

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](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

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 то же 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 аблации 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-anamnestическую 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 аблации 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 персонализированной 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 статистический анализ клинических данных, результатов инструментальных исследований, была проведена оценка вероятности и выявлены предикторы формирования тахииндуцированной кардиомиопатии у детей с идиопатическими желудочковыми аритмиями. Следующим этапом была 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 экстрасистолы. К независимым предикторам развития тахииндуцированной кардиомиопатии относятся площадь поверхности тела ребенка более 1,7 м<sup>2</sup>, 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 аритмий.

### **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 не включения:** 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 был 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 персонифицированная 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 стандартизированный 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 аритмией 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 полноэкзомного 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  $\chi^2$  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

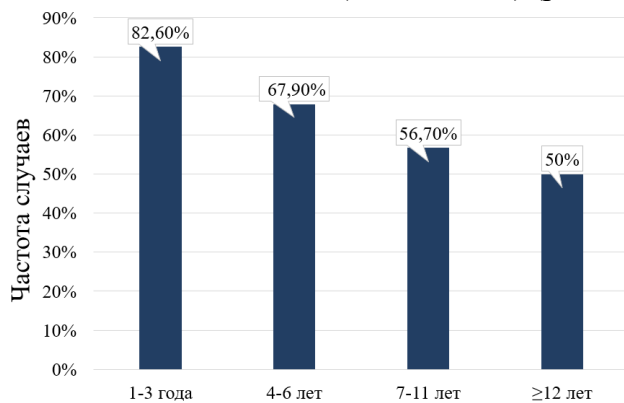
### Клиническая характеристика детей различных возрастных групп с идиопатическими желудочковыми нарушениями ритма сердца

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  $\geq 12$  лет ( $n=244$ ; 62,2%).

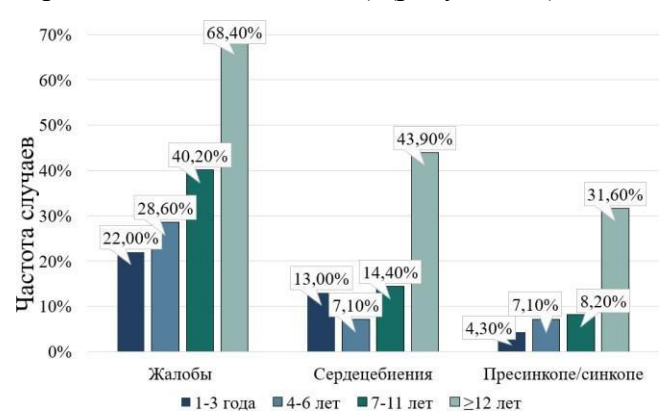
Нарушения ритма сердца у детей преимущественно были выявлены в рамках проведения профилактических осмотров ( $n=190$ ; 48,5%). У 32,1% ( $n=126$ ) детей нарушения ритма сердца были зафиксированы врачом-педиатром при обращениях по другим причинам и в 19,4% ( $n=76$ ) случаев ЖА были выявлены при активном 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 избытком 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.

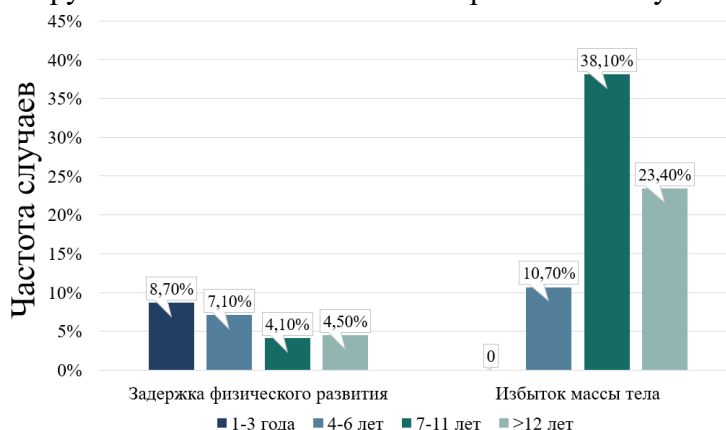


Рисунок 3 – Сравнительный анализ частоты случаев задержки физического развития и избытка массы тела или ожирения у пациентов различных возрастных групп

### 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  $\geq 13$  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 RCP2, 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 анамнеза 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  $\geq 12$  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<sub>1-4</sub>=0,027, p<sub>2-4</sub><0,001, p<sub>3-4</sub><0,001) (рисунок 4).

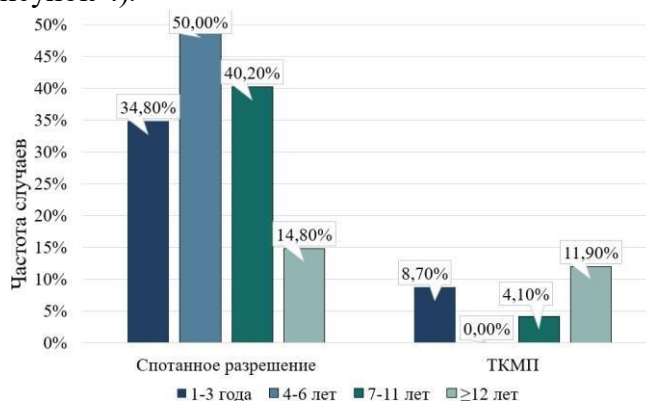


Рисунок 4 – Сравнение частоты случаев спонтанного разрешения и развития тахииндуцированной кардиомиопатии у пациентов разных возрастных групп. Примечание: ТКМП – тахииндуцированная кардиомиопатия

### 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] м<sup>2</sup>, в то время как в группе отсутствия спонтанного разрешения – 1,53 [1,2; 1,74] м<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ). 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  $\geq 12$  лет составляли 70,5% ( $n=208$ ) ( $p < 0,001$ ). У детей  $\geq 12$  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.

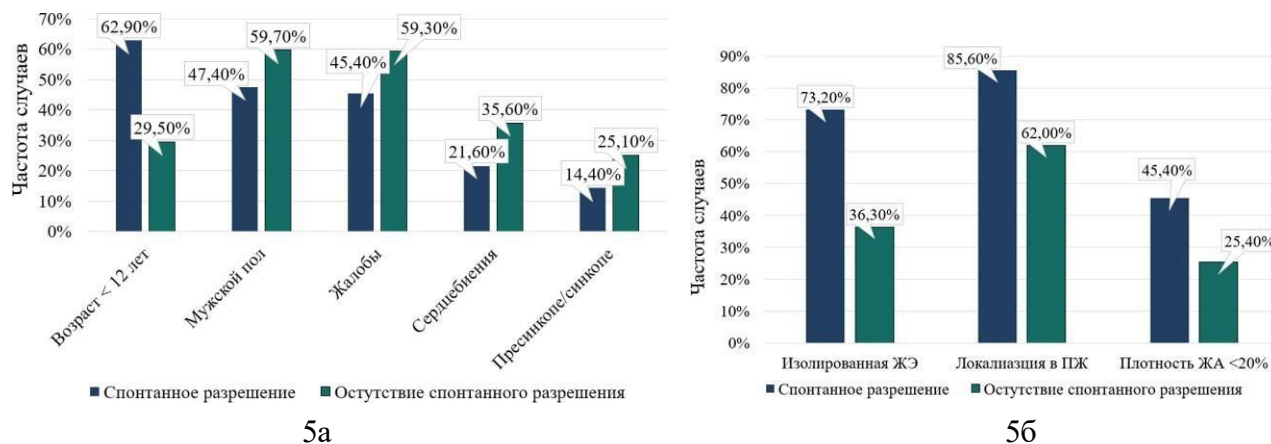


Рисунок 5 - Сравнительная характеристика клинических (а) и электрокардиографических (б) показателей пациентов в зависимости от наличия/отсутствия спонтанного разрешения желудочковой аритмии

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.

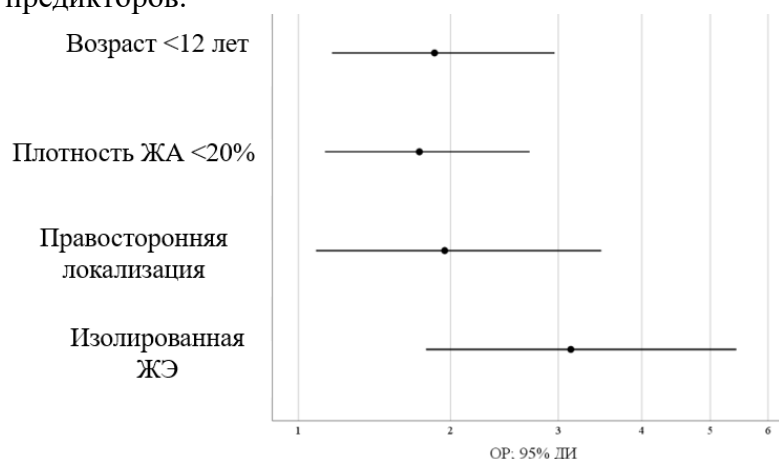


Рисунок 6 – Оценки отношения рисков с 95% доверительным интервалом для изучаемых предикторов спонтанного разрешения желудочковой аритмии

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 тахиндуцированной 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  $\geq 12$  лет, а в группе отсутствия ТКМП – 60,2% ( $n=215$ ) пациентов. Шансы развития ТКМП у детей в возрасте  $\geq 12$  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.

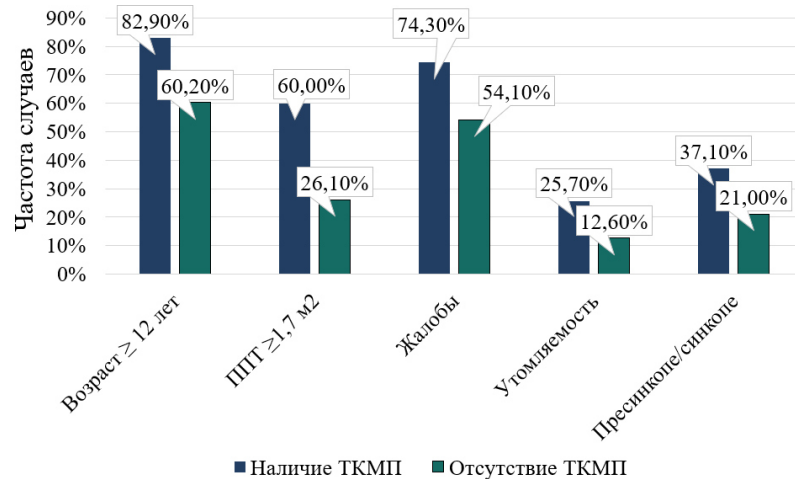
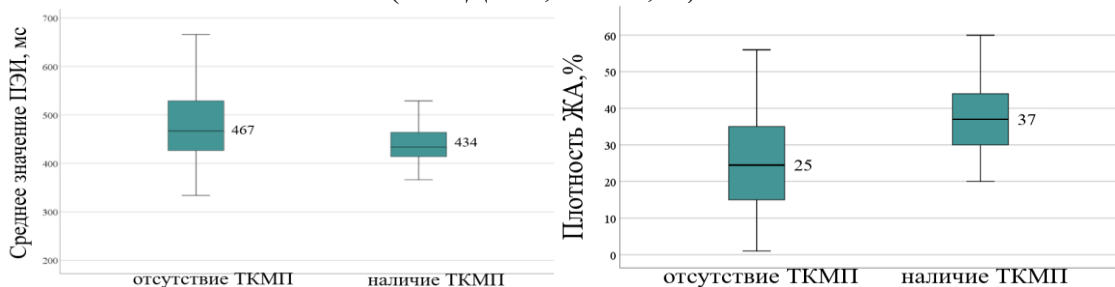


Рисунок 7 – Сопоставление клинических характеристик у пациентов в зависимости от наличия тахииндуцированной кардиомиопатии

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):

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

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

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

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).

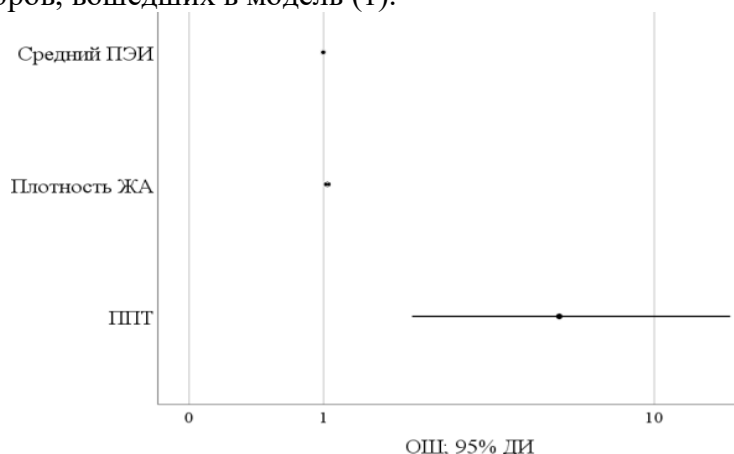


Рисунок 9 - Оценки отношения шансов с 95% доверительным интервалом для изучаемых предикторов вероятности развития тахииндуцированной кардиомиопатии

Примечание: ЖА – желудочковая аритмия, ЖА – желудочковая аритмия, 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  $P \geq 0,0655$  определялся высокий риск развития ТКМП при идиопатических ЖА. При значениях  $P < 0,0655$  – 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
≥ 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 ≥ 1,7 м <sup>2</sup>	4,945	1,766 – 13,461	0,002	1
Примечание: ЖЭ - желудочковая экстрасистолия, ППТ - площадь поверхности тела, ПЭИ – предэктопический интервал, p – 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 ( $p < 0,001$ ). 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 ( $p < 0,001$ ,  $p_{IC-II} < 0,001$  и  $p_{IC-III} < 0,001$ ). 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 ( $-28,29 [-53,56; -6,74] \%$ ) ( $p < 0,001$ ,  $p_{IC-II} < 0,001$  и  $p_{IC-III} < 0,001$ ). В ходе исследования была проведена оценка эффективности отдельных АПП

каждого класса. Среди ААП IC 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 парагисальную ( $n=6$ ; 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 <sup>2</sup>	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
<b>Вероятность развития ТКМП</b>			
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.

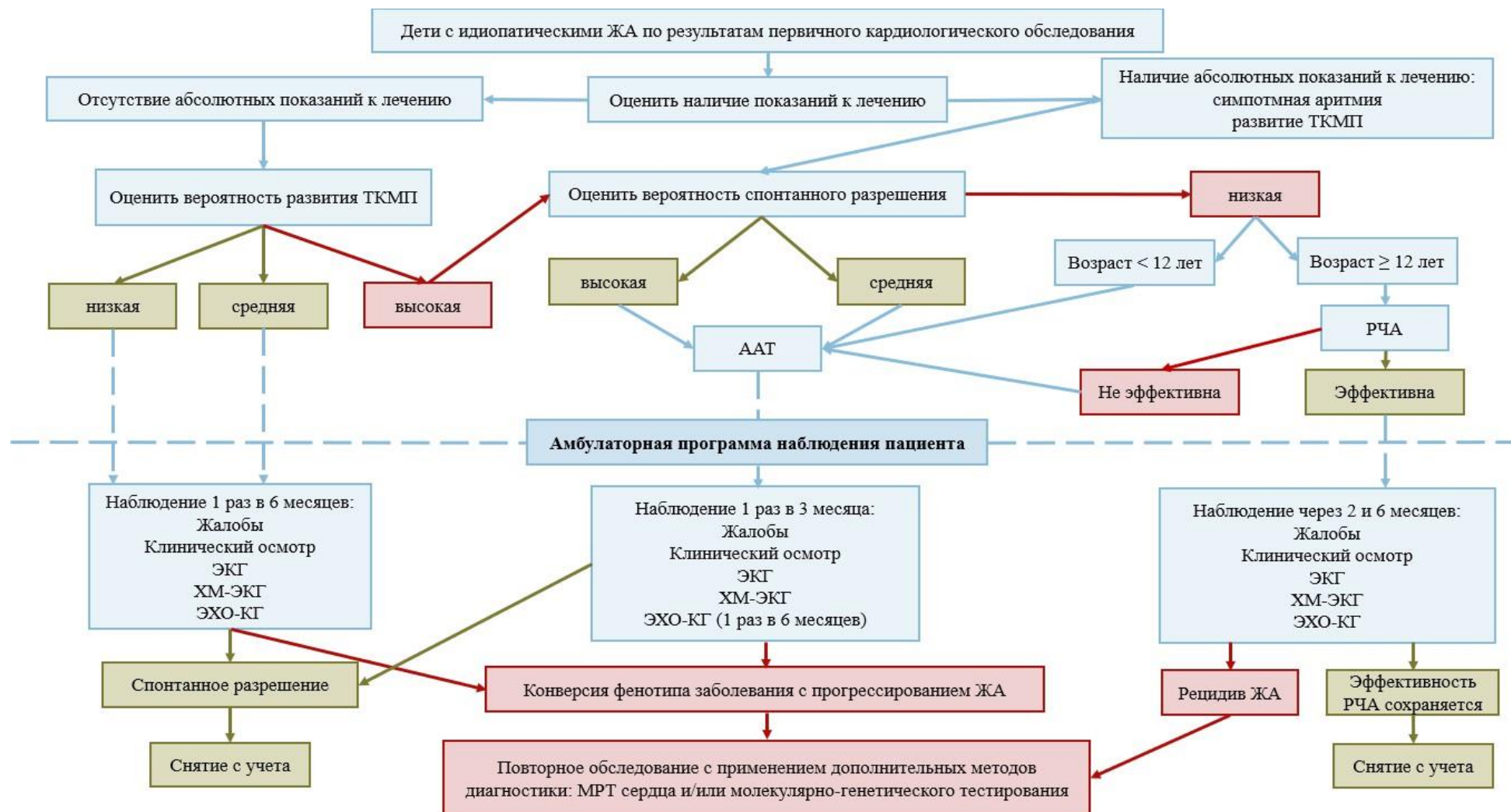


Рисунок 10 – Программа персонализированного наблюдения детей с идиопатическими желудочковыми нарушениями ритма сердца  
 Примечание: ААТ – антиаритмическая терапия, ЖА – желудочковая аритмия, РЧА – радиочастотная катетерная абляция, ТКМП – тахииндуцированная кардиомиопатия, ЭКГ – электрокардиография, 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 экстрасистолы, 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 м<sup>2</sup>, 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 м<sup>2</sup>, длительность предэкзотического интервала желудочковой экстрасистолы менее 434 мс. и плотность желудочковой эктопии более 25%.

3. Алгоритм выбора метода лечения желудочковых аритмий (антиаритмическая терапия или катетерная абляция) 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 абляция, 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 абляции 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 абляции 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 абляции 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 абляции 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