

Показания к проведению генетических обследований у детей с брадиаритмиями

Е.Б. Полякова, Н.В. Щербакова, М.А. Школьников

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева»
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Indications for genetic examinations in children with bradyarrhythmias

E.B. Polyakova, N.V. Shcherbakova, M.A. Shkolnikova

Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University,
Moscow, Russia

Природу наследственно обусловленных поражений проводящей системы сердца возможно определить с помощью генетического тестирования. Однако из-за отсутствия крупных исследований, а также фенотипической variability электрокардиографических и клинических проявлений у пациентов с брадиаритмиями и положительным генетическим тестом возникают сложности при оценке его эффективности. В статье представлены показания к проведению генетических обследований пациентов детского возраста с брадиаритмиями, разработанные в Центре нарушений ритма сердца с учетом существующих рекомендаций у пациентов с заболеваниями проводящей системы сердца.

Ключевые слова: дети, брадиаритмии, наследственный синдром слабости синусового узла, наследственная атриовентрикулярная блокада, врожденное нарушение проводимости.

Для цитирования: Полякова Е.Б., Щербакова Н.В., Школьников М.А. Показания к проведению генетических обследований у детей с брадиаритмиями. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(3): 117–121. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-3-117-121

The nature of hereditary cardiac conduction diseases can be determined by using genetic testing. However, due to the absence of large studies, as well as the phenotypic variability of the electrocardiographic and clinical manifestations in patients with bradyarrhythmias, and a positive genetic test there are difficult to evaluate its effectiveness. The article presents indications for genetic examinations in children with bradyarrhythmias, developed in the Children's Center for Cardiac Arrhythmias and summarizes the recommendations for patients with cardiac conduction disorders.

Key words: Children, bradyarrhythmias, familial sick sinus syndrome, familial atrioventricular block, cardiac conduction disease.

For citation: Polyakova E.B., Shcherbakova N.V., Shkolnikova M.A. Indications for genetic examinations in children with bradyarrhythmias. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2022; 67:(3): 117–121 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-3-117-121

Наследственным брадиаритмиям относятся генетически детерминированные поражения проводящей системы сердца (синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада и др.). В англоязычной литературе наследственные брадиаритмии входят в состав так называемых cardiac conduction disease, на долю которых приходится почти 5% от всех каналопатий и кардиомиопатий. Описание наследственных брадиаритмий, как правило, включают семейные случаи [1]. В ряде работ описана семейная агрегация пациентов с имплантированными электрокардиостимуляторами, среди которых

у 1/3 больных выявлялись генетические особенности, в том числе ассоциированные с аутосомно-доминантной брадикардией [2].

В настоящее время международными ассоциациями определены показания к проведению генетических исследований у пациентов с заболеваниями проводящей системы сердца [1, 3, 4].

Класс I — рекомендуется генетическое обследование членов семьи для выявления конкретных патогенных или ожидаемо патогенных генетических вариантов, выявленных ранее у одного из членов этой семьи.

Класс IIa — генетическое тестирование может быть применено при диагностическом поиске, особенно при наличии положительного семейного анамнеза нарушения проводимости. Однако в клинической практике мы сталкиваемся с ситуацией, когда появление жалоб (например, синкопальных состояний) у взрослых пациентов не воспринимаются ими серьезно, и только появление аналогичных жалоб у их детей заставляет обратиться родителей к специалистам, и именно детский кардиолог принимает решение о необходимости генетического обследования ребенка и членов его семьи. Задача специалиста на этом этапе выделить группу пациентов, нуждающихся в генетическом обследовании, и своевременно направить их на него.

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Полякова Екатерина Борисовна — к.м.н., ст. науч. сотр. отдела детской кардиологии и аритмологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-6028-1156
e-mail: e_polyakova75@mail.ru

Щербакова Наталья Владимировна — зав. лабораторией молекулярной и биохимической диагностики, врач-кардиолог консультативно-диагностического отделения Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-5471-8251

Школьников Мария Александровна — д.м.н., проф., науч. рук. Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-8656-619X
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Научный поиск связи конкретного фенотипа с каузативными вариантами в генах ведется с помощью многих методов: исследования полногеномных ассоциаций, поиска генов-кандидатов с помощью исследования семей, секвенирования нового поколения больших когорт пациентов и др. В клинической практике для поиска каузативных генетических вариантов в генах с установленной ассоциацией генотип—фенотип, как правило, применяются метод секвенирования отдельных генов, панели генов или полноэкзомное и полногеномное секвенирование. Однако часто возникают сложности при необходимости выполнить не всегда доступное генетическое исследование.

Сложность генетического тестирования пациентов с брадикардиями заключается в отсутствии крупных исследований, охватывающих относительно большие группы пациентов и отражающих эффективность генетической диагностики в конкретной группе больных, а также в неспецифичности клинической картины (фенотипической вариабельности) у пациентов с брадиаритмиями и патогенными вариантами в генах. Как правило, выявленные варианты ассоциируются не только с брадикардиями, но и с другой патологией — кардиомиопатиями, миопатиями, заболеваниями нервной системы и др. [1, 3–6].

Целью нашей работы была оценка клинических характеристик, по которым можно предположить вероятность наследственных брадиаритмий и определить показания к проведению генетических обследований у пациентов детского возраста с брадиаритмиями.

За 4 года из 1080 пациентов детского возраста с брадиаритмиями в Центре нарушений сердечного ритма (ЦНРС), получавших лечение в 2018–2021 гг., 32 пациентам из 23 семей было проведено генетическое обследование. У 23 пациентов проведено полноэкзомное секвенирование в различных лабораториях, у 9 — секвенирование панели генов, связанных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Реальное число пациентов с брадиаритмиями, у которых рассматривались показания к проведению молекулярно-генетических исследований, из всех детей, прошедших обследование в связи с синдромом слабости синусового узла и атриовентрикулярной блокадой, составило 117 (11%).

У 18 (56%) пациентов из 32 обследованных генетически больных диагностирован синдром слабости синусового узла, у 12 (37,5%) — атриовентрикулярная блокада высоких степеней, у 2 (6%) — бинодальное поражение (сочетание синдрома слабости синусового узла и атриовентрикулярной блокады). В 9 родословных нами отмечен отягощенный семейный анамнез по наличию аритмий сердца, внезапной сердечной смерти, обморочных состояний, в 5 семьях имелись родственники с имплантированными электрокардиостимуляторами. При кардиологическом обследова-

нии у 4 из 32 пациентов выявлено сочетание брадиаритмий с органическими заболеваниями сердца: у 2 пациентов с врожденными пороками сердца мы обнаружили генетические варианты, ассоциированные с брадиаритмиями, а еще у 2 детей с гипертрофической кардиомиопатией генетические мутации не были выявлены [7]. У 18 больных отмечались эпизоды выраженной асистолии, длительностью до 6 с за счет остановки синусового узла или высокой степени атриовентрикулярной блокады. У 9 пациентов по результатам наблюдения имплантированы антиаритмические устройства, из них у 7 — постоянный электрокардиостимулятор, а у 2 — кардиовертер-дефибриллятор. Положительный результат генетического исследования был получен у 13 (41%) из 32 детей. В большинстве случаев мутации локализовались в генах, ответственных за функцию ионных каналов (в том числе *SCN5A*) и сократительных белков кардиомиоцитов [7].

В работе рассмотрено несколько примеров семейных случаев пациентов с брадиаритмиями, причиной которых служили варианты в генах, ассоциированных с развитием нарушений ритма. У ряда пациентов уже на этапе анализа семейного анамнеза можно предположить наследственную природу аритмии. В других случаях генетический анализ стал завершающим этапом после стандартного кардиологического обследования и катамнестического наблюдения в течение нескольких лет, а в начале клинко-диагностического поиска наследственный характер брадиаритмии не предполагался.

Семья №1 (рис. 1). Пробанд — мальчик 17 лет с синдромом слабости синусового узла (синдром тахи-брадикардии — брадикардия, замещающий предсердный ритм, узловой замещающий ритм с атриовентрикулярной диссоциацией, наджелудочковые тахиаритмии,

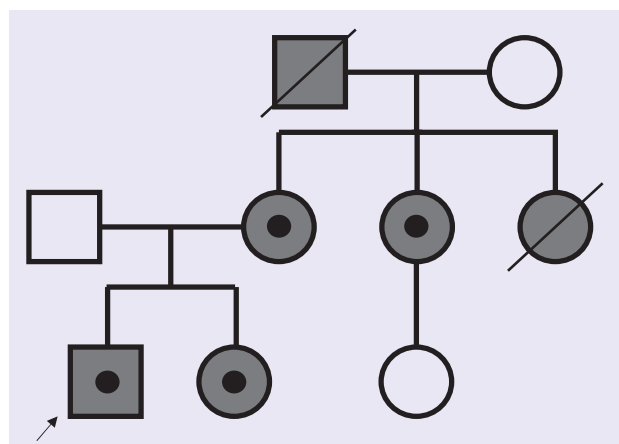


Рис. 1. Родословная семьи №1: у пробанда, его сестры, матери и сестры матери обнаружен вариант в гене *TNNI3K* в гетерозиготном состоянии.

Fig. 1. Pedigree of family №1: the proband, his sister, mother and mother's sister have the variant in the *TNNI3K* gene in the heterozygous state.

залпы мерцательной аритмии). Сестра пробанда 7 лет с внутриутробного периода наблюдалась по поводу непрерывно-рецидивирующей наджелудочковой тахикардии, периодов трепетания предсердий, транзитной атриовентрикулярной блокады I степени; с рождения постоянно получала комбинированную антиаритмическую терапию. У матери пробанда 43 лет также в возрасте 28 лет диагностированы синдром слабости синусного узла, желудочковая экстрасистолия, в связи с которой дважды проводилась абляция эктопического очага. У тети по материнской линии (34 года) в 18 лет имплантирован постоянный электрокардиостимулятор по поводу синдрома слабости синусного узла, вторая тетя пробанда по материнской линии с тем же диагнозом внезапно умерла в возрасте 17 лет на уроке физической культуры. Дед по материнской линии с диагнозом фибрилляция предсердий, полиморфная желудочковая экстрасистолия внезапно умер в 61 год. При генетическом обследовании у пробанда, его сестры, матери и тети выявлен гетерозиготный, вероятно, патогенный вариант в гене *TNNI3K*, который кодирует специфичный для сердца белок протеинкиназу TNNI3K, модулирующую проводимость сердца и функцию миокарда. Особенности этого генетического варианта (NC_000001.10:g.74835179G>A, NM_015978.2:c.1577G>A, p.Gly526Asp) состоят в почти полном снижении активности киназы. В литературе описаны семейная агрегация случаев с патогенными вариантами в этом гене у пациентов с нарушением проводимости сердца, с дилатационной кардиомиопатией или без нее. У описанной нами семьи начальные признаки кардиомиопатии имелись только у одной пациентки из 4 с генетическим вариантом в гене *TNNI3K*. В семье №1 обращал внимание отягощенный семейный анамнез по наличию брадиаритмий, синкопальных состояний, внезапной сердечной смерти, а также имелись члены семьи с имплантированными антиаритмическими устройствами.

Семья №2 (рис. 2). Пробанд — девочка 6 лет с синдромом слабости синусного узла в виде синдрома тахи-брадикардии, наджелудочковых тахиаритмий, с атриовентрикулярной блокадой I степени. В течение первых 12 мес наблюдения у ребенка развились синкопальные состояния и эпизоды асистолии до 4,5 с. У сестры пробанда 15 лет в возрасте 6 лет был имплантирован постоянный электрокардиостимулятор по поводу синдрома слабости синусного узла (брадикардия, атриовентрикулярная блокада I–II степеней, асистолии до 6 с), заболевание имеет прогрессирующее течение — появились эпизоды трепетания/фибрилляции предсердий, присоединились синкопальные состояния. Учитывая тяжелое течение и прогрессирование заболевания с появлением обморочных состояний, несмотря на постоянную электрокардиостимуляцию, решено провести дообследование для исключения генетических причин заболевания. При про-

ведении генетического анализа у обеих сестер выявлены две гетерозиготные мутации (NC_000003.11: g.38622849A>G, NM_198056.2:c.2801T>C, p.Phe934Ser и NC_000003.11: g.38671814A>T, NM_198056.2:c.380T>A, p.Ile127Asn) в компаунд-гетерозиготном состоянии (или в транс-положении) в гене натриевых каналов *SCN5A*. При решении вопроса о выборе антиаритмического устройства данные генетического тестирования стали еще одним аргументом в пользу имплантации кардиовертера-дефибриллятора, а не кардиостимулятора. При генетическом обследовании семьи мы выявили, что старшая здоровая сестра и мать являются носителями одного из вариантов (NC_000003.11: g.38671814A>T, NM_198056.2:c.380T>A, p.Ile127Asn), а у отца обнаружен второй вариант (NC_000003.11: g.38622849A>G, NM_198056.2:c.2801T>C, p.Phe934Ser).

Семья №3 (рис. 3). Пробанд — мальчик 14 лет с однократным предсинкопальным состоянием на фоне физической нагрузки и с признаками дисфункции синусного узла. У отца пробанда 50 лет и дяди по отцовской линии 44 лет регистрировалась брадикардия с частотой сердечных сокращений 51–56 уд/мин и обморочные состояния в различных ситуациях (физическая нагрузка, медицинские манипуляции, духота). Двоюродный брат пробанда по отцовской линии страдал синкопальными состояниями, наблюдался с диагнозом синдром слабости синусного узла и внезапно умер в возрасте 17 лет. Наличие в этой семье отягощенного по брадиаритмиям, синкопальным состояниям, внезапной сердечной смерти анамнеза позволило предположить генетическую природу заболевания, что подтвердилось при выявлении у пробанда и его отца варианта с неизвестным клиническим значением в гене *RYR2*, кодирующем рианодинорный рецептор второго типа мембраны саркоплазматического ретикулума (NC_000001.10: g.237972312A>T, NM_001035.2:c.14410A>T, p.Met4804Leu). Другие описанные мутации гена *RYR2* встречаются

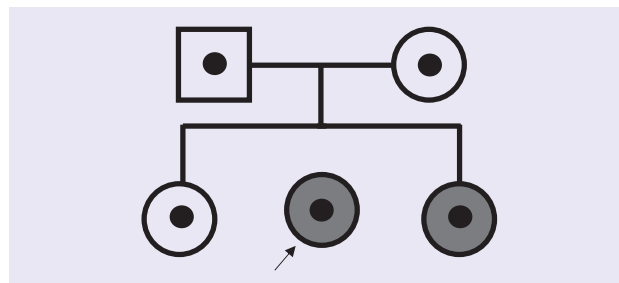


Рис. 2. Родословная семьи №2: у пробанда и ее сестры обнаружены в гетерозиготном состоянии два варианта в гене *SCN5A*; старшая здоровая сестра и мать являются носителями одного из вариантов, у отца обнаружен второй вариант.

Fig. 2. Pedigree of family №2: the proband and her sister had two heterozygous variants in the *SCN5A* gene; the older healthy sister and mother are carriers of one of the variants, the second variant was found in his father.

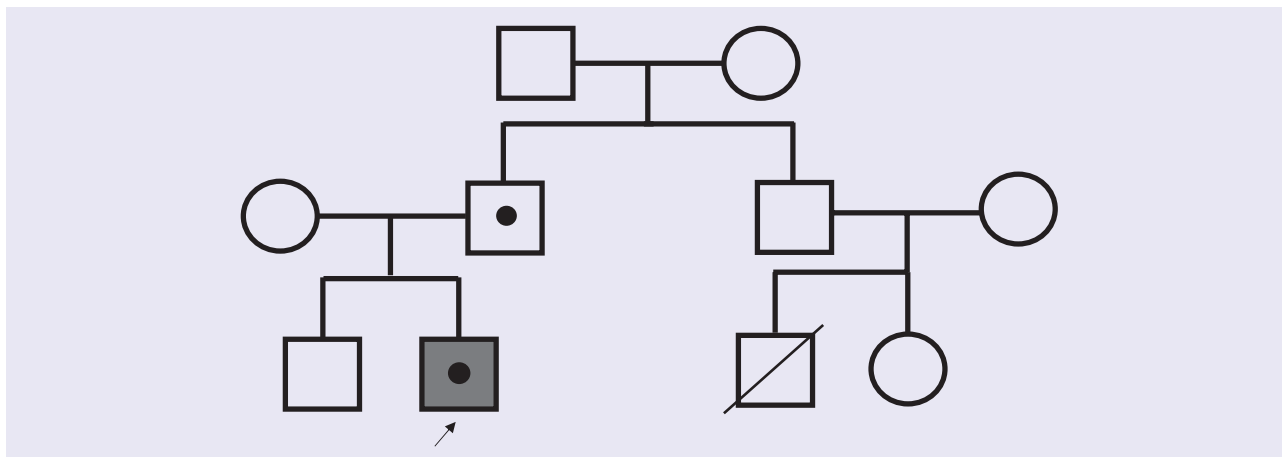


Fig. 3. Pedigree of family №3: a heterozygous variant in the *RYR2* gene was found in the proband and his father.

- тяжелое течение брадиаритмий, выраженная клиническая симптоматика;
- быстрое прогрессирование брадиаритмий, отсутствие эффекта от лечения;
- сочетание определенного вида брадиаритмий с пороками развития и другими клинически значимыми нарушениями ритма и проводимости.

Иногда могут возникнуть дополнительные сложности в интерпретации данных генетического обследования из-за фенотипического сходства нарушений ритма, вызываемых мутациями различных генов, так как брадикардия и брадиаритмии — неспецифичный электрокардиографический симптом, который может быть вызван аномалиями различных генов, а также из-за случаев обнаружения мутаций сразу в нескольких ионных каналах [10]. Среди генетических исследований в настоящее время предпочтение отдается полно-экзомному или полногеномному секвенированию, так как именно этот вид генетического обследования дает больше возможностей для выявления генов, ассоциированных с брадиаритмиями и нарушениями ритма сердца. Примером может служить случай семьи №3, в которой у нескольких членов семьи с брадикардией была обнаружена мутация, вызывающая угрожающие жизни тахиаритмии. Это демонстрирует необходимость анализа не только отдельных генов в кардиопанели, но и всех участков экзона или генома, ассоциированных с патологией сердца, для выявления возможного полного спектра кардиомиопатий и каналопатий. В случае наследственных брадиаритмий также могут быть такие особенности, как неполный фенотип или различный фенотип аритмии у членов одной семьи, как в семье №1, в которой у ряда родственников в клинической картине преобладала тахикардия, а не брадиаритмия. Наличие жалоб (например, синкопальных состояний) может варьировать, так как у различных пациентов существуют особенности чувствительности ЦНС к гипоксии, и даже самые продолжи-

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ, 2022; 67:(3)
ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII, 2022; 67:(3)

тельные эпизоды асистолии не всегда сопровождаются развитием синкопальных состояний, особенно у пациентов детского возраста.

Заключение

Учитывая высокую значимость диагностики наследственных причин аритмий, внедрение генетических методов исследования в практику детской и взрослой кардиологии и аритмологии

скорее всего будет продвигаться более быстрыми темпами. При применении данных генетического обследования становятся возможными не только прогнозирование течения заболевания у ребенка, предупреждение развития осложнений, в тяжелых случаях своевременное оказание адекватной хирургической помощи, но и повышение надежности и продуктивности медико-генетического консультирования семьи.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Ackerman M.J., Priori S.G., Willems S., Berul C., Brugada R., Calkins H. et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies. *Heart Rhythm* 2011; 8:1308–1339. DOI: 10.1016/j.hrthm.2011.05.020
2. Celestino-Soper P.B., Doytchinova A., Steiner H.A., Uradu A., Lynnes T.C., Groh W.J. et al. Evaluation of the Genetic Basis of Familial Aggregation of Pacemaker Implantation by a Large Next Generation Sequencing Panel. *PLoS One* 2015; 10(12):e 0143588. DOI: 10.1371/journal.pone.0143588
3. Campuzano O., Sarquella-Brugada G., Brugada R., Brugada J. Genetics of channelopathies associated with sudden cardiac death. *Glob Cardiol Sci Pract* 2015; 3:39. DOI: 10.5339/gcsp.2015.39
4. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74(7): 1016–1018. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000628
5. Cheng L., Li X., Zhao L., Wang Z., Zhang J., Liang Z., Wu Y. Reevaluating the mutation classification in genetic studies of bradycardia using ACMG/AMP variant classification Framework. *Int J Genomics* 2020; 2415850. DOI: 10.1155/2020/2415850
6. Rezazadeh S., Duff H.J. Genetic determinants of hereditary bradyarrhythmias: A contemporary review of a diverse group of disorders. *Can J Cardiol* 2017; 33(6): 758–767. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.03.010
7. Полякова Е.Б., Шербакова Н.В. Первые результаты генетического тестирования детей с брадиаритмиями. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского* 2020; 99(3): 23–28. [Polyakova E.B., Shcherbakova N.V. The first results of genetic testing of children with bradyarrhythmias. *Pediatria imeni G.N. Speranskogo* 2020; 99(3):23–28. (in Russ.)] DOI: 10.24110/0031–403X-2020–99–3–23–28
8. Sun B., Yao J., Ni M., Wei J., Zhong X., Guo W. et al. Cardiac ryanodine receptor calcium release deficiency syndrome. *Sci Transl Med* 2021; 13(579): eaba7287. DOI: 10.1126/scitranslmed.aba7287
9. Полякова Е.Б., Школьников М.А., Калинин Л.А. Механизмы формирования, классификация, клиническое течение и прогноз «идиопатических» нарушений функции синусового узла в детском возрасте. *Вестник аритмологии* 2008; 52: 5–13. [Polyakova E.B., Shkolnikova M.A., Kalinin L.A. Pathophysiological mechanisms, classification, clinical presentation, and prognosis of «idiopathic» sinus node dysfunction in children. *Vestnik arhythmologii*. 2008; 52(52): 5–13. (in Russ.)] DOI: 10.26907/2542-0207.2008.52.5-13
10. Giudicessi J.R., Ackerman M.J. Determinants of incomplete penetrance and variable expressivity in heritable cardiac arrhythmia syndromes. *Translat Res* 2013; 161: 1–14. DOI: 10.1016/j.trsl.2012.08.005

Поступила: 27.12.21

Received on: 2021.12.27

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.