

Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия

О.С. Королева¹, Д.А. Затеищikov^{1,2,3}

¹Учебно-научный медицинский центр УДП РФ,
Москва

²ФНКЦ специализированных видов
медицинской помощи и медицинских
технологий ФМБА РФ, Москва

³Городская клиническая больница №51,
Москва

В статье рассматривается катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия (КПЖТ), относящаяся к каналопатиям, которые являются следствием редких генетических дефектов и приводят к нарушениям сердечного ритма. Обсуждается клиническая картина и диагностика заболевания, генетические особенности, а также лечение больных с КПЖТ и профилактика внезапной смерти.

Ключевые слова: катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия, каналопатии, синкопе, внезапная смерть.

Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia

O.S.Korolyova¹, D.A.Zateyshchikov^{1,2,3}

¹Educational and Science Center, Directorate
for Presidential Affairs, Moscow

²FSCC for specialized health care and medical
technologies, FMBA, Moscow

³City Hospital № 51, Moscow

The article presents data on catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (CPVT), which develops due to cardiac channelopathies – the result of rare genetic defects that lead to cardiac arrhythmias. Paper describes clinical features, diagnostics, genetics, as well as approaches to the treatment of CPVT and sudden cardiac death prevention.

Keywords: catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, cardiac channelopathy, syncope, sudden cardiac death.

Сегодня накоплено достаточное количество данных о заболеваниях, сопряженных с риском внезапной сердечной смерти (ВСС). Определено, что многие из них генетически детерминированы, а это значит, что под угрозой находится не только больной, у

которого выявили заболевание, но и его дети, и близкие родственники.

Одной из основных причин ВСС у детей и лиц молодого возраста без органических и структурных заболеваний сердца являются первичные электрические заболевания сердца (так называемые каналопатии), которые являются следствием редких генетических дефектов, вызывающих нарушение работы ионных каналов в кардиомиоцитах.

Ионные каналы – это молекулярные структуры, встроенные в липидный слой мембраны клетки или ее органоидов, образованные трансмембранными белками сложной структуры (белками-каналопатиями), имеющими определенное строение и пронизывающими клеточную мембрану поперек в виде нескольких петель и образующими в мембране сквозной канал (пору). Размер каналов довольно мал (диаметр 0,5–0,7 нм). Ионные каналы обеспечивают обмен клетки с окружающей средой веществом, энергией и информацией, восприятие и проведение процессов возбуждения и торможения в нервной системе и мышцах.

В настоящее время к каналопатиям относят 4 синдрома:

1. Синдром удлинённого интервала QT (LQTS).
2. Синдром укороченного интервала QT (SQTS).
3. Синдром Бругада (BrS).
4. Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия (КПЖТ, CPVT).

Наследственные каналопатии пока крайне редко выявляются в обычной клинической практике. Их первичная диагностика основывается, в большинстве случаев, на выявлении типичной ЭКГ картины у больных со сходной для всех каналопатий клинической симптоматикой (синкопе, желудочковые нарушения ритма и случаи внезапной смерти в семье) или бессимптомных больных на основании типичной ЭКГ картины во внеприступный период. И только КПЖТ диагностируются исключительно в момент регистрации непосредственно типичной желудочковой аритмии, которая может трансформироваться в фатальную и привести к внезапной смерти больного [1]. Именно этот тип каналопатии часто ошибочно классифицируется как «идиопатическая фибрилляция желудочков».

КПЖТ – это наследственный синдром, характеризующийся электрической нестабильностью кардиомиоцитов, возникающей вследствие острой активации симпатической нервной системы (на фоне физической или эмоциональной нагрузки) и приводящий к внезапной смерти. Распространенность наследственного синдрома КПЖТ в настоящее время точно не известна, по имеющимся данным приблизительно 1:10 000 [2].

Синдром впервые описан Coumel в 1976 г. Поначалу Coumel предположил, что тахикардия при КПЖТ имеет морфологическую схожесть с аритмией, возникающей при интоксикации сердечными гликозидами, что обусловлено нарушением регуляции кальция. Впоследствии кальциевый генез данного заболевания был полностью подтвержден, но оказалось, что причиной являются генетические мутации. Аритмия может быть воспроизведена при проведении теста с физической нагрузкой или медикаментозных проб с внутривенным введением катехоламинов. Соответственно, больным КПЖТ тре-

Сведения об авторе:

Затеищikov Дмитрий Александрович – д.м.н., профессор кафедры кардиологии и общей терапии ФГУ Учебно-научного медицинского Центра Управления делами Президента РФ.

буется ограничение физической нагрузки; таким людям категорически запрещено заниматься спортом [3].

Механизм развития желудочковых аритмий при КПЖТ связан, прежде всего, с изменением потенциала действия (ПД) кардиомиоцитов по типу обратного направления активации стенки желудочков, который формируется за счет работы кальциевых ионных каналов. Изменение ПД приводит к трансмуральной дисперсии реполяризации и развитию ЖТ по механизму обратного входа (ре-ентри).

В момент приступа на ЭКГ регистрируются следующие признаки:

- ритм ≥ 3 подряд широких комплексов QRS (>120 мс);
- как минимум две различные морфологии в залпе ЖТ (полиморфные, двунаправленные);
- ЧСС >100 уд/мин или на 25% выше нормы, соответствующей возрасту;
- AV-диссоциация в залпе тахикардии;
- двунаправленность ЖТ, с морфологией попеременной БПВЛНПГ и БЗВЛНПГ в стандартных отведениях и БПНПГ в грудных отведениях;
- залпы СВТ, пароксизмы ФП, возникающие изолированно или в комбинации с ЖТ до, после или «внутри» залпа ЖТ.

КПЖТ относят к трудно диагностируемым заболеваниям, поскольку оно диагностируется исключительно в момент регистрации типичной ЖА, которая может трансформироваться в фатальную. Единственным электрокардиографическим признаком КПЖТ вне приступа может быть брадикардия [4]. Некоторые исследователи отмечают, что у пациентов с КПЖТ могут возникать изменения зубца U в виде его альтерации [5]. Однако очевидно, что эти признаки не могут помочь раннему выявлению заболевания. Естественно, в том случае, если нагрузка вызывает синкопальное состояние, в первую очередь следует исключить наличие гипертрофической кардиомиопатии, синкопального состояния, связанного с ишемией миокарда, аритмогенной дисплазией или пролапсом митрального клапана.

Обморок, ассоциированный с физической нагрузкой, может встречаться и у больных с синдромом удлиненного QT. При этом, у части больных (это касается синдрома удлиненного QT первого типа) в связи с неполной пенетрантностью, удлинение QT на ЭКГ, зафиксированной в покое, проявляться не будет. В этом случае диагноз может быть поставлен при генетическом тестировании.

Клинически синдром КПЖТ характеризуется следующими особенностями:

- манифестация в возрасте 7–9 лет, но возможно и после 40 лет;
- мужской пол;
- отсутствие структурного поражения миокарда;
- ЖТ, индуцированные стрессом (физическим или эмоциональным);
- высокий риск внезапной смерти (30–50% случаев в возрасте 20–30 лет);
- внезапная смерть или синкопе в возрасте до 40 лет у родственников 1-й линии родства (в 30% случаев);
- наблюдение у невролога или психиатра в анамнезе по поводу эпилепсии или истерии;
- отсутствие структурных заболеваний сердца.

К факторам риска ВСС в данной категории пациентов относятся: зарегистрированная ФЖ, семейный анамнез ВСС, появление симптомов в детском возрасте, наличие в анамнезе обморочных состояний, физическая активность. Одним из важных факторов риска может быть несвоевременное на-

значение β -адреноблокаторов. По крайней мере, среди 101 больного КПЖТ неназначение этого класса лекарств ассоциировано с худшим прогнозом заболевания [6]. Однако, создать стратификационную шкалу в данном случае весьма непросто, поскольку в поле зрения кардиолога попадают лица с заведомо высоким риском внезапной смерти.

Обследование больных с подозрением в отношении наличия КПЖТ должно включать кроме фиксации ЭКГ покоя, проведение суточного (или более длительного) мониторирования ЭКГ, нагрузочного теста (который должен использоваться не только с диагностической целью, но и для мониторирования эффективности лечения), эхокардиографическое исследование и, по возможности, проведение магнитно-резонансной томографии сердца. Попытка использования теста с внутривенным введением адреналина, ранее весьма популярного, при детальном изучении не показал приемлемой чувствительности и специфичности [4].

Генетика синдрома КПЖТ

В 1999 г. было установлено возможное место локализации генетического дефекта при синдроме КПЖТ – локус первой хромосомы 1q42–q43 [7]. В настоящее время считается установленным, что за развитие типичных клинических проявлений синдрома КПЖТ ответственны мутации как минимум в 3 генах. Выделяют несколько генотипов КПЖТ (табл. 1).

Первый генотип КПЖТ (CVPT1) связан с геном рианодиновых рецепторов *RyR2*, картированным в локусе 1q42–q43. Практически одновременно в 2000 г. в Италии [8] и Финляндии [9] были обнаружены мутации этого гена, ассоциированные с КПЖТ. Рианодиновый рецептор является основной составляющей кальциевых каналов в саркоплазматическом ретикулуме кардиомиоцитов [10]. Вслед за активацией потенциал-зависимых кальциевых каналов в плазмалемме рианодиновые рецепторы высвобождают ионы кальция, хранящиеся в саркоплазматическом ретикулуме кардиомиоцитов, в результате чего возникает сокращение сердечной мышцы, то есть они играют главную роль в так называемом «кальций-индуцируемом высвобождении кальция».

Результатом гетерозиготных мутаций в гене *RyR2* является развитие 50–55% случаев КПЖТ [3]. К настоящему моменту описано 155 мутаций. С мутациями в этом гене также связаны такие наследственные заболевания, как аритмогенная дисплазия правого желудочка [11], синдром удлиненного интервала QT 1 типа [12] и синдром внезапной детской смерти (SIDS) [13]. Средняя пенетрантность мутаций в этом гене (в отношении КПЖТ) составляет 83% [2].

Второй генотип КПЖТ (CVPT2) связан с мутациями в гене кальсеквестрина-2 (*CASQ2*), картированного на 1 хромосоме в локусе 1p13.3–p11. Кальсеквестрин-2 является основным кальций-связывающим белком в саркоплазматическом ретикулуме кардиомиоцитов. Он функционально и физически связан с рианодиновым рецептором *RyR2* и формирует полимеры терминальной цистерны саркоплазматического ретикулума в закрытом рианодиновом рецепторе, что также обеспечивает промежуточное хранение ионов кальция.

Впервые мутации в гене *CASQ2* были описаны у 7 детей из семейства Бедуинов в северном Израиле [14]. На сегодняшний день известно более 10 мутаций. Мутации в этом гене изменяют процесс освобождения ионов кальция из внутриклеточных депо [15].

Таблица 1. Генотипы катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии

Генотип	Ген	Хромосомная локализация	Количество мутаций	Белок	Функциональный эффект	Последствия	Тип наслед.	Фенотип
CVPT1	RyR2	1q42.1-q43	155	Рецептор рианодина-2	Высвобождение кальция в диастолу	↑↑ Ca ²⁺	AD	CPVT1 LQT1 ARVD/C2 SIDS
CVPT2	CASQ2	1p13.3-p11	~15	Кальсеквестрин-2	Высвобождение кальция в диастолу	↑↑ Ca ²⁺	AR	CPVT2
CVPT3	KCNJ2	17q21.1-q24.2	1	I _{K1} калиевый канал (Kir 2.1)			AD/AR	CPVT С Андерсена/ LQT7
CVPT4(?)	ANKB	4q25-q27	1	Анкирин В – связывающий белок, обеспечивает Na/Ca обмен в кардиомиоцитах			AD/AR	CPVT LQT4

Примечание. AD – аутомно-доминантный тип наследования, AR – аутомно-рецессивный тип наследования, CPVT – катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия, LQT – синдром удлиненного интервала QT, ARVD/C – аритмогенная дисплазия правого желудочка/аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка, SIDS – синдром внезапной детской смерти.

Таблица 2. Рекомендации по генетическому тестированию

Рекомендация	Класс	Уровень
Рекомендовано выполнять генетическое тестирование на врожденный синдром КПЖТ всем детям и подросткам с такими факторами риска ВСС, как индуцированные физической или сильной эмоциональной нагрузкой полиморфная ЖТ, синкопе, сердечный арест, а также лицам, имеющим в семейном анамнезе указания на ВСС	I	B
Генетическое тестирование рекомендовано больным с высокой вероятностью диагноза КПЖТ, основанном на данных анамнеза, семейной истории, электрокардиографическом фенотипе заболевания, результатах стресс-тестов с физической нагрузкой (тренинг-тест) или введением катехоламинов	I	C
Генетическое тестирование родственников 1–2 степени родства рекомендовано при условии выявления патогенетической мутации у пробында	IIb	C

Белки RyR2 и CASQ2 вовлечены в один внутриклеточный метаболический процесс, связанный с контролем потоков внутриклеточного кальция и концентрации свободного кальция в цитоплазме. Вследствие мутаций в обоих генах происходит усиленное высвобождение ионов кальция из саркоплазматического ретикулула в ответ на вход ионов кальция в клетку, вызывая перегрузку клеток ионами кальция, что усиливает трансмембранную дисперсию реполяризации и запускает ЖТ по механизму обратного входа электрического возбуждения, то есть ре-ентри [16].

В развитии КПЖТ предполагается участие и других генов. Так, некоторые авторы считают, что мутация в гене KNJ2 связана не только с развитием синдрома Андерсена/LQT7, но и с CPVT3. Еще у одного больного с КПЖТ описана мутация в гене анкирина-В, которая также имеет место при развитии синдрома удлиненного интервала QT 4 типа [17]. Возможно, мутации в гене RyR2 обуславливают так называемый синдром внезапной смерти у младенцев [18]. В последнее время имеются предположения, что идиопатическая ФЖ может являться одной из форм КПЖТ. Однако эти мутации требуют дальнейшего изучения (табл. 1).

Недавно [19] была продемонстрирована возможность того, что другие генетические дефекты могут быть основой для КПЖТ. Выявлены 3 рецессивные мутации в гене триадины (TRDN). Этот трансмембранный белок, взаимодействуя с рианодиновыми рецепторами, также вовлечен в регуляцию внутриклеточных потоков кальция. В то же время, у 30–40% больных не удается идентифицировать мутации в упомянутых выше генах.

Генетические особенности синдрома КПЖТ

Анализ наследования КПЖТ позволяет выявить ряд особенностей наследования синдрома, которые следует учитывать в диагностическом поиске:

- низкая пенетрантность;
- возможно бессимптомное носительство патологических аллелей;
- корреляция между генотипом и фенотипом отсутствует;
- высокая генетическая гетерогенность: 4 (?) гена, более 170 мутаций;
- наследуется преимущественно аутомно-доминантным, реже аутомно-рецессивным путем.

Нет полной ясности: влияет ли локализация мутации в том или ином участке гена на клинические проявления заболевания. Показано, что брадикардия на ЭКГ вне приступа не зависит от локализации мутации [20].

Корреляция между генотипом, фенотипом, клиническими показателями, стратификаций риска и оптимальным терапевтическим подходом отсутствует. Есть указания на то, что у больных с поздней манифестацией синдрома (после 21-го года жизни) в основном мутации локализованы в гене RyR2 [21]. В то же время не удалось выявить достоверных различий в риске внезапной смерти в зависимости от генотипа.

В Российских национальных рекомендациях по профилактике внезапной смерти [22] предлагается следующий набор действий по проведению генетического тестирования (естественно, при наличии технической возможности) (табл. 2).

За рубежом существует несколько стратегий генетического тестирования – либо последовательное секвенирование (то есть исследование структуры гена) от наиболее вероятного гена к более редко встречающимся. Однако с упрощением, и главное с удешевлением методик секвенирования все чаще используют мультигенные панели, позволяющие провести поиск сразу всех возможных мутаций, и провести дифференциальный диагноз с другими генетически обусловленными аритмиями. В Европе и США создана и успешно функционирует целая сеть генетических лабораторий, специализированных в области выявле-

Таблица 3. Рекомендации по профилактике внезапной сердечной смерти у больных КПЖТ

Рекомендация	Класс	Уровень
Пациентам с установленным диагнозом КПЖТ (клинически и/или с помощью молекулярно-генетического исследования) рекомендуется изменение образа жизни (максимальное ограничение физических нагрузок, соревновательной спортивной деятельности, сильных эмоций)	I	B
Пациентам с диагнозом КПЖТ, установленным клинически, рекомендуется назначение бета-блокаторов	I	C
В целях вторичной профилактики ВСС пациентам с установленным диагнозом КПЖТ (клинически и/или с помощью молекулярно-генетического исследования), имеющих основной фактор риска как указания в анамнезе на остановку сердца, рекомендуется имплантация кардиовертера-дефибриллятора и назначение бета-адреноблокаторов	I	C
В целях вторичной профилактики ВСС пациентам с установленным диагнозом КПЖТ (клинически и/или с помощью молекулярно-генетического исследования), имеющим такой основной фактор риска как указание в анамнезе на остановку сердца, развившейся на фоне терапии бета-адреноблокаторами, рекомендуется имплантация ИКД	IIa	C
Пациентам с установленным в детском или зрелом возрасте диагнозом КПЖТ (с помощью молекулярно-генетического исследования) при отсутствии клинических проявлений, рекомендуется назначение бета-блокаторов	IIb	C

ния того или иного генетического заболевания. К сожалению, особенности Российского законодательства, касающиеся вывоза биологических образцов за пределы страны, ставит непреодолимый барьер на пути стандартного способа использования таких лабораторий (отсылка генетического материала по почте с безналочной вполне умеренной оплатой выполнения анализа). Проведение такого анализа возможно лишь в случае личного выезда больного для анализа.

Лечение больных КПЖТ и профилактика внезапной сердечной смерти

Учитывая тот факт, что основным триггером аритмии является физическая нагрузка, занятия спортом и интенсивная физическая нагрузка противопоказаны таким больным. Считается, что такой же подход следует применять и к бессимптомным носителям патологических мутаций.

Основной способ предотвращения эпизодов желудочковой тахикардии в соответствии с механизмом развития КПЖТ является назначение бета-адреноблокаторов. Имеются сведения, что наиболее эффективным лекарством у таких больных является надолол [6] в дозе 1–2,5 мг/кг/день. Еще одним рекомендованным препаратом является пропранолол (2–4 мг/кг/день). Считается целесообразным использовать максимально переносимые дозировки препарата. Эффективность назначения бета-адреноблокаторов и их дозировка контролируется с помощью повторных нагрузочных тестов. Нет исследований, которые бы изучили целесообразность использования препаратов у бессимптомных носителей патологических мутаций, но эксперты считают целесообразным назначение таким людям аналогичных дозировок бета-адреноблокаторов.

Альтернативой для бета-адреноблокаторов, вероятно, может быть использование блокаторов кальциевых каналов (верапамила), для использования которого имеется теоретическое обоснование и небольшое количество клинических наблюдений. При назначении верапамила также должны использоваться максимально переносимые дозы препарата [23]. Остается вопрос, сохраняется ли эффект препарата при длительном назначении.

Эффективность бета-адреноблокаторов, к сожалению, не является стопроцентной. По разным сведениям, на фоне их применения от 70% [24] до в 30–40% случаев бета-адреноблокаторы не предотвращают аритмии [21] примерно у 15% больных эпизоды могут быть фатальными [6]. Дополнительным препаратом в таком случае может быть флекаинид.

В отличие от бета-адреноблокатора, предупреждающего аритмию, блокируя действие адреналина, флекаинид, по-видимому, кроме мощного ингибиторного действия на натриевые каналы, способен непосредственно ингибировать риаинодиновые рецепторы, предотвращая чрезмерный выброс ионов кальция [25]. Таким образом, можно надеяться на синергизм действия двух одновременно назначенных лекарств.

Описана эффективность назначения флекаинида у тех больных, у которых не удается добиться эффекта назначением бета-адреноблокаторов [26]. Эффект флекаинида отмечается в том числе и у больных КПЖТ, у которых не удалось выявить генетическую основу аритмии [27].

Вопрос об имплантации кардиовертера-дефибриллятора должен ставиться при неэффективности медикаментозного лечения или тогда, когда в анамнезе присутствуют эпизоды остановки сердца (табл. 3). При этом следует иметь в виду, что такая операция не исключает продолжения антиаритмической терапии и может, в свою очередь, создавать дополнительные проблемы для больного. Описан случай, когда имплантированный кардиовертер – дефибриллятор вызвал своеобразное осложнение – его разряд, вызванный эпизодом КПЖТ, в свою очередь, порождая выброс катехоламинов, провоцировал очередной эпизод КПЖТ и, соответственно, очередной разряд дефибриллятора. Этот замкнутый круг удалось разорвать с помощью назначения одновременно бета-адреноблокаторов и флекаинида [28].

Еще один способ лечения больных КПЖТ – селективная симпатическая денервация, которую сегодня есть возможность проводить с использованием малоинвазивного торакоскопического доступа. Показаниями для этого вмешательства служат наличие противопоказаний для бета-адреноблокаторов или плохая приверженность к их постоянному применению, невозможность имплантировать кардиовертер-дефибриллятор, повторные эпизоды тахикардии на максимальной медикаментозной терапии при условии имплантации кардиовертера-дефибриллятора [29]. Эффективность этой процедуры была продемонстрирована и у детей [30].

Таким образом, КПЖТ являясь, к счастью, достаточно редким заболеванием, требует больших усилий для обнаружения. Основанием для того, чтобы заподозрить этот наследственный синдром, является развитие синкопальных состояний при физической или эмоциональной нагрузке. Необходимо также иметь в виду возможность наличия бессимптомного

носительства мутаций в тех семьях, в которых регистрировались случаи ранней внезапной сердечной смерти. Для создания условий, при которых будет возможно выявление этого заболевания в России, необходимо создание сети генетических лабораторий, или хотя бы облегчение для наших больных доступа к международной их сети.

Литература

1. Leenhardt A., Lucet V., Denjoy I., Grau F., Ngoc D.D., Coumel P. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children: A 7-year follow-up of 21 patients. *Circulation*. 1995; 91 (5): 1512–1519.
2. Napolitano C., Priori S.G., Bloise R. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. In: *GeneReviews*. Pagon R.A., Bird T.D., Dolan C.R., Stephens K., Adam M.P. (Eds), Seattle (WA) (2004 Oct 14 [Updated 2013 Feb 7]).
3. Priori S.G., Napolitano C., Memmi M., Colombi B., Drago F., Gasparini M., DeSimone L., Coltori F., Bloise R., Keegan R., Cruz Filho FE et al: Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2002; 106 (1): 69–74.
4. van der Werf C., Wilde A.A. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: From bench to bedside. *Heart*. 2013; 99 (7): 497–504.
5. Aizawa Y., Komura S., Okada S., Chinushi M., Aizawa Y., Morita H., Ohe T. Distinct u wave changes in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (cpvt). *International Heart Journal*. 2006; 47(3): 381–389.
6. Hayashi M., Denjoy I., Extramiana F., Maltret A., Buisson N.R., Lupoglazoff J.M., Klug D., Hayashi M., Takatsuki S., Villain E., Kamblock J. et al: Incidence and risk factors of arrhythmic events in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2009; 119 (18): 2426–2434.
7. Swan H., Piippo K., Viitasalo M., Heikkilä P., Paavonen T., Kainulainen K., Kere J., Keto P., Kontula K., Toivonen L. Arrhythmic disorder mapped to chromosome 1q42-q43 causes malignant polymorphic ventricular tachycardia in structurally normal hearts. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999; 34 (7): 2035–2042.
8. Priori S.G., Napolitano C., Tiso N., Memmi M., Vignati G., Bloise R., Sorrentino V., Danieli G.A. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hryr2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2001; 103 (2): 196–200.
9. Laitinen P.J., Brown K.M., Piippo K., Swan H., Devaney J.M., Brahmabhatt B., Donarum E.A., Marino M., Tiso N., Viitasalo M., Toivonen L. et al. Mutations of the cardiac ryanodine receptor (ryr2) gene in familial polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2001; 103 (4): 485–490.
10. George C.H., Higgs G.V., Lai F.A. Ryanodine receptor mutations associated with stress-induced ventricular tachycardia mediate increased calcium release in stimulated cardiomyocytes. *Circulation research*. 2003; 93 (6): 531–540.
11. Tan H.L., Hofman N., van Langen I.M., van der Wal A.C., Wilde A.A. Sudden unexplained death: Heritability and diagnostic yield of cardiological and genetic examination in surviving relatives. *Circulation*. 2005; 112 (2): 207–213.
12. Choi G., Kopplin L.J., Tester D.J., Will M.L., Haglund C.M., Ackerman M.J. Spectrum and frequency of cardiac channel defects in swimming-triggered arrhythmia syndromes. *Circulation*. 2004; 110 (15): 2119–2124.
13. Tester D.J., Ackerman M.J. The role of molecular autopsy in unexplained sudden cardiac death. *Current opinion in cardiology*. 2006; 21 (3): 166–172.
14. Lahat H., Pras E., Olender T., Avidan N., Ben-Asher E., Man O., Levy-Nissenbaum E., Khoury A., Lorber A., Goldman B., Lancet D. et al. A missense mutation in a highly conserved region of casq2 is associated with autosomal recessive catecholamine-induced polymorphic ventricular tachycardia in bedouin families from israel. *American journal of human genetics*. 2001; 69 (6): 1378–1384.
15. Viatchenko-Karpinski S., Terentyev D., Gyorke I., Terentyeva R., Volpe P., Priori S.G., Napolitano C., Nori A., Williams S.C., Gyorke S. Abnormal calcium signaling and sudden cardiac death associated with mutation of calsequestrin. *Circulation Research*. 2004; 94 (4): 471–477.
16. di Barletta M.R., Viatchenko-Karpinski S., Nori A., Memmi M., Terentyev D., Turcato F., Valle G., Rizzi N., Napolitano C., Gyorke S., Volpe P. et al. Clinical phenotype and functional characterization of casq2 mutations associated with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2006; 114 (10): 1012–1019.
17. Mohler P.J., Splawski I., Napolitano C., Bottelli G., Sharpe L., Timothy K., Priori S.G., Keating M.T., Bennett V. A cardiac arrhythmia syndrome caused by loss of ankyrin-b function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004; 101 (24): 9137–9142.
18. Tester D.J., Ackerman M.J. Genetic testing for potentially lethal, highly treatable inherited cardiomyopathies/channelopathies in clinical practice. *Circulation*. 2011; 123 (9): 1021–1037.
19. Roux-Buisson N., Cacheux M., Fourest-Lieuvin A., Fauconnier J., Brocard J., Denjoy I., Durand P., Guicheney P., Kyndt F., Leenhardt A., Le Marec H. et al: Absence of triadin, a protein of the calcium release complex, is responsible for cardiac arrhythmia with sudden death in human. *Human molecular genetics*. 2012; 21 (12): 2759–2767.
20. Postma A.V., Denjoy I., Kamblock J., Alders M., Lupoglazoff J.M., Vaksman G., Dubosq-Bidot L., Sebillon P., Mannens M.M., Guicheney P., Wilde A.A. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: Ryr2 mutations, bradycardia, and follow up of the patients. *Journal of medical genetics*. 2005; 42 (11): 863–870.
21. Sy R.W., Gollob M.H., Klein G.J., Yee R., Skanes A.C., Gula L.J., Leong-Sit P., Gow R.M., Green M.S., Birnie D.H., Krahn A.D. Arrhythmia characterization and long-term outcomes in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2011; 8 (6): 864–871.
22. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти. *Клиническая практика*. 2012; 4: 6–75.
23. van der Werf C., Zwilander A.H., Wilde A.A. Therapeutic approach for patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: State of the art and future developments. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2012; 14 (2): 175–183.
24. Sumitomo N., Harada K., Nagashima M., Yasuda T., Nakamura Y., Aragaki Y., Saito A., Kurosaki K., Jouo K., Koujiro M., Konishi S. et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: Electrocardiographic characteristics and optimal therapeutic strategies to prevent sudden death. *Heart*. 2003; 89 (1): 66–70.
25. Liu N., Napolitano C., Venetucci L.A., Priori S.G. Flecainide and antiarrhythmic effects in a mouse model of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Trends in cardiovascular medicine*. 2012; 22 (2): 35–39.
26. Watanabe H., Chopra N., Laver D., Hwang H.S., Davies S.S., Roach D.E., Duff H.J., Roden D.M., Wilde A.A., Knollmann B.C. Flecainide prevents catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in mice and humans. *Nature medicine*. 2009; 15 (4): 380–383.
27. Watanabe H., van der Werf C., Roses-Noguer F., Adler A., Sumitomo N., Veltmann C., Rosso R., Bhuiyan Z.A., Bikker H., Kannankeril P.J., Horie M. et al: Effects of flecainide on exercise-induced ventricular arrhythmias and recurrences in genotype-negative patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart rhythm: the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2013; 10 (4): 542–547.
28. Hong R.A., Rivera K.K., Jittirat A., Choi J.J. Flecainide suppresses defibrillator-induced storming in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Pacing and clinical electrophysiology*. PACE. 2012; 35 (7): 794–797.
29. Pflaumer A., Davis A.M. Guidelines for the diagnosis and management of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart, lung & circulation*. 2012; 21 (2): 96–100.
30. Schneider H.E., Steinmetz M., Krause U., Kriebel T., Ruschewski W., Paul T. Left cardiac sympathetic denervation for the management of life-threatening ventricular tachyarrhythmias in young patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia and long qt syndrome. *Clinical research in cardiology: official journal of the German Cardiac Society*. 2013; 102 (1): 33–42.