

Комиссарова С. М.¹, Чакова Н. Н.², Ниязова С. С.²,
Долматович Т. В.², Троянова-Щуцкая Т. А.¹, Ринейская Н. М.¹

¹ ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Республика Беларусь

² ГНУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси», Минск, Республика Беларусь

КАТЕХОЛАМИНЕРГИЧЕСКАЯ ПОЛИМОРФНАЯ ЖЕЛУДОЧКОВАЯ ТАХИКАРДИЯ, ВЫЗВАННАЯ ГОМОЗИГОТНЫМ ПАТОГЕННЫМ ВАРИАНТОМ В ГЕНЕ КАЛЬСЕКВЕСТРИНА-2

Представлено клиническое наблюдение 19-летнего пациента с катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардией, обусловленной патогенным гомозиготным вариантом p.Ile193Asnfs*17 (rs397516643) в гене *CASQ2*, ранними проявлениями которой были рецидивирующие синкопальные состояния при эмоциональном напряжении, наджелудочковые и полиморфные желудочковые нарушения ритма в отсутствие структурных изменений в сердце. Показана эволюция нарушений ритма за период наблюдения. Обсуждены вопросы стратификации риска внезапной сердечной смерти и стратегия ее профилактики при данной патологии.

Ключевые слова	Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия; ген <i>CASQ2</i> ; рецидивирующие синкопе; наджелудочковая тахикардия; полиморфная желудочковая тахикардия
Для цитирования	Komissarova S.M., Chakova N.N., Niyazova S.S., Dolmatovich T.V., Troyanova-Shchutskaya T.A., Rineiska N.M. Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia Caused by a Homozygous Pathogenic Variant in Calsequestrin 2 Gene. <i>Kardiologiya</i> . 2025;65(4):57–64. [Russian: Комиссарова С.М., Чакова Н.Н., Ниязова С.С., Долматович Т.В., Троянова-Щуцкая Т.А., Ринейская Н.М. Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия, вызванная гомозиготным патогенным вариантом в гене кальсеквестрина-2. <i>Кардиология</i> . 2025;65(4):57–64].
Автор для переписки	Ринейская Надежда Михайловна. E-mail: nadya.rin@gmail.com

Введение

Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия (КПЖТ) – тяжелое наследственное нарушение ритма сердца, характеризующееся адренергически опосредованной желудочковой тахикардией (ЖТ), обычно провоцируемое эмоциональным стрессом или физическими нагрузками в отсутствие структурных нарушений сердца.

КПЖТ встречается редко, но может быть потенциально смертельным заболеванием. Обычно его диагностируют у детей и молодых людей с обмороком или вызванной физической нагрузкой внезапной сердечной смертью (ВСС) с успешной реанимацией.

Фактическая распространенность патологии, вероятно, недооценена, поскольку ее легко ошибочно принять за идиопатическую ЖТ или как некардиологическое заболевание (например, эпилепсию или вазовагальный обморок). По оценкам, распространенность КПЖТ среди населения составляет около 1:10000, а в некоторых исследованиях доходит до 1:5000. Смертность от КПЖТ чрезвычайно высока и достигает 30–50% к 30 годам в отсутствие оптимальной терапии [1, 2].

Наиболее частой генетической причиной КПЖТ служат мутации в гене *RYR2*, которые ответственны за 50–65% всех случаев заболевания и наследуются по аутосомно-доминантному типу [1–3]. У 1–5% пациентов КПЖТ возникает из-за наличия патогенных вариантов в гене

CASQ2 и имеет аутосомно-рецессивный тип наследования, когда для реализации заболевания необходимо повреждение обоих аллелей гена [1, 2, 4]. Однако в международном многоцентровом Европейском исследовании показано, что некоторые варианты в гене *CASQ2* могут наследоваться и по аутосомно-доминантному типу [4].

В настоящее время в гене *CASQ2* идентифицировано около 100 патогенных и вероятно патогенных вариантов, среди которых только 10% представлены миссенс-мутациями (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>). Преимущество составляют дефекты, приводящие к структурному повреждению белка, следствием которого чаще всего является его укорочение или полная деградация на уровне мРНК.

Гены *RYR2* и *CASQ2* играют решающую роль в связи возбуждения и сокращения, посредством их участия в накоплении и высвобождении Ca^{2+} из саркоплазматического ретикула (СР), что впоследствии активирует сокращение кардиомиоцитов [1, 2, 4].

Согласно данным исследования N. Rizzi и соавт. [5], мутация гена, ответственного за КПЖТ, приводит к желудочковым аритмиям из-за изменения гомеостаза Ca^{2+} . В частности, мутации в генах *RYR2* и *CASQ2* приводят к утечке Ca^{2+} из СР в диастолу, особенно при адренергическом стрессе (физическая нагрузка, эмоциональный стресс), что приводит к задержке постдеполяризации и, следовательно, к возникновению желудочковых аритмий [6].

Рисунок 1. Исходная 12-канальная ЭКГ

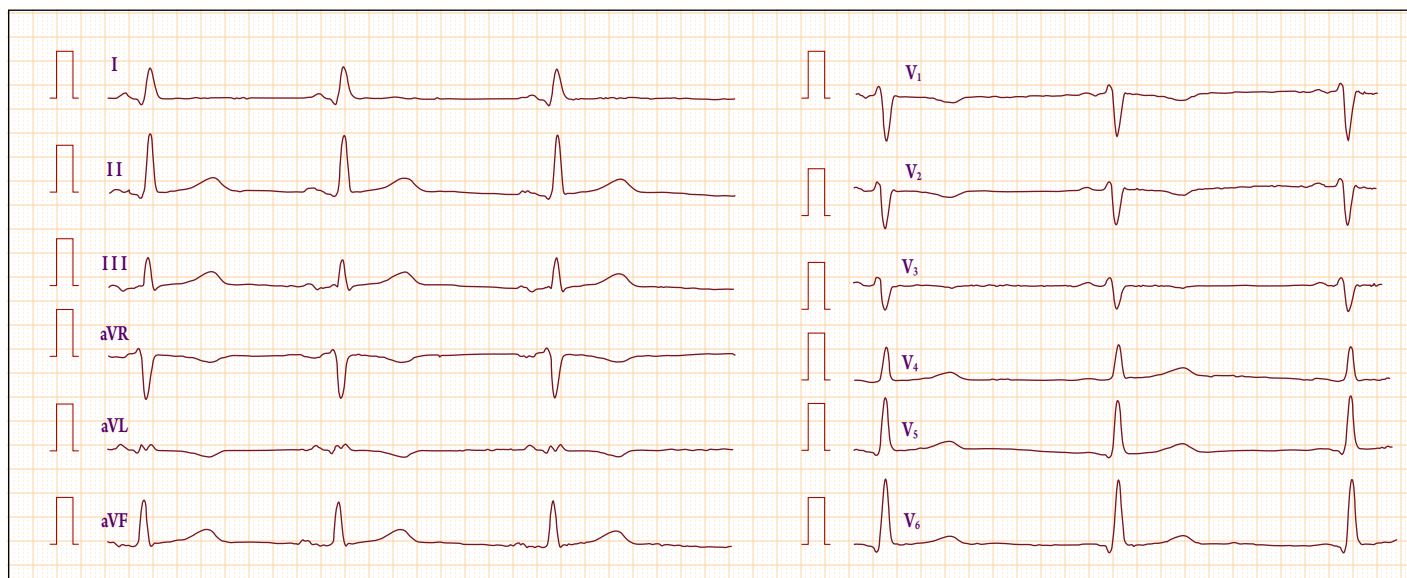
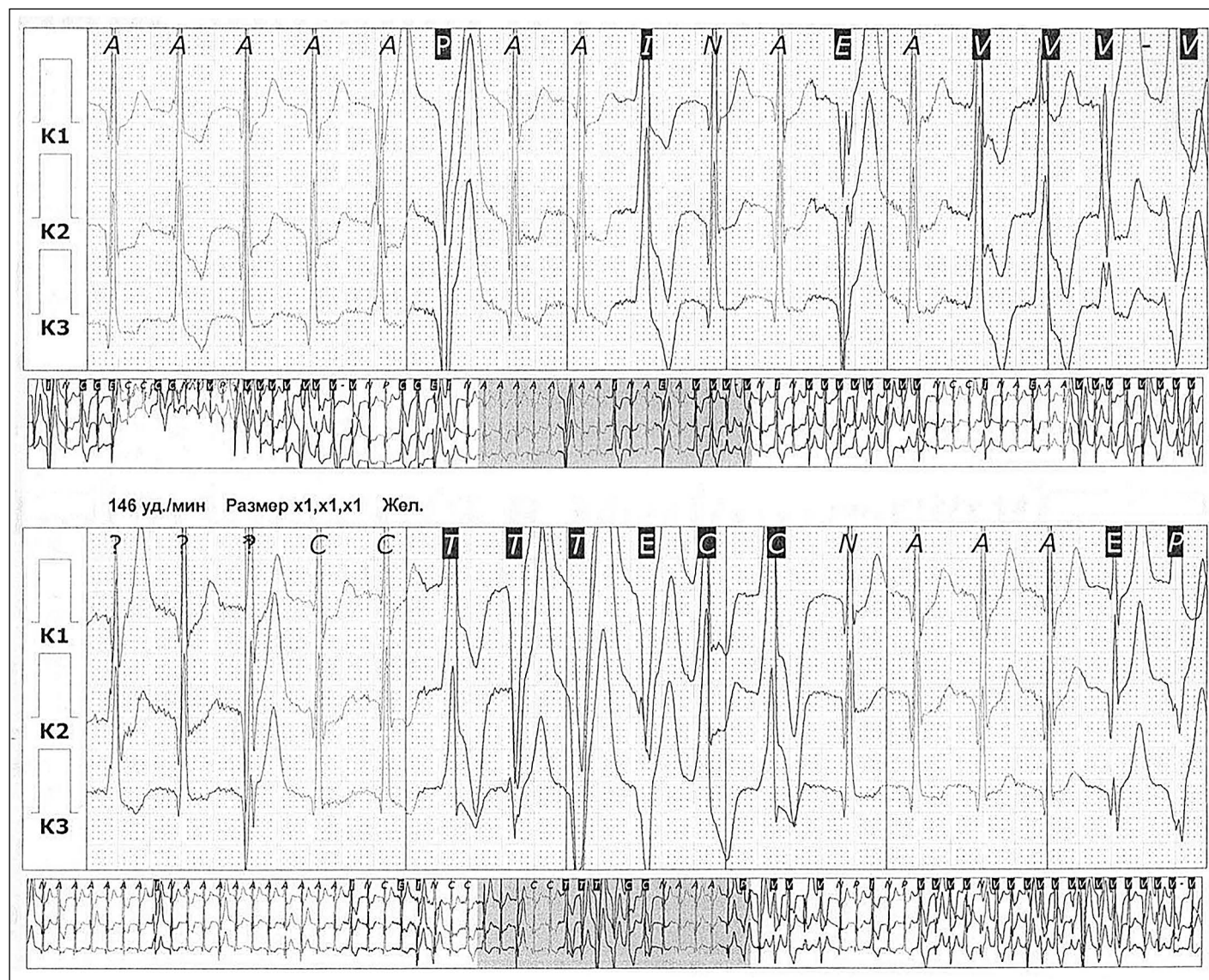


Рисунок 2. Фрагмент суточного мониторинга ЭКГ с эпизодом ускоренного узлового ритма с атриовентрикулярной диссоциацией



Рисунок 3. Фрагмент суточного мониторирования ЭКГ с эпизодами полиморфной желудочковой экстрасистолии, неустойчивого пароксизма полиморфной желудочковой тахикардии



Первые признаки заболевания проявляются в детском возрасте (7–11 лет), а к 20 годам у 60% пациентов фиксируется синкопе или остановка сердца [7]. Исследование М. Hayashi и соавт. [8] показало, что чем раньше диагностируется КПЖТ, тем хуже прогноз.

Хотя возраст появления первых симптомов может несколько различаться, диагноз обычно ставится пациентам на первом или втором десятилетии их жизни. У пациентов обычно наблюдаются учащенное сердцебиение, вызванное стрессом, синкопе или судороги [6, 7]. Однако установление диагноза может быть сложной задачей. Во время диагностического обследования визуализация сердца не выявляет структурных нарушений, а судороги могут ошибочно приниматься за неврологические [9]. Электрокардиограмма (ЭКГ) в состоянии покоя обычно не является диагностической, интервалы P–R и Q–T остаются в пределах нормы [10]. Невыраженная синусовая брадикардия, часто наблюдаемая у пациентов

с КПЖТ, может быть единственным признаком заболевания. Если в семейном анамнезе имеются обмороки, нарушения ритма сердца или внезапная смерть, это указывает на генетическое заболевание и требует дальнейшего обследования. «Золотым стандартом» диагностики КПЖТ является тест с физической нагрузкой (тредмил-тест). В качестве альтернативы можно провести фармакологический стресс-тест (инфузия изопроterenоло) [10].

Характерной особенностью КПЖТ является двунаправленная ЖТ, названная так из-за чередования оси QRS в эктопических сокращениях. Важно отметить, что у большинства пациентов двунаправленная ЖТ протекает бессимптомно, а клиническая картина обусловлена эпизодами быстрой полиморфной ЖТ или фибрилляцией желудочков (ФЖ) [10]. При выявлении пациента с КПЖТ родственники пробанда первой степени родства должны пройти обследование с проведением суточного мониторирования (СМ) ЭКГ и/или те-

ста с физической нагрузкой и быть направлены на генетическое обследование для выявления носителей мутаций и на ранней стадии – потенциальных лиц с более мягким или атипичным фенотипом.

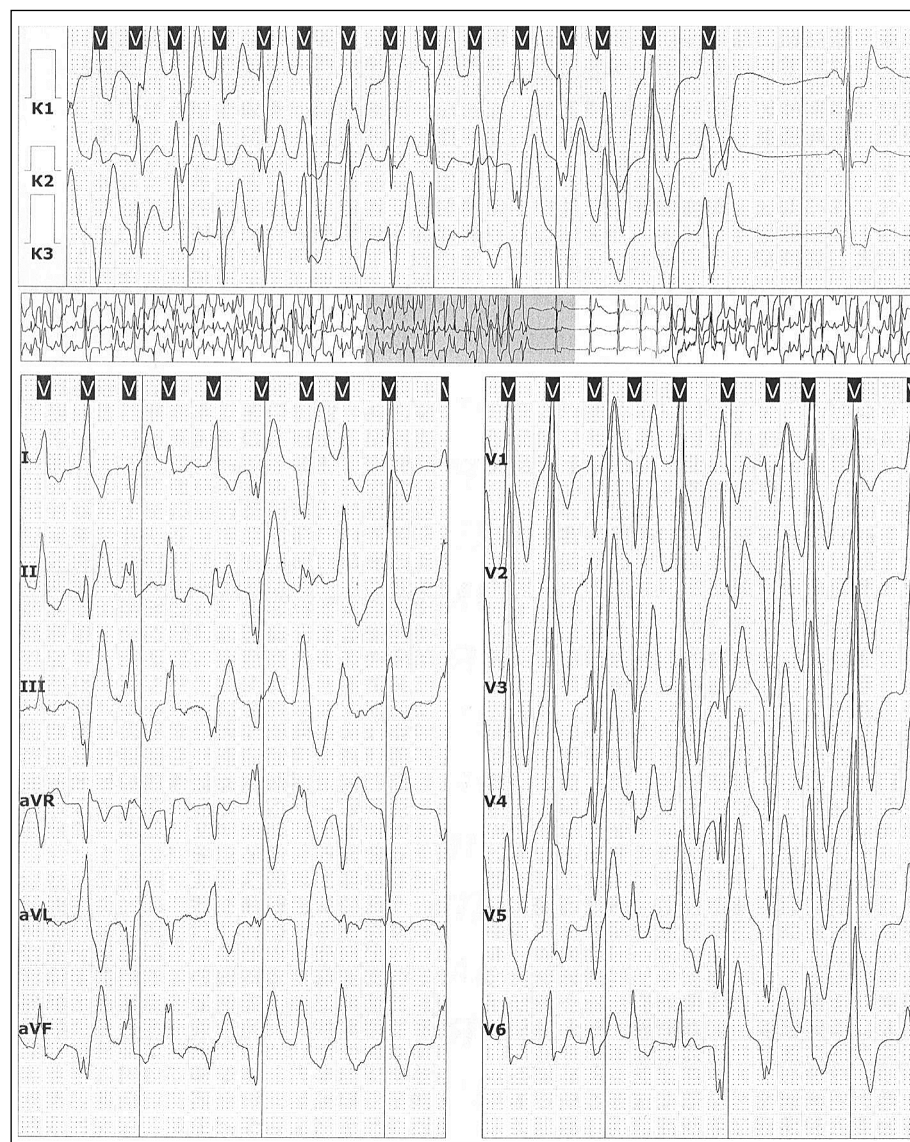
В данном клиническом наблюдении описаны клинические проявления патогенного варианта в гомозиготном состоянии в гене *CASQ2* у молодого пациента с синкопальными состояниями, вызванными эмоциональными нагрузками, и клинически диагностированной КПЖТ.

Клинический случай

Пациент П., 19 лет, направлен из Детского кардиохирургического центра (ДКХЦ) в Республиканский научно-практический центр (РНПЦ) «Кардиология» с рецидивирующими синкопе (последнее синкопальное состояние зарегистрировано в приемном отделении при госпитализации). Из анамнеза известно, что обмороки у пациента появились в 6-летнем возрасте без связи с физической нагрузкой. При неврологическом обследовании отклонений не выявлено. В семейном анамнезе случаев ВСС и обмороков не было, семья состояла из здоровых родителей и младшей сестры.

При физикальном обследовании патологических отклонений не выявлено, ЧСС в состоянии покоя 62 уд/мин. При регистрации ЭКГ в 12 отведениях без особенностей (рис. 1). При СМ ЭКГ выявлены наджелудочковая тахикардия – НЖТ (рис. 2), полиморфная желудочковая экстрасистолия (ЖЭС), неустойчивая полиморфная ЖТ (рис. 3) и эпизоды двунаправленной ЖТ (рис. 4). В возрасте 8 лет в ДКХЦ проведено эндокардиальное электрофизиологическое исследование (ЭЭФИ), при котором верифицирована атриовентрикулярная узловая реципрокная тахикардия и выполнена паранодальная радиочастотная абляция (РЧА) зоны медленных путей. После проведения РЧА синкопальные состояния не регистрировались в течение 5 лет, а затем вновь возобновились. Эхокардиография и магнитно-резонансная томография сердца структурных нарушений не выявили. Назначен пропранолол в дозе 20 мг 2 раза в сутки. В возрасте 14 лет проведена имплантация петлевого регистратора. В возрасте 18 лет пациент был повторно госпита-

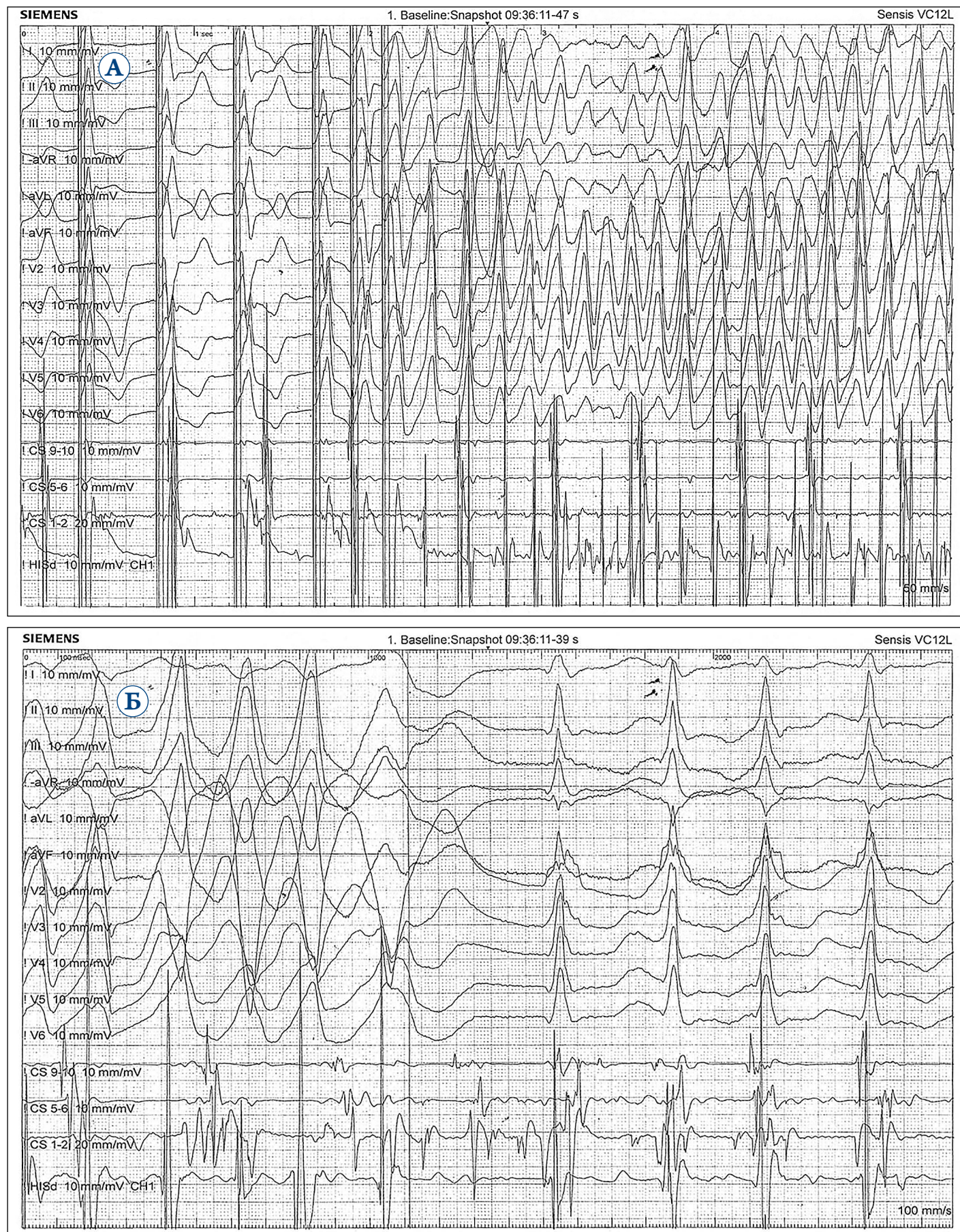
Рисунок 4. Фрагмент суточного мониторинга ЭКГ с эпизодом двунаправленной желудочковой тахикардии



лизирован в ДКХЦ для повторного проведения ЭЭФИ и РЧА. При ЭЭФИ был спровоцирован пароксизм фибрилляции предсердий (ФП), который купировался самостоятельно в течение первых 30 с. Далее пароксизм мономорфной ЖТ с узкими комплексами QRS (90 мс) конвертировался в полиморфную ЖТ. Синусовый ритм восстановлен после сверхчастотной стимуляции из верхушки правого желудочка. Далее на синусовом ритме регистрировались редкие полиморфные ЖЭС и пароксизм ЖТ, длящийся около 3 мин. Пациент был направлен в РНПЦ «Кардиология» для повторного ЭЭФИ.

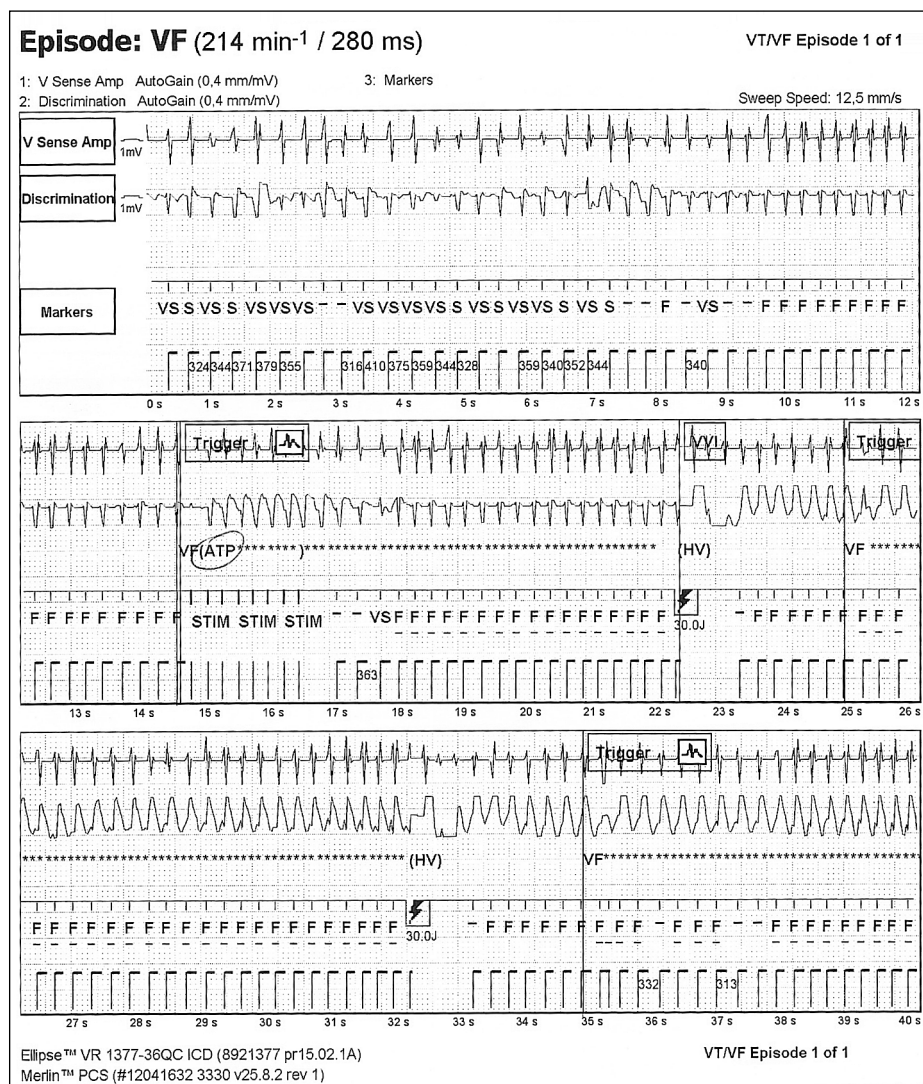
В процессе проведения ЭЭФИ при программируемой и burst-стимуляции желудочков спровоцирована первичная ФЖ со спонтанной трансформацией в ЖТ и далее в фокусную предсердную тахикардию с разным интервалом сцепления и неравномерным проведением на желудочки. При программируемой стимуляции предсердий получен пароксизм тахикардии с узкими комплексами

Рисунок 5. Эндокардиальное электрофизиологическое исследование



А – неустойчивый пароксизм фибрилляции желудочков с трансформацией в желудочковую тахикардию;
 Б – неустойчивый пароксизм желудочковой тахикардии с трансформацией в наджелудочковую тахикардию.

Рисунок 6. Фрагмент эндограммы, на которой представлены оправданные срабатывания имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (АТР-терапия STIM и двукратный шоковый разряд) на эпизоды устойчивой желудочковой тахикардии/фибрилляции желудочков



QRS с варибельным интервалом P–R с последующей трансформацией в НЖТ и далее в неустойчивую ФЖ (рис. 5, А), которая спонтанно разрешилась в НЖТ и далее в синусовый ритм (рис. 5, Б). Проведена имплантация однокамерного кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) Ellipse VR ICD Model CD1377-36QC («Abbott Medical», Австралия). Рекомендовано продолжение лечения бета-адреноблокаторами (пропранолол в дозе 20 мг 4 раза в сутки). Через год после имплантации ИКД случаев синкопальных состояний не зарегистрировано. По данным программирования зафиксированы оправданные срабатывания ИКД (АТР-терапия STIM и двукратный шоковый разряд) на эпизоды устойчивой ЖТ/ФЖ (рис. 6).

Молекулярно-генетический анализ

При генотипировании обнаружен патогенный вариант с.578_580delTCAinsAC в гене CASQ2 в гомозиготном состоянии (рис. 7, А), приводящий к сдвигу рамки считывания,

образованию преждевременного стоп-кодона p.Ile193Asnfs*17 (rs397516643) и, вероятно, к последующему распаду синтезируемого продукта на уровне мРНК.

При генетическом тестировании родственников пробанда оказалось, что мать, отец и сестра являются носителями мутации p.Ile193Asnfs*17 в гетерозиготном состоянии (рис. 7, Б, В).

Наличие у обоих родителей одинакового патогенного варианта объясняется тем, что оба являются уроженцами одной и той же сравнительно небольшой белорусской деревни на территории Полесья в Столинском районе Брестской области. При этом они не считают свой брак кровнородственным, хотя в данном случае родство можно предположить с большой долей вероятности. Данный вариант не зарегистрирован в больших популяционных выборках (gnomAD) и не описан ранее в научной литературе.

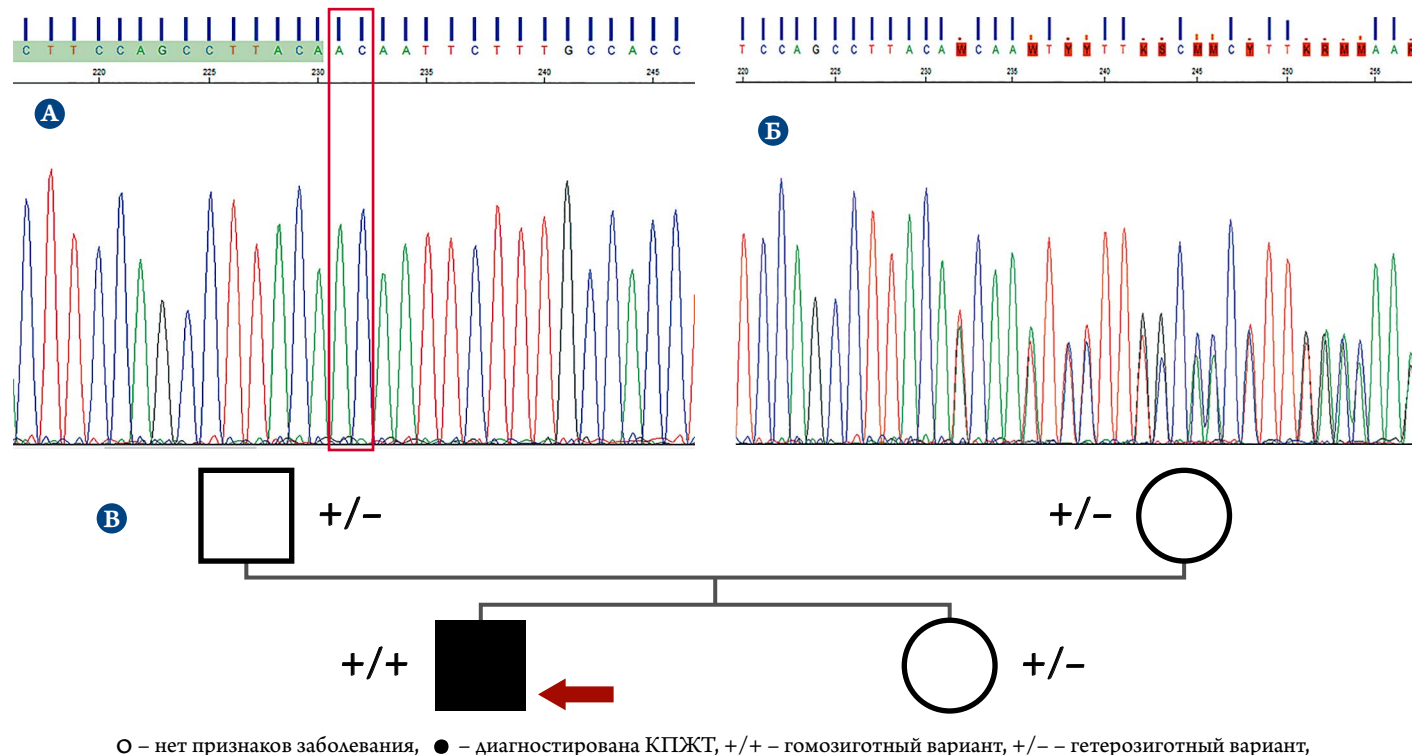
Обсуждение

В представленном клиническом наблюдении мы сообщаем о гомозиготной мутации с.578_580delTCAinsAC в гене CASQ2, приводящей к сдвигу рамки считывания, образованию преждевременного стоп-кодона p.Ile193Asnfs*17 (rs397516643)

у 19-летнего пробанда в белорусской семье, в которой родители и младшая сестра являются носителями гетерозиготной мутации без клинических проявлений. Данное заболевание не наблюдается у других родственников, родословная пациента неотягощена и случаями ВСС.

Клинические проявления у пробанда отражали тяжелый фенотип КПЖТ, представленный рецидивирующим синкопе, вызванным эмоциональной нагрузкой, манифестировавшим в возрасте 6 лет. Наджелудочковые нарушения ритма, такие как атриовентрикулярная узловая реципрокная тахикардия, сменялись желудочковыми нарушениями ритма и были выявлены на серии СМ ЭКГ. В возрасте 8 лет выполнена паранодальная РЧА зоны медленных путей атриовентрикулярного узла. После проведения РЧА синкопальные состояния не регистрировались в течение 5 лет, а затем вновь возобновились. При СМ ЭКГ выявлена устойчивая полиморфная ЖТ несмотря на терапию бета-адреноблокаторами. Пациент

Рисунок 7. Результаты молекулярно-генетического анализа



А – фрагмент нуклеотидной последовательности экзона 5 гена *CASQ2* с гомозиготным вариантом c.578_580delTCAinsAC (p.Ile193Asnfs*17) у пробанда; Б – фрагмент нуклеотидной последовательности экзона 5 гена *CASQ2* с вариантом c.578_580delTCAinsAC в гетерозиготе у родственников пробанда; В – родословная семьи пробанда с гомозиготной мутацией p.Ile193Asnfs*17 в гене *CASQ2*. В родословной пробанд отмечен черным квадратом (мужчина). Родственники отмечены квадратом (мужчина) и кругом (женщины), не заштрихованными соответственно.

ту был имплантирован ИКД, оправданных срабатываний ИКД не наблюдалось.

Как и в представленном нами случае, ранняя манифестация КПЖТ, тяжелое течение заболевания у гомозиготных носителей, включая ВСС, описана Н. Lahat и соавт. (2001) [11] в высокоинбридинговом бедуинском племени на севере Израиля, в котором авторы обнаружили аутомно-рецессивную форму КПЖТ и впервые картировали связанный с этим заболеванием локус на хромосоме 1p13–21, содержащий ген *CASQ2*. За десятилетие в этом племени внезапно умерли 9 детей (5 мальчиков и 4 девочки в возрасте 7 ± 4 лет) из 7 родственных семей, а еще 12 детей страдали от повторяющихся обмороков и судорог, начиная с возраста 6 ± 3 лет. У всех 12 пациентов с симптомами и у одного с бессимптомным течением заболевания (средний возраст 13 ± 7 лет) выявлены относительная брадикардия в покое, а также эпизоды полиморфной ЖТ, индуцированные при проведении тредмил-теста или инфузии изопроterenоло. У родителей пострадавших симптомы отсутствовали, но все они состояли в родстве (двоюродные братья и сестры первой, второй или третьей степени родства).

Еще один случай тяжелого течения КПЖТ в кровнородственной семье из Саудовской Аравии у ребенка с гомозиготным вариантом p.Leu77Pro в гене *CASQ2* описан Z. Al-

Hassnan и соавт. [12]. Ребенку потребовалась имплантация ИКД из-за повторяющихся эпизодов синкопе несмотря на медикаментозную терапию бета-адреноблокаторами.

В 2008 г. группа нидерландских ученых под руководством S. de la Fuente [13] описали молодого человека, у которого обморок, вызванный физической нагрузкой, клинически диагностирован как КПЖТ. Генетический анализ выявил две мутации p.Tyr55Cys (c.164A>G) и p.Pro308Leu (c.923C>T) в гене *CASQ2*. Последующий семейный скрининг подтвердил компаунд-гетерозиготную форму наследования.

КПЖТ является потенциально смертельным заболеванием. Сообщается о смертности 20–31% у пациентов, не получавших лечения, и 10% – у пациентов, получавших бета-адреноблокаторы [10]. Варианты лечения включают бета-адреноблокаторы и в некоторых случаях имплантацию ИКД. Надлежащий отбор кандидатов на терапию ИКД затруднен из-за отсутствия надежных методов стратификации риска. В рекомендациях Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с желудочковыми аритмиями и предотвращению ВСС (2022) рекомендована имплантация ИКД в сочетании с приемом бета-адреноблокаторов и флекаинидов пациентам с КПЖТ после эпизода остановки сердца с успешной реанимацией (класс рекомендаций I, уровень доказательности C). Следует так-

же рассматривать возможность имплантации ИКД пациентам с КПЖТ, у которых наблюдаются аритмогенные обмороки и/или документально подтверждена двунаправленная/полиморфная ЖТ, при приеме максимально переносимой дозы бета-адреноблокатора и флекаинида (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности C) [14]. Следует отметить, что КПЖТ, обусловленная гомозиготным носительством мутации в гене *CASQ2*, имеет более тяжелый фенотип заболевания, чем аутосомно-доминантная форма в этом гене [4] или в гене *RYR2* [15].

Заключение

В описанном клиническом случае тяжелый фенотип катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии у пациента, характеризовавшийся ранней манифестацией заболевания в 6 лет, рецидивирующими синкопальными состояниями и жизнеугрожающими нарушениями ритма, потребовавшими имплантации кардиовертера-дефибриллятора, был обусловлен патогенным вариантом p.Ile193Asnfs*17 (rs397516643) в гомозиготном состоянии в гене *CASQ2*. У родителей и сестры пациента с таким же вариантом, но в гетерозиготном состоянии, до настоящего времени нет клинических про-

явлений заболевания, что соответствует аутосомно-рецессивному типу наследования данной мутации. Генетическое тестирование пробанда с катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардией, а в случае обнаружения мутации, и его кровных родственников, позволяет установить причину и тип наследования заболевания, что имеет большое значение для генетического консультирования членов семьи пациента, а также превентивного применения соответствующего лечения.

Финансирование

Работа выполнена в рамках мероприятия 17 (18) «Разработать и внедрить метод оценки риска внезапной сердечной смерти у пациентов с идиопатическими желудочковыми тахикардиями с использованием технологий высокопроизводительного секвенирования» подпрограммы 1 «Инновационные биотехнологии» Государственной программы «Наукоемкие технологии и техника», 2022–2024 гг.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 20.01.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Henriquez E, Hernandez EA, Mundla SR, Wankhade DH, Saad M, Ketha SS et al. Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia and Gene Therapy: A Comprehensive Review of the Literature. *Cureus*. 2023;15(10):e47974. DOI: 10.7759/cureus.47974
- Pérez-Riera AR, Barbosa-Barros R, De Rezende Barbosa MPC, Damiano-Raimundo R, De Lucca AA, De Abreu LC. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, an update. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2018;23(4):e12512. DOI: 10.1111/anec.12512
- Abdullah NM, Ali A. RYR2 receptor gene mutation associated with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children: a case report & literature review. *Translational Pediatrics*. 2024;13(2):359–69. DOI: 10.21037/tp-23-255
- Ng K, Titus EW, Lieve KV, Roston TM, Mazzanti A, Deiter FH et al. An International Multicenter Evaluation of Inheritance Patterns, Arrhythmic Risks, and Underlying Mechanisms of CASQ2-Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Circulation*. 2020;142(10):932–47. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045723
- Rizzi N, Liu N, Napolitano C, Nori A, Turcato F, Colombi B et al. Unexpected Structural and Functional Consequences of the R33Q Homozygous Mutation in Cardiac Calsequestrin: A Complex Arrhythmogenic Cascade in a Knock In Mouse Model. *Circulation Research*. 2008;103(3):298–306. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.108.171660
- Zaffran S, Kraoua L, Jaouadi H. Calcium Handling in Inherited Cardiac Diseases: A Focus on Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia and Hypertrophic Cardiomyopathy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(4):3365. DOI: 10.3390/ijms24043365
- Aggarwal A, Stolar A, Alam MM, Vardhan S, Dulgher M, Jang S-J et al. Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia: Clinical Characteristics, Diagnostic Evaluation and Therapeutic Strategies. *Journal of Clinical Medicine*. 2024;13(6):1781. DOI: 10.3390/jcm13061781
- Hayashi M, Denjoy I, Extramiana F, Maltret A, Buisson NR, Lupo-glazoff J-M et al. Incidence and Risk Factors of Arrhythmic Events in Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Circulation*. 2009;119(18):2426–34. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.829267
- Askarinejad A, Esmaili S, Dalili M, Biglari A, Kohansal E, Maleki M et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (and seizure) caused by a novel homozygous likely pathogenic variant in CASQ2 gene. *Gene*. 2024;895:148012. DOI: 10.1016/j.gene.2023.148012
- Faggioni M, Kryshtal DO, Knollmann BC. Calsequestrin Mutations and Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Pediatric Cardiology*. 2012;33(6):959–67. DOI: 10.1007/s00246-012-0256-1
- Lahat H, Eldar M, Levy-Nissenbaum E, Bahan T, Friedman E, Khoury A et al. Autosomal Recessive Catecholamine – or Exercise-Induced Polymorphic Ventricular Tachycardia: Clinical Features and Assignment of the Disease Gene to Chromosome 1p13-21. *Circulation*. 2001;103(23):2822–7. DOI: 10.1161/01.CIR.103.23.2822
- Al-Hassnan ZN, Tulbah S, Al-Manea W, Al-Fayyadh M. The Phenotype of a CASQ2 Mutation in a Saudi Family with Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2013;36(5):e140-2. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2012.03434.x
- De La Fuente S, Van Langen IM, Postma AV, Bikker H, Meijer A. A Case of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia Caused by Two Calsequestrin 2 Mutations. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2008;31(7):916–9. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2008.01111.x
- Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, De Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *European Heart Journal*. 2022;43(40):3997–4126. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac262
- Lieve KV, Van Der Werf C, Wilde AA. Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Circulation Journal*. 2016;80(6):1285–91. DOI: 10.1253/circj.CJ-16-0326