

Спектр мутаций и их фенотипическая реализация у детей и взрослых с синдромом удлинённого интервала QT

Чакова Н. Н.¹, Комиссарова С. М.², Засим Е. В.³, Долматович Т. В.¹, Ребеко Е. С.², Ниязова С. С.¹, Заклязьминская Е. В.⁴, Плащинская Л. И.², Дудко М. В.¹

Цель. Изучить спектр мутаций в генах, ответственных за синдром удлинённого интервала QT (LQTS), а также проанализировать их фенотипические проявления у пациентов с LQTS в разных возрастных группах.

Материал и методы. Группа из 35 неродственных пробандов с клиническим диагнозом LQTS: 23 взрослых (8 мужчин) и 12 детей (9 мальчиков). Клинические особенности включали синкопальные состояния (54%), внезапную сердечную смерть (ВСС) в семье (29%), 16 пациентам (46%) был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор (ИКД). Клинико-инструментальное исследование включало регистрацию электрокардиограммы покоя в 12 отведениях, 24-часовое холтеровское мониторирование, генеалогический анализ, эхокардиографию и магнитно-резонансную томографию сердца. Генетическое исследование проводили методом высокопроизводительного секвенирования (NGS) на приборе MiSeq (Illumina). Сравнение двух не связанных между собой групп по количественным признакам осуществлялось с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. В обследованной группе из 35 пробандов были выявлены 23 генетических варианта IV и V класса патогенности (далее — мутации). Молекулярно-генетический вариант заболевания был верифицирован у 66% пробандов. При этом выявляемость мутаций была у пациентов с ранней манифестацией (дети) выше, чем у взрослых: 83% (10 из 12 детей) vs 57% (13 из 23). У 4 из 35 пробандов (11%) были выявлены редкие генетические варианты неопределённой значимости (VUS, III класс патогенности).

В группах детей и взрослых с LQT1, LQT2 и LQT3 распределение по полу отклонялось от соотношения 1:1. Среди детей две трети составляли мальчики, среди взрослых — женщины. Наблюдалась зависимость срока манифестации заболевания, продолжительности QTc и риска неблагоприятных событий от генетического типа LQTS, внутригенной локализации мутаций и пола. У детей все 4 миссенс-мутации в гене *KCNQ1* были локализованы в области трансмембранного домена, а у взрослых 4 мутации — в трансмембранном домене, и три — в С-концевом домене белка. LQT1 у мальчиков характеризовался ранней манифестацией, при этом QTc не превышал 500 мс, не было неблагоприятных исходов. У двух женщин с LQT1 с мутациями в трансмембранном домене был имплантирован ИКД (QTc >520 мс). У всех пациентов с LQT2 (4 детей, 4 взрослых) зарегистрирован QTc >500 мс; при этом 2 детям и 3 женщинам был имплантирован ИКД. LQT3 был диагностирован только в детской подгруппе (2 мальчика, с QTc 510 мс и QTc 610 мс), один из них умер внезапно, несмотря на терапию бета-блокаторами. Четверо взрослых пациентов, носители вариантов III класса патогенности, имели QTc <500 мс и более позднюю манифестацию заболевания (после 30 лет). У троих из них зарегистрированы эпизоды клинической смерти с успешными реанимационными мероприятиями и последующей имплантацией ИКД.

Заключение. Диагностическая эффективность поиска мутаций методом NGS у больных с клинически манифестным LQTS составила 66%, при этом выявляемость мутаций в детской группе была значительно выше. У генотип-позитивных пробандов риск неблагоприятных исходов коррелирует с полом, возрастом и генетическим вариантом заболевания. Наибольшее число неблагоприятных исходов наблюдалось у носителей мутаций в генах *KCNH2* (LQT2) и *SCN5A*

(LQT3). У 4 пробандов (11%) были выявлены варианты с неизвестным клиническим значением, что потенциально открывает возможность для подтверждения диагноза после получения результатов функциональных исследований.

Ключевые слова: синдром удлинённого интервала QT, спектр мутаций, ген *KCNQ1*, ген *KCNH2*, ген *SCN5A*, ген *CACNA1C*, ген *ANK2*, стратификация риска.

Отношения и деятельность: нет.

¹Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь; ²Республиканский научно-практический центр “Кардиология”, Минск, Республика Беларусь; ³Республиканский научно-практический центр “Детской хирургии”, Минск, Республика Беларусь; ⁴ФГБНУ Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского, Москва, Россия.

Чакова Н. Н.* — к.б.н., в.н.с. лаборатории генетики животных, ORCID: 0000-0003-4721-9109, Комиссарова С. М. — д.м.н., г.н.с. лаборатории хронической сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0001-9917-5932, Засим Е. В. — к.м.н., зав. консультативно-поликлиническим отделением, ORCID: 0000-0003-0778-6512, Долматович Т. В. — к.б.н., в.н.с. лаборатории генетики животных, ORCID: 0000-0001-7562-131X, Ребеко Е. С. — к.м.н., в.н.с. лаборатории нарушений сердечного ритма, ORCID: 0000-0002-8131-0849, Ниязова С. С. — м.н.с. лаборатории генетики животных, ORCID: 0000-0002-3566-7644, Заклязьминская Е. В. — д.м.н., зав. лабораторией медицинской генетики, ORCID: 0000-0002-6244-9546, Плащинская Л. И. — к.м.н., в.н.с. лаборатории нарушений сердечного ритма, ORCID: 0000-0001-8815-3543, Дудко М. В. — м.н.с. лаборатории генетики животных, ORCID: 0000-0003-3794-194X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): n.chakova@igc.by

ВСС — внезапная сердечная смерть, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ЖТ — желудочковая тахикардия, НЖТ — неустойчивая желудочковая тахикардия, ФЖ — фибрилляция желудочков, ЭКГ — электрокардиограмма, LQTS — синдром удлинённого интервала QT, LQT1 — LQTS 1-ого типа, LQT2 — LQTS 2-ого типа, LQT3 — LQTS 3-его типа, NGS — (Next-generation sequencing) высокопроизводительное таргетное секвенирование, VUS — вариант неопределённого значения III класса.

Рукопись получена 28.09.2021

Рецензия получена 11.10.2021

Принята к публикации 16.10.2021



Для цитирования: Чакова Н. Н., Комиссарова С. М., Засим Е. В., Долматович Т. В., Ребеко Е. С., Ниязова С. С., Заклязьминская Е. В., Плащинская Л. И., Дудко М. В. Спектр мутаций и их фенотипическая реализация у детей и взрослых с синдромом удлинённого интервала QT. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(10):4704. doi:10.15829/1560-4071-2021-4704

Spectrum of mutations and their phenotypic manifestations in children and adults with long QT syndrome

Chakova N. N.¹, Komissarova S. M.², Zasim E. V.³, Dolmatovich T. V.¹, Rebeko E. S.², Niyazova S. S.¹, Zaklyazminskaya E. V.⁴, Plashchinskaya L. I.², Dudko M. V.¹

Aim. To determine the spectrum of mutations in the genes responsible for the long QT syndrome (LQTS) and study their phenotypic manifestations in patients with LQTS in different age groups.

Materials and methods. The study included 35 unrelated probands with a clinical diagnosis of LQTS: 23 adults (8 men) and 12 children (9 boys). There were following clinical features: syncope — 54%, positive family history for SCD — 29%,

implanted cardioverter defibrillator (ICD) — 46%. All participants underwent 12-lead electrocardiography (ECG), 24-hour Holter monitoring, genealogical analysis, echocardiography and cardiac MRI. The genetic study was performed by next-generation sequencing (NGS) using the MiSeq system (Illumina). The quantitative comparison of two unrelated groups was carried out using the nonparametric Mann-Whitney U-test. The differences were considered significant at $p < 0,05$.

Results. In the examined group of 35 probands, 23 genetic variants of pathogenicity class IV and V (hereinafter referred to as) were identified. The molecular genetic variant of the disease was verified in 66% of probands. At the same time, the detection of mutations in the group with early manifestation (children) was significantly higher: 83% (10 out of 12 children) vs 57% in adults (13 out of 23). Rare genetic variants of uncertain significance (VUS, class III pathogenicity) were detected in 4 probands (11%).

In the groups of children and adults with LQT1, LQT2 and LQT3, the sex distribution deviated from the 1:1 ratio. Among children, two-thirds were boys, among adults — the same proportion was represented by women. Disease manifestation time, QTc duration and adverse events risk depended on the genetic type of LQTS, intragenic localization of mutations and sex. In children, all 4 missense mutations in the *KCNQ1* gene were located in transmembrane domain, and in adults, 4 mutations were in the transmembrane domain and three — in the C-terminal domain of the protein. LQT1 in boys was characterized by early manifestation, while QTc did not exceed 500 ms and there were no adverse outcomes. Two women out of 7 adults with LQT1 with mutations in the transmembrane domain had no ICD (QTc >520 ms). All patients with LQT2 (4 children, 4 adults) had QTc >500 ms. At the same time, 2 children and 3 women had an ICD. LQT3 was diagnosed only in the children subgroup (2 boys, with QTc of 510 ms and QTc of 610 ms); one of them died suddenly despite beta-blocker therapy. Four adult patients, carriers of class III pathogenicity variants, had QTc <500 ms and delayed disease manifestation (after 30 years). Three of them had episodes of clinical death with subsequent resuscitation and implantation of cardioverter defibrillator.

Conclusion. The average diagnostic efficiency of mutation identification using NGS in patients with clinically manifest LQTS was 66%. At the same time, mutations were more common in the children's group. In genotype-positive probands, the risk

of adverse outcomes correlated with sex, age and the genetic variant of disease. The greatest number of adverse outcomes was observed in carriers of mutations in both *KCNH2* (LQT2) and *SCN5A* (LQT3) genes. Variants with unknown clinical significance were identified in 4 probands (11%), which potentially allowed to confirm the diagnosis after functional tests.

Keywords: long QT interval syndrome, spectrum of mutations, *KCNQ1* gene, *KCNH2* gene, *SCN5A* gene, *CACNA1C* gene, *ANK2* gene, risk stratification.

Relationships and Activities: none.

¹Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus; ²Republican Scientific and Practical Center of Cardiology, Minsk, Republic of Belarus; ³Republican Scientific and Practical Center of Pediatric Surgery, Minsk, Republic of Belarus; ⁴B. V. Petrovsky Russian Research Center of Surgery, Moscow, Russia.

Chakova N. N.* ORCID: 0000-0003-4721-9109, Komissarova S. M. ORCID: 0000-0001-9917-5932, Zasim E. V. ORCID: 0000-0003-0778-6512, Dolmatovich T. V. ORCID: 0000-0001-7562-131X, Rebeko E. S. ORCID: 0000-0002-8131-0849, Niyazova S. S. ORCID: 0000-0002-3566-7644, Zaklyazminskaya E. V. ORCID: 0000-0002-6244-9546, Plashchinskaya L. I. ORCID: 0000-0001-8815-3543, Dudko M. V. ORCID: 0000-0003-3794-194X.

*Corresponding author: n.chakova@igc.by

Received: 28.09.2021 **Revision Received:** 11.10.2021 **Accepted:** 16.10.2021

For citation: Chakova N. N., Komissarova S. M., Zasim E. V., Dolmatovich T. V., Rebeko E. S., Niyazova S. S., Zaklyazminskaya E. V., Plashchinskaya L. I., Dudko M. V. Spectrum of mutations and their phenotypic manifestations in children and adults with long QT syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(10):4704. doi:10.15829/1560-4071-2021-4704

Синдром удлиненного интервала QT (LQTS) представляет собой генетически обусловленное заболевание, характеризующееся увеличением интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ), высоким риском развития жизнеугрожающих желудочковых тахикардий, синкопальных состояний и внезапной сердечной смерти (ВСС) в молодом возрасте. Причиной LQTS преимущественно являются функциональные изменения калиевых, натриевых и кальциевого ионных каналов, которые чаще всего вызваны дефектами генов, кодирующих порообразующие α -субъединицы и регуляторные β -субъединицы ионных каналов, а также некоторые другие белки. Распространённость клинически выраженного LQTS составляет по крайней мере 1 на 2 тыс. человек [1].

Современные подходы к диагностике LQTS, оценке риска ВСС и выбору тактики лечения у пациентов с такой патологией в значительной степени базируются на информации о молекулярно-генетической природе заболевания. Определение генетической причины позволяет минимизировать генотип-специфические триггеры жизнеугрожающих аритмий [2], исключить препараты, удлиняющие интервал QT, а также индивидуализировать лечение и назначить оптимальные антиаритмические препараты при определенном типе LQTS [1]. Клиническая значимость

генетического тестирования у пациентов с LQTS подтверждается и тем, что у бессимптомных носителей мутаций без проведения профилактических мероприятий и соответствующей терапии риск серьезных сердечных событий к возрасту 40 лет существенно повышается [3]. К настоящему времени предложены алгоритмы стратификации риска и ведения пациентов с различными генетическими вариантами LQTS, которые существенно помогают в клинической практике [2-5]. Наряду с этим, показано, что прогноз заболевания зависит от пола пациента и меняется с возрастом: наиболее злокачественное течение синдрома и повышенный риск ВСС чаще отмечается у взрослых женщин, а среди детей — у мальчиков [6, 7]. Однако мало внимания, на наш взгляд, уделено вопросу модулирующего действия половых и возрастных характеристик на фенотипическое проявление конкретных мутаций в зависимости от их внутригенной локализации. В связи с этим целью нашего исследования являлось определение спектра и распространенности мутаций, а также изучение их фенотипических проявлений у пациентов с LQTS разных возрастных групп.

Материал и методы

В исследование включены 35 неродственных пробандов с диагнозом LQTS, установленном на осно-

Таблица 1

Генетические варианты IV и V класса патогенности, выявленные у белорусских пациентов с LQTS

Код	Пол	Возраст ^a , лет	Ген (экзон)	Замена в ДНК, rs	Замена в белке	Класс патогенности	Критические события
Пациенты детского возраста							
682	М	7	KCNQ1	c.IVS96+1G>A rs762814879	Мутация сплайсинга	V	ВСС в семье
2Н	М	6	KCNQ1 (5)	c.394C>T rs1994722719	p.Arg132Cys	V	–
602	Ж	3	KCNQ1 (7)	c.641C>T rs12720459	p.Ala214Val	V	Синкопе у женщин в семье
5Н	М	9	KCNQ1 (9)	c.1233delA	p.Lys411Asnfs*8	V*	–
4Н	М	10	KCNH2 (7)	c.1496T>G rs794728370	p.Leu499Arg	V	ВСС в семье
1Н	М	11	KCNH2 (7)	c.1682C>T rs121912504	p.Ala561Val	V	–
6Н	М	7	KCNH2 (7)	c.1868C>T rs199472950	p.Thr623Ile	V**	ЖТ/ИКД
684	Ж	12	KCNH2 (7)	c.1928G>A	p.Cys643Tyr	V*	Синкопе, ВСС в семье, реанимация, ИКД
3Н	М	6	SCN5A (10)	c.1231G>A rs72549410	p.Val411Met	V**	–
722	М	12	SCN5A (28)	c.4931G>A rs28937316	p.Arg1644His	V	–
Взрослые пациенты							
566	Ж	24	KCNQ1 (5)	c.379G>A rs120074179	p.Val127Met	V	Синкопе, ВСС в семье, ЖТ/ИКД
609	Ж	12	KCNQ1 (6)	c.535G>C rs120074181	p.Gly179Arg	V	ЖТ/ФЖ, реанимация, ИКД
656	Ж	35	KCNQ1 (7)	c.592G>A rs199472756	p.Gly198Arg	V	–
713	М	21	KCNQ1 (7)	c.641C>T rs12720459	p.Ala214Val	V	Синкопе
639	Ж	25	KCNQ1 (12)	c.1555C>T rs199472787	p.Arg519Cys	IV	Синкопе
640	Ж	18	KCNQ1 (13)	c.1621G>A rs199472796	p.Val541Ile	IV	–
635	М	19	KCNQ1 (16)	c.1999G>A rs776119582	p.Val667Met	IV	–
564	Ж	24	KCNH2 (3)	c.371T>A	p.Met124Lys	V*	Синкопе, ЖТ/ИКД
655	Ж	34	KCNH2 (6)	c.1424A>G rs199472907	p.Tyr475Cys	V	Синкопе, ВСС в семье, ИКД
589	Ж	35	KCNH2 (8)	c.2131A>G rs199473532	p.Ile711Val	IV	Синкопе
720	Ж	43	KCNH2 (12)	c.2775dupG rs794728455	p.Pro926AlafsX14	V	Синкопе, ВСС в семье, ИКД
628	Ж	14	CACNA1C (14)	c.2053C>T	p.Arg685Trp	IV*	–
610	Ж	31	CACNA1C (19)	c.2573G>A rs786205753	p.Arg858His	V	ЖТ/ИКД

Примечание: ^a — возраст манифестации; * — новая, ранее не описанная мутация, ** — мутация *de novo*; м — мужской пол, ж — женский пол; IV и V — класс патогенности генетического варианта согласно ACMG2015 критериям.

Сокращения: ВСС — внезапная сердечная смерть, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ЖТ — желудочковая тахикардия, ФЖ — фибрилляция желудочков.

вании Рекомендаций ESC 2015 [8] и модифицированной шкалы Schwartz PJ, et al. (2011) [9]. В группу взрослых вошли 23 пациента в возрасте старше 18 лет (медиана 31 [21; 35]; 8 мужчин), наблюдавшихся в РНПЦ “Кардиология”. Группа детей представлена 12 пробандами (медиана возраста 7 [5; 9] лет, 9 мальчиков), проходившими лечение в РНПЦ “Детской хирургии”. До включения в исследование у всех взрослых участников исследования и родителей/опекунов пробандов из детской группы было получено письменное информированное согласие. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации.

Клинико-инструментальное исследование включало регистрацию ЭКГ в 12 отведениях, суточное мо-

нитирование ЭКГ, сбор генеалогического анамнеза с оценкой ЭКГ всех членов семьи и выявлением случаев ВСС. Для исключения структурных нарушений миокарда проводили эхокардиографическое исследование согласно действующим рекомендациям.

Поиск мутаций в кодирующих последовательностях генов, ассоциированных с развитием каналопатий и других наследственных нарушений сердечного ритма, проводили методом высокопроизводительного секвенирования (NGS) на генетическом анализаторе MiSeq (Illumina). Пробоподготовку образцов осуществляли с использованием набора “TruSight™ Cardio Sequencing Panel” (Illumina), включающего 174 гена, ассоциированного с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Верификация выявленных мутаций выполнена методом прямого секвенирования по Сенгеру. Аннотирование результатов секвенирова-

Таблица 2

**Варианты с неустановленным клиническим значением
(III класс патогенности согласно критериям ACMG2015), выявленные в группе взрослых пациентов**

Код	Пол	Возраст ^a , лет	Ген (экзон)	Замена в ДНК, rs	Замена в белке	Дополнительный вариант (III класс)	Критические события
613	Ж	39	<i>CACNA1C</i> (8)	c.1186G>A rs762756712	p.Val396Ile	<i>KCNH2</i> : c.49A>T (p.Arg17Trp)*	ЖТ/ФЖ/ИКД
607	М	33	<i>CACNA1C</i> (40)	c.4942G>A rs370432385	p.Ala1648Thr	<i>SCN3B</i> : c.260C>G (p.Pro87Arg), rs371050389 <i>DSG2</i> : c.1442T>C (p.Ile481Thr), rs371854289	ЖТ/ЖЭ/РЧА
543	М	45	<i>ANK2</i> (14)	c.1397C>T rs786205722	p.Thr466Met	<i>SNTA1</i> : c.787G>T (p.Ala263Ser), rs15057653	ЖТ/ФП, ИКД
586	М	33	<i>ANK2</i> (38)	c.9161C>G rs139007578	p.Ala3054Gly	<i>KCNE1</i> : c.253G>A (p.Asp85Asn), rs1805128	ЖТ/ФЖ, ИКД, штормы

Примечание: ^a — возраст манифестации; * — новая, ранее не описанная мутация; м — мужской пол, ж — женский пол.

Сокращения: ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, РЧА — радиочастотная абляция, ФЖ — фибрилляция желудочков, ФП — фибрилляция предсердий.

ния проводилось с помощью программного обеспечения ANNOVAR [10]. Оценка патогенности новых и ранее описанных генетических вариантов осуществлялась согласно рекомендациям Американского Колледжа медицинской генетики (ACMG2015) [11]. Диагностически значимыми считали патогенные (V класс) и вероятно патогенные (IV класс) генетические варианты. В анализ данных включены также варианты с неопределенной клинической значимостью (VUS, III класс) в генах, ассоциированных с наследственными нарушениями ритма [12].

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

Результаты и обсуждение

В работе представлен сравнительный анализ спектра мутаций между группами взрослых и детей с диагнозом LQTS, а также изучение некоторых клинических показателей, включая неблагоприятные события и исходы, у пациентов с различными генетическими типами LQTS с учетом гендерных и возрастных характеристик. Клиническая характеристика общей группы была следующей: у 54% пациентов зарегистрированы синкопальные состояния, у 29% — ВСС в семейном анамнезе, 46% имплантирован имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор (ИКД) (в 88% случаев — по причине ВСС или остановки сердечной деятельности с успешной реанимацией, в 12% — с целью первичной профилактики ВСС).

В ходе генотипирования 35 пробандов с клиническим диагнозом LQTS у 23 (66%) пациентов были выявлены 23 генетических варианта IV и V классов патогенности (далее — мутации) в 4 генах: *KCNQ1* (LQT1) — 11 мутаций, *KCNH2* (LQT2) — 8 мутаций,

SCN5A (LQT3) — 2 мутации, *CACNA1C* (LQT8) — 2 мутации (табл. 1). У 10 (83%) из 12 детей мутации находились в 3 мажорных генах: в *KCNQ1* — 4 мутации, в *KCNH2* — 4 мутации, в *SCN5A* — 2 мутации. В группе взрослых 13 мутаций выявлены в 3 генах: *KCNQ1* — 7 мутаций, *KCNH2* — 4 мутации, *CACNA1C* — 2 мутации (табл. 1).

Кроме того, в обследованной группе взрослых пациентов были выявлены 4 редких варианта (VUS) с частотой встречаемости $< 0,00001$, из них 2 находились в гене *CACNA1C*, кодирующем α -субъединицу кальциевого канала, и 2 — в гене *ANK2*, отвечающем за синтез анкирина (табл. 2).

У этих пациентов выявлены также дополнительные генетические варианты VUS в генах, ассоциированных с нарушением ритма и кодирующих субъединицы калиевых (*KCNH2*, *KCNE1*) и натриевых (*SCN3B*) ионных каналов, и некоторые другие белки (*SNTA1*, *DSG2*) (табл. 2).

Среди обследованных пробандов доля генотип-положительных пациентов с мутациями IV и V классов составила 66% (23 из 35). Сравнительный анализ этого показателя между группами детей (10 из 12) и взрослых (13 из 23) показал, что выявляемость диагностически значимых мутаций в группе с ранней манифестацией (дети) была выше (83%), чем у взрослых (57%), причем в отношении мажорных генов *KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A* разница была статистически значимой (83% vs 48%, $p < 0,05$). У 4 пациентов (11%) выявлено сочетание нескольких VUS в генах, ассоциированных с LQTS и другими наследственными аритмогенными заболеваниями.

Распределение 27 генетических вариантов III-V классов (табл. 1, 2), выявленных в общей группе пробандов, представлено на рисунке 1. В гене *KCNQ1* (LQT1) находились 11 (41%) патогенных мутаций, в гене *KCNH2* (LQT2) — 8 (30%), в гене *SCN5A*

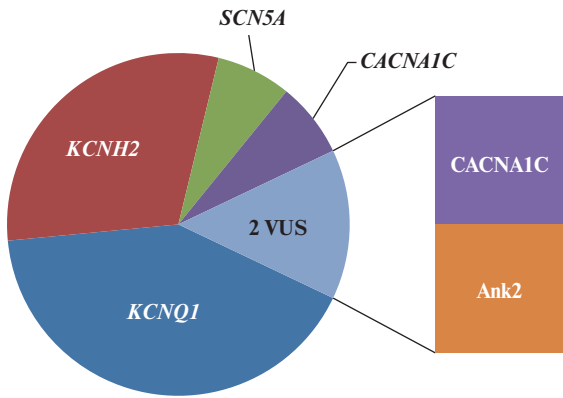


Рис. 1. Распределение генетических вариантов III-V классов патогенности в общей группе пациентов с LQTS.

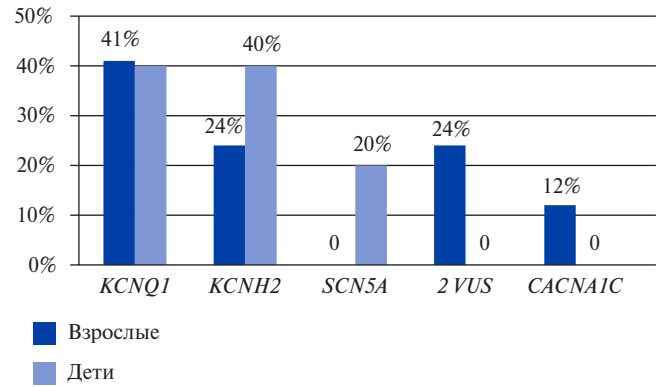


Рис. 2. Сравнительный анализ распределения генетических вариантов III-V классов патогенности между взрослыми и детьми.

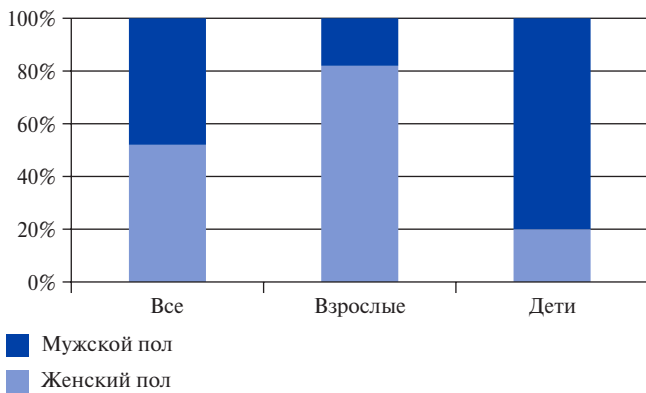


Рис. 3. Распределение по полу среди пациентов с LQTS в общей группе и в зависимости от возраста.

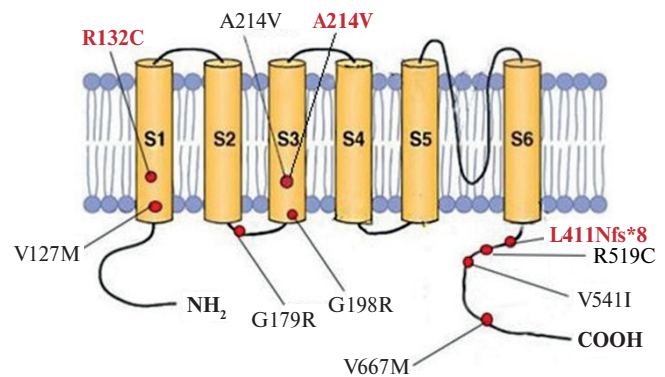


Рис. 4. Мутации в гене *KCNQ1* (LQT1): красным шрифтом обозначены мутации у детей.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

(LQT3) — 2 (7%). 4 (15%) нуклеотидных варианта (VUS III класса патогенности), 2 из которых локализовались в гене *CACNA1C* и 2 — в гене *ANK2*, сочетались с VUS в других генах.

Сравнительный анализ распределения мутаций в зависимости от возраста пациентов показал существенные различия между группами детей и взрослых. У пациентов детского возраста все 10 выявленных мутаций были сосредоточены в трех мажорных генах (*KCNQ1*, *KCNH2* и *SCN5A*), тогда как у взрослых доля мутаций в этих генах составила только 65% (11 из 17). Доля мутаций в гене *KCNH2* в группе детей была в 2 раза больше (40%), чем у взрослых пробандов (22%), тогда как доля мутаций в гене *KCNQ1* была одинаковой в обеих выборках (рис. 2).

Мутации в гене *SCN5A* обнаружены исключительно в группе детей: у 2 из 10 пациентов (табл. 1, рис. 2). У 2 взрослых пробандов найдены 2 патогенные мутации IV и V классов в гене *CACNA1C*, одна из которых ранее не описана. В группе взрослых пациентов выявлено также сочетание нескольких VUS в разных генах (24%) (табл. 1, рис. 2).

Изучение распределения по полу в разных возрастных группах пациентов с генетически подтвержденным диагнозом LQT1-LQT3 выявило следующие различия: среди взрослых пробандов преобладали женщины — 82% (9 из 11 пациентов), а в группе детей 80% (8 из 10 пациентов) составляли мальчики. Следует отметить, что распределение по полу в общей группе было 1:1 (рис. 3).

Обнаруженные сдвиги в распределении по полу указывают на то, что данный признак оказывает существенное влияние на возраст манифестации клинических проявлений LQTS первых трех типов. Полученные нами данные подтверждают результаты других исследований, в которых также отмечено преобладание мужского пола среди пациентов младшей возрастной группы и доминирование женщин в старшей возрастной группе [6].

Ген *KCNQ1* (LQT1)

В таблице 1 и на рисунке 4 представлены установленные у белорусских пациентов мутации в гене *KCNQ1*, кодирующем α -субъединицу потенциал-за-

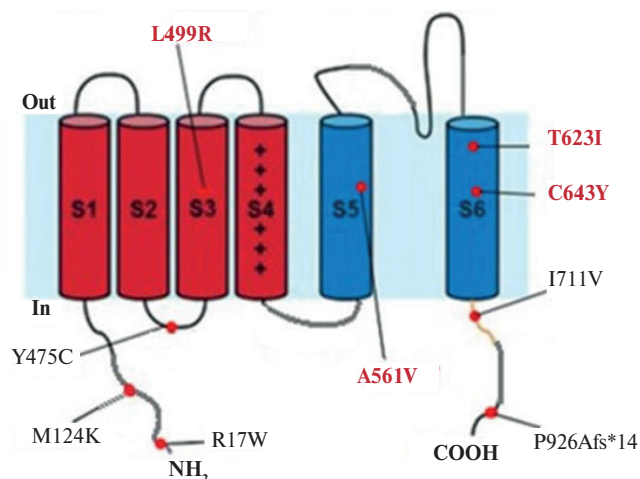


Рис. 5. Генетические варианты в гене *KCNH2* (LQT2): красным шрифтом обозначены мутации у детей.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

висимого калиевого канала ($K_v7.1$), ответственного за медленный ток положительно заряженных ионов калия из клеток.

82% мутаций в общей группе были миссенс-мутациями, при этом у всех взрослых наблюдался такой тип мутаций, а у детей — только в половине случаев. Остальные же генетические варианты в группе детей были представлены мутацией IVS96+1G>A во втором интроне, приводящей к нарушению процесса сплайсинга, и новой делецией с.1233delA (p.Lys411Asnfs*8) в 9 экзоне со сдвигом рамки считывания и образованием преждевременного стоп-кодона.

57% миссенс-мутаций в гене *KCNQ1* у взрослых и все миссенс-мутации у детей концентрировались в 5–7 экзонах гена *KCNQ1*, что соответствует 1-ому (S1) и 3-ему (S3) сегментам трансмембранного домена α -субъединицы. 43% мутаций у взрослых пациентов были сосредоточены в 12, 13, 16 экзонах, кодирующих С-концевую область белка (табл. 1, рис. 4).

Значение QTc у детей с LQT1 варьировало от 447 до 528 мс, клиническое течение характеризовалось отсутствием синкопальных состояний, но у всех пробандов имелись случаи заболевания в семье, при этом у родственников женского пола. Продолжительность интервала QTc у взрослых с LQT1 изменялась в пределах 450–630 мс. Тяжелая форма заболевания наблюдалась только у 2 женщин (29%) с патогенными мутациями в 5-ом (p.Val127Met) и 6-ом экзонах (p.Gly179Arg) гена *KCNQ1*. У этих пациенток значение QTc было >520 мс, имелись рецидивирующие синкопальные состояния, а также желудочковая тахикардия (ЖТ)/фибрилляция желудочков (ФЖ) с последующими успешными реанимационными мероприятиями и имплантацией ИКД. Следует отметить, что значение QTc >500 мс наблюдалось у всех взрослых с мутациями в 5–7 экзоне гена *KCNQ1* независимо от пола, одна-

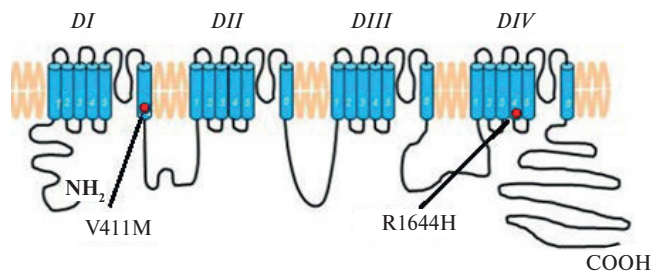


Рис. 6. Мутации в *SCN5A* (LQT3).

ко неблагоприятные события наблюдались у женщин старше 24 лет с QTc >520 и мутациями в 5 и 6 экзонах.

Все мутации были уникальными, за исключением p.Ala214Val, локализованной в S3, которая обнаружена у 2 неродственных пробандов (у мужчины 30 лет с манифестацией в 6-летнем возрасте, рецидивирующими синкопальными состояниями, неустойчивой желудочковой тахикардией (НЖТ) и QTc =630 мс, а также у девочки 3 лет с QTc =505 мс).

Ген *KCNH2* (LQT2)

Мутации в гене *KCNH2* (LQT2), кодирующем α -субъединицу быстро активирующегося потенциал-зависимого калиевого канала ($K_v11.1$), представлены в таблице 1 и на рисунке 5. Мутации в этом гене, как и в гене *KCNQ1*, приводят к снижению реполяризующего тока из клетки и увеличению продолжительности потенциала действия за счет удлинения QT.

7 из 8 (88%) генетических вариантов были миссенс-мутациями, также выявлена дупликация, приводящая к возникновению преждевременного стоп-кодона.

Все мутации были уникальными и в 75% случаев концентрировались в 6–8 экзонах. 23% мутаций располагались в N и С-концевых областях и выявлены в группе взрослых (рис. 5).

Все 4 пациента детского возраста с LQT2 имели мутации в 7 экзоне, который соответствует 5–6 сегментам трансмембранного домена, образующим непосредственно область поры канала. Трое из пробандов были мальчиками, что косвенно указывает на раннее фенотипическое проявление этих мутаций (до 11 лет) в первую очередь у лиц мужского пола. QTc >500 мс наблюдался у всех детей и взрослых с LQT2 независимо от локализации мутации. Для 50% детей и 75% взрослых потребовалась имплантация ИКД. У 50% детей и взрослых зафиксирована ВСС родственников в анамнезе. Факторами риска неблагоприятных событий среди детей с LQT2 являлась локализация мутации в 7 экзоне гена *KCNH2*, у взрослых пациентов — женский пол и возраст старше 28 лет.

Ген *SCN5A* (LQT3)

Мутации в гене *SCN5A*, кодирующем α -субъединицу потенциал-зависимого натриевого канала ($Na_v1.5$) и отвечающем за развитие LQTS треть-

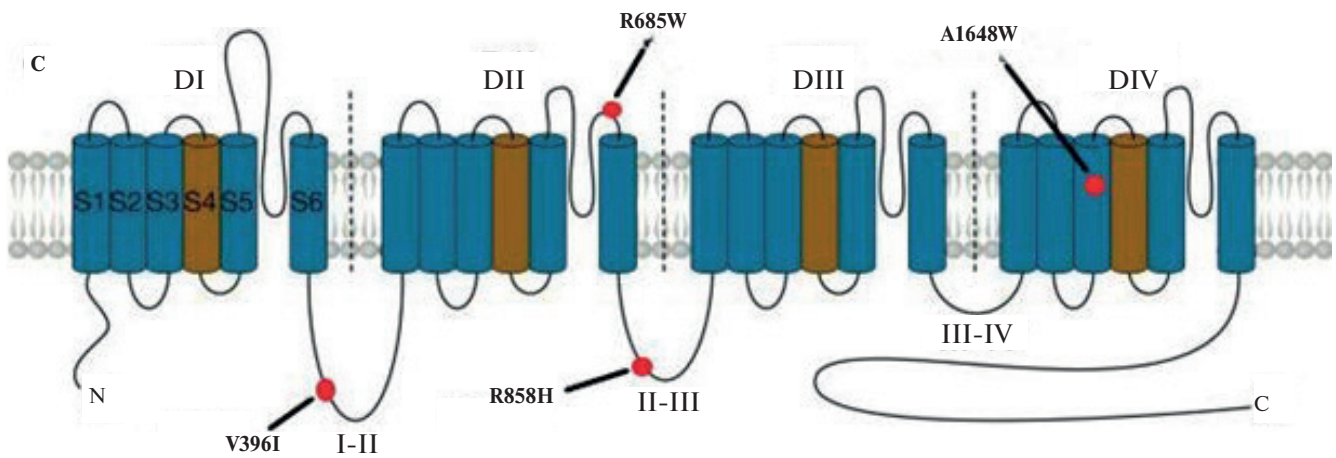


Рис. 7. Генетические варианты в гене *CACNA1C* (LQT8).

го типа (LQT3), обнаружены только в группе детей — у 2 пробандов (табл. 1). Наиболее опасной из выявленных генетических вариантов оказалась возникшая *de novo* патогенная мутация с.1231G>A в гене *SCN5A*, приводящая к замене аминокислоты в трансмембранной области DI-S6 натриевого канала (р.Val411Met, rs72549410) (рис. 6). У мальчика заболевание проявлялось синкопальными состояниями продолжительностью 5-7 сек, первое из которых произошло в 3 года, и величиной QTc =595 мс (макс. QTc =616 мс). Несмотря на терапию бета-блокаторами, в 9 лет у мальчика произошла ВСС во сне на фоне вирусной инфекции.

Мутация р.Val411Met описана ранее как возникшая *de novo* в трех не связанных случаях, что указывает на ее особую злокачественность и “горячую точку” мутаций. Функциональные исследования показали, что она приводит к гиперактивации натриевого канала и длительной реполяризации потенциала действия.

У второго пациента с LQT3 патогенная мутация с.4931G>A затрагивала область DIV-S4 белка натриевого канала (р.Arg1644His, rs28937316) (рис. 6) и фенотипически проявилась в возрасте 12 лет незначительным удлинением QTc (до 490 мс). Об этом варианте сообщалось ранее у нескольких пациентов с LQT3. При р.Arg1644His показан устойчивый внутренний ток ионов Na, однако этот нуклеотидный вариант может быть менее серьезным, чем другие изменения в этом гене. Диагноз LQTS выставлен отцу матери мальчика и ее 34-летнему двоюродному брату, у матери пациента наличие мутации р.Arg1644His не сопровождалось фенотипическими проявлениями. ВСС в семье не было.

Сравнительный анализ клинических показателей между пациентами с разными генетическими типами LQTS показал, что величина QTc не зависела от пола и возраста и в основном определялась генетическим типом LQTS, а также внутригенной локализацией мутации у пациентов с LQT1. Так, у всех

пробандов с LQT2 и LQT3 наблюдалось увеличение QTc >500 мс, а у пациентов с LQT1 значение QTc >500 мс — только у носителей мутаций в 5-7 экзоне. Вероятность неблагоприятных исходов коррелировала с величиной QTc и была выше у пациентов LQT2 и LQT3 по сравнению с пациентами LQT1. При этом у взрослых пациентов с LQT1 факторами риска являлись женский пол, QTc >520 и локализация мутации в 5 и 6 экзонах. Все взрослые пациенты с LQT2, нуждающиеся в установке ИКД, также были женского пола, а в детской группе пациентов с LQT2 и LQT3 события, требующие имплантации ИКД, чаще регистрировались у мальчиков.

4 взрослых пациента обнаружено сочетание нескольких VUS, при этом у 2 пробандов один из вариантов III класса патогенности находился в гене *CACNA1C* (рис. 7), у 2 — в гене *ANK2*. У всех пациентов с несколькими генетическими вариантами в генах, ассоциированных с данной патологией, наблюдалось тяжелое течение заболевания.

Ген *CACNA1C*

Ген *CACNA1C* кодирует α-субъединицу потенциал-зависимого кальциевого канала (Ca_v1.2), генерирующего кальциевые токи L-типа. Этот ген ранее ассоциирован преимущественно с синдромом Тимоти, который проявляется полиорганный дисфункцией, включая перепончатость пальцев рук и ног, врожденные пороки сердца, иммунодефицит, гипогликемию, когнитивные нарушения и аутизм [13]. В последних исследованиях обнаруживается все больше фактов его значимости в развитии изолированного аутосомно-доминантного LQTS без экстракардиальных особенностей [14], SQTS [15], а также судорожных состояниях, включая эпилепсию [16].

Наиболее тяжелая картина заболевания с удлинением интервала QTc до 500 мс, эпизодами синкопальных состояний, развитием ЖТ/ФЖ с успешной реанимацией и имплантацией ИКД наблюдалась у паци-

ентки с заменой p.Val396Ile в 8 экзоне гена *CACNA1C* (табл. 2, рис. 7) в сочетании с новой заменой p.Arg17Trp (с.49A>T) в гене *KCNH2* (табл. 2, рис. 5).

У пациента с заменой p.Ala1648Thr в 40 экзоне гена *CACNA1C* в сочетании с редкими вариантами в генах *SCN3B* и *DSG2* наблюдались частые эпизоды НЖТ и злокачественной желудочковой экстрасистолии, что потребовало выполнения радиочастотной абляции эктопических очагов. Выраженная клиническая картина заболевания с удлинением интервала QTc >500 мс, рецидивирующими синкопальными состояниями, эпизодом остановки сердечной деятельности и успешной реанимацией с имплантацией ИКД наблюдалась у пациентки с патогенной мутацией (V класс) p.Arg858His в 19 экзоне гена *CACNA1C* (табл. 1, рис. 7). В течение 8 лет у пациентки трижды развивались полиморфные ЖТ типа “пируэт” (TdP), купируемые ИКД.

У пациентки с новой, патогенной по предикторам *in silico*, мутацией p.Arg685Trp в 14 экзоне гена *CACNA1C* (табл. 1, рис. 7) течение заболевания было более лёгким, без развития синкопальных состояний и значимых эпизодов желудочковых тахикардий, контролируемым медикаментозной терапией.

Ген *ANK2*

Замены VUS в 15 и 38 экзонах гена *ANK2*, ранее ассоциированного с развитием LQTS типа 4, в сочетании с дополнительными вариантами в генах *SNTA1* и *KCNE1* выявлены у 2 неродственных пробандов мужского пола (табл. 2) [17]. Ген *ANK2* кодирует адаптерный белок из семейства анкиринов, участвующий в локализации и стабилизации мембранных переносчиков ионов и ионных каналов. Не так давно установлено, что мутации в гене *ANK2* приводят к другим нарушениям ритма, включая синдром слабости синусового узла, фибрилляцию предсердий, а также жизнеугрожающие желудочковые тахикардии с высоким риском ВСС. Все это фенотипическое разнообразие нарушений сердечного ритма и проводимости объединено, на данный момент, в “синдром анкирина-В” [18].

Несмотря на отсутствие отягощенного семейного анамнеза и удлинения интервала QTc на серии ЭКГ (375 и 440 мс), у обоих пациентов наблюдались рецидивирующие синкопальные состояния, развитие ЖТ/ФЖ, требующих реанимационных мероприятий и имплантации ИКД. У 43-летнего пробанда с заменами в генах *ANK2* и *SNTA1* за период 8-летнего наблюдения трижды развивались полиморфные ЖТ/ФЖ, купируемые ИКД, трижды выполнена замена ИКД. В течение последних лет эпизодов синкопальных состояний и повторных срабатываний ИКД, приводящих к реанимационным мероприятиям, не повторялось.

Все пациенты с несколькими VUS характеризовались незначительным удлинением интервала QTc, попадающего в “серую зону”, но при этом имели нару-

шения ритма и высокий риск ВСС, такой же, по сути, как и пациенты с мутациями в гене *KCNH2* (LQT2). Так, за период наблюдения у 3 из 4 (75,0%) пациентов с несколькими генетическими вариантами и у 3 из 4 пациентов с LQT2 зарегистрированы ЖТ/ФЖ с имплантацией ИКД, тогда как у пациентов с LQT1 только в 25,0% случаев, как уже упоминалось выше, имелись жизнеугрожающие аритмические события.

Отличительной чертой группы взрослых пациентов с несколькими VUS было некоторое преобладание мужчин, тогда как клинические проявления LQT1 и LQT2 наблюдались в основном у пациентов женского пола.

Ограничение исследования. Результаты этого исследования следует рассматривать в свете некоторых ограничений, основным из которых является относительно небольшая выборка пациентов ввиду низкой распространенности LQTS. Увеличение численности рассматриваемых групп позволило бы получить более точные результаты. Тем не менее представленные данные хорошо согласуются с уже описанными в литературе. Второе ограничение касается предположений о диагностической значимости сочетания нескольких VUS в генах, ассоциированных со злокачественными аритмиями, у пациентов с LQTS. Проведение семейного каскадного скрининга членов первой степени родства таких пробандов в дальнейшем поможет оценить диагностическую достоверность выявленных вариантов.

Заключение

К настоящему времени, несмотря на огромный скачок в понимании патогенеза LQTS благодаря выявлению молекулярно-генетических причин, существуют еще пробелы в знаниях о фенотипических проявлениях генетических дефектов, в т.ч. до конца не понятна роль возрастного и полового факторов в клинической манифестации симптомов LQTS. Прогноз заболевания и стратификация риска ВСС у пациентов с LQTS основывается, главным образом, на удлинении интервала QT на ЭКГ, наличии в анамнезе синкопальных эпизодов, обусловленных ЖТ типа пируэт (*torsade de pointes*) или остановкой сердца, а также случаев ВСС у кровных родственников. Независимым прогностическим фактором развития неблагоприятных исходов является наличие патогенных мутаций в генах, ассоциированных с данной патологией.

Сравнительный анализ предикторов ВСС (возраст манифестации, синкопе, остановка сердца, тип и локализация мутации) в группах детей и взрослых белорусских пациентов с LQTS первых трех типов подтверждает существенное модулирующее влияние возраста и пола на фенотипическую реализацию заболевания. В ходе исследования установлено, что в группах пробандов младшего и старшего возраста рас-

пределение по полу отклонялось от соотношения 1:1 и было прямо противоположным — среди детей две трети составляли мальчики, среди взрослых — женщины. Исходя из этого факта, можно предположить, что возраст манифестации клинических проявлений LQTS первых трех типов существенно зависит от пола пациента. У лиц мужского пола признаки заболевания проявляются в детском возрасте чаще, чем у женщин.

Результаты нашего исследования показали, что спектр мутаций также имеет возрастные особенности. В группе детей с LQTS все выявленные мутации были сосредоточены в трех мажорных генах: по 40% в генах *KCNQ1*, *KCNH2* и 20% в гене *SCN5A*. У взрослых пробандов доля мутаций в этих генах составила только 65%: 41% в гене *KCNQ1* и 24% в гене *KCNH2*. Мутаций в гене *SCN5A* в этой группе не выявлено. У 4 взрослых пациентов установлено сочетание нескольких VUS в генах, ассоциированных с нарушениями ритма, при этом у 2 пробандов один из вариантов находился в гене *CACNA1C* и у 2 других пробандов — в гене *ANK2*.

В ходе изучения ассоциации возраста манифестации от внутригенной локализации мутаций выяснилось, что у детей все миссенс-мутации в гене *KCNQ1* концентрировались в 5-7 экзонах, соответствующих области трансмембранного домена α -субъединицы, а у взрослых практически половина мутаций приводила к заменам аминокислот в С-концевой области белка. На основании этих данных можно предположить, что мутации в гене *KCNQ1*, затрагивающие

С-концевую область белка, имеют более позднее фенотипическое проявление. Что касается LQT2, то все пациенты детского возраста с данным типом LQTS имели мутации в 7 экзоне, которые преимущественно нарушали белок в области поры. Этот факт косвенно указывает на раннее фенотипическое проявление этих мутаций, по крайней мере, у лиц мужского пола. У всех пациентов с несколькими заменами VUS наблюдалось тяжелое течение заболевания, однако манифестация заболевания у этих пробандов была статистически значимо более поздней, чем у носителей мутаций в мажорных генах (*KCNQ1*, *KCNH2* и *SCN5A*).

В связи с вышесказанным мониторинг основных клинико-электрофизиологических маркеров риска ВСС при синдроме удлиненного интервала QT желательнее проводить с учетом возраста и пола. Это позволит оптимизировать лечение и избежать неблагоприятных исходов данного вида каналопатии, а также своевременно проводить профилактику угрожающих жизни аритмий у лиц с латентной и бессинкопальной формами заболевания с учетом данных параметров. Сравнительный подход в изучении фенотипических проявлений LQTS с учетом возраста пациентов позволяет лучше оценить прогностическую значимость выявленных мутаций.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Schwartz PJ, Ackerman MJ, Antzelevitch C, et al. Inherited cardiac arrhythmias. Nat Rev Dis Primers. 2020;6(1):58. doi:10.1038/s41572-020-0188-7.
- Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. Circulation. 2001;103(1):89-95. doi:10.1161/01.cir.103.1.89.
- Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. N Engl J Med. 2003;348(19):1866-74. doi:10.1056/NEJMoa022147.
- Sugrue A, van Zyl M, Enger N, et al. Echocardiography-Guided Risk Stratification for Long QT Syndrome. J Am Coll Cardiol. 2020;76(24):2834-43. doi:10.1016/j.jacc.2020.10.024.
- Zareba W, Moss AJ, Locati EH, et al. International Long QT Syndrome Registry. Modulating effects of age and gender on the clinical course of long QT syndrome by genotype. J Am Coll Cardiol. 2003;42(1):103-9. doi:10.1016/s0735-1097(03)00554-0.
- Kutyifa V, Daimee UA, McNitt S, et al. Clinical aspects of the three major genetic forms of long QT syndrome (LQT1, LQT2, LQT3). Ann Noninvasive Electrocardiol. 2018;23(3):e12537. doi:10.1111/anec.12537.
- Shkolnikova MA, Chuprova SN. Clinical and genetic polymorphism of hereditary Long QT Syndrome, risk factors syncope and sudden death. Bulletin of arrhythmology. 2002;26:35-42. (In Russ.) Школьникова М.А., Чупрова С.Н. Клинический и генетический полиморфизм наследственного синдрома удлиненного интервала QT, факторы риска синкопе и внезапной смерти. Вестник аритмологии. 2002;26:35-42.
- Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). Eur Heart J. 2015;36(41):2793-67. doi:10.1093/eurheartj/ehv316.
- Schwartz PJ, Crotti L. QTc behavior during exercise and genetic testing for the long-QT syndrome. Circulation. 2011;124(20):2181-4. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.062182.
- Wang K, Li M, Hakonarson H. ANNOVAR: functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data. Nucleic Acids Res. 2010;38(16):e164. doi:10.1093/nar/gkq603.
- Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American college of medical genetics and genomics and the Association for molecular pathology. Genet Med. 2015;17(5):405-23. doi:10.1038/gim.2015.30.
- Walsh R, Lahrouchi N, Tadros R, et al. Enhancing rare variant interpretation in inherited arrhythmias through quantitative analysis of consortium disease cohorts and population controls. Genet Med. 2021;23(1):47-58. doi:10.1038/s41436-020-00946-5.
- Splawski I, Timothy KW, Sharpe LM, et al. CaV1.2 calcium channel dysfunction causes a multisystem disorder including arrhythmia and autism. Cell. 2004;119(1):19-31. doi:10.1016/j.cell.2004.09.011.
- Boczek NJ, Best JM, Tester DJ, et al. Exome sequencing and systems biology converge to identify novel mutations in the L-type calcium channel, CACNA1C, linked to autosomal dominant long QT syndrome. Circ Cardiovasc Genet. 2013;6(3):279-89. doi:10.1161/CIRCGENETICS.113.000138.
- Antzelevitch C, Pollevick GD, Cordeiro JM, et al. Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death. Circulation. 2007;115(4):442-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.668392.
- Bozarth X, Dines JN, Cong Q, et al. Expanding clinical phenotype in CACNA1C related disorders: From neonatal onset severe epileptic encephalopathy to late-onset epilepsy. Am J Med Genet A. 2018;176(12):2733-9. doi:10.1002/ajmg.a.40657.
- Chakova NN, Komissarova SM, Niyazova SS, et al. Multiple mutations in associated with LQTS genes in patients with life-threatening ventricular tachyarrhythmias. Medical Genetics. 2020;19(12):47-55. (In Russ.) Чакова Н.Н., Комиссарова С.М., Ниязова С.С. и др. Множественные мутации в генах, ассоциированных с синдромом LQTS, у пациентов с жизнеугрожающими желудочковыми тахикардиями. Медицинская генетика. 2020;19(12):47-55.
- Ichikawa M, Aiba T, Ohno S, et al. Phenotypic Variability of ANK2 Mutations in Patients With Inherited Primary Arrhythmia Syndromes. Circ J. 2016;80(12):2435-42. doi:10.1253/circj.CJ-16-0486.