

ЧУЕВА
Ксения Андреевна

ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
ИДИОПАТИЧЕСКИХ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ АРИТМИЙ 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 имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Васичкина Елена Сергеевна – доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Ковалев Игорь Александрович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, администрация, советник директора.

Мельникова Ирина Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра педиатрии и детской кардиологии, заведующий.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится 29 октября 2025 в 13.00 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 (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)

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

В структуре нарушений ритма сердца у детей одну из ведущих позиций занимают желудочковые аритмии (ЖА), распространенность которых составляет около 20% (Баранов А. А. и др., 2016). Причинами развития желудочковых нарушений ритма сердца у пациентов детского возраста могут быть воспалительные заболевания миокарда, генетически детерминированные кардиомиопатии, врожденные пороки сердца, первичные электрические заболевания сердца, а также экстракардиальная патология. Тем не менее, у 50% детей после обследования этиология ЖА остается неизвестной. В данной ситуации ЖА традиционно считаются «идиопатическими» (Song M. K. Et al., 2010; Muser D. et al., 2020).

По мнению многих авторов, идиопатические желудочковые нарушения ритма сердца у детей характеризуются доброкачественным течением, имеют тенденцию к спонтанному разрешению (Crosson J. E. Et al., 2014) и редко приводят к дисфункции желудочков сердца (Bertels R. A. et al., 2017). В то же время у ряда пациентов частая желудочковая экстрасистолия (ЖЭ) и желудочковая тахикардия (ЖТ) могут приводить к возникновению дилатации полостей сердца и снижению сократительной способности миокарда сердца (Bertels R. A. et al., 2017; Przybylski R., et al. 2024; Guerrier K., et al., 2015).

Следует отметить, что по данным исследований до 7,1% детей с ЖА, которые расценивались как идиопатические, в ходе динамического наблюдения перенесли неблагоприятные события, такие как внезапная остановка кровообращения или внезапная сердечная смерть (Şengül F. S. et al., 2021). Это может свидетельствовать о необходимости проведения более тщательного диагностического поиска этиологии у детей с ЖА и структурно нормальным сердцем по данным эхокардиографии (ЭХО-КГ), а также при отсутствии достоверных критериев наличия каналопатии по данным стандартного обследования. В спорных и неоднозначных случаях для верификации диагноза прибегают к современным высокотехнологичным методам диагностики, таким как магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца и молекулярно-генетическое тестирование (Priori S. G. et al, 2013). В то же время выявление неспецифических нарушений структуры миокарда при выполнении МРТ сердца, а также генетических вариантов неопределенной клинической значимости, может привести к еще большему непониманию генеза ЖА.

На сегодняшний день не существует единой стратегии медикаментозного и хирургического лечения желудочковых нарушений ритма сердца у детей. Антиаритмические препараты способны эффективно подавлять желудочковую эктопию и являются приоритетным методом лечения у детей раннего возраста. В тоже время, ЖА могут демонстрировать рефрактерность к медикаментозной терапии, что требует назначения комбинированной антиаритмической терапии, которая увеличивает риск развития побочных эффектов (Chiu S. N. et al., 2017). В последнее время на первый план устранения эктопических очагов в миокарде выходит радиочастотная катетерная абляция (РЧА). Данный метод лечения является радикальным, достигая эффективности 90% при некоторых локализациях эктопического очага в желудочках сердца. В то же время, катетерные методы лечения ассоциированы с риском возникновения интраоперационных осложнений, в первую очередь у пациентов раннего возраста (Collins K. K. et al., 2013).

В настоящий момент нет четких критериев отбора пациентов для проведения медикаментозной терапии, в том числе выбора антиаритмического препарата, или РЧА как первой линии лечения у детей с идиопатическими ЖА. Необходим персонифицированный подход к ведению педиатрической группы пациентов, основанный на возрастных особенностях, клинических проявлениях, анатомических и электрофизиологических характеристиках ЖА.

Степень разработанности темы исследования

В литературе имеются единичные работы, посвященные оценке клинических особенностей течения идиопатических желудочковых нарушений ритма сердца у детей (West L. et al., 2018). Отсутствуют данные о физическом развитии, особенностях анамнеза, коморбидной патологии у педиатрических пациентов с идиопатическими желудочковыми аритмиями, а также не установлены независимые предикторы спонтанного разрешения идиопатических желудочковых нарушений ритма сердца у детей. Единичные исследования, посвященные поиску предикторов развития ТКМП у детей, демонстрируют противоречивые результаты, что требует проведения глубокого анализа данных и выявления независимых предикторов развития ТКМП у детей сердца (Bertels R. A. et al., 2017; Przybylski R., et al. 2024; Guerrier K., et al., 2015). Несмотря на внедрение высокотехнологичных методов диагностики, таких как МРТ сердца и молекулярно-генетическое тестирование, их роль в поиске этиологии «идиопатических» желудочковых аритмий остается неоднозначной. В настоящий момент нет единого подхода к ведению пациентов детского возраста с идиопатическими желудочковыми аритмиями. Рядом исследований была продемонстрирована неэффективность классической схемы антиаритмической терапии (ААТ) (Алексеева К.Б. и др., 2023; Bertels R. A. et al., 2021). Также отсутствуют четкие критерии отбора детей с идиопатическими желудочковыми нарушениями ритма сердца для проведения катетерной абляции как первой линии лечения и не разработаны схемы динамического наблюдения.

Цель исследования

Разработать персонифицированную программу диагностики, лечения и амбулаторного наблюдения детей с идиопатическими желудочковыми аритмиями на основании анализа клинических и инструментальных данных пациентов, характере течения желудочковых аритмий и отдаленной эффективности медикаментозного и хирургического лечения.

Задачи исследования

1. Представить клинико-анамнестическую характеристику детей с идиопатическими желудочковыми аритмиями.
2. Оценить физическое развитие и преморбидный фон пациентов различных возрастных групп с желудочковыми аритмиями.
3. Оценить результаты стандартных кардиологических методов исследования, магнитно-резонансной томографии сердца и молекулярно-генетического исследования в диагностическом поиске этиологии идиопатических желудочковых аритмий.
4. Изучить особенности и характер течения и выявить предикторы спонтанного разрешения идиопатических желудочковых аритмий у детей.
5. Определить предикторы возникновения тахииндуцированной кардиомиопатии у детей с идиопатическими желудочковыми аритмиями.
6. Оценить эффективность медикаментозной терапии и катетерной абляции в лечении идиопатических желудочковых аритмий у детей и определить факторы, влияющие на результаты лечения.

Научная новизна

Впервые проведена комплексная оценка и сравнительный анализ клинической картины, анамнеза заболевания, анамнеза жизни, сопутствующей патологии и физического развития детей различных возрастных групп с идиопатическими желудочковыми аритмиями.

Выявлены возрастные электрокардиографические особенности желудочковых аритмий у детей, а также установлена диагностическая ценность метода магнитно-резонансной

томографии сердца с контрастированием и молекулярно-генетического исследования в верификации этиологии «идиопатических» желудочковых аритмий.

Впервые установлены независимые предикторы спонтанного разрешения идиопатических желудочковых нарушений ритма сердца у детей, к которым относятся возраст, характер желудочковых нарушений ритма сердца, локализация очага и среднесуточная плотность аритмии.

Впервые выявлены независимые предикторы развития тахииндуцированной кардиомиопатии у детей с идиопатическими желудочковыми аритмиями. К ним относятся площадь поверхности тела, среднесуточная плотность желудочковой аритмии, среднее значение длительности предэктопического интервала желудочковой экстрасистолы.

Впервые предложена программа диагностики, лечения и амбулаторного наблюдения пациентов с идиопатическими желудочковыми нарушениями ритма сердца, включающая оценку вероятности спонтанного разрешения аритмии и прогнозирование риска формирования тахииндуцированной кардиомиопатии.

Теоретическая и практическая значимость

Была проведена комплексная клиническая оценка детей разных возрастных групп с идиопатическими желудочковыми аритмиями и было установлено, что дети в возрасте старше 12 лет имеют более тяжелое клиническое течение аритмии по сравнению с другими возрастными группами.

Установлено, что дополнительные методы исследования такие как магнитно-резонансная томография сердца и молекулярно-генетическое тестирование могут быть полезны в поиске этиологического фактора желудочковых аритмий у детей при нетипичной клинической картине заболевания.

Проведена оценка эффективности антиаритмической терапии и катетерной аблации идиопатических желудочковых аритмий у детей в остром и отдаленном периодах и был выявлен антиаритмический препарат с наибольшей эффективностью у данной группы пациентов.

Выявлены независимые предикторы, которые позволяют прогнозировать клиническое течение идиопатических желудочковых аритмий у детей. На основании полученных данных были разработаны балльные шкалы оценки вероятности формирования тахииндуцированной кардиомиопатии и спонтанного разрешения желудочковых аритмий. Балльная система оценки вероятности учитывает возраст пациента, антропометрические данные и электрокардиографические показатели и не требует сложных математических вычислений. Это обеспечивает простоту использования в клинической практике, в том числе в условиях работы в поликлинике.

Внедрение в клиническую практику врача педиатра и детского кардиолога предложенной персонифицированной программы диагностики, лечения и диспансерного наблюдения, основанной на клинических особенностях течения заболевания, данных инструментальных и молекулярно-генетических методов обследования позволит, с одной стороны, своевременно выявлять пациентов высокого риска развития осложнений и пациентов со структурной патологией миокарда и каналопатиями. С другой стороны, данная программа позволит идентифицировать пациентов с высокой вероятностью доброкачественного течения заболевания и высокой вероятностью спонтанного разрешения желудочковой аритмии, что позволит избежать проведения необоснованного медикаментозного лечения или хирургического вмешательства.

Методология и методы исследования

Исследование было проведено в рамках одноцентрового наблюдательного нерандомизированного ретроспективного и проспективного наблюдения. Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава

России 18.10.2021 г. (протокол заседания № 10-21-01-С). На первом этапе были выбраны истории болезней всех детей с идиопатическими желудочковыми аритмиями, которые проходили обследование и лечение в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» с 2011 по 2023 гг. и соответствовали критериям включения.

Вторым этапом был проведен статистических анализ клинических данных, результатов инструментальных исследований, была проведена оценка вероятности и выявлены предикторы формирования тахииндуцированной кардиомиопатии у детей с идиопатическими желудочковыми аритмиями. Следующим этапом был проведена оценка эффективности медикаментозного и хирургического лечения желудочковых нарушений ритма сердца у детей в остром и отдаленном периодах, а также проведен анализ особенностей естественного течения и были установлены независимые предикторы спонтанного разрешения желудочковых аритмий у детей.

Для обработки данных использовались современные методы статистического анализа данных. При построении прогностических моделей использовались методы многофакторного анализа. Полученные методом многофакторного анализа предикторы спонтанного разрешения желудочковой аритмии и предикторы формирования тахииндуцированной кардиомиопатии легли в основу алгоритма диагностики, лечения и амбулаторного наблюдения детей с идиопатическими желудочковыми аритмиями.

Положения, выносимые на защиту

1. Клиническая картина и течение желудочковых аритмий у детей имеют возрастные особенности. У 70% детей старше 12 лет были зарегистрированы симптомы, ассоциированные с желудочковой аритмией, 60% детей имели эпизоды желудочковой тахикардии в структуре нарушений ритма сердца и у 12% детей наблюдалось формирование тахииндуцированной кардиомиопатии. Спонтанное разрешение желудочковой аритмии отмечалось только у 15% детей данной возрастной группы, а у детей в возрасте от 1 до 11 лет достигало 50%.

2. Установлены факторы, определяющие течение идиопатической желудочковой аритмии у детей. К независимым предикторам спонтанного разрешения желудочковой аритмии относятся возраст детей младше 12 лет, плотность аритмии менее 20%, правосторонняя локализация эктопического очага и наличие изолированной желудочковой экстрасистолии. К независимым предикторам развития тахииндуцированной кардиомиопатии относятся площадь поверхности тела ребенка более $1,7 \text{ м}^2$, плотность желудочковой аритмии более 25% и длительность предэктопического интервала желудочковой экстрасистолы менее 434 мс.

3. Наибольшую эффективность в лечении идиопатических желудочковых аритмий у детей продемонстрировал препарат IC класса Пропафенон по сравнению с другими группами антиаритмических препаратов. Радиочастотная катетерная абляция является более эффективным методом лечения у детей с идиопатическими желудочковыми аритмиями, чем использование антиаритмической терапии. Предиктором неэффективности радиочастотной катетерной абляции в отдаленном периоде является наличие двух и более эктопических очагов.

4. Проведение дополнительных методов исследования, таких как магнитно-резонансная томография и молекулярно-генетическое тестирование целесообразно при конверсии фенотипа заболевания и прогрессировании желудочковых аритмий. У 30% детей с желудочковыми аритмиями, которые расценивались как идиопатические, по данным магнитно-резонансной томографии сердца выявлялся изолированный неишемический тип фиброза миокарда. Наличие фиброза миокарда не ассоциировалось с более частым выявлением дисфункции желудочков сердца, а также не влияло на частоту спонтанного разрешения аритмии.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Результаты диссертационного исследования представлены в качестве докладов на Российских и зарубежных научных конференциях, съездах и конгрессах: XIII Международный

конгресс по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим-2018» (Санкт-Петербург, Россия, 2018), ECR 2019 (Вена, Австрия, 2019), V Санкт-Петербургский аритмологический форум (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 в практику

Результаты исследования внедрены в лечебно-диагностический процесс СПб ГБУЗ «Детская городская поликлиника № 73», СПбГБУЗ «Детская городская больница №2 святой Марии Магдалины», СПбГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий», отделения детской кардиологии и медицинской реабилитации, педиатрии и медицинской реабилитации для детей № 1, 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; внедрены в учебный процесс и лекционный процесс 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 выполнена разработка дизайна исследования, обзора литературы по теме диссертационного исследования, сбор материала, анализ полученных данных и проведена их статистическая обработка. Соискателем подготовлены устные выступления и опубликованы статьи по результатам диссертационного исследования.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 8 работ. Из них 7 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 2 свидетельства о государственной регистрации Базы Данных №2023620461 от 02.02.2023 «Регистр пациентов детского возраста с идиопатическими желудочковыми нарушениями ритма сердца» и №2022620959 от 04.05.2022 «Регистр пациентов детского возраста с аритмогенной кардиомиопатией».

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 195 страницах машинописного текста и включает в себя введение, 4 главы: обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований, обсуждение, а также заключение, выводы диссертационного исследования, практические рекомендации, список сокращений и использованной литературы. Текст диссертации дополнен 29 таблицами и 49 рисунками. В списке литературы указаны 221 источник, из них 27 отечественных и 194 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Настоящее одноцентровое наблюдательное нерандомизированное ретроспективное и проспективное исследование включает в себя группу детей с идиопатическими ЖА, которые проходили обследование и лечение в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России с июня 2011 по май 2023 гг. Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России от 18.10.2021 г (протокол заседания № 10-21-01-С). **Критерии включения:** пациенты в возрасте от 1 до 18 лет с ЖА, расцененные как идиопатические после первичного комплексного кардиологического обследования. **Критерии невключения:** пациенты в возрасте старше 18 лет на момент дебюта ЖА; наличие структурной патологии миокарда по данным ЭХО-КГ; верифицированных первичных электрических заболеваний сердца; данных, подтверждающих течение острого воспалительного процесса в миокарде; наличие сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации.

На первоначальном этапе в исследовании было включено 447 пациентов, которым был поставлен диагноз идиопатической ЖА на основании стандартного кардиологического обследования, включающее в себя сбор анамнеза, жалоб, результатов лабораторных и инструментальных методов обследования. За время наблюдения 136 пациентам была выполнена МРТ сердца, по результатам которой у 39 были выявлены изменения структуры миокарда. 27 пациентам, было проведено молекулярно-генетическое тестирование, патогенные мутации были выявлены у 17 детей, у одного из них также были обнаружены структурные изменения миокарда методом МРТ. Таким образом, 55 человек со структурной и генетической патологией были исключены из дальнейшего анализа данных. На втором этапе у 392 пациентов был проведен анализ клинических, анамнестических данных, результатов инструментальных исследований с идиопатическими ЖА. Проведена оценка результатов медикаментозного лечения и РЧА в остром и отдаленном периоде (через 2 и 6 месяцев) и естественного течения ЖА.

На основании полученных данных проводился поиск факторов риска развития ТКМП и спонтанного разрешения ЖА и разработана персонализированная программа диагностики, лечения и амбулаторного наблюдения пациентов с идиопатическими желудочковыми нарушениями ритма сердца. Дизайн исследований представлен на рисунке 1.



Рисунок 1 - Дизайн исследования

Примечание: ЖА – желудочковая аритмия, ТКМП – тахииндуцированная кардиомиопатия, РЧА – радиочастотная катетерная абляция

Возраст пациентов на момент первичного обследования составил 13,0 [9,0; 15,0] лет, рост – 159,0 [139,5; 172,0] см, вес – 49,0 [32,0; 62,0] кг, 56,6% (n=222) были мальчики. Изолированная ЖЭ регистрировалась у 178 (45,4%) детей, сочетание ЖЭ и неустойчивых пароксизмов ЖТ – у 130 (33,2%) детей, ЖТ – у 84 (21,4%) детей. Длительность наблюдения после первичного обследования составила 10,0 [6,0-20,0] месяцев.

Общеклиническое обследование включало в себя изучение данных анамнеза, жалоб, данных клинического осмотра.

Инструментальное обследование: – показатели нативной электрокардиографии (ЭКГ), выполненной до назначения ААТ или проведения РЧА;

- результаты холтеровского мониторирования ЭКГ: определялся вариант ЖА, количество эктопических комплексов и плотность ЖА в течение суток, морфология, количество очагов, а также максимальная, средняя и минимальная длительности предэктопического интервала (ПЭИ) одиночных и парных ЖЭ;

- результаты теста с физической нагрузкой (ФН) на тредмиле, который проводился пациентам до назначения ААТ или проведения РЧА по стандартному протоколу Bruce с возрастающей нагрузкой и длительностью каждой ступени 3 минуты;

- показатели ЭХО-КГ: с целью объективизации для абсолютных значений параметров эхокардиографии рассчитывался стандартизованный показатель (z-score, Boston Children's Hospital). Нормальные значения показателей соответствуют z-score в диапазоне от -2,0 до +2,0. Формирование дилатации и/или снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) после дебюта ЖА у пациентов с идиопатической аритмии расценивалось как ТКМП;

- результаты МРТ сердца с контрастированием, которое выполнялось на МР-томографе MAGNETOM Trio A Tim, Siemens (Германия) с индукцией магнитного поля 3,0 Тл. В качестве контрастного вещества использовался гадолиний-содержащий препарат в дозировке 0,2 мг/кг. Проводилась оценка объемных и функциональных показателей желудочков, наличие и характер структурных изменений миокарда, таких как отек, гиперемия, фиброз, а также определялось наличие зон гипо- и акинезии;

- результаты молекулярно-генетического тестирования, который выполнялся методом полноэкзонного секвенирования у двух пациентов и методом секвенирования нового поколения с применением целевой панели обогащения на приборе Illumina MiSeq (США) с последующей верификацией результата методом секвенирования по Сэнгеру;

- оценка эффективности антиаритмической терапии после достижения целевой дозы антиаритмического препарата (ААП), через 2 и 6 месяцев по результатам ХМ-ЭКГ;

- оценка эффективности РЧА через 2 и 6 месяцев после операции по результатам ХМ-ЭКГ.

Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик - IBM Corporation). Средние величины при нормальном распределении совокупностей количественных данных рассчитывались с помощью t-критерия Стьюдента. При отсутствии нормального распределения совокупностей количественных данных для сравнительного анализа использовался U-критерий Манна-Уитни. При сравнении нескольких выборок количественных данных, имеющих распределение, отличное от нормального, использовался критерий Краскела-Уоллиса. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Построение прогностической модели риска определенного исхода выполнялось при помощи метода бинарной логистической регрессии. Отбор независимых переменных производился методом пошаговой прямой селекции с использованием в качестве критерия исключения статистики Вальда. Анализ выживаемости пациентов проводился по методу регрессии Кокса, подразумевающему прогнозирование риска наступления события для рассматриваемого объекта и оценку влияния заранее определенных независимых переменных (предикторов) на этот риск.

Результаты собственных исследований

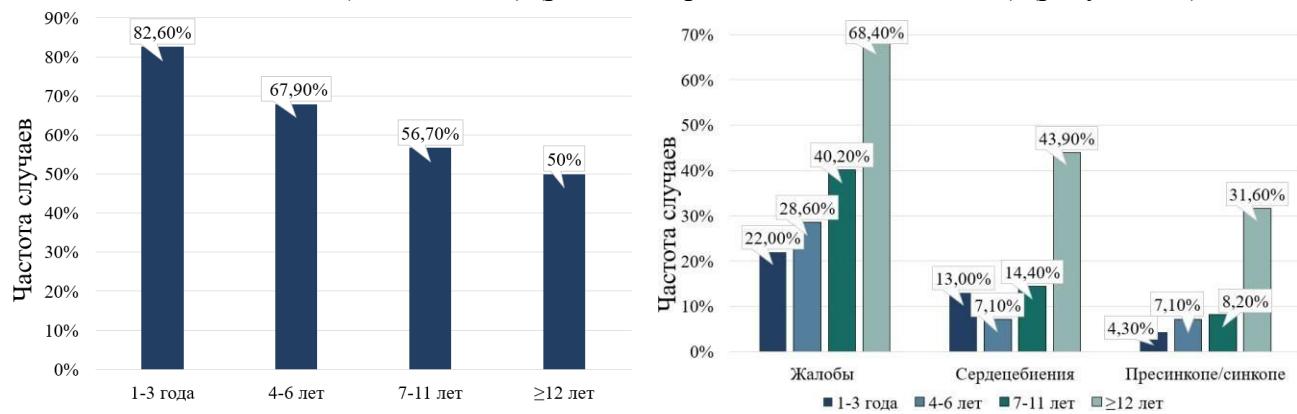
Клиническая характеристика детей различных возрастных групп с идиопатическими желудочковыми нарушениями ритма сердца

В исследуемую когорту было включено 392 пациента, у которых после стандартного кардиологического обследования и проведения дополнительных методов исследования желудочковые нарушения ритма сердца расценивались как идиопатические. Были сформированы 4 группы пациентов согласно периодизации детского возраста. В 1 группу вошли дети от 1 до 3 лет (n=23; 5,9%), в группу 2 – пациенты от 4 до 6 лет (n=28; 7,1%), в группу 3 – пациенты от 7 до 11 лет (n=97; 24,7%) и в группу 4 – пациенты ≥ 12 лет (n=244; 62,2%).

Нарушения ритма сердца у детей преимущественно были выявлены в рамках проведения профилактических осмотров (n=190; 48,5%). У 32,1% (n=126) детей нарушения ритма сердца были зафиксированы врачом-педиатром при обращениях по другим причинам и в 19,4% (n=76) случаев ЖА были выявлены при активном обращении с жалобами к врачу-педиатру или детскому кардиологу. Различий по выявляемости аритмии на профилактических осмотрах у детей разных возрастных групп получено не было ($p=0,224$). В то же время у детей раннего и дошкольного возрастов ЖА выявлялись при осмотре педиатра не в рамках диспансеризации статистически значимо чаще, чем у школьников ($p<0,001$). А при активном обращении пациента к педиатру или детскому кардиологу ЖА наиболее часто выявлялись у детей старше 12 лет по сравнению с другими возрастными группами ($p<0,001$).

Патологические состояния, сопутствующие беременности матери, наиболее часто встречались в группе детей до 3 лет (n=19; 82,6%) ($p=0,009$) (рисунок 2а). При сопоставлении частоты встречаемости такой патологии как гестоз, угроза прерывания беременности и анемия беременных статистически значимых различий между группами получено не было ($p=0,325$; $p=0,178$ и $p=0,466$ соответственно).

При сравнении жалоб пациентов в зависимости от возрастной группы были получены следующие результаты. Наиболее часто жалобы предъявляли пациенты подросткового возраста (n=167; 68,4%) по сравнению с детьми других возрастов ($p<0,001$). В этой группе статистически значимо чаще были жалобы на сердцебиения (n=107; 43,9%) и пресинкопальные и/или синкопальные состояния (n=77; 31,6%) ($p<0,001$ и $p<0,001$ соответственно) (рисунок 2б).



2а

2б

Рисунок 2 – Сравнительный анализ частоты регистрации патологической беременности (2а) и жалоб (2б) у пациентов различных возрастных групп

При оценке антропометрических показателей детей с идиопатическими ЖА задержка физического развития наблюдалась у 19 (4,9%) пациентов. При сопоставлении частоты наличия задержки физического развития у пациентов различных возрастных групп статистически значимых различий получено не было ($p=0,547$). В общей когорте пациентов избыток массы тела наблюдался в 24,7% (n=97) случаев. При этом наибольшее количество пациентов с избытом массы тела отмечалось у детей 7-11 лет (n=37; 38,1%) по сравнению с другими возрастными

группами ($p<0,001$). Сравнительный анализ частоты случаев задержки физического развития и избытка массы тела или ожирения у пациентов различных возрастных групп представлены на рисунке 3. При сравнении частоты встречаемости сопутствующей патологии между пациентами различных возрастных групп статистически значимых различий получено не было.

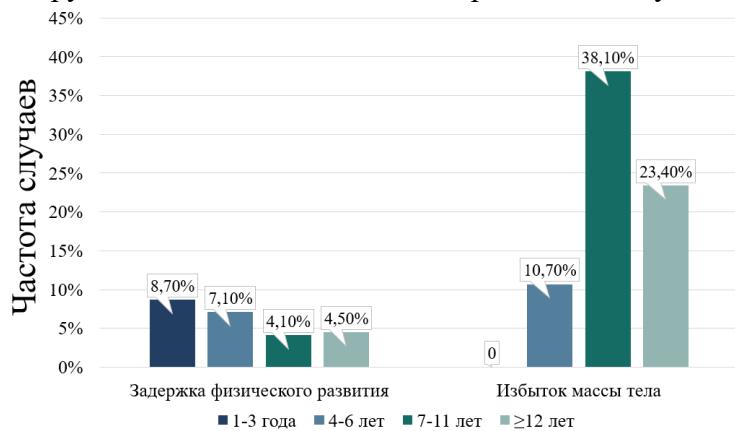


Рисунок 3 – Сравнительный анализ частоты случаев задержки физического развития и избытка массы тела или ожирения у пациентов различных возрастных групп

Роль магнитно-резонансной томографии в поиске этиологии желудочковых аритмий у детей

МРТ сердца проводилась 136 (30,4%) пациентам для идентификации субстрата ЖА и у которых аритмии после стандартного кардиологического обследования и до проведения МРТ расценивались как «идиопатические». По данным МРТ сердца было установлено, что у 28,7% (39/136) пациентов с «идиопатическими» ЖА были выявлены зоны фиброза миокарда неишемического паттерна. Фиброз в большинстве случаев локализовался в области межжелудочковой перегородки ($n=25$; 64,1%), в 6 (15,4%) случаях – в свободной стенке миокарда ЛЖ, у 2 (5,1%) пациентов - в свободной стенке ПЖ, в остальных случаях ($n=6$; 15,4%) отмечалось сочетание различных локализаций. В подавляющем большинстве случаев выявлялся изолированный интрамиокардиальный фиброз.

В группе наличия фиброза миокарда подавляющее большинство пациентов имели возраст ≥ 13 лет ($n=32$; 82,1%), в то время как в группе отсутствия фиброза миокарда доля пациентов данного возраста составила 52,6% ($n=51$). Шансы выявления фиброза миокарда по данным МРТ у пациентов 13 и более лет в 4,12 раза выше, чем у пациентов младше 13 лет (95% ДИ: 1,66-10,24), различия были статистически значимыми ($p=0,001$). Различия по наличию и представленности жалоб пациентов, количеству лиц, занимающихся спортом между двумя исследуемыми группами получены не были.

Проведена оценка эффективности медикаментозного лечения и РЧА у пациентов в группах наличия и отсутствия фиброза. Межгрупповых различий по общей эффективности ААТ, РЧА, а также частоте случаев спонтанного разрешения получено не было ($p=1,000$).

Молекулярно-генетическое исследование в поиске этиологии желудочковых аритмий у детей

Генетическое тестирование было выполнено 27 пациентам. Показанием для проведения исследования было подозрение на наличие первичных электрических заболеваний сердца и генетически-детерминированных кардиомиопатий. Среди пациентов исследуемой группы генетические мутации были выявлены у 62,9% (17/27). В одном случае предполагаемый функциональный эффект мутации в гене SCN5A, расценивался как патогенный, у другого пациента мутация в том же гене расценивалась как вероятно-патогенная. В двух случаях

предсказанный эффект мутации в гене PKP2, кодирующий белок плакофилин-2, расценивался как вероятно-патогенный, обе данные мутации были обнаружены у одного пациента. Предполагаемые функциональные эффекты мутаций в оставшихся 18 генах имели неопределенную клиническую значимость. С учетом результатов генетического тестирования и данных катамнеза на момент обработки данных двум пациентам был установлен диагноз катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии, одному пациенту – аритмогенная кардиомиопатия, одному пациенту – дилатационная кардиомиопатия, и одному пациенту – синдром удлиненного интервала QT 2 молекулярно-генетический вариант.

Особенности и характер течения желудочковых аритмий у детей различных возрастных групп

В структуре ЖА преобладала изолированная ЖЭ (n=178; 45,4%), частая ЖЭ с неустойчивыми пароксизмами ЖТ встречалась у 33,2% пациентов (n=130) и ЖТ – у 21,4% (n=84) пациентов. Изолированная ЖЭ статистически значимо реже встречалась в группе детей старше 12 лет ($p=0,018$). Данный вариант ЖА наблюдался у 39% (n=96) детей ≥ 12 лет, у 52,2% (n=12) – в группе 1-3 лет, 60,7% (n=17) – в группе 4-6 лет и 54,6% (n=53) – в группе 7-11 лет.

У 8,9% (n=35) детей отмечалось формирование ТКМП на фоне идиопатических ЖА. Наиболее часто ТКМП возникала у пациентов 12-17 лет (n=29; 11,9%). В тоже время критерии ТКМП были выявлены у 8,7% (n=2) детей раннего возраста и 4,1% (n=4) детей 7-11 лет, среди детей 4-6 лет не было ни одного пациента с ТКМП. Различия были статистически значимыми ($p=0,034$) (рисунок 4). У 24 (68,6%) детей с ТКМП отмечалось снижение ФВ ЛЖ, у 11 (31,4%) – дилатация ЛЖ и у 5 (14,3%) пациентов – сочетание дилатации и снижения ФВ ЛЖ. В динамике дилатация и/или снижение ФВ ЛЖ через 2 месяца после начала проведения антиаритмической терапии или проведения катетерной аблации сохранялись у 20 (57,1%) пациентов, а через 6 месяцев у всех пациентов отмечалась нормализация размеров и сократительной способности ЛЖ. За время наблюдения спонтанное разрешение желудочковой аритмии было зарегистрировано у 97 (24,7%) пациентов. У детей старшей возрастной группы статистически значимо реже наблюдалось спонтанное разрешение ЖА, по сравнению с другими возрастными периодами (n=36; 14,8%) ($p<0,001$). Спонтанное разрешение ЖА отмечалось у 34,8% (n=8) детей раннего возраста, у 50,0% (n=14) детей 4-6 лет и у 40,2% (n=39) детей 7-11 лет ($p_{1-4}=0,027$, $p_{2-4}<0,001$, $p_{3-4}<0,001$) (рисунок 4).

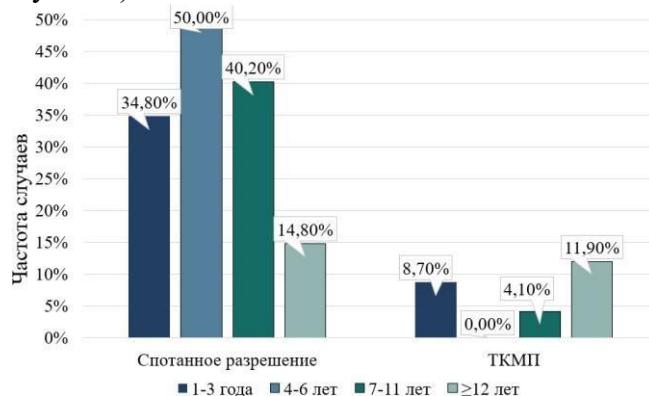


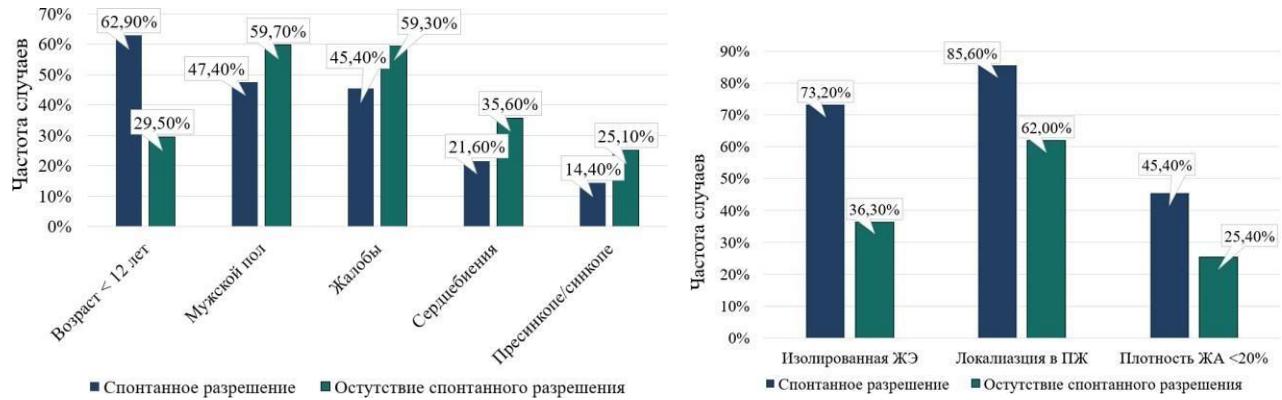
Рисунок 4 – Сравнение частоты случаев спонтанного разрешения и развития тахииндуцированной кардиомиопатии у пациентов разных возрастных групп Примечание: ТКМП – тахииндуцированная кардиомиопатия

Факторы спонтанного разрешения идиопатических желудочковых аритмий у детей

Пациенты, у которых отмечалось спонтанное разрешение ЖА имели меньшую площадь поверхности тела (ППТ) и были более младшего возраста. ППТ со спонтанным разрешением ЖА

составила 1,2 [0,96; 1,59] м², в то время как в группе отсутствия спонтанного разрешения – 1,53 [1,2; 1,74] м² ($p<0,001$). Медиана возраста на момент проведения кардиологического обследования в группе пациентов со спонтанным разрешением составила 10 [7,0; 14,0] лет, в группе отсутствия разрешения ЖА – 13,0 [22,0-25,0] лет ($p<0,001$). В группе спонтанного разрешения ЖА только 37,1% (n=36) детей были старше 12 лет, в то время как в группе отсутствия спонтанного разрешения дети ≥ 12 лет составляли 70,5% (n=208) ($p<0,001$). У детей ≥ 12 лет шансы спонтанного разрешения снижаются в 4,05 раза (95% ДИ: 0,152-0,400). В группе со спонтанным разрешением ЖА реже встречались жалобы у пациентов (n=44; 45,4%) по сравнению с группой без спонтанного разрешения (n=175; 59,3%), различия были статистически значимыми ($p=0,016$). Наличие жалоб у пациента снижает шансы спонтанного разрешения в 1,76 раза (95% ДИ: 0,359 – 0,904). Наличие жалоб на сердцебиения снижает шансы спонтанного разрешения в 2 раза (95% ДИ: 0,292 – 0,857). Синкопальные/пресинкопальные состояния регистрировались у 14,4% (n=14) пациентов со спонтанным разрешением ЖА и у 25,1% (n=74) пациентов без спонтанного разрешения ЖА ($p=0,035$). У пациентов с синкопе/пресинкопе шансы спонтанного разрешения снижаются в 1,98 раза (95% ДИ: 0,27 – 0,941).

ЖТ как изолированная, так и в сочетании с ЖЭ регистрировалась в 26,8% (n=26) случаев в группе со спонтанным разрешением ЖА и в 63,7% (n=188) случаев в группе отсутствия спонтанного разрешения ($p<0,001$). При наличии ЖТ шансы спонтанного разрешения снижаются в 4,81 (95% ДИ: 0,125 – 0,346). В группе спонтанного разрешения ЖА локализация эктопии в ПЖ отмечалась у 85,6% (n=83) пациентов, а в группе отсутствия спонтанного разрешения – у 62,0% (n=183) ($p<0,001$). Локализация эктопии в ПЖ увеличивает шансы спонтанного разрешения в 3,63 раза (95% ДИ: 1,965 – 6,699). В группе пациентов со спонтанным разрешением ЖА плотность эктопии была статистически значимо меньше, чем в группе отсутствия спонтанного купирования: 19,75 [12,75; 28,0] % против 28,0 [18,65; 39,3] % ($p<0,001$). Наличие плотности ЖА <20% увеличивает шансы спонтанного купирования ЖА в 2,44 раза (95% ДИ: 1,51 – 3,928) ($p<0,001$). Сравнительная характеристика клинических и ЭКГ-показателей пациентов в зависимости от наличия/отсутствия спонтанного разрешения представлена на рисунке 5.



5a

5b

Рисунок 5 - Сравнительная характеристика клинических (а) и электрокардиографических (б) показателей пациентов в зависимости от наличия/отсутствия спонтанного разрешения желудочковой аритмии

Примечание: ПЖ – правый желудочек, ЖА – желудочковая аритмия, ЖЭ – желудочковая экстрасистолия

Для оценки комплексного влияния факторов на вероятность спонтанного разрешения ЖА была проведена регрессия Кокса. Изменения вероятности спонтанного разрешения ЖА в зависимости от наличия каждого из факторов указаны в таблице 1.

Таблица 1 – Изменения вероятности спонтанного разрешения желудочковых нарушений ритма сердца в зависимости от влияния отдельных предикторов

Предиктор	Изменения вероятности при наличии предиктора		p	Балл для шкалы
	adjusted HR	95% CI		
Изолированная ЖЭ	3,137	1,812 – 5,432	<0,001	1,5
Правосторонняя локализация	1,955	1,097 – 3,485	0,023	1
Плотность ЖА <20 %	1,762	1,148 – 2,704	0,010	1
Возраст <12 лет	1,876	1,189 – 2,961	0,007	1

Примечание: ЖА – желудочковая аритмия, ЖЭ – желудочковая экстрасистолия, 95% CI – 95% доверительный интервал, adjusted HR – скорректированное отношение рисков, p – уровень статистической значимости

На рисунке 6 сопоставлены значения скорректированного отношения рисков (ОР) с 95% ДИ для изучаемых предикторов.

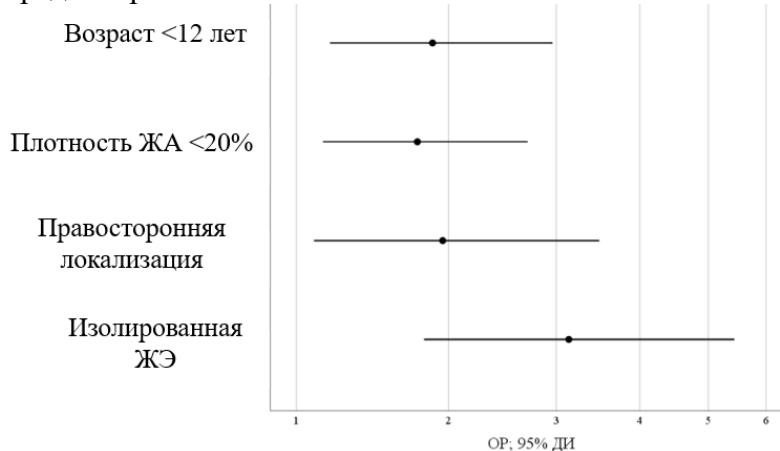


Рисунок 6 – Оценки отношения рисков с 95% доверительным интервалом для изучаемых предикторов спонтанного разрешения желудочковой аритмии

Примечание: ДИ – доверительный интервал, ЖА – желудочковая аритмия, ЖЭ – желудочковая экстрасистолия, ОР – отношение рисков

На основании полученных значений скорректированного ОР каждому независимому предиктору был присвоен балл, который рассчитывался путем деления значения ОР на минимальное значение ОР в модели. Методом ROC-анализа были определены пограничные значения суммы баллов. Площадь под ROC-кривой шкалы прогноза спонтанного разрешения ЖА составила $0,81 \pm 0,026$ (95% ДИ: 0,76-0,86). Полученная модель была статистически значимой ($p<0,001$). При использовании независимых предикторов вероятности спонтанного разрешения ЖА, были выделены 3 группы. Группа 1 – пациенты с низкой вероятностью спонтанного купирования ЖА (сумма баллов от 0,0 до 1,5), группа 2 – пациенты со средней вероятностью спонтанного купирования ЖА (сумма баллов от 2,0 до 3,0) и группа 3 – пациенты с высокой вероятностью спонтанного купирования ЖА (сумма баллов от 3,5 до 4,5).

Факторы, ассоциированные с развитием тахииндуцированной кардиомиопатии у детей с идиопатическими желудочковыми нарушениями ритма сердца

При сопоставлении антропометрических и возрастно-половых данных пациентов были получены следующие различия между пациентами двух групп. Медиана ППТ пациентов в группе наличия ТКМП составила $1,75 [1,42; 1,86] \text{ м}^2$, а в группе отсутствия ТКМП – $1,45 [1,08; 1,70] \text{ м}^2$ ($p<0,001$) Медиана возраста пациентов с ТКМП составила $15,0 [12,5; 16,0]$ лет, а в группе пациентов без ТКМП – $13,0 [9,0; 15,0]$ лет ($p=0,013$). Следует отметить, что 82,9% ($n=29$) пациентов в группе наличия ТКМП были в возрасте ≥ 12 лет, а в группе отсутствия ТКМП – 60,2% ($n=215$) пациентов. Шансы развития ТКМП у детей в возрасте ≥ 12 лет в 3,19 раза выше,

чем в возрасте до 12 лет (95% ДИ: 1,29 – 7,89).

В группе наличия ТКМП дети чаще предъявляли жалобы (n=26; 74,3%) по сравнению с группой отсутствия ТКМП (n=193; 54,1%) ($p=0,021$). Шансы выявления у пациента ТКМП при наличии жалоб увеличивались в 2,46 раза чем при отсутствии жалоб (95% ДИ: 1,12 – 5,39). Жалобы на утомляемость предъявляли 25,7% (n=9) детей с ТКМП и 12,6% (n=45) пациентов без ТКМП ($p=0,040$). Пресинкопальные или синкопальные состояния отмечались у 37,1% (n=13) детей с ТКМП и у 21,0% (n=75) детей без ТКМП ($p=0,035$). Сопоставление клинических характеристик у пациентов в зависимости от наличия ТКМП представлено на рисунке 7.

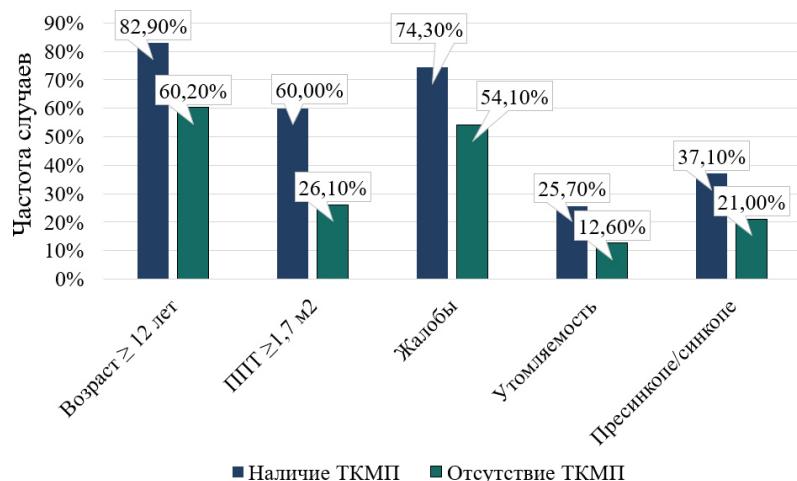
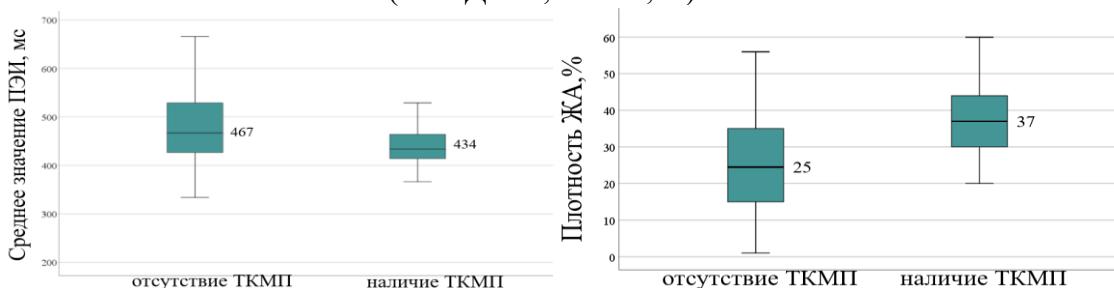


Рисунок 7 – Сопоставление клинических характеристик у пациентов в зависимости от наличия тахииндуцированной кардиомиопатии

Примечание: ППТ – площадь поверхности тела, ТКМП – тахииндуцированная кардиомиопатия

ЖТ, в том числе неустойчивая у детей с частой ЖЭ, регистрировалась у 80,0% (n=28) пациентов с ТКМП и только у 52,1% (n=186) пациентов без ТКМП ($p=0,002$). Шансы развития тахииндуцированной КМП при наличии ЖТ в 3,68 раз выше, чем при отсутствии ЖТ (95% ДИ: 1,57-8,64). Парные ЖЭ статистически значимо чаще регистрировались в группе пациентов с ТКМП. У пациентов с ТКМП парные ЖЭ регистрировались в 75,0% случаев (n=15/20), а у пациентов без ТКМП – в 44,8% (n=129/288) ($p=0,010$). Шансы развития ТКМП увеличивались при наличии парных ЖЭ в 2,7 раза (95% ДИ: 1,31 – 10,45). Среди пациентов с ТКМП регистрировались ЖЭ с меньшим средним значением длительности ПЭИ одиночной. Средняя длительность ПЭИ одиночной ЖЭ у пациентов с ТКМП составила 433,5 [414,0; 464,0] мс., а у пациентов без ТКМП – 467,0 [426,5; 529,0] мс. ($p=0,035$) (рисунок 8а). Медиана плотности ЖА у пациентов с ТКМП составила 37,0 [30,0; 44,0] %, в то время как у пациентов без ТКМП – 24,5 [15,0; 35,0] % ($p<0,001$) (рисунок 8б). Плотность аритмии была более 25% у 88,6% (n=31) детей, у которых отмечалось формирование ТКМП и у 46,2% (n=165) детей без критериев ТКМП ($p<0,001$). Шансы развития ТКМП у детей с плотностью ЖА более 25% в 9,2 раза больше, чем у детей с плотностью ЖА менее 25% (95% ДИ: 3,12 – 26,08).



8 а

8б

Рисунок 8 – Сопоставление среднего значения предэктопического интервала экстрасистолы (а) и плотности желудочковой аритмии (б) у пациентов в зависимости от наличия тахииндуцированной кардиомиопатии

Примечание: ЖА – желудочковая аритмия, ПЭИ – предэктопический интервал, ТКМП – тахииндуцированная кардиомиопатия

Для разработки прогностической модели, определяющей вероятность развития ТКМП, нами были отобраны клинические и электрокардиографические факторы, обладающие наилучшим прогностическим потенциалом ($p<0,1$). Построение модели осуществлялось методом бинарной логистической регрессии. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением (1):

$$P = 1 / (1 + e^{-z})$$

$$z = -5,217 + 0,039 * X_{\text{плот}} - 0,003 * X_{\text{ПЭИ}} + 1,748 * X_{\text{ППТ}} \quad (1)$$

где P – вероятность развития ТКМП, $X_{\text{плот}}$ – плотность ЖА, %, $X_{\text{ПЭИ}}$ – длительность среднего ПЭИ ЖЭ, мс., $X_{\text{ППТ}}$ – ППТ пациента, м^2 .

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p<0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, 35,3% дисперсии вероятности развития ТКМП определяются факторами, включенными в модель (1). Исходя из значений регрессионных коэффициентов, предикторы ППТ и плотность ЖА имели прямую связь с вероятностью развития ТКМП, а предиктор длительность среднего ПЭИ ЖЭ – обратную связь. Характеристики каждого из факторов представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Характеристики связи предикторов модели (1) с вероятностью развития тахииндуцированной кардиомиопатии

Предиктор	Unadjusted		Adjusted	
	OR; 95% CI	p	OR; 95% CI	p
ППТ	4,531; 1,774 – 11,576	0,002	5,742; 2,161 – 15,254	<0,001
Плотность ЖА	1,049; 1,026 – 1,072	<0,001	1,04; 1,014 – 1,067	0,003
Наличие парных ЖЭ	3,698; 1,309 – 10,445	0,014	–	–
ПЭИ ЖЭ средний	0,956; 0,909 – 0,990	0,021	0,997; 0,996 – 0,999	0,006

Примечание: p – уровень статистической значимости, OR - скорректированное отношение шансов, 95% CI – 95% доверительный интервал, ЖА – желудочковая аритмия, ЖЭ – желудочковая экстрасистолия, ППТ – площадь поверхности тела, ПЭИ – предэктопический интервал

На рисунке 9 сопоставлены значения скорректированного отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых факторов, вошедших в модель (1).

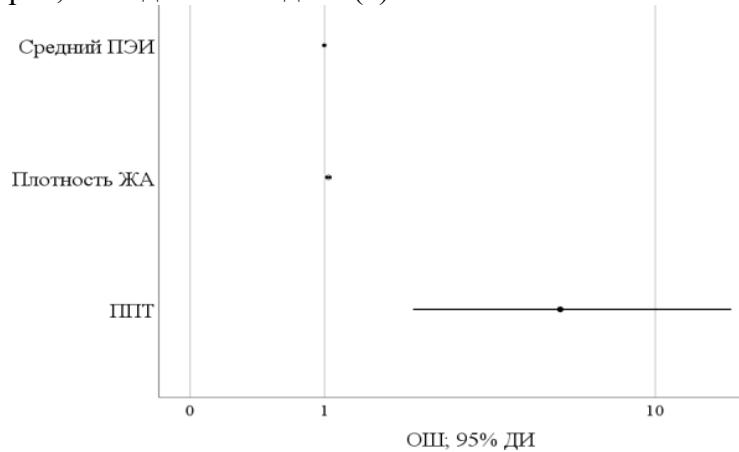


Рисунок 9 - Оценки отношения шансов с 95% доверительным интервалом для изучаемых предикторов вероятности развития тахииндуцированной кардиомиопатии

Примечание: ЖА – желудочковая аритмия, ЖЭ – желудочковая экстрасистолия, ППТ – площадь поверхности тела, ПЭИ – предэктопический интервал

Пороговое значение логистической функции P определено с помощью метода построения ROC-кривых. Площадь под ROC-кривой составила $0,833 \pm 0,042$ (95% ДИ: 0,751 – 0,915).

Пороговое значение вероятности развития ТКМП Р составило 0,0655. При значениях Р \geq 0,0655 определялся высокий риск развития ТКМП при идиопатических ЖА. При значениях Р $<$ 0,0655 – низкий риск развития ТКМП. Чувствительность и специфичность модели (1) при данном пороговом значении составили 75,0% и 77,1% соответственно.

Была разработана балльная шкала определения вероятности развития ТКМП. Количественные факторы были переведены в категориальные, основываясь на медианах и процентилях показателей. Каждому фактору был присвоен балл, который рассчитывался путем деления оценки шансов (ОШ) предиктора на минимальный ОШ в модели. Рассчитанная балльная система представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Балльная шкала вероятности развития тахииндуцированной кардиомиопатии у детей с идиопатическими желудочковыми аритмиями

Предиктор	Изменения вероятности при наличии предиктора		p	Балл для шкалы
	AOR	95% CI		
Плотность желудочковой аритмии				
25 - 29%	8,434	1,291 – 55,106	0,026	2
30 - 34%	11,276	1,686 – 75,416	0,012	3
\geq 35%	17,15	3,603 – 81,639	<0,001	4
Средний ПЭИ ЖЭ до 434 мс.	3,742	1,304 – 10,738	0,014	1
ППТ \geq 1,7 м ²	4,945	1,766 – 13,461	0,002	1

Примечание: ЖЭ - желудочковая экстрасистолия, ППТ - площадь поверхности тела, ПЭИ – предэктопический интервал, р – уровень статистической значимости, AOR - скорректированное отношение шансов, 95% CI – 95% доверительный интервал

Пограничные значения суммы баллов, которые разделяют пациентов на группы высокой, средней и низкой вероятности развития ТКМП были определены методом ROC-анализа. Площадь под ROC-кривой шкалы прогноза возникновения ТКМП составила $0,805 \pm 0,037$ (95% ДИ: 0,732 – 0,878). Полученная модель была статистически значимой (р $<$ 0,001). При использовании независимых предикторов вероятности возникновения ТКМП, были выделены 3 группы. Группа 1 – пациенты с низкой вероятностью развития ТКМП (сумма баллов от 0 до 2), группа 2 – пациенты со средней вероятностью спонтанного развития ТКМП (сумма баллов от 3 до 4) и группа 3 – пациенты с высокой вероятностью спонтанного развития ТКМП (сумма баллов от 5 до 6).

Оценка эффективности антиаритмической терапии у детей с идиопатическими желудочковыми аритмиями

Из 392 пациентов 272 (69,4%) получали ААТ. Эффективность лечения была достигнута у 164 (60,3%) пациентов, через 2 месяца лечения эффективность сохранялась у 158 (58,1%), а через 6 месяцев у 148 (54,5%) пациентов. При сопоставлении данных анамнеза, антропометрических, клинических данных и данных инструментальных методов исследования показателей, ассоциированных с эффективностью ААТ, а также возобновлением ЖА после отмены ААТ, получено не было. Общая эффективность всех назначений ААТ составила 40,4% (n=164/406). Эффективность ААП IC составила 57,1% (n=125/219), II класса – 21,1% (n=24/114), III класса – 15,3% (n=9/59). Среди 11 эпизодов проведения комбинированной ААТ эффективность была достигнута в 54,5% (n=6/11) случаях. Во всех 3 случаях назначения препарата Верапамил достичь эффекта не удалось.

В группе эффективной ААТ 79,1% (n=125) случаев приходилось на ААП IC, в то время как доля ААП II класса составила 15,2% (n=24), а ААП III класса – только 5,7% (n=9). ААП IC класса продемонстрировали наибольшую эффективность по сравнению с ААП II и III классов (р $<$ 0,001, р_{IC-II} $<$ 0,001 и р_{IC-III} $<$ 0,001). При терапии ААП IC класса было достигнуто наибольшее снижение плотности желудочковой эктопии (-72,12 [-97,58; -26,32] %) по сравнению с терапией ААП II класса (-28,12 [-57,43; -3,87] %) и III класса (-28,29 [-53,56; -6,74] %) (р $<$ 0,001, р_{IC-II} $<$ 0,001 и р_{IC-III} $<$ 0,001). В ходе исследования была проведена оценка эффективности отдельных АПП

каждого класса. Среди ААП IС класса наибольшую эффективность продемонстрировал препарат Пропафенон ($p<0,001$, $p_{1-3}<0,001$). При сопоставлении результатов лечения II и III классов статистически значимых различий по эффективности АПП и динамики плотности желудочковой эктопии в пределах данных классов получено не было.

Оценка эффективности радиочастотной катетерной абляции у детей с идиопатическими желудочковыми аритмиями

РЧА желудочковой эктопии была выполнена 164 пациентам в возрасте от 7 до 17 полных лет. Медиана веса пациентов на момент выполнения абляции составляла 57,0 (min-max: 22,0 – 121,0) кг, роста - 167,0 (min-max: 120,0 – 191,0) см, 62,2% (n=164) пациентов были мальчики.

В ходе проведения эндокардиального электрофизиологического исследования у 17 (10,4%) пациентов было выявлено 2 и более зон желудочковой эктопии. В 54,3% (n=89) случаев доминирующий эктопический очаг находился в правом желудочке (ПЖ). Наиболее часто зоны эктопии располагались в выводном тракте ПЖ (n= 61; 37,2%) и в области синусов Вальсальвы (n=41; 25,0%). К наиболее редким локализациям следует отнести парагисиальную (n=6; 3,7%), эпикардиальную (n=5; 3,0%) локализацию и область межжелудочковой перегородке (n=2; 1,2%). Острая эффективность РЧА была достигнута у 151 (92,0%) пациента, через 2 месяца после абляции эффективность лечения сохранялась у 147 (89,6%) пациентов и через 6 месяцев – у 145 (88,4%). Для выявления независимых предикторов неэффективности РЧА в отдаленном периоде был проведен многофакторный анализ. Было установлено, что полифокусная ЖА увеличивает шансы неэффективности РЧА в 8,814 раз (95% ДИ: 1,943 – 39,981), предшествующая эффективность ААТ увеличивает шансы неэффективности РЧА в 16,522 раз (95% ДИ: 1,959 – 139,374), недостаточная индукция ЖА в ходе операции увеличивает шансы неэффективности РЧА в 9,369 раз (95% ДИ: 1,400 - 62,684).

Разработка персонализированной программы ведения детей с идиопатическими желудочковыми аритмиями

Выбор стратегии ведения и лечения детей с идиопатическими ЖА определяется возрастом ребенка, клинической картиной, наличием/отсутствием ТКМП, а также вероятностью спонтанного разрешения аритмии в процессе наблюдения. Оценку вероятности развития ТКМП рекомендовано проводить, используя балльную шкалу оценки, разработанную в ходе настоящего исследования (таблица 4).

Таблица 4 – Балльная шкала оценки вероятности развития тахииндуцированной кардиомиопатии у детей с идиопатическими желудочковыми аритмиями

Предиктор	ОШ (95% ДИ)	p	Балл
ППТ $\geq 1,7$ м ²	4,945 (1,766 – 13,461)	0,002	1
Средний предэктопический интервал ЖЭ < 434 мс.	3,742 (1,304 – 10,738)	0,014	1
Плотность ЖА от 25 до 29%	8,434 (1,291 – 55,106)	0,026	2
Плотность ЖА от 30 до 34%	11,276 (1,686 – 75,416)	0,012	3
Плотность ЖА от 35%	17,15 (3,603 – 81,639)	<0,001	4
Вероятность развития ТКМП			
Низкая	0-2 балла		
Средняя	3-4 балла		
Высокая	5-6 баллов		

Продолжение таблицы 4

Примечание: ДИ – доверительный интервал, ЖА – желудочковая аритмия, ЖЭ – желудочковая экстрасистолия, ППТ – площадь поверхности тела, ТКМП – тахииндуцированная кардиомиопатия, ОШ – оценка шансов, р – уровень статистической значимости

Для оценки вероятности спонтанного разрешения ЖА нами была разработана балльная шкала, основанная на ОР предикторов, полученных в ходе многофакторного анализа (таблица 5). Таблица 5 – Балльная шкала оценки вероятности спонтанного разрешения желудочковой аритмии

Предиктор	ОР (95% ДИ)	р	Балл
Возраст <12 лет	1,876 (1,189 – 2,961)	0,007	1
Плотность ЖА <20%	1,762 (1,148 – 2,704)	0,010	1
Правосторонняя локализация	1,955 (1,097 – 3,485)	0,023	1
Изолированная ЖЭ	3,137 (1,812 – 5,432)	<0,001	1,5
Вероятность спонтанного разрешения ЖА			
Низкая	0 – 1,5 балла		
Средняя	2-3 балла		
Высокая	3,5 – 4,5 балла		

Примечание: ДИ – доверительный интервал, ЖА – желудочковая аритмия, ЖЭ – желудочковая экстрасистолия, ОР – оценка рисков, р – уровень статистической значимости

В основу персонифицированной программы диагностики, лечения и амбулаторного наблюдения детей с идиопатическими ЖА легли модель определения вероятности благоприятного исхода аритмии в виде спонтанного разрешения и модель определения вероятности развития ТКМП. Алгоритм наблюдения пациентов представлен на рисунке 10.

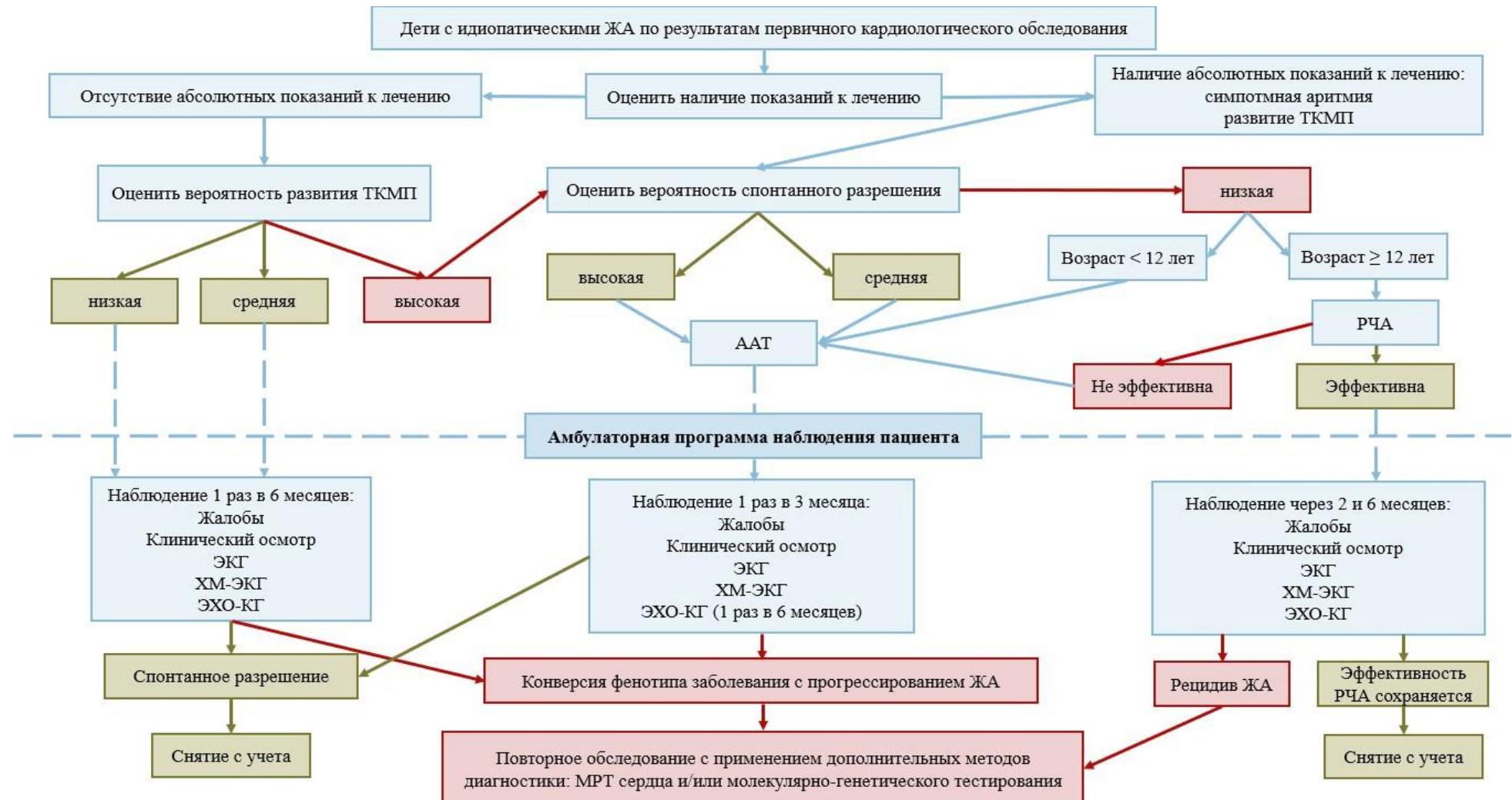


Рисунок 10 – Программа персонализированного наблюдения детей с идиопатическими желудочковыми нарушениями ритма сердца

Примечание: ААТ – антиаритмическая терапия, ЖА – желудочковая аритмия, РЧА – радиочастотная катетерная аблация, ТКМП – тахииндуцированная кардиомиопатия, ЭКГ – электрокардиография, ХМ-ЭКГ – холтеровское мониторирование электрокардиографии, ЭХО-КГ – эхокардиография

Заключение

Данное исследование позволило определить клинические и электрокардиографические особенности идиопатических желудочковых аритмий у детей. Были выявлены независимые предикторы благоприятного течения заболевания и предикторы развития тахииндуцированной кардиомиопатии. Было установлено, что при прогрессировании заболевания и появлении клинических признаков, не типичных для идиопатических желудочковых аритмий, дополнительные методы исследования, такие как магнитно-резонансная томография сердца и молекулярно-генетическое тестирование, могут быть эффективны в поиске этиологии желудочковых аритмий. Радиочастотная катетерная абляция продемонстрировала большую эффективность в лечении идиопатических желудочковых аритмий у детей по сравнению с антиаритмической терапией.

Выводы

1. Клиническая картина и течение заболевания имеют возрастные особенности. Дети старше 12 лет статистически значимо чаще имеют жалобы, в частности на сердцебиения и синкопальные и пресинкопальные состояния и эпизоды желудочковой тахикардии. У детей данной возрастной группы имеется статистически значимо более высокий риск развития тахииндуцированной кардиомиопатии и меньшая вероятность спонтанного разрешения аритмии по сравнению с детьми в возрасте от 1 до 11 лет.

2. К независимым предикторам спонтанного разрешения желудочковой аритмии относят возраст пациента до 12 лет, наличие изолированной желудочковой экстрасистолии, правостороннюю локализацию эктопического очага, наличие исходной плотности желудочковой эктопии менее 20%.

3. К независимым предикторам развития тахииндуцированной кардиомиопатии у детей с идиопатическими желудочковыми аритмиями относят площадь поверхности тела более $1,7 \text{ м}^2$, длительность предэктопического интервала желудочковой экстрасистолы менее 434 мс. и плотность желудочковой эктопии более 25%.

4. У 30% детей с желудочковыми аритмиями, которые расценивались как идиопатические, при проведении магнитно-резонансной томографии сердца выявлялся изолированный неишемический фиброз миокарда. Наличие фиброза не ассоциировалось с более частым выявлением дисфункции желудочков сердца, а также не влияло на частоту спонтанного разрешения аритмии.

5. Радиочастотная катетерная абляция у детей с идиопатическими желудочковыми аритмиями является более эффективным методом по сравнению с антиаритмической терапией. В случаях, когда определяется высокий риск спонтанного разрешения желудочковой аритмии, а также при наличии двух и более эктопических очагов целесообразно использовать антиаритмическую терапию.

6. Разработана программа персонифицированного ведения детей с идиопатическими желудочковыми аритмиями, основанная на возрасте пациентов, клиническом течении заболевания, вероятности спонтанного разрешения желудочковых аритмий и вероятности развития тахииндуцированной кардиомиопатии.

Практические рекомендации

1. Пациентам с идиопатическими желудочковыми аритмиями для определения тактики ведения рекомендуется оценить показания к лечению, вероятность спонтанного разрешения аритмии и риск развития тахииндуцированной кардиомиопатии.

2. При отсутствии показаний к лечению, высокой вероятности спонтанного разрешения аритмии и низкой вероятности развития тахииндуцированной кардиомиопатии целесообразно продолжить амбулаторное наблюдение с контролем клинических показателей и

результатов инструментального обследования каждые 6 месяцев. К независимым предикторам развития тахииндуцированной кардиомиопатии у детей с идиопатическими желудочковыми аритмиями относят площадь поверхности тела более $1,7 \text{ м}^2$, длительность предэктопического интервала желудочковой экстрасистолы менее 434 мс. и плотность желудочковой эктопии более 25%.

3. Алгоритм выбора метода лечения желудочковых аритмий (антиаритмическая терапия или катетерная аблация) должен учитывать возраст пациента, риск развития тахииндуцированной кардиомиопатии и вероятность спонтанного разрешения. У пациентов старше 12 лет с низкой вероятностью спонтанного разрешения, методом выбора является катетерная аблация, у детей младше 12 лет – антиаритмическая терапия. У пациентов с высокой вероятностью спонтанного разрешения, вне зависимости от возраста, целесообразно проведение антиаритмической терапии.

4. Пациенты, у которых отмечается спонтанное разрешение аритмии, а также отсутствует рецидив желудочковой аритмии в течение 6 месяцев после катетерной аблации не нуждаются в дальнейшем амбулаторном наблюдении. При конверсии фенотипа заболевания с прогрессированием желудочковых нарушений ритма сердца рекомендовано проведение повторного обследования с использованием дополнительных методов исследования, таких как магнитно-резонансная томография сердца и молекулярно-генетическое тестирование.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Перспективы дальнейшей разработки темы заключаются в проведении валидации полученных в ходе исследования моделей прогнозирования вероятности спонтанного разрешения идиопатических желудочковых аритмий у детей и вероятности развития тахииндуцированной кардиомиопатии у детей с идиопатическими желудочковыми аритмиями. Также остается актуальным изучение катамнеза пациентов с наличием фиброза миокарда по данным магнитно-резонансной томографии сердца с целью определения вероятности неблагоприятного течения заболевания.

Список опубликованных работ по теме диссертации

1. **Опыт наблюдения детей с имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами / А. В. Михайлов, Е. С. Васичкина, В. К. Лебедева [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2020. - Т. 99, № 3 - С. 37-42.**
2. **Маркеры повреждения миокарда при интервенционном лечении тахиаритмий / О. Л. Зайфрид, К. А. Чуева, Е. С. Васичкина [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. - 2020. - Т. 24, № 1 - С. 9-17.**
3. **Возможности магнитно-резонансной томографии в поиске субстрата «идиопатических» желудочковых аритмий у детей / К. А. Чуева, Р. Б. Татарский, Т. С. Ковальчук [и др.] // Вестник аритмологии. - 2021. - Т. 28, № 4 (106) - С. 9-14.**
4. **Маркеры повреждения и воспаления миокарда после радиочастотной аблации у детей и подростков / О. Л. Перегудина, К. А. Чуева, Р. Б. Татарский [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2021. - Т. 26, № 12 - С. 4756.**
5. **Поиск предикторов неэффективности радиочастотной катетерной аблации идиопатических желудочковых нарушений ритма сердца у детей / К. А. Чуева, Р. Б. Татарский, Д. С. Лебедев [и др.] // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. - 2023. - Т. 38, № 4 - С. 133-140.**
6. **Эффективность радиочастотной аблации у детей и подростков с тахиаритмиями: двухлетний опыт исследования / О. Л. Перегудина, Е. С. Васичкина, К. А. Чуева [и др.] // Детские болезни сердца и сосудов. - 2023. - Т. 3, № 20 - С. 110-117.**
7. **Факторы риска развития тахииндуцированной кардиомиопатии у детей с идиопатическими желудочковыми аритмиями / К.А. Чуева, О.А. Кофейникова, Р.Б.**

Татарский [и др.] // Детские болезни сердца и сосудов. - 2024; № 21 (4) С. 297-304

8. База данных «Регистр пациентов детского возраста с аритмогенной кардиомиопатией» №2022620959 от 04.05.2022

9. База данных ««Регистр пациентов детского возраста с идиопатическими желудочковыми нарушениями ритма сердца» №2023620461 от 02.02.2023

10. The phenotypic and genetic features of arrhythmogenic cardiomyopathy in the pediatric population / Kofeynikova O., Alekseeva D., Vershinina T. [и др.] // Frontiers in Cardiovascular Medicine. - 2023. - Т. 10.

Список сокращений

ААП – антиаритмический препарат

ААТ – антиаритмическая терапия

ЖА – желудочковые аритмии

ЖТ – желудочковая тахикардия

ЖЭ – желудочковая экстрасистолия

ЛЖ – левый желудочек

МРТ – магнитно-резонансная томография

ПЖ – правый желудочек

ППТ – площадь поверхности тела

ПЭИ - предэктопический интервал

РЧА -радиочастотная катетерная абляция

ТКМП – тахииндуцированная кардиомиопатия

ФВ - фракция выброса

ЭКГ -электрокардиография

ЭХО-КГ – эхокардиография