

КАРДИОЛОГИЯ CARDIOLOGY

КЛИНИКО-ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И РЕЗУЛЬТАТЫ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ТАХИ-БРАДИКАРДИИ

Полякова Е.Б.

Обособленное структурное
подразделение
Научно-исследовательский
клинический институт педиатрии
и детской хирургии имени академика
Ю.Е. Вельтищева, ФГАОУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова Минздрава России
(117997 г. Москва, ул. Островитянова,
д. 1, стр. 6, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Полякова Екатерина Борисовна,
e-mail: e_polyakova75@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Синдром тахи-брадикардии у взрослых часто является следствием ишемических изменений и выявляется в 50 % случаев среди всех пациентов с синдромом слабости синусового узла. У детей синдром тахи-брадикардии практически не исследовался, генетические механизмы его возникновения не изучены, а определение тактики ведения затруднено в связи с необходимостью купирования у пациентов как жизнеугрожающей брадикардии, так и тахикардий.

Цель работы. Определить частоту встречаемости обморочных состояний, сердечных и электрокардиографических маркеров, а также изучить частоту и представленность генетических мутаций, ассоциированных с развитием сердечных каналопатий и кардиомиопатий, у детей с синдромом тахи-брадикардии.

Материалы и методы. Обследованы 18 пациентов с синдромом тахи-брадикардии в возрасте от 1 до 17 лет (в среднем 11.3 ± 4.97) без органических заболеваний сердца, прошедшие полное кардиологическое обследование с генетическим анализом.

Результаты. У 67 % детей в клиническом статусе отмечались обморочные состояния, у 56 % – сердцебиения, у 39 % – плохая переносимость физических нагрузок. Сочетание нарушения функции синусового узла с атриовентрикулярной блокадой I степени выявлено в 56 % случаев, у одного ребенка – с атриовентрикулярной блокадой I–II степени. У 6 детей имплантированы антиаритмические устройства, у одного проведена операция радиочастотной катетерной аблации, 7 пациентов получали терапию антиаритмическими препаратами. У 78 % пациентов были выявлены варианты в различных генах, ассоциированных с развитием каналопатий, аритмий или кардиомиопатий.

Заключение. Только 17 % детей с синдромом тахи-брадикардии не предъявляют жалоб. Синдром тахи-брадикардии с наджелудочковыми тахикардиями может быть первым проявлением структурной патологии сердца. Генетическое исследование должно входить в план обследования детей с синдромом тахи-брадикардии, т.к. позволяет диагностировать генетические механизмы прогрессирующих органических заболеваний миокарда, кардиомиопатий, ранние проявления которых не всегда выявляются у детей при стандартном обследовании.

Ключевые слова: синдром тахи-брадикардии, генетика синдрома слабости синусового узла, сердечные аритмии, нарушения проводимости сердца, прогрессирующие заболевания сердца, кардиомиопатии, дети

Статья поступила: 24.02.2025
Статья принята: 15.07.2025
Статья опубликована: 24.09.2025

Для цитирования: Полякова Е.Б. Клинико-электрокардиографические особенности и результаты генетического обследования детей с синдромом тахи-брадикардии. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(4): 79-91. doi: 10.29413/ABS.2025-10.4.8

CLINICAL AND ELECTROCARDIOGRAPHIC FEATURES AND RESULTS OF GENETIC TESTING OF CHILDREN WITH TACHY-BRADYCARDIA SYNDROME

Polyakova E.B.

Veltischev Research and Clinical Institute
for pediatrics and pediatric surgery
at the Pirogov Russian National Research
Medical University (Ostrovyanova str., 1/6,
Moscow 117997, Russian Federation)

Corresponding author:
Ekaterina B. Polyakova,
e-mail: e_polyakova75@mail.ru

RESUME

Background. Tachy-bradycardia syndrome in adults is often a result of ischemic changes and is detected in 50 % of cases among all patients with sick sinus syndrome. Tachy-bradycardia syndrome has not been studied in children, the genetic mechanisms have not been studied, and the definition of treatment tactics is difficult due to the need to treat both life-threatening bradycardia and tachyarrhythmias in patients.

The aim. To determine the frequency of occurrence of syncope, palpitations and electrocardiographic markers and to study the frequency and representation of genetic mutation associated with the cardiac channelopathies and cardiomyopathies in children with tachy-bradycardia syndrome.

Materials and methods. Eighteen patients with tachy-bradycardia syndrome aged 1 to 17 years (on average 11.3 ± 4.97) without structural heart diseases were examined, who underwent a complete cardiological examination with genetic analysis.

Results. 67 % of children in clinical status had syncope, 56 % had palpitations, 39 % had low tolerance of physical activity. A combination of sinus node dysfunction with atrio-ventricular block I was detected in 56 % of cases, one child had atrioventricular block of I–II degrees. Antiarrhythmic devices were implanted in 6 children, radiofrequency catheter ablation was performed in one, and 7 patients were treated with antiarrhythmic drugs. Variants in various genes associated with channelopathies, arrhythmias or cardiomyopathies were identified in 78 % of patients.

Conclusion. Only 17 % of children with tachy-bradycardia syndrome have not complains. Tachy-bradycardia syndrome with supraventricular tachyarrhythmias may be the first manifestation of a structural pathology of the heart. A genetic study should be included in the examination of children with tachy-bradycardia syndrome, as it allows to diagnose the genetic mechanisms of progressive cardiac conduction diseases, cardiomyopathies, the early manifestations of which are not always detected in children during a standard examination.

Keywords: tachy-bradycardia syndrome, genetic of sick sinus syndrome, cardiac arrhythmias, cardiac conduction diseases, progressive heart diseases, cardiomyopathy, children

Received: 24.02.2025
Accepted: 15.07.2025
Published: 24.09.2025

For citation: Polyakova E.B. Clinical and electrocardiographic features and results of genetic testing of children with tachy-bradycardia syndrome. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(4): 79-91. doi: 10.29413/ABS.2025-10.4.8

АКТУАЛЬНОСТЬ

Синдром тахикардии-брадикардии (СТБ) является одним из вариантов синдрома слабости синусового узла (СССУ) по мнению, как зарубежных исследователей, так и отечественных клинических рекомендаций [1-4]. Электрокардиографическим (ЭКГ) проявлением СТБ является чередование синусовой брадикардии с наджелудочковыми тахикардиями. При первом описании синдрома в 1954 году Short D. отметил смену синусовой брадикардии на мерцание предсердий и предложил термин «синдром альтернирования брадикардии и тахикардии», а первое полное клиническое описание пациента было представлено почти через 20 лет [5].

СТБ является причиной для большинства имплантаций электрокардиостимуляторов (ЭКС) в США и считается болезнью пожилых, т.к. заболеваемость им возрастает пропорционально увеличению возраста пациента [6, 7]. Среди взрослых пациентов с СССУ СТБ занимает не менее 50 % [6, 8], а среди детей с СССУ в единичных работах указана значительно меньшая представленность СТБ – в 15 % [9]. Причины развития СССУ и СТБ крайне разнообразны, в том числе, кроме возрастной инволюции синусового узла, имеет значение его травматическое повреждение при коррекции врожденных пороков сердца [1-3]. Значительные сложности возникают в определении тактики ведения в связи с необходимостью купирования у пациентов с СТБ как жизнеугрожающей брадикардии, так и тахикардий, значительно снижающих качество жизни. У детей синдром тахи-брадикардии практически не исследовался, а генетические механизмы его возникновения не изучены.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определить частоту встречаемости обморочных состояний, сердцебиений и электрокардиографических маркеров, а также изучить частоту и представленность генетических мутаций, ассоциированных с развитием сердечных каналопатий и кардиомиопатий, у детей с синдромом тахи-брадикардии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В НИКИ педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева (г. Москва) в 2021–2024 гг. нами было обследовано 18 пациентов с СТБ в возрасте от 1 до 17 лет (в среднем 11.3 ± 4.97) без органических заболеваний сердца. Всем детям проводился сбор анамнеза с детальной оценкой всех жалоб, тщательный анализ данных семейного анамнеза, лабораторные исследования (общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи). Полное кардиологическое обследование включало ЭКГ в 12-ти стандартных отведениях в положении лежа и стоя, Холтеровское 24-часовое мониторирование (ХМ) в 3-х или 12-ти отведениях,

а также эхокардиографию (ЭХО-КГ) с доплерографией сосудов для исключения органических заболеваний сердца. Тест с дозированной физической нагрузкой – тредмил-тест (ТТ) по протоколу Брюса – был проведен 14 детям в возрасте 6–17 лет. Диагноз «синдром слабости синусового узла» был установлен согласно клинко-ЭКГ классификации Школьниковой М.А., применяемой в педиатрии [4, 10]. Активная клино-ортостатическая проба была проведена для исключения рефлекторной причины синкопальных состояний у семерых пациентов 7–17 лет. Вторичные причины развития заболевания были исключены при проведении дополнительных исследований по показаниям (ультразвуковое исследование щитовидной железы и др.). Всем 18 пациентам в различных лабораториях было проведено полноэкзомное или полногеномное секвенирование для выявления генетических вариантов, ассоциированных с развитием кардиомиопатий и каналопатий. Проведенное исследование когортное, нерандомизированное.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИКИ педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева (протокол № 7 от 10.09.2019). Родителями детей было подписано информированное согласие, форма которого утверждена этическим комитетом Института.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты проведенного исследования с клиническими и ЭКГ особенностями пациентов с СТБ представлены в таблице 1. Длительность наблюдения составила от 6 до 168 мес. (в среднем 61.7 мес.), большая часть детей наблюдалась в течение нескольких лет, в том числе амбулаторно. Представлены максимально выраженные ЭКГ изменения, зарегистрированные нами при обследовании в течение всего их наблюдения. Среди наших пациентов не было профессиональных спортсменов и занятия дополнительными физическими нагрузками (футбол, хореография, настольный теннис и т.д.) у них не превышали 2–3 часов в неделю. У 12 детей (67 %) в клиническом статусе отмечались обморочные состояния, у 10 детей (56 %) сердцебиения, у 7 детей (39 %) плохая переносимость физических нагрузок, 1 ребенок внезапно умер. Рефлекторный генез обморочных состояний был исключен после анализа данных об условиях развития обмороков на основании отсутствия взаимосвязи с провоцирующими факторами в виде длительного ортостаза, пребывания в душных помещениях, медицинских манипуляций и т.д. У 2-х детей раннего возраста мы не отметили специфических для аффективно-респираторных приступов провоцирующих факторов в виде «закатываний», болевых триггеров и т.д., что позволило нам исключить этот вид обмороков. Активная клино-ортостатическая проба была отрицательная у всех семи пациентов 7–17 лет с обмороками. Паузы ритма по данным ХМ превышали 2 сек. у 9 детей, из них у 5 детей были более 3 сек. (в дневное время у троих, у двоих ночью),

а у одного ребенка достигали 6 сек. (рис. 1). Сочетание нарушения функции синусового узла с атриовентрикулярной (AB) блокадой I степени выявлено в 56 % случаев, и еще у одного ребенка (в 6 %) – с АВ блокадой I-II степени. Нарушение внутрижелудочкового проведения отмечалось у 15 детей (83 %), при чем, в большинстве эти изменения проявлялись неполной блокадой правой ножки пучка Гиса с переходом в полную блокаду правой ножки пучка Гиса у одного ребенка, и сочетались у двоих пациентов с блокадой задней ветви левой ножки пучка Гиса и с блокадой передней ветви левой ножки пучка Гиса в одной случае. У троих детей были выявлено удлинение интервала QT в течение суток, однако, критериев для диагностики первичного синдрома удлиненного интервала QT было недостаточно. Только у 1 ребенка отмечалось снижение фракции выброса по данным ЭХО-КГ до 57 %, у остальных насосная функция сердца была не изменена. Изменения по данным ЭХО-КГ у двух детей, которые подробнее описаны в обсуждении, мы не связываем с развитием аритмогенной кардиомиопатии.

Только у 17 % (3 детей) отмечался отрицательный генетический тест, у 78 % были выявлены варианты в различных генах, ассоциированных с развитием каналопатий, аритмий или кардиомиопатий. Максимальную представленность среди всех выявленных мутаций имели генетические варианты в гене *SCN5A* – у 6 пациентов (33 %), причем у одного ребенка в сочетании с мутацией в гене *ANK2*. У 1 пациента (5 %) 16-ти лет (№ 16) выявлено 2 варианта в гене *BVES*, один из которых расценен как вероятно-патогенный, а другой – вариант неясной значимости, их наличие может приводить к развитию аутосомно-рецессивной конечностно-поясной мышечной дистрофии, тип 25 (ОМИМ: 616812) и не ассоциировано с развитием кардиальной патологии.

По результатам обследования у 6 (33 %) детей имплантированы антиаритмические устройства (4 ЭКС и 2 кардиовертера-дефибриллятора), у одного проведена операция радиочастотной абляции (РЧА). Примеры ЭКГ-изменений нескольких наших пациентов по данным стандартной ЭКГ и ХМ после имплантации ЭКС представлены на рисунках 2, 3. Семеро из наших пациентов имели значительную представленность в течение суток и высокую частоту тахикардий по данным ХМ, и жалобы на приступы сердцебиений, что потребовало назначения антиаритмической терапии, которую эти пациенты получали в преимуществе практически постоянно, а в трех случаях – курсами.

ОБСУЖДЕНИЕ

Одними из наиболее характерных клинических проявлений для СТБ являются синкопальные состояния аритмогенного генеза и ощущения сердцебиений, причинами которых служит внезапное прекращение тахикардий с последующими длительными паузами ритма [8]. В нашей группе основными жалобами стали обморочные состояния у 67 % детей и приступы сердцебиений у 56 % детей. Мы предполагаем с высокой

долей вероятности аритмогенный генез синкопальных состояний у наших пациентов при учете отсутствия специфических провоцирующих факторов развития рефлекторных приступов и отрицательной клино-ортостатической пробы. У 7 детей (39 %) был отмечен другой клинический признак – плохая переносимость физических нагрузок, которая, вероятно, обусловлена хронотропной недостаточностью за счет брадикардии и характерна для 20–60 % взрослых пациентов [8]. Тромбоэмболия, которая также развивается вследствие резких перепадов частоты сердечных сокращений (ЧСС), более характерна для СТБ, чем для других вариантов CCCU [11], но этот признак не был отмечен ни у одного из наших детей. У трех наших пациентов какие-либо жалобы отсутствовали, что также иногда имеет место по данным других исследований [12].

Любые ЭКГ методики – ЭКГ, ХМ, ТТ – являются диагностически значимыми для установления диагноза СТБ согласно Российским рекомендациям [2, 3, 4], однако в зарубежных исследованиях иногда фигурирует алгоритм обследования, согласно которому диагноз устанавливается на основании данных ЭКГ в 12-ти стандартных отведениях данных анамнеза после исключения вторичных причин (гормональные изменения и т.д.), а холтеровское мониторирование ЭКГ, стресс-тест, лекарственные пробы являются дополнительными [13]. В рекомендациях ACC/AHA/HRS упоминается об отсутствии необходимости проведения электрофизиологического исследования на первом этапе обследования пациентов с подозрением на CCCU. По мнению исследователей, электрофизиологическое исследование, относящееся при CCCU ко IIb классу показаний, может быть выполнено уже после получения негативного результата теста с физической нагрузкой и длительного мониторинга ЭКГ [1].

В детской практике основным методом диагностики CCCU и СТБ является ХМ, в течение которого с большей вероятностью можно зарегистрировать кратковременные ЭКГ-феномены [4, 10]. По данным ХМ также можно выявить снижение средней суточной ЧСС, что дает возможность проведения дифференциальной диагностики СТБ от хронической непароксизмальной тахикардии, при которой на ЭКГ также регистрируется чередование наджелудочковых, часто групповых эктопий, с синусовым ритмом. Эпизоды выраженной брадикардии и снижение средней суточной ЧСС по данным ХМ не менее чем на 20 % от нормы отмечались у всех наших пациентов, что и послужило обоснованием для установления диагноза «СССУ», хотя максимальная продолжительность пауз ритма не всегда превышала 1,5 сек (табл. 1). При обследовании наших пациентов паузы ритма по данным ХМ составляли максимально 6 секунд у 1 ребенка и превышали 3 секунды у 5 детей, что не противоречит литературным данным. В единичных зарубежных описаниях клинических случаев синдрома тахи-брадикардии у подростков фигурирует продолжительность зарегистрированной асистолии длительностью 7,2 и 4,5 сек [14, 15]. Наджелудочковые эктопии и тахикардии также были зарегистрированы

у наших детей, и были достаточно разнообразны: одиночные, парные, групповые предсердные экстрасистолы, эпизоды узловой тахикардии, пароксизмы предсердной тахикардии, фибрилляции предсердий (табл. 1). Согласно существующим представлениям о механизмах развития и течения CCCУ, лежащим в основе

классификации CCCУ у детей, на фоне прогрессирующего снижения активности синусового и атриовентрикулярного узлов при СТБ представленность агрессивного источника гетеротопного ритма постепенно возрастает, что может проявляться увеличением процентной представленности наджелудочковых эктопий.



Узловая тахикардия с ЧСС=130 уд/мин с посттахикардической паузой 1710 мс, последующий эпизод узлового ритма с ЧСС=43–67 уд/мин. Одиночные, парные наджелудочковые экстрасистолы, эпизоды узловой тахикардии, замещающий узловой ритм, эпизоды асистолии 3093 мс и 4576 мс.

AV-nodular tachycardia with a heart rate of 130 beats/min with a post-tachycardic pause of 1710 ms, followed by an episode of AV-nodular rhythm with a heart rate of 43–67 beats/min. Single and paired supraventricular extrasystoles, episodes of AV-nodal tachycardia, a substitutive nodal rhythm, episodes of asystole of 3093 ms and 4576 ms.

РИС. 1.

Фрагменты электрокардиограммы и Холтеровского мониторирования пациента № 4 до имплантации электрокардиостимулятора

FIG. 1.

Fragments of electrocardiogram and Holter monitoring of patient No. 4 before implantation of pacemaker

ТАБЛИЦА 1

КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ТАХИ-БРАДИКАРДИИ

TABLE 1

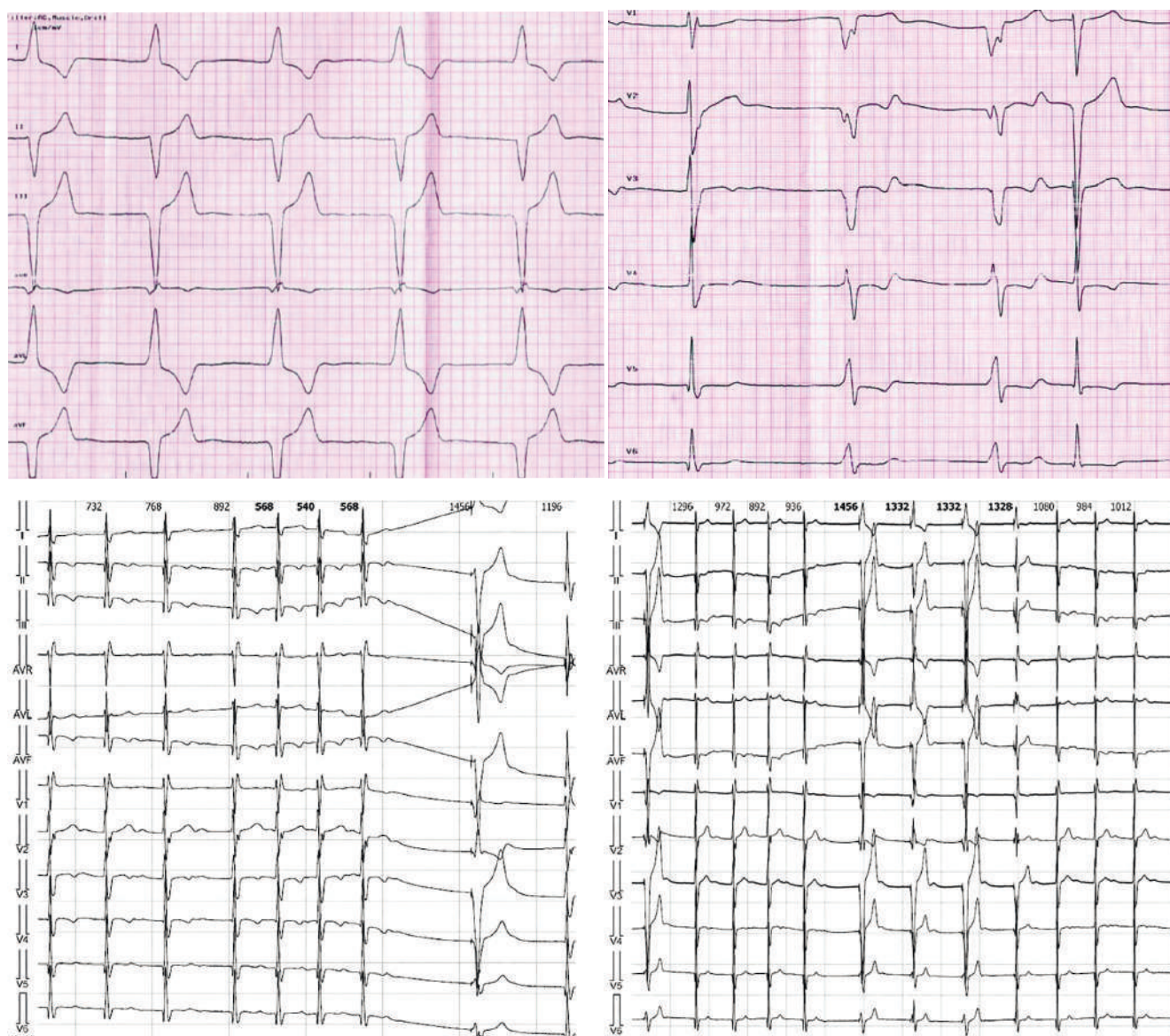
CLINICAL AND ELECTROCARDIOGRAPHIC FEATURES IN CHILDREN
WITH TACHY-BRADYCARDIA SYNDROME

Номер случая	Возраст (годы), пол	Длительность катамнеза (мес)	Жалобы	Брадикарitmии, тахикарitmии,	АВБ, степень	Максимальная продолжительность паузы ритма по данным ХМ (мс)	Нарушение внутрижелудочковой проводимости, особенности QT	ФВ (%)	Ген с вариантом, класс патогенности	Лечение
1	7, Ж	156	О, ПС, ППФН	СССУ, ОПЭ, ППЭ, ППЭ, УТ, ФП	I	1600	НБПНПГ	70	TNII3K, ВПАТ	ААТ
2 (сибс 1)	17, М	84	О, ПС	СССУ, ОПЭ, ППЭ, ППЭ, УТ, ФП	I	1525	НБПНПГ, БПВЛНПГ	66	TNII3K, ВПАТ	Курсы ААТ
3	11, Ж	68	О, ППФН, ПС, ВСС в 13 лет	СССУ, ОПЭ, ППЭ, ППЭ, УТ, ФП	I	5202	НБПНПГ, ПБПНПГ	70	SCN5A (2 варианта), ВПАТ	ЭКС, ААТ
4	12, М	168	ПС	СССУ, ОУЭ, ПУЭ, ГУЭ, УТ	-	4576	НБПНПГ	65	PRDM16, ВПА	ЭКС, ААТ
5	12, Ж	48	О, ППФН	СССУ, ОПЭ, ППЭ, ППЭ, ППТ, ФП	I	6000	НБПНПГ	70	SCN5A (2 варианта), ВПАТ	КД, курсы ААТ
6 (сибс 5)	3, Ж	54	О, ППФН	СССУ, ОПЭ, ППЭ, ППЭ, ППТ	I	6252	НБПНПГ	69	SCN5A (2 варианта), ВПАТ	КД
7	14, Ж	6	О, ПС, ППФН	СССУ, ОПЭ, ППЭ, ППЭ, ФП	-	1608	-	57	TTN, ВПАТ	ААТ
8	11, Ж	17	ПС	СССУ, ОПЭ, ППЭ, ППЭ	I	1692	НБПНПГ	72	PRKAG2, НЗ	
9	5, М	76	О, ППФН	СССУ, ОПЭ, ППЭ, ППЭ	I	3506	НБПНПГ, НБЗВЛНПГ	71	SCN5A (2 варианта), ВПАТ	ЭКС
10 (сибс 9)	1, Ж	24	О	СССУ, ОПЭ, ГПЭ	I	2800	НБПНПГ		SCN5A, ВПАТ	

ТАБЛИЦА 1 (continued)

Номер случая	Возраст (годы), пол	Длительность катамнеза (мес)	Жалобы	Брадикардии, тахикардии	АВБ, степень	Максимальная продолжительность паузы ритма по данным ХМ (мс)	Нарушение внутрижелудочковой проводимости, особенности QT	ФВ (%)	Ген с вариантом, класс патогенности	Лечение
11	16, Ж	5	О, ПС	СССУ, ОПЭ, ППЭ, ГПЭ	-	1370	-	72	-	
12	17, Ж	143	О	СССУ, ОУЭ, ПУЭ, ГУЭ	I	1628	НБПНПГ	66	ТВХ5, ВПАТ	
13	12, Ж	135	О, ПС	СССУ, ГПЭ	I, II	4770	НБПНПГ	69	-	ЭКС, курсы ААТ
14	5, Ж	19	-	СССУ, ГПЭ, УТ	-	1100	НБПНПГ, удлинение QT	70	САСNA1C, ПАТ	
15	16, Ж	6	О, ПС	СССУ, ОПЭ, ППЭ	-	1628	НБПНПГ, НБЗВЛНПГ	69	-	
16	16, М	23	ППФН, ПС	СССУ, ОПЭ, ППЭ, ГПЭ, УТ	I	2204	-	68	BVES (2 варианта), ВПАТ и НЗ	рЧА
17	12, Ж	23	-	СССУ, ОПЭ, ППЭ, ГПЭ	-	1844	НБПНПГ, удлинение QT	61	PLN, ACTN2 (H3)	
18	14, М	56	-	СССУ, ГПЭ	-	2704	НБПНПГ, удлинение QT	74	SCN5A, ANK2 ВПАТ	

Примечания: ААТ – антиаритмическая терапия, БПВЛНПГ – блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, ВПАТ – вероятно патогенный, ВСС – внезапная сердечная смерть, ГПЭ – групповая предсердная экстрасистолия, ГУЭ – групповые узловые экстрасистолы, Ж – женский, КД – кардиовертер-дефибрилятор, М – мужской, НБЗВЛНПГ – неполная блокада задней ветви левой ножки пучка Гиса, НБПНПГ – неполная блокада правой ножки пучка Гиса, НЗ – неопределенного значения, О – обмороки, ОПЭ – одиночные предсердные экстрасистолы, ОУЭ – одиночные предсердные экстрасистолы, ПАТ – патогенный, ПБПНПГ – полная блокада правой ножки пучка Гиса, ППТ – пароксизмы предсердной тахикардии, ППФН – плохая переносимость физических нагрузок, ППЭ – парные предсердные экстрасистолы, ПУЭ – парные узловые экстрасистолы, ПС – приступы сердцебиений, рЧА – радиочастотная абляция, СССУ – синдром слабости синусового узла, УТ – узловая тахикардия, ФВ – фракция выброса, ФП – фибрилляция предсердий, ЭКС – электрокардиостимулятор.



Ритм электрокардиостимулятора в режиме VVI с базовой ЧСС 60/мин, единичные узловые сокращения. Узловой ритм, групповые узловые экстрасистолы, одиночный комплекс и эпизод ритма от электрокардиостимулятора в режиме VVI 45 имп/мин.

Pacemaker rhythm VVI, base heart rate 60 imp/min, single AV-nodal complexes. AV-nodal rhythm, group AV-nodal extrasystoles, single complex and rhythm episode of pacemaker rhythm VVI, base heart rate 45 imp/min.

РИС. 2.

Фрагменты электрокардиограммы и Холтеровского мониторирования пациента № 4 после имплантации электрокардиостимулятора

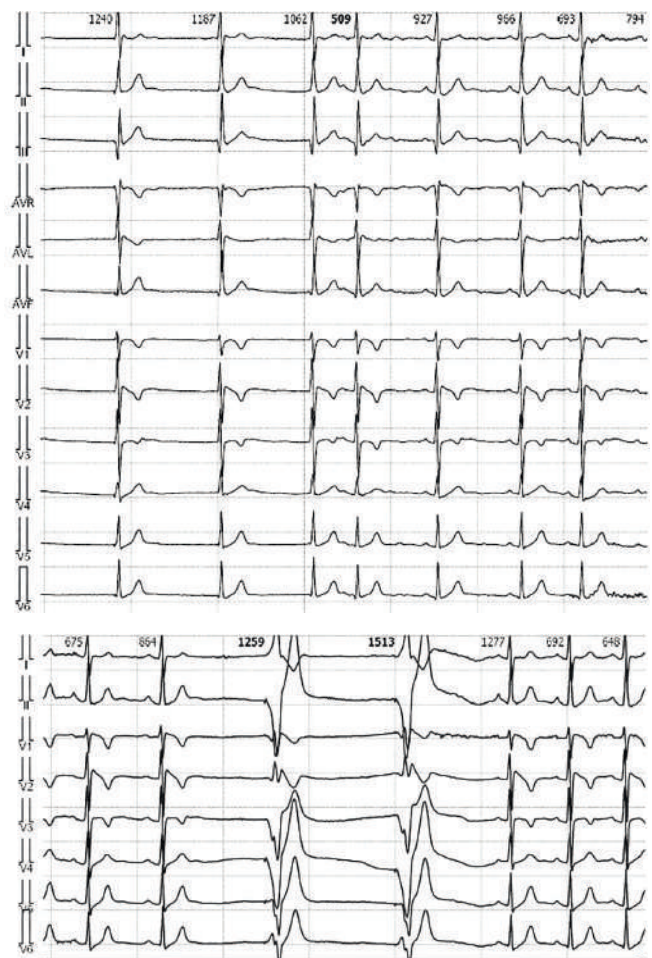
FIG. 2.

Fragments of electrocardiogram and Holter monitoring of patient No. 4 after pacemaker implantation

Стартуя с одиночных и парных наджелудочковых экстрасистол, СТБ постепенно прогрессирует до высокой представленности тахиаритмий на фоне снижения функциональной активности синусового узла с постоянно существующим конкурентным ритмом [10]. Сочетание СТБ с АВ блокадами и с внутрисердечными блокадами, которые мы выявили соответственно в 56 % и 83 % случаев у наших детей, достаточно типично и для взрослых больных и обусловлено, в том числе, прогрессированием фиброза, с которым и связывают возрастное развитие СТБ.

Вероятно, наследственный генез СТБ у большинства пациентов нашей группы подтверждается высокой частотой (72 %) выявления генетических вариантов, ассоциированных с развитием каналопатий, аритмий или кардиомиопатий. Варианты в гене *TNNT3K*, выявленные у двух сибсов (№ 1 и № 2) описаны у пациентов с типичными для СТБ нарушениями сердечного ритма и проводимости, иногда с дилатационной кардиомиопатией (ОМИМ: 613932#0001), тщательное динамическое исследование данных ЭХО-КГ обоих пациентов в катмнезе и на данный момент патологии не выявило.

В литературе описаны разнообразные гены, варианты в которых ассоциированы с развитием CCCU и СТБ у пациентов детского и взрослого возраста [16, 17, 18]. Однако упоминания о детях встречаются преимущественно при описании семейных серий или отдельных клинических случаев, в том числе заболеваний с манифестацией во внутриутробном периоде [19, 20, 21]. В нашей группе у внезапно умершего в 13 лет ребенка (№ 3) с прогрессирующим нарушением внутрижелудочковой проводимости от неполной до полной блокады правой ножки пучка Гиса при генетическом исследовании были выявлено 2 вероятно патогенных варианта гена *SCN5A*, находящихся в транс-положении (компаунд-гетерозигота), а по данным аутопсии отмечалось выраженное фиброзирование обоих предсердий, не визуализирующееся по данным ЭХО-КГ. В других семейных случаях – № 5, 6 и № 9, 10 было также выявлено по 2 вероятно патогенных миссенс-варианта в компаунд-гетерозиготном состоянии в гене *SCN5A*. Взаимосвязь мутаций в гене *SCN5A* с развитием сердечных заболеваний с различными ЭКГ фенотипами, в том числе CCCU и синдрома Бругада, продемонстрирована в большом количестве исследований [21, 22, 23], в нашем исследовании максимальное количество – треть всех выявленных вариантов было именно в гене натриевых каналов *SCN5A*. У нашей пациентки № 8 выявлен вариант неясной значимости в гене *PRKAG2*, варианты в котором ассоциированы с синдромом Вольфа–Паркинсона–Уайта (OMIM: 194200) и с гипертрофической кардиомиопатией, тип 6 (OMIM: 600858), однако структурных изменений мы у нее не выявили. В случае № 12 имел место врожденный характер СТБ, а также порок развития верхних конечностей без врожденного порока сердца, это позволило заподозрить синдром Холта – Орама, подтвержденный позже выявлением структурного генетического варианта гена *TBX5* (OMIM: 142900). У пациента № 18 в картине заболевания обращало на себя внимание увеличение интервала QTc максимально до 510 мс по данным ХМ, расцененное как нарушение адаптации интервала QT к ЧСС, по данным ЭКГ в 12-ти стандартных отведениях и ТТ QTc не превышал 449 мс и 418 мс соответственно. При генетическом исследовании у пациента были выявлены вероятно патогенные варианты гена *SCN5A* (OMIM:603830) и гена *ANK2* (OMIM:600919), которые оба ассоциированы с синдромом удлиненного интервала QT. У пациентки № 14 кроме ЭКГ проявлений СТБ было выявлено стойкое замедление QTc в течение 97 % времени максимально до 482 мс по данным ХМ и замедление QTc до 462 мс на ЭКГ после 10 приседаний. Особенности электрической систолы были расценены как нарушение адаптации интервала QT к ЧСС, а у девочки в дальнейшем была выявлена патогенная мутация в гене *CACNA1C*, которая иногда описывается у пациентов с синдромом удлиненного интервала QT, тип 8 (OMIM 618447). Пациентка № 17 также кроме СТБ имела стабильное увеличение QTc в течение суток по данным ХМ максимально до 527 мс и QTc до 512 мс на ЭКГ после 10 приседаний. В течение катмнеза у ребенка появилась тенденция



Одиночные наджелудочковые экстрасистолы, эпизоды узлового ритма с АВ-диссоциацией с синусовыми «захватами», эпизоды навязывания ритма от КД в режиме VVI 50 имп/мин.

Single supraventricular extrasystoles, episodes of nodal rhythm with AV dissociation with sinus «captures», episodes of rhythm imposition from cardioverter defibrillator VVI, base heart rate 50 beats/min.

РИС. 3.

Фрагменты Холтеровского мониторингирования пациентки № 6 после имплантации кардиовертера-дефибриллятора

FIG. 3.

Fragments of Holter monitoring of patient No. 6 after implantation of a cardioverter defibrillator

к увеличению электромеханической задержки обоих желудочков, снижение ротации основания левого желудочка и замедление скручивания и раскручивания левого желудочка, выявленные по данным ЭХО-КГ, что по нашему мнению, связано с начальными признаками кардиомиопатии. При генетическом обследовании у ребенка выявлены вариант неясной значимости в генах *PLN* и *ACTN2*, патогенные варианты в которых могут приводить к развитию дилатационной или гипертрофической кардиомиопатии, (OMIM:609909) и (OMIM:612158), однако, результаты валидации по Сэнгеру не однозначны, а от магнитно-резонансной томографии (МРТ) родители пациентки отказались.

Пациентке № 7, имеющей в клинической картине несколько синкопальных состояний, СТБ с фибрилляцией предсердий, снижение фракции выброса до 57 % по данным ЭХО-КГ и вероятно патогенную мутацию в гене *TTN*, проведена МРТ сердца с контрастированием, где выявились участки фиброзирования миокарда левого предсердия, митрального и трикуспидального клапанов в небольшом объеме. Вариант *TTN*, выявленный у этой пациентки, может приводить к дилатационной кардиомиопатии (ОМИМ 604145), начальными проявлениями которой вероятно и являются фиброз и нарушение насосной функции миокарда. У 11-летнего мальчика № 4 при генетическом исследовании выявлен вероятно патогенный вариант гена *PRDM16*, который описан при синдроме некомпактного миокарда левого желудочка, тип 8, а при проведении МРТ с контрастированием обнаружены фиброзные изменения левого и правого предсердий, межпредсердной перегородки и устьев легочных вен и неравномерное накопление контраста по передней стенке правого желудочка на уровне трабекулярной части. Критерием включения в нашу группу детей было отсутствие структурных заболеваний сердца. В течение наблюдения у 3 наших больных (№ 7, 11, 17), после получения положительного генетического теста на наличие вариантов, ассоциированных с развитием и каналопатий, мы смогли выявить функциональные отклонения, которые могут свидетельствовать о начальных признаках формирования органической патологии, в одном случае (№ 3) наблюдали прогрессирование нарушения проводящей системы сердца. Результаты генетического исследования у сибсов № 1 и № 2 позволили акцентировать внимание на необходимости регулярной оценки состояния полостей сердца и его сократительной способности по данным ЭХО-КГ для возможности своевременной коррекции начальных признаков кардиомиопатии. СТБ с наджелудочковыми тахикардиями может быть первым проявлением структурной патологии сердца. По нашему мнению, генетическое исследование должно входить в план обследования детей с СТБ, т.к. оно позволяет выявить генетические механизмы прогрессирующих органических заболеваний миокарда и кардиомиопатий, а также выделить группу пациентов, которым требуется углубленное обследование, например, МРТ сердца. Критерии для определения показаний к более тщательному обследованию детей для исключения структурной патологии сердца должны быть разработаны на более крупных выборках пациентов детского возраста с СТБ.

Лечение синдрома тахи-брадикардии представляет значительные сложности, т.к. часть пациентов нуждается в антиаритмической терапии, побочными эффектами от которой часто является брадикардия. Однако, урежение ритма, уже изначально диагностированное у пациентов в рамках СТБ, может усугубиться при назначении антиаритмических препаратов. Имплантация ЭКС является методом, купирующим редкий ритм, однако, тахикардии при этом не устраняются. Наиболее оптимальным для лечения у взрослых с СТБ

является сочетанное применение имплантированного ЭКС и антиаритмической терапии или катетерной абляции [24, 25]. В литературе активно обсуждаются преимущества этих методик для взрослых пациентов с СТБ, но нам не удалось найти ни одной работы по сравнению у детей этих методов лечения.

Выбор препаратов с антиаритмическим эффектом у детей ограничен в сравнении со взрослыми [26]. 39 % детей в нашем исследовании получали антиаритмическую терапию препаратами IC класса (аллапинин, пропафенон), бета-блокаторами атенололом, соталолом или амиодароном согласно существующим рекомендациям в возрастных дозировках. Дополнительные сложности у пациентов детского возраста создают необходимость более частой, чем у взрослых коррекции дозы в зависимости от веса и быстрое наступление истощения антиаритмического эффекта, что приводит к необходимости смены препарата.

У взрослых пациентов с СТБ в литературе обсуждаются как режимы стимуляции имплантированного ЭКС, так и предпочтительные места локализации электродов [24, 27]. Радиочастотная катетерная абляция является также возможным вариантом лечения для пациентов с ТБС и фибрилляцией предсердий с уровнем рекомендаций IIa [25] и обсуждается как более эффективная методика для снижения смертности и прогрессирования мерцательной аритмии у пациентов с ТБС в сравнении с ЭКС [25, 27, 28]. В нашей группе РЧА была проведена только у одного пациента (№ 16) с зарегистрированным пароксизмом АВ-узловой реципрокной тахикардии. Имплантация ЭКС является методом лечения CCCU и СТБ у детей и взрослых при наличии показаний [1-4], но ее проведение иногда затруднено из-за возрастных особенностей у пациентов раннего и младшего возраста. В нашей группе 33 % детей нуждались в имплантации антиаритмического устройства, у 2 девочек в связи с диагностированным синдромом Бругада был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор, у остальных 4 пациентов проведена имплантация ЭКС.

Альтернативой хирургическому лечению могут стать биологические кардиостимуляторы, разработка которых в настоящее время активно проводится за рубежом [29]. Один из механизмов создания биостимуляторов – дифференцировка *in vitro* стволовых клеток или прямая модификация различных типов сердечных клеток в клетки с пейсмекерными свойствами. Возможно также создание искусственных водителей ритма из инертных кардиомиоцитов в пейсмекерные клетки *in vivo* путем переноса генов с помощью аденовирусных векторов или мезенхимальных стволовых клеток, или инъекций генно-инженерных стволовых клеток [29].

Для некоторых наследственно обусловленных CCCU в последние годы изучается возможность лечения ген-специфическими препаратами [30, 31]. У мышиных моделей можно вызывать или устранять дисфункцию синусового узла, АВ-блокады и желудочковые аритмии, сопровождающие их, путем генетического воздействия на активируемые гиперполяризацией цАМФ-зависимые ионные каналы HCN4, ток *I_f* и на каналы GIRK4

и входящий ток калиевого выпрямления IKACH [30, 31, 32]. Тот же эффект в виде устранения генетически обусловленных брадиаритмий может быть достигнут и прямым ингибированием тока IKACH фармакологическим препаратом терципином-Q [30, 32, 33].

ТБС, как одно из ЭКГ проявлений, описан у пациентов с различными нарушениями сердечной проводимости, дилатационной кардиомиопатией, наджелудочковыми аритмиями и с вариантами в гене *TNNI3K* [19, 34-36]. Исследования активности TNNI3K-киназы у людей с вариантами этого гена и различными сердечными фенотипами продемонстрировали как возможное снижение [35, 36], так и повышение активности фермента [34]. У моделей, экспрессирующих более высокие уровни TNNI3K, показана большая представленность сердечных аритмий, замедление сердечной проводимости, ремоделирование сердца, а выраженность этих изменений снижается при отсутствии киназной функции белка или при ингибировании TNNI3K. Окончательный механизм влияния измененной активности киназы на формирование нарушений сердечного ритма и проводимости неясен, поскольку есть описания как повышения, так и снижения процесса аутофосфорилирования. Особенно полезными могли бы стать разработка и применение селективных препаратов, подавляющих активность TNNI3K, для пациентов с выявленными генетическими вариантами, как, например, наши пациенты № 1 и 2. В настоящее время ведутся разработки ингибиторов TNNI3K-киназы, наиболее эффективными из которых остаются GSK854, GSK114 и GSK329 [37-39], однако, клинические испытания еще не проводились.

Представляет интерес экспериментальная генная терапия некоторых случаев ТБС, в частности синдрома, обусловленного аномальной реакцией на аденозин, когда аденозин-обусловленные посттахикардитические паузы ритма возникают за счет не снижения автоматизма основного водителя ритма, а за счет «блокады выхода» между синоатриальным узлом и предсердиями. Причиной CCCY может стать дефицит аденозиндезаминазы 2 (ADA2) – фермента, участвующего в синтезе аденозина, и в этих случаях показана эффективность генной терапии в экспериментальных работах на животных с ТБС в виде улучшения функции сердца и уменьшения симптомов у мышей [40]. Применение биологических кардиостимуляторов и ген-специфической терапии у пациентов с CCCY в настоящее время изучено недостаточно для внедрения и широкого применения в медицину, но представляет собой перспективное для будущих исследований направление, которое позволит предложить альтернативу или отказаться полностью от устройств временной или краткосрочной стимуляции у пациентов с CCCY.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, по нашим данным течение синдрома слабости тахи-брадикардии у детей без органической патологии сердца в 67 % случаев сопровождается

развитием обморочных состояний и в 56 % – сердцебиениями. Только 17 % детей с СТБ не предъявляют жалоб. Сочетание СТБ с нарушением АВ проведения отмечается в 61 % случаев. У 78 % детей с СТБ нами были выявлены генетические предпосылки для развития сердечных аритмий, кардиомиопатий. Генетическое исследование, по нашему мнению, должно входить в план обследования детей с СТБ, т.к. позволяет диагностировать генетические механизмы прогрессирующих органических заболеваний миокарда, кардиомиопатий, ранние проявления которых не всегда выявляются у детей при стандартном обследовании. По нашим данным, дети с СТБ нуждаются в назначении антиаритмической терапии в 39 % случаев, в 33 % – в имплантации антиаритмического устройства. Изучение различных «компенсаторных» генетических или фармакологических механизмов позволит открыть инновационные терапевтические подходы у пациентов с брадиаритмиями и СТБ, что позволит отсрочить хирургическое лечение или избежать его, что крайне желательно в связи с трудностями из-за возрастных анатомо-физиологических особенностей у детей раннего и младшего возраста.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, Edgerton JR, et al. 2018 ACC/AHA/HRS guideline on the evaluation and management of patients with bradycardia and cardiac conduction delay: executive summary: 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): 932–987. doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.043
2. Ревшвили А.Ш., Артюхина Е.А., Глезер М.Г., Базаев В.А., Баталов Р.Е., Бокерия Л.А. и др. Брадиаритмии и нарушения проводимости. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021; 26(4): 4448. [Revishvili AS, Artyukhina EA, Glezer MG, Bazayev VA, Batalov RE, Bokeria LA, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Bradyarrhythmias and conduction disorders. *Russian Journal of Cardiology*. 2021; 26(4): 4448. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4448
3. Shah MJ, Silka MJ, Silva JNA, Balaji S, Beach CM, Benjamin MN, et al. 2021 PACES Expert Consensus Statement on the Indications and Management of Cardiovascular Implantable Electronic Devices in Pediatric Patients. *Heart Rhythm*. 2021; 18(11): 1888-1924. doi: 10.1016/j.hrthm.2021.07.038
4. Федеральные клинические рекомендации по оказанию помощи детям с синдромом слабости синусового узла, 2016. [Federal clinical guidelines for care of children with sick sinus syndrome 2016. (In Russ.)]. URL: <https://cardio-rus.ru/recommendations/all/?page=1>

5. Kaplan BM, Langendorf R, Lev M, Pick A. Tachycardia-bradycardia syndrome (so-called "sick sinus syndrome"). Pathology, mechanisms and treatment. *Am J Cardiol.* 1973; 31(4): 497–508. doi: 10.1016/0002-9149(73)90302-0
6. Semelka M, Gera J, Usman S. Sick sinus syndrome: a review. *Am Fam Physician.* 2013; 87(10): 691–696.
7. Dobrzynski H, Boyett MR, Anderson RH. New insights into pacemaker activity: promoting understanding of sick sinus syndrome. *Circulation.* 2007; 115(14): 1921–1932. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.616011
8. Dakkak W, Doukky R. *Sick Sinus Syndrome.* 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
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, Shkolnikova M, Kalinin L. Mechanisms of formation, classification, clinical course and prognosis of "idiopathic" disorders of the sinus node in childhood. *Journal of Arrhythmology.* 2008; 52: 5-13. (In Russ.)].
10. Школьников М.А. *Жизнеугрожающие аритмии у детей.* М.: Нефтяник; 1999. [Shkolnikova MA. *Life-threatening arrhythmias in children.* M.: Neftyanik; 1999. (In Russ.)].
11. Bigger Jr JT, Reiffel JA. Sick sinus syndrome. *Annu Rev Med.* 1979; 30: 91–118. doi: 10.1146/annurev.me.30.020179.00051550
12. Keller KB, Lemberg L. The sick sinus syndrome. *Am J Crit Care.* 2006; 15(2): 226–229.
13. Padda I, Sebastian SA, Khehra N, Mahtani A, Sethi Y, Panthangi V, et al. Tachy-brady syndrome: Electrophysiology and evolving principles of management. *Dis Mon.* 2024; 70(2): 101637. doi: 10.1016/j.disamonth.2023.101637
14. Brouillard RP, Bedynek JL Jr, Cheitlin MD, D'Ambrosio U. Tachy-brady syndrome following open heart surgery. *Chest.* 1973; 63(3): 442–446. doi: 10.1378/chest.63.3.442
15. Namboodiri N, Bohora S, Ajitkumar VK, Tharakan JA. A case of "tachy-brady syndrome": what is the mechanism? *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2016; 15(5): 261–264. doi: 10.1016/j.ipej.2016.03.001
16. Tse G, Liu T, Li KH, Laxton V, Wong AO, Chan YW, et al. Tachycardia-bradycardia syndrome: Electrophysiological mechanisms and future therapeutic approaches (Review). *Int J Mol Med.* 2017; 39(3): 519–526. doi: 10.3892/ijmm.2017.2877
17. Полякова Е.Б., Школьников М.А., Воинова В.Ю. Генетические механизмы синусовой брадикардии и синдрома слабости синусового узла. *Клиническая генетика в педиатрии.* 2018; 97(3): 75–83. [Polyakova EB, Sckolnikova MA, Voinova VY. Genetic mechanisms of sinus bradycardia and sinus node weakness syndrome. *Pediatrics.* 2018; 97(3): 75–83. (In Russ.)]. doi: 10.24110/0031-403X-2018-97-3-75-83
18. Manoj P, Kim JA, Kim S, Li T, Sewani M, Chelu MG, et al. Sinus node dysfunction: current understanding and future directions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2023; 324(3): H259–H278. doi: 10.1152/ajpheart.00618.2022
19. Полякова Е.Б., Щербак Н.В. Вариант гена TNNI3K, ассоциированный с семейным заболеванием проводящей системы сердца и суправентрикулярной тахикардией: клиническое наблюдение. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2022; 101(4): 184–189. [Polyakova EB, Shcherbakova NV. Variant of the TNNI3K gene associated with familial conduction disease and supraventricular tachycardia: a clinical case. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky.* 2022; 101(4): 184–189 (In Russ.)]. doi: 10.24110/0031-403X-2022-101-4-184-189
20. Wacker-Gussmann A, Oberhoffer-Fritz R, Westphal DS, Hessling G, Wakai RT, Strasburger JF. The missense variant p.(Gly482Arg) in *HCN4* is responsible for fetal tachy-bradycardia syndrome. *Heart Rhythm Case Rep.* 2020; 6(6): 352–356. doi: 10.1016/j.hrcr.2020.03.003
21. Villarreal-Molina T, García-Ordóñez GP, Reyes-Quintero ÁE, Domínguez-Pérez M, Jacobo-Albavera L, Nava S, et al. Clinical Spectrum of *SCN5A* Channelopathy in children with primary electrical disease and structurally normal hearts. *Genes (Basel).* 2021; 13(1): 16. doi: 10.3390/genes13010016
22. Wilde AAM, Amin AS. Clinical Spectrum of *SCN5A* Mutations: Long QT Syndrome, Brugada Syndrome, and Cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol.* 2018; 4(5): 569–579. doi: 10.1016/j.jacep.2018.03.006
23. Aizawa Y, Fujisawa T, Katsumata Y, Kohsaka S, Kunitomi A, Ohno S, et al. Sex-Dependent Phenotypic Variability of an *SCN5A* Mutation: Brugada Syndrome and Sick Sinus Syndrome. *J Am Heart Assoc.* 2018; 7(18): e009387. doi: 10.1161/JAHA.118.009387
24. Zhang R, Wang Y, Yang M, Yang Y, Wang Z, Yin X, et al. Risk stratification for atrial fibrillation and outcomes in tachycardia-bradycardia syndrome: ablation vs. pacing. *Front Cardiovasc Med.* 2021; 8: 674471. doi: 10.3389/fcvm.2021.674471
25. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim YH, Saad EB, Aguinaga L, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Executive summary. *Europace.* 2018; 20(1): 157–208. doi: 10.1093/europace/eux275
26. Ковалев И.А., Хамнагадаев И.А., Свинцова Л.И., Кручина Т.К., Садыкова Д.И., Сабирова Д.Р. и др. Суправентрикулярные (наджелудочковые) тахикардии у детей. *Педиатрическая фармакология.* 2019; 16(3): 133–143. doi: 10.15690/pf.v16i3.2024
27. Lau CP, Tachapong N, Wang CC, Wang JF, Abe H, Kong CW, et al. Septal pacing for atrial fibrillation suppression evaluation study group. Prospective randomized study to assess the efficacy of site and rate of atrial pacing on long-term progression of atrial fibrillation in sick sinus syndrome: septal pacing for atrial fibrillation suppression evaluation (SAFE) study. *Circulation.* 2013; 128(7): 687–693. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001644
28. Zhang S, Yang Y, Xia Y, Gao L, Zhang X, Tse G, et al. Long-term effect of catheter ablation on tachycardia-bradycardia syndrome: evidenced by 10 years

follow up. *Acta Cardiol.* 2020; 75(6): 537-543. doi: 10.1080/00015385.2019.1630055

29. Komosa ER, Wolfson DW, Bressan M, Cho HC, Ogle BM. Implementing biological pacemakers: design criteria for successful. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2021; 14(10): e009957. doi: 10.1161/CIRCEP.121.009957

30. Mesirca P, Alig J, Torrente AG, Müller JC, Marger L, Rollin A, et al. Cardiac arrhythmia induced by genetic silencing of 'funny' (f) channels is rescued by GIRK4 inactivation. *Nat Commun.* 2014; 5: 4664. doi: 10.1038/ncomms5664

31. Mesirca P, Fedorov VV, Hund TJ, Torrente AG, Bidaud I, Mohler PJ, et al. Pharmacologic approach to Sinoatrial Node Dysfunction. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2021; 61: 757-778. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-031120-115815

32. Mesirca P, Bidaud I, Briec F, Evain S, Torrente AG, Le Quang K, et al. G protein-gated IKACH channels as therapeutic targets for treatment of sick sinus syndrome and heart block. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016; 113(7): E932-41. doi: 10.1073/pnas.1517181113

33. Bidaud I, Chong ACY, Carcouet A, Waard S, Charpentier F, Ronjat M, et al. Inhibition of G protein-gated K⁺ channels by tertiapin-Q rescues sinus node dysfunction and atrioventricular conduction in mouse models of primary bradycardia. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 9835. doi: 10.1038/s41598-020-66673-8

34. Podliesna S, Delanne J, Miller L, Tester DJ, Uzunyan M, Yano S, et al. Supraventricular tachycardias, conduction disease, and cardiomyopathy in 3 families with the same rare variant in TNNI3K (p.Glu768Lys). *Hear. Rhythm.* 2019; 16(1): 98-105. doi: 10.1016/j.hrthm.2018.07.015

35. Fan LL, Huang H, Jin JY, Li JJ, Chen YQ, Zhao SP, et al. Whole exome sequencing identifies a novel mutation (c.333 + 2T > C) of TNNI3K in a Chinese family with dilated cardiomyopathy and cardiac conduction disease. *Gene.* 2018; 648: 63-67. doi: 10.1016/j.gene.2018.01.055

36. Liu J, Liu D, Li M, Wu K, Liu N, Zhao C, et al. Identification of a nonsense mutation in TNNI3K associated with cardiac conduction disease. *J Clin Lab Anal.* 2020; 34(9): e23418. doi: 10.1002/jcla.23418

37. Vagnozzi RJ, Gatto GJ Jr, Kallander LS, Hoffman NE, Mallilankaraman K, et al. Inhibition of the cardiomyocyte-specific kinase TNNI3K limits oxidative stress, injury, and adverse remodeling in the ischemic heart. *Sci Transl Med.* 2013; 5(207): 207ra141. doi: 10.1126/scitranslmed.3006479

38. Lawhorn BG, Philp J, Graves AP, Shewchuk L, Holt DA, Gatto GJ Jr, et al. GSK114: A selective inhibitor for elucidating the biological role of TNNI3K. *Bioorg Med Chem Lett.* 2016; 26(14): 3355-3358. doi: 10.1016/j.bmcl.2016.05.033

39. Pang H, Wang N, Chai J, Wang X, Zhang Y, Bi Z, et al. Discovery of novel TNNI3K inhibitor suppresses pyroptosis and apoptosis in murine myocardial infarction injury. *Eur J Med Chem.* 2020; 197: 112314. doi: 10.1016/j.ejmech.2020.112314

40. Guieu R, Deharo JC, Maille B, Crotti L, Torresani E, Brignole M, Parati G. Adenosine and the Cardiovascular System: The Good and the Bad. *J Clin Med.* 2020; 9(5): 1366. doi: 10.3390/jcm9051366

Сведения об авторе

Полякова Екатерина Борисовна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела детской кардиологии и аритмологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева; e-mail: e_polyakova75@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6028-1156>

Information about the author

Ekaterina B. Polyakova – Cand. Sc. (Med), Senior Research Officer at the Department of Pediatric Cardiology and Arrhythmology Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Childrens Surgery; e-mail: e_polyakova75@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6028-1156>