

# Системный подход к диагностике наследственных аритмий: современные тенденции и практические рекомендации

Искендеров Б.Г.<sup>1</sup>, Лохина Т.В.<sup>1,2</sup>, Бурмистрова Л.Ф.<sup>2</sup>, Беренштейн Н.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России», Пенза, Россия.

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза, Россия.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Искендеров Бахрам Гусейнович\***, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой терапии, кардиологии, функциональной диагностики и ревматологии ПИУВ-филиала ФГБОУ ДПО «РМАНПО Минздрава России», Пенза, Россия. ORCID: 0000-0003-3786-7559

**Лохина Татьяна Викторовна**, д-р мед. наук, профессор кафедры терапии, кардиологии, функциональной диагностики и ревматологии ПИУВ-филиала ФГБОУ ДПО «РМАНПО Минздрава России», Пенза, Россия. ORCID: 0000-0002-9493-444X

**Бурмистрова Лариса Федоровна**, канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой «Поликлиническая терапия и мобилизационная подготовка в здравоохранении», ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза, Россия. ORCID: 0000-0002-6568-0305

**Беренштейн Наталья Васильевна**, канд. мед. наук, доцент кафедры терапии, кардиологии, функциональной диагностики и ревматологии, ПИУВ-филиала ФГБОУ ДПО «РМАНПО Минздрава России», Пенза, Россия. ORCID: 0000-0002-1589-2799

В обзорной статье обсуждаются актуальные аспекты диагностики наследственных аритмий сердца, сложившаяся клиническая практика, потенциальные трудности и врачебные ошибки в выявлении и ведении пациентов с предполагаемой первичной электрической болезнью сердца (каналопатиями). Необходимо отметить, что в доступной литературе имеются единичные сообщения, посвященные детальному анализу возможных причин отсроченной или ошибочной диагностики каналопатий в реальной клинической практике. Учитывая высокий риск внезапной аритмической смерти, нередко являющейся ранним и первым проявлением синдромов наследственной аритмии, их своевременная диагностика, выполнение лечебных и профилактических мер у пробанда и членов семьи первой степени родства являются важнейшими задачами профилактиче-

ской стратегии высокого сердечно-сосудистого риска. Эти обстоятельства подчеркивают клиническую значимость систематического диагностического подхода при диагностике/подозрении наследственной аритмии и соблюдении клинических рекомендаций по диагностике и профилактике внезапной сердечной смерти в клинической практике.

**Ключевые слова:** внезапная сердечная смерть, каналопатии, наследственная аритмия, генетическое тестирование, синдром удлиненного интервала QT, синдром Бругада.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Поступила: 01.10.2024

Принята: 02.12.2024





**Для цитирования:** Искендеров Б.Г., Лохина Т.В., Бурмистрова Л.Ф., Беренштейн Н.В. Системный под-

ход к диагностике наследственных аритмий: современные тенденции и практические рекомендации. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2024. 12(44): 5-17. DOI: 10.24412/2311-1623-2024-44-5-17

## A systematic approach to the diagnosis of hereditary arrhythmias: current trends and practical recommendations

Iskenderov B.G.,<sup>1</sup> Lokhina T.V.<sup>1,2</sup>, Burmistrova L.F.<sup>2</sup>, Berenshtein N.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Penza Institute for Advanced Medical Education – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Penza, Russia.

<sup>2</sup> Penza State University, Penza, Russia.

### AUTHORS

**Bakhran H. Iskenderov**, MD, PhD, Head and the Professor of the Department of Therapy, Cardiology, Functional Diagnostics and Rheumatology, Penza branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Penza, Russia. ORCID: 0000-0003-3786-7559

**Tatiana V. Lokhina**, MD, PhD, Professor of the Department of Therapy, Cardiology, Functional Diagnostics and Rheumatology, Penza branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Penza, Russia. ORCID: 0000-0002-9493-444X

**Larisa F. Burmistrova**, MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Polyclinic Therapy and Mobilization Training in Healthcare, Penza State University; Penza, Russia. ORCID: 0000-0002-6568-0305

**Natalya V. Berenshtein**, MD, PhD, Associate Professor of Department of Therapy, Cardiology, Functional Diagnostics and Rheumatology, Penza branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Penza, Russia. ORCID: 0000-0002-1589-2799

This review article discusses the current aspects of diagnosis of hereditary cardiac arrhythmias, current clinical practice, potential difficulties and medical errors in the detection and management of patients with presumed primary electrical heart disease (channelopathies). It should be noted that in the available literature there are single reports devoted to a detailed analysis of the possible causes of delayed or erroneous diagnosis of channelopathies in real clinical practice. Given the high risk of sudden arrhythmic death, which is often the early and first manifestation of hereditary arrhythmia syndromes, their timely diagnosis, implementation of therapeutic and preventive measures in the proband and family members of the first degree of kinship are the most important tasks of the preventive strategy of high cardiovascular risk. These circumstances emphasize the clinical significance of a systematic diagnostic approach in the diagnosis/suspicion of hereditary arrhythmias and compliance

with clinical guidelines for the diagnosis and prevention of sudden cardiac death in clinical practice.

**Keywords:** sudden cardiac death, channelopathies, hereditary arrhythmias, genetic testing, long QT syndrome, Brugada syndrome

**Conflict of interests:** none declared.

Received: 01.10.2024

Accepted: 02.12.2024

**For citation:** Iskenderov B.G., Lokhina T.V., Burmistrova L.F., Berenshtein N.V. A systematic approach to the diagnosis of hereditary arrhythmias: current trends and practical recommendations. *International Journal of Heart and Vascular Diseases*. 2024. 12(44): 5-17. DOI: 10.24412/2311-1623-2024-44-5-17

### Список сокращений

ВАС — внезапная аритмическая смерть  
 ВСС — внезапная сердечная смерть  
 ЖТ — желудочковая тахикардия  
 КМП — кардиомиопатия  
 ФЖ — фибрилляция желудочков

ФР — факторы риска  
 ЧСС — частота сердечных сокращений  
 ЭКГ — электрокардиограмма  
 ЭФИ — электрофизиологическое исследование  
 BrS (Brugada syndrome) — синдром Бругада



CPVT (catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia) — катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия

LQTS (long QT syndrome) — синдром удлиненного интервала QT

SQTS (short QT syndrome) — синдром укороченного интервала QT

## Введение

Наследственные аритмии составляют более чем половины всех изначально необъяснимых случаев внезапной сердечной смерти (ВСС) у молодых людей [1, 2]. При этом наследственная аритмия является первичной в 70 % случаев (каналопатия) и вызывается структурным заболеванием сердца в 30 % случаев [3, 4]. Ранняя диагностика наследственной аритмии может значительно снизить риск ВСС, поскольку примерно в 30 % случаев ВСС является первым и ранним симптомом этих заболеваний [1, 5]. Выявляемость наследственных аритмий, и следовательно, эффективность борьбы с внезапной аритмической смертью (ВАС) также определяется комплексом теоретических знаний и практических навыков врачей широкого профиля [6]. Возможно, этим объясняется диссонанс между декларируемой частотой распространения наследственных аритмий сердца и сложившейся реальной практикой, которая, как правило, сводится к описанию ярких и единичных клинических эпизодов.

Необходимо отметить, что широкая вариативность информации о распространенности наследственных аритмий опирается на данные, полученные в отдельных эпидемиологических исследованиях или экстраполирование их результатов на общую популяцию [5, 7]. В клинической практике, как правило, выявляют синдромальные наследственные аритмии (синдромы Бругада, Джервелла-Ланге-Нильсена, Тимоти, Андерсена-Тавила), характеризующиеся как кардиальным, так и экстракардиальным фенотипом [8, 9]. Однако в большинстве случаев наследственные аритмии проявляются неспецифическими признаками (обморок, сердцебиение, судороги), и тем самым остаются без должного внимания специалистов [10]. Причиной этого могут быть распространенные в популяции аллели функционального риска и условно патогенные или слабо пенетрантные генетические варианты, для фенотипической экспрессии которых необходимо присутствие дополнительных факторов риска (ФР) (прием лекарств, электролитные нарушения, лихорадка и т.д.). [11].

Наследственные аритмии могут быть вызваны либо исключительно аномалией ионных каналов кардиомиоцитов (каналопатиями), либо они являются ранним проявлением первичных (идиопати-

ческих) структурных заболеваний сердца [12, 13]. Кроме жизнеугрожающих желудочковых тахикардий, наследственные нарушения ритма и проводимости включают фибрилляцию предсердий, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, синоатриальную или атриовентрикулярную блокады и т.д.

Необходимо отметить, что за последние 20 лет в Российской Федерации существенно улучшилась доступность оказания высокотехнологичной медицинской помощи больным сердечно-сосудистыми заболеваниями. В результате значительно выросла частота имплантации кардиовертера-дефибриллятора и электрокардиостимуляторов, а также выполнения аблационной терапии [13]. Это диктует важность организации скоординированной структуры оказания специализированной медико-генетической помощи населению, включая пациентов с потенциальными наследственными аритмиями.

С учетом вышеизложенного, особой интерес представляет освещение следующих актуальных аспектов наследственной аритмии:

- распознавание признаков и ФР, которые должны вызвать подозрение на синдром наследственной аритмии;
- изложение причин ошибочной или отсроченной диагностики наследственной аритмии;
- перечисление трудностей и ограничений интерпретации генетических исследований.

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 каналопатию. 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 реестровых исследований, на основании которых создаются электронные информаци-

онные базы данных, учитывающие этнические, расовые и географические особенности распространения отдельных вариантов наследственной аритмии [1, 5, 11]. Например, в европейских и североамериканских популяциях синдром Бругада (BrS, Brugada syndrome) встречается от 0,012 % до 0,26 %, тогда как в эндемичных районах юго-восточной Азии (Япония, Таиланде, Лаос, Филиппины) это значительно выше и составляет от 0,7 % до 1,0 % [14, 15]. Распространенность синдрома Джервелла-Лангеландса во всем мире составляет от 1 до 6 на 1 млн населения, а в скандинавских странах — 1 на 200 тыс. населения [16, 17].

Дисперсию выявляемости сердечных каналопатий также можно объяснить широкой генетической гетерогенностью отдельных популяций и влиянием внешних факторов [11]. Так, показано, что распространенность синдрома укороченного интервала QT (SQTS, short QT syndrome) с интервалом QTc  $\leq 300$  мс имела самую высокую частоту на 100 тыс. человек у афроамериканцев [5,8], далее последовали европеоиды [3,2], латиноамериканцы [1,8] и жители азиатских и тихоокеанских островов [1,6] [5].

Неоднородность доступа к генетическим исследованиям в разных странах также влияет на выявляемость сердечных каналопатий [10, 18]. Тщательный сбор семейного анамнеза желателен трех поколений родословной имеет важное значение для выявления пациентов и затронутых членов семьи. Отсутствие клинической манифестации скрыто протекающего наследственного заболевания (бессимптомное течение) как правило снижает реальную популяционную частоту наследственной аритмии. На распространенность сердечных каналопатий также влияет неполная пенетрантность мутаций гена, ответственного за развитие заболевания [11]. Например, в 40 % генотипированных случаев синдрома удлиненного интервала QT (LQTS, long QT syndrome) интервалы QT находятся в пределах нормы [19, 20]. Поэтому большинство экспертов считает, что предполагаемая распространенность наследственных аритмий в популяции может быть выше существующей статистики [5, 11]. По данным эпидемиологических исследований, распространенность LQTS, BrS и катехоламинергической полиморфной ЖТ (CPVT, catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia) в отдельности составляет около 1:2000. Наиболее редкой наследственной аритмией является SQTS, частота которого колеблется от 1:1000 до 1:10 000 в популяции [21].

На распространенность LQTS и SQTS в популяции наряду с другими факторами влияют методи-

ческие погрешности, связанные с измерением интервала QT на стандартной ЭКГ [20, 22]. Для этого оптимальным методом считается ручное измерение интервала QT. Определение диагностических пороговых величин укорочения или удлинения интервала QT является важным ЭКГ-паттерном LQTS и SQTS, как и при BrS наличие ЭКГ-паттерна типа 1 [9, 20, 23]. С другой стороны, широкое применение фармакологической провокации с блокаторами натриевых каналов при подозрении на BrS (ЭКГ-паттерны BrS типа 2 или 3) вызывало лекарственно-индуцированную электрокардиографическую «бругадофобию». В этой связи сообщалось, что в Европе 70 % бессимптомных пациентов с BrS были «диагностированы» после положительного аймалинового теста [15].

### Клинический подход к диагностике сердечных каналопатий

Ключевыми компонентами в установлении диагноза каналопатий являются тщательная оценка имеющихся симптомов, систематический поиск соответствующих анамнестических данных и обоснованный подход к диагностическим процедурам [2, 12]. Поскольку затронутые пациенты могут сначала обратиться к своим семейным врачам, педиатрам или неврологам, крайне важно, чтобы все врачи, а не только кардиологи, знали и могли идентифицировать признаки наследственных аритмий [6, 10]. Необходимо подробно составить родословную, включающую не менее трех поколений. История обмороков, аритмий, имплантации кардиостимулятора, указание на судороги, наличие повторных аборт и ранней необъяснимой внезапной смерти или любого другого заболевания сердца должна быть выявлена у всех членов семьи первой степени родства [4, 24].

Систематический сбор анамнеза, наряду с другими факторами, является важным условием для своевременной диагностики наследственных аритмий. Манифестация заболевания, проявляющаяся клиническими симптомами и наличием жалоб, способствует выявлению симптоматических пациентов чаще и раньше, чем бессимптомные пациенты [2, 13]. Наиболее частыми и грозными проявлениями наследственной аритмии 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 ЖТ или

ФЖ [25]. Обморок является настолько неотъемлемой частью неврологической и кардиологической практики, что в специализированных клиниках нередко создают отделения синкопальных состояний для всестороннего обследования пациентов и выявления возможных причин обморока.

При отдельных каналопатиях аритмогенез может проявляться различными видами желудочковой аритмии, имеющей дифференциально-диагностическое значение. Так, для LQTS наиболее характерна полиморфная ЖТ типа *torsades de pointes* (пируэт); при BrS это — полиморфная ЖТ [26, 27]. При CPVT наблюдается двунаправленная ЖТ, характеризующаяся чередованием полярности ведущих зубцов QRS [28], а при аритмогенной кардиомиопатии (КМП) правого желудочка — мономорфная ЖТ типа блокады левой ножки пучка Гиса. Эти аритмии часто купируются спонтанно, но могут трансформироваться в ФЖ. Во время приступа аритмии пациенты нередко испытывают общие симптомы, такие как сердцебиение, головокружение, пароксизмальная одышка, боль в груди и резкая слабость, а также страх или панику.

Важно отметить, что при синдромальных вариантах наследственной аритмии, кроме кардиального фенотипа, выявляются экстракардиальные, мультисистемные поражения, которые могут как помочь правильной диагностике генетического заболевания, так и привести к неправильному ведению пациента. Например, удлиненный интервал QT и врожденная двухсторонняя нейросенсорная глухота характерны для синдрома Джервелла-Ланге-Нильсена [9, 17], а лицевой дисморфизм и синдактилия — для синдрома Андерсена-Тавила [29].

Анализ возможных триггеров аритмий часто служит основанием для подозрения на патологию, лежащую в основе многих каналопатий. Триггеры нередко различаются в зависимости от варианта наследственной аритмии и могут помочь диагностике [2, 12]. Так, аритмическое событие, возникающее во время физических усилий, особенно при плавании, предполагает тип LQT1, а аритмический обморок, связанный с внезапными громкими слуховыми стимулами, в большей степени характерен для типа LQT2. Поскольку физические и эмоциональные стимулы физиологически связаны с повышенным выбросом в кровь катехоламинов, появление обморока в таких ситуациях является характерным для CPVT [13, 28]. Аритмические события, возникающие во время сна или отдыха, а также на фоне лихорадки указывают на тип LQT3 или BrS [14, 16].

Также следует отметить, что практически все наследственные аритмии имеют неполную пенетрантность (менее 100 % случаев), и поэтому даже при идентичном генотипе фенотип заболевания может различаться в пределах семьи [11]. Пенетрантность для отдельных каналопатий зависит от биологического пола. Например, диагноз SQTS или BrS на основе клинических симптомов устанавливается преимущественно у пациентов мужского пола [22, 23]. Кроме того, носители мутаций SQTS показали более короткие интервалы QTc по сравнению с теми, которые не являлись носителями. Это позволяет дифференцировать укороченный интервал QT (так называемый «доброкачественный» вариант) и SQTS [14, 21]. Пенетрантность гена, как экспрессивность и генотип-фенотип корреляции различаются у пробанда и у родственников, несущих мутацию одного и того же гена [11]. Таким образом, вероятность диагностики сердечных каналопатий также зависит от вариативности экспрессии и пенетрантности заболевания.

### **Альтернативные диагнозы, требующие дифференциальной диагностики, при наследственных аритмиях**

Трудности клинической диагностики наследственной аритмии обусловлены неспецифической симптоматикой, в некоторых случаях отсутствием ЭКГ-паттерна и преобладанием скрытых (бессимптомных) форм [17, 30]. Учитывая, что симптоматические пациенты с наследственной аритмией часто имеют рецидивирующие обмороки из-за ЖТ или ФЖ, могут длительное время наблюдаться с диагнозом «эпилепсия» и без эффекта получать противосудорожную терапию, оставаясь в группе высокого риска ВСС [2, 25]. При этом диагностика возможна только при помощи генетического теста [18].

Наиболее распространенными альтернативными диагнозами при наследственной аритмии являются судорожное расстройство, атипичные фебрильные судороги и синдром внезапной младенческой смерти у детей с недиагностированной каналопатией [3, 7, 25]. 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 первой степени родства случаев внезапной младенческой смерти.

Необходимо отметить, что аритмогенный обморок нередко приходится различать от приступа эпилепсии. Приступ эпилепсии обычно носит

продромальный характер, имеются предвестники (ауры) обморока, а аритмогенный обморок — не-продромальный [13]. Кроме того, в случае прерванной остановки сердца обморок длится недолго, при этом редко возникают судороги, и после обморока человек, как правило, чувствует себя относительно удовлетворительно. Однако в большинстве случаев эпилепсии наблюдаются продолжительные и генерализованные тонико-клонические судороги, после приступа пациенты отмечают резкую слабость, упадок сил и возможен прикус языка [25].

Ретроспективно показано, что эпилептиформные приступы, вызываемые сердечными аритмиями, являются наиболее частой причиной поздней диагностики каналопатий, и могут быть ошибочно интерпретированы как эпилепсия [1, 9]. Так, в когорте пациентов с LQTS в 71 % случаев были выявлены аномальные электроэнцефалограммы по сравнению с 13 % в контрольной группе ( $p < 0,01$ ) [16]. Тщательное обследование этих пациентов не выявило какой-либо другой возможной причины, кроме мутации гена *KCNQ1*, ответственного за LQT1. Известно, что ген *KCNQ1*, кодирующий калиевый канал, экспрессируется не только в сердце, но и в переднем мозге и стволе мозга [11, 20].

Известно, что опасные для жизни сердечные аритмии встречаются в значительной части приступов генерализованных судорог и представляют собой возможный патофизиологический механизм связи необъяснимой внезапной смерти и эпилепсии [25]. Следовательно, отдельные пациенты с диагнозом эпилепсии могут иметь сопутствующие наследственные аритмии и подвергаться особенно высокому риску фатальной аритмии, связанной с приступом эпилепсии [25]. Поэтому информация о внезапной смерти в семье пациента с необычным судорожным приступом должна побудить к тщательному кардиологическому обследованию.

В педиатрической практике наблюдаемые первичные периодические параличи или нервно-мышечные каналопатии также заслуживают внимание в отношении сердечных каналопатий [7]. Так, у пациентов с синдромом Андерсена-Тавила (классический тип LQT7) калий-чувствительный переходящий периодический паралич встречается почти всегда, и часто возникает на фоне длительной общей слабости и протекает без миотонических проявлений [29]. Эпизоды мышечной слабости манифестируют, как правило, до 10 лет или в подростковом возрасте. В межприступный период такие дети не предъявляют каких-либо жалоб.

## ЭКГ-паттерны наследственных аритмий

Необходимо отметить, что частым проявлением сердечного фенотипа каналопатий являются изменения на ЭКГ, включая различные нарушения ритма и проводимости. ЭКГ-паттерны, специфичные для отдельных видов наследственной аритмии, играют важную роль в диагностике этих состояний [2, 7]. Поэтому регистрация ЭКГ в 12 отведениях в покое является неотъемлемой частью оценки предполагаемого случая каналопатии. При этом следует проводить систематический анализ всех аспектов ЭКГ, поскольку могут сосуществовать аномалии деполаризации и реполаризации предсердий и/или желудочков [26].

Основанием для диагностики LQTS с высокой вероятностью, согласно диагностической балльной шкале LQTS, является интервал QTc  $\geq 500$  мс на повторяющихся стандартных ЭКГ и при отсутствии вторичных причин удлинения интервала QT [17, 20]. Аналогичным требованием к диагностике SQTs является интервал QTc  $\leq 330$  мс [21], при диагностике BrS — регистрация спонтанного ЭКГ-паттерна типа 1 в отведениях V1–V3 [23]. 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;
- альтернация зубца T (отрицательные или аномальные зубцы T);
- замедление проводимости сердца (синоатриальные, атриовентрикулярные и интравентрикулярные блокады);
- регистрация волны эpsilon на ЭКГ в отведениях V1–V3;
- выраженные зубцы U, удлиняющие интервал QT-U, в прекардиальных отведениях;
- выраженные зубцы J, проявляющиеся элевацией сегмента ST или без нее, особенно в задних или заднебоковых отведениях ЭКГ;
- изолированное удлинение интервала PR;
- депрессия сегмента PQ (PR) в нижних отведениях ЭКГ.

Следует отметить, что отдельные типы LQTS имеют характерные ЭКГ-паттерны зубца T. Так, для



LQT1 характерен уширенный зубец T, при LQT2 зубец T, как правило, раздвоенный и низкоамплитудный. При LQT3 удлинение интервала QT объясняется удлинением сегмента ST, а зубец T имеет обычную конфигурацию [31]. С учетом личного и семейного анамнеза это может помочь в определении показаний к генетическому тестированию [27].

### Ограничения интерпретации стандартной ЭКГ в покое

Несмотря на доступность и достаточную информативность стандартной ЭКГ в покое, практически во всех видах каналопатий этот метод имеет ограничения. Так, существуют сложности с точным измерением интервала QT, что негативно влияет на частоту выявления и своевременность диагностики LQTS и SQTs [20]. Причинами этого являются аномалии морфологии ST-T (двухфазные, низкоамплитудные или инвертированные зубцы T), вызванные блокадами ножек пучка Гиса, электролитным дисбалансом (гипер- и гипокальемии), гипертрофией желудочков, дигиталисным эффектом и т.д. [8].

Оптимальным способом определения интервала QT является его ручное измерение во II отведении стандартной ЭКГ в покое и при частоте сердечных сокращений (ЧСС) от 60 до 100 ударов в минуту [17, 20]. При этом наиболее точным является касательный способ (или тангенциальный), когда конец зубца T определяется пересечением касательной линии, проведенной от самой крутой точки наклона зубца T, с изоэлектрической линией. Чтобы нивелировать влияния ЧСС на интервал QT проводят его коррекцию на ЧСС (QTc) с помощью математических формул, из них наиболее часто используется формула Базетта. Показано, что даже эксперты измеряют интервал QT при LQTS с ошибкой от 10 до 70 мс [20]. Изучение распространенности SQTs на основе анализа более 6,3 млн записей ЭКГ у 1,7 млн человек [22] при автоматическом анализе ЭКГ выявило 1086 случаев с интервалом QTc  $\leq 300$  мс, а при измерении интервала QT вручную лишь в 45 эпизодах был подтвержден QTc  $\leq 300$  мс.

Показано, что регистрация выраженных зубцов U в прекардиальных отведениях ЭКГ при синдромах Андерсена-Тавила и анкирина-B имитирует удлинение интервала QT-U, а исключение зубцов U из расчета интервала QT почти всегда показывает нормальные или пограничные интервалы QT [9, 29]. Поэтому, до сих пор возникают дискуссии о том, являются ли синдромы анкирина-B и Андерсена-Тавила «типичными» формами LQTS [17].

### Основания для подозрения на каналопатии

По результатам обследований пациентов на начальном этапе определяют наличие оснований для подозрения на различные наследственные аритмии, если структурные причины их были исключены.

Основания для подозрения на LQTS:

- удлиненный интервал QT — у мужчин QT  $\geq 440$  мс и у женщин QT  $\geq 460$  мс;
- стандартизированный обширный семейный анамнез, положительный по случаям обмороков, судорогам, ВСС;
- аномалии зубца T (зазубренный, расширенный, двухфазный, отрицательный);
- документированный на ЭКГ эпизод ЖТ типа «пируэт»;
- анамнез индексного пациента, то есть, проба, болезнь которого стало основанием для сбора семейного анамнеза на предмет обмороков, судорог и сердцебиения;
- патологически удлиненный интервал QTc во время стресса или физических упражнений;
- наличие аритмий в контексте определенных триггеров (например, плавание, громкие звуки, прием лекарств, гипертермия).

Основания для подозрения на CPVT:

- анамнез индексного пациента (появление обморока, судорог и сердцебиения в ответ на адренергическую стимуляцию);
- нормальная ЭКГ в состоянии покоя или может быть выраженная брадикардия, предсердные аритмии, включая мультифокальную предсердную тахикардию;
- наличие семейного анамнеза по случаям обморока, судорог и ВСС;
- появление частых полиморфных желудочковых экстрасистол во время стресс-теста.

Основания для подозрения на BrS:

- ЭКГ-паттерны BrS типа 1, 2 или 3;
- семейный анамнез, положительный по случаям обморока, судорог и ВСС;
- анамнез индексного пациента: наличие обмороков, судорог и сердцебиения;
- аритмии, обусловленные специфическими триггерами (гипертермия, обильный прием пищи, употребление алкоголя).

### Дополнительные методы исследования

Если по результатам клинической оценки возникают основания подозревать конкретную каналопатию, то следует провести дополнительные исследования, включая генетическое тестирование для подтверждения (рис. 1). Таким образом, случаи внезапной

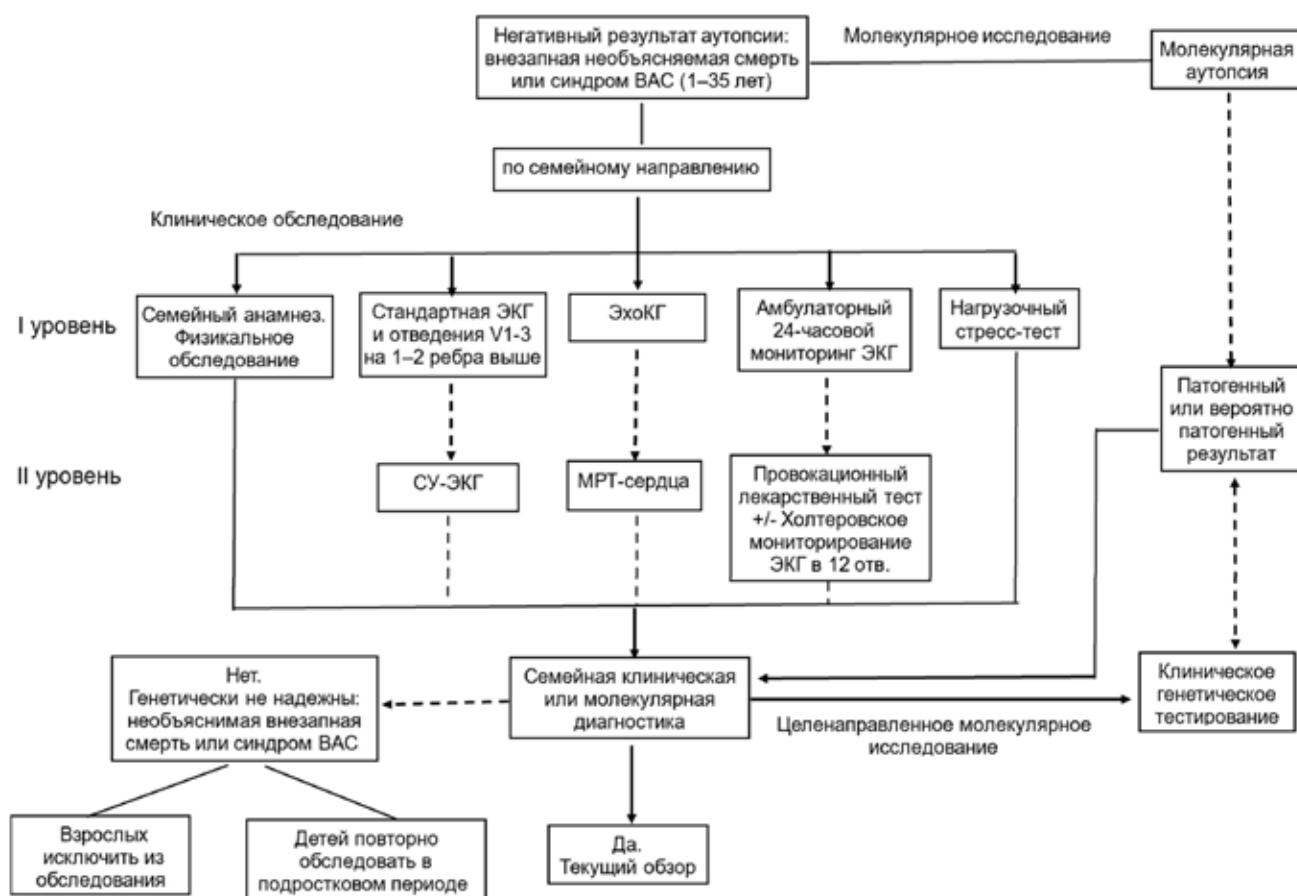


Рис. 1. Схема двухэтапного обследования пробандов и членов их семей с подозрением на наследственные аритмии

смерти в молодом возрасте у родственников, обмороки, задокументированные аритмии или атипичная эпилепсия в контексте определенных триггеров должны побудить к дальнейшему расследованию.

### Стресс-тест с физической нагрузкой

У пациентов с симптомами, указывающими на каналопатию, и кажущейся нормальной ЭКГ в состоянии покоя могут быть выполнены стресс-ЭКГ с физической нагрузкой. Учитывая, что около 40 % случаев LQTS на ЭКГ в покое имеет нормальный интервал QT, предлагается оценить реакцию интервала QT/QTc при физической нагрузке [8, 16]. Если, при типах LQT2 и LQT3 интервал QTc физиологически укорачивается, то у пациентов с типом LQT1 происходит парадоксальное удлинение интервала QTc [32]. У пациентов с LQTS также рекомендуется тест «лежать-встать» или проба с инфузией низких доз адреналина, хотя они уступают нагрузочному стресс-тесту [9]. Появление при стресс-тесте моно- или полиморфной ЖТ, исчезающей во время фазы восстановления, является классическим признаком CPVT [28]. При этом важно достижение необходимого

уровня стресса, то есть, быстрое увеличение ЧСС при нагрузке с большей вероятностью может вызвать ЖТ [13]. Нередко во время физической нагрузки наблюдается желудочковая аллоритмия на фоне относительно низкой ЧСС (100–110 в мин), которая может переходить в ЖТ [28].

### Регистрация высоких правых 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 [23]. Эхокардиографическое определение уровней регистрации отведений V1-V3, соответствующих анатомической локализации выходного тракта правого желудочка, увеличивает частоту регистрации диагностического ЭКГ-паттерна BrS типа 1 по сравнению со стандартной методикой: 100 % против 43 % (p<0,001) [15]. Также рекомендуются дополнительные критерии ЭКГ-паттерна BrS, такие как индекс Коррадо для ЭКГ-паттерна типа 1 и измерение угла β для типа 2 [26].



### **Холтеровское (суточное) мониторирование ЭКГ**

Имеет важное значение для выявления скрытых нарушений ритма и проводимости сердца у пациентов с подозрением на наследственную аритмию [2, 13]. При этом также необходимо выявлять различные триггеры аритмических событий. Следует отметить, что спонтанный ЭКГ-паттерн BrS может носить интермиттирующий или непостоянный характер. Так, показано, что воспроизводимость ЭКГ-паттерна BrS типа 1 при повторных записях ЭКГ составляет лишь 25 % [15]. Поэтому холтеровское мониторирование ЭКГ может помочь в выявлении динамического ЭКГ-паттерна BrS I типа, и тем самым, позволит исключить необходимость фармакологической провокации. В случае подозрения на аритмический обморок иногда прибегают к имплантации кардиомонитора, позволяющего в течение от 6 месяцев до двух лет осуществлять мониторинг ЭКГ и выявлять нарушения сердечного ритма или потенциальные причины обморока [13].

### **Электрофизиологическое исследование (ЭФИ)**

В большинстве случаев каналопатий применение ЭФИ сердца с целью индуцирования ЖТ, не имеет подтвержденной пользы и, поэтому в настоящее время не является стандартным методом диагностики [2]. Показано, что прогностическая ценность положительного результата ЭФИ составляет 37-50 %, отрицательного результата — 46-97 % [13]. Возможность индукции ЖТ во время ЭФИ с использованием менее агрессивного режима электростимуляции (одним или двумя экстрастимулами) повышает прогностическую ценность метода. ЭФИ сердца в основном рекомендуется для стратификации риска аритмических событий, определения показаний к имплантации кардиовертера-дефибриллятора у бессимптомных пациентов, а также для оценки эффективности медикаментозной или аблационной терапии [32]. Необходимо отметить, что невозможность индукции ЖТ необязательно указывает на низкий риск аритмии, особенно у пациентов с клиническими признаками высокого риска.

### **Фармакологический провокационный тест**

Если другой диагноз не установлен и характеристики ВСС могут соответствовать BrS, рекомендуются провокационные тесты с помощью антиаритмических препаратов класса I (аймалин, флекаинид, прокаинамид) у родственников первой степени родства со структурно нормальным сердцем [26]. Для каждого препарата используются собственные протоколы назначения. После внутривенного введения препарата проводится запись стандартной ЭКГ или

холтеровское мониторирование ЭКГ в 12 отведениях с высокими прекардиальными отведениями V1-V3 для оценки ЭКГ-паттерна BrS типа 1. Показано, что аймалин дает значительно больше положительных результатов, чем прокаинамид или флекаинид [23]. Несмотря на высокую чувствительность, проба с аймалином менее специфична. Так, у пациентов с типом LQT3, аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка и комплексами r'-ST в отведениях V1-V3 могут быть индуцированы ЭКГ-паттерн BrS типа 1, не имеющий прогностического значения [17, 30]. Поэтому положительная проба с аймалином не дает какой-либо полезной информации о риске аритмических событий у бессимптомных лиц с недиагностическим ЭКГ-паттерном BrS типа 2 или 3 [26].

### **Визуализация сердца**

Если подозревается структурное заболевание сердца, то ЭхоКГ или МРТ могут давать дополнительную информацию. В этих случаях речь может идти о заболеваниях сердца с аритмией, в частности о гипертрофической или дилатационной КМП или аритмогенной КМП правого желудочка [2]. При этом рекомендуется МРТ сердца с использованием гадолиниевого контраста и последующее наблюдение за любой эволюцией фенотипа.

### **Диагностические шкалы балльной оценки наследственных аритмий**

В клинической практике для верификации диагноза некоторых видов наследственной аритмии используют диагностические шкалы балльной оценки, которые учитывают совокупное значение клинических критериев: характеристики ЭКГ, характер симптомов, семейный анамнез и результаты генетического теста. Валидность шкалы по балльной оценке зависит от достоверности определения самих критериев. При этом большое значение имеет интерпретация стандартной ЭКГ в покое, в частности определение продолжительности интервала QT при подозрении на LQTS и SQTS, дифференциация ЭКГ-паттерна, характерного для BrS, а также анализ конфигурации комплекса QRS-T при синдромах J-волны [17, 30].

Необходимо отметить, что вероятность диагностики и распространенность в популяции LQTS и SQTS зависят не только от правильности измерения интервала QT, но и от принятых диагностических критериев продолжительности интервалов QT. Так, пороговые интервалы QT для подозрения/диагностики SQTS варьируют в широком диапазоне — от 220 до 360 мс: есть «серая зона» для QTc между 370 и 330 мс [21, 22]. Эти трудности решаются в рамках диагностических балльных шкал LQTS

и SQTS, в которых различным величинам интервала QT в зависимости от убедительности/вероятности диагноза зачисляют разные баллы. Например, по модифицированной балльной шкале диагностики SQTS за интервал QT <370 мс присваивается 1 балл, за интервал QT <350 мс — 2 балла и интервал QT <330 мс — 3 балла [21]. Оценка предложенных диагностических критериев SQTS показала, что в 95 % случаев получили бы диагностическую оценку, указывающую на высокую вероятность SQTS [22].

Следует отметить, что с помощью диагностических шкал определяются градации вероятности конкретного синдрома наследственной аритмии, и при необходимости прибегают к генетическому тестированию. Так, при первоначальной оценке пациентов с признаками LQTS используется шкала Schwartz P.J. и соавт., согласно которой если сумма баллов составляет  $\leq 1$ , то это указывает на низкую вероятность LQTS, при 1,5–3 баллах определяют промежуточную вероятность LQTS и при  $\geq 3,5$  балла — высокую вероятность LQTS [17].

Для диагностики BrS пользуются консенсусным документом экспертов HRS/EHRA/APHRS, а Шанхайская балльная шкала применяется только в случаях лекарственно-индуцированного ЭКГ-паттерна BrS. При этом для подтверждения диагноза, помимо ЭКГ-паттерна, требуется наличие одного из следующих критериев: документированные 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 [23]. Несмотря на то, что критерии диагностических шкал обеспечивают системный подход к верификации наследственной аритмии, в случаях подозрения на каналопатию у членов семьи пробанда значение оценочной шкалы не будет высокочувствительным из-за неполной пенетрантности.

## Диагностическое генетическое тестирование

### Общие принципы генетического тестирования

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 [2, 11]. Для генетического тестирования крайне важным является подтверждение связи выявленных генетических изменений с клиническим фенотипом. Поэтому вероятность положительного генетического теста

наиболее высока у лиц с самой высокой фенотипической пенетрантностью.

В экспертном консенсусе HRS/EHRA/APHRS (2022) о диагностике и лечении синдромов наследственных аритмий генетическое тестирование было рекомендовано для пробандов с клиническим диагнозом и для всех членов семьи успешно генотипированного пробанда (рекомендация класса I) (табл. 1) [11]. Генетические тесты играют важную роль в выявлении «предсимптомных» или «малосимптомных» молодых лиц с генетическим фенотипом, ассоциированным с риском развития ВСС, что позволяет своевременно проводить профилактические мероприятия [19]. Наиболее убедительным доказательством в поддержку патогенности вариантов является сегрегация по фенотипу у нескольких членов семьи [2].

Таблица 1

**Значение генетического тестирования для пробанда при сердечных каналопатиях**

Заболевание	Диагностический	Прогностический	Терапевтический
LQTS	+++	+++	+++
CPVT	+++	+	+
BrS	+	+	+
Прогрессирующее нарушение проводимости	+	+	+
SQTS	+	+	+
Семейный CCCU	–	+	–
Семейная ФП	–	+	–
Синдром ранней реполяризации	–	–	–

**Примечание.** +++ рекомендуется/показано или полезно; ++ может быть рекомендовано/может быть полезным; + может быть рассмотрено/может быть полезным; — не рекомендуется/не показано и не полезно.

Для всех предполагаемых диагнозов, связанных с сердечными каналопатиями, необходимо обосновать показания к генетическому тестированию. В зависимости от уровня имеющихся доказательств генетический вариант может быть охарактеризован как: доброкачественный; вероятно доброкачественный; вариант неопределенной значимости; вероятно патогенный; патогенный [11]. Патогенный результат 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 [11].

В консенсусном документе экспертов EHRA/HRS/APHRS/LAHS изложена важная концепция «клю-

чевых 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 [11]. 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 % [11, 18].

### **Семейное предиктивное (прогностическое) генетическое тестирование**

В медицинской генетике по-прежнему используется клиничко-генеалогический метод. Положительный генетический тест у пробанда дает возможность для каскадного тестирования родственников первой степени родства на наличие варианта, связанного с «ген-виновником» у пробанда [11, 13]. В целом каскадный скрининг рекомендуется, когда результаты повлияют на клиническое ведение. Члены семьи, у которых обнаружен патогенный вариант, должны проходить клинический скрининг с регулярными интервалами. Если у членов семьи пациента не проводилось генетическое тестирование или дало отрицательный результат, они также должны проходить регулярный клинический скрининг, поскольку существует значительная фенотипическая гетерогенность в возрасте манифестации заболевания у членов одной семьи.

### **Посмертное генетическое тестирование (молекулярная аутопсия)**

Известно, что ежегодная частота ВСС в возрастной группе от 1 до 35 лет оценивается от 1,3 до 2,8 на 100 тыс. населения [53], и в 30-40 % случаев аутопсия не выявляет причины внезапной смерти, несмотря на токсикологический и гистопатологический анализы [33]. Предполагается, что часть из них умерла от ВАС, вызванной каналопатиями (например, LQTS, BrS и CPVT).

Согласно рекомендациям, генетическое тестирование материала аутопсии (крови, тимуса, селезенки, печени) показано во всех случаях ВСС при подозрении на наследственные заболевания [11], а в случае выявления патогенного или вероятно патогенного варианта рекомендуют каскадное (специфичное для мутации/патогенного варианта) генетическое тестирование у членов семьи первой степени родства [34]. Это особенно актуально, если учесть, что большинство наследственных заболеваний наследуется по аутосомно-доминантному типу, что означает 50%-й шанс унаследовать один и тот же субстрат болезни выжившими членами

семьи [12]. Стандартная панель молекулярной аутопсии, как правило, включает 4 основных гена, составляющих большинство ранее необъяснимых случаев ВСС, включая KCNQ1 (LQT1), KCNH2 (LQT2), SCN5A (LQT3 / BrS1) и RYR2 (CPVT1) [11].

Сообщалось о результатах молекулярной аутопсии в 113 случаях необъяснимой внезапной смерти, и в 27 % случаев были выявлены патогенные варианты [33]. Lahrouchi N. и соавт. [34] изучали диагностическую ценность молекулярной аутопсии и клиничко-генетического исследования у 302 членов из 82 семей. Ими показано, что комбинация молекулярной аутопсии и клинической оценки выживших родственников увеличивает вероятность выявления патогенного варианта от 28 % до 49 %, а дополнительный независимый результат молекулярной аутопсии составляет 13 %.

### **Проблемы интерпретации результатов генетического теста**

Выбор панели генетических тестов и интерпретация результатов генотипирования требуют высокого уровня специальных знаний и междисциплинарный подход [11]. 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.

Выбор правильного теста для генотипирования может быть затруднен из-за повторения фенотипов и генетической гетерогенности, при этом аналогичный фенотип может быть вызван мутациями в разных генах (синдром «перекрытия») [11]. С другой стороны, одна и та же мутация может привести к разным фенотипам даже в одной семье (вариабельная экспрессивность): например, члены семьи с одинаковой мутацией гена SCN5A могут иметь разные фенотипы, такие как BrS, LQTS и аномалии проводимости сердца [18].

Без предполагаемого диагноза нет смысла проводить общий генетический тест для скрининга каждого известного гена, связанного с ВСС. Такой скрининг часто обнаруживает варианты/мутации, которые не были причиной заболевания в конкретном случае, и может легко привести к неправильному диагнозу. Даже при наличии предполагаемого диагноза, иногда результаты не могут быть правильно интерпретированы без генетиче-

ского и клинического исследования родственников. Идентификация большого количества второстепенных генов, отвечающих за несколько вариантов, увеличивает неопределенность интерпретации.

Трудности интерпретации результатов также связаны с выявлением частого генетического варианта (полиморфизма), который в основном хорошо соответствует фенотипу, но не объясняет тяжесть заболевания [11]. Поэтому спустя несколько лет может выясниться, что выявленная мутация, на самом деле была нерелевантным полиморфизмом. Необходимо отметить, что генетические варианты внезапной смерти у молодых часто остаются как варианты неопределенной значимости в течение многих лет, что затрудняет их ведение. Однако некоторые из них могут быстро превратиться в вероятно патогенные варианты после тщательной проверки. Из-за возрастной пенетрантности ряда наследственных аритмий рекомендуется детей обследовать повторно в подростковом или раннем взрослом периоде.

## Литература/References

- 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):331–9. DOI: 10.1093/europace/euab176
- 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):1904–10. DOI: 10.1093/europace/euaa223
- Gray B, Ackerman MJ, Semsarian C, et al. Evaluation after sudden death in the young. A global approach. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2019;12:e007453. DOI: 10.1161/CIRCEP.119.007453
- 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):1637–44. DOI: 10.1016/j.hrthm.2021.03.037
- Offerhaus JA, Bezzina CR, Wilde AAM. Epidemiology of inherited arrhythmias. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(4):205–15. DOI: 10.1038/s41569-019-0266-2
- Peltenburg PJ, Crotti L, Roston TM, et al. Current gaps in knowledge in inherited arrhythmia syndromes. *Neth Heart J*. 2023;31(7–8):272–81. DOI: 10.1007/s12471-023-01797-w
- Mariani MV, Pierucci N, Fanisio F, et al. Inherited arrhythmias in the pediatric population: an updated overview. *Medicina* 2024; 60:94. DOI: 10.3390/medicina600100
- Schwartz PJ. 1970–2020: 50 years of research on the long QT syndrome: from almost zero knowledge to precision medicine. *Eur Heart J*. 2021;42(11):1063–72. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa769
- Iskenderov B.G., Lokhina T.V., Molokova E.A. 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. Russian (Искендеров Б.Г., Лохина Т.В., Молокова Е.А. 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). DOI: 10.24412/2311-1623-2024-42-5-15
- 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. *Circ Genom Precis Med*. 2023; 16:92–3. DOI: 10.1161/CIRCGEN.122.003913
- 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. DOI: 10.1016/j.hrthm.2022.03.1225
- Kim JA, Chelu MG. Inherited arrhythmia syndromes. *Tex Heart Inst J*. 2021;48(4): e207482. DOI: 10.14503/THIJ-20-7482
- Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Belenkov Yu.N., Boytsov S.A. National guidelines for risk identification and prevention of sudden cardiac death. [2<sup>nd</sup> ed.]. M.: Medpraktika-M, 2018.

## Заключение

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют об отсутствии систематических диагностических стратегий у пациентов с наследственной аритмией в реальной клинической практике, а также о низком уровне знаний врачей широкого профиля по вопросам ведения этих пациентов. Комплексный подход к решению этих задач включает реализацию образовательных программ по наследственным аритмиям для врачей разных специальностей, объединение усилий различных медицинских учреждений по созданию информационной базы данных пациентов, а также создание дополнительных профильных центров и/или отделений кардиогенетики, координирующих работу по оказанию высокотехнологичной медицинской помощи затронутым пациентам и членам их семей. Также важную роль играет строгое соблюдение актуальных клинических рекомендаций врачами профильных специальностей, обеспечение междисциплинарного подхода к ведению пациентов с наследственными аритмиями и стимулирование пропаганды медико-социальных знаний по наследственным заболеваниям и внезапной смерти.

- Russian [Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти. 2-е изд.-е]. М.: Медпрактика-М, 2018].
14. Campuzano O, Sarquella-Brugada G, Cesar S, et al. Update on genetic basis of Brugada syndrome: monogenic, polygenic or oligogenic? *Int J Mol Sci.* 2020; 21(19):7155. DOI: 10.3390/ijms21197155.
  15. Nakano Y, Shimizu W. Brugada Syndrome as a major cause of sudden cardiac death in Asians. *JACC Asia.* 2022;2(4):412-21. DOI: 10.1016/j.jacasi.2022.03.011
  16. Krahn A, Laksman Z, Sy R, et al. Congenital long QT syndrome. *JACC Clin Electrophysiol.* 2022;8(5):687-706. DOI: 10.1016/j.jacep.2022.02.017
  17. Wilde AAM, Amin AS, Postema PG. Diagnosis, management, and therapeutic strategies for congenital long QT syndrome. *Heart.* 2022; 108:332-38. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-318259
  18. Loginova E.N., Kirkh E.A., Nechaeva G.I. 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. Russian [Логинава Е.Н., Кирх Е.А., Нечаева Г.И. и др. Роль генетических исследований в профилактике жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости сердца у молодых. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(10):4991]. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4991
  19. Waddell-Smith KE, Skinner JR, Bos JM. Pre-test probability and genes and variants of uncertain significance in familial long QT syndrome. *Heart Lung Circ.* 2020;29(4):512-19. DOI: 10.1016/j.hlc.2019.12.011
  20. Vaykhanskaya TG, Sivitskaya LN, Persidskikh YuA, i dr. Long QT Syndrome: Clinical and Genetic Diagnostic Complications. *Kardiologiya v Belarusi.* 2020;12(5):747-66. Russian [Вайханская Т.Г., Сивицкая Л.Н., Персидских Ю.А. и др. Синдром удлиненного интервала QT: клинические и генетические сложности диагностики. *Кардиология в Беларуси.* 2020;12(5):747-66]. DOI: 10.34883/Pl.2020.12.5.012
  21. Bockeria L.A., Pronicheva I.V., Serguladze S.Yu. Short QT syndrome and sudden cardiac death: recent clinical and genetic advances. *Annaly aritmologii.* 2022;19(3):196-206. Russian [Бокерия Л.О., Пронишева И.В., Сергуладзе С.Ю. Синдром короткого интервала QT и внезапная сердечная смерть: последние клинические и генетические достижения. *Анналы аритмологии.* 2022;19(3):196-206]. DOI: 10.15275/annaritmol.2022.3.9
  22. Dewi IP, Dharmadjati BB. Short QT syndrome: the current evidences of diagnosis and management. *J Arrhythm.* 2020; 36(6):962-6. DOI: 10.1002/joa3.12439
  23. Dulchenko V.S., Magomedova A. Kh., Vasilenko A.A., Khidirova L.D. Brugada syndrome. *Eurasian heart journal.* 2020; 1:130-5. Russian [Дульченко В.С., Магомедова А.Х., Василенко А.А., Хидирова Л.Д. Синдром Бругада. *Евразийский кардиологический журнал.* 2020; 1:130-5]. DOI: 10.24411/2076-4766-2020-10004
  24. 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):1645-46. DOI: 10.1016/j.hrthm.2021.06.1179
  25. 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. DOI: 10.1093/braincomms/fcae309
  26. Vitali F, Brieda A, Balla C, et al. Standard ECG in Brugada syndrome as a marker of prognosis: from risk stratification to pathophysiological insights. *Am Heart Assoc.* 2021;10(10):e020767. DOI: 10.1161/JAHA.121.020767
  27. Rieder M, Kreifels P, Stuplich J, et al. Genotype-specific ECG-based risk stratification approaches in patients with long QT syndrome. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:916036. DOI: 10.3389/fcvm.2022.916036
  28. Kim CW, Aronow WS, Dutta T, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Cardiol Rev.* 2020; 28(6):325-31. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000302
  29. Pérez-Riera AR, Barbosa-Barros R, Samesina N, et al. Andersen-Tawil syndrome: a comprehensive review. *Cardiol Rev.* 2021; 29:165-77. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000326
  30. 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):273-81. DOI: 10.1016/j.hrthm.2019.09.013
  31. Tardo D, Peck M, Subbiah R, et al. The diagnostic role of T wave morphology biomarkers in congenital and acquired long QT syndrome: a systematic review. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2023;28: e13015. DOI: 10.1111/anec.13015
  32. Timothy A, Davies B, Laksman Z, et al. Provocation testing in congenital long QT syndrome: a practical guide. *Heart Rhythm.* 2023;20(11):1570-82. DOI: 10.1016/j.hrthm.2023.07.059
  33. Tomassini L, Ricchezza G, Fedeli P, et al. New insights on molecular autopsy in sudden death: a systematic review. *Diagnostics (Basel).* 2024;14(11):1151. DOI: 10.3390/diagnostics14111151
  34. Lahrouchi N, Raju H, Lodder EM, et al. Utility of post-mortem genetic testing in cases of sudden arrhythmic death syndrome. *JACC.* 2017;69:2134-45. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.02.046