиром, а также иметь большое значение для последующего скрининга членов семьи. За редкими исключениями, вариант неопределенной значимости не может использоваться для ведения пробанда или прогностической оценки бессимптомных членов семьи [40].

Также важно отметить, что в консенсусном заключении экспертов EHRA/HRS/APHRS/LAHRS (2022) изложена концепция «ключевых генов» по версии ClinGen (Clinical Genome Resource), то есть генов, которые для каждого варианта должны быть включены в «идеальный» скрининг, чтобы повысить достижение клинически полезных результатов [18]. Чувствительность тестов, предлагаемых для рутинных генетических исследований, для всех типов LQTS и CPVT в среднем составляет 65% и 60% соответственно, при SQTS - 40% и при BrS - 25-30% [18].

Как известно, наиболее убедительным доказательством в поддержку патогенности вариантов является сегрегация по фенотипу у нескольких членов семьи [8, 28]. Поэтому положительный генетический тест у пробанда дает возможность для каскадного тестирования родственников первой степени родства на наличие патогенного варианта. В целом каскадный скрининг рекомендуется, когда результаты повлияют на клиническое ведение. Если у членов семьи пробанда генетическое тестирование дало отрицательный результат (не выявлено вероятно патогенного или патогенного варианта), то необходимо проводить регулярный клинический скрининг, поскольку существует значительная фенотипическая гетерогенность в возрасте манифестации заболевания у членов одной семьи [25, 34].

Как известно, что в 30-40% случаев необъяснимой внезапной смерти аутопсия не выявляет причины смерти, несмотря на токсикологический и гистопатологический анализы [41]. В этих случаях основной предполагаемой причиной смерти является внезапная аритмическая смерть, связанная со скрытой наследственной аритмией [8]. Поэтому, согласно рекомендациям, в случаях необъяснимой внезапной смерти и при подозрении на наследственные заболевания показано посмертное генетическое тестирование (молекулярная аутопсия), а в случае выявления патогенного или вероятно патогенного варианта рекомендуют каскадный семейный скрининг (ЕОК IC или УУР С, УДД 5) [38, 39].

Необходимо отметить, что благодаря появлению высокопроизводительных методов секвенирования ДНК стало доступным крупномасштабное секвенирование с использованием панкардиальных панелей (обычно 50-100 генов, связанных с сердцем) вплоть до секвенирования всего экзона и всего генома в когортах с ранее необъяснимой ВСС [41]. Одним из важных открытий этого стал высокий уровень патогенных вариантов в генах, вовлеченных в наследственную КМП, на долю которых приходится до 70% клинически поддаю-

щихся лечению патогенных вариантов при необъяснимой ВСС [41-43].

Также показано, что комбинация молекулярной аутопсии и клинико-генетического исследования выживших родственников увеличивает вероятность идентификации патогенного или вероятно патогенного варианта, а дополнительный независимый результат молекулярной аутопсии составляет 15-30% [44]. Несмотря на это, в клинической практике только 70% врачей рассматривали молекулярную аутопсию при подозрении на наследственную причину внезапной смерти [2, 10].

ПРОБЛЕМЫ ИНТЕРПРЕТАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТА

Растет генетическая и фенотипическая гетерогенность и появляется все больше свидетельств того, что некоторые наследственные аритмии являются олигогенными заболеваниями [18, 45], которые представляют дополнительные трудности в генетической идентификации. Поэтому выбор панели генетических тестов, и интерпретация результатов генотипирования требуют высокого уровня специальных знаний и междисциплинарный подход. Идентификация патогенного варианта увеличивает риск развития фенотипа, но не приравнивается к клиническому диагнозу. Также отрицательный результат генетического теста никогда не исключает обоснованный клинический диагноз. Если результат положительный, то его правдоподобность необходимо проверить, поскольку может оказаться, что выявленная мутация не является причиной или единственной причиной заболевания [18].

Из-за повторения фенотипов и генетической гетерогенности выбор правильного теста для генотипирования может быть затруднен. При этом аналогичный фенотип может быть вызван мутациями в разных генах (синдром «генетического перекрытия») [11, 17]. С другой стороны, одна и та же мутация может привести к разным фенотипам даже в одной семье (переменная экспрессивность): например, члены семьи с одинаковой мутацией гена *SCN5A* могут иметь разные фенотипы, такие как BrS, LQTS и аномалии проводимости сердца [19].

Поэтому без предполагаемого диагноза нет смысла проводить общий генетический тест для скрининга каждого известного гена, связанного с ВСС [8]. Такой скрининг часто обнаруживает варианты / мутации, которые не были причиной заболевания в конкретном случае. Даже при наличии предполагаемого диагноза, иногда результаты не могут быть правильно интерпретированы без генетического и клинического обследования родственников, особенно если рассматриваемая мутация до сих пор неизвестна. Кроме того, идентификация большого количества второстепенных генов, отвечающих за несколько вариантов, увеличивает неопределенность интерпретации генетического теста [18].

Необходимо отметить, что генетические варианты внезапной смерти у молодых часто остаются как варианты неопределенной значимости в течение многих лет, что затрудняет их ведение [38]. Эти семьи следуют вести так, как если бы они имели отрицательный гено-

тип, и варианты неопределенной значимости не должны влиять на клинические решения по ведению. Однако некоторые из них могут быстро перейти в вероятно патогенные варианты после тщательной проверки и, поэтому лечение и избегание определенных триггеров аритмии у бессимптомных пациентов могут благоприятно повлиять на течение заболевания.

Генетические исследования заболеваний в основном сосредоточены на изменениях первичной структуры ДНК, связанных с изменениями в транскрипции и трансляции генов [18]. Однако существует большое количество случаев наследственных желудочковых аритмий с нормальной структурой сердца, в которых причинный ген не был обнаружен. Среди потенциальных причин генетически неопределенных результатов могут быть эпигенетические факторы, влияющие на экспрессию генов восприимчивости к желудочковым аритмиям [46]. Например, при BrS было зарегистрировано около 20 патогенных генов, но комплексные факторы одного гена и полигенные факторы, по-прежнему составляют 60-80% неизвестных причин заболевания [12, 45].

Учитывая, что первичные КМП нередко до развития кардиомиопатической картины, проявляются различными аритмиями, они могут быть интерпретированы как первичные электрические болезни [44]. Поэтому, у пациентов с подозрением на КМП или наследственную аритмию комплексное генетическое тестирование имеет высокую диагностическую ценность и может перевесить бремя неопределенных результатов тестирования.

ОСВЕДОМЛЕННОСТЬ И КОМПЕТЕНЦИИ ВРАЧЕЙ ПО НАСЛЕДСТВЕННЫМ АРИТМИЯМ

Учитывая редкость наследственной аритмии в популяции, фенотипическую вариабельность и преобладание бессимптомных членов семьи пробанда, осведомленность врачей играет важную роль в выявлении этих пациентов в клинической практике [5, 28]. Кроме того, эти пациенты нередко обращаются к врачам разных специальностей, что может привести к ошибочной или поздней диагностике наследственной аритмии и, следовательно, они могут оставаться без эффективного лечения, несмотря на высокий риск ВСС [2, 6, 35].

В связи с этим в последние годы особое внимание уделяют изучению осведомленности врачей о наследственных аритмиях и их отношения к выполнению необходимых диагностических процедур, включая направление в специализированные клиники для консультирования [6]. В многоцентровом исследовании, проведенном под эгидой EHRA, изучалась текущая практика ведения молодых пациентов, перенесших ВСС [1]. Результаты онлайн-опроса выявили непоследовательный подход к использованию нагрузочного стресс-теста, медикаментозной провокации и генетического тестирования. При этом 2/3 врачей не обсуждали результаты генетических тестов с генетиком, аутопсия внезапно умерших проводилась только в 43% случаев, а посмертное генетическое тестирование - в 37% случаев.

Врачи общей практики могут сыграть существенную роль в выявлении лиц с подозрением на наслед-

ственные аритмии, направляя их на генетическое консультирование. Так, опрос 106 врачей общей практики показал, что из них только 40% в своей практике наблюдали молодых пациентов с семейным анамнезом ВСС [28]. Несмотря на важность сбора семейного анамнеза для выявления и надлежащего лечения генетического заболевания, только 21% врачей общей практики и 46% кардиологов сообщали, что наследственная аритмия была диагностирована в результате семейного скрининга. Из них около 40% врачей общей практики и 30% кардиологов вообще не рассматривали дальнейшие исследования при наличии семейного анамнеза ВСС в молодом возрасте.

В другом исследовании анкетирование 154 врачей хирургического профиля (общие хирурги, акушеры, анестезиологи) показало, что большинство участников (80%) не обладали должными знаниями о ВСС или наследственной аритмии [47]. Участники опроса оценивали важность знаний о наследственной аритмии для их профессиональной работы следующим образом: 35% считают, что «это совсем не важно»; 32% назвали это «умеренно важно» и 28,5% были уверены, что «это очень важно». После проведенного опроса 95% респондентов заявили о своем желании получить дополнительное образование о наследственной аритмии посредством онлайн-сессий или очных семинаров.

Также следует отметить важность обучения пациентов управлению триггерами, связанными с наследственной аритмией. По данным EHRA, почти во всех клиниках (86-93%) пациенты с установленным диагнозом наследственной аритмии получали информацию о важности избегания специфических триггеров аритмических событий [6]. Кроме того, пациенты информировались о своем заболевании с помощью соответствующих веб-сайтов (77%) и информационных буклетов (56%). После начала терапии 68% пациентов наблюдались у кардиолога в университетских клиниках, 14% пациентов - у электрофизиолога, 13% пациентов - у кардиолога в больнице и 5% пациентов - у врачей общей практики.

Таким образом, проведенные данные свидетельствуют о неудовлетворительном соблюдении общепринятых рекомендаций в реальной клинической практике. Поэтому, устранение возможных причин поздней или ошибочной диагностики наследственных аритмий, включая реализацию образовательных программ среди врачей по вопросам ВСС и наследственных аритмий,

позволят повысить эффективность оказания медико-генетической помощи пациентам с подозрением на каналопатию и членам их семей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенный анализ результатов обследования и ведения пациентов с наследственными аритмиями в реальной клинической практике дает основание полагать, что несмотря на жизнеугрожающие последствия нарушений ритма и проводимости сердца для самих пациентов и членов их семей, отсутствует оптимальное решение комплекса проблем, связанных с сердечными каналопатиями. Наряду с разработкой и постоянным совершенствованием клинических рекомендаций по выявлению и ведению пациентов с высоким риском внезапной аритмической смерти, в том числе при наследственных аритмических синдромах, их реализация в клинических условиях сопряжена с трудностями, которые порой могут оказать катастрофическое влияние.

Наряду с нерешенными проблемами, связанными с генетической идентификацией наследственных аритмических синдромов, важное значение имеют строгое соблюдение актуальных клинических рекомендаций врачами, обеспечение междисциплинарного подхода к ведению этих пациентов, и стимулирование преподавания образовательных программ по наследственным аритмиям с целью улучшения компетенций профильных врачей. Кроме того, является актуальным объединение усилий различных медицинских учреждений по созданию единой информационной базы данных этих пациентов и создание дополнительных профильных центров и/или отделений кардиогенетики, координирующих работу по оказанию медико-генетической помощи затронутым пациентам и членам их семей.

При рассмотрении тактики обследования пациентов с подозрением на наследственные аритмии также необходимо учитывать, что в клинической практике LQTS и BrS составляют более 2/3 случаев. Синкопе и внезапная смерть являются признаками примерно 40% популяции наследственной аритмии, тогда как большинство этих пациентов диагностируются, когда они бессимптомны. В заключение следует отметить, что в совокупности решение этих задач может способствовать лучшей оценке эпидемиологии наследственных аритмий и помочь в эффективной профилактике внезапной аритмической смерти.

ЛИТЕРАТУРА

- Behr ER, Scrocco C, Wilde AAM, et al. Investigation on sudden unexpected death in the young in Europe: results of the European Heart Rhythm Association Survey. *Europace*. 2022;24(2): 331-339. <https://doi.org/10.1093/europace/euab176>.
- Priori SG, Marino M. Sudden cardiac death in the young: are we still missing the opportunity to prevent recurrences in the family? *Heart Rhythm*. 2021;18(10): 1645-1646. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2021.06.1179>.
- Wong CX, Brown A, Lau DH, et al. Epidemiology of sudden cardiac death: global and regional perspectives. *Heart, Lung and Circulation*. 2019;28(1): 6-14. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.08.026>.
- Schwartz PJ, Ackerman MJ, Antzelevitch C, et al. Inherited cardiac arrhythmias. *Nature Reviews Disease Primers*. 2020;6(1): 58. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0188-7>.
- Offerhaus JA, Bezzina CR, Wilde AAM. Epidemiology of inherited arrhythmias. *Nature Reviews Cardiology*. 2020;17(4): 205-215. <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0266-2>.
- Conte G, Scherr D, Lenarczyk R, et al. Diagnosis, family screening, and treatment of inherited arrhythmogenic diseases in Europe: results of the European Heart Rhythm

- Association Survey. *Europace*. 2020;22(12): 1904-1910. <https://doi.org/10.1093/europace/euaa223>.
7. Zeljkovic I, Gauthey A, Manninger M, et al. Genetic testing for inherited arrhythmia syndromes and cardiomyopathies: results of the European Heart Rhythm Association survey. *EP Europace*. 2024;26(9): euae216. <https://doi.org/10.1093/europace/euae216>.
8. Шляхто ЕВ, Арутюнов ГП, Беленков ЮН, и др. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти (2-е издание). М.: Медпрактика-М 2018:247с. [Shlyahoto EV, Arutyunov GP, Belenkov YuN, et al. National guidelines on risk stratification and prevention of sudden cardiac death (2-nd edition) M.: MEDPRACTICA-M 2018:247p. (In Russ.)]. ISBN: 978-5-98803-397-4.
9. Janzen ML, Davies B, Laksman ZWM, et al. Management of inherited arrhythmia syndromes: a HiRO consensus handbook on process of care. *Canadian Journal of Cardiology Open*. 2023;5(4): 268-284. <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2023.02.006>.
10. van den Heuvel LM, Do J, Yeates L, et al. Global approaches to cardiogenetic evaluation after sudden cardiac death in the young: a survey among health care professionals. *Heart Rhythm*. 2021;18(10): 1637-1644. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2021.03.037>.
11. Peltenburg PJ, Crotti L, Roston TM, et al. Current gaps in knowledge in inherited arrhythmia syndromes. *Netherlands Heart Journal*. 2023;31(7-8): 272-281. <https://doi.org/10.1007/s12471-023-01797-w>.
12. Nakano Y, Shimizu W. Brugada syndrome as a major cause of sudden cardiac death in Asians. *Journal of the American College of Cardiology: Asia*. 2022;2(4): 412-421. <https://doi.org/10.1016/j.jacasi.2022.03.011>.
13. Wilde AAM, Amin AS, Postema PG. Diagnosis, management, and therapeutic strategies for congenital long QT syndrome. *Heart*. 2022;108: 332-338. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-318259>.
14. Pérez-Riera AR, Barbosa-Barros R, Samesina N, et al. Andersen-Tawil syndrome: a comprehensive review. *Cardiology in Review*. 2021;29: 165-177. <https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000326>.
15. Бокерия ЛА, Проничева ИВ, Сергуладзе СЮ. Синдром короткого интервала QT и внезапная сердечная смерть: последние клинические и генетические достижения. *Анналы аритмологии*. 2022;19(3): 196-206. [Bockeria LA, Pronicheva IV, Serguladze SYu. Short QT syndrome and sudden cardiac death: recent clinical and genetic advances. *Annaly aritmologii*. 2022;19(3): 196-206. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15275/annaritmol.2022.3.9>.
16. Bains S, Neves R, J. Bos M, et al. Phenotypes of overdiagnosed long QT syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2023;81(5): 477-486. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.11.036>.
17. Martínez-Barrios E, Cesar S, Cruzalegui J, et al. Clinical genetics of inherited arrhythmogenic disease in the pediatric population. *Biomedicine*. 2022;10(1): 106. <https://doi.org/10.3390/biomedicine10010106>.
18. Wilde AAM, Semsarian C, Marquez MF, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the state of genetic testing for cardiac diseases. *Heart Rhythm*. 2022;19(7): e1-e59. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2022.03.1225>.
19. Specterman MJ, Behr E. Cardiogenetics: the role of genetic testing for inherited arrhythmia syndromes and sudden death. *Heart*. 2023;109(6): 434-441. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2021-320015>.
20. Искендеров БГ, Лохина ТВ, Молокова ЕА. и др. Врожденный синдром удлиненного интервала QT: генетическая архитектура, стратификация риска и терапевтические подходы. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2024;12(42): 5-15. [Iskenderov BG, Lokhina TV, Molokova EA, et al. Congenital long QT syndrome: genetic architecture, risk stratification and treatment approaches. *International Journal of Heart and Vascular Diseases*. 2024;12(42): 5-15 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24412/2311-1623-2024-42-5-15>.
21. Lahrouchi N, Tadros R, Crotti L, et al. Transethnic genome-wide association study provides insights in the genetic architecture and heritability of long QT syndrome. *Circulation*. 2020;142(4): 324-338. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045956>.
22. Singh M, Morin DP, Link MS. Sudden cardiac death in long QT syndrome, Brugada syndrome, and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2019;62(3): 227-234. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2019.05.006>.
23. Voskoboinik A, Hsia H, Moss J, et al. The many faces of early repolarization syndrome: a single-center case series. *Heart Rhythm*. 2020;17(2): 273-281. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.09.013>.
24. Schwartz PJ. 1970-2020: 50 years of research on the long QT syndrome: from almost zero knowledge to precision medicine. *European Heart Journal*. 2021;42(11): 1063-1072. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa769>.
25. Minier M, Probst V, Berthome P, et al. Age at diagnosis of Brugada syndrome: influence on clinical characteristics and risk of arrhythmia. *Heart Rhythm*. 2020;17(5 Pt A): 743-749. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.11.027>.
26. Domain G, Steinberg C, Davies B, et al. Long-term monitoring to detect risk of sudden cardiac death in inherited arrhythmia patients. *Canadian Journal of Cardiology Open*. 2024;6(9): 1066-1074. <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2024.05.007>.
27. Guo S, Zha L. Pathogenesis and clinical characteristics of hereditary arrhythmia diseases. *Genes*. 2024;15(11): 1368. <https://doi.org/10.3390/genes15111368>.
28. Piciacchia F, Auricchio A, Behr ER, et al. Family history of sudden cardiac death in the young and inherited arrhythmia syndromes: awareness and attitudes of general practitioners and private practice cardiologists. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*. 2023;16: 92-93. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.122.003913>.
29. Franklin WH, Laubham M. Neurologic complications of genetic channelopathies. *Handbook of Clinical Neurology*. 2021;177: 185-188. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819814-8.00014-7>.
30. Badura K, Bufawska D, Dabek B, et al. Primary electrical heart disease - principles of pathophysiology and genetics. *International Journal of Molecular Sciences*.

- 2024;25(3): 1826. <https://doi.org/10.3390/ijms25031826>
31. Aggarwal A, Stolear A, Alam MM, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: clinical characteristics, diagnostic evaluation and therapeutic strategies. *Journal of Clinical Medicine*. 2024;13(6): 1781. <https://doi.org/10.3390/jcm13061781>.
 32. Yang Y, Lv TT, Li SY, et al. Utility of provocative testing in the diagnosis and genotyping of congenital long QT syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Heart Association*. 2022;11(14): e025246. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.025246>.
 33. Kim CW, Aronow WS, Dutta T, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Cardiology in Review*. 2020;28(6): 325-331. <https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000302>.
 34. Kallas D, Roston TM, Franciosi S, et al. Evaluation of age at symptom onset, proband status, and sex as predictors of disease severity in pediatric catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm*. 2021;18(11): 1825-1832. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2021.07.061>.
 35. Shlobin NA, Thijs RD, Benditt DG, et al. Sudden death in epilepsy: the overlap between cardiac and neurological factors. *Brain Commun*. 2024;6(5): fcae309. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcae309>.
 36. Balfe C, Durand R, Crinion D, et al. The evidence for the implantable loop recorder in patients with inherited arrhythmia syndromes: a review of the literature. *Europace*. 2022;24(5): 706-712. <https://doi.org/10.1093/europace/euab256>.
 37. Логинова ЕН, Кирх ЕА, Нечаева ГИ. и др. Роль генетических исследований в профилактике жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости сердца у молодых. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(10): 4991. [Loginova EN, Kirkh EA, Nechaeva GI, et al. Role of genetic research in the prevention of life-threatening rhythm and cardiac conduction disorders in young people. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(10): 4991. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-4991>.
 38. Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н., Неминуций Н.М. и др. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4600. [Lebedev D.S., Mikhailov E.N., Neminuschiy N.M. et al. Ventricular arrhythmias. Ventricular tachycardias and sudden cardiac death. 2020 Clinical guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4600. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4600>.
 39. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *European Heart Journal*. 2022;43(40):3997-4126. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262>.
 40. Martin S, Jenewein T, Geisen C, et al. Re-evaluation of variants of uncertain significance in patients with hereditary arrhythmogenic disorders. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2024;24(1): 390. <https://doi.org/10.1186/s12872-024-04065-w>.
 41. Martínez-Barrios E, Grassi S, Brión M, et al. Molecular autopsy: twenty years of post-mortem diagnosis in sudden cardiac death. *Frontiers of Medicine*. 2023;10: 1118585. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1118585>.
 42. Lynge TH, Albert CM, Basso C, et al. Autopsy of all young sudden death cases is important to increase survival in family members left behind. *Europace*. 2024;26(6): euae128. <https://doi.org/10.1093/europace/euae128>.
 43. Isbister JC, Semsarian C. The role of the molecular autopsy in sudden cardiac death in young individuals. *Nature Reviews Cardiology*. 2024;21: 215-216. <https://doi.org/10.1038/s41569-024-00989-0>.
 44. Dellefave-Castillo LM, Cirino AL, Callis TE, et al. Assessment of the diagnostic yield of combined cardiomyopathy and arrhythmia genetic testing. *Journal of the American Medical Association: Cardiology*. 2022;7(9): 966-974. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.2455>
 45. Campuzano O, Sarquella-Brugada G, Cesar S, et al. Update on genetic basis of Brugada syndrome: monogenic, polygenic or oligogenic? *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(19): 7155. <https://doi.org/10.3390/ijms21197155>.
 46. Wang M, Tu X. The genetics and epigenetics of ventricular arrhythmias in patients without structural heart disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. Med. 2022;9: 891399. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.891399>.
 47. McGlinchey L, Barr O, Black P. Healthcare professionals' knowledge of inherited cardiac arrhythmias (ICA) their views towards and confidence in caring for a person with an ICA in a surgical environment. *European Heart Journal*. 2022;43(Suppl.2): ehac544.670. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac544.670>.