

Множественные мутации в генах, ассоциированных с синдромом LQTS, у пациентов с жизнеугрожающими желудочковыми тахиаритмиями

Чакова Н.Н.¹, Комиссарова С.М.², Ниязова С.С.¹, Долматович Т.В.¹, Ребеко Е.С.²

1 — ГНУ «Институт генетики и цитологии Национальной Академия Наук Беларуси»
220072, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Академическая, 27

2 — ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология»
220036, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Розы Люксембург, 110Б

Синдром удлиненного интервала QT (LQTS) представляет собой генетически детерминированное заболевание, характеризующееся удлинением интервала QT на электрокардиограмме, высоким риском жизнеугрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти. Причиной данного синдрома являются мутации в генах, кодирующих белки ионных каналов, а также протеины, опосредованно связанные с ионными каналами. От 4,5 до 8% пациентов с LQTS имеют более одной мутации в генах, связанных с развитием каналопатий. Цель работы: описание двух клинических случаев пациентов с жизнеугрожающими аритмиями, у которых выявлено сочетание редких мутантных аллелей в генах, ассоциированных с LQTS. Клиническое обследование включало ЭКГ в 12 отведений, ЭхоКГ, МРТ сердца с отсроченным контрастированием и суточное мониторирование ЭКГ (СМ ЭКГ). Генетическое тестирование выполнено методом высокопроизводительного секвенирования (NGS) с использованием набора реагентов «TruSight™ Cardio Sequencing Panel» (Illumina). Оба пациента без отягощенного семейного анамнеза имели злокачественные желудочковые тахиаритмии, которые потребовали имплантации кардиовертера-дефибриллятора. В результате проведенного генотипирования методом NGS у пациента с идиопатической желудочковой тахикардией выявлено сочетание замен в генах ANK2 (c.9161C>G, p.Ala3054Gly, rs139007578) и KCNE1 (c.253G>A, p.Asp85Asn, rs1805128). У пациента с идиопатической фибрилляцией желудочков обнаружен аллельный вариант также в гене ANK2 (c.1397C>T, p.Thr466Met, rs786205722) и дополнительная замена в гене SNTA1 (c.787G>T, (p.Ala263Ser), rs150576530). При наличии у пациентов нескольких генетических дефектов может наблюдаться «кумулятивный эффект» мутаций, фенотипически проявляющийся тяжелым течением заболевания с неблагоприятными исходами. Показано, что при генотипировании пациентов с идиопатическими жизнеугрожающими тахиаритмиями использование панелей с большим количеством генов, ассоциированных с сердечно-сосудистой патологией, является вполне оправданным. Комплексное исследование генов позволяет увеличить диагностическую и прогностическую ценность генетического скрининга.

Ключевые слова: синдром удлиненного интервала QT, множественные мутации, высокопроизводительное секвенирование (NGS), фенотипические проявления.

Для цитирования: Чакова Н.Н., Комиссарова С.М., Ниязова С.С., Долматович Т.В., Ребеко Е.С. Множественные мутации в генах, ассоциированных с синдромом LQTS, у пациентов с жизнеугрожающими желудочковыми тахиаритмиями. *Медицинская генетика* 2020; 19(12): 47-55.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.12.47-55

Автор для корреспонденции: Чакова Наталья Николаевна; **e-mail:** n.chakova@igc.by

Финансирование. Работа выполнена в рамках мероприятия 25⁴ «Разработать метод диагностики наследственных нарушений сердечного ритма и/или проводимости с высоким риском внезапной сердечной смерти» подпрограммы 1 «Инновационные биотехнологии 2020» ГП «Наукомкие технологии и техника», 2016-2020 гг.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Поступила: 10.10.2020.

Multiple mutations in associated with LQTS genes in patients with life-threatening ventricular tachyarrhythmias

Chakova N.¹, Komissarova S.², Niyazova S.¹, Dolmatovich T.¹, Rebeko E.²

1 — State scientific institution «The Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus
Akademicheskaya str. 27, Minsk, 220072, Republic of Belarus

2 — State Institution «Republican Scientific and Practical Centre «Cardiology»
R. Luxemburg str. 110B, Minsk, 220036, Republic of Belarus

Long QT syndrome (LQTS) is the genetically determined disease characterized by the QT interval elongation at the electrocardiogram, a high risk of life-threatening arrhythmias and sudden cardiac death. This syndrome is determined by mutations in genes encoding ion channel proteins, as well as proteins indirectly associated with ion channels. 4.5-8% of patients with LQTS have more than one mutation in the genes associated with the development of channelopathies. Purpose of work: description of two clinical cases

of patients with life-threatening arrhythmia in which a combination of rare mutant alleles in the genes associated with LQTS was detected. The clinical examination included 12-lead ECG, echocardiography, cardiac MRI with delayed contrast, and 24-hour ECG monitoring (24 h ECG). Genetic testing was performed by next generation sequencing (NGS) using the TruSight™ Cardio Sequencing Panel reagent kit (Illumina). Both patients with no burdened family history had malignant ventricular tachyarrhythmias, which required the implantation of a cardioverter defibrillator. The NGS method allowed to detect a combination of substitutions in the genes *ANK2* (c.9161C>G, p.Ala3054Gly, rs139007578) and *KCNE1* (c.253G>A, p.Asp85Asn, rs1805128) in a patient with idiopathic ventricular tachycardia. In the patient with idiopathic ventricular fibrillation, the allelic variant was also found in the gene *ANK2* (c.1397C>T, p.Thr466Met, rs786205722) and an additional substitution in the gene *SNTA1* (c.1877>T, (p.Ala263Ser), rs150576530). If patients have several genetic defects, a "cumulative effect" of mutations can be observed, phenotypically manifested by a severe course of the disease with unfavorable outcomes. It has been shown that when genotyping patients with idiopathic life-threatening tachyarrhythmias, the use of panels with a large number of genes associated with cardiovascular pathology is quite justified. A comprehensive study of genes can increase the diagnostic and prognostic value of genetic screening.

Keywords: long QT syndrome; multiple mutations; next generation sequencing (NGS); phenotypic manifestations.

For citation: Chakova N., Komissarova S., Niyazova S., Dolmatovich T., Rebeko E. Multiple mutations in genes associated with LQTS in patients with life-threatening ventricular tachyarrhythmias. *Medical genetics*. 2020; 19(12): 47-55. (In Russ.).

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.12.47-55

Corresponding author: Chakova Natalya Nikolaevna; **e-mail:** n.chakova@igc.by

Funding. This work was financially supported by project 25⁴ «To develop a method for the diagnosis of hereditary cardiac arrhythmias and / or conduction disorders with a high risk of sudden cardiac death» subprogram 1 «Innovative Biotechnologies 2020» of the State program "High-Tech Technologies and Techniques", 2016-2020.

Conflict of interest. Author declare no conflicts of interest.

Accepted: 10.10.2020.

Введение

Синдром удлиненного интервала QT (LQTS) представляет собой генетически детерминированное нарушение реполяризации сердца, характеризующееся обычно удлинением интервала QT на ЭКГ и высоким риском синкопальных состояний, жизнеугрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти (ВСС) [1]. При этом фенотипические проявления LQT очень разнообразны, и собственно удлинение интервала QT наблюдается не всегда. ВСС часто может быть первым и единственным проявлением данного синдрома.

Причиной LQT являются функциональные изменения ионных каналов, которые чаще всего вызваны дефектами генов, кодирующих порообразующие α -субъединицы (*KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A*, *KCNJ2* и *CACNA1C*) или регуляторные β -субъединицы (*KCNE1*, *KCNE2* и *SCN4B*) ионных каналов. 75% мутаций сосредоточено в одном из трех генов: *KCNQ1* (около 35%), *KCNH2* (около 30%) и *SCN5A* (около 10%) [2]. Еще 5–10% мутаций могут быть причиной мультисистемных синдромов, включающих удлинение интервала QT и злокачественные желудочковые нарушения ритма [3]: синдром Тимоти (мутации в гене *CACNA1C*), синдром Андерсена-Тавила (мутации в гене *KCNJ2*), а также синдром анкирина В (мутации в гене *ANK2*). В отличие от перечисленных генов, *ANK2* кодирует не субъединицу ионного канала, а адаптерный белок анкирин В, который координирует сборку Na/Ca антипорта, Na/K АТРазы и инозит-1,4,5-трифосфатных

рецепторов на саркоплазматическом ретикулуме в кардиомиоцитах и обеспечивает связь интегральных мембранных белков с цитоскелетом клетки [4]. Список генов, кодирующих, подобно *ANK2*, не собственно структурные белки ионных каналов, а протеины, опосредованно связанные с каналами, постоянно расширяется. Не так давно в него включены гены *AKAP9*, *CAV3*, *SNTA1* и показано, что дефекты этих белков влияют на кинетику стробирования ионных каналов, вторично вызывая их дисфункцию и фенотипические проявления в виде удлиненного интервала QT и/или жизнеугрожающих желудочковых тахиаритмий [5].

Сообщается также, что у 4,5–8% пациентов с кардиопатиями зафиксировано несколько генетических дефектов. Чаще всего в этой ситуации наблюдается «кумулятивный эффект» мутаций, фенотипически проявляющийся тяжелым течением заболевания с неблагоприятными исходами [6]. Множественные мутации продолжают находиться в зоне активного изучения и накопления данных, однако их выявление сопряжено с использованием широкомасштабного генотипирования, которое на данный момент все еще ограничено в силу различных причин, включая методические и финансовые. В связи с этим каждый новый клинический случай с сочетанием нескольких мутаций вызывает несомненный интерес и пристальное внимание. В настоящей статье предлагается описание клинических и генетических характеристик двух пациентов с жизнеугрожающими желудочковыми тахиаритмиями.

ми, потребовавшими имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД). У обоих пациентов при генетическом тестировании выявлена мутация в гене *ANK2* в сочетании с дополнительными аллельными вариантами в генах *KCNE1* и *SNTA1*, ассоциированными с каналопатиями.

Материалы и методы

В статье представлено описание двух пациентов с жизнеугрожающими желудочковыми аритмиями и синкопальными состояниями, которые наблюдались в РНПЦ «Кардиология» г. Минска. Клиническое обследование включало ЭКГ в 12 отведений, ЭхоКГ, МРТ сердца с отсроченным контрастированием и суточное мониторирование ЭКГ (СМ ЭКГ). Оба пациента подписали информированное согласие на использование соответствующих биоматериалов для научных исследований.

Для определения генетической причины нарушения ритма пациентам было выполнено генетическое тестирование методом высокопроизводительного секвенирования (NGS) с использованием набора реагентов «TruSight™ Cardio Sequencing Panel» (Illumina), включающего кодирующие последовательности 174 генов, ассоциированных с наследственными сердечно-сосудистыми заболеваниями, на приборе MiSeq (Illumina). Аннотирование результатов секве-

нирования осуществлялось с помощью специального программного обеспечения ANNOVAR.

Результаты

Сводная клиническая и генетическая характеристика наблюдаемых пациентов представлена в **табл. 1**.

Клиническое наблюдение № 1

Пациент № 1, мужчина 33 года, поступил в кардиологическое отделение с жалобами на периодическое головокружение, слабость, однократный эпизод потери сознания после приема пищи на фоне дискомфорта за грудиной. На представленной ЭКГ при поступлении регистрировали синусовую брадикардию со средней частотой сердечных сокращений 54 уд/мин, вертикальное положение электрической оси сердца (ЭОС), интервал QT 432 мсек (**рис. 1**).

При СМ ЭКГ обнаружены желудочковая эктопическая активность (3316 сокращений), желудочковые экстрасистолы типа R на Т, 3 желудочковых триплета, 538 желудочковых куплетов, 1596 одиночных желудочковых сокращений, периодически аллоритмированных в ритме би- и тригеминии. Максимальный интервал R-R равнялся 2,0 секунд (постэкстрасистолическая пауза).

По данным ЭхоКГ и МРТ структурных нарушений миокарда и нарушений локальной сократимости

Таблица 1

Клиническая и генетическая характеристика пациентов с жизнеугрожающими желудочковыми аритмиями

Характеристики	Пациент 1	Пациент 2
Диагноз	Идиопатическая желудочковая тахикардия	Идиопатическая фибрилляция желудочков
Возраст/пол	33, м	43, м
Семейный анамнез	не отягощен	не отягощен
Событие	ИЖТ	ИФЖ
Синкопе (возраст)	+ (в 33 года)	+ (в 35 лет)
ЧСС, уд/мин	54-82	68-72
QT, мс	432	440
ЖЭ	3 316-16 199	3 800
НЖТ	+	-
ИКД	+	+ (оправданные срабатывания и последующая замена КД)
Медикаментозная терапия	амиодарон 200 мг/сут, бисопролол 5 мг/сут	амиодарон 400 мг/сут, бисопролол 5 мг/сут
1-я мутации	ген <i>ANK2</i>	ген <i>ANK2</i>
2-я мутация	ген <i>KCNE1</i>	ген <i>SNTA1</i>

Примечание: ИЖТ – идиопатическая желудочковая тахикардия; ИФЖ – идиопатическая фибрилляция желудочков, ЖЭ – желудочковая экстрасистолия; НЖТ – неустойчивая желудочковая тахикардия, ИКД – имплантация кардиовертера-дефибриллятора.

миокарда левого желудочка (ЛЖ) не выявлено, фракция выброса ЛЖ была сохранной (ФВ ЛЖ 55%). Пациенту установлен диагноз: идиопатическая мономорфная желудочковая тахикардия.

По данным последующего СМ ЭКГ средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) и желудочковая эктопическая активность значительно возросли (табл. 1), наблюдались неустойчивые пароксизмы мономорфной желудочковой тахикардии, ЧСС 241 уд/мин максимальной длительностью 23 секунды в период отдоха лежа в дневное время (рис. 2).

Пациенту №1 назначена медикаментозная терапия: амиодарон 200 мг/сут, β -адреноблокаторы (бисопролол 5 мг/сутки). Учитывая наличие синкопального состояния, гемодинамически значимых пароксизмов неустойчивой желудочковой тахикардии пациенту имплантирован кардиовертер-дефибриллятор (КД). При контроле работы КД через 1 мес после имплантации пароксизмы желудочковой тахикардии не зарегистрированы, срабатываний КД не было.

В результате генотипирования выявлен нуклеотидный вариант неопределенного значения (VUS) в гене *ANK2* (c.9161C>G, p.Ala3054Gly, rs139007578) и редкая замена в гене *KCNE1* (c.253G>A, p.Asp85Asn, rs1805128) (табл. 2).

Замена цитозина на гуанин в положении 9161 нуклеотидной последовательности гена *ANK2* приводит к замене аланина на глицин в кодоне 3054 аминокислотной последовательности (p.Ala3054Gly). Между аланином и глицином существует небольшая физико-химическая разница. Этот вариант присутствует в незначительном количестве в базах данных населения (rs139007578, в среднем до 0,002% по имеющимся данным различных проектов). Прогнозирование воздействия замены c.9161C>G на структуру и функцию белка с помощью алгоритмов *in silico* указывает на патогенность данной миссенс-мутации, однако эти прогнозы к настоящему моменту не подтверждены опубликованными функциональными исследованиями. В связи с этим, она классифицирована как вариант неопределенного значения (VUS).

Функциональное значение замены c.253G>A (p.Asp85Asn) в гене *KCNE1* интерпретируется по-разному, но в большинстве исследований ей отводится роль модифицирующего фактора, способствующего фенотипической реализации других мутаций в генах, ассоциированных с наследственной структурной и электрофизиологической патологией миокарда. Кроме того, ее наличие связывают с вторичными проявлениями LQTS, в частности, индуцированными приемом лекарствен-

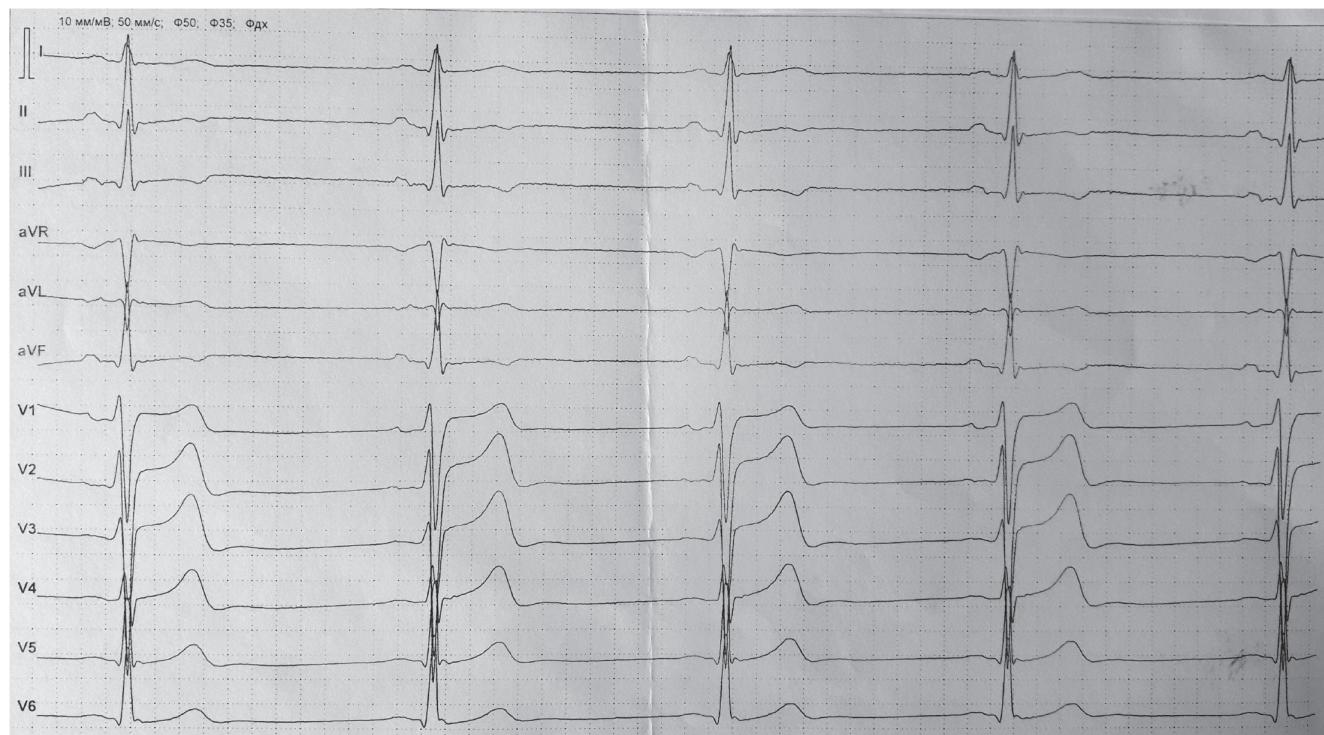


Рис. 1. ЭКГ пациента № 1 исходно.

ных препаратов. Частоты мутантного аллеля, согласно Ackerman с соавт. [7], составляют 0,7% у афроамериканцев и азиатов, 1,1% у кавказцев и 0,0% у латиноамериканцев. В ряде исследований продемонстрировано, что p.Asp85Asn может опосредованно вызывать потерю функции как быстро активируемого калиевого канала (I_{Kr}), так и медленно активируемого калиевого канала задержанного выпрямления (I_{Ks}), что подтверждает значимость этого варианта в развитии аритмий [8].

Клинический случай № 2

Пациент № 2, 43-летний мужчина, в анамнезе неоднократные потери сознания (впервые в 35 лет). На ЭКГ после синкопального состояния был зарегистрирован синусовый ритм с ЧСС 76 уд./мин, при этом не зафиксировано удлинения интервала QT или паттерна Бругада (рис. 3).

В процессе обследования пациента с использованием ЭхоКГ структурных нарушений миокарда не выявлено, имела место умеренная гипертрофия

ЛЖ (ИММ 128 г/м²), нарушений локальной и глобальной сократимости не обнаружено (ФВЛЖ 65%). На ЭКГ регистрировали синусовый ритм с ЧСС 72 уд/мин, признаки гипертрофии ЛЖ и нарушения реполяризации в боковой области ЛЖ. При СМ ЭКГ зарегистрированы единичные мономорфные желудочковые экстрасистолы. Пациенту установлен диагноз: идиопатическая фибрилляция желудочков. Назначена медикаментозная терапия амиодароном 400 мг/сутки.

Через три года у пациента на работе вновь повторилось синкопальное состояние. На ЭКГ зарегистрирована фибрилляция желудочков (ФЖ), успешно проведены реанимационные мероприятия. Учитывая рецидивирующие синкопальные состояния, обусловленные пароксизмом ЖТ/ФЖ, и высокий риск ВСС, принято решение об имплантации пациенту КД. При контроле работы КД через 1 мес. после имплантации были зарегистрированы неустойчивые пароксизмы ЖТ, успешно купированы АТР терапией (рис. 4).

Через три года пациент был госпитализирован по месту жительства с оправданными срабатывания-

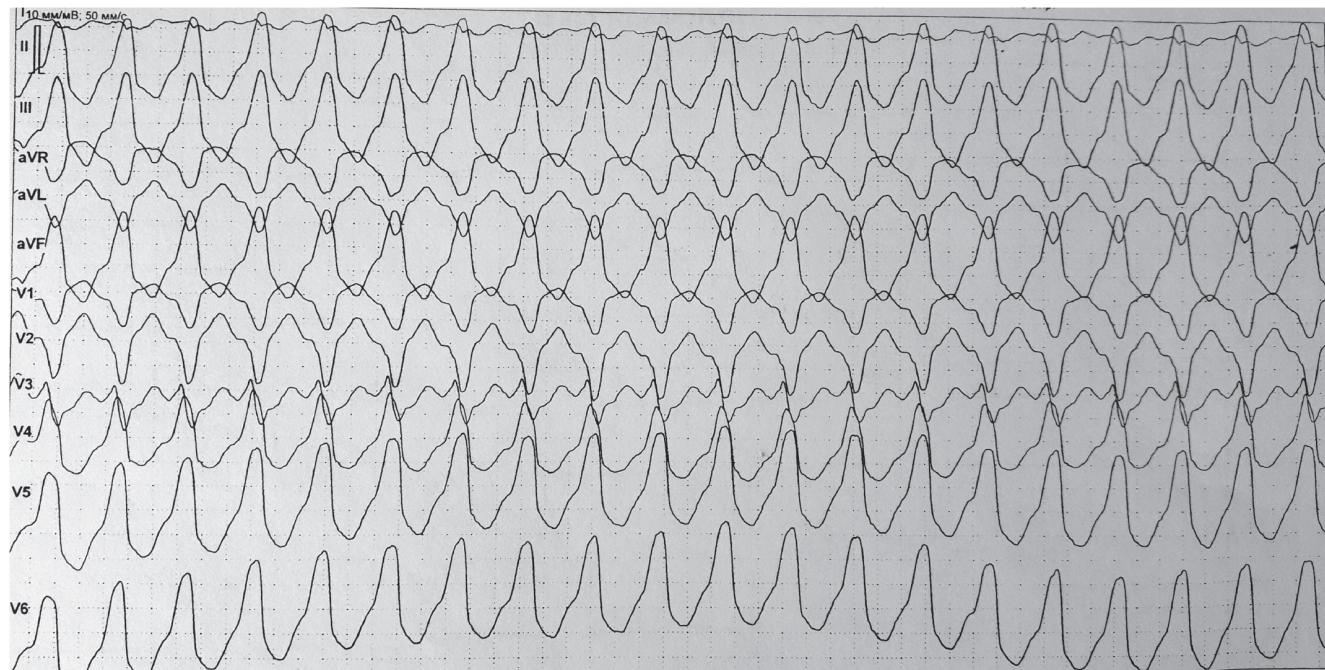


Рис. 2. Пароксизм желудочковой тахикардии, ЧСС 241 уд/мин.

Таблица 2

Генетические варианты, выявленные у пациента № 1

Ген	Экзон	Нуклеотидная замена, гс	Аминокислотная замена	Статус мутации	Тип LOTS
ANK2	8	c. 9161C>G, rs139007578	p.Ala3054Gly	VUS	LQT4
KCNE1	4	c.253G>A, rs1805128	p.Asp85Asn	Risk- factor	LQT5

ми ИКД (14 разрядов ИКД), требующими интубации. В период реанимационных мероприятий уровень сывороточного калия был низким (3,3 мэкв/л). После восстановления электролитного баланса и экстубации была назначена терапия амиодароном 400 мг/сутки. КД был заменен, продолжено медикаментозное лечение β -адреноблокатором и амиодароном. В течение последующих трех лет эпизоды синкопальных состояний с повторяющимися штормами КД, приводящие к реанимационным мероприятиям, не повторялись.

В результате проведенного генетического исследования были выявлены 2 замены с возможной клинической значимостью в генах *ANK2* и *SNTA1* (табл. 3).

Вариант p.Thr466Met в гене *ANK2* не опубликован ранее в качестве патогенной мутации, но при этом в рамках глобальных проектов секвенирования экзона среди населения он либо не наблюдался, либо встре-

чался с частотой порядка 0,005%, что не позволяет отнести его к распространенным доброкачественным вариантам. Замена c.1397C>T происходит в положении, которое сохраняется у разных видов, и анализ *in silico* предсказывает повреждающее воздействие этого варианта на структуру/функцию белка, поскольку эти остатки различаются по полярности, заряду, размеру и другим свойствам. Мутация p.Thr466Met в гене *ANK2* классифицирована как вариант неопределенного значения (VUS).

Вторая замена неопределенной значимости c.787G>T (p.Ala263Ser) была идентифицирована в гене *SNTA1*. Этот вариант с низкой частотой присутствует в базах данных населения (0,004-0,085%, rs150576530). Ранее о нем сообщалось у пациента с фибрилляцией предсердий [9]. Замена p.Ala263Ser наблюдалась как независимо, так и в сочетании с дополнительными ге-

Таблица 3

Генетические варианты, выявленные у пациента № 2

Ген	Экзон	Нуклеотидная замена, гс	Аминокислотная замена	Статус мутации	Тип LOTS
<i>ANK2</i>	15	c.1397C>T, rs786205722	p.Thr466Met	VUS	LQT4
<i>SNTA1</i>	4	c.787G>T, rs150576530	p.Ala263Ser	VUS	LQT12

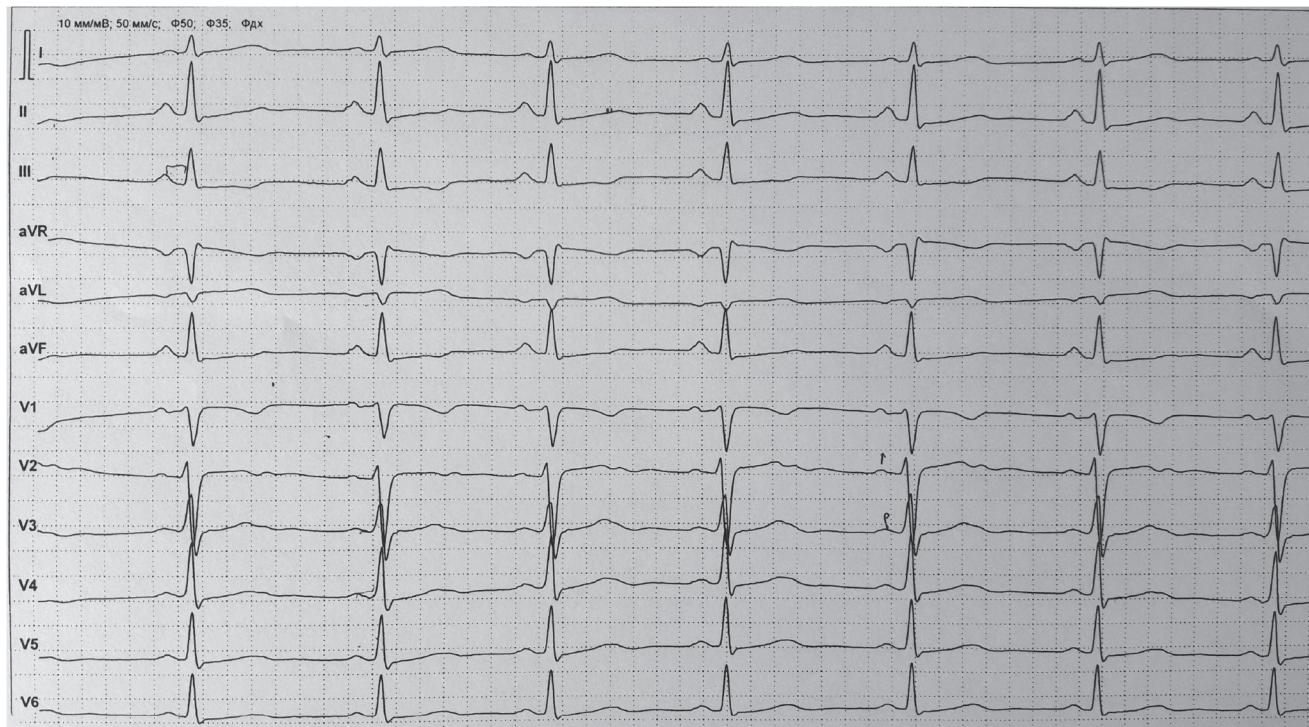


Рис. 3. ЭКГ пациента № 2 исходно.

нетическихими вариантами у других лиц, направленных на генетическое тестирование LQTS, однако данные о сегрегации отсутствуют. Основываясь на имеющейся в настоящее время информации, данному варианту присвоен статус VUS.

Обсуждение

Описанные клинические случаи демонстрируют развитие злокачественных желудочковых тахиаритмий (полиморфной желудочковой тахикардии и идиопатической фибрилляции желудочков) у двух пациентов (№ 1 и № 2) без отягощенного семейного анамнеза. В результате генотипирования у них выявлено по 2 мутации, одна из которых локализована в гене *ANK2*, кодирующем белок анкирина-В и ассоциированном изначально с развитием синдрома LQT типа 4 (LQT4).

Мутации в гене *ANK2* приводят к аномальному функционированию ионных каналов и мембранных белков-транспортеров, и, как было показано в более поздних исследованиях, могут сопровождаться наря-

ду с удлинением QT различными нарушениями ритма, включая синдром слабости синусового узла (СССУ), фибрилляцию предсердий, а также жизнеугрожающие желудочковые тахиаритмии с высоким риском ВСС [10–12]. Все это фенотипическое разнообразие аритмий на данный момент представлено как «синдром анкирина-В».

Анкирин-В принадлежит к семейству анкиринов и является критическим компонентом сигнальных комплексов ионных каналов и транспортеров в тканях сердечно-сосудистой и других систем [13]. Анкирин-В в качестве мембранных «адаптера» связывается с различными мембранными белками, включая и потенциал-зависимый натриевый канал Nav1.5. Это подтвердили функциональные эксперименты *in vitro*, которые показали, что у мышей, нокаутированных по анкирину-В, наблюдалась задержка открытия натриевого канала и снижение тока ионов Na⁺ через потенциал-зависимый натриевый канал Nav1.5 при одновременном увеличении поздних токов ионов Na⁺ [14]. Анкирин-В состоит из четырех первичных до-

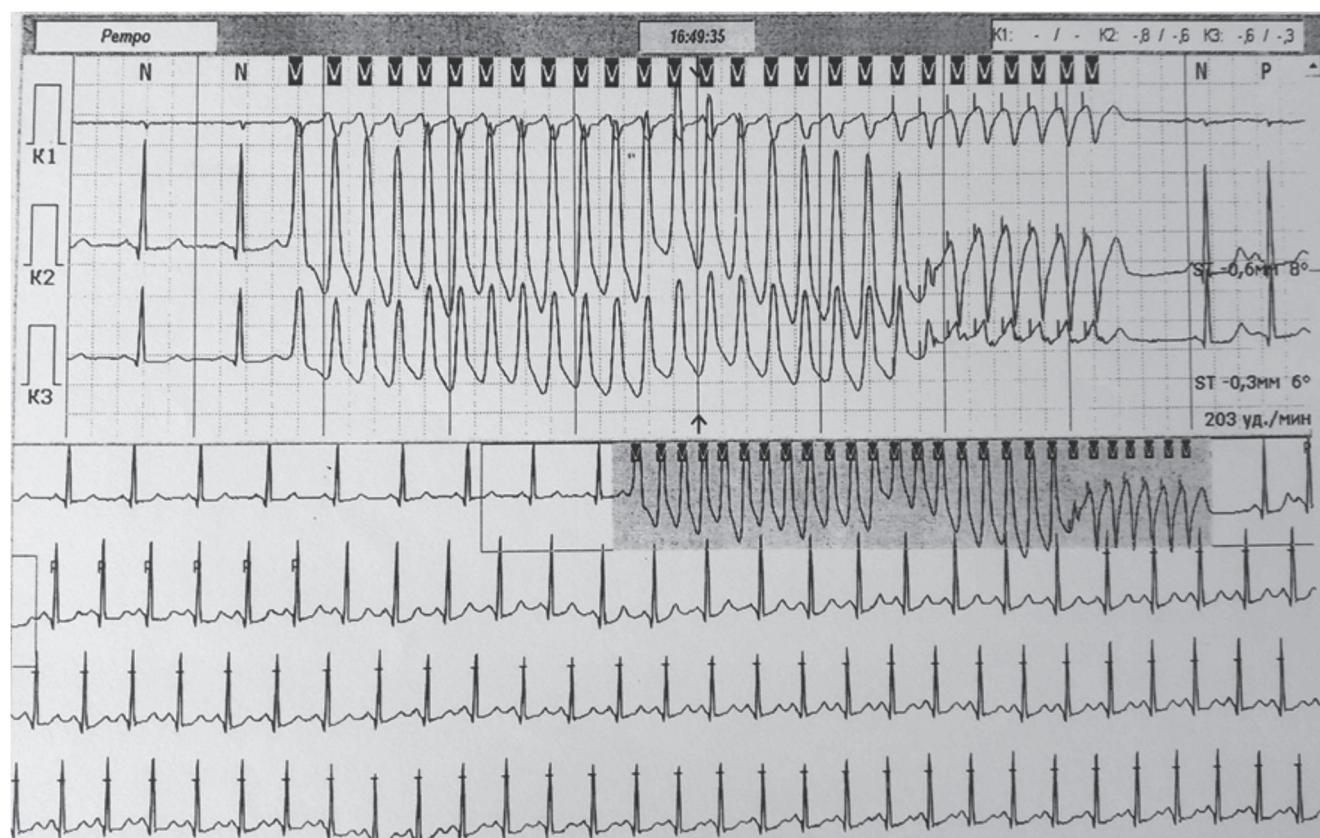


Рис. 4. Пароксизм ЖТ, купирован АТР терапией Burst.

менов: N-концевого мембраносвязывающего домена (MBD), спектринсвязывающего домена (SBD), домена смерти (DD) и C-терминального регуляторного домена. Мутации чаще расположены в SBD, DD и регуляторном доменах [15].

В нашем исследовании у пациента № 1 миссенс-мутация p.Ala3054Gly выявлена в C-терминальном домене а у пациента № 2 миссенс-мутация p.Thr466Met находилась в мембраносвязывающем домене. Кроме того, у обоих пациентов имелись дополнительные мутации в генах, также ассоциированных с синдромом LQTS.

У пациента № 2 с заменой p.Thr466Met в гене *ANK2* обнаружена вторая мутация p.Ala263Ser в гене *SNTA1*, кодирующем белок $\alpha 1$ -синтрофин. Этот белок, подобно анкирину-В, обнаруживает связь с натриевым каналом: N-концевой домен белка синтрофина взаимодействует с C-концом порообразующей альфа-субъединицы натриевого канала сердца Nav1.5. Мутации в гене *SNTA1*, как и мутации в гене *ANK2*, приводят к увеличению позднего натриевого тока, что клинически может проявляться как синдром удлиненного интервала QT с полиморфными желудочковыми аритмиями (LQT12). Дефекты в этом гене могут быть причиной обморока и внезапной смерти в ответ на физическую нагрузку или эмоциональный стресс, а также могут привести к ВСС в младенческом возрасте [3]. Замена p.Ala263Ser локализована во втором домене гена *SNTA1* (161–263 кодоны). Функциональный анализ мутантных белков p.Thr262Pro, p.Ser287Arg, p.Thr372Met, p.Ala390Val и p.Gly460Ser, выполненный на клетках HEK293, показал более высокие пики амплитуды тока ионов натрия в случае мутантных белков $\alpha 1$ -синтрофина по сравнению с белком дикого типа. Однако замена Thr262Pro, расположенная рядом с обнаруженной нами p.Ala263Ser, вызывала менее значимое увеличение натриевого тока, чем замены p.Ser287Arg, p.Thr372Met, p.Ala390Val и p.Gly460Ser, при которых наблюдался значительный прирост функции натриевого канала, аналогичный наблюдавшему у *SCN5A*-позитивных пациентов (LQT3) [16]. Таким образом, мутация p.Ala263Ser в гене *SNTA1* у пациента № 2 является причиной умеренного нарушения функционирования натриевых каналов и потенциально может усиливать фенотипические проявления мутации в гене *ANK2*.

У пациента № 1 с миссенс-мутацией p.Ala3054Gly в гене *ANK2* обнаружена вторая замена c.253G>A (p.Asp85Asn) в гене *KCNE1*. Этот ген кодирует β -субъединицу, регулирующую сборку и активность калиевого ионного канала, который играет ключевую роль в клеточной способности генерировать и проводить электрические сигналы [17].

В работе Lane с соавт[18] проведен всесторонний анализ встречаемости и клинических проявлений замены p.Asp85Asn в гене *KCNE1*. Выявлена статистически значимая чрезмерная представленность этой мутации (5,3%) в когорте из 624 пациентов с LQTS по сравнению с популяционными частотами (0,0–1,1%). 19 из 33 (58%) носителей мутации p.Asp85Asn не имели других мутаций в 17 основных генах, ассоциированных с LQTS. Среди позитивных индивидуумов p.Asp85Asn наблюдалось преобладание женщин (90% против 62%; $p = 0,01$), отсутствие синкопальных состояний (0% против 34%; $p=0,0007$) и семейного анамнеза LQTS (5,3% против 51%; $p<0,0001$). Пациентам с мутацией p.Asp85Asn реже назначалась терапия бета-блокаторами (53% vs 85%; $P = 0,001$) и проводилась имплантация КД (5,3% vs 33%; $p = 0,01$). При этом средний интервал QT (460мс против 467мс; $p>0,05$) и частота внезапной остановки сердца статистически не отличались (5,3% против 11%; $p>0,05$) от таковых у когорты без мутации p.Asp85Asn. Таким образом, носители мутации p.Asp85Asn в гене *KCNE1* в отсутствие других, способствующих заболеванию вариантов, имели мягкую форму LQTS (LQT5-Lite). Данная замена, по всей видимости, не является доброкачественной, поскольку при определенных эндогенных (генетический фон, действие женских гормонов и т.д.) или экзогенных (лекарства, пролонгирующие QT, нарушения электролита и т.д.) факторах она способствует развитию жизнегрозящих аритмий и даже ВСС.

В пользу значимости дополнительных мутаций в генах *SNTA1* и *KCNE1* в какой-то мере также свидетельствует отсутствие каких-либо нарушений ритма и синкопальных состояний у близких родственников, которые, по-видимому, являлись носителями только одной из мутаций. Однако, следует отметить, что полученные данные о возможном кумулятивном действии выявленных вариантов являются предварительными и нуждаются в дальнейшем углубленном изучении, включая функциональный и сегрегационный анализы, а также выявление и описание аналогичных клинических случаев с подобными результатами генотипирования.

Заключение

Идентификация мутаций, в том числе множественных вариантов, и исследование отношений генотипа и фенотипа у пациентов с каналопатиями на данный момент являются центральными вопросами в области кардиогенетики. В данном исследовании мы представили два тяжелых клинических случая, потребовавших имплантации КД, у пациентов с несколькими мута-

тациями в различных генах, ассоциированных с жизнеугрожающими нарушениями ритма. Имеющиеся литературные данные позволяют предположить, что обнаруженные генетические изменения, умеренно нарушающие функционирование ионных каналов и поэтому встречающиеся даже у лиц без типичных признаков каналопатий, в сочетании с другой мутацией в гене, также задействованном в патогенезе нарушения ритма, могут иметь серьезные клинические проявления в виде жизнеугрожающих аритмий. Генетические данные документированы клиническими характеристиками и исходами у пациентов, что потенциально может оказаться полезным при оценке клинической тяжести в аналогичных случаях.

Результаты нашего исследования показывают, что при генотипировании пациентов с идиопатическими жизнеугрожающими тахиаритмиями использование панелей с большим количеством генов, ассоциированных с сердечно-сосудистой патологией, является вполне оправданным. В случае обнаружения нескольких генетических вариантов, очень важно при каскадном скрининге родственников пациентов генотипировать оба варианта, обнаруженных у probanda, для проведения более точной стратификации риска ВСС. С точки зрения фундаментальной значимости выявление сочетанных генетических вариантов открывает новые перспективы в изучении белковых взаимодействий в патогенезе злокачественных аритмий.

Литература/References

1. Schwartz P.J., Crotti L., Insolia R. Long-QT syndrome: from genetics to management. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5(4): 868-877. doi:10.1161/CIRCEP.111.962019.
2. Giudicessi J.R., Ackerman M.J. Genotype- and phenotype-guided management of congenital long QT syndrome. *Curr Probl Cardiol* 2013; 38(10): 417-455. doi:10.1016/j.cpcardiol.2013.08.001.
3. Ackerman M.J., Priori S.G., Willems S. et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm* 2011; 8(8): 1308-1339. doi:10.1016/j.hrthm.2011.05.020.
4. Mohler P.J., Schott J.J., Gramolini A.O. et al. Ankyrin-B mutation causes type 4 long-QT cardiac arrhythmia and sudden cardiac death. *Nature*. 2003; 421(6923): 634-639. doi:10.1038/nature01335.
5. Wu G., Ai T., Kim J.J. et al. Alpha-1-syntrophin mutation and the long-QT syndrome: a disease of sodium channel disruption. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2008; 1(3): 193-201. doi:10.1161/CIRCEP.108.769224.
6. Napolitano C., Priori S.G., Schwartz P.J. et al. Genetic testing in the long QT syndrome: development and validation of an efficient approach to genotyping in clinical practice. *JAMA* 2005; 294(23): 2975-2980. doi:10.1001/jama.294.23.2975.
7. Ackerman M.J., Tester D.J., Jones G.S. et al. Ethnic differences in cardiac potassium channel variants: implications for genetic susceptibility to sudden cardiac death and genetic testing for congenital long QT syndrome. *Mayo Clin Proc* 2003; 78(12): 1479-1487. doi:10.4065/78.12.1479.
8. Nishio Y., Makiyama T., Itoh H. et al. D85N, a KCNE1 polymorphism, is a disease-causing gene variant in long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(9): 812-819. doi:10.1016/j.jacc.2009.06.005.
9. Husser D., Ueberham L., Hindricks G. et al. Rare variants in genes encoding the cardiac sodium channel and associated compounds and their impact on outcome of catheter ablation of atrial fibrillation. *PLoS One* 2017; 12(8): e0183690. doi:10.1371/journal.pone.0183690.
10. Hashemi S.M., Hund T.J., Mohler P.J. Cardiac ankyrins in health and disease. *J Mol Cell Cardiol* 2009; 47(2): 203-209. doi:10.1016/j.yjmcc.2009.04.010.
11. 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): 2435-2442. doi:10.1253/circj.CJ-16-0486.
12. Le Scouarnec S., Bhasin N., Vieyres C. et al. Dysfunction in ankyrin-B-dependent ion channel and transporter targeting causes human sinus node disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105(40): 15617-15622. doi:10.1073/pnas.0805500105.
13. Mohler P.J., Gramolini A.O., Bennett V. Ankyrins. *J. Cell Sci Eur* 2002; (115): 1565-1566.
14. Musa H., Murphy N.P., Curran J. et al. Common human ANK2 variant confers *in vivo* arrhythmia phenotypes. *Heart Rhythm* 2016; 13(9): 1932-1940. doi:10.1016/j.hrthm.2016.06.012.
15. Mohler P.J., Yoon W., Bennett V. Ankyrin-B targets beta2-spectrin to an intracellular compartment in neonatal cardiomyocytes. *J Biol Chem* 2004; 279(38): 40185-40193. doi:10.1074/jbc.M406018200.
16. Cheng J., Van Norstrand D.W., Medeiros-Domingo A. et al. Alpha1-syntrophin mutations identified in sudden infant death syndrome cause an increase in late cardiac sodium current. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2(6): 667-676. doi:10.1161/CIRCEP.109.891440.
17. Genetics Home Reference [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/KCNE1> (дата обращения: 13.06.2020).
18. Lane C.M., Giudicessi J.R., Ye D. et al. Long QT syndrome type 5-Lite: Defining the clinical phenotype associated with the potentially pro-arrhythmic p.Asp85Asn-KCNE1 common genetic variant. *Heart Rhythm* 2018; 15(8): 1223-1230. doi:10.1016/j.hrthm.2018.03.038.