

Е.К. Кульбачинская, В.В. Березницкая

РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Диагностика катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии

Контактная информация:

Кульбачинская Екатерина Константиновна, врач детский кардиолог НИКИ педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ассистент кафедры инновационной педиатрии и детской хирургии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Адрес: 125412, Москва, Талдомская улица, д. 2, тел.: +7 (495) 483-30-65, e-mail: Katerina.mgmu@mail.ru

Статья поступила: 10.06.2024, принята к печати: 16.08.2024

Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия (КПЖТ) — первичное электрическое заболевание сердца, которое характеризуется развитием полиморфной, в том числе двунаправленной, желудочковой тахикардии в ответ на адренергическую стимуляцию, вызванную физической или эмоциональной нагрузкой. Основным клиническим проявлением КПЖТ являются обморочные состояния, вызываемые физическими упражнениями, эмоциональным стрессом или применением бета-адреномиметиков. Для заболевания характерна высокая летальность при отсутствии лечения. Трудности доклинической диагностики и задержка диагностики КПЖТ даже после манифестации клинических признаков заболевания обуславливают необходимость анализа и систематизации данных о причинах развития, особенностях клинических проявлений заболевания и существующих диагностических подходах. В настоящей работе особое внимание уделено анализу молекулярно-генетических причин заболевания и спектра ассоциированных нарушений у больных с КПЖТ в связи с диагностикой, тактикой ведения и определением прогноза. Отмечены направления дальнейших исследований для повышения качества диагностики и снижения летальности в когорте больных с КПЖТ.

Ключевые слова: катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия, ген RYR2, ген CASQ2, первичные каналопатии, внезапная сердечная смерть

Для цитирования: Кульбачинская Е.К., Березницкая В.В. Диагностика катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии. *Вопросы современной педиатрии*. 2024;23(4):213–219. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i4.2773>

ВВЕДЕНИЕ

Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия (КПЖТ) является наследственной каналопатией и одной из причин внезапной сердечной смерти детей. Распространенность КПЖТ оценивается в пределах от 1 на 4 тыс. (Финляндия) [1] до 1 на 100 тыс. населения (Дания) [2]. Однако экстраполяция этих оценок на другие страны имеет свои ограничения, обусловленные

накоплением генетических вариантов, ассоциированных с КПЖТ, в определенных популяциях [1]. Кроме того, распространенность КПЖТ может быть недооценена по причине редкости заболевания и, вместе с тем, трудностей верификации диагноза. Последнее требует проведения специализированных исследований, таких как холтеровское мониторирование ЭКГ и тредмил-тест, использование которых с целью скрининга по понят-

Ekaterina K. Kulbachinskaya, Vera V. Bereznitskaya

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Diagnosis of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia

Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (CPVT) is primary electrical heart disease characterized by development of polymorphic, including bidirectional, ventricular tachycardia in response to adrenergic stimulation caused by physical or emotional stress. The major CPVT's clinical manifestation is faintness caused by exercises, emotional stress, or beta-adrenergic agonists administration. This disease has high mortality rate without any treatment. The difficulties of preclinical diagnosis as well as late diagnosis after CPVT's clinical signs manifestation dictate the need to analyze and systematize all the data on disease's causes, clinical manifestations, and existing diagnostic approaches. This work has particular focus on the analysis of the disease molecular genetic causes and the spectrum of associated disorders in patients with CPVT regarding its diagnosis, management, and prognosis. Future research topics were determined for improving diagnosis quality and reducing mortality of patients with CPVT.

Keywords: catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, RYR2 gene, CASQ2 gene, primary channelopathies, sudden cardiac death

For citation: Kulbachinskaya Ekaterina K., Bereznitskaya Vera V. Diagnosis of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(4):213–219. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i4.2773>

ным причинам ограничено. Затрудняют диагностику КПЖТ также и вариабельность клинической картины, наличие множественных «масок» заболевания, эпизодичность некоторых клинических проявлений, а также низкая осведомленность медицинских работников [3]. Как следствие, задержка между клинической манифестацией заболевания и установлением диагноза в большинстве случаев составляет более года [4, 5]. Существующая неопределенность относительно распространенности КПЖТ обуславливает необходимость проведения эпидемиологических исследований, а также создания единого российского регистра больных с КПЖТ для сбора и систематизации индивидуальных данных.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ОСНОВА КАТЕХОЛАМИНЕРГИЧЕСКОЙ ПОЛИМОРФНОЙ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ТАХИКАРДИИ

Генетическая природа КПЖТ впервые была показана в связи с участком хромосомы 1q42-q43 [6]. В последующем была установлена связь КПЖТ с геном *RYR2*, кодирующим рианодинорный рецептор 2-го типа [7], а аутосомно-рецессивной формы заболевания — с геном *CASQ2*, кодирующим кардиальную форму кальсеквестрина [8]. В редких случаях (не более 1–2% от всех клинически схожих с КПЖТ фенотипов) развитие КПЖТ обусловлено патологическими вариантами генов *CALM1*, *CALM2*, *CALM3*, *TECRL* и *TRD*, отвечающих за внутриклеточный гомеостаз кальция [9]. Патологические варианты гена *RYR2* ответственны за развитие заболевания с аутосомно-доминантным типом наследования и выявляются в 65% случаев болезни [10]. При этом около половины всех вариантов регистрируют *de novo* [11]. Наиболее распространены миссенс-мутации, приводящие к замене одного аминокислотного остатка на другой в белке, кодируемом геном [12].

Рианодинорный рецептор 2-го типа находится на поверхности саркоплазматического ретикула — мембранной органеллы, основной функцией которой являются хранение и регуляция уровня кальция внутри клетки. Рианодинорный рецептор представляет собой гомотетрамер и является одним из самых крупных ионных каналов в организме человека [13]. В норме при возникновении электрического импульса в сердце кальций высвобождается из саркоплазматического ретикула путем открытия рианодинорного рецептора и переходит в цитоплазму. Это активирует взаимодействие между нитями актина и миозина, приводя к сокращению сердечной мышцы [14]. Избыточное высвобождение кальция из саркоплазматического ретикула при дефектном рианодинорном рецепторе приводит к изменению заряда на внутренней стороне клеточной мембраны, что провоцирует возникновение аритмии по типу триггерной активности вследствие развития поздних постдеполяризаций [15]. Последние представляют собой преждевременную деполяризацию кардиомиоцитов, следующую сразу после завершения фазы реполяризации, то есть в период относительной рефрактерности. Вследствие этого возникает как желудочковая [16], так и наджелудочковая спонтанная эктопическая активность [17]. Описаны также случаи развития КПЖТ в связи с вариантами гена *RYR2*, приводящими к потере функции рианодинорного рецептора и сопровождающимися появлением ранних постдеполяризаций, провоцирующих развитие тахикардии по типу *re-entry* [12]. В связи с характерными клиническими проявлениями болезни при потере функций рецептора (меньшая диагностическая значимость тредмил-теста, более редкое развитие синкопальных состояний с манифестацией заболевания

с внезапной остановки кровообращения или внезапной сердечной смерти) такое нарушение некоторыми авторами определяется как «синдром недостаточности высвобождения кальция» [18, 19]. В настоящее время вопрос о единстве подходов к дифференциальной диагностике и лечению КПЖТ и синдрома недостаточности высвобождения кальция остается открытым.

Следует отметить, что ген *RYR2* экспрессируется в клетках не только сердечной мышцы, но и головного мозга и поджелудочной железы [20]. В частности, рианодинорный рецептор 2-го типа преобладает в коре головного мозга и в зубчатой извилине гиппокампа [20], связанной с формированием таких когнитивных процессов, как внимание и память. Их нарушение в результате изменения структуры рецептора обсуждается далее.

В связи с тем, что нормальное функционирование рианодинорного рецептора является краеугольным камнем внутриклеточного гомеостаза кальция, на ранних этапах изучения наследственной природы КПЖТ преобладало мнение, что все редкие варианты гена *RYR2* являются патогенными. Если вариант не встречался в 50–400 контрольных выборках, то вероятность его патогенности считалась высокой [21]. Однако в последующем было показано, что варианты гена *RYR2*, не приводящие к развитию заболевания, выявляются не менее чем в 3% случаев [21]. Наличие редких, но доброкачественных вариантов гена вносит неопределенность в интерпретацию результатов генетического тестирования. «Золотым стандартом» определения степени влияния варианта гена на структуру и функцию белка является оценка функциональной значимости этого варианта с помощью клеточных моделей. Однако тестирование всех вариантов, детектируемых в таком большом гене, как *RYR2*, представляется невозможным [22]. Более того, компьютерные программы предсказания патогенности генетических вариантов могут давать противоречивые результаты [22]. По этой причине обнаружение вариантов гена *RYR2* с неопределенной значимостью ставит перед врачом непростую задачу о тактике наблюдения пациента, что особенно актуально при отсутствии клинических или электрофизиологических проявлений болезни. В связи с этим были предприняты попытки разграничить патогенные и доброкачественные варианты гена *RYR2*, опираясь на информацию о симптоматике заболевания и наличии диагноза, подтвержденного мнением нескольких врачей-кардиологов. Так, J.D. Kapplinger и соавт., сопоставляя клинические и генетические данные, показали, что патогенные варианты гена *RYR2* наиболее часто обнаруживают в экзонах 3, 8, 14, 43, 47–49, 81, 83, 88–90, 93, 95, 97–101, 103, 105 (всего 21) [23]. При этом из 1200 пациентов, включенных в это исследование с подозрением на КПЖТ, только у 78 больных наличие заболевания не вызывало сомнений.

Патогенные варианты гена *CASQ2* обнаруживают не более чем в 5% случаев КПЖТ [10]. Ген *CASQ2* отвечает за синтез кардиальной изоформы кальсеквестрина, который находится в саркоплазматическом ретикуле клеток сердечной мышцы. Этот белок, известный как кальсеквестрин-2, участвует в связывании ионов кальция в терминальных цистернах саркоплазматического ретикула и играет важную роль в регуляции их высвобождения через рианодинорный рецептор [8]. Патогенные варианты гена *CASQ2* приводят к нарушению способности кальсеквестрина-2 связывать ионы Ca^{2+} и, как следствие, к избыточному накоплению последних в цитоплазме и поздним постдеполяризациям. Заболевание проявляется клинически при наличии варианта гена *CASQ2* в гомозиготной или компаунд-гетерозиготной

форме, что указывает на аутосомно-рецессивный тип наследования [8]. Вместе с тем, описаны редкие случаи клинических проявлений болезни у пациентов с гетерозиготными вариантами гена *CASQ2* [10, 24]. В таких случаях проявления КПЖТ могут быть связаны с особенностями структуры белка кальсеквестрина-2, который при невозможности димеризации удаляется из саркоплазматического ретикулума и разрушается [24]. Заболевание, связанное с вариантами гена *CASQ2* в гомозиготной или компаунд-гетерозиготной форме, как правило, отличается более тяжелым течением (раннее начало, высокий риск смерти, низкая эффективность бета-адреноблокаторов) по сравнению с формами, обусловленными патогенным вариантом гена *RYR2* [10, 24, 25].

Более редкими причинами КПЖТ являются патогенные варианты в других генах (*CALM1*, *CALM2*, *CALM3*, *TECRL* и *TRD*), экспрессия которых влияет на гомеостаз кальция внутри клеток. Тем не менее, в настоящее время описано около 20 клинических случаев КПЖТ, ассоциированной с вариантами гена *TECRL* с аутосомно-рецессивным типом наследования [26–28]. Примечательно, что фенотипические особенности указанных случаев имеют черты некоторых первичных электрических заболеваний сердца, и в частности синдрома удлиненного интервала QT и КПЖТ, и в совокупности формируют отдельную группу клинических проявлений. На клеточных моделях показано, что в гене *TECRL* преимущественно содержится информация о белках саркоплазматического ретикулума, которые играют ключевую роль в обмене жирных кислот и поддержании кальциевого гомеостаза внутри клетки. Было сделано предположение, что нарушение внутриклеточного метаболизма жирных кислот непосредственно влияет на функцию ионных каналов и кальций-связывающих белков [29]. Нарушение гомеостаза кальция, в свою очередь, может приводить к аритмии по типу триггерной активности, что является характерным признаком КПЖТ. Однако остается неопределенным, насколько существующие подходы к диагностике и лечению больных с классическим фенотипом КПЖТ воспроизводимы у пациентов с редкими генетическими вариантами болезни.

ДИАГНОСТИКА КАТЕХОЛАМИНЕРГИЧЕСКОЙ ПОЛИМОРФНОЙ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ТАХИКАРДИИ

Клиническая картина

Основные клинические проявления КПЖТ — синкопальные состояния и внезапная остановка кровообращения с возможным наступлением внезапной сердечной смерти [10]. Хотя для пациентов с КПЖТ характерны аритмогенные события, возникающие в ответ на эмоциональную и/или физическую нагрузку, описаны также случаи появления желудочковых аритмий в состоянии покоя, например во время отдыха или сна [10, 30]. В редких случаях пациенты могут жаловаться на учащенное сердцебиение, перебои в работе сердца и ухудшение самочувствия при физической или эмоциональной нагрузке [31]. Средний возраст манифестации заболевания варьирует, по данным крупных исследований, в диапазоне от 7 до 12 лет [10, 24]. В настоящее время КПЖТ является одной из причин внезапной сердечной смерти [32] и ассоциирует с риском развития внезапной сердечной смерти при отсутствии лечения [33].

Инструментальные методы диагностики

«Золотым стандартом» диагностики КПЖТ считается проведение нагрузочных тестов, как правило, тредмил-теста, с помощью которого воспроизводимы типичные

для этого заболевания нарушения сердечного ритма — залпы полиморфной и/или двунаправленной желудочковой тахикардии [34]. При невозможности проведения тредмил-теста, например, в силу возраста ребенка или негативного отношения пациента к исследованию, диагноз может быть установлен с помощью холтеровского мониторирования, в том числе многосуточного мониторинга сердечного ритма [35]. По нашему мнению, в результате холтеровского мониторирования может быть получена дополнительная информация о спектре нарушений сердечного ритма у пациента, например, если регистрируются суправентрикулярные тахикардии. Также следует отметить, что у больных с преимущественно эмоциональными триггерами аритмогенных событий холтеровское мониторирование может играть первостепенное значение. В ряде случаев при получении противоречивых результатов инструментального обследования с целью подтверждения диагноза у взрослых, но не у детей могут быть применены лекарственные пробы с изопроterenолом и эпинефрином, что также отражено в клинических рекомендациях по диагностике и лечению КПЖТ [34]. Однако следует учитывать, что медикаментозные пробы с адреналином в целом обладают более низкой чувствительностью в случае диагностики КПЖТ, чем тредмил-тест, и не используются в рутинной практике [36].

Спектр нарушений сердечного ритма

Типичным электрофизиологическим признаком нарушения сердечного ритма при КПЖТ является полиморфная желудочковая экстрасистолия при пороговых значениях частоты сердечных сокращений (ЧСС), как правило, более 100–120 уд./мин с последующим развитием залпов полиморфной, в том числе двунаправленной, желудочковой тахикардии, которая, в свою очередь, может сменяться фибрилляцией желудочков [31]. Более высокие пороговые значения ЧСС (140–155 уд./мин) значительно затрудняют своевременную диагностику заболевания [37].

Известно, что, помимо желудочковых нарушений ритма, для больных с КПЖТ характерны брадикардия и укорочение интервала PQ. Было показано, например, что синусовая брадикардия может быть единственной находкой на ЭКГ при отсутствии клинической симптоматики [38]. По разным данным, она обнаруживается у 18–57% больных [39, 40]. Наличие синусовой брадикардии, равно как и суправентрикулярных нарушений ритма у больных с КПЖТ, послужило основанием для предположения о патогенетической роли проводящих путей миокарда не только желудочков, но также и предсердий [41]. При этом известно, что суправентрикулярные нарушения ритма могут быть первыми признаками заболевания [42]. Оценки частоты случаев суправентрикулярных нарушений ритма среди больных с КПЖТ варьируют, по разным данным, от 6 до 100% [2, 43, 44]. Можно предположить, что широта указанного диапазона связана, в частности, с различной продолжительностью наблюдения. Некоторые нарушения сердечного ритма у пациентов с КПЖТ трудно выявить при однократном рутинном обследовании, и они могут быть обнаружены только при длительном мониторировании, например, с использованием имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора [44]. Недиагностированные суправентрикулярные аритмии, которые способны служить триггерами желудочковой эктопической активности, могут объяснять более высокую эффективность комбинированной антиаритмической терапии по сравнению с монотерапией бета-адреноблокатором у пациентов с КПЖТ [45].

Сочетание с некомпактной кардиомиопатией

Согласно актуальным клиническим рекомендациям, диагноз КПЖТ свидетельствует о первичной электрической патологии сердца в отсутствие ишемических и структурных нарушений, в том числе кардиомиопатий [34]. Однако среди больных с КПЖТ описаны случаи некомпактного миокарда. Например, Y. Nozaki и соавт. проанализировали течение КПЖТ у трех больных из неродственных семей с миссенс-мутацией в гене *RYR2* (R169Q) с усилением функции белка и обнаружили у всех пациентов эхокардиографические признаки некомпактной кардиомиопатии [46]. Функциональный анализ варианта гена *RYR2* показал наличие выраженного нарушения функции рианодинного рецептора с нарушением кальциевых токов. Известны и другие случаи сочетания некомпактной кардиомиопатии и КПЖТ у больных с патогенными вариантами гена *RYR2* как с усилением, так и с потерей функции белка, что позволяет предположить единую генетическую основу как структурных, так и электрических нарушений [47, 48]. В связи с этим было выдвинуто предположение об изменении структуры миокарда с образованием некомпактности в результате нарушения сигнальных путей с участием Ca^{2+} внутри клетки, однако в настоящее время этот вопрос остается малоизученным [49]. Лишь в одном исследовании, проведенном с моделированием патогенного варианта гена *RYR2* (I4855M) у животных, была продемонстрирована связь между указанным вариантом и развитием как первичной каналопатии, так и некомпактного миокарда [49].

Эпилепсия и интеллектуальная недостаточность

Известно, что наиболее частым диагнозом, который ошибочно устанавливается у больных с КПЖТ, является эпилепсия [50, 51]. Предположительно, это связано с отсутствием изменений на стандартной ЭКГ, особенностями клинических проявлений — синкопальными состояниями с нарушением мышечного тонуса, в ряде случаев — с непроизвольным мочеиспусканием, что может быть расценено как эпилептический приступ. И хотя в большинстве случаев диагноз КПЖТ исключает эпилепсию в качестве причины синкопе, установлено, что возможно сочетание обоих состояний (КПЖТ и детской доброкачественной парциальной эпилепсии с центро-темпоральными спайками, также известной как роландическая эпилепсия [52], или эпилептиформной активности по данным ЭЭГ [53]). Кроме того, описан случай клинической манифестации эпилепсии, ассоциированной с патологическим вариантом гена *RYR2* [54].

У пациентов с КПЖТ может отмечаться и снижение интеллектуальных способностей, что было подтверждено в ретроспективном многоцентровом когортном исследовании с участием 421 пациента (больные, перенесшие внезапную остановку кровообращения до выявления когнитивных изменений, были исключены из исследования) [43]. Снижение интеллекта описано у 8% больных (у 34 человек), при этом у 9 пациентов, кроме этого, отмечалось расстройство аутистического спектра, у 3 — синдром дефицита внимания и гиперактивности, у 2 — оба нарушения. Эти расстройства могли быть следствием нарушения экспрессии гена *RYR2* в клетках головного мозга. Однако большинство пациентов до установления диагноза КПЖТ испытывали неоднократные синкопальные состояния, что само по себе может приводить к ишемическому повреждению головного мозга. По этой причине патогенетический механизм неврологических нарушений у больных с КПЖТ остается неустановленным [55].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА С ПЕРВИЧНЫМИ ЭЛЕКТРИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЕРДЦА

Дифференциальная диагностика в случае КПЖТ включает в себя такие первичные электрические заболевания сердца, как синдром Андерсен — Тавила и синдром удлиненного интервала QT [56]. Необходимость дифференциальной диагностики указанных состояний продиктована различиями в прогнозе исходов заболеваний (например, прогноз при КПЖТ более неблагоприятный, чем при синдроме Андерсен — Тавила [57]) и тактике их лечения.

При молекулярно-генетическом исследовании у 80% пациентов с синдромом Андерсен — Тавила обнаруживаются патологические изменения в гене *KCNJ2*, кодирующем альфа-субъединицу белка Kir2.1, который участвует в формировании каналов входящего калиевого тока [56]. Несмотря на наличие характерных фенотипических особенностей, таких как лицевой дисморфизм, скелетные аномалии и неврологические нарушения с периодическими параличами, у 30% пациентов наблюдаются изолированные нарушения сердечного ритма [58]. Двухнаправленная желудочковая тахикардия и регистрация зубцов U на стандартной ЭКГ покоя, а также синкопальные состояния при физической или эмоциональной нагрузке могут наблюдаться как при КПЖТ, так и при синдроме Андерсен — Тавила. Y.Y. Ipoue и соавт., анализируя результаты тредмил-теста, выполненного по протоколу Bruce у 51 одного пациента с генетически подтвержденным первичным электрическим заболеванием сердца, показали, что ответ на нагрузку у больных с КПЖТ и с синдромом Андерсен — Тавила неодинаков [57]. В частности, желудочковая экстрасистолия преимущественно с морфологией блокады правой ножки пучка Гиса, что свидетельствует об источнике эктопии в левом желудочке, более характерна для больных с синдромом Андерсен — Тавила. У больных с КПЖТ чаще регистрируется экстрасистолия, предположительно, из выводного отдела правого желудочка, с морфологией блокады левой ножки пучка Гиса [57], что согласуется с данными M. Blich и соавт. [59]. Кроме того, у больных с синдромом Андерсен — Тавила частота желудочковой экстрасистолии увеличивалась как на первых ступенях нагрузки, так и на этапе восстановления с уменьшением на максимуме нагрузке. У больных с КПЖТ, напротив, частота желудочковой экстрасистолии пропорциональна нагрузке со снижением частоты или прекращением эктопической активности при восстановлении [57].

Дифференциальная диагностика с синдромом удлиненного интервала QT, как правило, базируется на оценке динамики изменения интервала QTc при тредмил-тесте и регистрации желудочковой эктопической активности [60]. Провокация нагрузочных полиморфных желудочковых нарушений сердечного ритма является убедительным признаком, свидетельствующим о наличии КПЖТ [9]. При этом при проведении тредмил-теста у больных с КПЖТ в большинстве случаев регистрируются нормальные значения интервала QTc, в то время как при скрытом синдроме удлиненного интервала QTc отмечается удлинение этого интервала. Трудности в диагностике могут быть обусловлены тем, что у больных с КПЖТ с патологическими вариантами генов *CALM1*, *CALM2*, *CALM3* и *TECRL* может быть выявлено удлинение интервала QTc [29, 61]. Кроме того, описан клинический случай КПЖТ (больная 21 года с патологическим вариантом гена *RYR2* (A4091V)) с удлинением интервала QTc до 494 мс по данным тредмил-теста [62]. Примечательно, что после назначения

комбинированной антиаритмической терапии и добавления флекаинида к базовой терапии метопрололом наблюдалась нормализация значений интервала QTc.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

КПЖТ является заболеванием с высокой летальностью при отсутствии лечения. Диагностика представляется сложной задачей для специалистов практического здравоохранения. Регистрация характерных нарушений сердечного ритма, залпов полиморфной/двунаправленной желудочковой тахикардии при повышении ЧСС может быть выполнена не только с помощью нагрузочных тестов, но и с помощью холтеровского, в том числе длительного (например, трехсуточного), мониторингирования. Проведение молекулярно-генетического исследования позволяет не только подтвердить наличие диагноза, но и определить спектр ассоциированной патологии. Высокая вероятность наличия таких ассоциированных патологий, как эпилепсия и интеллектуальная недостаточность, определяет необходимость обследования больных с КПЖТ с участием врачей-неврологов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

Е.К. Кульбачинская — поиск и анализ литературы, концепция и дизайн статьи, написание текста, оформление рисунков.

В.В. Березницкая — концепция и дизайн статьи, редактирование и финальное утверждение рукописи, экспертная оценка данных.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Ekaterina K. Kulbachinskaya — literature search and analysis, study concept and design, manuscript writing, figures preparation.

Vera V. Bereznitskaya — study concept and design, manuscript editing and final approval, peer review of data.

ORCID

Е.К. Кульбачинская

<https://orcid.org/0000-0003-4214-6078>

В.В. Березницкая

<https://orcid.org/0000-0002-2119-169X>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Lahtinen AM, Havulinna AS, Noseworthy PA, et al. Prevalence of arrhythmia-associated gene mutations and risk of sudden cardiac death in the Finnish population. *Ann Med*. 2013;45(4):328–335. doi: <https://doi.org/10.3109/07853890.2013.783995>
- Broendberg AK, Nielsen JC, Bjerre J, et al. Nationwide experience of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia caused by RyR2 mutations. *Heart*. 2017;103(12):901–909. doi: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310509>
- Pflaumer A, Wilde AAM, Charafeddine F, Davis AM. 50 Years of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia (CPVT) — Time to Explore the Dark Side of the Moon. *Heart Lung Circ*. 2020;29(4):520–528. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2019.10.013>
- Kawata H, Ohno S, Aiba T, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (CPVT) associated with ryanodine receptor (RyR2) gene mutations: Long-term prognosis after initiation of medical treatment. *Circ J*. 2016;80(9):1907–1915. doi: <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-16-0250>
- Jiang H, Li XM, Ge HY, et al. Investigation of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia Children in China: Clinical Characteristics, Delay to Diagnosis, and Misdiagnosis. *Chin Med J (Engl)*. 2018;131(23):2864–2865. doi: <https://doi.org/10.4103/0366-6999.246078>
- Swan H, Piippo K, Viitasalo M, et al. Arrhythmic disorder mapped to chromosome 1q42–q43 causes malignant polymorphic ventricular tachycardia in structurally normal hearts. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(7):2035–2042. doi: [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(99\)00461-1](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(99)00461-1)
- Priori SG, Napolitano C, Tiso N, et al. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2001;103(2):196–200. doi: <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.2.196>
- Eldar M, Pras E, Lahat H. A missense mutation in a highly conserved region of CASQ2 is associated with autosomal recessive catecholamine-induced polymorphic ventricular tachycardia in bedouin families from Israel. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 2002;67:333–337. doi: <https://doi.org/10.1101/sqb.2002.67.333>
- Perez-Riera AR, Barbosa-Barros R, de Rezende Barbosa MPC, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, an update. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2018;23(4):e12512. doi: <https://doi.org/10.1111/anec.12512>
- Roston TM, Yuchi Z, Kannankeril PJ, et al. The clinical and genetic spectrum of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: Findings from an international multicentre registry. *Europace*. 2018;20(3):541–547. doi: <https://doi.org/10.1093/europace/euw389>
- Ohno S, Hasegawa K, Horie M. Gender differences in the inheritance mode of RYR2 mutations in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia patients. *PLoS One*. 2015;10(6):e0131517. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131517>
- Steinberg C, Roston TM, van der Werf C, et al. RYR2-ryanodinopathies: from calcium overload to calcium deficiency. *Europace*. 2023;25(6):euad156. doi: <https://doi.org/10.1093/europace/euad156>
- Lanner JT, Georgiou DK, Joshi AD, Hamilton SL. Ryanodine receptors: structure, expression, molecular details, and function in calcium release. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 2010;2(11):a003996. doi: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a003996>
- Morano I. The Contractile Machines of the Heart. *Adv Exp Med Biol*. 2024;1441:417–433. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-031-44087-8_21
- Priori SG, Mazzanti A, Santiago DJ, et al. Precision Medicine in Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia: JACC Focus Seminar 5/5. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(20):2592–2612. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.12.073>
- Xiong J, Liu X, Gong Y, et al. Pathogenic mechanism of a catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia causing-mutation in cardiac calcium release channel RyR2. *J Mol Cell Cardiol*. 2018;117:26–35. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2018.02.014>
- Gillis AM, Dobrev D. Targeting the RyR2 to Prevent Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2022;15(10):e011514. doi: <https://doi.org/10.1161/circep.122.011514>

18. Ormerod JOM, Ormondroyd E, Li Y, et al. Provocation Testing and Therapeutic Response in a Newly Described Channelopathy: RyR2 Calcium Release Deficiency Syndrome. *Circ Genom Precis Med.* 2022;15(1):e003589. doi: <https://doi.org/10.1161/circgen.121.003589>
19. Roston TM, Wei J, Guo W, et al. Clinical and Functional Characterization of Ryanodine Receptor 2 Variants Implicated in Calcium-Release Deficiency Syndrome. *JAMA Cardiol.* 2022;7(1):84–92. doi: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.4458>
20. Sleiman Y, Lacampagne A, Meli AC. “Ryanopathies” and RyR2 dysfunctions: can we further decipher them using in vitro human disease models? *Cell Death Dis.* 2021;12(11):1041. doi: <https://doi.org/10.1038/s41419-021-04337-9>
21. Medeiros-Domingo A, Bhuiyan ZA, Tester DJ, et al. The RYR2-Encoded Ryanodine Receptor/Calcium Release Channel in Patients Diagnosed Previously With Either Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia or Genotype Negative, Exercise-Induced Long QT Syndrome. A Comprehensive Open Reading Frame Mutational Analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(22):2065–2074. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.08.022>
22. Kapplinger JD, Pundi KN, Larson NB, et al. Yield of the RYR2 Genetic Test in Suspected Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia and Implications for Test Interpretation. *Circ Genom Precis Med.* 2018;11(2):e001424. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.116.001424>
23. Kapplinger JD, Tester DJ, Ackerman MJ. Response by Kapplinger et al to Letter Regarding Article, “Yield of the RYR2 Genetic Test in Suspected Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia and Implications for Test Interpretation”. *Circ Genom Precis Med.* 2018;11(5):e002176. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.118.002176>
24. Ng K, Titus EW, Lieve KV, et al. An International Multicenter Evaluation of Inheritance Patterns, Arrhythmic Risks, and Underlying Mechanisms of CASQ2-Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Circulation.* 2020;142(10):932–947. doi: <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.045723>
25. Кульбачинская Е.К., Березницкая В.В. CASQ2: клинико-генетические особенности катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии в трех семьях // *Альманах клинической медицины.* — 2023. — Т. 51. — № 3. — С. 192–199. — doi: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2023-51-022> [Kulbachinskaya EK, Bereznitskaya VV. CASQ2: clinical and genetic particulars of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in three families. *Almanac of Clinical Medicine.* 2023;51(3):192–199. doi: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2023-51-022>]
26. Webster G, Aburawi EH, Chaix MA, et al. Life-threatening arrhythmias with autosomal recessive TECRL variants. *Europace.* 2021;23(5):781–788. doi: <https://doi.org/10.1093/europace/euaa376>
27. Xie L, Hou C, Jiang X, et al. A compound heterozygosity of Tecrl gene confirmed in a catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia family. *Eur J Med Genet.* 2019;62(7):103631. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2019.01.018>
28. Moscu-Gregor A, Marshall C, Müntjes C, et al. Novel variants in TECRL cause recessive inherited CPVT type 3 with severe and variable clinical symptoms. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2020;31(6):1527–1535. doi: <https://doi.org/10.1111/jce.14446>
29. Devalla HD, Gélinas R, Aburawi EH, et al. TECRL, a new life-threatening inherited arrhythmia gene associated with overlapping clinical features of both LQTS and CPVT. *EMBO Mol Med.* 2016;8(12):1390–1408. doi: <https://doi.org/10.15252/emmm.201505719>
30. Seidlmayer LK, Riediger F, Pagonas N, et al. Description of a novel RyR2 mutation in a juvenile patient with symptomatic catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in sleep and during exercise: A case report 11 Medical and Health Sciences 1102 Cardiorespiratory Medicine and Haematology. *J Med Case Rep.* 2018;12(1):298. doi: <https://doi.org/10.1186/s13256-018-1825-6>
31. Pflaumer A, Davis AM. An Update on the Diagnosis and Management of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Heart Lung Circ.* 2019;28(3):366–369. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.10.016>
32. Vacanti G, Maragna R, Priori SG, Mazzanti A. Genetic causes of sudden cardiac death in children: inherited arrhythmogenic diseases. *Curr Opin Pediatr.* 2017;29(5):552–559. doi: <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000537>
33. Roston TM, Vinocur JM, Maginot KR, et al. Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia in Children: Analysis of Therapeutic Strategies and Outcomes from an International Multicenter Registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8(3):633–642. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.114.002217>
34. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J.* 2022;43(40):3997–4126. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262>
35. Giordano U, Di Piazza MC, Bonomo V, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia identified by 24 hours ecg monitor. *Acta Med Mediterr.* 2013;29(3):425–427.
36. Marjamaa A, Hänninen A, Arrhenius B, et al. Intravenous epinephrine infusion test in diagnosis of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012;23(2):194–199. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2011.02188.x>
37. Ковалёв И.А., Соловьёв В.М., Березницкая В.В. и др. Синдром недостаточности высвобождения кальция — редкий вариант катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* — 2023. — Т. 102. — № 6. — С. 195–201. — doi: <https://doi.org/10.24110/003-403X-2023-102-6-195-201> [Kovalev IA, Soloviov VM, Bereznitskaya VV, et al. Calcium release deficiency syndrome, a rare variant of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky.* 2023;102(6):195–201. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2023-102-6-195-201>]
38. Moore JP. Slow and steady or fast and furious? Sinus node dysfunction in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2019;30(10):1930–1931. doi: <https://doi.org/10.1111/jce.14041>
39. Miyata K, Ohno S, Itoh H, Horie M. Bradycardia is a specific phenotype of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia induced by RYR2 mutations. *Intern Med.* 2018;57(13):1813–1817. doi: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.9843-17>
40. Veith M, El-Battrawy I, Roterberg G, et al. Long-Term Follow-Up of Patients with Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Arrhythmia. *J Clin Med.* 2020;9(4):903. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm9040903>
41. Brunetti ND, Pellegrino PL, D'Arienzo G, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia associated with sinus node dysfunction and junctional rhythm: Case report and literature review. *J Electrocardiol.* 2016;49(6):940–943. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2016.07.024>
42. Lawrenz W, Krogmann ON, Wiecek M. Complex atrial arrhythmias as first manifestation of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: an unusual course in a patient with a new mutation in ryanodine receptor type 2 gene. *Cardiol Young.* 2014;24(4):741–744. doi: <https://doi.org/10.1017/S1047951113001091>
43. Lieve KVV, Verhagen JMA, Wei J, et al. Linking the heart and the brain: Neurodevelopmental disorders in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm.* 2019;16(2):220–228. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.08.025>
44. Березницкая В.В., Кульбачинская Е.К., Школьников М.А. Особенности клинических проявлений и эффективность антиаритмической терапии у больных с катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардией // *Вестник аритмологии.* — 2021. — Т. 28. — № 4. — С. 62–69. — doi: <https://doi.org/10.35336/va-2021-4-62-69> [Bereznitskaya VV, Kulbachinskaya EK, Shkolnikova MA. Clinical features and antiarrhythmic therapy in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Journal of Arrhythmology.* 2021;28(4):62–69. doi: <https://doi.org/10.35336/va-2021-4-62-69>]
45. Кульбачинская Е.К., Березницкая В.В. Лечение катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии // *Вопросы современной педиатрии.* — 2024. — Т. 23. —

- № 2. — С. 63–70. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i2.2740> [Kulbachinskaya EK, Bereznitskaya VV. Management of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(2):63–70. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i2.2740>]
46. Nozaki Y, Kato Y, Uike K, et al. Co-Phenotype of Left Ventricular Non-Compaction Cardiomyopathy and Atypical Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia in Association With R169Q, a Ryanodine Receptor Type 2 Missense Mutation. *Circ J*. 2020; 84(2):226–234. doi: <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-19-0720>
47. Roston TM, Guo W, Krahn AD, et al. A novel RYR2 loss-of-function mutation (I4855M) is associated with left ventricular non-compaction and atypical catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Electrocardiol*. 2017;50(2):227–233. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2016.09.006>
48. Pérez Díaz P, Jurado Román A, Moreno Reig Á, et al. Polymorphic ventricular tachycardia and non-compacted myocardium: A new genetic variant? *Revista Colombiana de Cardiología*. 2020;27(6):597–601. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2019.09.008>
49. Ni M, Li Y, Wei J, et al. Increased Ca(2+) Transient Underlies RyR2-Related Left Ventricular Noncompaction. *Circ Res*. 2023;133(2): 177–192. doi: <https://doi.org/10.1161/circresaha.123.322504>
50. Duan H, Lu Y, Yan S, et al. A delayed diagnosis of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia with a mutant of RYR2 at c.7580T>G for 6 years in a 9-year-old child. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(16):e0368. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010368>
51. van der Werf C, Wilde AAM. Ventricular Tachycardias in Catecholaminergic Cardiomyopathy (Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia). In: *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. Elsevier; 2018. pp. 850–857.
52. Ma MG, Liu XR, Wu Y, et al. RYR2 Mutations Are Associated With Benign Epilepsy of Childhood With Centrotemporal Spikes With or Without Arrhythmia. *Front Neurosci*. 2021;15:629610. doi: <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.629610>
53. Yap SM, Smyth S. Ryanodine receptor 2 (RYR2) mutation: A potentially novel neurocardiac calcium channelopathy manifesting as primary generalised epilepsy. *Seizure*. 2019;67:11–14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.02.017>
54. Hu J, Gao X, Chen L, et al. A novel mutation in ryanodine receptor 2 (RYR2) genes at c.12670G>T associated with focal epilepsy in a 3-year-old child. *Front Pediatr*. 2022;10:1022268. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.1022268>
55. Roston TM, Sanatani S. Beyond the exercise stress test: Does the cardiac ryanodine receptor affect intellectual function? *Heart Rhythm*. 2019;16(2):229–230. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.09.003>
56. Le Tanno P, Folacci M, Revilloud J, et al. Characterization of Loss-Of-Function KCNJ2 Mutations in Atypical Andersen-Tawil Syndrome. *Front Genet*. 2021;12:773177. doi: <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.773177>
57. Inoue YY, Aiba T, Kawata H, et al. Different responses to exercise between Andersen-Tawil syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Europace*. 2018;20(10): 1675–1682. doi: <https://doi.org/10.1093/europace/eux351>
58. Kimura H, Zhou J, Kawamura M, et al. Phenotype variability in patients carrying KCNJ2 mutations. *Circ Cardiovasc Genet*. 2012;5(3):344–353. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.111.962316>
59. Blich M, Marai I, Suleiman M, et al. Electrocardiographic comparison of ventricular premature complexes during exercise test in patients with CPVT and healthy subjects. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015;38(3):398–402. doi: <https://doi.org/10.1111/pace.12574>
60. Ozawa J, Ohno S, Fujii Y, et al. Differential diagnosis between catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia and long QT syndrome type 1 — Modified schwartz score. *Circ J*. 2018;82(9): 2269–2276. doi: <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-17-1032>
61. Crotti L, Spazzolini C, Tester DJ, et al. Calmodulin mutations and life-threatening cardiac arrhythmias: Insights from the International Calmodulinopathy Registry. *Eur Heart J*. 2019;40(35):2964–2975. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz311>
62. Tanaka Y, Kawabata M, Scheinman MM, Hirao K. Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia with QT Prolongation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015;38(12):1499–1502. doi: <https://doi.org/10.1111/pace.12735>