

*На правах рукописи*

Кофейникова  
Ольга Александровна

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ  
АРИТМОГЕННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ У ДЕТЕЙ

3.1.21. Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

**Васичкина Елена Сергеевна – доктор медицинских наук, доцент**

**Официальные оппоненты:**

**Балыкова Лариса Александровна** – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва», администрация, проректор по инновационной деятельности в сфере биотехнологии и медицины; кафедра педиатрии, профессор

**Макаров Леонид Михайлович** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр детей и подростков Федерального медико-биологического агентства», Центр синкопальных состояний и сердечных аритмий, руководитель

**Ведущая организация**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Захита состоится 15 октября 2025 года в 13:00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.028.01 (Д 208.054.03) на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу, (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, [www.almazovcentre.ru](http://www.almazovcentre.ru))

Автореферат разослан «\_\_\_» 2025 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета 21.1.028.01 (Д 208.054.03),  
кандидат медицинских наук, доцент

  
Леонова Ирина Александровна

## Общая характеристика работы

### Актуальность темы исследования

Аритмогенная кардиомиопатия (АКМП) – редкое наследственное заболевание, основными проявлениями которого являются желудочковые аритмии (ЖА) и дилатация правого (ПЖ) или, реже, левого желудочка (ЛЖ) со снижением их систолической функции вследствие прогрессирующего замещения кардиомиоцитов фиброзной и/или фиброзно-жировой тканью (Corrado et.al. 2017, Towbin et al. 2019). Клиническая картина АКМП вариабельна: от бессимптомного течения до внезапной сердечной смерти (ВСС). Более того, тяжесть заболевания, прогрессирование и исход у пациентов значительно различаются ввиду высокой пенетрантности заболевания (Corrado et.al. 2017).

Ранее данная кардиомиопатия считалась заболеванием, характерным исключительно для взрослой популяции и поражающим только ПЖ. С начала 2000-х годов АКМП стала предметом более углубленного изучения, что привело к признанию вовлечения ЛЖ при данной кардиомиопатии. Так, с 2019 года помимо «классической» праводоминантной формы стали выделять «неклассические» фенотипы – леводоминантный и бивентрикулярный (Towbin et al. 2019). Кроме того, в мировой литературе появились описания случаев АКМП в детской популяции (Daliento et.al.1995, Bause et.al.2011).

Однако, несмотря на значительный прогресс в изучении АКМП у взрослых, в педиатрической практике сохраняется низкий уровень осведомленности о данном заболевании, что негативно влияет на его выявляемость и своевременную диагностику. Это подтверждается данными литературы, согласно которым каждая четвертая ВСС у детей связана с АКМП (Caileigh et.al.2014).

Вероятно, это обусловлено прежде всего возможностью бессимптомного течения заболевания и трудностью постановки диагноза у педиатрических пациентов. До сих пор ведутся споры о том, в какой степени существующие критерии для диагностики этого заболевания чувствительны и специфичны в детской популяции, поскольку они были валидированы на взрослом населении (Towbin et.al.2017, Cicenia et.al.2022). Так, для оценки ряда критериев необходимо проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с контрастированием и гистологического исследования, однако у детей эти методы зачастую невозможны из-за возрастных ограничений и высокого риска осложнений. Кроме того, такие критерии, как инверсия зубца Т или эпсилон-волна, могут быть недостаточно информативны из-за возрастных особенностей электрокардиограммы (ЭКГ) покоя у детей.

Важно подчеркнуть, что проявления заболевания в виде желудочковых нарушений ритма и морфофункциональных изменений миокарда неспецифичны и требуют тщательной дифференциальной диагностики со другими заболеваниями. Прежде всего необходимо исключить тахиинфарктную кардиомиопатию (ТКМП), поскольку при данной патологии частые идиопатические ЖА могут вызывать вторичные по отношению к нарушениям ритма изменениям миокарда в виде дилатации полостей сердца и/или снижению сократительной способности миокарда (В.И. Стеклов и др. 2022). Верификация диагноза критически важна для определения тактики ведения пациентов. В отличие от ТКМП, имеющей обратимый характер и благоприятный прогноз, АКМП ассоциирована с худшим прогнозом течения заболевания и высоким риском ВСС (Towbin et.al.2019, В.И. Стеклов и др.2022).

Вышеизложенное подчеркивает необходимость повышения внимания к этому заболеванию в детской популяции и разработке мер для ранней диагностики и снижения детской смертности. На сегодняшний день отсутствуют четкие представления о течении и заболевании у детей, а также специфичные диагностические критерии заболевания, в том числе для дифференциальной диагностики. Поэтому необходимо изучить клинические, ЭКГ-признаки, структурные и морфофункциональные особенности АКМП в педиатрической популяции, а также факторы риска неблагоприятного прогноза, что позволит облегчить диагностический поиск и выбор правильной стратегии ведения пациента.

В связи с тем, что мы вступаем в эпоху новых терапевтических возможностей, в том числе генной терапии АКМП, приоритетным является анализ течения заболевания у педиатрических пациентов. Исследования проявления и прогрессирования данного заболевания в детском возрасте являются важным шагом в этом направлении.

### **Степень разработанности темы исследования**

Несмотря на достаточно большой опыт изучения АКМП у взрослых, сведения о течении этого заболевания у пациентов детского возраста практически отсутствуют, поскольку традиционно считалось, что эта патология в основном поражает лиц старше 30-40 лет (Corrado et.al. 2017, Towbin et al. 2019). В настоящее время в литературе представлены лишь единичные публикации, описывающие отдельные клинические случаи или небольшие когорты с дебютом заболевания в детском возрасте и относительно коротким периодом наблюдения (Daliento et.al.1995, Bause et.al.2011).

Своевременная диагностика АКМП у педиатрических пациентов (Towbin et al. 2019, Daliento et.al.1995, Bause et.al.2011). В исследовании Roudijk R. и соавторов было подтверждено, что дети с АКМП подвержены повышенному риску опасных для жизни аритмий и ВСС, что делает точную диагностику и раннее начало лечения критически важными для улучшения прогноза заболевания (Roudijk et.al.2021).

Однако до сих пор остаются недостаточно изученными данные о возрасте манифестации, клинических особенностях и исходах АКМП у педиатрических больных. Кроме того, большинство предыдущих исследований были сосредоточены на праводоминантной форме АКМП (Towbin et al. 2019). На сегодняшний день известно, что фенотипический спектр заболевания включает леводоминантное и бивентрикулярное поражение (Towbin et al. 2019). Частота развития и клинические проявления «неклассических» форм этой кардиомиопатии у пациентов детского возраста также остаются неизученными.

В настоящее время спектр генов, ассоциированных с развитием АКМП, значительно расширен, однако корреляция между генотипом и фенотипом, особенно в детской возрастной группе, остается малоизученной (Towbin et al. 2019).

Кроме того, на сегодняшний день отсутствует алгоритм дифференциальной диагностики с наиболее клинически схожим заболеванием – ТКМП.

Длительное наблюдение за большой группой детей с АКМП позволит выделить особенности течения заболевания, определить наиболее типичные клинические проявления для оптимизации диагностического, в том числе дифференциального подхода, определить исходы и прогноз аритмогенных событий с целью их своевременной профилактики и лечения.

### **Цель исследования**

Изучить клинические особенности, закономерности течения, прогноз аритмогенной кардиомиопатии у детей для обоснования программы ведения пациентов.

### **Задачи исследования**

1. Представить клиническую характеристику пациентов детского возраста с аритмогенной кардиомиопатией.
2. Установить взаимосвязь возраста и появления электрокардиографических и морфофункциональных изменений в сердце при аритмогенной кардиомиопатии у детей.
3. Проанализировать корреляцию между молекулярно-генетическим вариантом и фенотипом аритмогенной кардиомиопатии.

4. Провести сравнительный анализ между аритмогенной и тахииндуцированной кардиомиопатиями (данные клинического течения и инструментальных исследований) и предложить критерии дифференциальной диагностики.
5. Установить факторы риска неблагоприятного течения, исходы и прогноз аритмогенной кардиомиопатии у пациентов детского возраста.

### **Научная новизна**

Впервые проведена комплексная оценка дебюта, клинической картины и частота встречаемости (диагностическая ценность) «больших» и «малых» критериев аритмогенной кардиомиопатии у детей.

Продемонстрировано, что манифестация аритмогенной кардиомиопатии возможна у детей начиная с дошкольного возраста.

Установлено, что более 50,0 % детей имеют «неклассическую» форму заболевания. У трети пациентов с аритмогенной кардиомиопатией имеют место недесмосомные мутации.

Описано редкое проявление аритмогенной кардиомиопатии — «горячая» фаза, сопровождающееся болью в грудной клетке и повышением уровня тропонина I.

Разработана модель прогнозирования вероятности аритмогенной кардиомиопатии у детей.

Получены новые данные об ассоциации генотипа и вероятности развития аритмогенных событий и тяжелой хронической сердечной недостаточности у детей с аритмогенной кардиомиопатией.

Получены новые данные об отличительных чертах аритмогенной кардиомиопатии при его ранней манифестации, к которым относятся: полиморфизм желудочковой аритмии, редкая встречааемость эпсилон-волны, невозможность использования группы критериев «аномалии реполяризации».

Впервые описано неблагоприятное течение аритмогенной кардиомиопатии с первичным поражением правого желудочка и прогрессированием до бивентрикулярного, ассоциированное с крайне редкими мутациями в генах *MYH7* и *ALPK3*.

Показано, что риск аритмогенных событий у детей с аритмогенной кардиомиопатией на фоне мутации в гене *PKP2* (плакофиллина) ниже, по сравнению с пациентами, имеющими мутации в других генах.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Установлено, что дебют аритмогенной кардиомиопатии может быть у детей дошкольного возраста.

При изучении «горячей» фазы заболевания продемонстрирована необходимость у всех детей с подобной клинико-лабораторной картиной в дифференциальный ряд включать аритмогенную кардиомиопатию, а в план обследования - генетическое тестирование. Подчеркнута прогностическая роль данного явления.

Особенности генетического спектра аритмогенной кардиомиопатии у пациентов детского возраста обуславливают необходимость включения в диагностическую панель не только десмосомных, но и недесмосомных генов, особенно при подозрении на леводоминантную и бивентрикулярную формы.

Высокотехнологичные методы исследования, такие как магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием и генетический анализ повышают точность диагностики аритмогенной кардиомиопатии.

Генетическое тестирование ценно не только в диагностических, но и прогностических целях. Дети с мутациями в гене *PKP2* менее подвержены риску аритмогенных событий.

Установлено, что через 17 месяцев от первой манифестации желудочковой аритмии, более чем у 50% детей с аритмогенной кардиомиопатией произойдет аритмогенное событие, что

демонстрирует важность обсуждения профилактики внезапной сердечной смерти в кратчайшие сроки после постановки диагноза.

На основании полученных результатов были выявлены критерии дифференциальной диагностики аритмогенной и тахииндуцированной кардиомиопатий, а также разработана прогностическая модель для определения наличия у пациента аритмогенной кардиомиопатии.

Внедрение предложенной прогностической модели в клиническую практику врача-педиатра и детского кардиолога позволит своевременно выявлять пациентов с высоким риском развития аритмогенной кардиомиопатии.

Предложена программа этапной диагностики и ведения пациента с аритмогенной кардиомиопатией.

## **Методология и методы исследования**

Был проведен анализ научной литературы, касающейся клинического течения и генетического спектра аритмогенной кардиомиопатии у детей, а также вопросов дифференциальной диагностики данного заболевания.

Работа выполнена в дизайне про- и ретроспективного когортного исследования. В исследование включено 44 ребенка, проходивших обследование и лечение на базах ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России в период с 2011 по 2024 г. В работе были применены клинико-анамnestические, генетические и генеалогические, инструментальные и статистические методы исследования.

## **Положения, выносимые на защиту**

1. Аритмогенная кардиомиопатия у 37,5% пациентов имеет дебют в дошкольном и младшем школьном возрасте, у 62,5% в старшем школьном возрасте. Дебют заболевания начинается с бессимптомных желудочковых аритмий. Клиническая картина кардиомиопатии представлена аритмогенными событиями (синкопе, устойчивая желудочковая тахикардия, срабатывание имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора), сердечной недостаточностью и у 20,8% детей симптомокомплексом, проявляющимся болью в грудной клетке и повышением уровня тропонина I («горячая» фаза). Более 50% детей имеют леводоминатную или бивентрикулярную форму заболевания.
2. Основными клиническими и электрокардиографическими критериями, позволяющими провести дифференциальную диагностику между аритмогенной и сходной по клинико-функциональным проявлениям тахииндуцированной кардиомиопатией являются наличие синкопе, среднесуточная плотность желудочковой аритмии <20%, полиморфный характер желудочковой экстрасистолии, наличие желудочковой тахикардии и поздних потенциалов желудочек при аритмогенной кардиомиопатии.
3. Генотип аритмогенной кардиомиопатии у большинства детей представлен десмосомными мутациями, треть пациентов имеет мутации в недесмосомных генах. Недесмосомные мутации достоверно чаще ассоциированы с развитием леводоминатной формы заболевания. Наличие гомозиготных, компаунд-мутаций, а также дигенных мутаций с вовлечением как десмосомных, так и недесмосомных генов связано с быстропрогрессирующей сердечной недостаточностью.

## **Степень достоверности и апробация результатов**

Результаты диссертационной работы представлены в качестве докладов на Российских научных конференциях, съездах и конгрессах, в том числе с международным участием: Российской национальный конгресс кардиологов–2022 (Казань, Россия, 2022), X Санкт-Петербургская школа аритмологии–2022 (X Всероссийская Школа с международным участием) (Санкт-Петербург, Россия, 2022), 23-й Конгресс Российского общества холтеровского

мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (Саранск, Россия, 2022), XIX Российской конгресс с международным участием «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе» (Казань, Россия, 2022), XII Всероссийский конгресс «Детская кардиология 2022» (Москва, Россия, 2022), 24-й Конгресс Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (Ярославль, Россия, 2023), VI Инновационный Петербургский медицинский форум (Санкт-Петербург, Россия, 2023), Юбилейный X Форум молодых кардиологов Российского кардиологического общества «Движение вверх» с международным участием (Кемерово, Россия, 2023), XI Санкт-Петербургская школа аритмологии–2023 (XI Всероссийская школа с международным участием) (Санкт-Петербург, Россия, 2023), XIII Всероссийский Семинар памяти профессора Н.А. Белоконь «Реальная клиническая практика в детской кардиологии: проблемы и решения» (Мытищи, Россия, 2023), 25-й юбилейный Конгресс Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (Санкт-Петербург, Россия, 2024), V Санкт-Петербургский аритмологический форум (Санкт-Петербург, Россия, 2024), Российской национальный конгресс кардиологов–2024 (Санкт-Петербург, Россия, 2024), XII Санкт-Петербургская Школа аритмологии–2024 (Санкт-Петербург, Россия, 2024), Междисциплинарная конференция с международным участием «Неизвестные и редкие заболевания», VIII Конференция «Орфанные заболевания. Диагностика. Лечение. Реабилитация» (Санкт-Петербург, Россия, 2024), XIII Всероссийский Конгресс «Детская кардиология 2024» (Москва, Россия, 2024).

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты исследования интегрированы в лечебный и диагностический процессы следующих учреждений: СПбГБУЗ «Детская городская больница №2 святой Марии Магдалины», СПбГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий», отделения детской кардиологии и медицинской реабилитации детского лечебно-реабилитационного комплекса, а также отделения сердечно-сосудистой хирургии для детей Клиники материнства и детства ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России. Кроме того, материалы исследования включены в учебный и лекционный процессы на кафедре перинатологии и педиатрии с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России.

### **Личный вклад автора**

Автором выполнен обзор литературы по теме диссертационного исследования, разработан дизайн исследования, определена методология исследования, проведен анализ полученных данных и их статистическая обработка. С непосредственным участием автора опубликованы статьи по результатам диссертационного исследования. Автор лично подготовил текст диссертационного исследования и представил результаты на научных и практических конференциях.

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 10 работ, из них 6 статей опубликовано в журналах, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий» Высшей Аттестационной Комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации и 6 статей, входящих в базу данных Scopus. Получено свидетельство о

государственной регистрации Базы Данных №2022620959 от 04.05.2022 «Регистр пациентов детского возраста с аритмогенной кардиомиопатией».

## **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 161 странице машинописного текста и включает в себя введение, 4 главы - обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований, обсуждения, а также заключение, выводы диссертационного исследования, практические рекомендации, список сокращений и использованной литературы. Текст диссертации дополнен 23 таблицами и 34 рисунками. В списке литературы указаны 154 источников, из них 19 отечественных и 135 зарубежных.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы**

Организация, этапы и дизайн исследования одобрены локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (протокол № 01-23 от 23.01.2023 г.). Родители всех пациентов, участвовавших (включенных) в исследовании, давали информированное согласие на проведение диагностических и лечебных мероприятий в рамках плановых госпитализаций. Общий дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

#### **Критерии включения:**

- Пациенты в возрасте до 18 лет с желудочковыми нарушениями ритма (>500 желудочных экстрасистол (ЖЭС)/сутки и/или желудочковой тахикардии (ЖТ)) и наличием дилатации и/или снижения сократительной способности любого из желудочек;
- Наличие информированного согласия, подписанного родителями.

#### **Критерии невключения:**

- Пациенты в возрасте старше 18 лет;
- Наличие следующих заболеваний сердца: первичные электрические заболевания; врожденные пороки сердца; острый воспалительный процесс в миокарде; экстракардиальная патология, как причина вторичных ЖА и дилатации камер сердца; генетически-детерминированная дилатационная кардиомиопатия.

**На 1 этапе исследования** проведен ретроспективный анализ медицинской документации 447 историй болезни пациентов, госпитализированных с ЖА в период с 2011 по 2024 год. Далее проводился отбор пациентов согласно *критериям включения и невключения* после ретроспективной оценки следующих сведений о пациентах: анамнестических данных, жалоб, физикального осмотра, лабораторного мониторинга, ЭКГ, СМ-ЭКГ, Эхо-КГ, тредмил-теста, МРТ сердца с контрастированием. По результатам отбора в исследование было включено 44 пациента, соответствующих критериям включения.

**На 2 этапе исследования** по показаниям были проведены дополнительные исследования: молекулярно-генетическое с использованием панели целевого секвенирования, гистологическое, селективная коронарография, а также ретроспективный анализ динамики заболевания после медикаментозного/радиочастотного подавления ЖА. Пациенты, у которых наблюдались изменения со стороны ПЖ оценивались по TFC 2010, больные с вовлечением ЛЖ или бивентрикулярным поражением – по Падуанским критериям. Были сформированы 2 группы пациентов.

Первая (основная) группа включала 24 пациента, которые соответствовали диагнозу АКМП. Диагноз АКМП был установлен в соответствии с диагностическими критериями данного заболевания (TFC 2010, критерии Падуи) и был подтвержден генетически. Среди пациентов основной группы было 15 (62,5 %) мальчиков и 9 (37,5 %) девочек. Все пациенты были

пробандами. Учитывая стадийность заболевания, а также принимая во внимание тот факт, что у всех пациентов ЖА были зарегистрированы ранее клинических жалоб, дебютом заболевания мы считали возраст первой регистрации желудочковых нарушений ритма. Медиана возраста появления ЖА и появления морфофункциональных изменений миокарда в основной группе составила 12 лет [9-14] и 12 лет [11-15] соответственно. Медиана возраста постановки клинического диагноза АКМП составила 13 лет [12-15]. 9 (37,5 %) детей имели праводоминантную форму АКМП, 7 (29,2 %) – леводоминантную форму АКМП и 8 (33,3 %) – бивентрикулярную форму АКМП. У 16 (66,7 %) детей были обнаружены мутации в десмосомных генах, у 8 (33,3 %) имели недесмосомные мутации.

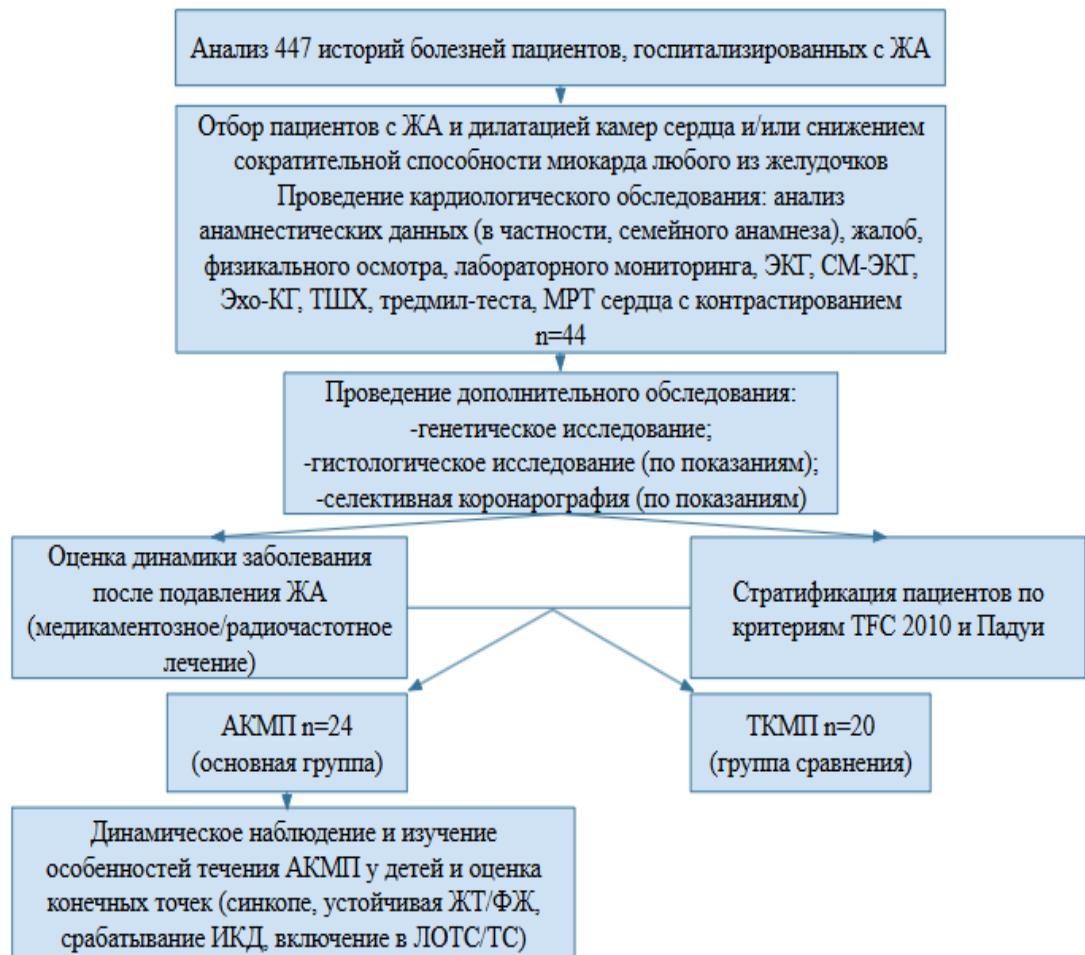


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Примечание: АКМП – аритмогенная кардиомиопатия, ЖА – желудочковая аритмия, ЖНР – желудочковые нарушения ритма, ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ЛОТС – лист ожидания ТС, МРТ – магнитно-резонансная томография, СМ-ЭКГ – суточное мониторирование ЭКГ, ТКМП – тахииндуцированная кардиомиопатия, ТС – трансплантация сердца, ТШХ – тест с шестиминутной ходьбой, ФЖ – фибрилляция желудочков, ЭКГ – электрокардиограмма, Эхо-КГ – эхокардиография, TFC – Task Force Criteria

Во вторую группу (группа сравнения) вошло 20 человек, которым был установлен диагноз ТКМП. В группе сравнения ни один пациент не имел достаточного количества диагностических критериев для верификации АКМП. Критерием постановки диагноза ТКМП были полная нормализация размеров и сократительной способности миокарда желудочков, отсутствие фиброзных изменений по данным МРТ сердца. В группе сравнения было 14 (70,0 %) мальчиков и 6 (30,0 %) девочек. Медиана возраста регистрации ЖА составила 14 лет [7-16], а медиана возраста появления морфофункциональных изменений и возраста постановки диагноза

составляла – 15,5 лет [7,25-16]. 12 (60,0 %) детей имели поражение ЛЖ, 8 (40,0 %) – ПЖ. Ни один из пациентов этой группы не имел бивентрикулярного поражения миокарда. Половина пациентов (n=10; 50,0 %) выполнено молекулярно-генетическое исследование, у всех отрицательные результаты. После успешного лечения ЖА, в 100% случаях произошла нормализация камер сердца и сократительной способности миокарда. Медиана времени обратного ремоделирования морфофункциональных изменений составила 6 месяцев [3-6].

**На 3 этапе исследования** осуществлялось динамическое наблюдение за пациентами основной группы с проведением контрольных обследований (стандартное кардиологическое обследование с выполнением дополнительных исследований по показаниям в рамках плановых госпитализаций) для оценки конечных точек (синкопе, устойчивая ЖТ/фибрилляция желудочков (ФЖ)), срабатывания имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД), включение в лист ожидания трансплантации сердца/трансплантация сердца (ЛОТС/ТС).

Медиана длительности наблюдения за пациентами АКМП составила 27 месяцев [16,5-38]. Данное исследование является самым крупным по величине выборки и самым длительным по медиане наблюдения за больными с АКМП в Российской Федерации. Был создан регистр пациентов детского возраста с АКМП (свидетельство о регистрации базы данных №2022621121 от 04.05.2022 г.).

**При изучении жалоб и анамнеза заболевания** акцент был сделан на возрасте возникновения первых симптомов, регистрации ЖА и времени появления морфофункциональных изменений, сборе анамнеза в отношении наличия ВСС в семье, известных кардиомиопатий.

**Изучение лабораторных данных** включало общий анализ крови, биохимический анализ крови (определение биохимических маркеров воспаления и сывороточных маркеров повреждения миокарда, тиреоидный статус), уровень NT-проБНР.

**При анализе пленки ЭКГ и СМ-ЭКГ** проводился поиск ЭКГ-критериев АКМП. Оценивался характер, морфология и локализация, плотность ЖА.

**Тест с шестиминутной ходьбой** применялся для оценки функционального класса.

**По данным тредмил-теста** оценивались прежде всего функциональные возможности и возникновение нарушений сердечного ритма во время теста.

**Протокол эхокардиографического исследования** включал оценку размеров камер сердца, сократительной способности миокарда обоих желудочков, нарушения кинетики стенок.

**Протокол МРТ-исследования сердца** также включал оценку размеров камер сердца, сократительной способности миокарда обоих желудочков, наличия фиброзных изменений с определением локализации и характера распространения по отношению к слоям миокарда.

**Селективная коронарография** проводилась для дифференциальной диагностики с острым коронарным синдромом.

**Генотипирование** проводилось с использованием панели целевого секвенирования, которая включала 172 гена, связанных с кардиомиопатией.

**Гистопатологическое исследование (эндомиокардиальная биопсия из правых камер сердца или исследование нативного сердца после трансплантации)** проводилось с помощью окрашивания гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону.

После установления диагноза пациентам назначалась антиаритмическая терапия и терапия СН. Интервенционные методы лечения, такие как радиочастотная аблация аритмогенных зон сердца и ИКД проводились согласно актуальным клиническим рекомендациям на момент принятия решений. При развитии тяжелой СН пациентам проводилась трансплантационная комиссия для включения пациента в ЛОТС с последующей ТС.

Полученные результаты были обработаны с помощью статистической программы IBM SPSS Statistics v.26.

## Результаты собственных исследований

При анализе 447 историй болезни пациентов с ЖА было выявлено 24 (5,4%) пациента с диагнозом АКМП. Подробно структура диагнозов у педиатрических пациентов с желудочковыми нарушениями ритма представлена на Рисунке 2.

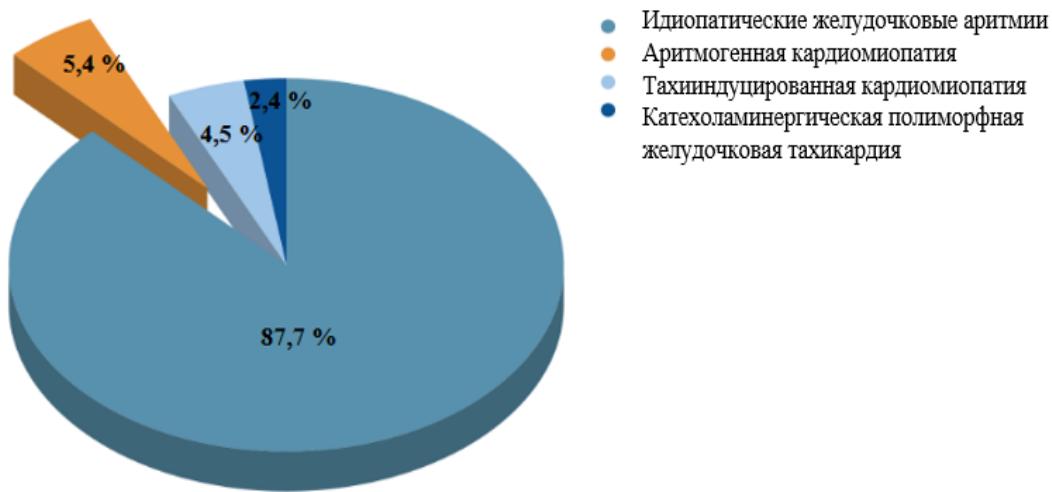


Рисунок 2 – Структура диагнозов у пациентов детского возраста с желудочковыми аритмиями

### **Взаимосвязь возраста и появления электрокардиографических и морфофункциональных изменений в сердце при аритмогенной кардиомиопатии у детей**

Медиана возраста постановки диагноза АКМП составила 13 лет [12-15]. В таблице 1 приведено распределение детей по возрасту диагностики заболевания в соответствие с периодизацией детского возраста по Воронцову И.М., Мазурину А.В. (2009г).

Таблица 1 – Сведения о возрасте диагностики заболевания у детей разных возрастных групп

Возрастная группа	Всего, %
1-3 года	0
4-6 лет	1 (4,2%)
7-11 лет	4 (16,7%)
>12 лет	19 (79,1%)

После проведенного анализа анамнеза, амбулаторных карт, а также медицинских документов было установлено, что у всех пациентов первые ЖА были зарегистрированы до появления клинических симптомов и морфофункциональных изменений: у 7 (29,2 %) пациентов во время профилактического осмотра и диспансеризации, у 17 (70,8%) при осмотре врачом-педиатром после перенесенных интеркуррентных заболеваний.

Важно подчеркнуть, что ЖА имели бессимптомный характер. Медиана их возникновения составила 12 лет [9-14]. Сведения о возрасте дебюта заболевания (время регистрации первых ЖА) в разных возрастных группах представлены на Рисунке 3.

Следует отметить, что только 12 (50,0%) детей наблюдались детскими кардиологом после выявления ЖА.

Медиана времени от регистрации ЖА до возникновения морфофункциональных изменений составила 1 год [0-1].

У 17 (70,8%) пациентов первые жалобы появились также в течении года после выявления ЖА, у 7 (29,2%) – более чем через 1 год (от 1 до 5 лет). Медиана времени от регистрации ЖА до появления первых жалоб составила 4 месяца [2-8].



Рисунок 3 – Сведения о возрасте дебюта заболевания в разных возрастных группах

### **Клиническая характеристика пациентов**

На момент первого обследования в нашем центре жалобы предъявляли 23 (95,8 %) человека, медиана возраста появления жалоб составила 12 лет [10,5-15].

В процессе наблюдения жалобы и клиническая картина у пациентов с АКМП включала сердцебиения у 21 (87,5 %) ребенка, синкопальные состояния – у 14 (58,3 %) детей, симптомы СН в виде одышки и снижения толерантности к физической нагрузке – у 12 (50,0 %), «горячая» фаза – у 5 (20,8 %) больных, у 4 (16,7 %) отмечалась изолированная боль в груди без регистрации «горячей» фазы. Только 1 пациент (4,2 %) оставался бессимптомным как на момент постановки диагноза, так и в ходе дальнейшего наблюдения. Диагноз ЖА у данного пациента был установлен в ходе диспансеризации.

При первичной диагностике, симптомы ХСН имели 12 (50,0 %) пациентов, все имели ХСН II ФК по NYHA. При последующем наблюдении все пациенты имели признаки СН: у 19 (79,2 %) детей функциональный класс ХСН соответствовал II, тогда как у 5 (20,8 %) пациентов зарегистрирована ХСН III-IV ФК (NYHA).

Стоит подчеркнуть, что ни у одного нашего пациента не было внезапной остановки сердца. Однако у 4 (16,7 %) пациентов был отягощен семейный анамнез ВСС (у всех это ВСС родственников 1 и 2 порядка). Семейный анамнез АКМП не был отягощен ни у одного пациента.

### **Электрокардиографические и аритмические особенности аритмогенной кардиомиопатии**

У всех пациентов детского возраста было зарегистрировано более 500 ЖЭС/сутки, а ЖТ была зарегистрирована у 16 (66,7%) пациентов. Следует отметить, что только у 3 (12,5 %) пациентов ЖЭС имела мономорфный характер, во всех остальных случаях (n=21; 87,5 %) ЖЭС имели полиморфный характер и были представлены от 2 до 4 морфологий. В целом в группе пациентов с ЖТ у 12 (50,0 %) детей отмечался мономорфный характер, у 9 (37,5 %) – полиморфный, причем у 4 (16,7 %) детей имело место только полиморфная ЖТ. По данным СМ-

ЭКГ до назначения антиаритмической терапии медиана суточной плотности ЖА составила 8,75 % [1,9-11,1].

«Малый» ЭКГ-критерий по TFC 2010 в виде инверсии зубца Т в V1-V4 при наличии полной блокады правой ножки пучка Гиса – отмечен лишь у 1 (4,2 %) пациента с поражением ПЖ, в возрасте 17 лет. 2 (8,3 %) детей с вовлечением ЛЖ в возрасте 16 лет имели отрицательные зубцы Т в V4-V6, что являлось «малым» Падуанским критерием. У 1 (4,2 %) пациент с бивентрикулярной формой АКМП имел отрицательные зубцы Т в V1-V4 в возрасте 17 лет, что также соответствовало «большому» Падуанскому критерию. Эпсилон-волна («большой» критерий по TFC 2010 и «малый» – по критериям Падуи) была выявлен только у 4 (16,7 %) пациентов с бивентрикулярным вариантом на поздней стадии заболевания, через 4 и 5 лет наблюдения. В 19 (79,2 %) случаях были обнаружены поздние потенциалы желудочков (ППЖ).

Таким образом, при анализе ЭКГ и аритмических данных был выявлен ряд особенностей АКМП в детском возрасте: ЖА носили полиморфный характер, суточная плотность ЖА составляла менее 20% на момент диагностики, наличие ППЖ у большинства пациентов, ряд диагностических критериев заболевания из группы «аномалий реполяризации» обладали низкой информативностью.

### **Морфофункциональные и структурные особенности аритмогенной кардиомиопатии**

В зависимости от вовлечения желудочка все пациенты по данным визуализирующих методов обследования были разделены на 3 группы: с изолированным поражением ПЖ («классическая», праводоминантная форма) или ЛЖ (леводоминантная форма) и бивентрикулярная форма заболевания – «неклассические» формы. Так, на момент первичного обследования 11 (45,8 %) детей имели ПЖ форму АКМП, 9 (37,5 %) – АКМП с вовлечением ЛЖ и 4 (16,7 %) – бивентрикулярный фенотип АКМП. При детальном анализе анамнестических данных пациентов было установлено, что у 3 пациентов с бивентрикулярным фенотипом первично был поражен ПЖ, у 1 пациента – ЛЖ.

В ходе последующего наблюдения у ряда пациентов с первичным поражением одного из желудочков наблюдалось прогрессирование заболевания до бивентрикулярного поражения (Рисунок 4).



Рисунок 4 – Структура фенотипов заболевания исходно и в динамике

### **Генотип-фенотипические корреляции у пациентов с аритмогенной кардиомиопатией**

Генетическое тестирование было проведено у всех 24 пациентов с использованием целевой панели секвенирования нового поколения с широким спектром исследованных генов (Рисунок 5).

Десмосомные мутации были обнаружены у 16 детей (66,7%), включая 8/16 пациентов с

вариантами *PKP2*, 3/16 ребенка с *DSP*, по 2/16 пациента с *DSC* и *DSG2*, 1/16 больного с вариантом *JUP*. 3/16 пациента имели сложную гетерозиготность и имели два варианта *PKP2*, а у 1/16 ребенка было два варианта в *DSP* с соответствующими клиническими признаками синдрома Карвахалля. Генетические варианты в недесмосомных генах, таких как *FLNC*, *MYH7/FKTN*, *RYR2*, *ALPK3*, *SCNSA* и *SYNE1*, были обнаружены у 8 пациентов (33,3%) 2 (8,3%) пациента имели дигенные мутации – *MYH7/FKTN*, *PKP2/CDH2*.

Необходимо отметить, что 2 (8,3%) пациента имели гомозиготную мутацию в гене *DSC2*, все остальные варианты были в гетерозиготном состоянии. В зависимости от генотипа все пациенты с АКМП были разделены на 2 группы: пациенты с мутациями в генах десмосом и недесмосомными мутациями. С целью установления корреляции между типом мутации и течением заболевания, мы провели сравнительный анализ между группами по основным клиническим характеристикам заболевания.

Так, мутации в недесмосомных генах достоверно чаще были ассоциированы с развитием ЛЖ форм АКМП ( $p < 0,05$ ).

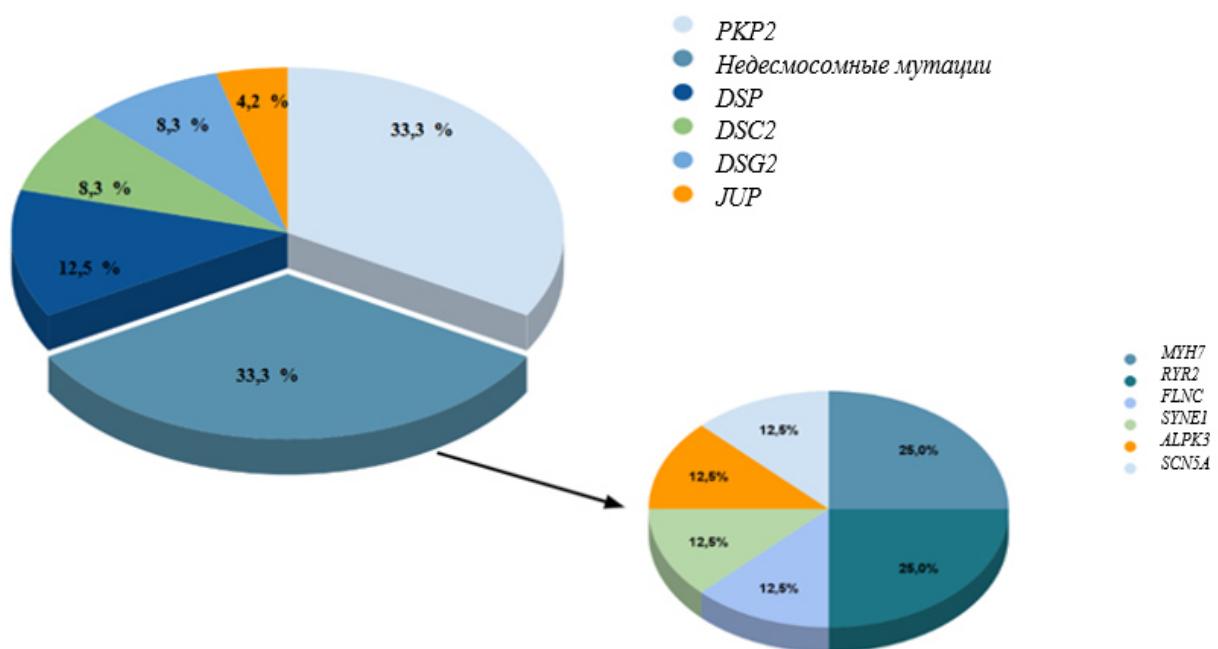


Рисунок 5 – Генетический спектр причин аритмогенной кардиомиопатии

В ходе исследования были определены редкие генотип-фенотипические сочетания. Так, у пациентов с мутацией в гене *MYH7* и *ALPK3* дебют заболевания отмечен с изолированного поражения ПЖ, а у пациентки с компаунд-мутацией в гене *PKP2* – с изолированного ЛЖ вовлечения. При наблюдении данные пациенты достигли бивентрикулярного поражения. Также была выявлена новая генотип-фенотипическая ассоциация – пациент с мутацией в гене *SYNE1* полностью соответствовал фенотипическим критериям формы АКМП с поражением ЛЖ, включая данные эндомиокардиальной биопсии. У 2 (8,3%) детей были выявлены варианты в гене *RYR2* и по одному пациенту имели мутации в генах *SCNSA* и *FLNC*, ассоциирующиеся, как правило, с катехоламинергической полиморфной ЖТ, синдромом Бругада и рестриктивной кардиомиопатией соответственно. Однако эти пациенты также соответствовали фенотипическим критериям АКМП.

## Исходы у пациентов с аритмогенной кардиомиопатией

Средняя длительность наблюдения за пациентами с АКМП составила  $29,3 \pm 17,6$  месяцев. К неблагоприятным исходам заболевания в процессе динамического наблюдения мы относили оценку конечных точек (синкопе, устойчивая ЖТ/ФЖ, срабатывания ИКД, включение в ЛОТС/ТС) (Таблица 2). У 15 (62,5%) детей были зарегистрированы аритмогенные события, а у 5 (20,8%) пациентов отмечалось тяжелое течение СН.

Таблица 2 – Исходы у пациентов с аритмогенной кардиомиопатией

Исход	Количество
Синкопе	14 (58,3 %)
Устойчивая ЖТ/ФЖ	8 (33,3 %)
Срабатывание ИКД	5 (20,8 %)
ЛОТС/ТС	5 (20,8 %)

Примечание: ЖТ – желудочковая тахикардия, ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ЛОТС – лист ожидания ТС, ТС – трансплантация сердца

Важно отметить, что за весь период наблюдения ни у одного пациента не было ВСС, летального исхода. Однако за время наблюдения в 5 (20,8%) случаях были зарегистрированы обоснованные срабатывания ИКД.

Проведенный методом Каплана-Майера анализ показал, что медиана срока наступления аритмогенного события составила 17 месяцев от дебюта ЖА (95% ДИ: 0,00 – 63,64) (Рисунок 6А).

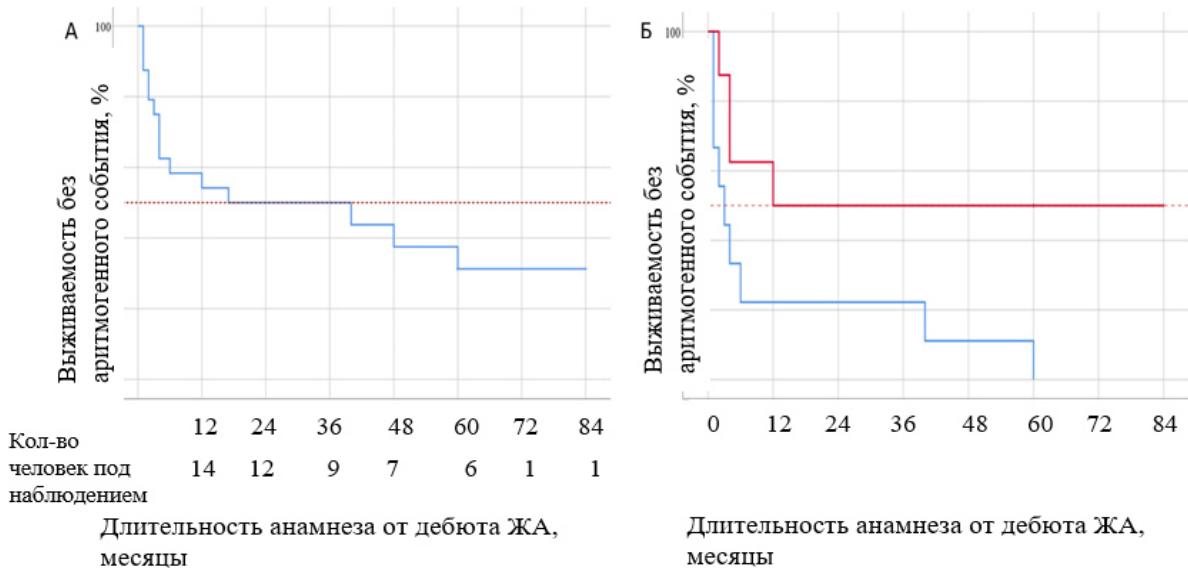


Рисунок 6 – А) Кривая Каплана-Майера, характеризующая выживаемость без развития аритмогенного события. Б) Кривые Каплана-Майера, характеризующие выживаемость без развития аритмогенного события (красной линией показана выживаемость у пациентов с мутацией в гене PKP2, синей линией – у пациентов с неплакофилиновым генотипом

Аритмогенным событием считалось любое первое произошедшее из следующих после дебюта ЖА: устойчивая ЖТ/ФЖ, синкопе, срабатывание ИКД. Таким образом к 17 месяцев от дебюта ЖА не менее чем у 50% детей с АКМП произойдет аритмогенное событие. Учитывая,

что в нашей когорте самыми часто встречающимися мутациями были в гене *PKP2*, была проведена оценка выживаемости без аритмогенного события у пациентов с вариантами в *PKP2* в сравнении с другими генами. Так, зависимость выживаемости без аритмогенного события от типа генетической мутации была статистически значимой ( $p=0,025$ ). Медиана срока развития аритмогенного события у пациентов с мутацией в гене *PKP2* не была достигнута, а у пациентов с мутациями в других генах составила 3,0 месяца (95% ДИ: 0,078 – 5,92). Сопоставление значений выживаемости без аритмогенного события в зависимости от типа мутации с помощью кривых Каплана-Майера представлены на Рисунке 6Б.

Подробно была изучена группа пациентов с тяжелым течением СН при АКМП: у детей после ТС или включенных в ЛОТС (Таблица 3). Медиана времени развития клинической картины ХСН III-IV ФК составила 12 месяцев [12-26].

Интересно отметить, что практически у всех пациентов в ЛОТС/ТС первично был поражен ПЖ. Помимо тяжелого течения СН, у данных пациентов также были аритмогенные события. Так, у 4 (16,7%) детей были синкопальные состояния, у всех данных пациентов была зарегистрирована устойчивая ЖТ в момент синкопе. Всем больным был установлен ИКД, при этом у 4 (16,7%) были отмечены адекватные срабатывания. Кроме того, 3 из 5 детей из этой группы имели проявления «горячей» фазы.

Такое быстрое прогрессирование ХСН у детей и наличие тяжелых аритмических проявлений могут быть обоснованы особенностями их генотипа.

Так, несмотря на «мягкое» течение в отношении аритмогенных событий у пациентов с мутациями в *PKP2*, у 2 (8,3%) детей с вариантами в этом гене была проведена ТС. Однако важно сделать акцент на том, что у одного из этих пациентов было сочетание мутаций в *PKP2* и *CDH2* (дигенная мутация), а у другого – сложная гетерозиготность, что объясняет тяжесть их течения. У других пациентов этой группы были выявлены компаунд-мутации или гомозиготность в других десмосомных генах и ещё один пациент имел дигенную мутацию в недесмосомных генах, что также предполагает тяжелое течение.

Таблица 3 – Клиническая характеристика пациентов с тяжелым течением сердечной недостаточности при аритмогенной кардиомиопатии

Признаки	№1	№2	№3	№4	№5
Пол	ж	ж	м	ж	м
Возраст на момент	11	16	8	12	16
Первичное вовлечение	ПЖ	ПЖ	ЛЖ	ПЖ	ПЖ
Фенотип	Бивентрикулярный				
Генотип	<i>PKP2/CDH2</i>	<i>MYH7/FKTN</i>	<i>DSP/DSP</i>	<i>PKP2/PKP2</i>	<i>DSC2</i>
Возраст дебюта заболевания,	10	12	4	12	16
Синкопе	+	+	-	+	+
«Горячая фаза»	-	+	+	+	-
Устойчивая ЖТ	+	+	+	+	+
Срабатывание ИКД	-	+	+	+	+
ТС	+	+	ЛОТС	+	ЛОТС
Примечание: ЖТ – желудочковая тахикардия, ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ЛОТС – лист ожидания ТС, ТС – трансплантация сердца					

## Сравнительный анализ клинических характеристик у пациентов с аритмогенной и тахииндуцированной кардиомиопатия

Хорошо известно, что в рутинной практике остается сложной задачей провести дифференциальный диагноз между двумя заболеваниями, которые на определенном этапе своего развития имеют очень схожую клинико-электрокардиографическую картину. Основными проявлениями как АКМП, так и ТКМП являются наличие ЖА и дилатации и/или снижение сократительной способности левого и/или правого желудочка.

С целью поиска «простых» дифференциально-диагностических критериев, в качестве группы сравнения было отобрано 20 пациентов детского возраста с ТКМП (n=20).

Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту дебюта заболевания, возрасту появления изменений со стороны камер сердца, возрасту диагностики ( $p > 0,05$ ) (Таблица 4). Кроме того, не было получено достоверных различий по времени формирования морфофункциональных изменений от начала манифестации ЖА ( $p > 0,05$ ).

Учитывая данные наблюдения, а также схожесть фенотипических проявлений обеих патологий нами были подробно изучены клинические симптомы, характер ЖА и изменений миокарда по визуализирующем методам диагностики при каждом этом заболевании на момент диагностики.

Таблица 4 – Сравнительный анализ клинических данных пациентов основной группы и группы сравнения

Признаки	АКМП	ТКМП	$p$
Количество, %	24	20	–
Пол, мужской/женский	15/9	14/6	0,534
Возраст регистрации первых ЖА, лет	12 (9-14)	14 (7-16)	0,231
Возраст появления морфофункциональных изменений, лет	12 (11-15)	15 (7,5-16)	0,390
Возраст диагностики, лет	13 (12-15)	15,5 (7,25-17)	0,321
Время от дебюта до морфофункциональных изменений, месяцев	9 (4-23)	4 (4-10)	0,124
Симптомность, %	23 (95,8%)	7(35,0%)	<0,001
Синкопе, %	14 (58,3%)	1 (5,0%)	<0,001
Сердцебиение, %	21(87,5%)	7 (35,0%)	<0,001
Боль в грудной клетке	4 (16,7 %)	5 (20,0%)	0,710
XCH на момент диагностики,	24 (100%)	9 (45,0)	<0,001
Отягощенный семейный	4 (16,7%)	0	0,114

Примечание: АКМП – аритмогенная кардиомиопатия, ВСС – внезапная сердечная смерть, ЖА – желудочковая аритмия, ТКМП – тахииндуцированная кардиомиопатия, XCH – хроническая сердечная недостаточность

Так, наши результаты демонстрируют статистически значимые различия симптомов АКМП и ТКМП. В отличие от пациентов с ТКМП практически все больные основной группы на

момент диагностики были симптомными ( $p <0,001$ ). Основными отличительными признаками АКМП были синкопе, частые жалобы на сердцебиение, клиническая картина ХСН.

Как пациенты основной группы, так и группы сравнения имели хотя бы 1 «большой» или 1 «малый» аритмический критерий (TFC 2010, Падуанские критерии), что безусловно затрудняло дифференциальную диагностику. Однако при детальном анализе ЖА нами был выявлен ряд статистически значимых различий, которые не являлись критериями АКМП, но тем не менее позволили бы заподозрить данный диагноз (Таблица 5).

Таблица 5 – Сравнительная характеристика желудочковых аритмий у пациентов с аритмогенной и тахииндуцированной кардиомиопатиями

Признаки	АКМП	ТКМП	$p$
Кол-во ЖЭС/сутки	8548,5	25873,0	<0,001
Суточная плотность ЖА, %	8,75	25,05	<0,001
Полиморфизм ЖА, %	21 (87,5%)	0	<0,001
Наличие ЖТ, %	16 (66,7%)	5 (25,0 %)	0,008
Нагрузочный характер ЖА,	5 (20,8 %)	1 (5,0 %)	0,059
Поздние потенциалы	19 (79,2%)	6 (30,0%)	0,002

Примечание: АКМП – аритмогенная кардиомиопатия, ЖА – желудочковая аритмия, ЖТ – желудочковая тахикардия, ЖЭС – желудочковая экстрасистолия, ТКМП – тахииндуцированная кардиомиопатия

### **Прогностическая модель для оценки вероятности наличия аритмогенной кардиомиопатии у пациентов с желудочковыми аритмиями и морфофункциональными изменениями миокарда**

Для прогнозирования АКМП у ребенка с ЖА и морфофункциональными изменениями миокарда разработана прогностическая модель. Исходно были отобраны факторы, обладающие наибольшим прогностическим потенциалом вероятности наличия АКМП при однофакторном анализе ( $p <0,05$ ) – синкопе, полиморфизм ЖА, наличие ЖТ, ППЖ, плотность ЖА  $<20$ , суточная представленность (Таблица 6). Построение модели осуществлялось с помощью многофакторного анализа методом бинарной логистической регрессии. При многофакторном анализе были выявлены независимые предикторы развития АКМП – синкопе и плотность ЖА  $<20$ . Для описания зависимости вероятности наличия у пациента АКМП нами была отобрана модель, обладающая наибольшими показателями чувствительности и специфичности. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением (1):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100% \\ z = -2,91 + 4,04 * \text{ХСИНКОПЕ} + 5,13 * \text{ХПЛОТ} \quad (1)$$

где  $P$  – вероятность наличия у пациента АКМП (%), ХСИНКОПЕ – синкопальные состояния (0 – отсутствие, 1 – наличие), ХПЛОТ – плотность желудочковой эктопии (0 –  $\geq 20\%$ , 1 –  $<20\%$ ).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ( $p <0,001$ ). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, 81,9% дисперсии вероятности наличия АКМП определяются факторами,ключенными в модель (1).

Все предикторы имели прямую связь с вероятностью наличия АКМП. Характеристики каждого из факторов представлены в Таблице 6.

Таблица 6 – Характеристики связи предикторов модели (1) с вероятностью наличия у пациента аритмогенной кардиомиопатии

Предикторы	Грубое ОШ		Скорректированное ОШ	
	СОШ; 95% ДИ	p	ОШ; 95% ДИ	p
Плотность < 20%	95,0; 9,72 – 928,312	<0,001	169,6; 9,81 – 2931,5	<0,001
Синкопе	26,6; 3,04 – 232,6	0,003	56,8; 2,88 – 1120,2	0,008
Полиморфная ЖЭС	251,9; 12,24 – 5183,5	<0,001	–	–
Наличие ЖТ	6,0; 1,6 – 22,5	0,008	–	–
Суточная представленность	0,45; 0,21 -0,93	0,036	–	–
ППЖ	8,867; 2,246 – 35,0	0,002	–	–

Примечание: ЖА – желудочковая аритмия, ЖТ – желудочковая тахикардия, ЖЭС – желудочковая экстрасистолия, ППЖ – поздние потенциалы желудочков

Исходя из полученных результатов у пациентов с синкопальными состояниями шансы наличия АКМП в 56,8 раза выше (95% ДИ: 2,88 – 1120,2), по сравнению с пациентами без синкопальных состояний ( $p=0,008$ ). При плотности <20% шансы наличия АКМП в 169,6 раза выше (95% ДИ: 9,81 – 2931,5), чем при плотности  $\geq 20\%$  ( $p <0,001$ ). На рисунке 1 сопоставлены значения скорректированного отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых факторов, вошедших в модель (1).

Пороговое значение вероятности наличия АКМП Р составило 50%. При значениях  $P>50\%$  определялся высокий риск вероятности АКМП. При значениях  $P <50\%$  – низкий риск вероятности АКМП. Чувствительность и специфичность модели (1) при данном пороговом значении составили 95,8% и 90,0% соответственно. Данная модель позволяет прогнозировать вероятность наличия у пациента АКМП при сочетании ЖА с морфофункциональными изменениями миокарда, тем самым способствуя дифференциальной диагностике АКМП и ТКМП уже при первичном обследовании.

### Программа тактики ведения пациента с аритмогенной кардиомиопатией

Учитывая результаты нашей работы и данные литературы, при обнаружении у ребенка ЖА в сочетании с дилатацией и/или снижением сократительной функции любого из желудочек следует включить в дифференциальный ряд следующие заболевания: АКМП, ДКМП, ТКМП, миокардит, а также вторичные причины аритмий и изменений миокарда [18, 41, 98, 152, 153]. Принимая во внимание высокий риск ВСС при данном заболевании, важно установить правильный диагноз на ранних стадиях заболевания. Нами предложена программа этапной диагностики и лечения пациента с АКМП (Рисунок 7).

Первым этапом является проведение всем пациентам комплексного кардиологического обследования, включающего тщательный сбор анамнеза заболевания, семейного анамнеза, жалоб, физикальный осмотр, лабораторное исследование, ЭКГ и суточное мониторирование ЭКГ (СМ-ЭКГ), ЭХО-КГ, проба с дозированной физической нагрузкой, МРТ сердца с контрастированием подбор медикаментозной терапии (антиаритмическая терапия и ХСН).

На втором этапе обследования пациентам с высокой вероятностью наличия АКМП для окончательного подтверждения и/или исключения этого заболевания, следует провести генетическое исследование.

На третьем этапе в случае верификации диагноза АКМП выбор тактики ведения (сроки постановки ИКД, включения в ЛОТС) определяется прежде всего наличием факторов риска ВСС и неблагоприятного прогноза.

Кратность динамического контроля 1 раз в 3 месяца определена фактом сроков возникновения аритмогенных событий и темпами прогрессирования ХСН у детей с АКМП.

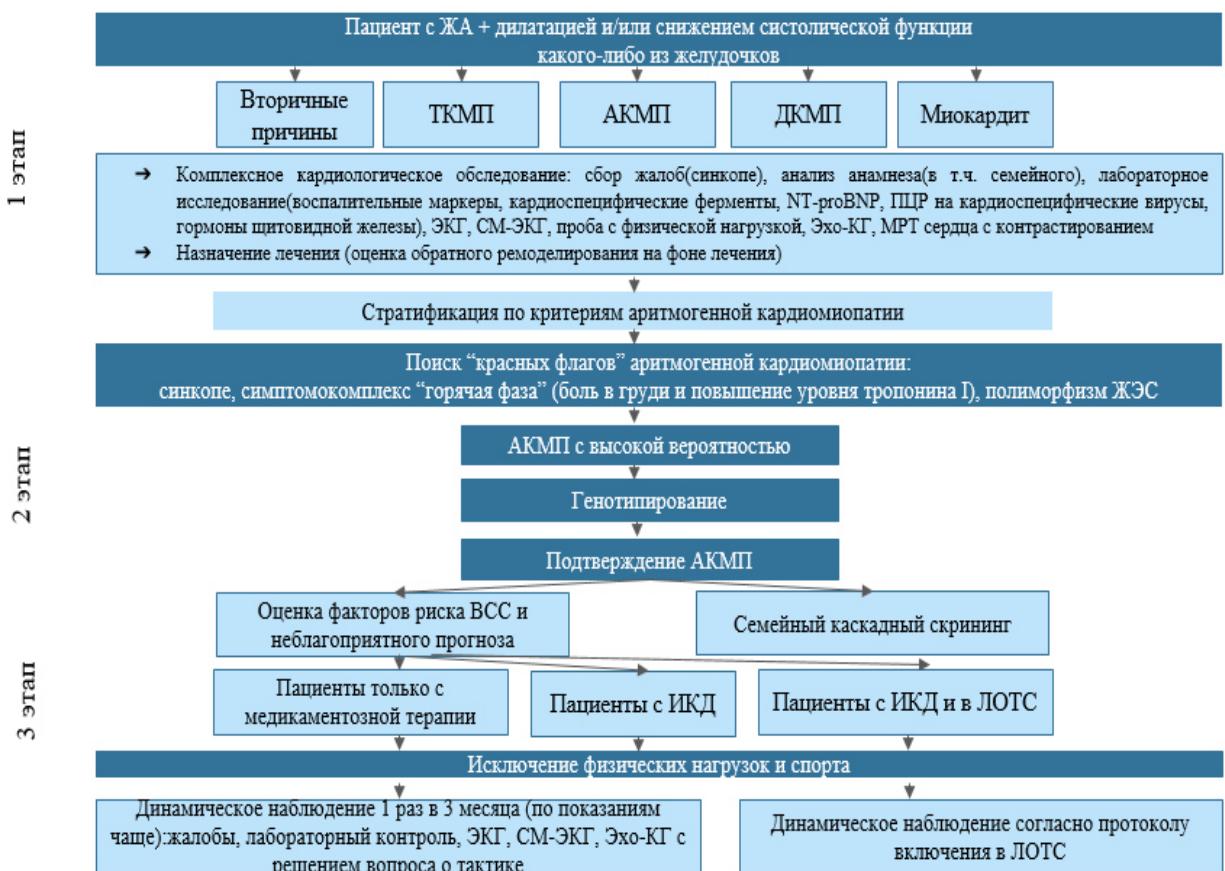


Рисунок 7 – Программа тактики ведения пациента с аритмогенной кардиомиопатией

Примечание: АКМП – аритмогенная кардиомиопатия, ВСС – внезапная сердечная смерть, ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ЛОТС – лист ожидания трансплантации сердца

## Заключение

Настоящая работа представляет первое в отечественной практике комплексное исследование педиатрической когорты пациентов с аритмогенной кардиомиопатией.

Установлены особенности течения и исходы заболевания в детской популяции. Показано, что аритмогенная кардиомиопатия может проявляться в раннем возрасте и в ряде случаев сопряжена с развитием аритмогенных событий и/или тяжелым течением хронической сердечной недостаточности, требующих применения высокотехнологичных методов лечения. Выявлен ряд генотипических и фенотипических факторов неблагоприятного прогноза.

Сочетание желудочковой аритмии и морфофункциональных изменений миокарда, таких как дилатация камер и/или снижение сократительной способности, должны вызывать подозрение на различные фенотипы аритмогенной кардиомиопатии. Такие проявления заболевания могут быть схожи с тахииндуцированной кардиомиопатией. Выявленные критерии, отличающие эти два заболевания, а также разработанная прогностическая модель могут служить первым шагом в их дифференциальной диагностике.

Проведение генетического обследования имеет важное значение не только для диагностики, но и для прогнозирования течения заболевания, а также для выявления новых генотип-фенотипических корреляций.

Повышение осведомленности о раннем начале аритмогенной кардиомиопатии имеет важное значение для своевременного лечения и профилактики внезапной сердечной смерти, а также семейного скрининга.

## Выводы

1. Аритмогенная кардиомиопатия может проявляться у детей дошкольного и младшего школьного возраста. Дебют заболевания как правило начинается с бессимптомной желудочковой аритмии с появлением клинических морфофункциональных и изменений в среднем через 1 год.
2. «Классическую» форму заболевания имеют только 37,5% детей с аритмогенной кардиомиопатией, в остальных случаях – это «неклассические» формы, требующие обязательного молекулярно-генетического подтверждения для исключения дилатационной и тахииндуцированной кардиомиопатии.
3. Наличие гомозиготной, компаунд-мутаций и дигенных мутаций с вовлечением как десмосомных, так и недесмосомных генов ассоциировано с быстрым развитием тяжелой сердечной недостаточности и потребностью в трансплантации сердца. А крайне высокий риск развития аритмогенных событий ассоциирован с наличием неплакофилиновых мутаций.
4. Ряд диагностических критериев заболевания из группы «аномалий реполяризации» (инверсия зубца Т, эпсилон-волна) обладают низкой информативностью в педиатрической популяции.
5. Основными критериями для проведения дифференциальной диагностики между аритмогенной и тахииндуцированной кардиомиопатией являются наличие синкопе, суточной плотности желудочковой аритмии <20%, полиморфный характер желудочковой экстрасистолии, наличие желудочковой тахикардии и поздних потенциалов желудочеков при аритмогенной кардиомиопатии. Разработана прогностическая модель вероятности наличия у пациента аритмогенной кардиомиопатии.

## Практические рекомендации

1. При выявлении желудочковой аритмии у пациентов детского возраста в дифференциальный ряд необходимо включать аритмогенную кардиомиопатию, особенно при наличии симптомов (синкопе, сердцебиение, боли в грудной клетке) и/или положительного семейного анамнеза в отношении внезапной сердечной смерти/генетических кардиомиопатий. Данная группа пациентов нуждается в динамическом наблюдении.
2. Для дифференциальной диагностики аритмогенной и тахииндуцированной кардиомиопатий рекомендуется проведение комплексного обследования, включающего магнитно-резонансную томографию сердца с контрастированием и молекулярно-генетического исследование. В случае ограничений доступности указанных высокотехнологичных методов диагностики, рекомендовано использовать разработанную прогностическую модель.
3. Пациентам с болевым синдромом в грудной клетке, сопровождающимся повышением уровня тропонина I, необходимо исключить аритмогенную кардиомиопатию.
4. Предложена программа этапной диагностики и ведения пациентов с аритмогенной кардиомиопатией, включающей обязательное проведение генетического скрининга и регулярное клинико-инструментальное обследование родственников для ранней верификации заболевания.
5. Все пациенты с аритмогенной кардиомиопатией нуждаются в наблюдении в федеральных центрах с целью своевременного решения вопроса об имплантации кардиовертера-дефибриллятора и включения в лист ожидания трансплантации сердца.

## Перспективы дальнейшей разработки темы

Перспективы дальнейшей разработки темы заключаются в продолжении изучения этого уникального редкого заболевания у детей, наборе большой когорты пациентов для поиска специфических критериев данного заболевания у педиатрических больных, расширения генетического спектра заболевания, установления новых генотип-фенотипических корреляций с целью возможности прогнозирования течения заболевания.

## Список опубликованных работ по теме диссертации

1. Аритмогенная кардиомиопатия у детей: генетические основы и фенотипические проявления. Опыт одного центра / О. А. Кофейникова, К.А. Чуева, А.А. Костарева [и др.] // Вестник аритмологии. – 2025. Т. 32, №2. – с. 42-51. <https://doi.org/10.35336/VA-1515>
2. Исторические предпосылки формирования представлений об аритмогенной кардиомиопатии (обзор литературы) / О. А. Кофейникова, Д. Ю. Алексеева, А. Г. Шилина [и др.] // Российский журнал персонализированной медицины. – 2024. – Т. 4, № 4. – С. 288-294.
3. Клинико-генетические особенности аритмогенной кардиомиопатии у детей после трансплантации сердца или находящихся в листе ожидания трансплантации сердца / Д. Ю. Алексеева, О. А. Кофейникова, А. А. Костарева [и др.] // РМЖ. Мать и дитя. – 2025. – Т. 8, № 1. – с. 56-62.
4. Клиническая картина “горячей фазы” аритмогенной кардиомиопатии у пациента детского возраста / О. А. Кофейникова, Д. Ю. Алексеева, С. Г. Фетисова [и др.] // Вестник аритмологии. – 2023. – Т. 30, № 2(112). – С. е6.
5. Клинические особенности различных фенотипических форм аритмогенной кардиомиопатии в педиатрической популяции: систематический обзор и метаанализ / Д. Ю. Алексеева, О. А. Кофейникова, Д. И. Марапов, Е. С. Васичкина // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № S4. – С. 42-50.
6. Клинический случай аритмогенной кардиомиопатии у девочки 8 лет. Сложный путь к диагнозу / О. А. Кофейникова, Д. Ю. Алексеева, Е. В. Характерова [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2023. – Т. 20, № 6. – С. 574-579.
7. Современный взгляд на генетические аспекты аритмогенной кардиомиопатии / О. А. Кофейникова, Д. Ю. Алексеева, А. А. Костарева, Е. С. Васичкина // Российский журнал персонализированной медицины. – 2023. – Т. 3, № 2. – С. 38-45.
8. Электрокардиографические параметры и особенности желудочковых нарушений ритма при различных фенотипических формах аритмогенной кардиомиопатии в педиатрической популяции: систематический обзор и метаанализ / Д. Ю. Алексеева, О. А. Кофейникова, Д. И. Марапов, Е. С. Васичкина // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № S3. – С. 91-100.
9. The phenotypic and genetic features of arrhythmogenic cardiomyopathy in the pediatric population / O. Kofeynikova, D. Alekseeva, T. Vershinina [et al.] // Frontiers in Cardiovascular Medicine. – 2023. – Vol. 10.
10. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2022621121 Российской Федерации. Регистр пациентов детского возраста с аритмогенной кардиомиопатией: № 2022620959: заявл. 04.05.2022: опубл. 18.05.2022 / Е. С. Васичкина, О. А. Кофейникова, Д. Ю. Алексеева [и др.]; заявитель федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.