

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ИМЕНИ В.А. АЛМАЗОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Кофейникова
Ольга Александровна

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ
АРИТМОГЕННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ У ДЕТЕЙ

3.1.21. Педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Васичкина Елена Сергеевна
доктор медицинских наук, доцент

Санкт-Петербург – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1 Современные представления об аритмогенной кардиомиопатии.....	13
1.2 Исторические этапы развития взглядов на заболевание.....	15
1.3 Генетическая структура аритмогенной кардиомиопатии.....	17
1.4 Клиническая характеристика и стадии заболевания.....	22
1.5 Диагностика и лечение заболевания.....	27
1.6 Особенности аритмогенной кардиомиопатии у детей.....	44
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	47
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	65
3.1 Оценка клинических характеристик и данных лабораторного и инструментального обследования у детей с аритмогенной кардиомиопатией.....	65
3.2 Генотип-фенотипические корреляции у пациентов с аритмогенной кардиомиопатией.....	88
3.3 Лечение и исходы заболевания у пациентов с аритмогенной кардиомиопатией.....	94
3.4 Сравнительный анализ клинических характеристик у пациентов с аритмогенной и тахииндуцированной кардиомиопатиями.....	103
3.5 Программа этапной диагностики и тактики ведения пациента с аритмогенной кардиомиопатией.....	116
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	129
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	139
ВЫВОДЫ.....	140
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	141
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	142
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	143
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	145

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Аритмогенная кардиомиопатия (АКМП) – редкое наследственное заболевание, основными проявлениями которого являются желудочковые аритмии (ЖА) и дилатация правого (ПЖ) или, реже, левого желудочка (ЛЖ) со снижением их систолической функции вследствие прогрессирующего замещения кардиомиоцитов фиброзной и/или фиброзно-жировой тканью [40, 57, 61, 85, 127, 153]. Клиническая картина АКМП вариабельна: от бессимптомного течения до внезапной сердечной смерти (ВСС). Более того, тяжесть заболевания, прогрессирование и исход у пациентов значительно различаются в виду высокой пенетрантности заболевания [61].

Ранее данная кардиомиопатия считалась заболеванием, характерным исключительно для взрослой популяции и поражающим только ПЖ. С начала 2000-х годов АКМП стала предметом более углубленного изучения, что привело к признанию вовлечения ЛЖ при данной кардиомиопатии. Так, с 2019 года помимо «классической» праводоминантной формы стали выделять «неклассические» фенотипы – леводоминантный и бивентрикулярный [153]. Кроме того, в мировой литературе появились описания случаев АКМП в детской популяции [34, 51, 54, 88].

Однако, несмотря на значительный прогресс в изучении АКМП у взрослых, в педиатрической практике сохраняется низкий уровень осведомленности о данном заболевании, что негативно влияет на его выявляемость и своевременную диагностику. Это подтверждается данными литературы, согласно которым каждая четвертая ВСС у детей связана с АКМП [130].

Вероятно, это обусловлено прежде всего возможностью бессимптомного течения заболевания и трудностью постановки диагноза у педиатрических пациентов. До сих пор ведутся споры о том, в какой степени существующие критерии для диагностики этого заболевания чувствительны и специфичны в

детской популяции, поскольку они были валидированы на взрослом населении [28, 68, 122, 153]. Так, для оценки ряда критериев необходимо проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с контрастированием и гистологического исследования, однако у детей эти методы зачастую невозможны из-за возрастных ограничений и высокого риска осложнений. Кроме того, такие критерии, как инверсия зубца Т или эpsilon-волна, могут быть недостаточно информативны из-за возрастных особенностей электрокардиограммы (ЭКГ) покоя у детей.

Важно подчеркнуть, что проявления заболевания в виде желудочковых нарушений ритма и морфофункциональных изменений миокарда неспецифичны и требуют тщательной дифференциальной диагностики со другими заболеваниями. Прежде всего необходимо исключить тахииндуцированную кардиомиопатию (ТКМП), поскольку при данной патологии частые идиопатические ЖА могут вызывать вторичные по отношению к нарушениям ритма изменения миокарда в виде дилатации полостей сердца и/или снижению сократительной способности миокарда [18, 64]. Верификация диагноза критически важна для определения тактики ведения пациентов. В отличие от ТКМП, имеющей обратимый характер и благоприятный прогноз, АКМП ассоциирована с худшим прогнозом течения заболевания и высоким риском ВСС [18, 61, 64, 153].

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

В связи с тем, что мы вступаем в эпоху новых терапевтических возможностей, в том числе генной терапии АКМП, приоритетным является анализ

течения заболевания у педиатрических пациентов. Исследования проявления и прогрессирования данного заболевания в детском возрасте являются важным шагом в этом направлении.

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на достаточно большой опыт изучения АКМП у взрослых, сведения о течении этого заболевания у пациентов детского возраста практически отсутствуют, поскольку традиционно считалось, что эта патология в основном поражает лиц старше 30-40 лет [40, 57, 61, 85, 127, 153]. В настоящее время в литературе представлены лишь единичные публикации, описывающие отдельные клинические случаи или небольшие когорты с дебютом заболевания в детском возрасте и относительно коротким периодом наблюдения [28, 34, 37, 54, 92].

Своевременная диагностика АКМП у педиатрических пациентов затруднена [28, 34, 37, 54, 55, 93, 119, 153]. В исследовании Roudijk R. и соавторов было подтверждено, что дети с АКМП подвержены повышенному риску опасных для жизни аритмий и ВСС, что делает точную диагностику и раннее начало лечения критически важными для улучшения прогноза заболевания [51].

Однако до сих пор остаются недостаточно изученными данные о возрасте манифестации, клинических особенностях и исходах АКМП у педиатрических больных. Кроме того, большинство предыдущих исследований были сосредоточены на праводоминантной форме АКМП [34, 37, 54]. На сегодняшний день известно, что фенотипический спектр заболевания включает леводоминантное и бивентрикулярное поражение [28, 55, 92, 119, 153]. Частота развития и клинические проявления «неклассических» форм этой кардиомиопатии у пациентов детского возраста также остаются неизученными.

В настоящее время спектр генов, ассоциированных с развитием АКМП, значительно расширен, однако корреляция между генотипом и фенотипом, особенно в детской возрастной группе, остается малоизученной [153].

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

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

Цель исследования

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

Задачи исследования

1. Представить клиническую характеристику пациентов детского возраста с аритмогенной кардиомиопатией.
2. Установить взаимосвязь возраста и появления электрокардиографических и морфофункциональных изменений в сердце при аритмогенной кардиомиопатии у детей.
3. Проанализировать корреляцию между молекулярно-генетическим вариантом и фенотипом аритмогенной кардиомиопатии.
4. Провести сравнительный анализ между аритмогенной и тахииндуцированной кардиомиопатиями (данные клинического течения и инструментальных исследований) и предложить критерии дифференциальной диагностики.
5. Установить факторы риска неблагоприятного течения, исходы и прогноз аритмогенной кардиомиопатии у пациентов детского возраста.

Научная новизна

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

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

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

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

Разработана модель прогнозирования вероятности аритмогенной кардиомиопатии у детей.

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

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

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

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

Теоретическая и практическая значимость

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

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

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

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

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

Установлено, что через 17 месяцев от первой манифестации желудочковой аритмии, более чем у 50% детей с аритмогенной кардиомиопатией произойдет аритмогенное событие, что демонстрирует важность обсуждения профилактики внезапной сердечной смерти в кратчайшие сроки после постановки диагноза.

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

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

Предложена программа этапной диагностики и ведения пациента с аритмогенной кардиомиопатией.

Методология и методы исследования

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

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

Положения, выносимые на защиту

1. Аритмогенная кардиомиопатия у 37,5% пациентов имеет дебют в дошкольном и младшем школьном возрасте, у 62,5% в старшем школьном возрасте. Дебют заболевания начинается с бессимптомных желудочковых аритмий. Клиническая картина кардиомиопатии представлена аритмогенными событиями (синкопе, устойчивая желудочковая тахикардия, срабатывание имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора), сердечной недостаточностью и у 20,8% детей симптомокомплексом, проявляющимся болью в грудной клетке и повышением уровня тропонина I («горячая» фаза). Более 50% детей имеют леводоминатную или бивентрикулярную форму заболевания.
2. Основными клиническими и электрокардиографическими критериями, позволяющими провести дифференциальную диагностику между аритмогенной и сходной по клиничко-функциональным проявлениям тахииндуцированной кардиомиопатией являются наличие синкопе, среднесуточная плотность желудочковой аритмии <20%, полиморфный характер желудочковой

экстрасистолии, наличие желудочковой тахикардии и поздних потенциалов желудочков при аритмогенной кардиомиопатии.

3. Генотип аритмогенной кардиомиопатии у большинства детей представлен десмосомными мутациями, треть пациентов имеет мутации в недесмосомных генах. Недесмосомные мутации достоверно чаще ассоциированы с развитием леводоминантной формы заболевания. Наличие гомозиготных, компаунд-мутаций, а также дигенных мутаций с вовлечением как десмосомных, так и недесмосомных генов связано с быстро прогрессирующей сердечной недостаточностью.

Степень достоверности и апробация результатов

Результаты диссертационной работы представлены в качестве докладов на Российских научных конференциях, съездах и конгрессах, в том числе с международным участием: Российский национальный конгресс кардиологов–2022 (Казань, Россия, 2022), X Санкт-Петербургская школа аритмологии–2022 (X Всероссийская Школа с международным участием) (Санкт-Петербург, Россия, 2022), 23-й Конгресс Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (Саранск, Россия, 2022), XIX Российский конгресс с международным участием «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе» (Казань, Россия, 2022), XII Всероссийский конгресс «Детская кардиология 2022» (Москва, Россия, 2022), 24-й Конгресс Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (Ярославль, Россия, 2023), VI Инновационный Петербургский медицинский форум (Санкт-Петербург, Россия, 2023), Юбилейный X Форум молодых кардиологов Российского кардиологического общества «Движение вверх» с международным участием (Кемерово, Россия, 2023), XI Санкт-Петербургская школа аритмологии–2023 (XI Всероссийская школа с международным участием) (Санкт-Петербург, Россия, 2023), XIII Всероссийский Семинар памяти профессора Н.А. Белоконь «Реальная клиническая практика в

детской кардиологии: проблемы и решения» (Мытищи, Россия, 2023), 25-й юбилейный Конгресс Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (Санкт-Петербург, Россия, 2024), V Санкт-Петербургский аритмологический форум (Санкт-Петербург, Россия, 2024), Российский национальный конгресс кардиологов–2024 (Санкт-Петербург, Россия, 2024), XII Санкт-Петербургская Школа аритмологии–2024 (Санкт-Петербург, Россия, 2024), Междисциплинарная конференция с международным участием «Неизвестные и редкие заболевания», VIII Конференция «Орфанные заболевания. Диагностика. Лечение. Реабилитация» (Санкт-Петербург, Россия, 2024), XIII Всероссийский Конгресс «Детская кардиология 2024» (Москва, Россия, 2024).

Внедрение результатов в практику

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

Личный вклад автора

Автором выполнен обзор литературы по теме диссертационного исследования, разработан дизайн исследования, определена методология исследования, проведен анализ полученных данных и их статистическая обработка. С непосредственным

участием автора опубликованы статьи по результатам диссертационного исследования. Автор лично подготовил текст диссертационного исследования и представил результаты на научных и практических конференциях.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 10 работ, из них 6 статей опубликовано в журналах, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий» Высшей Аттестационной Комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации и 6 статей, входящих в базу данных Scopus. Получено свидетельство о государственной регистрации Базы Данных №2022620959 от 04.05.2022 «Регистр пациентов детского возраста с аритмогенной кардиомиопатией».

Структура и объем диссертации

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

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современные представления об аритмогенной кардиомиопатии

АКМП – это редкое наследственное заболевание, характеризующееся замещением миокарда любого из желудочков фиброзно-жировой тканью [1-5]. Клинически данная кардиомиопатия проявляется желудочковыми нарушениями ритма, ВСС, а также дисфункцией одного или обоих желудочков с прогрессированием хронической сердечной недостаточности (ХСН) [40, 57, 61, 85, 127, 153].

Несколькими десятилетиями ранее до внедрения в клиническую практику МРТ сердца и генетического обследования считалось, что при этой кардиомиопатии поражается лишь ПЖ и для обозначения заболевания использовался термин «аритмогенная дисплазия/кардиомиопатия ПЖ» [1-5]. Современный же термин «аритмогенная кардиомиопатия» учитывает все три основных фенотипических варианта, а именно АКМП с поражением исключительно ПЖ, с вовлечением ЛЖ и форму с поражением двух желудочков [1, 57, 127, 131, 143, 153].

Согласно мировым данным, АКМП продолжают относить к редким заболеваниям [40, 57, 61, 85, 127, 153].

Учитывая, что общий термин для всех фенотипов кардиомиопатии введен сравнительно недавно, сведения о распространенности и эпидемиологии заболевания и прочем в данном обзоре будут представлены преимущественно относительно праводоминантной формы АКМП. Так, по современным представлениям распространенность АКМП с поражением ПЖ у взрослых пациентов варьируется от 1:1000 до 1:5000 [105].

На сегодняшний день в исследовательских работах имеются описания случаев АКМП с вовлечением ЛЖ. Леводоминантный фенотип этой кардиомиопатии встречается до 50% от всех форм заболевания [60].

Частота встречаемость этой патологии у пациентов детского возраста также остается до конца неизвестной. Это может быть обусловлено тем, что для данного заболевания, наиболее часто характерна манифестация в возрасте между 20 и 40 годами и крайне редко в детском и подростковом возрастах, а также в связи с трудностями его диагностики у детей [25, 33, 40, 57, 61, 85, 125, 153].

Некоторые исследователи полагают, что реализация фенотипа АКМП под воздействием внешних и внутренних факторов повреждения возможна только после полного завершения процесса созревания десмосомы, который, как правило, продолжается в течении 10 лет после рождения [41].

Тем не менее, в литературе описаны единичные клинические случаи заболевания у педиатрических пациентов, а также небольшие когорты детей с АКМП, наиболее часто диагностированной после семейного скрининга на основании ведения регистров взрослых пациентов с этим заболеванием. Самые крупномасштабные из них включали от 17 до 75 детей, при этом средний возраст детей, включенных в исследования, составил $13,5 \pm 3,3$ лет [19, 28, 34, 37, 54, 55, 92, 119].

Важно подчеркнуть, что данная кардиомиопатия в структуре причин ВСС занимает одну из ведущих позиций. Так, согласно первым исследованиям Thiene G. с соавторами, основанных на данных аутопсии у лиц молодого возраста, АКМП с поражением ПЖ явилась причиной ВСС у 20-30% [38, 130]. По данным Corrado D. при изучении этиологических причин ВСС у молодых спортсменов эта кардиомиопатия была причиной неблагоприятных событий в 22% случаях [136]. В ряде других исследований также подчеркивается значительная доля праводоминантной формы АКМП в развитии ВСС у молодых лиц [49, 121]. Кроме того, в настоящее время в патологоанатомических исследованиях поражение ЛЖ обнаружено примерно в двух третях случаев у пациентов с подтвержденным диагнозом АКМП [143].

Таким образом, на сегодняшний день данное заболевание является одним из самых распространенных заболеваний с высоким риском ВСС, а также многогранным в клинических проявлениях и требует своевременного выявления.

1.2 Исторические этапы развития взглядов на заболевание

Впервые термин АКМП упомянут в литературе более четырех десятилетий назад. Однако взгляды на понимание этой патологии с момента ее первоначального представления значительно изменились [1, 57, 118, 127, 134, 153].

На сегодняшний день известно, что первое упоминание о данной кардиомиопатии относится еще к 1763 году, когда итальянский исследователь Джованни Мария Ланчизи представил описание в своём труде «*De Motu Cordis et Aneurysmatibus*» несколько клинических случаев с отягощенным семейным анамнезом в отношении синкопальных состояний и ВСС в трёх-четырёх поколениях [98]. При вскрытии внезапно умерших представителей этих семей исследователь обнаружил расширение правых отделов сердца и аневризму ПЖ [98]. Эти признаки считаются специфическими для АКМП с вовлечением ПЖ в настоящее время [61, 85].

Кроме того, еще в Средние века сообщалось о заболевании жителей греческого острова Наксос. Клинические проявления этой болезни включали ладонно-стопный кератоз и шерстистые волосы, а также опасные для жизни нарушения ритма и случаи ВСС [45]. И лишь в 1986 году это заболевание было зарегистрировано как болезнь Наксоса, а позже определено как особая форма АКМП [45, 63].

К первым же современным описаниям данной кардиомиопатии относят клинические наблюдения конца 70-х-начала 80-х гг. о 24 взрослых пациентов с желудочковой тахикардией (ЖТ) и аневризмой ПЖ, обусловленной фиброзно-жировым замещением миокарда [131]. Важно отметить, что локализация аневризм соответствовала области “треугольника дисплазии”, образованного приточным, выходном отделом и верхушкой ПЖ [131]. Было предположено, что этот симптомокомплекс может быть результатом врожденного клеточно-диспластического процесса, поэтому для этого заболевания было предложено название — аритмогенная дисплазия правого желудочка (АДПЖ) [131].

Следует учесть, что уже в 1979 году был представлен первый случай ВСС,

вызванной данной кардиомиопатией, у молодого врача во время теннисного матча в Мирано (Венеция) [130]. Он представляет собой «нулевого» пациента из серии ВСС от АКМП с поражением ПЖ у молодых людей, опубликованных в New England Journal of Medicine [130]. В последующих исследованиях было доказано, что спортивная активность увеличивает риск ВСС у пациентов с АКМП [153].

В 1995 году болезнь сердца была включена в классификацию кардиомиопатий Всемирной организацией здравоохранения под названием аритмогенная кардиомиопатия ПЖ [61].

Изначально фенотип АКМП характеризовался преимущественным поражением ПЖ, а формы заболевания с незначительным вовлечением ЛЖ расценивались как прогрессирование патологического процесса [1, 19, 60, 153]. Однако с развитием знаний о генетической природе АКМП и активным использованием МРТ сердца с контрастированием в врачебной практике стало известно, что у некоторых пациентов наблюдаются леводоминантные и бивентрикулярные формы заболевания [1, 57, 118, 127, 134, 153]. Новые сведения расширили фенотипический спектр этой патологии и в 2019 году рабочая группа Общества сердечного ритма официально приняла более широкое определение для этого заболевания – АКМП, которое включает все три фенотипа [1, 57, 118, 127, 134, 153].

В настоящее время до сих пор среди исследователей АКМП продолжают споры о том, какой же термин следует использовать при обозначении этого заболевания.

Так, в последних рекомендациях Европейского общества кардиологов по кардиомиопатиям от 2023 года рекомендуется подход, основанный на преобладающем фенотипе при постановке диагноза [1, 57]. Эксперты приняли решение о закреплении термина, включающего изолированное поражение ПЖ и бивентрикулярный фенотип, а форма кардиомиопатии с поражением ЛЖ была отнесена к недилатационной кардиомиопатии ЛЖ, которая определяется прежде всего наличием неишемического фиброзирования или жирового замещения ЛЖ со снижением или без его систолической функции [1, 57]. Другая же группа

исследователей во главе с Corrado D. предложили концепцию «рубцового» поражения миокарда, заключающегося в фиброзно-жировом замещении кардиомиоцитов вследствие их гибели и являющегося субстратом как для аритмогенеза, так и для систолической дисфункции обоих желудочков [1, 134]. Поэтому данные исследователи рекомендовали называть эту кардиомиопатию «рубцовая/аритмогенная» [1, 134].

Совсем недавно исследователями был предложен совершенно другой подход к определению и классификации этого заболевания – генотип-ориентированный [24, 65, 153]. Эксперты полагают, что именно генотип будет ключевым как для диагностики и определения типа АКМП, так и тактики ведения пациента (стратификации риска ВСС, рекомендации по спорту и прочее) [24, 65, 153].

1.3 Генетическая структура аритмогенной кардиомиопатии

Хорошо известно, что АКМП является генетически-детерминированным заболеванием [54, 57, 84, 153].

Важно отметить, что в отличие от других кардиомиопатий, одним из ключевых диагностических критериев АКМП считается положительный результат генетического исследования [54, 57, 84, 153].

Особую значимость генетическое тестирование приобретает в сложных диагностических ситуациях, например, при «неклассических» формах заболевания [153]. Получение положительных результатов генетического анализа позволяет окончательно подтвердить диагноз АКМП, что существенно влияет на выбор стратегии лечения.

На начальном этапе изучения генетической природы этой кардиомиопатии, существовало мнение о ее связи с патологией кардиальной десмосомы с преимущественно аутосомно-доминантным и реже аутосомно-рецессивным типами наследования [54, 57, 84, 153]. Однако на сегодняшний день доказана роль и недесмосомных генов в развитии данного заболевания [54, 57, 84, 153].

Исследование же генетических основ АКМП началось с анализа двух

рецессивных синдромов, связанных с поражением сердца и кожи, известных как болезнь Наксоса и синдром Карвахалья [31, 128]. Так, спустя более десятилетия после признания болезни Наксоса был открыт ген цитоскелетного белка *плакоглобина* (*JUP*), являющийся причиной этого заболевания [31]. Примерно в это же время в Эквадоре группа дерматологов во главе с Carvajal-Huerta L. обнаружила рецессивную мутацию гене, кодирующим белок десмоплакин (*DSP*) в семье с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) и кардио-кожным синдромом [48, 116, 128]. Сегодня синдром Карвахаль относится к группе фенотипов АКМП [60, 111,127].

Благодаря проведённым открытиям, был инициирован целенаправленный генетический анализ десмосомных белков у пациентов с АКМП [17, 153]. В результате этого анализа был обнаружен каскад мутаций во всех известных генах, кодирующих десмосомные белки, включая плакофилин-2 (*PKP2*), десмоглеин-2 (*DSG2*) и десмоколлин-2 (*DSC2*) (Рисунок 1) [17, 27, 110-113, 117].

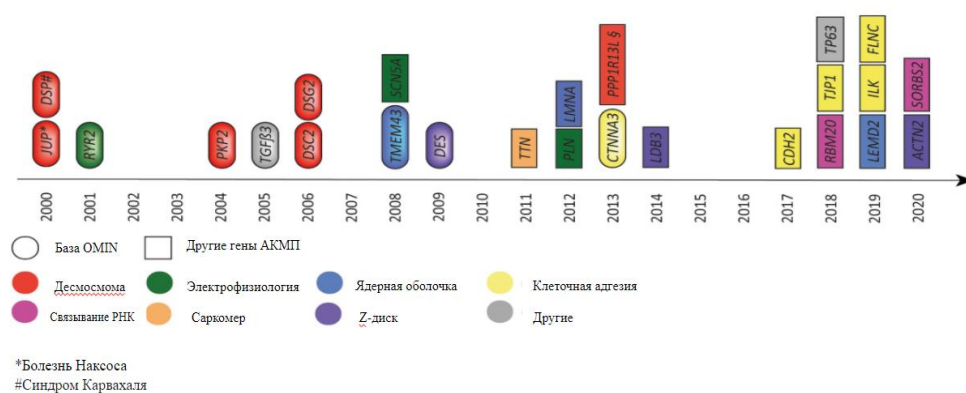


Рисунок 1 – Гены, связанные с аритмогенной кардиомиопатией согласно году открытия. Цветом обозначено субклеточное расположение и/или функциональная связь. Адаптировано на русский язык [84]

Современные исследования показывают, что как минимум у 50 % пациентов с АКМП идентифицированы патогенные или вероятно-патогенные мутации в десмосомных генах [117]. Десмосомы, являющиеся частью межклеточной структуры, известной как вставочный диск, играют критическую роль в

электрических, метаболических и структурных функциях кардиомиоцитов. Они состоят из трёх основных групп белков: трансмембранных белков (кадгеринов) – *DSC2*, *DSG2* и *DSP*, а также линкерных белков, таких как *JUP* и *PKP2*, которые связывают кадгерины с *DSP* (Рисунок 2) [97, 117].

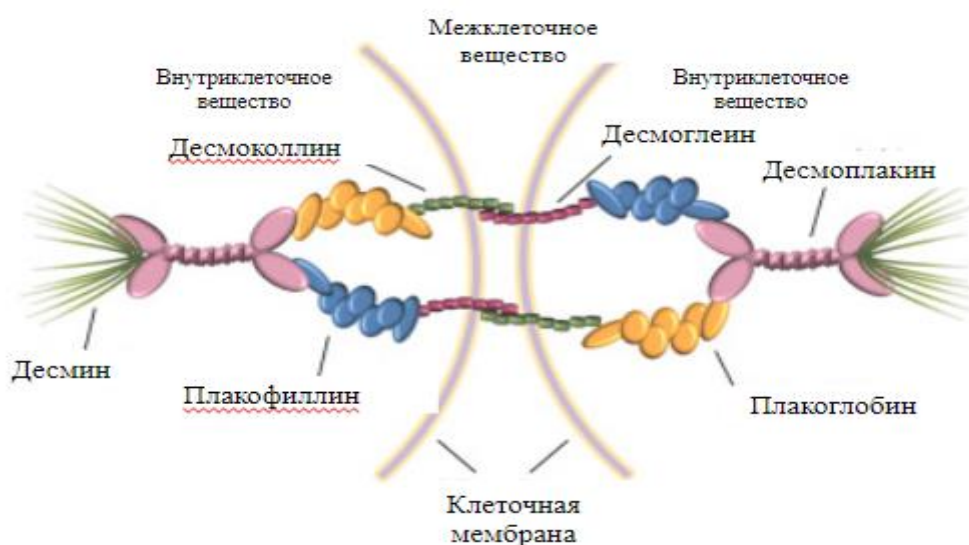


Рисунок 2 – Схема строения десмосомы. Адаптировано на русский язык [117]

Примерно у трети взрослых пациентов АКМП связана с патогенными вариантами, относящимися к недесмосомным генам [34, 38, 60, 85, 97, 121]. Так, наиболее часто среди недесмосомных генов встречаются *ламинин A/C (LMNA/C)*, *десмин (DES)*, *филамин C (FLNC)*, *трансмембранный белок 43 (TMEM43)*, *рианодиновый рецептор-2 (RYR2)*, *фосфоламбан (PLN)* и *трансформирующий фактор роста-3 (TGFB β)* [34, 38, 49, 60, 85, 121]. Кроме того, в некоторых случаях было обнаружено, что гены, кодирующие такие адгезивные соединительные белки, как *α -Т-катенин (CTNNA3)* и *N-кадгерин (CDH2)*, также играют роль в патогенезе АКМП, так как они участвуют в межклеточном взаимодействии кардиомиоцитов

[49]. Нарушенная функция этих генов приводит к гибели кардиомиоцитов и замещению их фиброзной тканью, а также вызывает изменения ионных токов и электрические нарушения [49].

Таким образом, к сегодняшнему дню известно примерно о 26 различных генах, связанных с развитием АКМП [11, 97, 117]. Однако несмотря на большой прогресс в изучении генетических причин этого заболевания, до сих пор остается неясным, какие именно гены следует считать основными для диагностики этого заболевания [17, 97, 153]. Так, в эксперты Общества сердечного ритма пришли к консенсусу и предложили использовать панель из 15 генов для диагностики АКМП [153]. Эта панель включает следующие гены: *BAG3*, *DES*, *DSC2*, *DSG2*, *DSP*, *FLNC*, *JUP*, *LDB3*, *LMNA*, *NKX2-5*, *PKP2*, *PLN*, *RBM20*, *SCN5A* и *TMEM43* [153]. Согласно же недавнему исследованию, проведённому группой экспертов с использованием полуколичественной модели ClinGen, анализ 26 генов, связанных с АКМП, показал, что только 8 из них имеют убедительные (*PKP2*, *DSP*, *DSG2*, *DSC2*, *JUP*, *TMEM43*) или умеренные (*PLN*, *DES*) доказательства связи с развитием этого заболевания и считаются основными причинами его возникновения [97]. Этот факт, вероятно, связан с высокой распространенностью мутаций в указанных генах при АКМП, что широко представлено в научной литературе [17, 127]. Важно отметить, что некоторые из 26 генов, которые были представлены в этом исследовании, не продемонстрировали убедительных доказательств связи с АКМП, встречаются в редких клинических случаях и в настоящее время имеют ограниченные данные [49, 60, 127, 153]. Однако они определённо требуют дальнейшего изучения и мониторинга.

Следует отметить, что по данным литературы, в 10-20% случаях при подтвержденном положительном фенотипе АКМП мутация остается неизвестной [153].

Современные исследования позволили изучить генотип-фенотипические корреляции при данном заболевании. Так, показано, что мутации в десмосомных генах связаны с развитием классической формы АКМП, а мутации в генах, не относящимся к десмосомам, связаны с леводоминантной и бивентрикулярными

формами заболевания [49, 125, 153]. Мутации в гене *PKP2*, как правило, связаны с праводоминантной формой АКМП, а мутации в таких генах как *DSP*, *DSG2* и *PLN* чаще встречаются у пациентов с «неклассическими» типами кардиомиопатии [49, 125, 153].

В настоящее время генотипирование имеет значение не только для диагностики, но и для прогнозирования течения заболевания и его исходов [49, 60-61, 125, 153]. В исследовании Bhonsale и его коллеги (2015), был проведен анализ влияния генотипа на течение АКМП [90]. Они обнаружили, что пациенты с правожелудочковой АКМП и наличием двух или более мутаций (дигенные или сложные гетерозиготные мутации) имели более раннее начало заболевания, повышенный риск ВСС, быстрое ухудшение ХСН по сравнению с теми, у кого была только одна мутация [90]. Кроме того, было выявлено, что мутации в генах *DSP* и *PLN* связаны с более высоким риском поражения ЛЖ [90]. Другие учёные обнаружили связь между мутациями в генах *DSP*, *DES*, *PLN*, *FLNC*, *TMEM43* и худшим прогнозом, повышенным риском ВСС (Таблица 1) [59, 126].

Стоит подчеркнуть, что в настоящее время генотип относят к факторам риска ВСС наряду с полом, возрастом, наличием обмороков, количеством отрицательных зубцов Т и желудочковых экстрасистол (ЖЭС) при суточном мониторинге ЭКГ (СМ-ЭКГ), а также степенью нарушения функции обоих желудочков у пациентов с этим заболеванием [49, 59-60, 125-126].

Таблица 1 – Таблица основных генов аритмогенной кардиомиопатии и генотип-фенотипических корреляций. Адаптировано на русский язык [49, 59-60, 125-126]

Ген	Белок	Хромосома, локус	Форма заболевания	Риск ВСС
<i>JUP</i>	Плактоглобин	17q21.2	ПЖ, БиВ	—
<i>DSP</i>	Десмоплакин	6p24.3	ЛЖ, БиВ	крайне высокий риск

Продолжение Таблицы 1

Ген	Белок	Хромосома, локус	Форма заболевания	Риск ВСС
<i>PKP2</i>	Плакофиллин-2	12p11.21	ПЖ, БиВ	—
<i>DSG2</i>	Десмоглеин-2	18q12.1	ПЖ, ЛЖ, БиВ	—
<i>DSC2</i>	Десмоколлин-2	18q12.1	ПЖ, БиВ	—
<i>DES</i>	Десмин	2q35	ЛЖ, БиВ	—
<i>TMEM43</i>	Трансмембранный белок 43	3p25.1	ПЖ, БиВ	крайне высокий риск
<i>PLN</i>	Фосфоланбан	6q22.31	ЛЖ, БиВ	крайне высокий риск
Примечание: БиВ – бивентрикулярная форма, ВСС – внезапная сердечная смерть, ЛЖ – леводоминантная форма, ПЖ – праводоминантная форма				

Кроме того, тщательный анализ генетических особенностей АКМП крайне важен для развития генной терапии для лечения этого заболевания. На сегодняшний день разработана генная терапия для пациентов с самым часто встречающимся генотипом – *PKP2* и ведутся клинические испытания [108].

Таким образом, глубокое изучение и понимание генетических аспектов заболевания имеет огромное значение для развития персонализированной медицины и оценки индивидуального риска ВСС у пациентов с АКМП.

1.4 Клиническая характеристика и стадии заболевания

Неполная пенетрантность и изменчивость экспрессии генов приводят к широкому спектру клинических проявлений данной патологии в рамках даже

одной семьи, начиная с лёгких фенотипов и заканчивая тяжёлыми случаями, включая ВСС и бивентрикулярную ХСН [2; 6; 23].

Как правило, у пациентов с АКМП при рождении сердце морфофункционально и структурно нормальное, а специфический фенотип развивается позже. Известно, что на первых стадиях заболевания неспецифические симптомы в виде сердцебиений, боли в груди и обмороков могут возникать даже без явных изменений со стороны миокарда. Отклонения на ЭКГ обычно предшествуют морфофункциональным изменениям, таким как дилатация желудочков, систолическая дисфункция и нарушения движения стенок, которые становятся более заметными по мере развития заболевания. Безусловно, тяжесть течения АКМП зависит как от электрической нестабильности сердца, так и от прогрессирования ХСН.

Для АКМП с вовлечением ПЖ Sen-Chawdhry S. с соавторами сообщили о четырех различных прогрессирующих стадиях развития заболевания (Рисунок 3) [49].



Рисунок 3 – Стадии развития аритмогенной кардиомиопатии [22]

Примечание: ВСС – внезапная сердечная смерть, ПЖ – правый желудочек

Первая, «догистологическая» (субклиническая) фаза, охватывает период времени между рождением и началом заболевания. В этот период изменения в миокарде развиваются медленно. Тем не менее, экспериментальные исследования на животных показали, что ВСС из-за фибрилляции желудочков (ФЖ) может возникнуть даже в эту фазу, до развития фиброзно-жировых поражений миокарда [107, 139]. Во время «субклинической» стадии трудно диагностировать данную кардиомиопатию, поскольку результаты визуализирующих исследований ещё не выявляют изменений в миокарде [19, 49, 121, 153].

Вторая стадия, «электрическая», характеризуется появлением ЖА, изменениями процессов деполяризации и реполяризации желудочков, а также изменениями структуры миокарда ПЖ в виде фиброзных изменений, которые являются субстратом развития аритмий. Эпизоды ЖТ могут протекать как бессимптомно или с незначительными симптомами, так и сопровождаться синкопальными состояниями и ВСС [19, 49, 121, 153]. Симптомов ХСН на второй стадии еще нет.

Последующие стадии являются следствием замены нормального миокарда фиброзной/ фиброзно-жировой тканью в направлении из субэпикардальных слоев в субэндокардиальные, и впоследствии прогрессирование трансмурального фиброза вызывает истончение миокарда, региональные нарушения движения стенки и желудочковую дисфункцию [19, 49, 121, 137, 153]. Клинические проявления данных стадий характеризуются прогрессирующей ХСН [19, 49, 121, 137, 153].

Естественное течение поражения ЛЖ при АКМП изучено плохо. Однако более поздние исследования показали, что патологический процесс в ЛЖ идентичен таковому в ПЖ [29, 60, 101, 137, 140]. Тем не менее ряд исследователей указывают на различия в течении праводоминантной и леводоминантной форм заболевания. Так, например, у пациентов с поражением ЛЖ наиболее выражены симптомы ХСН, а для пациентов с вовлечением ПЖ, чаще всего характерны аритмические проявления [28, 55, 60, 145]. Наиболее тяжелое течение наблюдается

у пациентов с леводоминантной и бивентрикулярной формами заболевания [28, 55, 153].

Следует подчеркнуть, что при всех фенотипах АКМП сохраняется риск ВСС, который может резко возрастать по мере прогрессирования заболевания [57, 153].

В настоящее время в мире активно обсуждается ранее не описанное, крайне редкое проявление АКМП, о котором еще не говорили несколько лет назад, – «горячая» фаза заболевания. Проявление «горячей» фазы при АКМП регистрируется у 4–5% пациентов [88]. Данное клиническое явление представляет собой эпизод с признаками и симптомами, похожими на миокардит – боль в груди, потливость, сердцебиение, а также сопровождается повышением тропонина I без поражения русла коронарных артерий [60, 88]. Это проявление чаще встречается у лиц молодого возраста, с большей долей пациентов в детской популяции [88]. В настоящее время в литературе описаны лишь отдельные случаи или небольшие группы пациентов, у которых наблюдались эти симптомы [16, 30, 54, 56, 65, 81, 119]. «Горячая» фаза может быть самым ранним признаком АКМП, когда у пациента еще нет морфофункциональных и/или структурных изменений в сердце, и ему ошибочно диагностируют другое заболевание. Например, некоторым пациентам изначально ставили такие диагнозы, как острый миокардит или острый инфаркт миокарда без поражения коронарных артерий, но позже устанавливали диагноз АКМП [88]. Среди ученых продолжается дискуссия о роли данного симптома в течении заболевания. Некоторые авторы полагают, что «горячая» фаза является одним из первых проявлений АКМП и является следствием гибели миоцитов, вызывающей воспалительную реакцию и клинически проявляющуюся миокардитоподобным симптомокомплексом [138]. В том числе имеются описания случаев «горячей» фазы, возникающей на разных стадиях заболевания, но всегда являющегося триггером прогрессирования заболевания [16, 81, 88, 145]. Так, систематический обзор по «горячей» фазе, проведенный учёными из Падуанского университета в 2022 году, показал, что у некоторых пациентов боль в груди с

высвобождением миокардиальных ферментов возникала более одного раза (максимум 6 зарегистрированных эпизодов) [88].

Исследования также показывают, что эпизоды «горячей» фазы могут возникать при различных фенотипах АКМП, но чаще встречаются у пациентов с левосторонней формой заболевания [56, 114, 119]. Также была обнаружена связь этого феномена с определенными генами АКМП. Мутации в гене *DSP* наиболее распространены среди пациентов с «горячей» фазой, а также мутации в генах *PKP2* и *DSG2* [3, 30, 52, 65, 119].

Таким образом, АКМП проявляется многоликостью клинических симптомов, что затрудняет своевременное выявление наследственной патологии

1.5 Диагностика и лечение заболевания

Общие принципы диагностики

Диагностика АКМП на сегодняшний день остается сложной задачей, поскольку не существует единого «золотого стандарта» для выявления данного заболевания, а также в связи с наличием ряда проблем, связанных с особенностями ЭКГ отклонений, множеством возможных причин ЖА, трудностями в оценке визуализации сердца и характеристики структуры миокарда. Кроме того, существует сложность в интерпретации результатов молекулярно-генетического тестирования из-за неполного понимания генетических особенностей и большого количества «генетического шума», что также повышает риск неправильной диагностики [153].

Постановка диагноза основывается на совокупности множественных патологических находок, обнаруженных с помощью различных диагностических методов, которые объединены в сложный набор критериев. Так, в основе современной диагностики данной кардиомиопатии лежит многопараметрический подход, охватывающий 6 категорий критериев: 1) морфофункциональные изменения желудочков; 2) структурные аномалии миокарда на основе результатов характеристики тканей; 3) деполяризационные и 4) реполяризационные ЭКГ изменения; 5) ЖА; и 6) семейный анамнез/генетические данные [68-69, 122, 127].

Важно подчеркнуть, что за последние два десятилетия изменились не только представления о самом заболевании, но также и подходы к его диагностике (Таблица 2).

Таблица 2 – Эволюция диагностических критериев аритмогенной кардиомиопатии и их сравнительная характеристика [68-69, 122, 127, 146]

Критерии	Основная концепция	Ограничения	Нововведения
TFC 1994 г. (McKenna W.J.)	диагностика АКМП с поражением ПЖ	-отсутствие количественных параметров -отсутствие генетических критериев -недооценка аритмических критериев	—
TFC 2010 г. (Marcus F.I.)	диагностика АКМП с поражением ПЖ	-отсутствие критериев для «неклассических» форм заболевания	-введение генетических критериев -применение количественных параметров для оценки ПЖ -больше внимания электрокардиографическим и аритмическим критериям
The Padua Criteria 2020 г. (Corrado D.)	диагностика любой формы АКМП	зависимость верификации АКМП ЛЖ от положительного генотипа	-возможность диагностики форм с поражением ЛЖ -важность фиброза, обнаруженного по МРТ сердца с контрастированием
TFC 2023 г. (Corrado D.)	диагностика любой формы АКМП	недооценка генотипа	-наличие рубца как обязательный критерий для диагностики
Примечание: АКМП – аритмогенная кардиомиопатия, ЛЖ – левый желудочек, МРТ – магнитно-резонансная томография, ПЖ – правый желудочек, TFC – Task Force Criteria			

Так, диагностический путь АКМП с поражением ПЖ начался еще в 1994 году, когда McKenna W. и соавторами были предложены первые диагностические критерии [70]. Стратегия использования критериев 1994 года заключалась в объединении применения характеристик из 6 разных категорий: глобальная или региональная дисфункция и структурные изменения в ПЖ, обнаруженные с помощью методов визуализации; характеристика ткани с помощью эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ); нарушения процессов реполяризации и деполяризации по данным ЭКГ; ЖА; семейный анамнез [70]. Отдельные критерии считались «основными» («большими») или «второстепенными» («малыми») в зависимости от их специфичности для различия праводоминантной формы АКМП и других заболеваний сердца со схожей клинической картиной, в основном идиопатической ЖТ выходного тракта ПЖ или бивентрикулярной ДКМП. Диагностический алгоритм, предложенный в 1994 году, для верификации АКМП с поражением ПЖ требовал наличия у пациента либо 2 «основных» критериев, либо 1 «основного» и 2 «второстепенных» критериев, либо 4 «второстепенных» критериев, все из разных категорий [70].

Однако критерии 1994 года не обладали чувствительностью для бессимптомных пациентов и начальных фаз заболевания. Вероятно, это было связано с тем, что первоначальные критерии были основаны преимущественно на опыте врачей, которые в первую очередь сталкивались с тяжелыми и поздними стадиями АКМП с вовлечением ПЖ.

Важно подчеркнуть, что данные критерии отражали преимущественно качественные характеристики патологических изменений, а не количественные, и соответственно имели определенные недостатки в практическом использовании.

Так, основное ограничение критериев 1994 года было связано с отсутствием количественных показателей для оценки дилатации/дисфункции ПЖ и степени фиброза при гистологическом анализе [67, 151]. Кроме того, аритмические проявления заболевания считались дополнительными критериями. Также не учитывались генетические аспекты АКМП [67, 122].

В виду быстрого накопления знаний об АКМП с поражением ЛЖ в 2010 году были предложены усовершенствованные критерии Международной целевой группы – Task Force Criteria (TFC 2010) с целью устранения таких ограничений. Так, TFC 2010 значительно повысили чувствительность предыдущих благодаря прежде всего включению количественных параметров для оценки структуры и функции ЛЖ [68]. Большая значимость в диагностике придавалась ЭКГ и аритмическим аспектам заболевания. Наличие фиброзно-жирового замещения по гистологическому исследованию было отнесено к «основному» критерию заболевания. Не менее важным нововведением была идентификация патогенных или вероятно патогенных генетических вариантов в качестве основного критерия заболевания [68]. Тем самым была подчеркнута значительная роль генетических мутаций в патогенезе и развитии АКМП. Кроме того, критерии 2010 года расширили диагностический диапазон, определив два новых фенотипа, а именно «пограничного» и «возможного», которые соответствуют определенной совокупности «основных»/ «второстепенных» критериев [122]. Несмотря на то, что эти критерии продемонстрировали хорошее применение для определения исключительно праводоминантного фенотипа АКМП, им не хватало чувствительности для выявления форм заболевания с поражением ЛЖ.

В связи с этим в 2019 году международная группа экспертов по кардиомиопатиям пересмотрела критерии 2010 года, подчеркнув три основные области для их улучшения с целью повышения точности диагностики любого фенотипа АКМП: 1) необходимость повышения роли МРТ сердца не только для морфофункциональной оценки, но и для характеристики ткани; 2) необходимость конкретных диагностических критериев поражения ЛЖ; 3) рассмотрение генетического тестирования в качестве «основного» критерия, позволяющего диагностировать заболевание даже при отсутствии морфологических и функциональных изменений желудочков (в отличие от других заболеваний сердца, при которых диагноз всегда требует демонстрации клинических отклонений, а генетическое тестирование используется для верификации) [32, 62]. В дополнение

к этому эксперты подчеркнули необходимость пересмотра конкретных критериев и для диагностики форм с поражением ПЖ [153].

В 2020 году учеными из Падуанского университета при поддержке международных коллег, опираясь на консенсусные рекомендации Общества по изучению сердечного ритма [153], были разработаны и опубликованы новые диагностические критерии АКМП. Эти, так называемые «Падуанские критерии» впервые учитывали поражение как ПЖ, так ЛЖ при АКМП [122].

Помимо введения диагностических критериев для «неклассических» фенотипов, важным заключением экспертов стало признание того, что только наличия патогенных мутаций, аномалий ЭКГ или ЖА уже недостаточно для диагностики АКМП. Для постановки диагноза кардиомиопатии должен быть по крайней мере один морфофункциональный или структурный критерий поражения ПЖ или ЛЖ, «большой» или «второстепенный» [122]. Так, в случае бивентрикулярного фенотипа АКМП наличие морфофункциональных/структурных критериев поражения ПЖ гарантирует, что сопутствующее ЛЖ поражение является специфичными для заболевания. Чтобы диагностировать изолированную леводоминантную форму необходимо сочетание положительного результата генетического обследования и большого структурного критерия [67]. Под структурными изменениями при АКМП подразумевают фиброзно-жировое замещение миокарда. В данной категории, согласно Падуанскому подходу, присутствуют только «большие» критерии, основанные на данных МРТ сердца с контрастированием, что подчеркивают высокую значимость результатов этого исследования для определения вовлечения ЛЖ [122]. Также важно отметить, у пациентов с АКМП с поражением ЛЖ фиброзное замещение ЛЖ прогрессирует от субэпикардальных до субэндокардиальных слоев, что приводит к трансмуральным фиброзным поражениям и обширному истончению его стенки [25, 134]. Именно такая локализация фиброзных изменений отличает АКМП от схожих с ним заболеваний.

Более того, в критериях 2020 года фиброзное замещение при ЭМБ является «основным», обнаружение эпсилон-волны на ЭКГ является «второстепенным»

критерием, а поздние потенциалы желудочков (ППЖ) на усредненной по сигналу ЭКГ больше не учитываются для диагностики из-за низкой диагностической точности [122].

Диагностика АКМП с использованием Падуанских критериев, осуществляется в несколько этапов. Первым этапом является идентификация какого-либо из трех основных фенотипических вариантов. Вторым - определение вероятности диагноза: «определенный» диагноз подтверждается, если есть либо 2 «основных» критерия, либо 1 «основной» и 2 «второстепенных» критерия, либо 4 «второстепенных» критерия; «пограничный» диагноз, если есть либо 1 «основной» и 1 «второстепенный» критерий, либо 3 «второстепенных» критерия; «возможный» диагноз, если есть либо 1 «основной» критерий, либо 2 «второстепенных» критерия. На завершающем этапе происходит определение этиологии заболевания согласно генотипу [122]. Последние изменения и уточнения этих критериев были опубликованы в конце 2023 года в качестве критериев Европейской целевой группы «штаб-квартирой» международных экспертов АКМП. Европейские критерии 2023 года, обновленные на основе Падуанских критериев, направлены на повышение точности и достоверности диагностики, уделяя особое внимание поражению ЛЖ, которое часто неправильно трактуется или не диагностируется. [127]. Основное различие между критериями Падуи 2020 года и критериями целевой группы 2023 года заключается в определении леводоминантного фенотипа АКМП. Согласно критериям Падуи 2020 года, АКМП с поражением ЛЖ может быть диагностирована только при положительном результате генетического исследования, тем самым исключая состояния, характеризующиеся неишемическим рубцеванием ЛЖ и желудочковыми нарушениями ритма, вторичными по отношению к другим этиологиям (например, постмиокардитические) или те, которые являются идиопатическими (отрицательное генетическое тестирование без идентифицируемых причин). Однако, например, пациент с ЖА с морфологией блокады правой ножки пучка Гиса (БПНПГ) и субэпикардальным/интрамуральным поздним усилением контрастирования по данным МРТ сердца, но без дилатации/дисфункции ЛЖ при

отрицательном генотипе парадоксальным образом останется не диагностированным, даже при положительном семейном анамнезе [146]. Напротив, европейские критерии 2023 года позволяют диагностировать леводоминантную форму АКМП на основе комбинации критериев, независимо от основной причины, таким образом, не разделяя генетически-детерминированное заболевание от его фенотипов. Кроме того, этот подход подчеркивает значительный риск ВСС независимо от ее этиологии и даже если фракция выброса ЛЖ относительно сохранена [127, 146]. Стоит подчеркнуть, что данная концепция противоречит имеющимся в настоящее время данным о значительном влиянии генотипа на течение АКМП, в том числе в стратификации риска ВСС при этой кардиомиопатии.

В то же время Европейские рекомендации по кардиомиопатиям от 2023 года рекомендуют продолжать использовать критерии 2010 года для верификации АКМП с поражением ПЖ, а для диагностики форм с поражением ЛЖ наличие фиброзных изменений не считать обязательным условием [127].

Вероятно, существует огромная потребность в разработке доказательно обоснованных геноспецифических подходов к выявлению фенотипического спектра и ведению пациентов с их специфическим генотипом кардиомиопатии. Таким образом, несмотря на имеющуюся дискуссию по поводу наилучшего выбора тех или иных критериев, важно помнить о высоком риске ВСС при АКМП и важности своевременной диагностики этого заболевания.

Дифференциальная диагностика

Существует несколько первичных аритмических патологий, а также структурных изменений миокарда, которые пересекаются с клиническим фенотипом АКМП. Однако, наибольшую трудность в дифференциальной диагностике с АКМП представляют заболевания, имеющие совокупность схожих аритмических и структурных изменений (Рисунок 4).

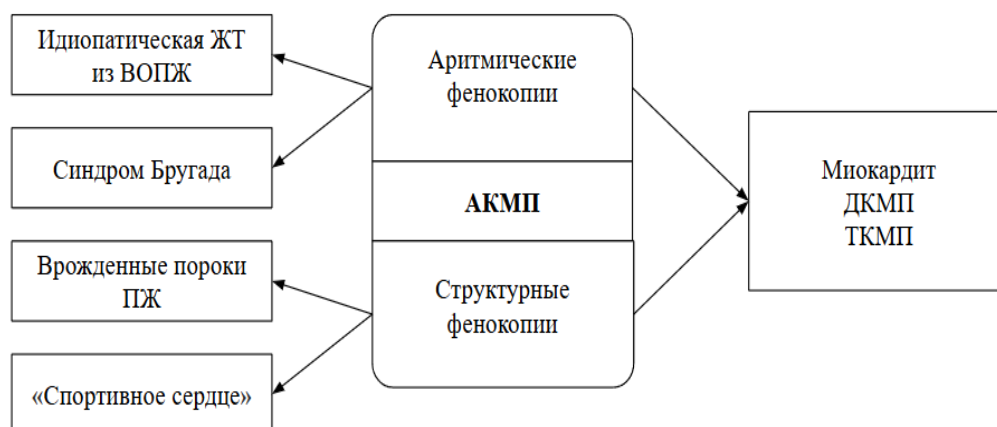


Рисунок 4 – Спектр «перекрывающихся» фенотипов с аритмогенной кардиомиопатией

Примечание: АКМП – аритмогенная кардиомиопатия, ВОПЖ – выходной отдел, ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, ЖТ – желудочковая тахикардия, ПЖ – правый желудочек, ТКМП – тахииндуцированная кардиомиопатия

Дифференциальная диагностика между АКМП и миокардитом может быть особенно сложной, поскольку «неклассические» варианты заболевания могут иметь значительное сходство с миокардитом. Однако эти состояния имеют совершенно разное лечение и прогноз. Миокардит, как правило, имеет более доброкачественное течение с возможностью обратного ремоделирования миокарда и восстановления его сократительной способности [43]. С другой стороны, АКМП является генетически обусловленной кардиомиопатией с тяжелыми аритмическими проявлениями, связанными с высоким риском ВСС, в конечном итоге требующей имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) [153]. Более того, в случае АКМП точный диагноз имеет значение не только для пациента, но и для членов его семьи [153].

Общеизвестно, что миокардит как правило также проявляется дилатацией камер сердца со снижением сократительной способности миокарда, а также различными нарушениями ритма сердца, в т.ч. желудочковыми, а некоторые пациенты с АКМП могут иметь «миокардитоподобные» приступы – «горячие» фазы, о которых мы упоминали при описании клинических проявлений АКМП [60,

88]. Данные фазы характеризуются прежде всего жалобами, включая боль в груди и сердцебиение, а также выбросом тропонина и морфофункциональными изменениями миокарда, имитирующими острый миокардит.

Стоит подчеркнуть, что патофизиология АКМП довольно сложна и включает в себя множественные нарушения сигнальных путей, такие как ремоделирование щелевых контактов, апоптоз миокарда и соответственно высокие уровни циркулирующих провоспалительных цитокинов [95]. В настоящее время в литературных обзорах высказывается предположение, что воспаление является частью патогенеза АКМП, что еще более значительно увеличивает трудности дифференциальной диагностики этих двух состояний [88, 95]. И если диагностика праводоминантой формы АКМП в виду уникальности поражения ПЖ как правило не вызывает трудностей, то «неклассические» варианты заболевания требуют тщательной дифференциальной диагностики.

Однако несмотря на высокое фенотипическое сходство, выявлен и ряд отличий данной генетически-детерминированной кардиомиопатии от миокардита. Так, наличие воспаления по данным гистологического обследования миокарда у пациентов с АКМП варьировалось от 30% до 67%, чаще всего с участием лимфоцитов, моноцитов, нейтрофилов и реже тучных клеток, макрофагов и гистиоцитов в областях исключительно фиброзно-жирового замещения, которое не является характерной чертой миокардита [35, 141]. К тому же важно подчеркнуть особенную локализацию рубцовых изменений при АКМП по данным МРТ сердца – поражение ЛЖ может проявляться в виде субэпикардального или среднего миокардального рубцевания, часто вовлекающего нижнюю и боковую стенки [127, 134, 146, 153]. При миокардите же прежде всего обнаруживается отек тканей, а формирующийся рубец как правило имеет трансмуральную локализацию [2, 9, 17, 109]. Кроме того, в недавнем исследовании Colombo D. и соавторов о роли МРТ сердца в дифференциальной диагностике АКМП с поражением ЛЖ и постмиокардитического рубца было выявлено, что пациенты с кардиомиопатией характеризовались большей степенью фиброза миокарда, чем пациенты с предшествующим острым миокардитом. Так, наличие фиброза в ЛЖ >15 г или >

30% массы ЛЖ позволило им с высокой специфичностью идентифицировать пациентов с леводоминантной формой АКМП, поскольку эти пороговые значения никогда не были превышены у пациентов с предшествующим миокардитом [132]. Также воспаление при АКМП, как правило, не связано с инфекционным триггером, поскольку такие пациенты были описаны как испытывающие «миокардитоподобные» эпизоды при отсутствии вирусного заболевания [115]. Так, Martins D. и соавторы показали, что в детской популяции с различными вариантами АКМП ни у одного из пациентов с наличием «горячей» фазы не был идентифицирован инфекционный триггер, а скорее всего она была вызвана физической нагрузкой [115].

Безусловно, ведущую роль в дифференциации этих двух состояний играет молекулярно-генетическое исследование. Согласно предложенным Падуанским критериям, генетическое тестирование является обязательным для постановки диагноза леводоминантной формы АКМП [153].

Таким образом, дифференциальная диагностика между острым миокардитом или постмиокардитическим рубцом и АКМП требует подробного сбора анамнеза, тщательного анализа ЭКГ и аномалий визуализации сердца, а также проведения исследования на поиск инфекционных агентов и молекулярно-генетического тестирования.

ДКМП необходимо дифференцировать с леводоминантной и бивентрикулярной формами АКМП, потому что они также являются клинически сходными заболеваниями миокарда и проявляются его механической и электрической дисфункцией. Однако вместе с тем у этих двух патологий существуют разные подходы к ведению пациентов, заключающиеся прежде всего в разнице риска ВСС. При АКМП риск ВСС значительно выше, в том числе на ранних стадиях заболевания [99, 153].

В случае бивентрикулярного фенотипа АКМП наличие морфофункциональных/структурных критериев поражения ПЖ гарантирует, что сопутствующее левостороннее поражение является специфичными для заболевания. По сравнению с ДКМП, у пациентов с леводоминантной АКМП часто

наблюдаются выраженные и тяжелые ЖА, не соответствующие морфологическим аномалиям и нарушению систолической функции ЛЖ [99]. Кроме того, важно заметить, что желудочковые нарушения ритма у пациентов с ДКМП регистрируются преимущественно на поздних стадиях заболевания, уже после морфофункциональных изменений [99]. Главной клинической отличительной чертой АКМП с поражением ЛЖ от ДКМП является наличие к ЖА на ранних стадиях заболевания [99, 153]. Также существует разница в наличии, локализации и характере фиброзных изменений. Так, согласно нескольким исследованиям, фиброз по данным МРТ сердца обнаруживается только у 30-50% пациентов с ДКМП, тогда как для пациентов с АКМП наличие фиброза является обязательным критерием для постановки диагноза [46, 99]. При ДКМП фиброзная ткань локализуется преимущественно интрамурально, и ее количество не имеет связи с тяжестью систолической дисфункции ЛЖ [42, 46, 91]. Вовлечение ЛЖ при АКМП может проявляться в виде субэпикардального фиброза, часто вовлекающего нижнюю и боковую стенки ЛЖ [50, 99]. Септальная локализация фиброзных изменений присутствует более чем в 50% случаев АКМП с вовлечением ЛЖ [50]. Кроме того, было показано, что жировая инфильтрация ЛЖ является распространенной находкой при АКМП, с частым вовлечением именно субэпикардального бокового участка ЛЖ и приводящая к истончению стенки миокарда [113].

Интересно отметить, что в случае сравнения ДКМП с АКМП помимо совпадения фенотипа, также было обнаружено значительное генетическое сходство [120]. Так, на сегодняшний день широко известно, что помимо десмосомных мутаций, при АКМП были выявлены мутации в недесмосомных генах [153]. Эти недесмосомные гены включают среди прочего такие гены как *DES*, *TTN*, *LMNA/C* и *PLN*, которые могут быть выявлены также у пациентов с ДКМП [66, 112, 148].

Таким образом, для дифференции двух этих патологий главную роль играют анамнез длительности и тяжести ЖА, а также данные МРТ сердца с контрастированием.

Наибольшие трудности вызывает дифференциальная диагностика между АКМП с ТКМП. Последняя представляет собой относительно доброкачественное заболевание, в основе которого лежит обратимая после купирования нарушений ритма неишемическая кардиомиопатия, обусловленная наджелудочковыми или желудочковыми тахиаритмиями [18].

Главным же сходством этих двух состояний является первоначальное наличие ЖА с последующими морфофункциональными изменениями в миокарде. Однако в случае АКМП как желудочковые нарушения ритма, так и изменения миокарда первичны к заболеванию, а при ТКМП морфофункциональные изменения являются вторичными по отношению к ЖА [18, 153]. Принимая во внимание, что для АКМП является специфичным именно ЖА, ситуации, при которых ТКМП возникает из-за наджелудочковых аритмий, в данной главе мы рассматривать не будем.

Считается, что ТКМП формируется у пациентов со средней частотой сердечных сокращений >100 ударов в минуту, плотностью ЖА $>10\%$ [18]. Изменения миокарда могут быть как в виде дилатации, так и снижения его сократительной способности или же их сочетании, при этом поражен может быть любой из желудочков [100]. Однако чаще всего в литературе описаны клинические случаи с ТКМП с поражением ЛЖ [7, 18, 64]. Согласно результатам исследования Европейской ассоциации сердечного ритма, это может объясняться тем, что стандартные протоколы Эхо-КГ не всегда включают оценку функции ПЖ. [64, 70]. Особенно вовлечение ПЖ характерно у пациентов с частой ЖЭС [64].

Важно отметить, что диагноз ТКМП как правило является диагнозом-исключением, что затрудняет раннюю диагностику этой кардиомиопатией. Наиболее часто, подтверждение происходит, когда структурные изменения регрессируют после устранения соответствующей аритмии [64]. Однако потенциальная обратимость патологии требует проактивной диагностики, особенно с появлением более сложных методов визуализации и биомаркеров, а также эффективных методов лечения, таких как катетерная абляция [101]. По

данным литературы сроки обратного ремоделирования миокарда при ТКМП варьируются в среднем от 14 дней – 2 месяцев до 1 года [13, 64].

Известно, что риск ВСС у пациентов с АКМП увеличивается с течением времени, поэтому дифференциация ТКМП и АКМП очень важна еще на начальных этапах, учитывая доброкачественную природу первого и необходимость стратификации риска ВСС и семейного скрининга во втором случае. Однако в настоящее время нет алгоритма дифференциальной диагностики между этими заболеваниями.

Ведение пациентов с аритмогенной кардиомиопатией

Стратегия ведения пациентов с АКМП сосредоточена на модификации образа жизни в виде ограничения физической нагрузки (с целью замедления прогрессирования заболевания), медикаментозном лечении нарушений ритма и ХСН, стратификации риска ВСС для решения вопроса о сроках имплантации ИКД, а также трансплантации сердца, [153].

ВСС является фатальным осложнением АКМП, которое можно предотвратить с помощью постановки ИКД. По данным литературы у пациентов с АКМП средний ежегодный риск развития потенциально опасных для жизни ЖА или ВСС составляет примерно 10% [125,152-153].

Вопросы стратификации риска ВСС при АКМП также вызывают дискуссию по сей день. В течении последних нескольких лет были предложены разные алгоритмы для определения риска этого неблагоприятного события у пациентов с данным заболеванием.

В настоящее время установлено, что предикторами жизнеугрожающих ЖА и ВСС при данной кардиомиопатии являются мужской пол, молодой возраст на момент постановки диагноза, систолическая дисфункция ЛЖ, наличие неустойчивой ЖТ, обмороки и высокая плотность ЖЭС по данным СМ-ЭКГ [51]. В 2015 году Corrado D. разделил эти факторы риска на «основные» и «второстепенные» и предложил алгоритм для классификации пациентов по трем

различным категориям аритмического риска: высокий, умеренный и низкий. Согласно предложенному алгоритму, постановка ИКД может быть показана в классах I, IIa, IIb или не показана. К «основным» факторам риска он отнес перенесенную остановку сердца или опасные для жизни аритмии, неустойчивую ЖТ, степень систолической дисфункции (умеренная или тяжелая систолическая дисфункция ПЖ/ЛЖ) и синкопальные события, а «второстепенные» факторы риска включали статус пробанда, мужской пол, электрическую нестабильность (спонтанные ЖТ или вызванные при электрофизиологическом исследовании), молодой возраст, сложный генотип [13, 44]. Подобные алгоритмы были представлены также Европейским Обществом сердечного ритма в 2017 и 2019 годах [125]. Однако данные рекомендации основывались на экспертных мнениях и предоставляли только категориальные классы риска ВСС для рекомендации имплантации ИКД, что значительно затрудняло их использование в клинической практике [49]. Принимая во внимание, что постановка ИКД сопряжена с риском различных осложнений, необходим тщательный отбор пациентов для этой процедуры.

В 2019 году был разработан первый «калькулятора риска» прогнозирования ЖА и ВСС у пациентов с АКМП — www.acm-risk.com [23]. Он был предназначен для оценки риска возникновения желудочковых нарушений ритма у пациентов с АКМП, которые соответствуют TFC 2010 и была основана на использовании 6 уже известных переменных-предикторов риска: пол, возраст, недавний (<6 месяцев) аритмогенный обморок, неустойчивая ЖТ, плотность ЖЭС по данным СМ-ЭКГ, количества инвертированных зубцов Т в правых грудных отведениях, фракция выброса ПЖ и фракция выброса ЛЖ. Важно отметить, что этот калькулятор был создан для определения показаний к имплантации ИКД с целью как с первичной, так и вторичной профилактики ВСС [23], и прошел внешнюю валидацию в группе спортсменов, продемонстрировав адекватную работу [93, 96, 102]. Тем не менее, эта модель, наряду с другими исследованиями, проведенными для выявления факторов риска, включали популяцию пациентов с АКМП без учета генетических вариантов у большинства. Попытки изучить специфичную для генов

эффективность калькулятора риска АКМП установили, что он работает адекватно у пациентов с определенным генотипом – *PKP2* -ассоциированным [93], переоценивает риск ЖА у пациентов с ген-неуловимым вариантом АКМП и плохо работает у пациентов с мутацией в гене *DSP* [103]. Другим ограничением этого калькулятора является то, что он разработан и проверен у пациентов с АКМП, стратифицированных в соответствии с TFC 2010 года, что ограничивает определение риска ВСС у генотип-положительных, фенотип-отрицательных членов семьи.

Эти нюансы явились предпосылками для разработки генотип-ориентированных калькуляторов расчета риска ВСС при данной кардиомиопатии. Так, были разработаны калькуляторы риска, специфичные для определенных генов и/или вариантов (например, *PLN* -p.Arg14del и *DSP*), которые также могут использоваться у пациентов с соответствующим генотипом независимо от клинического фенотипа [24, 104, 126] и позволяют индивидуализировать прогнозирование риска на уже ранних стадиях заболевания.

Тем не менее, существующие калькуляторы оценивают только риск жизнеугрожающих ЖА, и не предсказывают риск других неблагоприятных событий (например, событий, связанных с ХСН), которые могут быть ведущим проявлением при определенных формах АКМП (например, *DSP*- и *PLN*-кардиомиопатиях). Таким образом, необходимы дальнейшие усилия по разработке моделей для прогнозирования не аритмических событий при генетических формах со значительным риском для данного исхода.

С целью снижения риска возникновения ЖА при АКМП рекомендуют использовать преимущественно бета-блокаторы [153]. Однако доказательства, подтверждающие эффективность этой терапии для профилактики ВСС при АКМП, остаются ограниченными. Вероятно, применение бета-блокаторов основано на их способности снижать риск ВСС у пациентов со структурным заболеванием сердца, предшествующим повреждением миокарда и ХСН [4-5, 153].

Wichter T. и коллеги продемонстрировали ценность соталола у пациентов с АКМП несколько десятилетий назад [150]. Напротив, более позднее исследование

Marcus G. показало небольшую ценность соталола и пришло к выводу, что большей эффективностью обладает амиодарон [74]. Следует отметить, что в настоящее время возрос интерес к использованию флекаинида [122, 149]. Так, Ермаков опубликовал опыт использования комбинированной антиаритмической терапии (ААТ), включающей флекаинид у пациентов с АКМП [149]. Более того, Cerrone показал на животных, что флекаинид имеет ценность в лечении мышинных *PKP2*-моделей [122]. На основании этих испытаний проводится перспективное рандомизированное клиническое исследование флекаинида, которое представляет собой краткосрочное перекрестное исследование, где конечной точкой является подавление ЖА. Кроме того, в настоящее время для лечения желудочковых нарушений ритма применяется также радиочастотная абляция (РЧА), особенно у молодых и рефрактерных к терапии пациентов.

Лечение ХСН у пациентов с АКМП схоже с лечением этого клинического осложнения при других кардиомиопатиях. Конечной точкой лечения ХСН или тяжелых нарушений ритма у пациентов с АКМП является трансплантация сердца (ТС) [152-153].

Совсем недавно для лечения АКМП с мутациями в гене *PKP2* была разработана генная терапия, с использованием вектора аденоассоциированного вируса, которые действуют как транспортеры для доставки гена *PKP2* в сердце [20-21]. В настоящее время ведутся клинические испытания фазы I и II, которые демонстрируют хорошие предварительные результаты по предотвращению дилатации ПЖ, прогрессирования ХСН и бремени ЖА [20-21].

Известно, что единственным модифицируемым фактором, связанным с пенетрантностью заболевания, является физическая нагрузка [153]. Следовательно, ограничение физической активности у пациентов с АКМП и родственников из группы риска исторически рекомендовалось в руководствах с целью замедлить прогрессирование заболевания [153].

В ряде исследований было показано, что ограничение/снижение активности не только снижает аритмическую нагрузку у пациентов с АКМП, но также защищает генотип-положительных/фенотип-отрицательных родственников

пациентов с этим заболеванием от его развития, а также возникновения ЖА [79, 89].

В настоящее время показано, что физическая активность как модифицируемый фактор риска пенетрантности АКМП также имеет зависимость от генотипа, и недавние рекомендации предполагают геноспецифический подход в решении вопроса об ограничении физической нагрузки у пациентов с этой кардиомиопатией [154].

1.5 Особенности аритмогенной кардиомиопатии у детей

Описание АКМП в педиатрической популяции представлено несколькими исследованиями с ограниченным числом пациентов и относительно коротким периодом наблюдения. Так, в 1995 году Daliento L. впервые попытался сравнить молодых и взрослых пациентов с АКМП [34]. Автор сообщил, что у молодых пациентов с данным заболеванием при проведении ЭМБ выявляется большее количество фиброза, а также отмечена более высокая частота возникновения фибрилляции желудочков и ВСС, чем у взрослых. В 2011 году Ваусе проанализировал когорту детей с АКМП с мутациями в десмосомных генах [54]. Результаты исследования показали высокий риск жизнеугрожающих ЖА у молодых пациентов и корреляцию между мутацией в гене *DSP* и более тяжелым течением заболевания в виде дилатации/дисфункции как ПЖ, так и ЛЖ, что подтверждает концепцию, согласно которой АКМП является не только заболеванием ПЖ. Данные этого исследования были также подтверждены исследователем Chungsomprasong P., который сообщил о поражении ЛЖ у детей и подростков как о более сильном предвестнике неблагоприятного исхода, включая необходимость ТС [100].

В тот же период Te Riele A.S., сравнивая дебют АКМП у детей и у взрослых, сообщил, что ВСС прежде всего характерна для педиатрических пациентов, в то время как у взрослых чаще всего наблюдается гемодинамически значимая устойчивая ЖТ, однако другие признаки и исходы заболевания при установлении диагноза АКМП были схожими в отличие от большинства других кардиомиопатий с дебютом в детском возрасте, где раннее начало заболевания связано с более неблагоприятным клиническим течением [37]. Более того, в этой когорте дети чаще были носителями патогенной мутации. Это привело к тому, что Deshpande S. с соавторами предложили необходимость модификации пересмотренных TFC 2010 из-за возможной недооценки АКМП, особенно для пациентов детского возраста, поскольку некоторые критерии заболевания (например, ЭКГ критерии) трудно применимы у детей [39]. В частности, определенные трудности вызывает

интерпретация изменений реполяризации у детей. Инверсия z. Т в правых грудных отведениях V1-3 относится к большому критерию и считается наиболее распространенным, чувствительным и специфичным маркером. Общеизвестно, что данный параметр является нормальным явлением у пациентов детского возраста до 14-16 лет [8, 11, 71]. Эпсилон волна, которая относится к «большому» критерию заболевания, наблюдается в правых грудных отведениях и является характерной чертой АКМП, соответствует задержке деполяризации свободной стенки ПЖ и выводного тракта ПЖ. Она встречается преимущественно в далеко зашедших случаях АКМП и крайне редко у детей и подростков [26]. Все это потенциально приводит к исключению двух важных ЭКГ критериев в диагностике АКМП в педиатрической популяции. Наличие ППЖ («малый» критерий) также не характерно для пациентов детского возраста [85].

Кроме того, проведение таких высокотехнологичных методов диагностики как ЭМБ и МРТ сердца с контрастированием крайне затруднено в педиатрической популяции в силу маленького возраста пациентов и необходимости использования анестезиологического пособия, а также крайне высоких рисков осложнений при выполнении ЭМБ. Однако, несколькими исследованиями подтверждено важное и точное значение МРТ сердца с контрастированием для диагностики АКМП, в том числе у детей и подростков [43, 109, 153].

Другой важной особенностью АКМП у детей являются повторяющиеся эпизоды «горячей» фазы. В отличие от взрослых пациентов, у детей с АКМП чаще встречается «это проявление» [54, 88].

Совсем недавно Roudijk C. с соавторами описали клиническое течение и исходы самой большой педиатрической когорты с АКМП (пробанды и родственники) [51]. Было подтверждено, что ВСС потенциально является первым проявлением АКМП как у пробандов-детей, так и у их родственников, несмотря на редкость АКМП у детей.

При подозрении данного заболевания в связи с риском возникновения опасных для жизни событий следует проявлять настороженность. Поэтому ЭКГ изменения, наличие ЖА и результаты МРТ сердца с контрастированием имеют

принципиальное значение для диагностики, а также для выявления признаков прогрессирования заболевания.

Таким образом, на сегодняшний день недостаточно сведений о течении и проявлениях АКМП у детей, а также отсутствуют специфические диагностические критерии заболевания с учетом возрастных особенностей. Принимая во внимание высокий риск ВСС и показатели смертности у детей при данном заболевании, изучение особенностей течения АКМП в педиатрической популяции становится крайне актуальным. Оценка клинических, ЭКГ, структурных и морфофункциональных характеристик АКМП у детей, а также изучение факторов риска неблагоприятного прогноза поможет облегчить процесс диагностики и выбрать адекватную стратегию ведения пациента.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

В исследование были включены 44 пациента, из них 29 (65,9 %) мальчиков и 15 (34,1 %) девочек, которые проходили обследование и лечение на базе отделений детская кардиология и медицинская реабилитация и сердечно-сосудистой хирургии для детей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России в период с 2011 по 2024 год.

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

Настоящее исследование одноцентровое, аналитическое, ретроспективное и проспективное, включающее пациентов детского возраста с желудочковыми нарушениями ритма в сочетании с морфофункциональными изменениями миокарда по данным визуализирующих методов обследования (Эхо-КГ, МРТ сердца с контрастированием).

Исследование проводилось в несколько этапов. Общий дизайн исследования представлен на рисунке 5.

Критерии включения:

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

Критерии невключения:

- Пациенты в возрасте старше 18 лет;
- Наличие следующих заболеваний сердца: первичные электрические заболевания; врожденные пороки сердца; острый воспалительный процесс в миокарде;

экстракардиальная патология, как причина вторичных желудочковых нарушений ритма и дилатации камер сердца; генетически-детерминированная дилатационная кардиомиопатия.

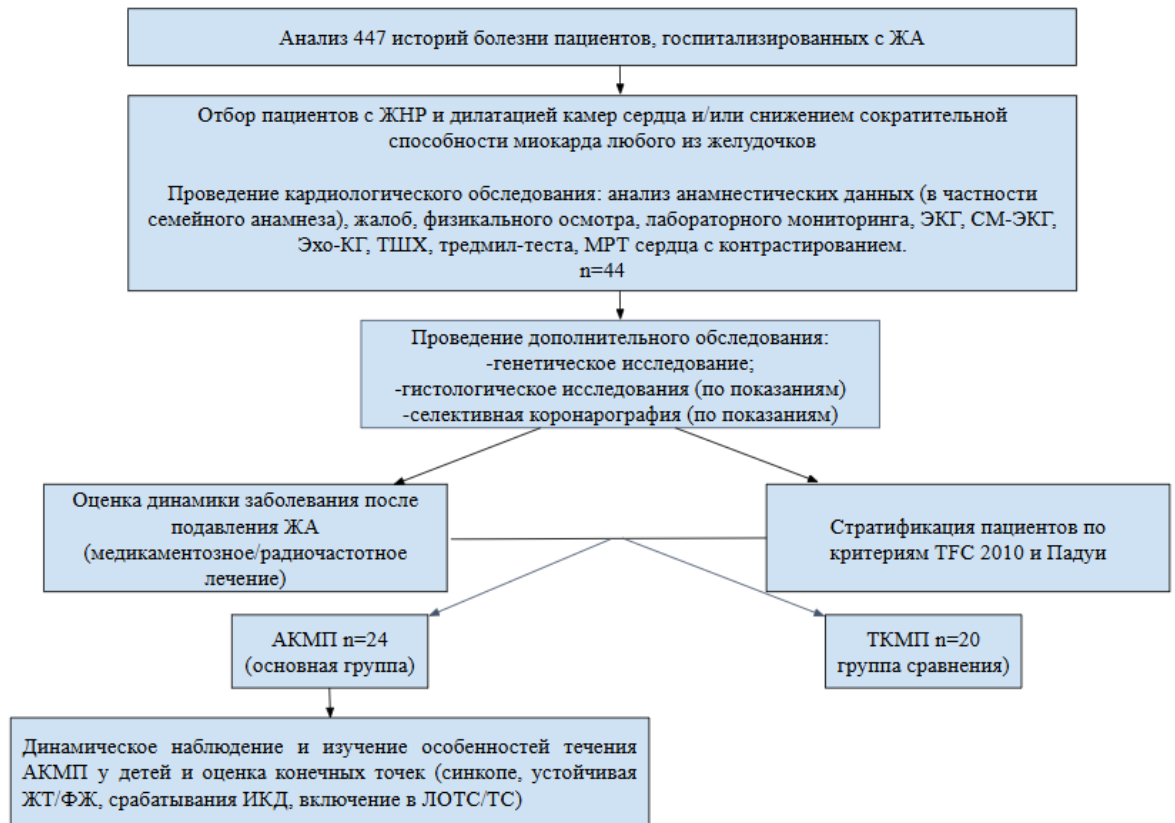


Рисунок 5 – Дизайн исследования

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

На 1 этапе исследования проведен ретроспективный анализ медицинской документации 447 историй болезни пациентов, госпитализированных с ЖА в период с 2011 по 2024 год. Далее проводился отбор пациентов согласно *критериям включения и невключения* после ретроспективной оценки следующих сведений о пациентах: анамнестических данных (в том числе определения времени

возникновения ЖА и морфофункциональных изменений миокарда), жалоб, физикального осмотра, лабораторного мониторинга, ЭКГ, СМ-ЭКГ, Эхо-КГ, тредмил-теста, МРТ сердца с контрастированием.

По результатам отбора в исследование было включено 44 пациента, соответствующих критериям включения.

На 2 этапе исследования по показаниям были проведены дополнительные исследования: молекулярно-генетическое с использованием панели целевого секвенирования, гистологическое, селективная коронарография, а также проведен ретроспективный анализ динамики заболевания после медикаментозного/радиочастотного подавления ЖА. Кроме того, проводилась стратификация пациентов согласно TFC 2010 и критериям Падуи. Пациенты, у которых наблюдались изменения со стороны ПЖ оценивались по TFC 2010, больные с вовлечением ЛЖ или бивентрикулярным поражением – по Падуанским критериям. Были сформированы 2 группы пациентов: первая - включала 24 пациента, которые соответствовали диагнозу АКМП. Диагноз АКМП был установлен в соответствии с диагностическими критериями данного заболевания (TFC 2010, критерии Падуи) и был подтвержден генетически. Во вторую группу вошло 20 человек, которым был установлен диагноз ТКМП. Критерием постановки диагноза была полная нормализация размеров и сократительной способности миокарда желудочков после купирования ЖА и отсутствие фиброзных изменений по данным МРТ сердца с контрастированием.

На 3 этапе исследования осуществлялось динамическое наблюдение за пациентами основной группы с проведением контрольных обследований (стандартное кардиологическое обследование с выполнением дополнительных исследований по показаниям в рамках плановых госпитализаций) для оценки конечных точек (синкопе, устойчивая ЖТ/ ФЖ), срабатывания ИКД, включение в лист ожидания ТС/проведение ТС). Медиана длительности наблюдения за пациентами АКМП составила 27 месяцев [16,5-38]. Настоящее исследование является самым крупным по величине выборки и самым длительным по медиане наблюдения за больными с АКМП в Российской Федерации. Был создан регистр

пациентов детского возраста с АКМП (свидетельство о регистрации базы данных №2022621121 от 04.05.2022 г.).

Стратификация пациентов по критериям

Диагностическая стратификация по критериям АКМП (TFC 2010, критерии Падуи) обеих групп проводилась на момент первичного кардиологического обследования, после выявления желудочковых нарушений ритма и изменений со стороны миокарда в виде дилатации и/или снижения функции желудочков. При описании морфофункциональных изменений в обеих группах учитывались Эхо-КТ данные и данные МРТ сердца (Таблица 3).

Таблица 3 – Морфофункциональная характеристика пациентов основной группы и сравнения на момент первого комплексного обследования

ЖНР	АКМП (основная группа) n=24	ТКМП (группа сравнения) n=20
Изолированная дилатация ПЖ (n, %)	5 (20,8 %)	6 (30,0 %)
Изолированное снижение ФАС (n, %)	0	0
Дилатация ПЖ + снижение ФАС (n, %)	6 (25,0 %)	1 (5,0 %)
Изолированная дилатация ЛЖ (n, %)	2 (8,4 %)	6 (30,0 %)
Изолированное снижение ФВ ЛЖ n, %)	0	1 (5,0 %)
Дилатация ЛЖ + снижение ФВ ЛЖ (n, %)	7 (29,2%)	6 (30,0 %)

Продолжение Таблицы 3

ЖНР	АКМП (основная группа) n=24	ТКМП (группа сравнения) n=20
Бивентрикулярное поражение (n, %)	4 (16,7 %)	0
Примечание: АКМП – аритмогенная кардиомиопатия, ЖНР – желудочковые нарушения ритма, ЛЖ – левый желудочек, ПЖ – правый желудочек, ТКМП – тахииндуцированная кардиомиопатия, ФВ – фракция выброса		

При проведении стратификации каждый пациент основной группы имел необходимый набор критериев для постановки диагноза АКМП, который включал минимум 1 «большой» и 2 «малых» критериев из какой-либо категориальной группы, что позволяло установить диагноз АКМП.

Из группы морфофункциональных изменений по результатам Эхо-КГ 12 (50,0 %) детей имели «большие» критерии, 4 (16,7 %) – «малые» и 8 (33,3%) не соответствовали ни одному критерию, однако имели дилатацию камер и/или снижение сократительной способности миокарда.

По данным МРТ сердца детей, у 14 (58,3 %) человек были выявлены «большие» критерии и у 8 (33,3 %) детей – «малые» из категории «морфофункциональных». К структурным критериям заболевания относят фиброзные изменения миокарда, выявленные по данным МРТ сердца с контрастированием или гистологического исследования. У всех пациентов, которым было выполнено МРТ сердца с использованием контрастирующего вещества были обнаружены фиброзные изменения, однако, учтены они были только у пациентов с леводоминантной и бивентрикулярными формами заболевания, поскольку данные тканевой характеристики миокарда по данным МРТ сердца не включены в TFC 2010, а гистологическое исследование на момент диагностики этим пациентам не проводилось.

Среди аритмических критериев у всех пациентов были выявлены «малые» критерии. В 24 (100,0%) случаях было обнаружено более 500 ЖЭС/сутки по

данным СМ-ЭКГ, 6 (25,0 %) больных имели ЖТ с морфологией блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) с нижней осью и 4 (16,7 %) ребенка – с морфологией БПНПГ, что также является «малыми» критериями АКМП. Лишь 2 (8,4 %) ребёнка имели большой критерий – ЖТ с морфологией БЛНПГ с верхней осью. Среди аномалий реполяризации для пациентов с поражением ПЖ «большим» критерием по TFC 2010 является инверсия зубца Т в V1-V3 у лиц старше 14 лет при отсутствии полной блокады правой ножки пучка Гиса, малым – инверсия зубца Т в отведениях V1-V2/V4-V6 либо инверсия зубца Т в V1-V4 у лиц старше 14 лет при наличии полной БПНПГ. Для больных с поражением ЛЖ по критериям Падуи инверсия зубцов Т в V4-V6 при отсутствии полной БЛНПГ является «малым» критерием. В нашей выборке пациентов с АКМП оценку процессов реполяризации мы проводили только у 11 (45,8) человек, которые были старше 14 лет. Критерии «аномалий реполяризации» были получены у 1 (4,2 %) ребенка с АКМП с поражением ПЖ («большой»), у 2 (8,3%) пациентов с поражением ЛЖ («малые») и в 1 (4,2 %) случае у пациента с бивентрикулярным фенотипом («большой»).

ППЖ были обнаружены в 19 (79,2%) случаях, но как «малый» критерий были учтены лишь у 11 (45,8%) пациентов с АКМП с вовлечением ПЖ. У больных с леводоминантной и бивентрикулярной формами заболевания данные изменения не учитывались, поскольку исключены из Падуанских критериев. На момент первичного кардиологического обследования ни у одного пациента не было выявлено эpsilon-волны, низкого вольтажа комплекса QRS в отведениях от конечностей. Однако при динамическом наблюдении у 4 (16,7 %) детей была зарегистрирована эpsilon-волна и у 1 (4,2 %) ребенка отмечался низкий вольтаж комплекса QRS в отведениях от конечностей.

Гистологическое исследование на момент первичного кардиологического исследования не было выполнено ни одному из пациентов. Однако в процессе наблюдения 6 (25,0 %) больным были проведены ЭМБ или гистологическое исследование нативного сердца после ТС, при этом все данные пациенты соответствовали «большому» гистологическому критерию.

Все дети из этой группы были генотип-положительными и имели мутации, ассоциированные с развитием АКМП.

В группе сравнения у пациентов были выявлены «малые» или «большие» критерии АКМП, однако ни один пациент не имел достаточного количества диагностических критериев для верификации АКМП.

Аритмические критерии также определялись у всех пациентов. Так, у всех детей был определен «малый» критерий из этой группы – более 500 ЖЭС/сутки. У 1 (5,0 %) человека имело место ЖТ с морфологией БЛНПГ с верхней осью, у других 4 (20,0 %) пациентов была зарегистрирована ЖТ с такой же морфологией, но нижней осью, что соответствовало «большому» и «малым» аритмическим критериям. Стоит отметить, что ни один пациент не имел фиброзных изменений по данным МРТ сердца с контрастированием. Морфофункциональные критерии существенно отличались у пациентов с поражением ПЖ и ЛЖ. Так, все пациенты с вовлечением ЛЖ имели диагностические критерии, отражающие наличие дилатации и/или дисфункции ЛЖ: 11 и 10 «больших» критериев по данным Эхо-КГ и МРТ сердца соответственно. Ни один ребенок с поражением ПЖ не соответствовал «малому» или «большому» морфофункциональным критериям в виду отсутствия признаков нарушения движения стенки желудочков по данным Эхо-КГ и/или МРТ сердца. При этом все данные пациенты имели изменения в виде дилатации и/или снижения функции ПЖ (подробно отражено в Таблице 4). Ни у одного пациента не было критериев «аномалий реполяризации», что было связано с их возрастом на момент обследования. Также ни одного пациента данной группы не было обнаружено эпсилон-волны, низкого вольтажа комплекса QRS. У 6 (30,0%) пациентов были зарегистрированы ППЖ, как «малый» критерий заболевания были учтены лишь у 4 (20,0%) детей с поражением ПЖ. Кроме того, среди больных этой группы, кому проводилось генотипирование, не было получено его положительных результатов.

Клиническая характеристика обследованных групп

Группа пациентов с АКМП (основная группа) включала 24 пациента. Среди них 15 (62,5 %) мальчиков и 9 (37,5 %) девочек. Все пациенты были пробандами. Медиана возраста постановки клинического диагноза АКМП составила 13 лет [12-15].

При анализе перинатального периода было установлено, что в 15 (62,5%) случаях у матерей пациентов основной группы имели место патологические состояния во время беременности. Так, у 5 из них отмечалась угроза прерывания беременности, у 4 – анемия, у 3 – урогенитальная инфекция и еще у 3 – ОРВИ. В 2 (8,3%) случаях были преждевременные роды. При рождении все дети с АКМП имели нормальные антропометрические данные.

На момент первого обследования у пациентов основной группы задержка физического развития отмечалась у 3 (12,5%) детей. Сопутствующая патология была обнаружена у 17 (70,8%) детей. Так, 7 (29,1%) педиатрических больных имели заболевания желудочно-кишечного тракта в форме хронического гастрита и дискинезии желчевыводящих путей, 5 (20,8%) пациентов были с офтальмологической патологией, 3 (12,5%) ребёнка имели патологию лор-органов и еще у 2 (8,3%) детей наблюдался избыток массы тела.

Учитывая стадийность заболевания, описанную в главе 1, а также принимая во внимание тот факт, что у всех пациентов ЖА были зарегистрированы ранее клинических жалоб, дебютом заболевания мы считали возраст первой регистрации желудочковых нарушений ритма. Медиана возраста появления ЖА и появления морфофункциональных изменений миокарда составила 12 лет [9-14] и 12 лет [11-15] соответственно. Медиана времени от момента первой регистрации желудочковых нарушений ритма до постановки диагноза АКМП была равна 1 году [0-3].

В процессе наблюдения 9 (37,5 %) детей имели праводоминантную форму АКМП, 7 (29,2 %) – леводоминантную форму АКМП и 8 (33,3 %) – бивентрикулярную форму АКМП (Рисунок 6).

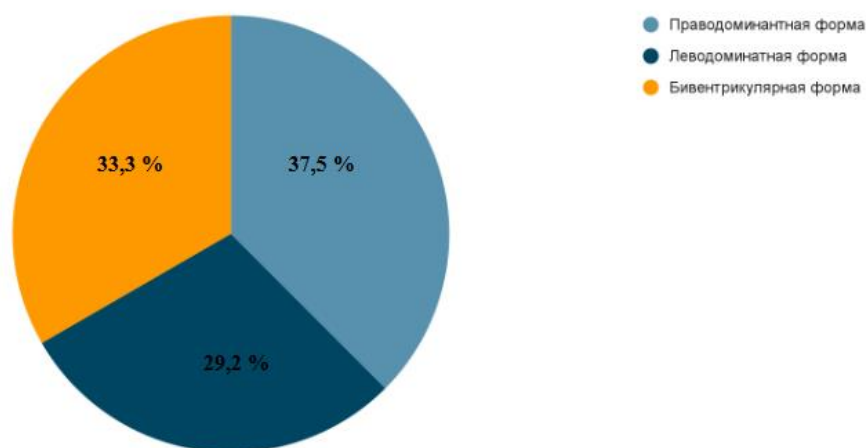


Рисунок 6 – Структура фенотипов аритмогенной кардиомиопатии у педиатрических пациентов

Следует отметить, что 4/8 (50,0 %) пациентов с бивентрикулярным фенотипом на момент диагностики заболевания имели одножелудочковое поражение: у 2 из них отмечалось поражение ПЖ, у 2 других – ЛЖ.

Всем пациентам с АКМП было проведено молекулярно-генетическое исследование. У 16 (66,7 %) детей были обнаружены мутации в десмосомных генах, у 8 (33,3 %) имели недесмосомные мутации. Все пациенты получали антиаритмическую и поликомпонентную терапию ХСН, 9 (37,5%) были предприняты попытки РЧА субстрата аритмии. 13 (54,1 %) был установлен ИКД. 3 (12,5 %) детям проведена ТС, при этом 2 из них нуждались в инотропной поддержке перед ТС, 1 (4,2 %) ребенок находился на длительной механической поддержке.

Группа сравнения насчитывала 20 пациентов. Среди них 14 (70,0 %) мальчиков и 6 (30,0 %) девочек.

У пациентов с ТКМП у 11 (55,0%) был отягощен акушерско-гинекологический анамнез. В 6 (30,0%) случаях имел место гестоз первой половины беременности, в 4 (20,0%) – угроза прерывания беременности и в 1 (5,0%) случае имело место внутриутробное инфицирование. При рождении все

пациенты группы сравнения также имели нормальные антропометрические показатели.

На момент обследования в нашей клинике лишь у 1 (5,0%) пациента с ТКМП отмечалась задержка физического развития. У 9 (45,0%) больных была выявлена сопутствующая патология. 4 (25,0%) ребенка имели избыток массы тела, у 3 (15,0%) были обнаружены заболевания лор-органов и 2 (10,0%) пациента имели хронический гастрит.

В группе сравнения у пациентов также дебют заболевания начался с ЖА, при этом медиана возраста их появления составила 14 лет [7-16], а медиана возраста появления морфофункциональных изменений и возраста постановки диагноза составляла– 15,5 лет [7,25-16]. 12 (60,0 %) детей имели поражение ЛЖ, 8 (40,0 %) – ПЖ. Ни один из пациентов в группе сравнения не имел бивентрикулярного поражения миокарда. Половине пациентов (n=10; 50,0 %) выполнено молекулярно-генетическое исследование, у всех результаты генетического обследования были отрицательные. 11 (55,0%) пациентам была подобрана эффективная ААТ, 9 (45,0%) была проведена РЧА субстрата аритмии с положительным эффектом и 9 (45,0%) детей на фоне ТКМП получали терапию ХСН. После успешного лечения ЖА, во всех случаях произошла нормализация камер сердца и сократительной способности миокарда. Медиана времени обратного ремоделирования морфофункциональных изменений составила 6 месяцев [3-6].

Методы обследования

Комплексное обследование пациентов включало в себя изучение жалоб и анамнеза, оценку лабораторных показателей и проведение инструментального обследования сердечно-сосудистой системы (Таблица 4).

Таблица 4 – Объем проведенных обследований в основной группе и группе сравнения

Группы	АКМП(n=24)	ТКМП(n=20)
Сбор жалоб	n=24 (100%)	n=20 (100%)
Анамнез жизни	n=24 (100%)	n=20 (100%)
Физикальный осмотр	n=24 (100%)	n=20 (100%)
Лабораторное исследование	n=24 (100%)	n=20 (100%)
ТШХ	n=24 (100%)	n=20 (100%)
ЭКГ покоя	n=24 (100%)	n=20 (100%)
СМ-ЭКГ	n=24 (100%)	n=20 (100%)
Эхо-КГ	n=24 (100%)	n=20 (100%)
Тредмил-тест	n=12 (50%)	n=14 (70%)
МРТ сердца с контрастированием	n=22 (91,7%)	n=19 (95%)
Селективная коронарография	n=5 (20,8%)	n=0
Генотипирование	n=24 (100%)	n=10 (50%)
Гистологическое исследование	n=6 (25%)	n=0
Примечание: АКМП – аритмогенная кардиомиопатия, МРТ – магнитно-резонансная томография, СМ-ЭКГ – суточное мониторирование ЭКГ, ТКМП – тахидуцированная кардиомиопатия, ТШХ – тест с шестиминутной ходьбой, ЭКГ – электрокардиография, Эхо-КГ – эхокардиография		

При изучении жалоб и анамнеза заболевания акцент был сделан на возрасте возникновения первых симптомов, когда впервые была зарегистрирована ЖА и время появления морфофункциональных изменений. Опрос пациента и его законных представителей был направлен на выявление прежде всего аритмических событий (синкопе, внезапной остановки сердца, ВСС, срабатывание ИКД) и симптомов ХСН. Тщательно изучались обстоятельства возникновения синкопе, субъективные ощущения пациента во время этого события, включая симптомы-предвестники в виде сердцебиения, головокружения, а также длительность утраты сознания. Большое внимание уделялось изучению болевого синдрома (локализация, характер, длительность) в области сердца у пациента. Сбор анамнеза обязательно включал выяснение семейного анамнеза в отношении наличия ВСС в семье, известных кардиомиопатий, а также наличия синкопальных состояний у родственников 1 и 2 порядка.

Изучение лабораторных данных включало в себя общий анализ крови, биохимический анализ крови (определение биохимических маркеров воспаления и сывороточных маркеров повреждения миокарда, тиреоидный статус), уровень –N-концевого мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP).

Проводилось комплексное инструментальное обследование: поверхностная ЭКГ в 12 отведениях, СМ-ЭКГ, Эхо-КГ исследование с доплеровским анализом, тест с шестиминутной ходьбой (ТШХ), проба с дозированной физической нагрузкой (тредмил-тест) – при отсутствии ограничений, МРТ сердца с контрастированием (по показаниям и при отсутствии ограничений), селективная коронарография (по показаниям и при отсутствии ограничений), гистологическое исследование (по показаниям), молекулярно-генетическое исследование (по показаниям).

Подразделения, на которых осуществлялась диссертационная работа:

- НИО аритмологии (руководитель - д.м.н. Лебедев Д.С.);
- НИО сердечно-сосудистых заболеваний у детей с группой детской кардиохирургии (главный научный сотрудник - д.м.н. Васичкина Е.С);

- Институт молекулярной биологии и генетики (директор – д.м.н. Костарева А.А.);
- НИЛ патоморфологии (руководитель – д.м.н. Митрофанова Л.Б.);
- Отделение кардиологии и медицинской реабилитации ДЛРК (заведующий – Вершинина Т.Л.);
- Отделение детской сердечно-сосудистой хирургии (заведующий – Латыпов А.К.);
- Центральная клинико-диагностическая лаборатория (заведующий - Васильева Е. Ю.);
- Отделение магнитно-резонансной томографии (заведующий - Рыжков А.В.).

Электрокардиография

Запись ЭКГ проводилась всем пациентам в положении лёжа в 12 общепринятых отведениях при скорости лентопротяжного механизма 25 и 50 мм/с на электрокардиографе GE Medical Systems MAC 1600 ST (США). Пациентам проводился стандартный анализ пленки ЭКГ, включая поиск ЭКГ-критериев АКМП: аномалий деполяризации и реполяризации. Особое внимание уделялось оценке процессов реполяризации в грудных отведениях в соответствии с возрастом, наличию эpsilon-волны, вольтажу комплекса QRS в отведениях от конечностей (низкий вольтаж определялся как $<0,5$ мВ).

При регистрации на ЭКГ желудочковых нарушений ритма оценивался их характер, морфология и локализация.

Суточное мониторирование ЭКГ

С помощью носимого суточного монитора ЭКГ «Кардиотехника-07» с использованием программы «Инкарт» (ООО «Инкарт», Санкт-Петербург, Россия, РУ № ФСР 2008/01748) проводилось суточная запись ЭКГ, которая дает возможность проведения анализа количества желудочковых нарушений ритма

(плотности), а также определения типа аритмии относительно распределения в течение суток, характера ЖА, оценки среднесуточной ЧСС, других нарушений ритма сердца и проводимости, ишемических изменений, наличие ППЖ. Кроме того, проводилась оценка субъективных жалоб во время проведения СМ-ЭКГ.

Тест с шестиминутной ходьбой

Для оценки функционального класса ХСН проводился ТШХ. По результатам данного исследования оценивалась максимальная пройденная дистанция за 6 минут. Перед началом и в конце теста пациентам измерялся пульс, артериальное давление, частота дыхания и сатурация крови кислородом. Также оценивалось самочувствие пациента во время теста и количество остановок.

Проба с дозированной физической нагрузкой

При отсутствии противопоказаний пациентам проводили тест с дозированной физической нагрузкой с использованием тредмил-теста по протоколу Bruce. С помощью данного теста оценивались прежде всего функциональные возможности и возникновение нарушений сердечного ритма во время теста. Если возникали ЖА или наджелудочковые аритмии, изучалась их связь с физической нагрузкой. Критериями прекращения пробы были: значимое нарастание частоты желудочковых нарушений ритма, в том числе появление бигеминии в течении 10 секунд; достижение субмаксимальной ЧСС; значимое повышение или снижение АД; нежелание ребенка продолжать исследование.

Трансторакальная эхокардиография

Эхо-КГ проводилась для определения морфофункциональных характеристик миокарда и клапанного аппарата на приборе Philips iE33 Matrix (Нидерланды). Протокол исследования включал обязательную оценку размеров камер сердца, сократительной способности миокарда обоих желудочков, нарушения кинетики стенок.

Критерии Эхо-КГ для дилатации и/или дисфункции ПЖ/выходного тракта ПЖ/ЛЖ были следующими: дилатация ПЖ >2 z-score, FAC $<35\%$, PLAX выходного отдела ПЖ/BSA ≥ 16 мм/м², PSAX выходного отдела ПЖ /BSA ≥ 18 мм/м², дилатация ЛЖ $>$ z-score 2, фракция выброса ЛЖ $<50\%$ и нарушения движения стенки ЛЖ или ПЖ. Значения z-score для ПЖ оценивались по калькулятору z-score Koestenberger, для ЛЖ – калькулятор z-score Boston Children's Hospital system (BCH Z-Score calculator) [129].

Магнитно-резонансная томография сердца

МРТ сердца проводилась пациентам на 3,0 Тл МР-томографе MAGNETOM Trio A Tim, Siemens с использованием контрастного вещества гадолиния. Протокол исследования также включал обязательную оценку размеров камер сердца, сократительной способности миокарда обоих желудочков, наличия фиброзных изменений. Дилатация и/или дисфункция ЛЖ по МРТ сердца определялась путем выявления следующих показателей: конечно-диастолический объем (КДО) ≥ 120 мл/м², ФВ $<50\%$; ПЖ — ФВ ПЖ $<40\%$, КДО ≥ 120 мл/м² у лиц мужского пола и ≥ 110 мл/м² у лиц женского пола и нарушения движения стенки.

При наличии фиброзных изменений оценивалась их локализация относительно желудочков, а также характер распространения по отношению к слоям миокарда: трансмуральный, интрамуральный, субэндокардиальный, субэпикардиальный. Важно подчеркнуть, что именно локализация и характер фиброза имели большое значения для диагностики леводоминантных форм АКМП.

Селективная коронарография

Процедура проводилась в рентген-операционной. Для проведения коронарографии использовался трансфеморальный доступ или трансрадиальный доступ с использованием местной анестезии. Через выбранный доступ вводился специальный контрастный катетер для введения контрастного вещества с целью

визуализации коронарных артерий. Далее проводилась регистрация серии рентгеновских изображений.

Генетическое исследование

Генотипирование проводилось с использованием панели целевого секвенирования, которая включала 172 гена, связанных с кардиомиопатией, описанных в главе 1. Целевая панель из 172 генов, связанных с кардиомиопатией, была разработана и обработана с помощью системы обогащения целевых генов SureSelect (Agilent; Вальдбронн, Германия) с помощью инструмента Illumina MiSeq. Варианты были отфильтрованы на основе их функциональных характеристик. Также было проведено двунаправленное секвенирование по Сэнгеру для проверки всех зарегистрированных вариантов. Генетические варианты были классифицированы в соответствии с критериями Американского колледжа медицинской генетики и геномики 2015 года (ACMG) [22].

Гистологическое исследование

Гистопатологическое исследование (эндомиокардиальная биопсия из правых камер сердца или исследование нативного сердца после трансплантации) проводилось с помощью окрашивания гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону. Для исключения миокардита проводилось иммуногистохимическое исследование с антителами к CD3, CD68, HLA-DR. Морфометрическое исследование остаточной площади кардиомиоцитов и подсчет клеточного инфильтрата проводили с помощью анализатора изображений Image Scope Color M (Россия).

Медикаментозное и хирургическое лечение

После установления диагноза пациентам назначалась ААТ и терапия ХСН. В качестве ААТ применялась монотерапия препаратами IC, II, III и IV классов антиаритмических препаратов по классификации Vaughan-Williams E. M. (1969),

либо комбинированное лечение из 2 препаратов. Доза препаратов подбиралась с учетом массы ребенка согласно клиническим рекомендациям без превышения максимально допустимой дозы по инструкции к препарату [5]. Критериями эффективности ААТ считались: снижение общего количества ЖЭС более, чем на 50%; уменьшение количества парной ЖЭС в 10 и более раз; отсутствие пароксизмов ЖТ [5]. Оценка эффективности ААТ проводилась после достижения целевой дозы препаратов, через 2 и 6 месяцев по результатам СМ-ЭКГ.

Терапия ХСН назначалась в зависимости от функционального класса (ФК) в соответствии с существующими клиническими рекомендациями по лечению ХСН у детей [6]. Для лечения ХСН использовались ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты рецепторов альдостерона, мочегонные препараты, по показаниям применялась инотропная поддержка.

При развитии побочного эффекта препарат отменялся. Интервенционные методы лечения, такие как радиочастотная абляция аритмогенных зон сердца и постановка ИКД проводились согласно актуальным клиническим рекомендациям на момент принятия решений.

При развитии тяжелой ХСН пациентам проводилась трансплантационная комиссия для включения пациента в лист ожидания ТС с последующим проведением ТС. Выполнялась ортотопическая ТС по бикавальной методике в условиях искусственного кровообращения и фармакологической кардиopleгии.

Методы статистической обработки результатов

В ходе выполнения работы для статистических подсчетов была создана база данных пациентов. Полученные результаты были обработаны с помощью статистической программы IBM SPSS Statistics v.26. Дискретные данные в нашей работе представлены в виде абсолютных значений и процентов. Для описания количественных признаков в зависимости от нормальности распределения использовались среднее арифметическое \pm среднеквадратичное отклонение (в случае нормального распределения) или в виде квартилей 50 [25; 75] (при

распределении, отличном от нормального). Учитывая количество пациентов, включенных в исследование, для оценки нормальности использовался критерий Шапиро-Уилка. При сравнении количественных переменных, имеющих «ненормальное» распределение, применялся критерий U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения средних величин при нормальном распределении количественных данных применялся t-критерий Стьюдента. Для сравнения номинальных показателей использовались критерий хи-квадрат Пирсона, точный критерий Фишера. Статистически значимыми различия показателей считались при уровне значимости $p < 0,05$. Для оценки выживаемости без аритмогенного события использовался метод Каплана-Мейера. Построение прогностической модели осуществлялось методом бинарной логистической регрессии.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

При анализе 447 историй болезни пациентов с ЖА было выявлено 24 (5,4%) пациента с диагнозом АКМП. Подробно структура диагнозов у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма представлена на Рисунке 7.

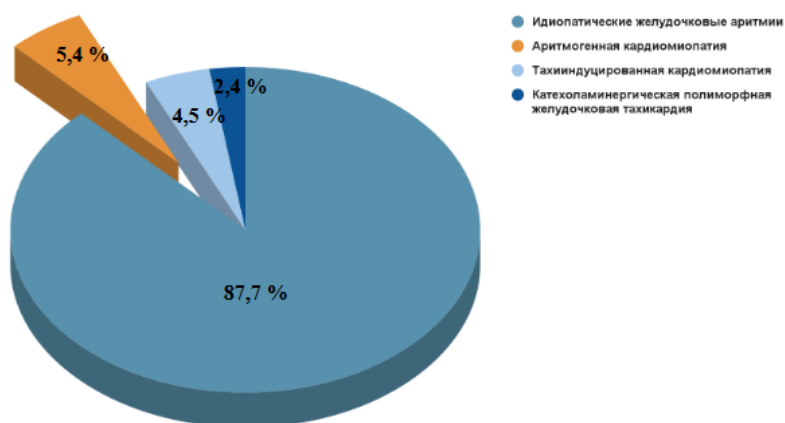


Рисунок 7 – Структура диагнозов у пациентов с желудочковыми аритмиями

3.1 Оценка клинических характеристик и данных лабораторного и инструментального обследования у детей с аритмогенной кардиомиопатией

У пациентов группы с АКМП были проанализированы семейный и анамнез заболевания, возраст появления ЭКГ, морфофункциональных и структурных изменений сердца, особенности клинического течения заболевания («горячие» фазы, «неклассические» формы заболевания, неблагоприятное течение), были установлены критерии различия между АКМП и ТКМП. Нами представлены результаты исследования как общей когорты пациентов с АКМП, так и отдельных ее подгрупп в зависимости от генотипа, фенотипа.

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

Основная группа включала 24 пациента. Среди них 15 (62,5 %) мальчиков и 9 (37,5 %) девочек. Все пациенты были пробандами. Средний возраст на момент первого комплексного обследования в нашей клинике составил $12,7 \pm 3,2$ лет. Медиана возраста постановки клинического диагноза АКМП составила 13 лет [12-15]. В Таблице 5 приведено распределение детей в зависимости от возраста диагностики заболевания в соответствие с периодизацией детского возраста по Воронцову И.М., Мазурину А.В. (2009г) [14].

Таблица 5 – Сведения о возрасте диагностики заболевания у детей разных возрастных групп (n=24)

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

После проведенного анализа анамнеза, амбулаторных карт, а также медицинских документов было установлено, что у всех пациентов первые ЖА были зарегистрированы до появления клинических симптомов и морфофункциональных изменений. Так, у 7 (29,2 %) детей желудочковые нарушения ритма были выявлены во время профилактического осмотра и диспансеризации, у 17 (70,8%) при осмотре врачом-педиатром после перенесенных интеркуррентных заболеваний. Сведения о возрасте дебюта заболевания в разных возрастных группах представлены на Рисунке 8.

Важно подчеркнуть, что ЖА имели бессимптомный характер. Медиана дебюта заболевания (возраст появления первых ЖА) составила 12 лет [9-14]. Следует отметить, что только 12 (50,0%) детей после выявления нарушений ритма наблюдались детским кардиологом.

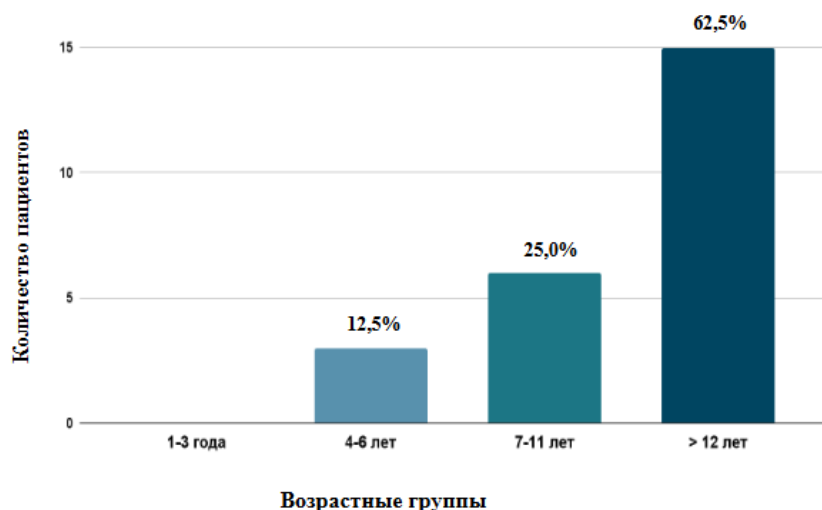


Рисунок 8 – Сведения о возрасте дебюта заболевания в разных возрастных группах

Медиана времени от возникновения ЖА до морфофункциональных изменений составляла 1 год [0-1]. Так, у 10 (41,6%) детей морфофункциональные изменения были выявлены в течении года после регистрации нарушений ритма, у 14 (58,4 %) – более чем через 1 год (от 1 до 5 лет). У 17 (70,8%) пациентов первые жалобы появились также в течении года после дебюта АКМП, у 7 (29,2%) – более чем через 1 год (от 1 до 5 лет). Медиана времени от манифестации заболевания до появления первых жалоб 4 месяца [2-8]. Лишь у 2 (8,4%) человек жалобы возникли после выявления ЖА и морфофункциональных изменений миокарда.

Медиана длительности существования желудочковых нарушений ритма до момента первого обследования в нашей клинике составила 10,5 месяцев [5-30].

Клиническая характеристика пациентов

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

В процессе наблюдения жалобы и клиническая картина у пациентов с АКМП включала сердцебиения у 21 (87,5 %) ребенка, синкопальные состояния – у 14 (58,3 %) детей, симптомы ХСН в виде одышки и снижения толерантности к физической нагрузке – у 12 (50,0 %), «горячая» фаза – у 5 (20,8 %) больных, у 4 (16,7 %) отмечалась изолированная боль в груди без регистрации «горячей» фазы (Рисунок 9).

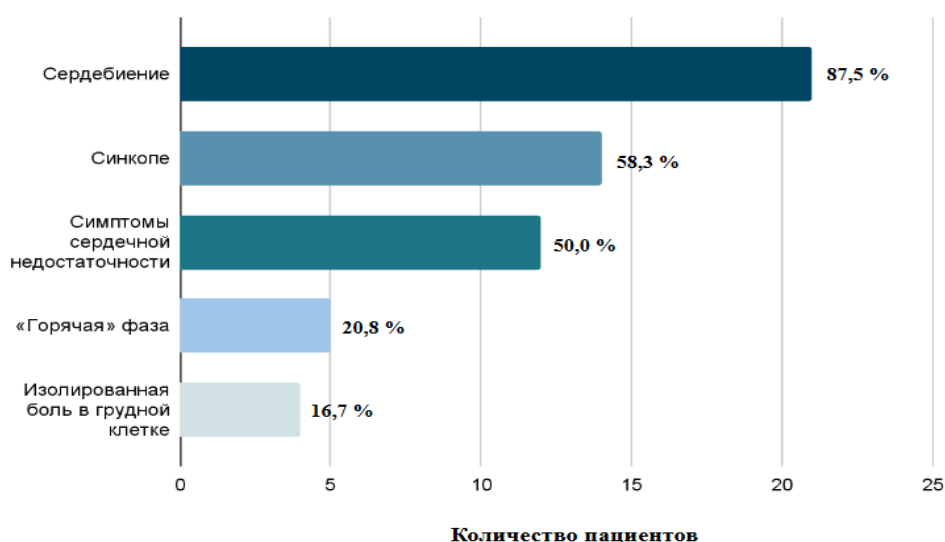


Рисунок 9 – Структура клинических проявлений аритмогенной кардиомиопатии

Только 1 пациент (4,2 %) оставался бессимптомным как на момент постановки диагноза, так и в ходе дальнейшего наблюдения. Диагноз ЖА был установлен в ходе диспансеризации.

Синкопальные состояния у пациентов с АКМП являются одним из маркеров неблагоприятного течения. В нашей группе синкопе имели место более чем у половины детей, и характеризовались прогрессирующим течением. У 6 (25,0 %) детей синкопе возникали в состоянии покоя, у 5 (20,8 %) – провоцирующим фактором утраты сознания являлась исключительно физическая нагрузка, у 2 (8,3

%) пациентов обмороки отмечали как на фоне эмоционального стресса, так и во время физической нагрузки, у 1 (4,2 %) - обморок развился на фоне эмоционального возбуждения. У 3 (12,5 %) пациентов синкопе впервые возникли через несколько лет после установления диагноза АКМП. Для 7 (29,2 %) человек был отмечен рецидивирующий характер обмороков. 11 (45,8 %) пациентов перед обмороком отмечали жалобы на учащенное сердцебиение. Важно отметить, что у 8 (33,3 %) пациентов с ощущением сердцебиения перед синкопе были зарегистрированы ЖА в момент утраты сознания. Так, у 7 (29,2 %) детей наблюдалась мономорфная ЖТ и у 1 (4,2 %) ребёнка – ФЖ (Рисунок 10).

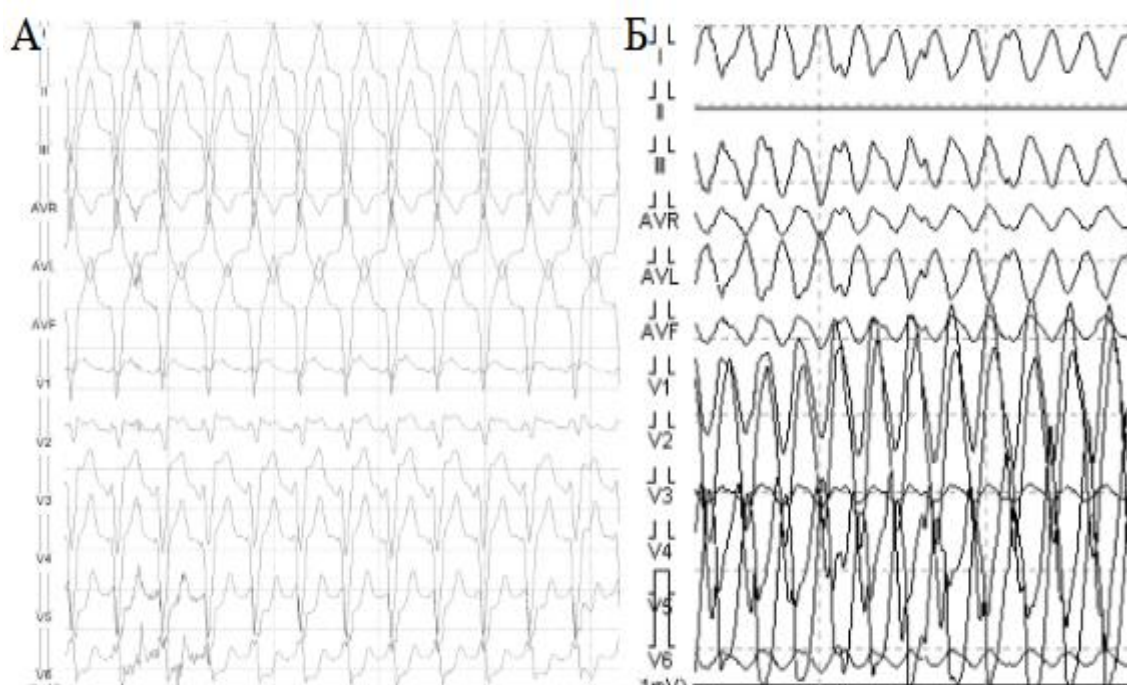


Рисунок 10 – А) Фрагмент ЭКГ девочки С. 10 лет. Мономорфная желудочковая тахикардия с ЧСС до 150 в мин. Б) Фрагмент ЭКГ мальчика В. 15 лет. Фибрилляция желудочков.

При первичной диагностике, симптомы ХСН имели 12 (50,0 %) пациентов, все имели ХСН II ФК по NYHA. При последующем наблюдении все пациенты имели признаки СН: у 19 (79,2 %) детей функциональный класс ХСН

соответствовал II, тогда как у 5 (20,8 %) пациентов зарегистрирована ХСН III-IV ФК (NYHA).

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

«Горячая» фаза у пациентов с аритмогенной кардиомиопатией

Редкое клиническое проявление АКМП – «горячая» фаза, встречалось у 5 (20,8%) детей. В связи со схожестью клинической картины и лабораторных изменений, всем пациентам был исключен миокардит и острый коронарный синдром. Детальная характеристика группы пациентов с «горячей» фазой представлена в Таблице 6.

Таблица 6 – Характеристика клинико-лабораторных и инструментальных данных у пациентов с «горячей» фазой

№	1	2	3	4	5
Пол	муж	жен	жен	муж	жен
Возраст	6	6	13	13	13
Генотип	<i>DSP/ DSP P/LP</i>	<i>PKP2/ PKP2 P/LP</i>	<i>MYH7/ FKTN L/P</i>	<i>DSG2 P</i>	<i>PKP2/ PKP2 P/LP</i>
Фенотип	ЛЖ	ЛЖ	ПЖ	ПЖ	БиВ
Триггер	ФН	—	—	ФН	—
Дебют заболевания	—	—	—	+	—

Продолжение Таблицы 6

№	1	2	3	4	5
Дебют заболевания	–	–	–	+	–
Количество эпизодов	>5	1	1	1	1
Максимальный уровень тропонина I, нг/мл	↑1,5	↑0,08	↑0,345	↑232,7	↑0,074
Нормализация тропонина I, дни	2	4	7	14	3
КФК-МВ, Ед/л	↑62	↑54	↑30	17	16
КК, Ед/л	52	60	74	98	113,6
NT-proBNP, пг/мл	↑5284	↑2504	↑967	↑1090	↑4309
Изменения на ЭКГ	–	–	–	–	–
Прогрессирование заболевания	+	+	+	+	+
Примечания: КК – креатинфосфокиназа, КФК-МВ – креатинфосфокиназа МВ, NT-proBNP – N-концевой мозговой натрийуретический пептид					

У большинства пациентов с «горячей» фазой были обнаружены десмосомные мутации и только 1 (4,2%) пациент имел недесмосомный генотип. «Горячая» фаза встречалась у пациентов с любым фенотипом кардиомиопатии. Возраст возникновения этого симптомокомплекса варьировался от 6 до 13 лет – е

медиана 13 лет [6-13]. Клиническая картина у всех характеризовалась эпизодом сильной боли в грудной клетке, без изменений на ЭКГ, повышением уровня тропонина, креатинфосфокиназы МВ (КФК-МВ), NT-proBNP. Уровень тропонина (максимальное значение) варьировался от 0,08 до 232, 7 нг/мл (Ме 0,345 нг/мл [0,08-1,50]). Нормализация тропонина I занимала от 2 до 14 дней (в среднем $6,0 \pm 4,9$ дней). Кроме высокого уровня тропонина I, у всех пациентов с этим проявлением также отмечался повышенный уровень NT-proBNP – от 967 до 5284 пг/мл (среднее значение $2830,8 \pm 1924,50$ пг/мл). У 3 из 5 пациентов отмечалось повышение КФК-МВ – от 30 до 62 Ед/л (среднее значение $35,92 \pm 21,10$ Ед/л). Значения общей креатинфосфокиназы в этот период оставались в пределах нормальных. Во время эпизодов боли в груди ЭКГ оставалась неизменной в сравнении с исходной: ни у одного из этих пациентов не было ни ишемических изменений, ни нарушений ритма сердца. Эхо-КГ картина при данных эпизодах также не отличалась от исходной, однако у всех пациентов через 3 месяца после эпизода «горячей» фазы было диагностировано прогрессирование морфофункциональных изменений при контроле Эхо-КГ.

Диагноз АКМП до развития «горячей» фазы уже был установлен у 3 (12,5 %) пациентов, у 1 (4,2 %) больного заболевание было диагностировано во время первого эпизода боли в груди и в 1 (4,2 %) случае данный симптомокомплекс развился до установления АКМП, но был трактован как неуточненная кардиомиопатия, что послужило поводом для госпитализации в наш центр. В ходе госпитализации, после исключения острого коронарного синдрома и острого миокардита, была подтверждена АКМП. Интересно отметить, что у 2 (8,3%) пациентов, перенесших «горячую» фазу при проведении гистологического исследования нативного сердца после проведения ТС, определялись признаки лимфоцитарного миокардита. Более того, у одного пациента было несколько эпизодов этого симптомокомплекса (>5), при этом после каждого эпизода проводилось исследование кардиоспецифических ферментов, с положительными результатами в 100% случаев.

Динамика уровня кардиоспецифических ферментов и NT-proBNP как показатель прогрессирующего течения аритмогенной кардиомиопатии

На момент постановки диагноза АКМП медиана уровня тропонина I составляла 0,0095 нг/мл [0,0027-0,0345]. Следует отметить, что 9 (37,5%) пациентов имели повышенный уровень тропонина I – от 0,01 до 0,36 нг/мл. Медиана значения КФК-МВ в общей выборке достигала 18,7 Ед/л [14,1-27,1]. Уровень КФК-МВ был выше нормальных значений у 6 (25,0 %) детей и составлял от 30,8 до 107 Ед/л. Значения креатинфосфокиназы (КК) не превышал пороговых значений во всех случаях и его средние цифры составляли $85,9 \pm 40,0$ Ед/л. Медиана уровня NT-proBNP была 180,6 пг/мл [52,9-570,0]. Значения NT-proBNP были повышенными у 14 (58,3%) детей, при этом его уровень варьировался – от 160,0 до 1467,0 пг/мл. Медиана исходного уровня NT-proBNP составила 180,6 пг/мл [52,9-570,0].

При динамическом наблюдении медиана уровня тропонина I достигала 0,0026 нг/мл [0,0017-0,0288], при этом значения тропонина I превышали нормальные у 6 (25,0%) пациентов и варьировались от 0,05 до 0,4 нг/мл. Медиана значений КФК-МВ составляла 17,2 Ед/л [14,3-23,2]. Значения КФК-МВ оставались выше нормальных лишь у 4 (16,7 %) пациентов и составляли от 32 до 54 Ед/л. Уровень КК у всех пациентов сохранялся в рамках референсных значений, и его медиана была равна 64,4 Ед/л [48,5-80,0]. Медиана NT-proBNP составляла 354,8 пг/мл [156,0-797,0]. Значения NT-proBNP были повышенными уже у 17 (70,8%) детей, а его уровень изменялся от 156,0 до 9520,0 пг/мл.

По результатам нашего исследования было отмечено статистически значимое повышение уровня NT-proBNP в динамике. В Таблице 7 подробно представлены результаты лабораторных показателей.

Таблица 7 – Динамика основных лабораторных показателей у пациентов с аритмогенной кардиомиопатией

Показатель	Исходно	В динамике	p
Повышение уровня тропонина I (n; %)	9 (37,5 %)	6 (25,0 %)	0,375
Тропонин I, нг/мл	0,0095 [0,0027-0,0345]	0,0026 [0,0017-0,0288]	0,269
Повышение уровня КФК-МВ (n; %)	6 (25,0 %)	4 (16,7 %)	0,625
КФК-МВ, Ед/л	18,7 [14,1-27,1]	17,2 [14,3-23,2]	0,204
Повышение NT-proBNP (n; %)	14 (58,3 %)	17 (70,8 %)	0,453
NT-proBNP, пг/мл	180,6 [52,9-570,0]	354,8 [156,0-797,0]	0,018
Примечания: КК – креатинфосфокиназа, КФК-МВ – креатинфосфокиназа МВ, NT-proBNP – N-концевой мозговой натрийуретический пептид			

Аритмические и электрокардиографические особенности аритмогенной кардиомиопатии у детей

Одним из обязательных и первых проявлений АКМП являются ЖА (ЖЭС и/или ЖТ). В нашей группе они были первым проявлением заболевания.

Согласно критериям АКМП по TFC 2010 для праводоминантных форм ЖЭС из выходного отдела ПЖ и ЖТ с морфологией БЛНПГ с нижней осью относятся к «малым» критериям, а ЖТ с морфологией БЛНПГ с верхней осью – к «большим» критериям. По Падуанским критериям для ЛЖ форм АКМП как ЖЭС, так и ЖТ с морфологией БПНПГ являются «малым» критерием заболевания.

В целом по группе «большой» критерий имел место у 2 (8,3%) пациентов, в то время как у всех остальных это был «малый» критерий.

Анализ желудочковых нарушений ритма продемонстрировал, что в большинстве случаев в дебюте имела место редкая ЖЭС – 22 (91,7%) пациента и только у 2 (8,3%) детей была зарегистрирована изолированная устойчивая ЖТ (Рисунок 11). Возможно, одной из причин поздней диагностики АКМП является то, что ЖЭС долгое время оставалась незамеченной в силу ее редкости.

В динамике у 16 детей из 22 к ЖЭС присоединилась ЖТ, в остальных случаях нарастало количество экстрасистол. По данным СМ-ЭКГ до назначения ААТ среднее значение ЖЭС составляло $8343,1 \pm 6914,0$ в сутки. Медиана суточной плотности ЖА составила 8,75 % [1,9-11,1]. Следует отметить, что только у 3 (12,5 %) пациентов ЖЭС имела мономорфный характер, во всех остальных случаях (n=21; 87,5 %) ЖЭС имели полиморфный характер и были представлены от 2 до 4 морфологий.

При детальном анализе СМ-ЭКГ было определено, что преобладающей морфологией ЖЭС у 19 (79, 2%) пациентов являлась локализация из выходного отдела ПЖ, у 5 (20,8 %) – ЛЖ локализация. Интересно отметить, что ЖЭС с ведущей локализацией из выходного отдела ПЖ наблюдалась у 4 (16,7 %) больных с левожелудочковой формой АКМП, при этом ни у одного пациента с праводоминантной формой заболевания не было зарегистрировано ЖЭС из ЛЖ. 20 (83,3 %) больных имели «дневной» тип аритмии, 3 (12,5 %) – «ночной» и 1 (4,2 %) – «смешанный».

ЖТ была зарегистрирована у 16 (66,7 %) человек.

В целом в группе пациентов с ЖТ у 12 (50,0 %) детей отмечался мономорфный характер, у 9 (37,5 %) – полиморфный, причем у 4 (16,7 %) детей имело место только полиморфная ЖТ. Следует подчеркнуть, что наличие полиморфной ЖТ не зависело от фенотипа заболевания, и такой характер тахикардии был выявлен у 2 (8,3 %) детей с поражением ПЖ и у 2 (8,3 %) – с поражением ЛЖ. Важно подчеркнуть, что у всех пациентов с устойчивой ЖТ отмечался мономорфный характер ЖТ. Лишь 2 (8,3 %) пациента имели

морфологию БЛНПГ с верхней осью, что соответствовало «большому» критерию АКМП по TFC 2010 для праводоминантных форм (Рисунок 11). Средняя ЧСС в залпе тахикардии составила $196,9 \pm 40,2$ в минуту.

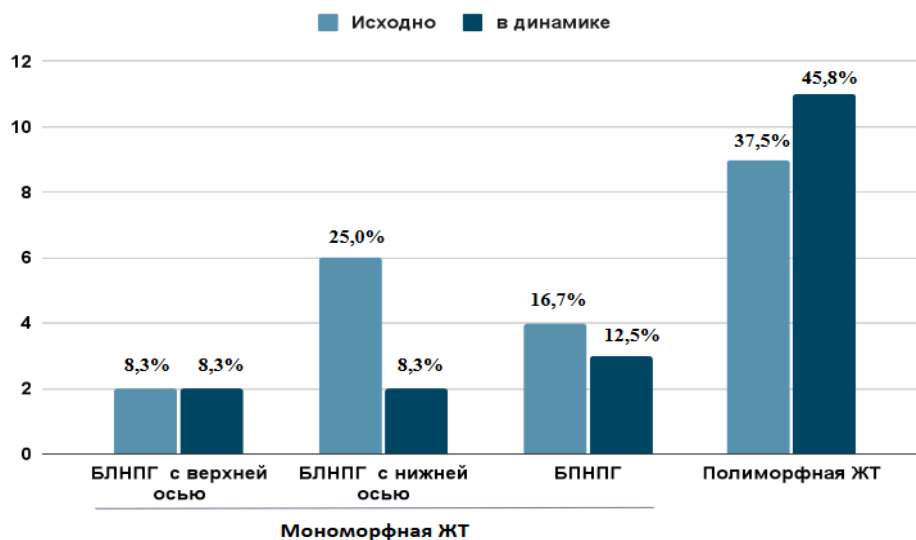


Рисунок 11 – Морфология желудочковой тахикардии у пациентов с аритмогенной кардиомиопатией при динамическом наблюдении
Примечание: БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса, БПНПГ – блокада правой ножки пучка Гиса, ЖТ – желудочковая тахикардия

При динамическом наблюдении, несмотря на проводимую ААТ, ЖА сохранялись у всех пациентов (Рисунок 12). При этом их структура в динамике статистически не изменялась, однако можно выделить некоторые нюансы.

Так, изолированная ЖЭС была зарегистрирована у 11 (45,8 %) детей, у 13 (54,2 %) пациентов было сочетание ЖЭС с ЖТ.

Важно подчеркнуть, что у большинства детей с мономорфной тахикардией в процессе наблюдения стала регистрироваться полиморфная ЖТ. Изменение характера ЖТ с одной стороны подчеркивается прогрессирующий характер АКМП, а с другой стороны затрудняет диагностику на поздних этапах заболевания, потому что ЭКГ-критерием АКМП является именно мономорфный характер ЖА (Рисунок 12).

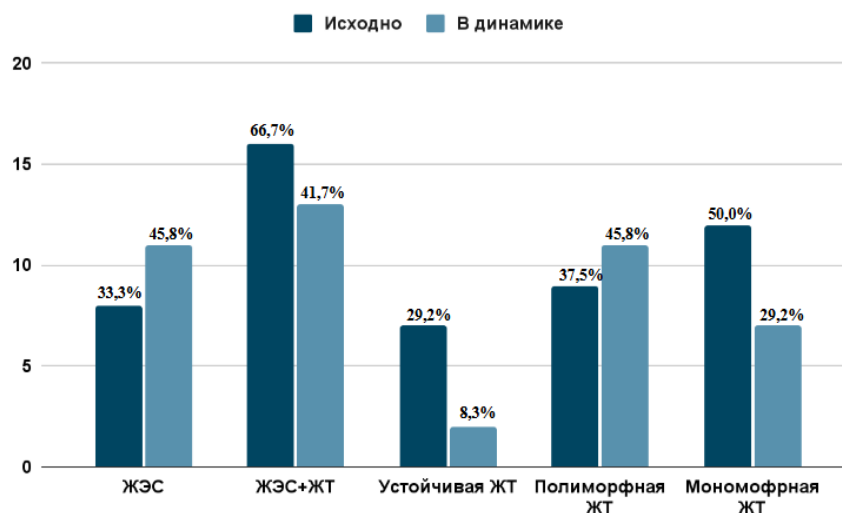


Рисунок 12 – Структура и характер желудочковых нарушений ритма у пациентов с аритмогенной кардиомиопатией исходно и в динамике

Примечание: ЖТ – желудочковая тахикардия, ЖЭС – желудочковая экстрасистолия

На фоне ААТ значительно уменьшилась плотность ЖА, медиана количества ЖЭС и суточной плотности по данным СМ-ЭКГ – 1976,0/сут [396,5-4067,5] и 1,7 % [0,4-3,7] соответственно. Данные показатели были статистически значимы ($p=0,001$ и $p<0,001$ соответственно).

12 (50,0 %) детям до назначения ААТ была проведена проба с физической нагрузкой на тредмиле, при этом у 5 (20,8 %) пациентов был отмечен нагрузочный характер ЖА.

Принимая во внимание возрастные ЭКГ особенности, подробно описанные во 1 главе, среди аномалий реполяризации лишь некоторые дети имели особенности, отличающиеся от нормы.

«Малый» ЭКГ-критерий по TFC 2010 в виде инверсии зубца Т в V1-V4 при наличии полной блокады правой ножки пучка Гиса – отмечен лишь у 1 (4,2 %) пациента с поражением ПЖ, в возрасте 17 лет. 2 (8,3 %) детей с вовлечением ЛЖ в возрасте 16 лет имели отрицательные зубцы Т в V4-V6, что являлось «малым» Падуанским критерием. У 1 (4,2 %) пациент с бивентрикулярной формой АКМП имел отрицательные зубцы Т в V1-V4 в возрасте 17 лет, что также соответствовало «большому» Падуанскому критерию.

Кроме того, еще у 4 (16,7%) человек регистрировалась полная блокада правой ножки пучка Гиса с инверсией зубца Т в V1-V6, однако возраст у этих пациентов был младше 14 лет, поэтому они не были стратифицированы по критериям АКМП группы «аномалий реполяризации» АКМП.

Эпсилон-волна («большой» критерий по TFC 2010 и «малый» – по критериям Падуи) была выявлена только у 4 (16,7 %) пациентов с бивентрикулярным вариантом на поздней стадии заболевания, через 4 и 5 лет наблюдения. (Рисунок 13). Что подтверждает низкую значимость данного критерия для детей.

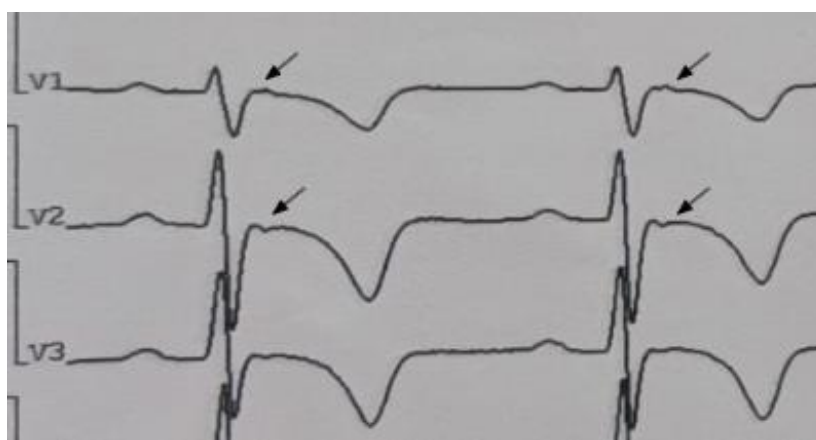


Рисунок 13 – Фрагмент электрокардиограммы с эпсилон-волной у пациентки 16 лет. Стрелками указана эпсилон-волна

Низкий вольтаж QRS был зарегистрирован также лишь у 1 (4,2%) пациента (Рисунок 14).

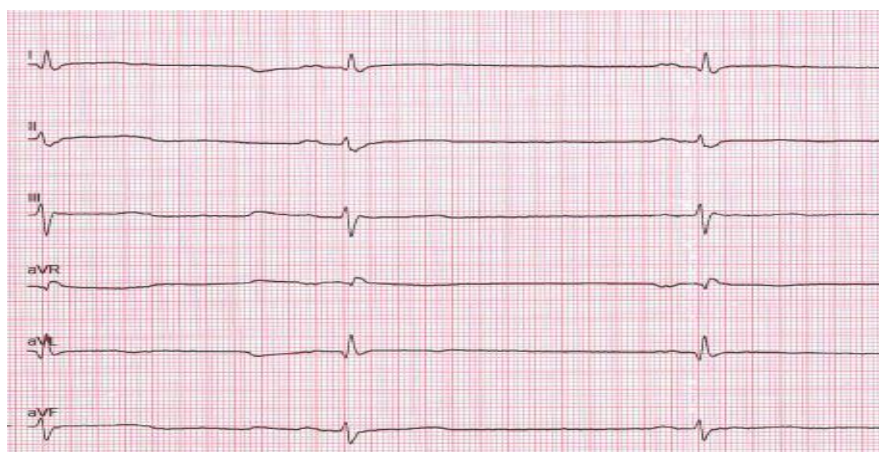


Рисунок 14 – Фрагмент электрокардиограммы пациента 7 лет с леводоминантной аритмогенной кардиомиопатией. Низкий вольтаж QRS в стандартных отведениях

В 19 (79,2 %) случаях были обнаружены ППЖ («малый» критерий по TFC 2010), при этом в 100% случаях данные параметры были зарегистрированы у пациентов с правожелудочковой формой АКМП.

Среди нарушений проводимости, которые также могут встречаться при АКМП – у 21 (87,5%), из них у 12 (50%) была обнаружена неполная блокада правой ножки пучка Гиса, у 5 (20,8%) – полная БПНПГ, БЛНПГ у 3 (12,5%) детей и в 1 случае атриовентрикулярная блокада 1 степени. Атриовентрикулярное проведение оценивалось до назначения ААТ, чтобы исключить влияние препаратов на проводящую систему сердца) (Таблица 8).

Таблица 8 – Сведения о нарушениях проводящей системы у пациентов с аритмогенной кардиомиопатией

Характер поражения	n; %
Неполная блокада правой ножки пучка Гиса	12; 50,0 %
Полная блокада правой ножки пучка Гиса	5; 20,8 %
Блокада левой ножки пучка Гиса	3; 12,5 %

Продолжение таблицы 8

Характер поражения	n; %
Атриовентрикулярная блокада 1 степени	1; 4,2 %

Морфофункциональные и структурные особенности аритмогенной кардиомиопатии

В зависимости от вовлечения желудочка все пациенты по данным визуализирующих методов обследования были разделены на 3 группы: с изолированным поражением ПЖ (классическая, праводоминантная форма) или ЛЖ (леводоминантная форма) и бивентрикулярная форма заболевания («неклассические» формы). Так, на момент первичного обследования 11 (45,8 %) детей имели праводоминантную форму АКМП, 9 (37,5 %) – АКМП с поражением ЛЖ и 4 (16,7 %) – бивентрикулярную форму АКМП (Рисунок 15).

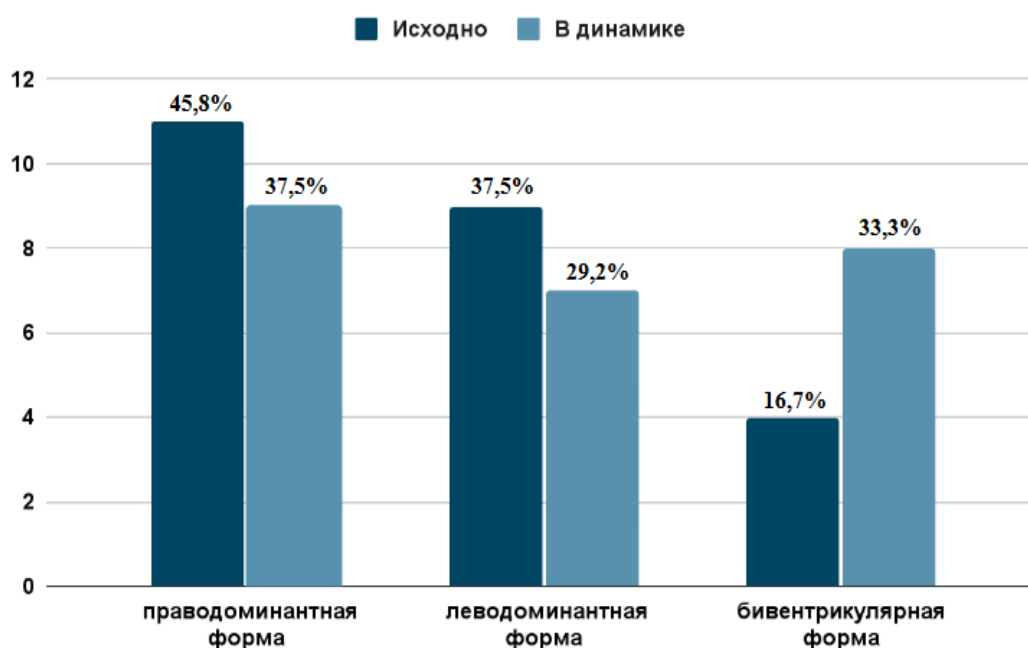


Рисунок 15 – Структура фенотипа заболевания изначально и в динамике

При детальном анализе анамнестических данных пациентов было установлено, что у 3 пациентов с бивентрикулярным фенотипом первично был поражен ПЖ, у 1 пациента – ЛЖ.

Статистически значимых различий между возрастом постановки диагноза и фенотипом заболевания (праводоминантной формой и «неклассическими» формами) найдено не было ($p=0,225$). Однако отмечалась тенденция к более ранней диагностике ПЖ формы. Так, было выявлено, что медиана возраста диагностики ПЖ формы составляла 12 лет [10-13], а верификации «неклассических» форм заболевания – 15 [13-16].

В ходе последующего наблюдения у ряда пациентов с первичным поражением одного из желудочков наблюдалось прогрессирование заболевания до бивентрикулярного поражения (Рисунок 15). Так, по 2 (8,3 %) пациента с левожелудочковой и правожелудочковой формами АКМП сформировали бивентрикулярный фенотип. Описание правдоминантных и леводоминантных фенотипов АКМП, которые сформировали при наблюдении бивентрикулярное поражение будет представлено в группе бивентрикулярных форм.

Праводоминантная форма аритмогенной кардиомиопатии

Все пациенты имели дилатацию ПЖ в соответствии со значениями z-score КДР ПЖ. 6 (66,7%) из 9 человек имели дилатацию выходного отдела ПЖ по PLAX/BSA, 5 (55,6%) по PLAX/BSA. Снижение сократительной функции по FAC было отмечено у 4 (44,4%) пациентов. Tapse был снижен у 7 (77,8 %). В 7 (77,8 %) случаев было обнаружено нарушение кинетики ПЖ в виде дискинезии. Ни один пациент на момент диагностики заболевания не имел аневризматического изменения ПЖ. У 4 (44,4%) отмечалась повышенная трабекулярность ПЖ.

Медиана периода наблюдения за пациентами с АКМП с поражением ПЖ составила 1 год [1-3]. При динамическом наблюдении статистически значимо увеличился КДР ПЖ ($p=0,028$), при этом не наблюдалась статистически значимого изменения размеров выходного отдела ПЖ. Кроме того, достоверно снижались

ФАС и Tapse ($p=0,028$ и $p=0,027$ соответственно). Так, дилатация КДР ПЖ и снижение ФАС и Tapse наблюдались у 6 (66,7 %) пациентов этой группы. У 3 (33,3%) детей при динамическом наблюдении было отмечено формирование аневризмы ПЖ. Лишь у 1 (11,1 %) ребенка отмечено увеличение правого предсердия в динамике.

Сравнительная характеристика основных Эхо-КГ параметров ПЖ в динамике дана в Таблице 9.

Таблица 9 – Динамика эхокардиографических параметров у пациентов с праводоминантной формой аритмогенной кардиомиопатии

Параметры	Исходно	В динамике	p
PLAX/BSA, мм/м ²	17,0 [15,9-18,2]	18,2 [16,3-21,8]	0,123
PSAX/BSA, мм/м ²	18,2 [17,3-22,9]	19,4 [17,0-23,5]	0,327
ФАС, %	38,0 [34,0-39,0]	34,0 [27,0-35,0]	0,028
Tapse, мм	17 [17-18,4]	16 [15-17]	0,027
КДР ПЖ (z-score)	2,6 [2,3-3,1]	2,8 [2,8-3,2]	0,028
Примечание: КДР – конечно-диастолический размер, ПЖ – правый желудочек			

8 (88,9%) больным с праводоминантной формой АКМП на момент постановки диагноза было выполнено МРТ сердца с контрастированием. У всех детей, кому было выполнено МРТ сердца, наблюдалось увеличение индекса КДО (иКДО) ПЖ – медиана была равна 115,2 мл/м² [112,2-127,5]. Сократительная способность ПЖ была снижена у 6 (66,7 %) человек – медиана ФВ ПЖ составляла 36,5 % [26,5-39,5]. Таким образом, данные МРТ сердца подтверждали выявленные Эхо-КГ изменения. Кроме того, у 5 (55,5 %) были выявлены фиброзные изменения в свободной стенке

ПЖ.

Леводоминантная форма аритмогенной кардиомиопатии

Ни один пациент с леводоминантной формой заболевания не имел при поступлении установленного диагноза АКМП. Так, 4 (44,4%) были направлены с диагнозом ДКМП и 4 (44,4%) с диагнозом ТКМП, у 1 (11,2%) ребенка подозревалась поствоспалительная кардиомиопатия.

Среди пациентов с леводоминантной формой заболевания в 100,0 % случаях были выявлены как дилатация ЛЖ, так и снижение ФВ ЛЖ. У 5 (71,4 %) из 7 человек имели гипокинез ЛЖ, ни одного пациента на момент диагностики не было выявлено дилатации левого предсердия, аневризмы ЛЖ.

Медиана периода наблюдения за пациентами с АКМП с поражением ЛЖ составила 2 года [2-2]. Интересно, что при динамическом наблюдении отмечалось статистически значимое снижение ФВ ЛЖ по Симпсону, достоверной динамики изменения размеров ЛЖ статистически найдено не было (Таблица 10).

Таблица 10 – Динамика эхокардиографических параметров левого желудочка у пациентов с леводоминантной формой аритмогенной кардиомиопатии

Параметры	Исходно	В динамике	p
КДР, ЛЖ (z-score)	$2,6 \pm 0,6$	$2,9 \pm 0,7$	0,437
ФВ ЛЖ (S), %	$51,1 \pm 5,9$	$45,4 \pm 7,2$	0,003
Примечание: КДР – конечно-диастолический размер, ЛЖ – левый желудочек, ФВ – фракция выброса			

Лишь у 1 (14,3 %) сформировалась аневризма ЛЖ.

6 (85,7%) детям из этой группы проводилась МРТ сердца с контрастированием, у всех была выявлена дилатация ЛЖ по иКДО ЛЖ – медиана составляла 126,5 мл/м² [124,0-140,0], а также снижение ФВ ЛЖ, среднее значение $42,8 \pm 4,2$ %. Кроме того, у всех пациентов выявлены фиброзные

изменения с субэпикардиальной локализацией в свободной стенке ЛЖ, у 3 (42,9 %) – еще и в области межжелудочковой перегородки.

Бивентрикулярная форма аритмогенной кардиомиопатии

На момент диагностики 4 (16,7%) ребенка соответствовали диагностическим критериям бивентрикулярной формы АКМП. Еще 4 (16,7%) пациента достигли бивентрикулярного поражения в процессе наблюдения – медиана составила 27 месяцев [11,5-29] (Таблица 11). Медиана времени наблюдения за пациентами с бивентрикулярным фенотипом АКМП составила 18 месяцев [15-36]. Интересно отметить, что в динамике имело место статически значимое снижение сократительной способности ПЖ ($p < 0,05$). Показатели размеров камер сердца не имели статистически значимого различия.

Таблица 11 – Динамика эхокардиографических параметров у пациентов с бивентрикулярной формой аритмогенной кардиомиопатии

	Исходно	В динамике	p
PLAX/BSA, мм/м ²	21,4 ± 6,3	23,3 ± 7,0	0,693
PSAX/BSA, мм/м ²	20,3 ± 3,7	24,3 ± 6,8	0,339
FAC, %	31,6 ± 9,6	25,1 ± 8,6	0,047
Tapse, мм	15,0 ± 2,9	14,2 ± 4,3	0,215
КДР, ПЖ (z-score)	2,2 ± 0,5	3,0 ± 1,0	0,2
КДР, ЛЖ (z-score)	1,8 [1,8-2,6]	1,8 [1,8-2,6]	0,111
ФВ ЛЖ (S), %	48,8 ± 13,1	38,3 ± 14,6	0,066
Примечание: КДР – конечно-диастолический размер, ЛЖ – левый желудочек, ПЖ – правый желудочек, ФВ – фракция выброса			

Вероятно, значительное снижение сократительной способности сердца может быть связано с прогрессирующим развитием фиброза ткани миокарда. Так, у всех пациентов в данной группе при проведении МРТ сердца отмечались фиброзные изменения в обоих желудочках, а также в межжелудочковой перегородке. Кроме того, при динамическом наблюдении у 2 (8,3%) детей с бивентрикулярным фенотипом сформировались аневризмы обоих желудочков.

Сравнительная характеристика фенотипов аритмогенной кардиомиопатии

Существует мнение, что клиническое течение АКМП с поражением ПЖ может отличаться от «неклассических» форм заболевания, при которых вовлечен ЛЖ. Мы провели сравнительный анализ основных проявлений заболевания, ЭКГ параметров и генотипа между «классической» формой АКМП с поражением ПЖ и с «неклассическими» вариантами заболевания с поражением ЛЖ (Таблица 12). Статистически значимых различий в возрасте появления первых ЖА, первых жалоб и времени появления морфофункциональных изменений в сердце между этими двумя группами найдено не было ($p > 0,05$).

Таблица 12 – Сравнительная характеристика фенотипов аритмогенной кардиомиопатии

Характеристики	АКМП с поражением ПЖ	«Неклассические» формы АКМП	p
Количество	9	15	—
Пол (жен/муж)	2/7	7/8	0,225
ВСС в семье, %	3 (33,3%)	1 (6,7%)	0,130
Синкопе, %	6 (66,7 %)	8 (53,3 %)	0,418
«Горячая» фаза, %	2 (22,2 %)	3 (20,0%)	0,640

Продолжение Таблицы 12

Характеристики	АКМП с поражением ПЖ	«Неклассические» формы АКМП	p
Наличие ЖТ, %	7 (77,8 %)	9 (60,0 %)	0,332
ПЖТ, %	4 (44,4 %)	5 (33,3 %)	0,453
Эпсилон-волна, %	1 (11,1 %)	3 (20,0%)	0,514
Мутация десмосомная	8 (88,9 %)	8 (53,3 %)	0,087
Мутация недесмосомная	8 (88,9%)	7 (46,7%)	0,178
ИКД	5 (55,5%)	8 (53,3 %)	0,510
ЛОТС/ТС,%	1 (11, 1%)	4 (26, 7%)	0,360
Примечание: АКМП – аритмогенная кардиомиопатия, ВСС – внезапная сердечная смерть, ЖТ – желудочковая тахикардия, ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ЛОТС – лист ожидания ТС, ПЖ – правый желудочек, ПЖТ – полиморфная ЖТ, ТС – трансплантация сердца			

Кроме того, не было найдено статистически значимых различий в клинических проявлениях, некоторых ЭКГ параметрах и исходах, генотипе у пациентов с поражением ПЖ и «неклассическими» формами заболевания. Однако стоит отметить, что у детей с АКМП с вовлечением ПЖ отягощенный семейный анамнез в отношении ВСС встречался чаще.

Результаты гистологического обследования

6 (25,0 %) больным было проведено гистологическое исследование (Таблица 13). Следует отметить, что 3 (12,5 %) пациентам было проведено гистологическое исследование нативного сердца после ТС, остальным 3 (12,5 %) была выполнена ЭМБ в ходе проведения РЧА ЖА. Так, по результатам исследования у всех пациентов был подтвержден диагноз АКМП по наличию характерных фиброзных изменений в миокарде («большой» Падуанский критерий), при этом остаточное

Таблица 13 – Данные гистологического исследования у пациентов с аритмогенной кардиомиопатией (n=6)

№	Генотип	Условия	Остаточные кардиомиоциты, %	Фиброз	Липоматоз	Воспаление
1	<i>PKP2/PKP2</i>	Нативное сердце	0-30	+	—	+
2	<i>PKP2</i>	ЭМБ	37	+	+	—
3	<i>MYH7/FKTN</i>	Нативное сердце	5-10	+	+	+
4	<i>FLNC</i>	ЭМБ	—	+	—	—
5	<i>SYNE1</i>	ЭМБ	38	+	—	—
6	<i>PKP2</i>	Нативное сердце	<40	+	+	+

Примечание: ЭМБ – эндомиокардиальная биопсия

3.2 Генотип-фенотипические корреляции у пациентов с аритмогенной кардиомиопатией

Генетическое тестирование было проведено у всех 24 пациентов с использованием целевой панели секвенирования нового поколения с широким спектром исследованных генов. По результатам обследования все варианты в зависимости от патогенности были классифицированы согласно классификации Американского колледжа генетики и геномики [22] (Таблица 14). Большая часть пациентов имела патогенные/вероятно патогенные варианты, менее половины были с вариантами неопределенной клинической значимости. Следует подчеркнуть, что ряду пациентов генетическое исследование выполнено относительно давно, и в настоящее время некоторые варианты неопределенной значимости могут быть отнесены к патогенным/вероятно патогенным.

Таблица 14 – Распределение вариантов согласно классификации патогенности Американского колледжа генетики и геномики

Степень патогенности	Количество, %
Патогенные/вероятно патогенные	16 (66,7%)
Неопределенная значимость	8 (33,3%)
Вероятно доброкачественные и доброкачественные	0

Десмосомные мутации были обнаружены у 16 детей (66,7%), включая 8/16 пациентов с вариантами *PKP2*, 3/16 ребенка с *DSP*, по 2/16 пациента с *DSC* и *DSG2*, 1/16 больного с вариантом *JUP*. 3/16 пациента имели сложную гетерозиготность и имели два варианта *PKP2*, а у 1/16 ребенка было два варианта в *DSP* с соответствующими клиническими признаками синдрома Карвахалья. Генетические варианты в недесмосомных генах, таких как *FLNC*, *MYH7/FKTN*, *RYR2*, *ALPK3*, *SCN5A* и *SYNE1*, были обнаружены у 8 пациентов (33,3%) (Рисунок 16). 2 (8,3%) пациента имели дигенные мутации – *MYH7/FKTN*, *PKP2/CDH2*.

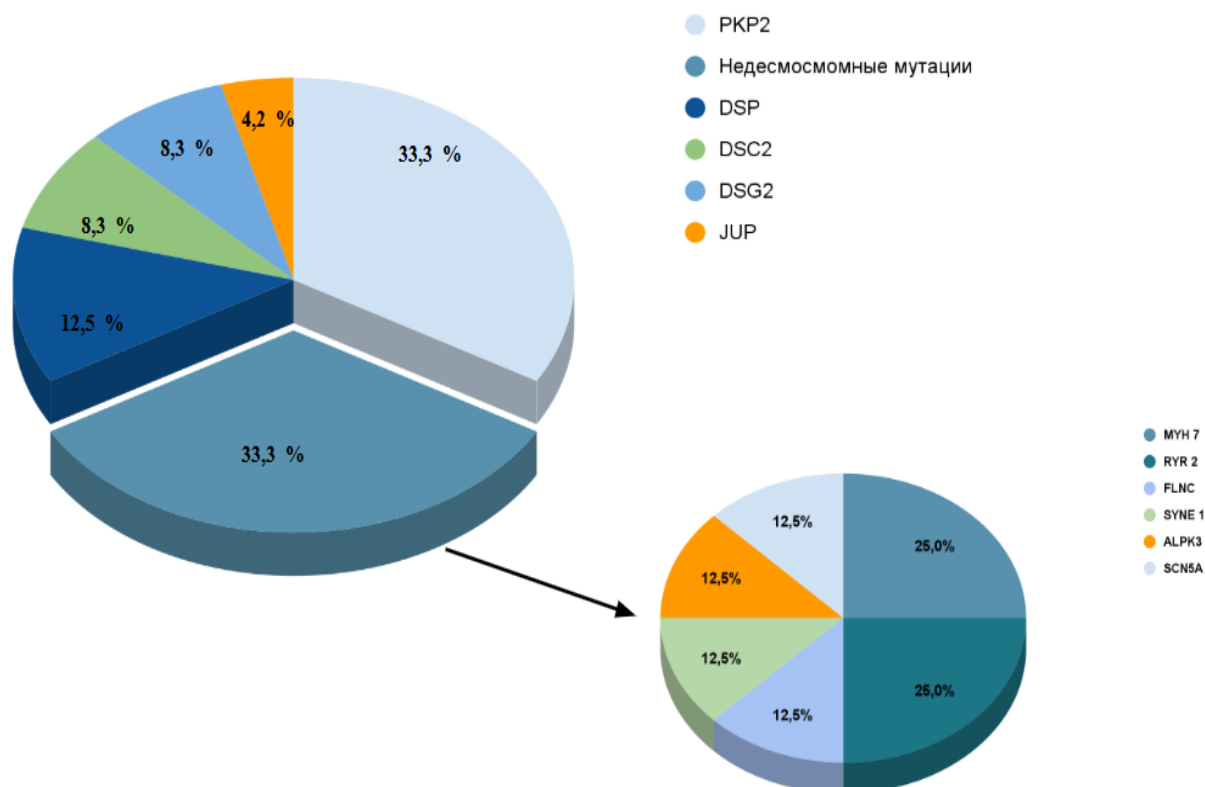


Рисунок 16 – Генетический спектр причин аритмогенной кардиомиопатии

Необходимо отметить, что 2 (8,3%) пациента имели гомозиготную мутацию в гене *DSC2*, все остальные варианты были в гетерозиготном состоянии. В зависимости от генотипа все пациенты с АКМП были разделены на 2 группы: пациенты с мутациями в генах десмосом и недесмосомными мутациями. С целью установления корреляции между типом мутации и течением заболевания, мы провели сравнительный анализ между группами по основным клиническим характеристикам заболевания (Таблица 15).

Таблица 15 – Сравнительный анализ пациентов с аритмогенной кардиомиопатией в зависимости от генотипа

Параметр	Десмосомные мутации	Недесмосомные мутации	p
Количество пациентов	16	8	—
Возраст регистрации ЖА, лет	11,19 + 3,87	11,25 + 3,41	0,969
Пол (муж/жен)	7/16	2/8	0,388
Возраст появления Эхо-КГ изменений, лет	12,06+3,71	13,00+3,38	0,976
Возраст диагностики, лет	13 (9,5-15,5)	15 (12-15)	0,528
Синкопе, %	9 (56,3 %)	5 (62,5 %)	1
«Горячая» фаза, %	4 (25,0 %)	1 (12,5%)	0,631
ХСН ФК III-IV	4 (25,0 %)	1 (12,5%)	0,631
Устойчивая ЖТ/ФЖ, %	6 (37,5 %)	2	0,667
Плотность ЖА, %	1,0 (0,2-2,6)	4,5(2,9-7,6)	0,032
Эпсилон-волна	3 (18,8 %)	1 (12,5%)	0,593

Продолжение Таблицы 15

Параметр	Десмосомные мутации	Недесмосомные мутации	p
Фенотип ПЖ, %	8 (50,0 %)	1 (12,5%)	0,178
Фенотип ЛЖ, %	2 (12,5 %)	5 (62,5 %)	0,021
Фенотип БиВ, %	6 (37,5 %)	2 (25,0 %)	0,667
ИКД, %	10 (62,5 %)	3 (37,5 %)	0,650
ЛОТС/ТС	4(25,0 %)	1 (12,5 %)	0,631
Примечание: БиВ – бивентрикулярный, ЖА – желудочковая аритмия, ЖТ – желудочковая тахикардия, ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ЛЖ – левый желудочек, ЛОТС – лист ожидания ТС, ПЖ – правый желудочек, ТС – трансплантация сердца, ФЖ – фибрилляция желудочков, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность			

Так, в нашей выборке пациенты с десмосомной и недесмосомной мутациями не имели статистически значимых отличий ни по полу, ни по возрасту дебюта и установления диагноза. При сравнительной оценке основных клинических проявлений также не было выявлено межгрупповых различий.

Сравнительный анализ основных ЭКГ параметров выявил статистически значимые различия в плотности ($p < 0,05$) ЖА между группами пациентов с десмосомными и недесмосомными мутациями. В группе с десмосомными мутациями плотность ЖА была почти в 4 раза ниже. Однако, в данной группе отмечалась тенденция к более высокой частоте регистрации устойчивой ЖТ и соответственно, более частой имплантации ИКД, а также тенденция к более частому формированию ПЖ фенотипа заболевания.

Следует отметить, что мутации в недесмосомных генах достоверно чаще были ассоциированы с развитием ЛЖ форм АКМП ($p < 0,05$). Между сопоставляемыми признаками отмечалась относительно сильная связь ($V=0,519$).

Таким образом, при подозрении на АКМП, особенно с поражением ЛЖ в генетическую панель следует обязательно включать недесмосомные гены.

В ходе исследования нами были определены редкие генотип-фенотипические сочетания. Так, у пациентов с мутацией в гене *MYH7* и *ALPK3* дебют заболевания отмечен с изолированного поражения ПЖ, а у пациентки с компаунд-мутацией в гене *PKP2* – с изолированного ЛЖ вовлечения. При наблюдении данные пациенты достигли бивентрикулярного поражения. У пациентов, имеющих варианты в генах *MYH7* и *ALPK3* отмечались рецидивирующие синкопальные состояния. Также была выявлена новая генотип-фенотипическая ассоциация – пациент с мутацией в гене *SYNE1* полностью соответствовал фенотипическим критериям леводоминантной формы АКМП, включая данные ЭМБ. У 2 (8,3%) детей были выявлены варианты в гене *RYR2* и по одному пациенту имели мутации в генах *SCN5A* и *FLNC*, ассоциирующиеся, как правило, с катехоламинергической полиморфной ЖТ, синдромом Бругада и рестриктивной кардиомиопатией соответственно. Однако эти пациенты также соответствовали фенотипически критериям АКМП.

Всем семьям пациентов был предложен кардиоваскулярный и генетический каскадный скрининг. Кардиологическое обследование проведено во всех семьях – родители и сибсы были бессимптомными на момент обследования. Генетическое обследование удалось выполнить лишь 3 семьям, в которых пробанд имел раннее начало и тяжелое течение, и как правило, имел сложный генотип в виде компаунд. Так, данные генетического скрининга были доступны только для трех семей с компаунд-вариантами в *PKP2* у пробандов (Рисунок 17).

Во всех трех случаях один или два родителя были носителями одного варианта *PKP2*, тем не менее, оставались бессимптомными на момент клинического исследования.

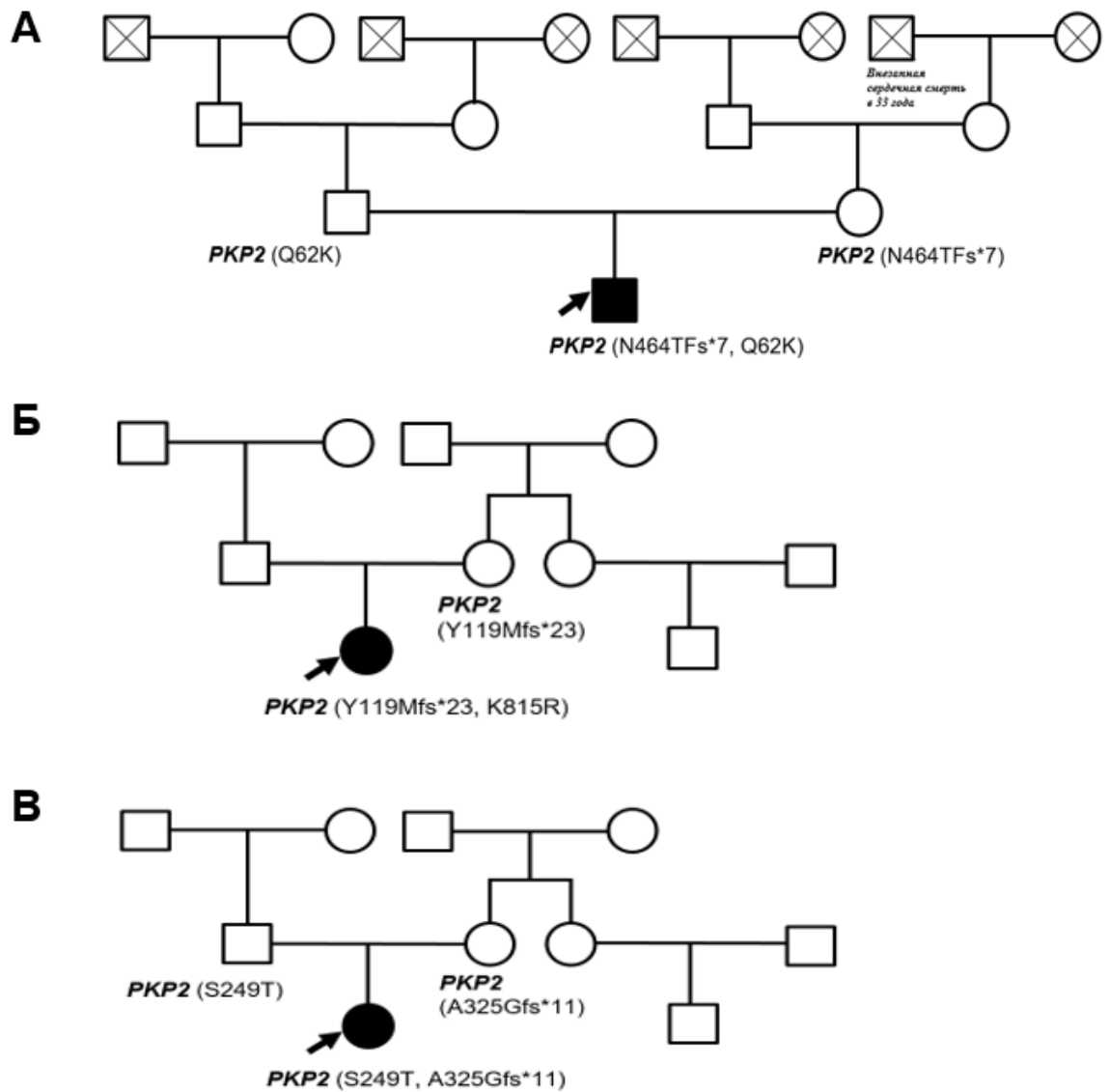


Рисунок 17 – Родословные семей пробандов с компаунд-мутациями в РКР2.

А – родословная пациента с праводоминантной формой аритмогенной кардиомиопатией и отягощенным анамнезом внезапной сердечной смерти. Б – родословная пациентки с бивентрикулярной формой заболевания, которой было проведена трансплантация сердца. В – родословная пациентки с бивентрикулярной формой заболевания, дебют которой случился с поражения левого желудочка

3.3 Лечение и исходы заболевания у пациентов с аритмогенной кардиомиопатией

Лечение пациентов с аритмогенной кардиомиопатией

Основными направлениями лечения АКМП являются подавление ЖА, лечение ХСН и профилактика ВСС. С этой целью пациентам назначалась медикаментозная терапия (ААТ и поликомпонентная терапия ХСН), а также применялись методы хирургического лечения (РЧА ЖА, имплантация ИКД, использование механической поддержки, трансплантация сердца).

На Рисунке 18 приведены сводные данные о медикаментозном лечении пациентов основной группы. При описании ААТ использовались данные о самой эффективной схеме. Наиболее эффективными схемами ААТ в лечении оказались монотерапия бета-блокаторами и комбинированная терапия бета-блокаторов и препаратов 1С класса.

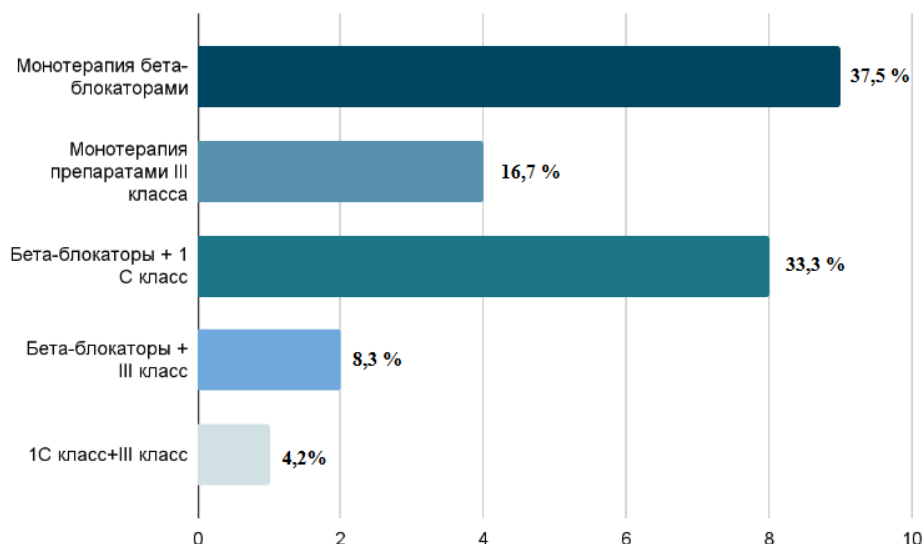


Рисунок 18 – Эффективные схемы антиаритмической терапии у пациентов с аритмогенной кардиомиопатией

9 (37,5 %) пациентам были предприняты попытки выполнения РЧА ЖА, при этом у 5 (55,6,8 %) был зарегистрирован рецидив желудочковых нарушений ритма в раннем послеоперационном периоде.

В целях профилактики ВСС 13 (54,1 %) был установлен ИКД: 8 (33,3 %) двухкамерных и 5 (20,8 %) однокамерных. В целях первичной профилактики ВСС ИКД был установлен в 7 (29,2 %) случаях, а вторичной профилактики – 6 (25,0%).

Медиана возраста имплантации ИКД составила 13 лет [11,5-13]. Всем пациентам была назначена терапия ХСН. На момент последнего визита либо перед ТС все дети получали поликомпонентную терапию: антагонисты альдостерона, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, 6 (25,0%) больных требовали назначения диуретической терапии. Кроме того, 2 (8,3 %) ребенка перед ТС нуждались в инотропной поддержке, 1 (4,2 %) из них находился на длительной механической поддержке.

3 (12,5%) пациентам была проведена ТС и еще 2 (8,3%) в настоящее время находятся в листе ожидания трансплантации сердца. Медиана возраста ТС составила 16 лет [13,5-16]. При включении в ЛОТС возраст пациентов составлял 6 и 16 лет.

Исходы у пациентов с аритмогенной кардиомиопатией

Медиана длительности наблюдения за пациентами АКМП составила 27 месяцев [16,5-38]. К неблагоприятным исходам заболевания в процессе динамического наблюдения мы относили синкопе, устойчивая ЖТ, срабатывания ИКД, включение в ЛОТС/ТС (Таблица 16). У 15 (62,5%) детей были зарегистрированы аритмогенные события, а у 5 (20,8%) пациентов отмечалось тяжелое течение ХСН.

Таблица 16 – Исходы у пациентов с аритмогенной кардиомиопатией (n=24)

Исход	Количество
Синкопе	14 (58,3 %)
Устойчивая ЖТ	8 (33,3 %)
Срабатывание ИКД	5 (20,8 %)
ЛОТС/ТС	5 (20,8 %)
Примечание: ЖТ – желудочковая тахикардия, ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ЛОТС – лист ожидания ТС, ТС – трансплантация сердца	

Важно отметить, что за весь период наблюдения ни у одного пациента не было ВСС, летального исхода. Однако за время наблюдения в 5 (20,8%) случаях были зарегистрированы обоснованные срабатывания ИКД, а 4 из них отмечались неоднократные срабатывания – от 3 до 8 раз. Ни у одного пациента из нашей группы не было выявлено осложнений от имплантации системы ИКД, в том числе неадекватных срабатываний.

Проведенный методом Каплана-Мейера анализ показал, что медиана срока наступления аритмогенного события составила 17 месяцев от дебюта ЖА (95% ДИ: 0,00 – 63,64) (Рисунок 19).

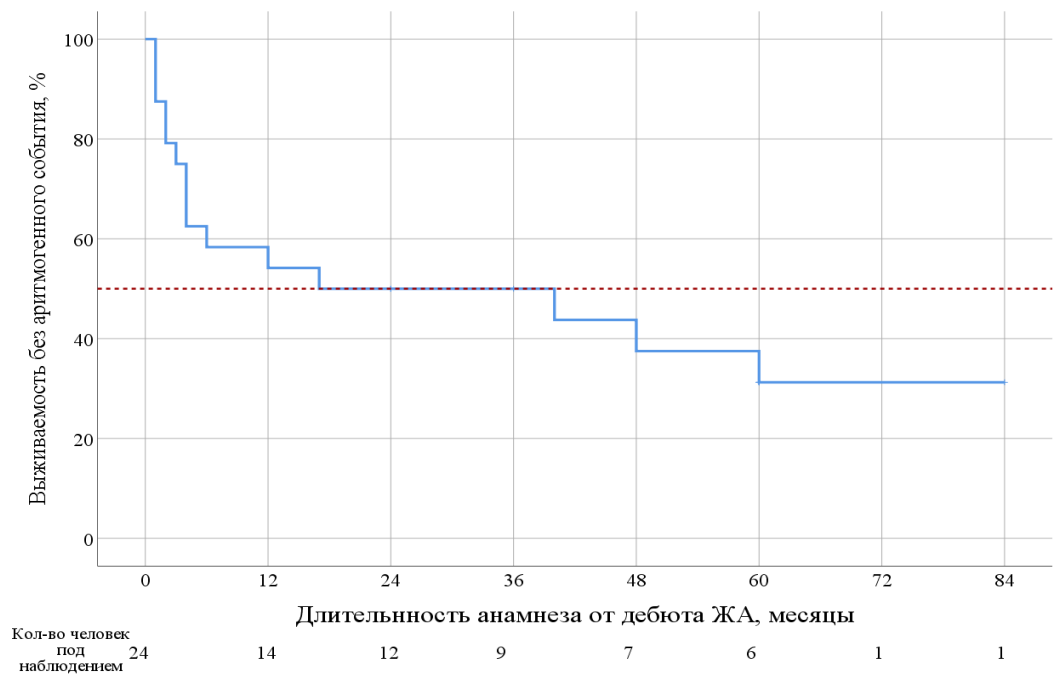


Рисунок 19 - Кривая Каплана-Мейера, характеризующая выживаемость без развития аритмогенного события

Аритмогенным событием считалось любое первое произошедшее из следующих после дебюта ЖА: устойчивая ЖТ/ФЖ, синкопе, срабатывание ИКД. Таким образом к 17 месяцев от дебюта заболевания не менее чем у 50% детей с АКМП произойдет аритмогенное событие. Медиана времени до возникновения аритмогенного события в нашей группе составила 4 месяца [2-12].

Учитывая, что в нашей когорте самыми часто встречающимися мутациями были в гене *RKP2*, была проведена оценка выживаемости без аритмогенного события у пациентов с вариантами в *RKP2* в сравнении с другими генами. Так, зависимость выживаемости без аритмогенного события от типа генетической мутации была статистически значимой ($p=0,025$). Медиана срока развития аритмогенного события у пациентов с мутацией в гене *RKP2* не была достигнута, а у пациентов с мутациями в других генах составила 3,0 месяца (95% ДИ: 0,078 – 5,92). Сопоставление значений выживаемости без аритмогенного события в зависимости от типа мутации с помощью кривых Каплана-Мейера представлены на Рисунке 20.

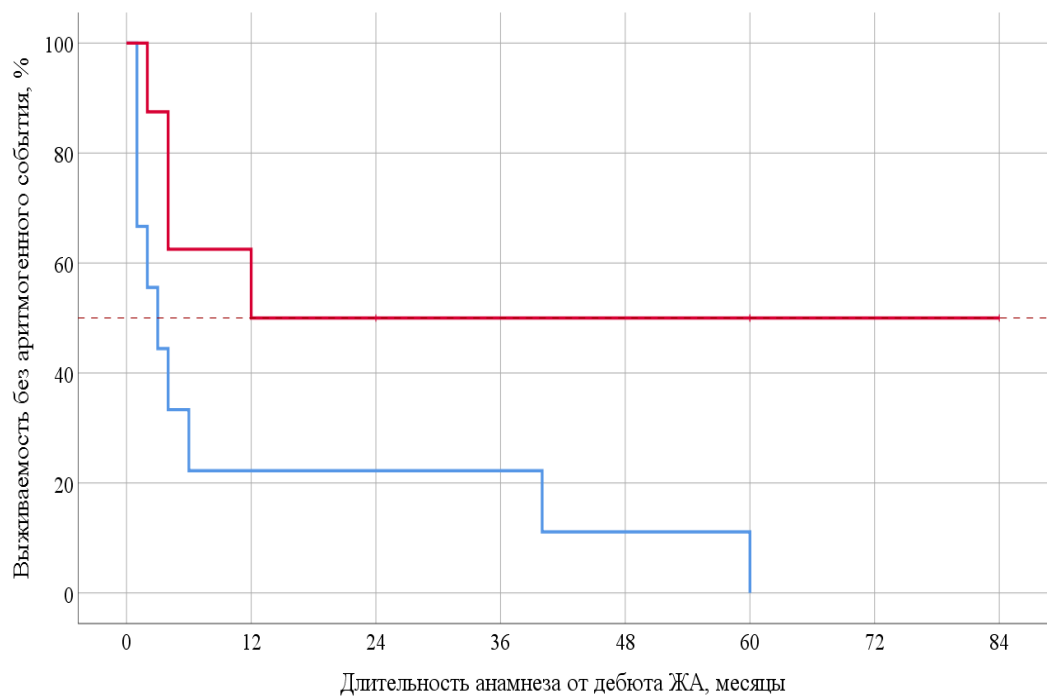


Рисунок 20 – Кривые Каплана-Мейера, характеризующие выживаемость без развития аритмогенного события (красной линией показана выживаемость у пациентов с мутацией в гене *PKP2*, синей линией – у пациентов с неплакофиллиновым генотипом)

Принимая во внимание тот факт, что мужской пол является фактором риска аритмогенных событий у пациентов с АКМП, проведена оценка выживаемости без аритмогенного события у пациентов разного пола с помощью кривых Каплана-Мейера.

Зависимость выживаемости без аритмогенного события от пола была статистически не значимой ($p=0,524$). Однако, развитие аритмогенного события у девочек наблюдалось раньше, чем у мальчиков. Медиана срока наступления аритмогенного события у мальчиков составила 27,68 месяцев (95% ДИ: 0,0 – 13,3), а у девочек 4,74 месяца (95% ДИ: 0,0 – 94,25). Сопоставление значений выживаемости без аритмогенного события в зависимости от пола с помощью кривых Каплана-Мейера представлены на Рисунке 21.

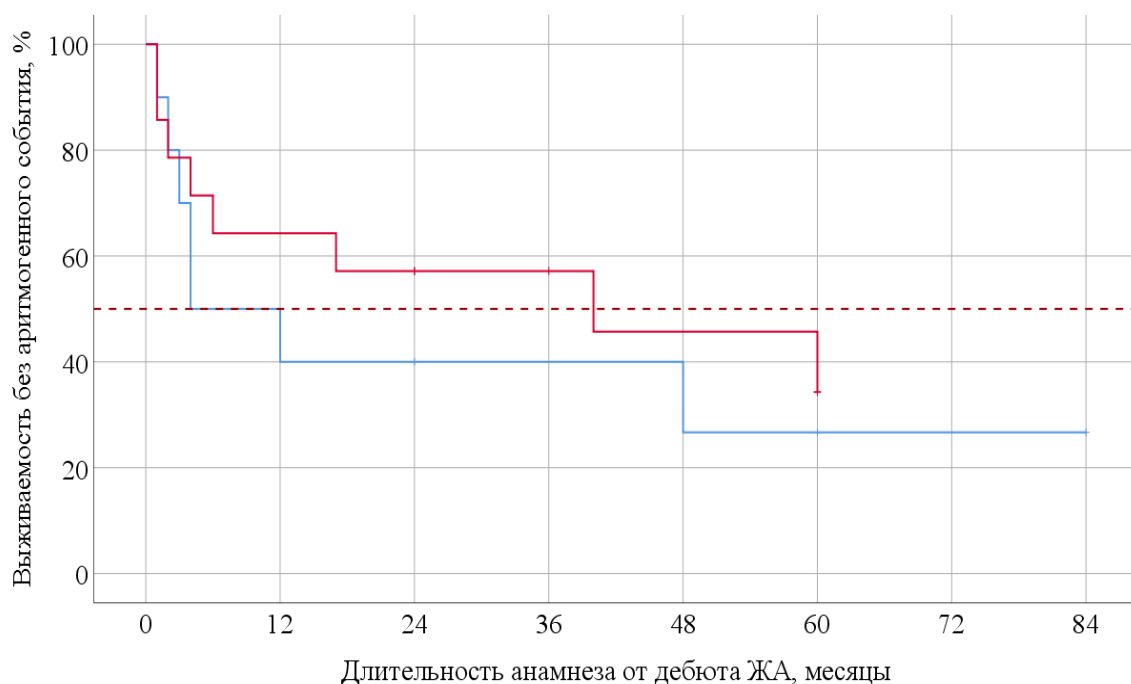


Рисунок 21 - Кривые Каплана-Мейера, характеризующие выживаемость без развития аритмогенного события (красной линией показана выживаемость у пациентов мужского пола, синей линией – у пациентов женского пола)

Подробно была изучена группа пациентов с тяжелым течением ХСН при АКМП: у детей после ТС или включенных в ЛОТС (Таблица 17). Медиана времени развития клинической картины ХСН III-IV ФК составила 12 месяцев [12-26].

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

Таблица 17 – Клиническая характеристика пациентов с тяжелым течением хронической сердечной недостаточности при аритмогенной кардиомиопатии

№	1	2	3	4	5
Пол	ж	ж	м	ж	м
Возраст на момент ТС/включения в ЛОТС, лет	11	16	8	12	16
Первичное вовлечение	ПЖ	ПЖ	ЛЖ	ПЖ	ПЖ
Фенотип	БиВ	БиВ	БиВ	БиВ	БиВ
Генотип	<i>PKP2/ CDH2 L/P/VUS</i>	<i>MYH7/ FKTN P/VUS</i>	<i>DSP/ DSP P/LP</i>	<i>PKP2/ PKP2 P/LP</i>	<i>DSC2 L/P</i>
клинические данные					
ВСС в семье	–	–	–	–	–
Возраст дебюта заболевания, лет	10	12	4	12	16
Синкопе	+	+	–	+	+
Сердцебиение	+	+	+	+	+
«Горячая» фаза	–	+	+	+	–
ХСН, ФК (NYHA)	IV	IV	III	IV	III
Данные электрокардиографии					

Продолжение Таблицы 17

№	1	2	3	4	5
Устойчивая ЖТ	+	+	+	+	+
Кол-во морфологий ЖЭС	2	3	8	3	2
Эпсилон-волна	—	+	—	+	—
Инверсия з. Т	V1-V5	V1-V6	V2-V6	V1-V6	V4-V6
ППЖ	+	+	—	+	+
данные эхокардиографии					
КДР ПЖ, мм (z-score)	60 (+5,0)	54 (+3,7)	34 (+1,7)	68 (+4,9)	46 (+3,2)
ФАС ПЖ, %	15	12	30	14	35
Tapse, мм	14	12,5	17	7	16
КДР ЛЖ, мм (z-score)	34 (-2,6)	54 (+3,0)	58 (+8,5)	46 (+2,6)	46 (+2,29)
ФВ ЛЖ (Симпсон), %	55	25	25	24	46
Аневризма	ПЖ	БиВ	—	БиВ	—
данные магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием					
Фиброзные изменения	+	+	+	—	+
данные гистологического обследования					

Продолжение Таблицы 17

№	1	2	3	4	5
Остаточные кардиомиоциты, %	0-30	5-10	–	< 40	–
Исход					
ИКД	+	+	+	+	+
Возраст имплантации ИКД, лет	10	13	5	13	16
Срабатывание ИКД	–	+	+	+	+
ТС	+	+	ЛОТС	+	ЛОТС
Примечание: БиВ – бивентрикулярный, ЖТ – желудочковая тахикардия, ЖЭС – желудочковая экстрасистолия, ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, КДР – конечно-диастолический размер, ЛЖ – левый желудочек, ЛОТС – лист ожидания ТС, ПЖ – правый желудочек, ППЖ – поздние потенциалы желудочков, ТС – трансплантация сердца, ФВ – фракция выброса, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность					

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

3.4 Сравнительный анализ клинических характеристик у пациентов с аритмогенной и тахииндуцированной кардиомиопатиями

Хорошо известно, что в рутинной практике остается сложной задачей провести дифференциальный диагноз между двумя заболеваниями, которые на определенном этапе своего развития имеют очень схожую клиническую, ЭКГ и Эхо-КГ картину. Основными проявлениями как АКМП, так и ТКМП являются наличие ЖА и дилатации и/или снижение сократительной способности ЛЖ и/или ПЖ. Диагноз ТКМП был установлен по следующим критериям: нормализация морфофункциональных изменений после успешного лечения ЖА, отсутствие фиброзных изменений по данным МРТ сердца. У ряда пациентов с ТКМП было проведено генетическое исследование, у всех был отрицательный результат.

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

Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту дебюта заболевания, возрасту появления изменений со стороны камер сердца, возрасту диагностики ($p > 0,05$) (Таблица 18). Кроме того, не было получено достоверных различий по времени формирования морфофункциональных изменений от начала манифестации ЖА ($p > 0,05$).

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

Таблица 18 – Сравнительный анализ клинических данных пациентов основной группы и группы сравнения (n=44)

Характеристики	АКМП	ТКМП	p
Общие сведения			
Количество, %	24	20	–
Пол, муж/жен	15/9	14/6	0,534
Возраст регистрации первых ЖА, лет	12 (9-14)	14 (7-16)	0,231
Возраст появления морфофункциональных изменений, лет	12 (11-15)	15 (7,5-16)	0,390
Возраст диагностики, лет	13 (12-15)	15,5 (7,25-17)	0,321
Время от дебюта до морфофункциональных изменений, месяцев	9 (4-23)	4 (4-10)	0,124
Симптомность и анамнез ВСС в семье			
Симптомность, %	23 (95,8%)	7(35,0%)	<0,001
Синкопе, %	14 (58,3%)	1 (5,0%)	<0,001
Сердцебиение, %	21(87,5%)	7 (35,0%)	<0,001

Продолжение Таблицы 18

Характеристики	АКМП	ТКМП	p
Боль в грудной клетке изолированная, %	4 (16,7 %)	5 (20,0%)	0,710
ХСН на момент диагностики, %	24 (100%)	9 (45,0)	<0,001
Отягощенный семейный анамнез, ВСС	4 (16,7%)	0	0,114
Примечание: АКМП – аритмогенная кардиомиопатия, ВСС – внезапная сердечная смерть, ЖА – желудочковая аритмия, ТКМП – тахииндуцированная кардиомиопатия, ХСН – хроническая сердечная недостаточность			

Так, наши результаты демонстрируют статистически значимые различия симптомов АКМП и ТКМП. В отличие от пациентов с ТКМП практически все больные основной группы на момент диагностики были симптомными ($p < 0,001$). Между симптомностью и АКМП была относительно сильная связь ($V=0,560$). Основными отличительными признаками АКМП были синкопе, частые жалобы на сердцебиение, клиническая картина ХСН. Отмечалась сильная связь между АКМП и синкопе ($V=0,650$) и ХСН ($V=0,632$) и относительно сильная АКМП и наличия сердцебиения ($V=0,543$). Важно отметить, что у 1 (5,0%) ребенка с ТКМП было зарегистрировано синкопальное состояние, однако, в отличие от большинства пациентов с АКМП у него отсутствовала связь обморока с физической нагрузкой, не было отмечено жалоб на сердцебиение. При проведении дополнительных обследований был доказан вазовагальный генез синкопе. Следует подчеркнуть, что к пациентам с ХСН в нашем исследовании мы относили тех больных, которые имели жалобы, клинические проявления ХСН, дилатацию ПЖ/ЛЖ со снижением его сократительной способности с развитием застойных явлений по большому или малому кругу кровообращения, наличием

трикуспидальной или митральной недостаточности, а также по результатам теста шестиминутной ходьбы.

При изучении уровня кардиоспецифических ферментов и NT-proBNP у пациентов основной группы и группы сравнения были выявлены статистически значимые различия (Таблица 19).

Таблица 19 – Сравнительная характеристика лабораторных показателей пациентов с аритмогенной и тахииндуцированной кардиомиопатиями на момент диагностики (n=44)

Показатели	АКМП	ТКМП	p
NT-proBNP, пг/мл	188,8 (60,5-602,3)	36,0 (23,0-91,4)	0,001
Тропонин I, нг/мл	0,0095 (0,0027-0,035)	0,001 (0-0,003)	<0,001
КФК-МВ, ЕД/л	23,7 (14,3-28,3)	18,7 (14,5-27,1)	0,383
Примечание: АКМП – аритмогенная кардиомиопатия, КФК-МВ – креатинфосфокиназа МВ, NT-proBNP – N-концевой мозговой натрийуретический пептид, ТКМП – тахииндуцированная кардиомиопатия			

Так, на момент диагностики уровень NT-proBNP у детей с АКМП был практически в 6 раз выше, чем у детей с ТКМП ($p = 0,001$) (Рисунок 22). Лишь у 3 (15,0%) пациентов уровень NT-proBNP превышал норму. Также уровень тропонина I был статистически значимо выше у пациентов с АКМП ($p < 0,001$). При сравнении уровня КФК-МВ у пациентов этих групп не было обнаружено статистически значимых различий.

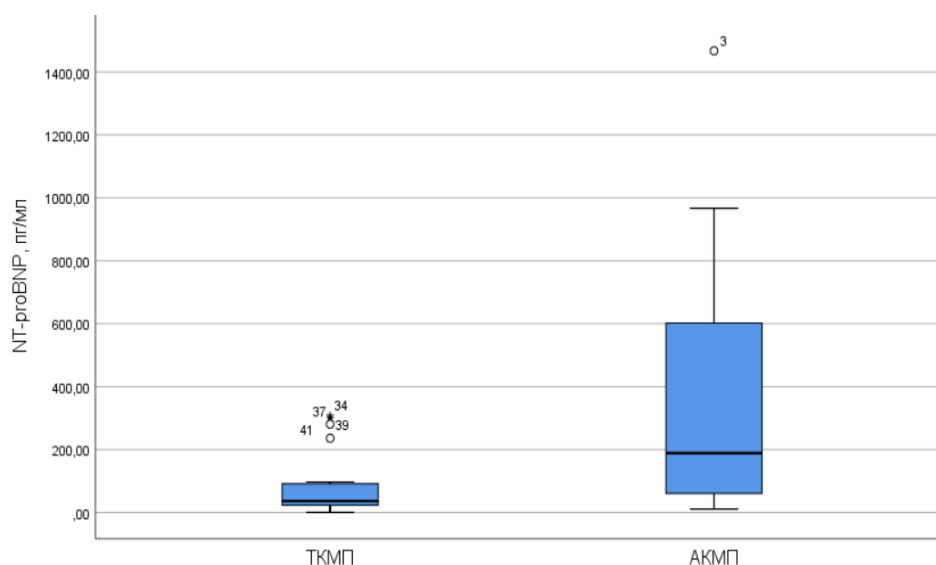


Рисунок 22 – Сравнение уровня NT-proBNP у пациентов с аритмогенной и тахииндуцированной кардиомиопатиями на момент диагностики

Как пациенты основной группы, так и группы сравнения имели хотя бы 1 «большой» или 1 «малый» аритмический критерий (TFC 2010, Падуанские критерии), что безусловно затрудняло дифференциальную диагностику. Однако при детальном анализе ЖА нами был выявлен ряд статистически значимых различий, которые не являлись критериями АКМП, но тем не менее позволили бы заподозрить данный диагноз (Таблица 20).

Таблица 20 – Сравнительная характеристика желудочковой аритмии у пациентов с аритмогенной и тахииндуцированной кардиомиопатиями

Характеристики	АКМП	ТКМП	p
Кол-во ЖЭС/сутки (тысячи)	8548,5 [2312,0-11413,5]	25873,0 [21980,5-29966,0]	<0,001
Суточная плотность ЖА, %	8,75 [1,90-11,10]	25,05 [21,25-28,50]	<0,001

Продолжение Таблицы 20

Характеристики	АКМП	ТКМП	p
Полиморфизм ЖЭС, %	21 (87,5%)	0	<0,001
Наличие ЖТ, %	16 (66,7%)	5 (25,0 %)	0,008
Устойчивая ЖТ, %	7 (29,2%)	1(5,0%)	0,054
Неустойчивая ЖТ, %	15	2 (10,0%)	0,001
Нагрузочный характер ЖА, %	5 (20,8 %)	1 (5,0 %)	0,059
ППЖ, %	19 (79,2%)	6 (30,0:%)	0,002
Примечание: АКМП – аритмогенная кардиомиопатия, ЖА – желудочковая аритмия, ЖЭС – желудочковая экстрасистолия, ЖТ – желудочковая тахикардия, ППЖ – поздние потенциалы желудочков, ТКМП – тахииндуцированная кардиомиопатия			

Так, у пациентов с ТКМП количество ЖЭС в сутки и соответственно плотность ЖА была почти в 3 раза выше, чем у детей с АКМП ($p < 0,001$) (Рисунок 23). Для детей с генетически-детерминированной кардиомиопатий был характерен полиморфный характер ЖЭС. Была отмечена очень сильная связь между АКМП и наличием полиморфизма ЖЭС ($V=0,872$). Также статистически значимыми различиями для пациентов основной группы и группы сравнение были наличие ЖТ и ППЖ ($p < 0,05$). Данные признаки встречались значительно чаще у больных с АКМП. Между сопоставимыми признаками отмечалась относительно сильная связь – $V=0,415$ для наличия ЖТ и $V=0,494$ для ППЖ. При этом у детей с АКМП чаще регистрировалась устойчивая ЖТ, однако это не было статистически значимым. Кроме того, у пациентов с АКМП отмечалась тенденция к наличию

нагрузочной ЖА на тредмил-тесте.

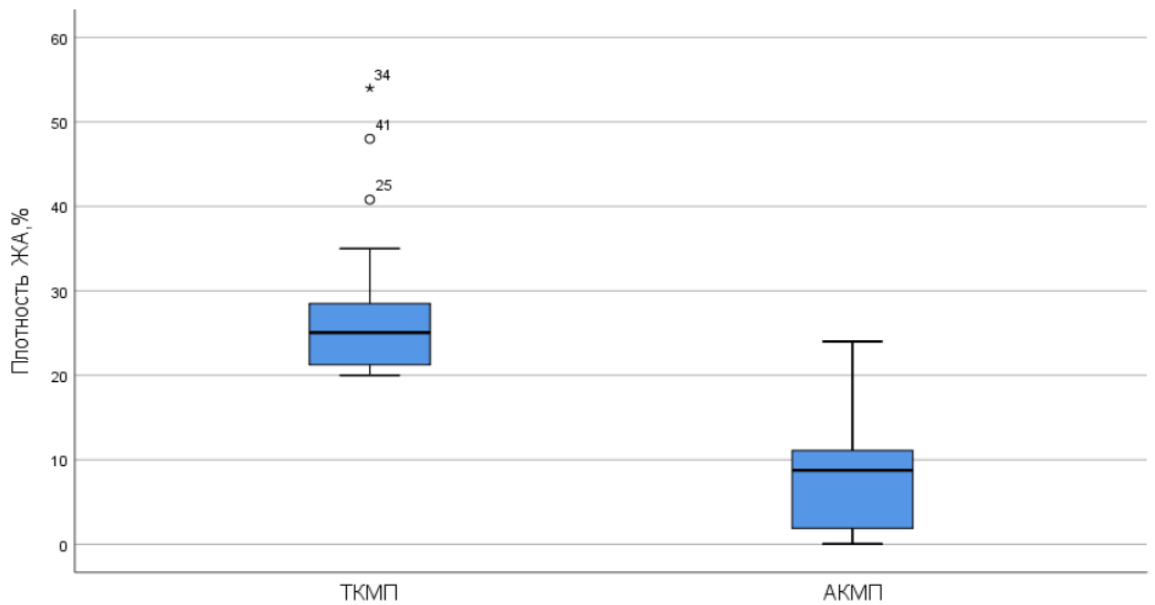


Рисунок 23 – Сравнительная характеристика плотности желудочковой аритмии на момент диагностики у пациентов основной группы и группы сравнения

При сравнении фенотипических проявлений статистически значимых различий между двумя группами получено не было, однако важно подчеркнуть, что у детей с ТКМП никогда не встречалось бивентрикулярного поражения (Таблица 21). Поэтому при сравнении Эхо-КГ данных пациентов двух групп мы не включали тех пациентов с АКМП, у которых на момент диагностики уже определялся бивентрикулярный фенотип.

Таблица 21 – Фенотипические варианты заболевания у детей основной группы и группы сравнения

Фенотипы	АКМП (n=24)	ТКМП (n=20)	p
Фенотип ПЖ, %	11 (45,8 %)	9 (45,0 %)	0,760
Фенотип ЛЖ, %	9 (37,5 %)	11 (55,0 %)	1
Фенотип БиВ, %	4 (16,7 %)	0	0,114
Примечание: АКМП – аритмогенная кардиомиопатия, БиВ – бивентрикулярный, ЛЖ – левый желудочек, ПЖ – правый желудочек, ТКМП – тахииндуцированная кардиомиопатия			

Основные показатели, отражающие морфофункциональные и структурные изменения миокарда представлены в Таблице 22.

Таблица 22 – Сравнительная характеристика морфофункциональных и структурных изменений у пациентов основной группы и группы сравнения

Параметры	АКМП	ТКМП	p
С вовлечением ЛЖ			
КДР, ЛЖ (z-score)	2,3 [2,1-3,0]	2,2 [2,0-2,7]	0,967
ФВ ЛЖ (S), %	51,1 ± 5,9	52,6± 8,7	0,535
иКДО, мл/м2 (МРТ)	126,5[124,0-140,0]	120,0 [66,5-128,7]	0,113

Продолжение Таблицы 22

Параметры	АКМП	ТКМП	p
ФВ ЛЖ, % (МРТ)	42,8 ± 4,2	49,9 ± 7,0	0,036
С вовлечением ПЖ			
FAC, %	38,0 [34,0-39,0]	38,5 [36,3-43,8]	0,173
Tapse, мм	17,0 [17,0-18,2]	21,0 [21,0-21,8]	0,027
PSAX/BSA, мм/м2	18,2 [17,3-22,9]	21,5 [18,5-23,2]	0,360
PLAX/BSA, мм/м2	17 [17-18,4]	16,9 [16,1-20,4]	0,696
КДР, ПЖ (z-score)	2,6 ± 0,5	2,7 ± 0,5	0,654
иКДО, мл/м2 (МРТ)	115,0 [112,2-127,5]	112,0 [97,0-113,4]	0,042
ФВ ПЖ, % (МРТ)	31,69 ± 8,7	41,4 ± 3,4	0,019
Примечание: АКМП – аритмогенная кардиомиопатия, БиВ – бивентрикулярный, иКДО – индекс конечно-диастолического объёма, КДР – конечно-диастолический размер, ЛЖ – левый желудочек, магнитно-резонансная томография – МРТ, ПЖ – правый желудочек, ТКМП – тахииндуцированная кардиомиопатия, ФВ – фракция выброса			

Так, при сравнении детей с поражением ЛЖ как основные Эхо-КГ параметры (z-score КДР ЛЖ и ФВ ЛЖ по Симпсону), так и иКДО ЛЖ, определенный по МРТ сердца, статистически значимо не отличались. Статически значимое различие было выявлено в значениях сократительной способности ЛЖ ($p < 0,05$) (Рисунок 24).

Кроме того, по данным МРТ сердца ни у одного пациента с ТКМП не было выявлено фиброзных изменений в миокарде, в то время как дети с АКМП имели типичные фиброзные изменения в свободной стенке ЛЖ. Таким образом, проведение МРТ сердца с контрастированием улучшает диагностику АКМП.

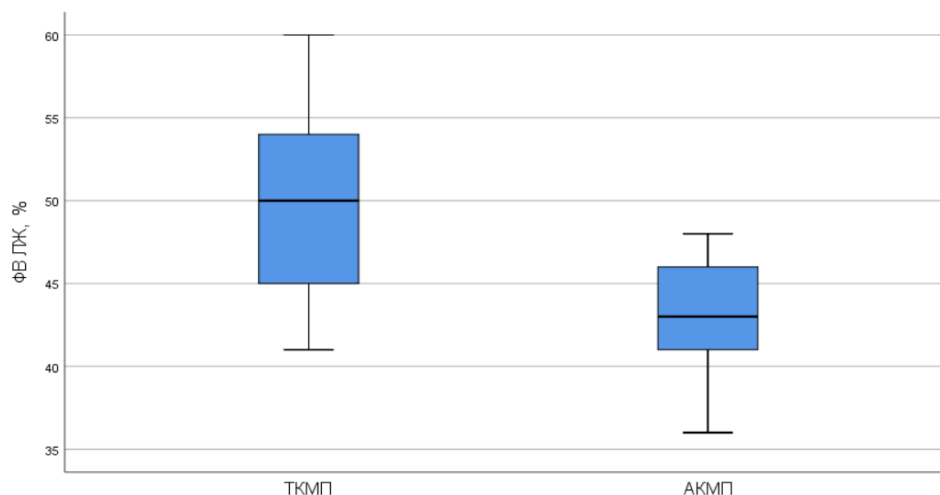


Рисунок 24 – Разница значений фракции выброса левого желудочка у пациентов основной группы и группы сравнения по данным магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием

При сравнении пациентов с поражением ПЖ было выявлено, что по данным Эхо-КГ дети с АКМП отличаются статистически значимо по значению Tapse ($p < 0,05$). Так, у пациентов с АКМП значения Tapse были значительно ниже, чем у больных в группе с ТКМП.

Однако по данным МРТ сердца статистически значимые различия отмечались как по иКДО ПЖ, так и по ФВ ПЖ ($p < 0,05$) (Рисунок 25, 26).

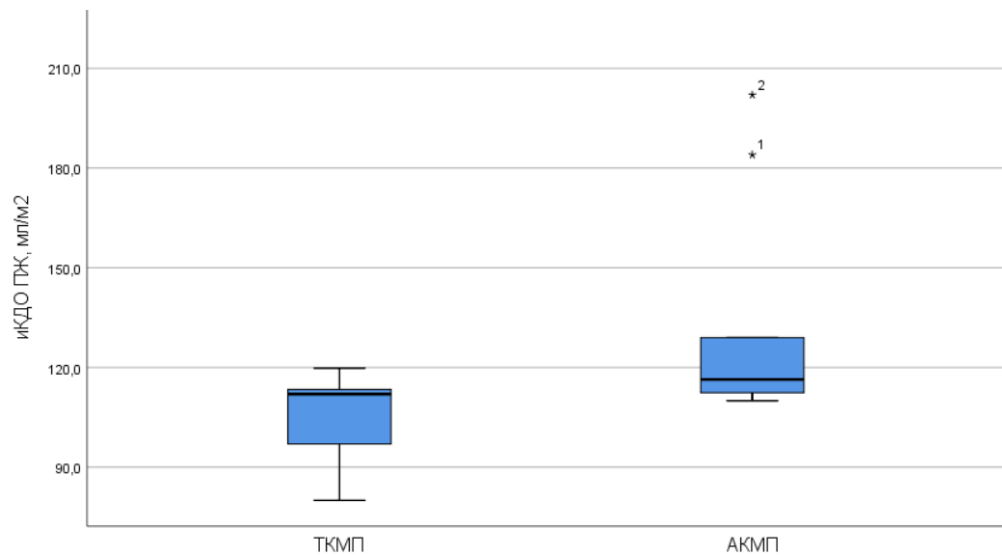


Рисунок 25 – Разница значений индекса конечно-диастолического объёма правого желудочка у пациентов основной группы и группы сравнения по данным магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием

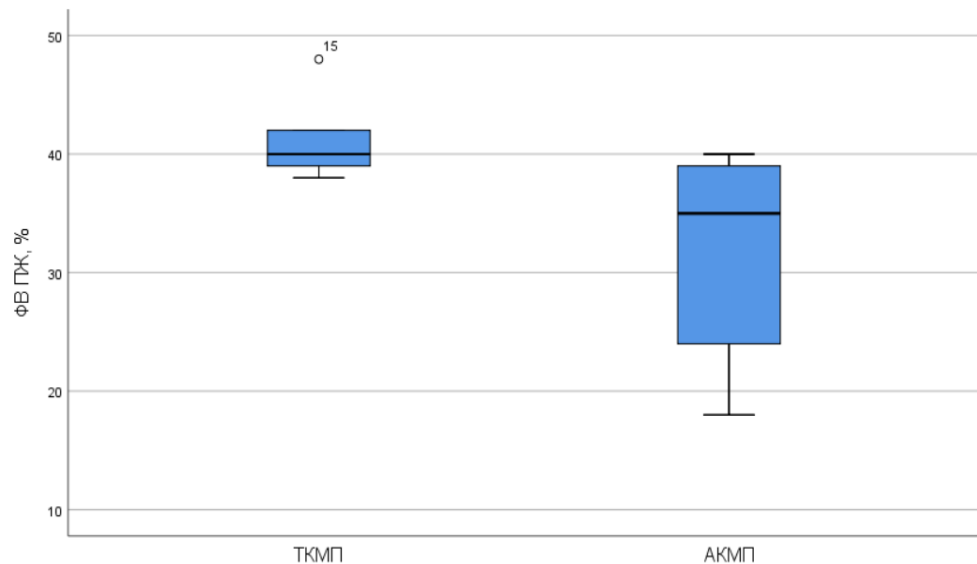


Рисунок 26 – Разница значений фракции выброса правого желудочка у пациентов основной группы и группы сравнения по данным магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием

Кроме того, все пациенты с АКМП в отличие от детей с ТКМП по данным

МРТ сердца имели нарушение кинетики ПЖ в виде гипокинезии, а также у 5 (55,5 %) человек были выявлены фиброзные изменения в свободной стенке ПЖ.

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

Для прогнозирования у ребенка с ЖА и морфофункциональными изменениями миокарда наличия АКМП разработана прогностическая модель. Исходно были отобраны факторы, обладающие наибольшим прогностическим потенциалом вероятности наличия АКМП при однофакторном анализе ($p < 0,05$) – синкопе, полиморфизм ЖЭС, наличие ЖТ, ППЖ, плотность ЖА < 20 , суточная представленность (Таблица 23). Построение модели осуществлялось с помощью многофакторного анализа методом бинарной логистической регрессии. При многофакторном анализе были выявлены независимые предикторы развития АКМП – синкопе и плотность ЖА < 20 . Для описания зависимости вероятности наличия у пациента АКМП нами была отобрана модель, обладающая наибольшими показателями чувствительности и специфичности. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением (1):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$$

$$z = -2,91 + 4,04 * X_{\text{СИНКОПЕ}} + 5,13 * X_{\text{ПЛОТ}} \quad (1)$$

где P – вероятность наличия у пациента АКМП (%), $X_{\text{СИНКОПЕ}}$ – синкопальные состояния (0 – отсутствие, 1 – наличие), $X_{\text{ПЛОТ}}$ – плотность желудочковой эктопии (0 – $\geq 20\%$, 1 – $< 20\%$).

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

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, все предикторы имели прямую связь с вероятностью наличия АКМП. Характеристики каждого из факторов представлены в Таблице 23.

Таблица 23 – Характеристики связи предикторов модели (1) с вероятностью наличия у пациента аритмогенной кардиомиопатии

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

Исходя из полученных результатов у пациентов с синкопальными состояниями шансы наличия АКМП в 56,8 раза выше (95% ДИ: 2,88 – 1120,2), по сравнению с пациентами без синкопальных состояний (p=0,008). При плотности

<20% шансы наличия АКМП в 169,6 раза выше (95% ДИ: 9,81 – 2931,5), чем при плотности $\geq 20\%$ ($p < 0,001$). На рисунке модели сопоставлены значения скорректированного отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых факторов, вошедших в модель (1).

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

3.5 Программа этапной диагностики и тактики ведения пациента с аритмогенной кардиомиопатией

Среди детей с подтвержденным диагнозом АКМП при первой госпитализации в нашу клинику лишь у 4 (16,7%) пациентов направительным диагнозом была АКМП. В 8 (33,3%) случаях был предположен диагноз ТКМП, в 7 (29,2%) – ЖА, в 4 (16,7%) – ДКМП и в 1 (4,2%) – поствоспалительная кардиомиопатия.

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

Учитывая вышеизложенное, нами предложена программа этапной диагностики и лечения пациента с АКМП (Рисунок 27).

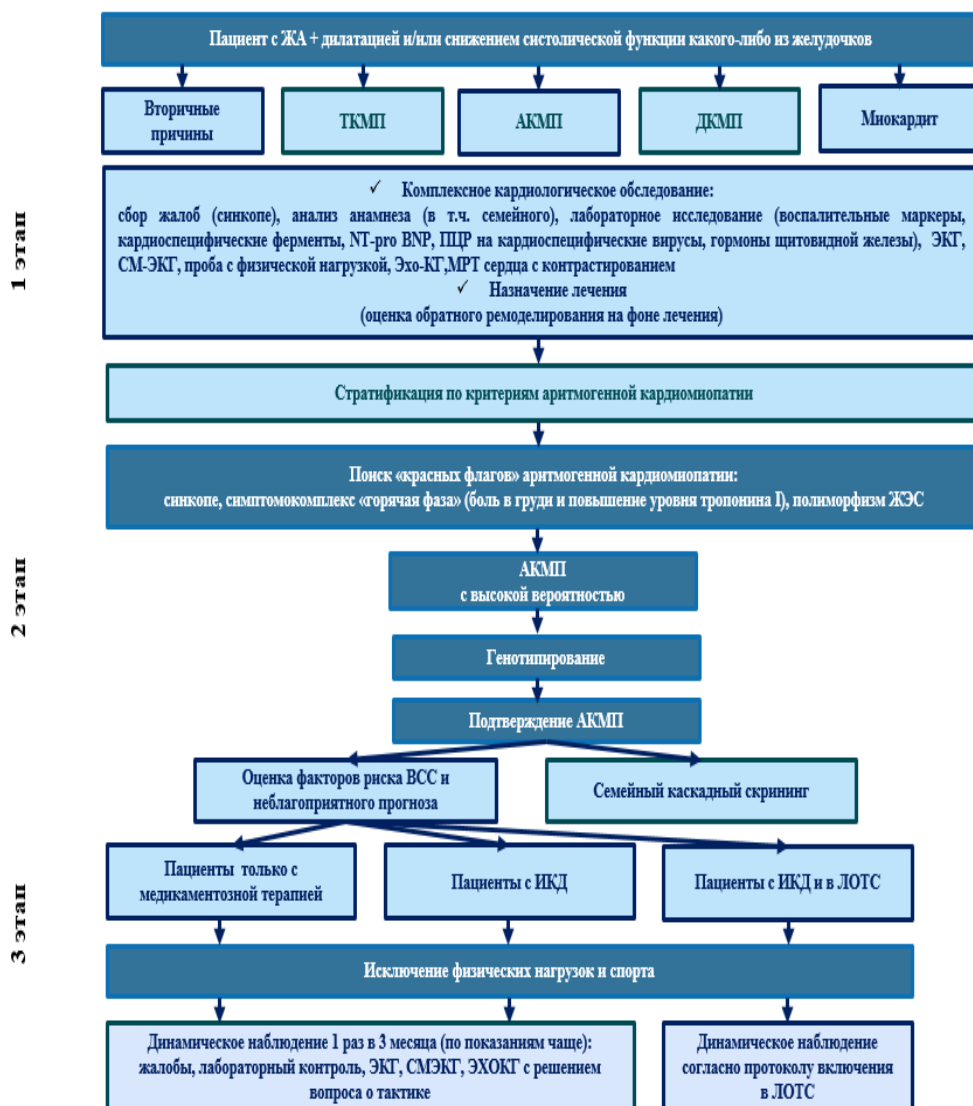


Рисунок 27 – Программа этапной диагностики и тактики ведения пациента с аритмогенной кардиомиопатией

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

Первым этапом является проведение всем пациентам, имеющим симптомокомплекс в виде ЖА в сочетании с дилатацией и/или снижение сократительной способности любого из желудочков, комплексного кардиологического обследования, включающего тщательный сбор анамнеза заболевания, семейного анамнеза, жалоб, физикальный осмотр, лабораторное

исследование, проведение ЭКГ и СМЭКГ, Эхо-КГ, пробы с дозированной физической нагрузкой, МРТ сердца с контрастированием. Кроме того, на данном этапе осуществляется определение показаний и подбор медикаментозной терапии (ААТ, терапии ХСН). При сборе анамнеза необходимо установить время появления ЖА, Эхо-КГ изменений, первых жалоб, наличие ВСС/генетической кардиомиопатии у ближайших родственников ребенка. Важно обратить внимание на наличие синкопальных состояний у пациента, боли в грудной клетке. Лабораторное исследование обязательно должно включать анализ воспалительных маркеров и кардиоспецифических ферментов, полимеразную цепную реакцию крови на кардиотропные вирусы, NT-proBNP, гормонов щитовидной железы. Анализируя данные ЭКГ, СМЭКГ и тредмил-теста необходимо уделить особое внимание анализу морфологии и суточной плотности ЖА, ее связи с физической нагрузкой, а также поиску ЭКГ-критериев АКМП. В ходе выполнения Эхо-КГ требуется обязательная оценка не только размеров и функции ЛЖ, но и ПЖ. По данным МРТ сердца с контрастированием прежде всего необходимо исключить воспалительные заболевания миокарда, а также оценить наличие критериев АКМП.

Анамнестические данные пациента, временные характеристики ЭКГ и Эхо-КГ изменений, наличие жалоб, обратное ремоделирование миокарда на фоне подобранного лечения играют ключевую роль в определении направления дифференциальной диагностики. Кроме того, всем пациентам с ЖА и морфофункциональными изменениями миокарда после комплексного кардиологического обследования необходимо провести стратификацию по критериям АКМП. Однако, учитывая, что ряд диагностических критериев обладает низкой информативностью у педиатрических пациентов, мы рекомендуем обратить внимание на «красные флаги», которые не являются критериями АКМП, но были выявлены в нашем исследовании как характерные признаки этого заболевания у детей. В частности, это касается синкопальных состояний, симптоматики, связанной с болями в груди и повышением уровня тропонина I, а также полиморфизма и невысокой плотности (<20%) ЖА.

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

На третьем этапе в случае верификации диагноза АКМП выбор тактики ведения (имплантация ИКД, включение в ЛОТС) определяется прежде всего наличием факторов риска ВСС и неблагоприятного прогноза. Важно подчеркнуть, что в настоящее время отсутствуют единые подходы к принятию решения об имплантации ИКД у детей. По данным нашего исследования в первую очередь вопрос о постановке данного устройства должен быть рассмотрен у детей при наличии общепринятых факторов риска развития жизнеугрожающих событий (синкопе, ЖТ, плотность ЖА, снижение сократительной способности миокарда, мужской пол, физическая нагрузка). Кроме того, для принятия этого решения мы рекомендуем учитывать генетический профиль пациента: у пациентов с неплакофиллиновыми мутациями необходимо как можно быстрее принять меры по имплантации устройства в целях профилактики ВСС.

Сроки включения пациента в ЛОТС также следует определять не только в зависимости от тяжести ХСН, но и с учетом результатов генетического анализа. Основываясь на результатах нашего исследования, пациенты, у которых выявлены компаунд-мутации, гомозиготные и дигенные мутации как в десмосомных, так и недесмосомных генах подлежат рассмотрению включения в ЛОТС в ближайшее время после верификации диагноза.

Риск наступления аритмогенного события присутствует у каждого пациента с АКМП. Всем пациентам рекомендуется исключить физические нагрузки и занятия спортом. Независимо от имплантации ИКД и/или включения в ЛОТС, за всеми педиатрическими пациентами рекомендовано продолжить пристальное динамическое наблюдение. Кратность динамического контроля 1 раз в 3 месяца определена фактом сроков возникновения аритмогенных событий и темпами прогрессирования ХСН у детей с АКМП.

Клиническое наблюдение №1.

В начале 2022 года 13-летний пациент Г. был госпитализирован в отделение детской кардиологии и медицинской реабилитации ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. У мальчика были жалобы на учащенное сердцебиение, боли в области сердца, слабость, однократный обморок.

Из истории заболевания известно, что пациент наблюдался у детского кардиолога по поводу редкой ЖЭС. За полгода до госпитализации во время велопоездки пациент потерял сознание. Спустя несколько дней ребенок пожаловался на приступ учащенного сердцебиения, колющую боль в грудной клетке, многократную рвоту. По ЭКГ в этот момент зарегистрирована тахикардия с широкими комплексами QRS с ЧСС свыше 250 ударов в минуту, купированную проведением электрической кардиоверсии разрядом 160 Дж (4 Дж/кг) (Рисунок 28).

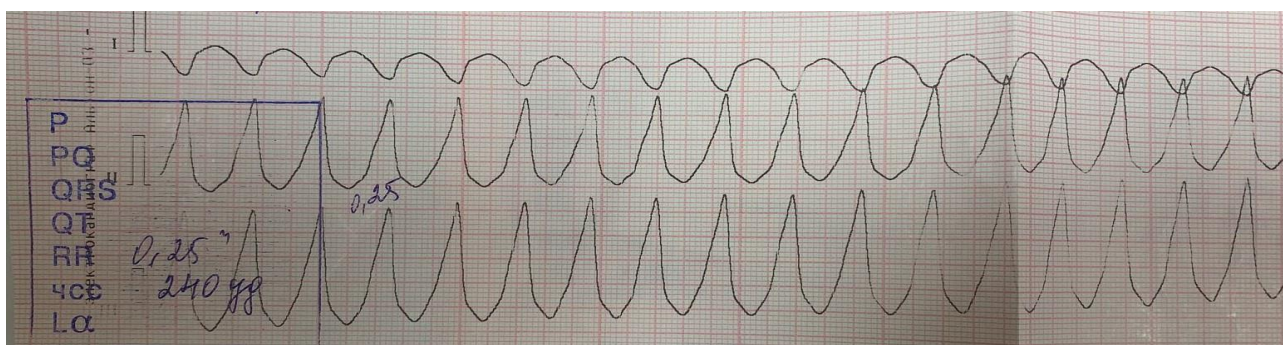


Рисунок 28 – Электрокардиограмма в момент приступа тахикардии.

Тахикардия с широкими комплексами QRS с частотой сердечных сокращений 250 в минуту

По данным обследования пациента по месту жительства имелись сведения о повышенном уровне NT-proBNP до 16308 пг/мл (норма <370.00 пг/мл). На поверхностной ЭКГ наблюдались отрицательные зубцы Т в отведениях V1-V4. По результатам СМ-ЭКГ выявлена редкая ЖЭС, а Эхо-КГ не выявила отклонений. Важно отметить, что семейный анамнез по ВСС у пациента отягощен не был. По месту жительства была инициирована ААТ пропафеноном.

Далее пациент был направлен на госпитализацию в НМИЦ им. В. А. Алмазова. Физикальный осмотр пациента при поступлении выявил брадикардию. Лабораторно имел место высокий уровень NT-proBNP до 929.70 пг/мл (норма <370.00 пг/мл) и тропонина I до 37.8880 нг/мл (норма 0.0000 - 0.0340 нг/мл), при этом значения воспалительных маркеров оставались в пределах референсных. Вирусологическое обследование на кардиотропные вирусы (вирус Эпштейн-Барр, вирусы простого герпеса 1 и 2 типов, герпес-вирус человека 6 типа, Парвовирус В19) было отрицательным.

На ЭКГ покоя регистрировался синусовый ритм с ЧСС 60 в минуту, имела место АВ блокада I степени (интервал PQ 200 мсек). Кроме того, у пациента регистрировалась полная БПНПГ (QRS 130 мсек). Результаты СМ-ЭКГ показали редкую мономорфную ЖЭС, а также пробежки мономорфной ЖТ с локализацией из выходного отдела ПЖ («малым» критерий АКМП по TFC 2010). Помимо этого, у пациента регистрировались ППЖ, что также соответствует «второстепенному» критерию NFC 2010.

В четырехкамерной позиции в ходе проведения Эхо-КГ было обнаружено увеличение размеров ПЖ (КДР 38,2 мм, Z-score 2,8) и выходного отдела ПЖ как по короткой, так и длинной оси (PLAX/BSA=20,8 mm/m², PSAX prox=20 mm/m²), при этом не было выявлено нарушений сократительной способности и участков диссинхронии, дис- и акинезии (Рисунок 29)

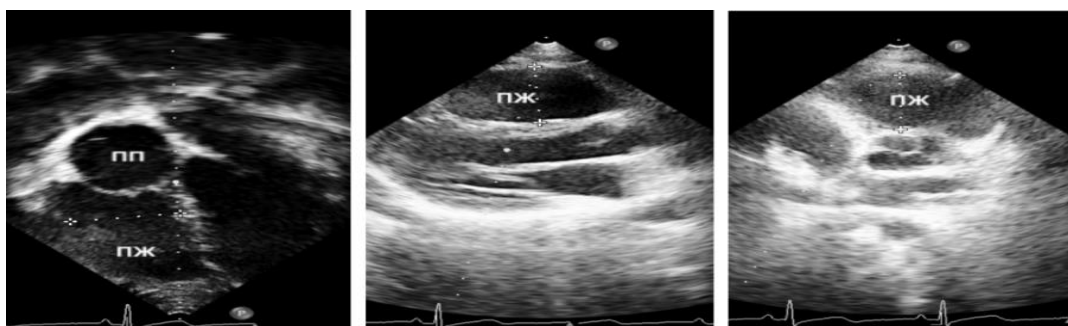


Рисунок 29 – Эхокардиография (дилатация правого желудочка)

Интересно, что в процессе обследования у мальчика появились жалобы на эпизоды сильной боли с локализацией за грудиной, сопровождающиеся выраженным повышением уровня тропонина I до 108,597 нг/мл (максимально до 232,744 нг/мл), при этом гемодинамика во время приступа оставалась стабильной: АД 115/75 мм рт.ст., ЧСС 60 в минуту, тоны ритмичные. По результатам ЭКГ в момент жалоб пароксизмальная активность не регистрировалась. Из-за наличия у мальчика полной БПНПГ достоверно оценить наличия ишемических изменений не представлялось возможным (Рисунок 30).

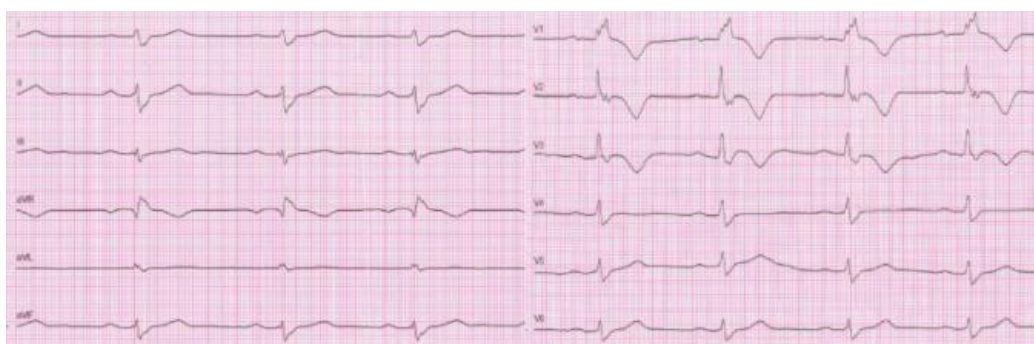


Рисунок 30 – Электрокардиограмма во время болевого синдрома (ритм синусовый с частотой сердечных сокращений 64 в минуту, полная блокада правой ножки пучка Гиса)

Принимая во внимание клиническую картину, сходную с острым коронарным синдромом для исключения патологических изменений коронарных артерий, мальчику была проведена селективная ангиография коронарных сосудов. Данное исследование не выявило патологии коронарных артерий (Рисунок 31).

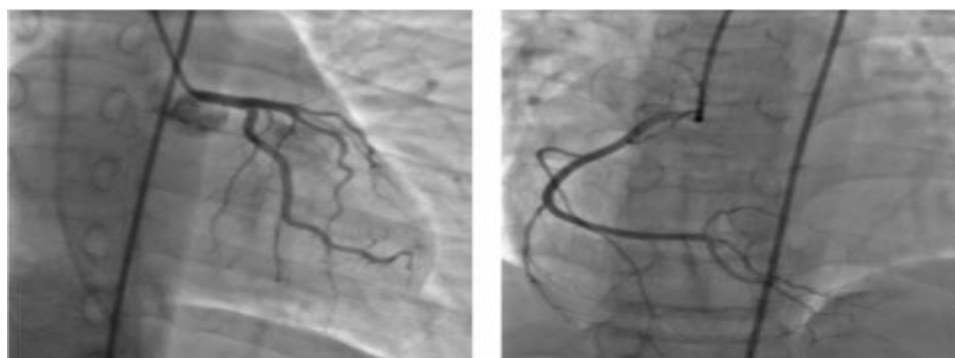


Рисунок 31 – Селективная ангиография. Коронарные сосуды без признаков атеросклеротического поражения, стенозов не выявлено

Дифференциальная диагностика данного состояния также обязательно охватывало «горячую» фазу АКМП, острый миокардит.

Для этого пациенту была выполнена МРТ сердца с контрастированием с выявлением увеличения размеров ПЖ (65x40 мм, КДО 84 мл), а также снижения сократительной способности и распространенных фиброзных изменений в миокарде ПЖ. Данная находка соответствовала 1 большому МРТ-критерию по TFC 2010 (Рисунок 32).

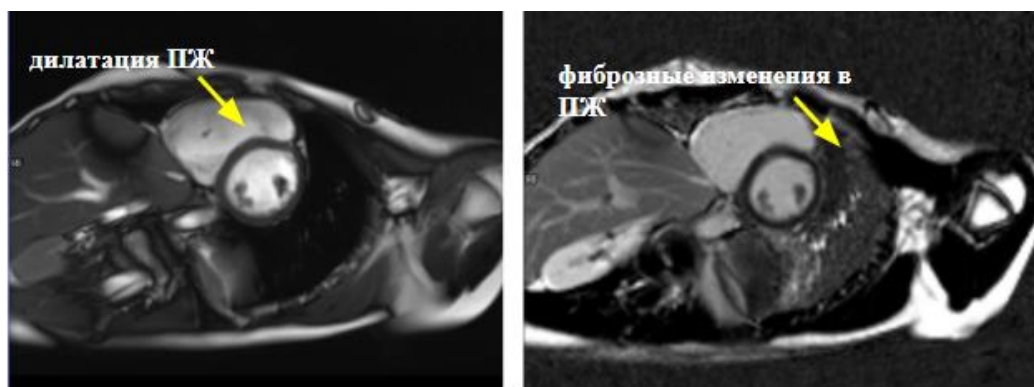


Рисунок 32 – Магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием (слева – дилатированный правого желудочка, справа – фиброзные изменения)

ЭМБ не проводилась из-за возрастных ограничений.

Таким образом, были исключены острый коронарный синдром и острый миокардит. А наличие у пациента 2 «малых» и 1 «большого» критериев TFC 2010 позволило поставить достоверный диагноз АКМП.

Диагноз был подтвержден результатами генетического обследования методом NGS с последующей валидацией по Сэнгеру. У пациента обнаружена вероятно-патогенная мутация в гене *DSG2* (NM_001943.5: c146G> A).

Повышение уровня тропонина I в сочетании с болевым синдромом в области грудной клетки было расценено как проявление «горячей» фазы заболевания.

При динамическом наблюдении у мальчика наблюдалось купирование боли, и нормализация уровня тропонина I. Следует отметить, что значимой динамики по данным СМ-ЭКГ и Эхо-КГ не было выявлено.

Принимая во внимание возраст пациента, наличия зарегистрированной устойчивой ЖТ, синкопе, а также структурных изменений в виде дилатации ПЖ и снижения его сократительной способности у пациента имели место абсолютные показания к постановке ИКД. С целью коррекции нарушений ритма была подобрана ААТ сотагексалом. Кроме этого, пациент получал поликомпонентную терапию ХСН антагонистами альдостерона и ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (эплеренон и эналаприл).

На сегодняшний день у ребенка не было рецидивов синкопе, эпизодов «горячей» фазы, срабатываний ИКД.

Ребенок продолжает наблюдение в нашем центре.

Клиническое наблюдение №2.

У пациентки Я. в возрасте 4-х лет при осмотре участковым педиатром аускультативно выявлена экстрасистолия. При выполнении ЭКГ зарегистрирована ЖЭС, имеющая полиморфный характер. По результатам Эхо-КГ патологии не обнаружено, камеры сердца нормальных значений и сократительная способность миокарда не снижена. При наблюдении в течении года у девочки возникли боли в области сердца давящего характера. На серии ЭКГ сохранялась полиморфная ЖЭС,

изменения процессов реполяризации выявлено не было. Результаты СМ-ЭКГ показали наличие полиморфной (3-х морфологий) желудочковой эктопии с плотностью аритмии до 1%. Эхо-КГ оставалась без патологических изменений. В течении следующего года наблюдения появились жалобы на слабость, повышенную утомляемость, особенно при интенсивной физической нагрузке.

При первичном обследовании по месту жительства (спустя 2 года после дебюта ЖА) было выявлено увеличение в размерах ЛЖ до 47,8 мм (z-score +4,38) и снижение его сократительной способности фракция выброса до 24% (по Симпсону). Кроме того, отмечалась гипокинезия стенок ЛЖ, особенно задней. Лабораторно отмечалось изолированное повышение уровня тропонина I до 40,3 пкг/мл (норма до 37 пкг/мл), при этом другие кардиоспецифические ферменты (КК, КФК-МВ) были в пределах нормальных значений. Выявленные изменения стали причиной для проведения селективной коронароангиографии с целью исключения аномалий коронарных сосудов, по результатам которой патологии обнаружено не было. Для дифференциальной диагностики с воспалительным процессом в миокарде, была выполнена МРТ сердца с контрастированием: определялась гипокинезия стенок ЛЖ, фиброзные изменения с субэпикардальной локализацией в боковой и задней стенке ЛЖ, а также нарушение систолической функции ЛЖ (ФВ ЛЖ 40%). При этом размеры ПЖ и его функция оставались без изменений. Семейный анамнез в отношении ВСС отягощен не был. Родители девочки были без жалоб, кардиологического обследования не проходили. Принимая во внимание дилатационный фенотип с изолированным поражением ЛЖ, отсутствие критериев миокардита, диагноз трактовался как ДКМП. Пациентке была подобрана ААТ бета-блокаторами, а также терапия ХСН (Спиронолактон, Каптоприл). Однако, несмотря на ААТ в течении 6 месяцев отмечалась отрицательная динамика по данным ЭКГ и СМ-ЭКГ: увеличилась представленность морфологий ЖЭС (с 3 до 5), появилась парная полиморфная желудочковая эктопия и частые неустойчивые пароксизмы мономорфной ЖТ с ЧСС 180 в минуту и полиморфной – с ЧСС 220 ударов в мин. Плотность ЖА составляла около 12% в сутки. Результаты Эхо-КГ оставались без динамики. По месту жительства была проведена коррекция ААТ с

переходом на комбинированную - 1С класса и III класса (Пропафенона и Сотатегксала) с достижением относительно хорошего антиаритмического эффекта. Терапию ХСН ребенок продолжал получать в прежнем объеме.

В возрасте 7 лет (через 3 года от дебюта заболевания) пациентка была впервые госпитализирована в ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова. У девочки сохранялись жалобы на повышенную утомляемость, слабость даже при бытовой активности, синкопальных состояний не было. При обследовании определено значительное повышение уровня NT-proBNP до 1467 пг/мл (норма <112.00). По результатам Эхо-КГ: КДР ЛЖ составлял 47,8 мм (z-score 2), ФВ Simpson 45%, также определялся гипокинез заднебоковой стенки ЛЖ, была выявлена гиперэхогенность заднебоковой стенки ЛЖ. Размеры и функция ПЖ оставались нормальными.

Желудочковая эктопическая активность по СМЭКГ была представлена 3 морфологиями ЖЭС с плотностью аритмии менее 1%. Важно отметить, что ведущей локализацией желудочковой эктопии был выходной отдел ПЖ, что является «второстепенным» критерием АКМП TFC 2010 (Рисунок 33А). Таким образом, несмотря на нетипичные проявления заболевания с вовлечением ЛЖ, у пациентки при анализе всех СМ-ЭКГ были выявлены еще 2 TFC «малых» критерия АКМП – неустойчивая ЖТ морфологии БЛНПГ с нижней осью и ППЖ (Рисунок 33Б).

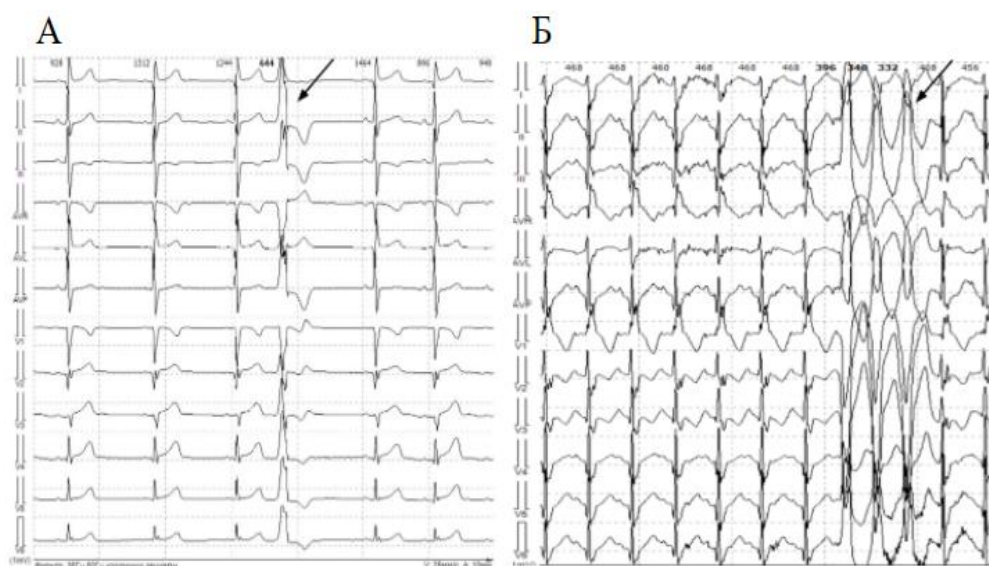


Рисунок 33 – Фрагмент суточного мониторинга электрокардиограммы. Стрелкой указана желудочковая экстрасистолия (А) и пароксизм желудочковой тахикардии (Б) с морфологией блокады левой ножки пучка Гиса с нижней осью (паттерн эктопического субстрата выходного правого желудочка)

Таким образом, принимая во внимание наличие 3-х «малых» критериев TFC 2010 (2 из 3-х критериев были из одной группы) было заподозрено наличие АКМП.

Окончательная верификация диагноза наследственного заболевания – АКМП с поражением ЛЖ была сделана после получения результатов генетического обследования – обнаружена компаунд-мутация в гетерозиготном состоянии в гене *PKP2* (Chr12:33031068C> G NM 004572.3: c.746G>C, c.971 972insT). Нуклеотидный вариант c.746G>C описан как вероятно патогенный, нуклеотидный вариант c.971 972insT как патогенный.

Пациентке была проведена эскалация терапии ХСН. Спустя полгода по Эхо-КГ была выявлена дилатация ПЖ – КДР (А4с) 43.5 мм (z-score +3.02 Koestenberger et al., Am J Cardiol 2014) и снижение его сократительной способности – FAC 30%. По данным МРТ сердца подтвердилось поражение ПЖ: были обнаружены субэпикардальные фиброзные изменения в передней, боковой и задней стенках ЛЖ и распространенные фиброзные изменения в ПЖ (Рисунок 34).

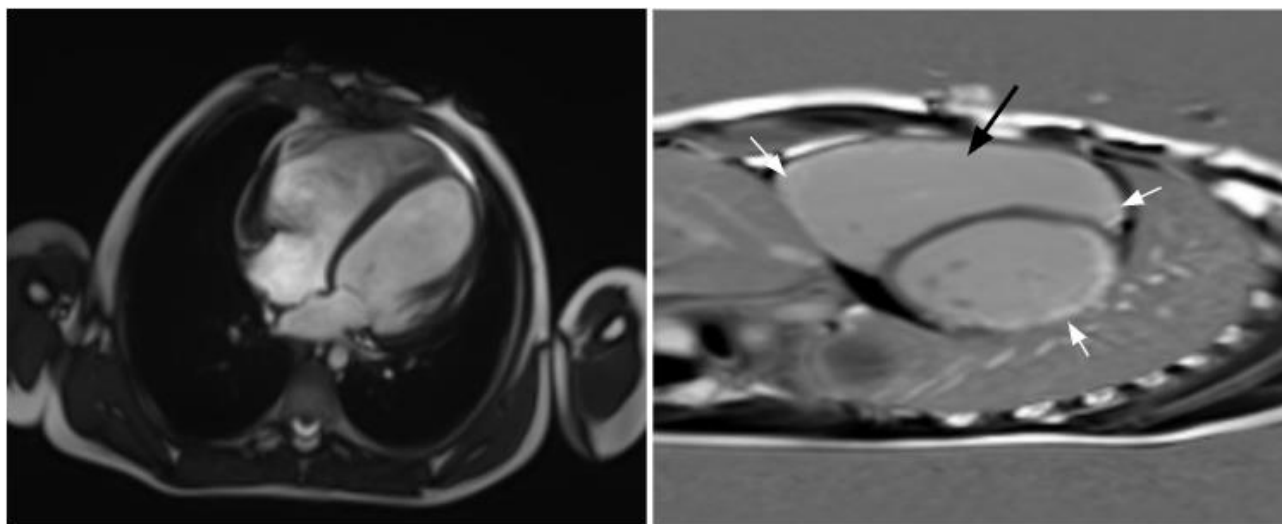


Рисунок 34 – Результаты магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием. Черной стрелкой указан дилатированный правый желудочек, белыми стрелками – фиброзные изменения

Принимая во внимание раннюю манифестацию заболевания, быстрое прогрессирование ХСН, наличие патогенной компаунд-мутации, было принято решение об имплантации ИКД в целях первичной профилактики ВСС.

Также проводилось кардиологическое и молекулярно-генетическое обследование родителей. У обоих родителей выявлены аналогичные мутации в *RKP2*. В настоящий момент они имеют отрицательный фенотип заболевания.

При динамическом наблюдении синкопальных состояний, срабатываний ИКД у пациентки не отмечалось. Однако, в ходе последней госпитализации выявлена отрицательная динамика по Эхо-КГ: отрицательная динамика в виде снижения сократительной способности как ЛЖ, так и ПЖ: ФВ Simpson 45 → 34% и FAS 30 → 23%. Пациентка продолжает наблюдение в нашем центре.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Многие годы считалось, что АКМП поражает преимущественно пациентов взрослого возраста и основной пик заболевания наблюдается между третьим и четвертым десятилетиями жизни [131]. Так, несколькими исследовательскими группами было показано, что для данного заболевания характерна возрастная пенетрантность: АКМП редко проявляется до возраста 10 лет, а риск проявления заболевания увеличивается с течением времени, при этом у большинства клинические проявления заболевания начинаются после 60 лет [25]. Однако с признанием АКМП семейным заболеванием, все чаще сообщалось о его случаях у детей [45; 80]. Так, в настоящее время известно, что дебют некоторых форм этой кардиомиопатии возможен еще во младенчестве [17, 27, 81]. По результатам нашего исследования 3 (12,5%) ребенка имели проявления АКМП в виде ЖА уже в возрасте 4 лет. У одного из этих пациентов был синдром Карвахалия, для которого характерно раннее развитие кардиологического фенотипа [17, 27, 81].

Также в настоящее время есть сведения, что у педиатрических пациентов с этим заболеванием риск жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма и ВСС выше, чем у взрослых, что подчеркивает необходимость раннего выявления заболевания [37]. Данный факт требует настороженности от врачей-педиатров и детских кардиологов в отношении пациентов детского возраста с изолированными ЖА, а также тщательного динамического наблюдения с проведением оценки клинического статуса и обязательного ЭКГ и Эхо-КГ контроля. Особенно это касается детей с анамнезом ВСС/генетической кардиомиопатии. Так, эксперты по сердечному ритму рекомендуют начинать скрининг АКМП у родственников пробандов в возрасте в 10–12 лет [153]. Напротив, Американское общество сердечной недостаточности предполагает, что скрининг следует начинать в возрасте 6 лет и усиливать в возрасте 13–19 лет [27]. В нашей когорте пациентов с АКМП 4 (16,7%) ребенка имели отягощенный семейный анамнез в отношении ВСС, однако ни один из них не был обследован как родственник жертвы ВСС.

Следует отметить, что, несмотря на раннее и тяжелое клиническое течение, ни один из наших пациентов не сообщил о семейном анамнезе АКМП. Этот факт потенциально может быть объяснен тем, что формы сложной гетерозиготности, встречающиеся у пациентов нашей когорты, предполагают, что по крайней мере один из родителей является носителем патогенного варианта, который может быть непенетрантным или приводить к позднему проявлению заболевания. Это явление широко описано для носителей различных вариантов АКМП [72, 77, 94, 119]. В этом случае только сложная гетерозиготная комбинация вариантов может привести к раннему проявлению, которое будет бессимптомным у родителей с одиночными вариантами. Как и в нашей работе у пациентов с компаунд-мутациями в гене *PKP2* был отмечен дебют в детском возрасте, а их родители-носители одиночных патогенных/вероятно патогенных вариантов в этом же гене оставались бессимптомными на момент обследования. У пациента с компаунд-мутацией в гене *DSP* (синдром Карвахали) также отмечен дебют в раннем возрасте. Таким образом, отсутствие семейного анамнеза ВСС и/или известной генетической кардиомиопатии не исключает возможности развития у пациента АКМП.

По данным литературы симптоматическое проявление заболевания у детей как правило регистрируется в возрасте около 15 лет [54]. По данным нашего исследования медиана возраста появления первых жалоб была равна 12 лет [10,5-15]. Стоит подчеркнуть, что до появления жалоб у всех детей были зарегистрированы ЖА. Безусловно, появление клинических симптомов у пациентов, ранее наблюдавшихся по поводу желудочковых нарушений ритма, является «красным флагом» для последующей их клинической оценки.

В нашей когорте больных с АКМП ни один из них не имел остановки сердца или ВСС. Однако у 14 (58,3 %) были зарегистрированы синкопальные состояния, причем у большей половины с помощью ЭКГ был подтвержден их аритмогенный генез и данные пациенты перед утратой сознания ощущали сердцебиение. У половины пациентов с обмороками провоцирующим фактором являлась физическая нагрузка, у ряда детей синкопе возникало в покое. Таким образом, у пациентов с ЖА и/или морфофункциональными изменениями миокарда выяснение

наличия синкопальных состояний и условий их возникновения является крайне важным при сборе анамнеза.

У 5 (20,8%) пациентов было зарегистрировано редкое клиническое проявление АКМП – «горячая» фаза. Редкость этого явления, возможно, связана с ранним появлением данного симптомокомплекса (до появления фенотипа АКМП), с неспецифичностью его симптомов, в связи с чем ошибочно может быть поставлен неправильный диагноз [16, 88]. Например, по данным исследований некоторым пациентам изначально ставили острый миокардит или острый инфаркт миокарда без поражения коронарных артерий, но позже у них была диагностирована АКМП [64, 66]. В нашей группе пациентов 2 (8,3%) ребенка не имели диагноза АКМП на момент «горячей» фазы, что безусловно потребовало тщательной дифференциальной диагностики прежде всего с острым коронарным синдромом и острым миокардитом.

Патофизиологическая интерпретация этого клинического проявления всё ещё остаётся недостаточно изученной. Важно отметить, что с момента первых описаний заболевания изучалась роль воспаления в патогенезе АКМП. В настоящее время считается, что дефект десмосомного гена способствует гибели миоцитов, а значительная потеря миоцитов сопровождается воспалительной реакцией, которая усиливается вторичной иммунной реакцией, что клинически проявляется как «горячая» фаза и может являться первым симптомом заболевания [30, 65]. Исследования на мышинных моделях также подтверждают, что воспаление при АКМП может предшествовать появлению явных гистологических и электрических аномалий [30, 65-66, 81, 88]. Учитывая всё вышесказанное, на ранних стадиях заболевания сложно отличить течение АКМП от острого миокардита. Таким образом, у педиатрических пациентов с синдромом, подобным миокардиту, обязательным является тщательный сбор семейного анамнеза на предмет наличия в семье случаев ВСС или кардиомиопатии. А также, по нашему мнению, у детей с такой клинической картиной следует рассмотреть проведение генетического тестирования, особенно в спорадических случаях.

Интересно, что по данным литературы «горячая» фаза как правило встречается у пациентов с мутациями в гене *DSP* [37, 54, 119]. В нашей когорте пациентов данное проявление встречалось как в случаях наличия десмосомной мутации, так и недесмосомной, причем десмосомный генотип включал не только варианты в гене *DSP*, но и *PKP2*, *DSG2*.

По исследованию Surget E. и соавторов возраст дебюта заболевания влиял на течение АКМП [55]. Так, дети, у которых манифестация АКМП была до полового созревания, чаще имеют леводоминантную и бивентрикулярную формы заболевания и имели худший прогноз из-за тяжелой ХСН. В нашей работе из 5 (20,8%) детей с III-IV ФК ХСН 2 (8,4%) человека были с дебютом АКМП в дошкольном возрасте.

Мы подробно рассмотрели группу детей с тяжелым течением ХСН и нами было выявлено, что все пациенты этой группы имели особенности генотипа: 3 (12,5%) пациента с мутациями в десмосомных генах имели патогенные компаунд-мутации, 2 (8,3%) ребенка имели дигенные мутации как в десмосомных, так и недесмосомных генах и 1 (4,2%) больной имел гомозиготную мутацию.

Нельзя исключить, что именно со специфичностью генотипа связано их тяжелое течение. Так, в литературе есть работы демонстрирующие, что у пациентов с более чем одним патогенным/вероятно патогенным вариантом (включая гомозиготные, сложные гетерозиготные или ди- и тригенные варианты) наблюдается более ранний дебют, худшее клиническое течение и может быть атипичный фенотип [58, 86-87]. В нашем исследовании мы также наблюдали пациентку со сложной гетерозиготной мутацией в гене *PKP2* и развившимся бивентрикулярным фенотипом заболевания, у которой действительно отмечалось раннее начало заболевания и первоначальное поражение ЛЖ, тогда как *PKP2* чаще всего ассоциируется с развитием АКМП с поражением ПЖ [153].

Кроме того, наше исследование подтвердило распространенность аритмических симптомов при АКМП у детей, поскольку ЖА были зарегистрированы у всех детей из нашей группы исследования. Однако только у 2 (8,3%) пациента была ЖТ с БЛНПГ с верхней осью, которая соответствовала

«большим» критериям TFC 2010. У всех остальных пациентов изначально ЖТ была другой морфологии, в том числе в ряде случаев полиморфной, поэтому диагноз АКМП был подтвержден с использованием других критериев.

Эти результаты подчеркивают «уязвимость» использования и аритмических критериев в детской популяции. Нельзя исключить, что любой тип ЖТ может быть потенциальным признаком АКМП у детей. Это предположение ранее подчеркивали Shripasad R. и соавторы в своем исследовании [39].

Интересно, что в нашей работе у детей с АКМП отмечена высокая распространенность ЖА с морфологией БЛНПГ и нижней осью, исходящей извыходного отдела ПЖ, являющаяся самой распространенной локализацией у пациентов с идиопатическими ЖА [39, 74]. Это может указывать на то, что у детей, эту морфологию следует рассматривать с тем же вниманием, что ЖА другой локализации. На этом также делают акцент группа исследователей во главе с Ciscenia M. [28].

Гемодинамически значимая ЖТ наблюдалась преимущественно у детей с формами с праводоминантной и бивентрикулярными формами АКМП, и всем детям данным детям потребовалась имплантация ИКД. В связи с этим необходимо соблюдать настороженность в отношении АКМП и осуществлять динамическое наблюдение за детьми с ЖА с наличием или отсутствием морфофункциональных изменений миокарда для своевременной диагностики заболевания и профилактики ВСС [39, 55, 92].

Кроме того, мы определили, что у пациентов с вариантами в *PKP2* аритмогенные события (синкопе, устойчивая ЖТ/ФЖ, срабатывания ИКД) встречались значительно реже, чем у детей с мутациями в других генах. Действительно в ряде исследований продемонстрировано, что аритмический риск выше у пациентов с мутациями в таких генах как *ALPK3*, *DSP*, *FLNC* [49, 54, 79, 119, 153]. В то же время несколькими исследовательскими группами было показано, что для плакофиллиновой кардиомиопатии характерна высокая пенетрантность и клиническое течение напрямую зависит от типа мутации в

данном гене и соответствующего нарушения функции белка плакофиллина [99, 123].

Одним из самых сложных критериев для применения у детей при диагностике АКМП являются аномалии процессов реполяризации, поскольку инвертированные зубцы Т являются возрастной нормой в этой популяции [8, 11, 71]. В нашей когорте лишь 1 (4,2%) ребенок с АКМП с вовлечением ПЖ соответствовал основному критерию реполяризации, который представлял собой отрицательный зубец Т в отведениях V1, V2, V3 и V4 при полной блокады правой ножки пучка Гиса. Также еще 2 (8,3%) пациента с вовлечением ЛЖ в возрасте 16 лет имели отрицательные зубцы Т в V4-V6 и 1 (4,2 %) пациент с бивентрикулярной формой АКМП имел отрицательные зубцы Т в V1-V4 в возрасте 17 лет.

Кроме того, известно, что эpsilon-волна крайне редко встречается у пациентов детского возраста [151]. Лишь у 4 (16,7%) с бивентрикулярным фенотипом заболевания была отмечена визуализация этого изменения, что ставит под сомнение его надежность как диагностического критерия у пациентов детского возраста. По данным литературы эpsilon-волна чаще всего проявляется на более поздних стадиях заболевания, когда есть значимые морфофункциональные и структурные изменения миокарда [68]. Важно подчеркнуть, что этот паттерн на ЭКГ может иметь интермиттирующий характер и может не регистрироваться при динамических обследованиях [29, 68].

Несомненно, по результатам нашего исследования проведением МРТ сердца с контрастированием является очень ценным методом диагностики АКМП. Его высокая специфичность у детей также была подтверждена несколькими исследованиями [28, 55, 68, 119]. В нашей когорте у всех пациентов, которым выполнялась МРТ сердца с контрастированием, были обнаружены морфофункциональные изменения, а также выявлены фиброзные изменения. Особенную значимость выполнение МРТ сердца имела для диагностики «неклассических» форм заболевания и в дифференциальных целях. Однако выполнение этого исследования у маленьких детей часто может быть сложным из-за необходимости анестезии и риска развития жизнеугрожающих нарушений ритма

[73, 135]. Так, 2 (8,3%) пациентам из нашей группы не было выполнено данной исследования по причине наличия тяжелой ЖА.

Аналогичные ограничения связаны с применением ЭМБ. Хотя ЭМБ может быть очень информативной при установлении диагноза АКМП, ее проведение у детей довольно ограничена из-за высокого риска осложнений [39]. Так, в нашем исследовании ЭМБ была выполнена 3 (12,5%) во время проведения РЧА субстрата аритмии в возрасте 15 лет. Следует отметить, что у всех этих пациентов присутствовали признаки фиброзного замещения миокарда.

По результатам нашей работы более 50,0% детей имели «неклассический» фенотип заболевания. Эти данные коррелируют с данными литературы [55]. Нами было установлено, что у пациентов детского возраста отмечалась тенденция к более ранней диагностике праводоминантной формы заболевания. Так, было выявлено, что медиана возраста диагностики формы АКМП с поражением ПЖ составляла 12 лет [10-13], а «неклассических» форм – 15 лет [37, 54, 92, 119]. Вероятно, это обусловлено трудностями дифференциальной диагностики леводоминантной и бивентрикулярной форм АКМП с другими заболеваниями со схожими фенотипами. Ключевую роль в верификации «неклассических» фенотипов АКМП сыграло проведение генетического исследования.

В целом, все пациенты в нашей группе были генотип-положительные. Мутации десмосомных белков исторически считаются наиболее вовлеченными в патогенез АКМП. Так, подобно группам взрослых, мутации в одном из десмосомных генов были наиболее частыми генетическими причинами в нашей исследуемой группе, причем 16 из 24 пациентов (66,7%) имели мутации во всех известных десмосомных генах – *PKP2*, *DSP*, *DSG2*, *DSC2* и *JUP* [62, 60, 90].

Однако на сегодняшний день появляется все больше доказательств, указывающих на участие недесмосомных генов в патогенезе АКМП. По данным нашего исследования у трети пациентов был выявлен недесмосомный генотип. Современные исследования по изучению данного заболевания демонстрируют, что мутации в недесмосомных генах также считаются причиной АКМП, особенно при леводоминантной и бивентрикулярных формах заболевания [60, 62, 100].

Действительно, результаты нашей работы продемонстрировали четкую связь между недесмосомными мутациями и вовлечением ЛЖ при АКМП. Так, среди недесмосомных генов были выявлены мутации в *FLNC*, *RYR2*, *MYH7*, *SCN5A*, *ALPK3* и *SYNE1*. Хотя некоторые из этих генов, как хорошо известно, действительно связаны с АКМП (*FLNC*, *RYR2*, *SCN5A*), причинная роль других, таких как *SYNE1*, требует дальнейшей проверки [29, 140, 153]. Тем не менее, у пациента с мутацией в гене *SYNE1* было достаточно фенотипических критериев, в том числе гистологических по данным ЭМБ, необходимых для постановки диагноза.

Интересно, что еще у нескольких пациентов нашей группы патогенные варианты были идентифицированы в генах, которые, как хорошо известно, связаны с другими типами наследственных сердечных заболеваний (*MYH7*, *SCN5A*, *FLNC* и *RYR2*) [11, 15, 82, 153]. Безусловно, молекулярные механизмы развития этих наследственных заболеваний могут отличаться от таковых при АКМП, что потенциально приводит к различным клиническим подходам. Это подчеркивает клиническое и генетическое совпадение между АКМП и другими наследственными сердечными заболеваниями, подчеркивая необходимость долгосрочного тщательного наблюдения для лучшего понимания таких фенотипов.

Следует подчеркнуть, что в нашей когорте встретились крайне редкие генотипы АКМП – *MYH7* и *ALPK3*, связанные с бивентрикулярным фенотипом заболевания. В литературе описаны единичные подобные клинические случаи, демонстрирующие высокий риск развития аритмогенных событий при данных вариантах генотипа [78, 133, 150].

Таким образом, наши результаты показывают генетическую гетерогенность заболевания. Учитывая, что пациенты детского возраста с АКМП особенно склонны иметь мутации как в десмосомных, так и в недесмосомных генах, использование более крупной панели является разумным для максимального обнаружения полного генотипа.

Однако генотипирование и/или МРТ сердца с контрастированием не всегда является доступным на момент диагностики заболевания. И большую сложность представляет дифференциальная диагностика АКМП с ТКМП, которая также проявляется ЖА и морфофункциональными изменениями миокарда с одинаковой хронологической последовательностью возникновения данных проявлений. По результатам нашего исследования группы пациентов с АКМП и ТКМП не различались по полу, возрасту дебюта заболевания, возрасту появления изменений со стороны камер сердца, возрасту диагностики. Кроме того, в ряде случаев у пациентов с ТКМП были изменения не только со стороны ЛЖ, но также и ПЖ, что не противоречит литературным данным [64]. Возможность вовлечения обоих желудочков при ТКМП еще больше затрудняет дифференциальную диагностику этих состояний.

Нами был выявлен ряд критериев, которые были различных в этих двух группах. Так, факторами, обладающими наибольшим прогностическим потенциалом при однофакторном анализе ($p < 0,05$), были плотность ЖА $< 20\%$, наличие полиморфной ЖЭС, ППЖ, устойчивой ЖТ и синкопе. В исследовании Fujino M. и соавторов при сравнении АКМП с идиопатическими ЖА также было продемонстрировано наличие полиморфных ЖЭС для генетически-детерминированной кардиомиопатии [76]. Кроме того, в некоторых исследованиях также показана значительная роль поздних потенциалов желудочков с целью диагностики АКМП у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма [19, 76].

Нами была разработана прогностическая модель, которая может являться первым инструментом для прогнозирования наличия у пациента с ЖА и морфофункциональными изменениями миокарда АКМП, особенно в отсутствии возможности по каким-либо причинам использования высокотехнологичных методов диагностики. Поскольку по нашим расчетам аритмогенное событие для пациентов с АКМП может наступить в течении 17 месяцев после манифестации ЖА, это крайне важно с целью определения группы риска ВСС для каждого пациента.

Таким образом, учитывая высокий риск ВСС при АКМП, особенно у пациентов детского возраста, тщательный сбор жалоб и анамнеза, характеристики ЭКГ, СМЭКГ, проведение МРТ сердца и генетического исследования имеет основополагающее значение для ранней диагностики, а также для прогнозирования прогрессирования заболевания в отношении аритмогенных событий и ХСН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

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

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

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

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

ВЫВОДЫ

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ААТ – антиаритмическая терапия
АВ – атриовентрикулярный
АКМП – аритмогенная кардиомиопатия
ВСС – внезапная сердечная смерть
ЖА – желудочковая аритмия
ЖЭС – желудочковая экстрасистолия
ЖТ – желудочковая тахикардия
иКДО – индекс конечно-диастолического объёма
КДО – конечно-диастолический объём
КДР – конечно-диастолический размер
КК – креатинкиназа
КФК-МВ – креатинфосфокиназа
КСР – конечно-систолический размер
ЛЖ – левый желудочек
ЛОТС – лист ожидания трансплантации сердца
МЖТ – мономорфная желудочковая тахикардия
МРТ – магнитно-резонансная томография
ПЖ – правый желудочек
РЧА -радиочастотная катетерная абляция
ТКМП – тахииндуцированная кардиомиопатия
ТС – трансплантация сердца
ТШХ – тест с шестиминутной ходьбой
ФВ - фракция выброса
ФК – функциональный класс
СМ-ЭКГ – суточное мониторирование ЭКГ
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ - электрокардиография

ЭМБ – эндомикардиальная биопсия

Эхо-КГ – эхокардиография

NT-proBNP – N-концевой мозговой натрийуретический пептид

Task Force Criteria – (TFC)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Исторические предпосылки формирования представлений об аритмогенной кардиомиопатии (обзор литературы) / О. А. Кофейникова, Д. Ю. Алексеева, А. Г. Шилина [и др.] // Российский журнал персонализированной медицины. – 2024. – Т. 4, № 4. – С. 288-294.
2. Камалова, А. А. Миокардит у детей / А. А. Камалова, И. А. Ковалев, Д. И. Садыкова // Тактика врача-педиатра участкового: практическое руководство. – Москва: ГЕОТАР-Медиа, 2020. – С. 112-117.
3. Клиническая картина “горячей фазы” аритмогенной кардиомиопатии у пациента детского возраста / О. А. Кофейникова, Д. Ю. Алексеева, С. Г. Фетисова [и др.] // Вестник аритмологии. – 2023. – Т. 30, № 2(112). – С. еб.
4. Клинические и гемодинамические закономерности течения аритмий у детей в возрасте от 0 до 7 лет / Л. И. Свинцова, И. А. Ковалев, С. Н. Криволапов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т. 19, № 12. – С. 31-37.
5. Клинические рекомендации. Желудочковые нарушения ритма / Д. С. Лебедев, Е. Н. Михайлов, Е. Н. Неминуший, Е. З. Голухова. – 2020. – С. 147.
6. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность у детей / Е. Н. Басаргина, Е. С. Васичкина, Л. А. Гандаева [и др.]. – Всероссийская общественная организация «Ассоциация детских кардиологов России», Общероссийская общественная организация трансплантологов «Российское трансплантологическое общество», 2024. – 65 с.
7. Критерии диагностики и лечение тахииндуцированной кардиомиопатии: клиническое наблюдение / В. И. Стеклов, М. Б. Паценко, А. В. Демьяненко [и др.] // Вестник аритмологии. – 2022. – Т. 29, № 4(110). – С. 53-60.
8. Макаров Л.М. ЭКГ в педиатрии. /Л.М. Макаров. - 3-е изд. М.: Медпрактика–М., 2013: 696 с. ISBN: 978-5-98803-297-7.
9. Миокардиты у детей. Современные аспекты диагностики / Е. С. Васичкина, Л. А. Балыкова, Е. Н. Басаргина [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2024. – Т. 27, № 5. – С. 385-393.

10. Нарушения ритма сердца у детей: основные принципы диагностики и лечения / И. А. Ковалев, С. В. Попов, И. А. Антонченко [и др.]. – Томск: СТТ (Издательство "STT"), 2006. – 272 с.
11. Новые варианты генома российских детей с генетически обусловленными кардиомиопатиями, выявленные методом массового параллельного секвенирования / К. В. Савостьянов, Л. С. Намазова-Баранова, Е. Н. Басаргина [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2017. – Т. 72, № 4. – С. 242-253. – DOI 10.15690/vramn872. – EDN ZFOURX.
12. Нормативные параметры ЭКГ у детей. Методические рекомендации. / Л. М. Макаров, В. Н. Коломятова, И. И. Киселева [и др.]– М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2018. 20 с.
13. Оценка отдаленного прогноза у пациентов с тахикардия-индуцированной кардиомиопатией / О. С. Орлов, А. А. Богданова, Д. Ю. Щекочихин [и др.]// Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2022. Т. 15, № 5. - С. 508–513.
14. Педиатрия: учебник в 5 томах. Том 1: Сердечно-легочная реанимация, неонатология, лихорадка и основы антибиотикотерапии / Д. Ю. Овсянников, И. В. Кршеминская, М. А. Абрамян [и др.]; под редакцией – М.: РУДН, 2021. – 477 с.
15. Синдром недостаточности высвобождения кальция - редкий вариант катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии / И. А. Ковалев, В. М. Соловьев, В. В. Березницкая [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2023. – Т. 102, № 6. – С. 195-201.
16. Случай редкой формы аритмогенной кардиомиопатии у ребенка 5 лет / С. Г. Фетисова, Е. С. Сивущина, О. А. Кофейникова [и др.] // Российский журнал персонализированной медицины. – 2022. – Т. 2, № 2. – С. 104-112.
17. Современный взгляд на генетические аспекты аритмогенной кардиомиопатии / О. А. Кофейникова, Д. Ю. Алексеева, А. А. Костарева, Е. С. Васичкина // Российский журнал персонализированной медицины. – 2023. – Т. 3, № 2. – С. 38-45.

18. Тахииндуцированная кардиомиопатия: патофизиология, диагностика и лечение / Ю. А. Персидских, Е. С. Ребеко, А. Р. Часнойть [и др.] // Кардиология в Беларуси. – 2020. – Т. 12, № 6. – С. 874-887. – DOI 10.34883/PI.2020.12.6.009. – EDN FAJZVX.
19. Электрокардиографические параметры и особенности желудочковых нарушений ритма при различных фенотипических формах аритмогенной кардиомиопатии в педиатрической популяции: систематический обзор и метаанализ / Д. Ю. Алексеева, О. А. Кофейникова, Д. И. Марапов, Е. С. Васичкина // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № S3. – С. 91-100.
20. AAV-mediated delivery of plakophilin-2 arrests progression of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in murine hearts: preclinical evidence supporting gene therapy in humans / C. J. M. van Opbergen, B. Narayanan, C. B. Sacramento [et al.] // Circulation: Genomic and Precision Medicine. – 2024. – Vol. 17, №. 1. – P. 004305.
21. AAV9:PKP2 Improves heart function and survival in a PKP2-deficient mouse model of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / I. Wu, A. Zeng, A. Greer-Short [et al.] // Communications medicine. – 2024. – Vol. 4, №. 1. – P. 38.
22. ACMG laboratory quality assurance committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology / S. Richards, N. Aziz, S. Bale [et al.] // Genetics Medicine. – 2015. – Vol. 17, № 5. – P. 405-24.
23. A new prediction model for ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / J. Cadrin-Tourigny, L. P. Bosman, A. Nozza [et al.] // European Heart Journal. – 2019. – Vol. 40. – P. 1850–1858
24. A novel tool for arrhythmic risk stratification in desmoplakin gene variant carriers / R. T. Carrick, A. Gasperetti, A. Protonotarios [et al.] // European Heart Journal. – 2024. – Vol. 45. – P. 2968–2979.
25. Approach to family screening in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy / A. S. Te Riele, C.A. James, J.A. Groeneweg [et al.] // European Heart Journal. – 2016. – Vol. 37, №9. – P. 755-763.

26. A recessive mutation in desmoplakin causes arrhythmogenic right ventricular dysplasia, skin disorder, and woolly hair / R. Alcalai, S. Metzger, S. Rosenheck [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2003. – Vol. 42, № 2. – P. 319–327.
27. Arrhythmogenic cardiomyopathy / G. Beffagna, A. Zorzi, K. Pilichou [et al.] // *European Heart Journal*. – 2020. – Vol. 41. – P. 4457–62.
28. Arrhythmogenic cardiomyopathy in children according to "Padua criteria": Single pediatric center experience / M. Cicenía, N. Cantarutti, R. Adorisio [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2022. – Vol. 350. – P. 83-89.
29. Arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy: Genotype-Phenotype Correlations and New Diagnostic Criteria / G. Mattesi, A. Cipriani, B. Baucé [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2021. – Vol. 10. – P. 2212.
30. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia in brother and sister: is it related to myocarditis? / K.-G. Sabel, C. Blomström-Lundqvist, S. B. Olsson, S. Eneström // *Pediatric Cardiology*. – 1990. – Vol. 11. – P. 113–116.
31. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by deletions in plakophilin-2 and plakoglobin (Naxos Disease) in families from Greece and Cyprus: genotype-phenotype relations, diagnostic features and prognosis / L. Antoniades, A. Tsatsopoulou, A. Anastasakis [et al.] // *European Heart Journal*. — 2006. — Vol. 27. — Is. 18. — P. 2008-2016.
32. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Contribution of cardiac magnetic resonance imaging to the diagnosis / M. Perazzolo Marra, S. Rizzo, B. Baucé [et al.] // *Herz*. – 2015. – Vol. 40. – P. 600–606.
33. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in pediatric patients: an important but underrecognized clinical Entity / A.S. Te Riele, C.A. James, H. Calkins, A. Tsatsopoulou // *Frontiers Pediatric*. – 2021. – Vol. 9. – P. 750916.
34. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in young versus adult patients: similarities and differences / L. Daliento, P. Turrini, A. Nava [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. - 1995. - Vol. 25, № 3.- P. 655-64.

35. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: Severe structural alterations are associated with inflammation / O. Campuzano, M. Alcalde, A. Iglesias [et al.] // *Journal of Clinical Pathology*. – 2012. – Vol. 65. – P. 1077–1083.
36. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy associated with mutations in the desmosomal gene desmocollin-2 / P. Syrris, D. Ward [et al.] // *American Journal of Human Genetics*. – 2006. – Vol. 79. – P. 978–984.
37. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy in the pediatric population: clinical characterization and comparison with adult-onset disease / A.S. Te Riele, C.A. James, A.C. Sawant [et al.] // *JACC: Clinical Electrophysiology*. – 2015. – Vol.1, № 6. – P. 551-560.
38. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: A United States experience / D. Dalal, K. Nasir, C. Bomma [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112, № 25. - P. 3823-32.
39. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia (ARVC/D): review of 16 pediatric cases and a proposal of modified pediatric criteria / R. Shriprasad, S. R. Deshpande, H.K. Herman [et al.] // *Pediatric Cardiology*. – 2016. – Vol. 37. – P. 646–655.
40. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Dysplasia, dystrophy, or myocarditis? / C. Basso, G. Thiene, D. Corrado [et al.] // *Circulation*. – 1996. – Vol. 94. – P. 983–991.
41. Assembly of the cardiac intercalated disk during pre- and postnatal development of the human heart / A. Vreeker, L. van Stuijvenberg, T.J. Hund [et al.] // *PLoS ONE*. – 2014. – Vol. 9, № 4. - P.94722.
42. Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy /A. Gulati, A. Jabbour, T. F. Ismail [et al.] // *JAMA*. – 2013. – Vol. 309. – P. 896.
43. A unique association of arrhythmogenic right ventricular dysplasia and acute myocarditis, as assessed by cardiac MRI: a case report / A. Ponsiglione, M. Puglia, C. Morisco [et al.] // *BMC Cardiovascular Disorders*. – 2016. – Vol. 16, № 1. – P. 230.
44. Calkins, H. Risk stratification in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / H. Calkins, D. Corrado, F. Marcus // *Circulation*. – 2017. – Vol. 136. – P. 2068–2082.

45. Cardiac abnormalities in familial palmoplantar keratosis / N. Protonotarios, A. Tsatsopoulou, P. Patsourakos [et al.] // *Br. Heart J.* 1986;56:321–326.
46. Cardiovascular Magnetic Resonance, fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy / R. G. Assomull, S. K. Prasad, J. Lyne [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2006. – Vol. 48. – P. 1977–1985.
47. Cardiovascular Magnetic Resonance in myocarditis: A JACC White Paper / M. G. Friedrich, U. Sechtem, J. Schulz-Menger [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2009. – Vol. 53. – P. 1475–1487.
48. Carvajal-Huerta, L. Epidermolytic palmoplantar keratoderma with woolly hair and dilated cardiomyopathy / L. Carvajal-Huerta // *Journal of the American Academy of Dermatology.* – 1998. – Vol. 39. – P. 418–421.
49. Cicenía, M. Arrhythmogenic cardiomyopathy: diagnosis, evolution, risk stratification and pediatric population—Where are we? / M. Cicenía, F. Drago // *Cardiovascular Development and Diseases.* – 2022. – Vol. 9, № 4. – P. 98.
50. Clinical and genetic characterization of families with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy provides novel insights into patterns of disease expression / S. Sen-Chowdhry, P. Syrris, D. Ward [et al.] // *Circulation.* – 2007. – Vol. 115. – P. 1710–1720.
51. Clinical characteristics and follow-up of pediatric-onset arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / R. W. Roudijk, L. Verheul, L. P. Bosman [et al.] // *JACC Clinical Electrophysiology.* – 2021. – Vol. 8. – P. 306–318.
52. Clinical characteristics and risk stratification of desmoplakin cardiomyopathy / W. Wang, B. Murray, C. Tichnell [et al.] // *EP Europace.* – 2022. – Vol. 24. – P. 268–277.
53. Clinical expression of plakophilin-2 mutations in familial arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / P. Syrris, D. Ward, A. Asimaki [et al.] // *Circulation.* – 2006. – Vol. 113, № 3. – P. 356–64.
54. Clinical phenotype and diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in pediatric patients carrying desmosomal gene mutations / B. Bauce, A. Rampazzo, C. Basso [et al.] // *Heart Rhythm.* - 2011. - Vol. 8, №11.-P. 1686-95.

55. Clinical presentation and heart failure in children with arrhythmogenic cardiomyopathy / E. Surget, A. Maltret, F. Raimondi [et al.] // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. - 2022. - Vol. 15, №2. - P. 010346.
56. Clinical presentations leading to arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy / M. Graziosi, R. Ditaranto, C. Rapezzi [et al.] // *Open Heart*. – 2022. – Vol. 9. – P. 001914.
57. Comments on the 2023 ESC guidelines for the management of cardiomyopathies / SEC Working Group for the 2023 ESC guidelines for the management of cardiomyopathies and SEC Guidelines Committee // *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. – 2023. – Vol. 77, №4. – P. 285-289.
58. Compound and digenic heterozygosity predicts lifetime arrhythmic outcome and sudden cardiac death in desmosomal gene-related arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / I. Rigato, B. Bauce B, A. Rampazzo [et al.] // *Circulation Cardiovascular Genetics*. – 2013. – Vol. 6. – P. 533–42.
59. Corrado, D. Arrhythmic risk stratification in arrhythmogenic cardiomyopathy: New predictors for left-sided variants? / D. Corrado, F. Migliore, A. Zorzi // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42. – P. 2851–2853.
60. Corrado, D. Arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy // D. Corrado, C. Basso // *Heart*. – 2021. – Vol. 108, №9. – P. 733-743.
61. Corrado, D. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / D. Corrado, M.S. Link, H. Calkins // *The New England journal of medicine*. – 2017. – Vol. 376, №1. – P. 61–72.
62. Corrado, D. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: clinical impact of molecular genetic studies / D. Corrado, G. Thiene // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113. – P. 1634–1637.
63. Corrado, D. Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? / D. Corrado, C. Basso, G. Rizzoli // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2004. – Vol. 42. – P. 1959–1963.
64. Definition and management of arrhythmia-induced cardiomyopathy: findings from the European Heart Rhythm Association survey / T. Serban, P. Badertscher, J. du Fay de Lavallaz [et al.]. // *Europace*. – 2024. – Vol. 26, №5. – P.112.

65. Desmoplakin cardiomyopathy, a fibrotic and inflammatory form of cardiomyopathy distinct from typical dilated or arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / E. D. Smith, N. K. Lakdawala, N. Papoutsidakis [et al.] // *Circulation*. – 2020. – Vol. 141. – P. 1872–1884.
66. Diagnostic delay in arrhythmogenic cardiomyopathy / G. Tini, M. Graziosi, B. Musumeci [et al.] // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2023. – Vol. 30, № 13. – P. 1315-1322.
67. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria / F. I. Marcus, W. J. McKenna, D. Sherrill [et al.] // *Circulation*. – 2010. – Vol. 121. – P. 1533–1541.
68. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: The Padua criteria / D. Corrado, M. Perazzolo Marra, A. Zorzi [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2020. – Vol. 319. – P. 106–114.
69. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology / W. J. McKenna, G. Thiene, A. Nava [et al.] // *BMJ Heart Journal*. – 1994. – Vol. 71, № 3. – P. 215-8.
70. Diagnostic value of right ventricular dysfunction in tachycardia-induced cardiomyopathy using cardiac magnetic resonance imaging / A. Okada, I. Nakajima, Y. Morita [et al.] // *Circulation Journal*. – 2016. – Vol. 80. – P. 2141–2148
71. Dickinson, D.F. The normal ECG in childhood and adolescence / D. F. Dickinson // *Heart*. – 2005. – Vol. 91, № 12. – P. 1626–30.
72. Distinguishing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia-associated mutations from background genetic noise / J. D. Kapplinger, A. P. Landstrom, B. A. Salisbury [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2011. – Vol. 57, № 23. – P. 2317–27.
73. Eason, D. Sedation in a radiology department--do radiologists follow their own guidelines? / D. Eason, S. Chakraverty, J. A. Wildsmith // *Scottish Medicine Journal*. – 2011. – Vol. 56, № 2. – P. 61-3.

74. Efficacy of antiarrhythmic drugs in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a report from the North American ARVC Registry / G. M. Marcus, D. V. Glidden, B. Polonsky [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2009. – Vol. 54. – P. 609–15.
75. Efficacy of antiarrhythmic drugs in patients with arrhythmogenic right ventricular disease. Results in patients with inducible and noninducible ventricular tachycardia / T. Wichter, M. Borggrefe, W. Haverkam [et al.] // *Circulation*. – 1992. – Vol. 86. – P. 29–37.
76. Electrocardiographic features of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in school-aged children / M. Fujino, A. Miyazaki, O. Furukawa [et al.] // *Heart Vessels*. – 2021. – Vol. 36. – P. 863–873
77. Electronic health record phenotype in subjects with genetic variants associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a study of 30,716 subjects with exome sequencing / C. M. Haggerty, C. A. James, H. Calkins [et al.] // *Genetics Medicine*. – 2017. – Vol. 19, № 11. – P. 1245–52.
78. Exercise restriction is protective for genotype-positive family members of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy Patients / W. Wang, C. Tichnell, B. A. Murray [et al.] // *EP Europace*. – 2022. – Vol. 22, № 8. – P. 1270–1278.
79. Expanding the clinical and genetic spectrum of ALPK3 variants: Phenotypes identified in pediatric cardiomyopathy patients and adults with heterozygous variants / J. C. Herkert, J. M. A. Verhagen, R. Yotti [et al.] // *American Heart Journal*. – 2020. – Vol. 225. – P. 108-119.
80. Familial occurrence of right ventricular dysplasia: a study involving nine families / A. Nava, G. Thiene, B. Canciani [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 1988. – Vol. 12. – P. 1222–8.
81. Familial screening in case of acute myocarditis reveals inherited arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathies / N. Piriou, L. Marteau, F. Kyndt [et al.] // *ESC Heart Failure*. – 2020. – Vol. 7. P.1520–1533.

82. FLNC pathogenic variants in patients with cardiomyopathies: Prevalence and genotype-phenotype correlations / F. Ader, P. De Groote, P. Réant [et al.] // *Clinical Genetics*. – 2019. – Vol. 96, № 4. – P. 317-329.
83. Genetic evaluation of cardiomyopathy-a heart failure society of America Practice Guideline / R. E. Hershberger, M. M. Givertz, C. Y. Ho [et al.] // *Journal of Heart Failure*. – 2018. – Vol. 24. – P. 281–302.
84. Gerull, B. Genetic animal models for arrhythmogenic cardiomyopathy / B. Gerull, A. Brodehl // *Frontiers in Physiology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 624.
85. History of the discovery of arrhythmogenic cardiomyopathy / D. Marrone, F. Zampieri, C. Basso [et al.] // *European Heart Journal*. – 2019; Vol.40, №14.-P.1100–1104.
86. Homozygous PKP2 deletion associated with neonatal left ventricle noncompaction / F. Ramond, A. Janin, S. Di Filippo [et al.] // *Clinical Genetics*. – 2017. – Vol. 91. – P. 126–30.
87. Homozygous truncating variant in PKP2 causes hypoplastic left heart syndrome / J. M. A. Verhagen, M. van den Born, S. Kurul [et al.] // *Circulation: Genomic Precision Medicine*. – 2018. – Vol. 11. – P. 002397.
88. «Hot phase» clinical presentation in arrhythmogenic cardiomyopathy / R. Bariani, A. Cipriani, S. Rizzo [et al.] // *EP Europace*. – 2021. Vol. 23, № 6. P. 907–917.
89. Impact of exercise restriction on arrhythmic risk among patients with Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy / W. Wang, G. Orgeron, C. Tichnell [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2018. – Vol. 7, № 12. – P. 008843.
90. Impact of genotype on clinical course in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated mutation carriers / A. Bhonsale, J. A. Groeneweg, C. A. James [et al.] // *European Heart Journal*. – 2015. – Vol. 36. – P. 847–855
91. Impact of the presence and amount of myocardial fibrosis by cardiac magnetic resonance on arrhythmic outcome and sudden cardiac death in nonischemic dilated cardiomyopathy / M. Perazzolo Marra, M. De Lazzari, A. Zorzi [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2014. – Vol. 11. – P. 856–863.

92. Importance of CMR within the Task Force Criteria for the diagnosis of ARVC in children and adolescents / Y. Etoom, S. Govindapillai, R. Hamilton [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. - 2015. - Vol. 65, № 10.- P. 987-95.
93. Importance of Genotype for risk stratification in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy Using the 2019 Arvc Risk Calculator / A. Protonotarios, R. Bariani, C. Cappelletto [et al.] // *European Heart Journal*. – 2022. – Vol. 43. – P. 3053–3067.
94. Incidentally identified genetic variants in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy-associated genes among children undergoing exome sequencing reflect healthy population variation / A. T. Headrick, J. A. Rosenfeld, Y. Yang [et al.] // *Molecular Genetics Genomic Medicine*. – 2019. – Vol. 7, № 6. – P. 593.
95. Inflammation and Immune Response in arrhythmogenic cardiomyopathy: state-of-the-art review / B. Asatryan, A. Asimaki, A. P. Landstrom [et al.] // *Circulation*. – 2021. – Vol. 144. – P. 1646–1655.
96. Integrating exercise into personalized ventricular arrhythmia risk prediction in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / L. P. Bosman, W. Wang, Q. H. Lie [et al.] // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. – 2022. – Vol. 15, № 2. – P. 010221.
97. International evidence based reappraisal of genes associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using the clinical genome resource framework / C. A. James, J. DH. Jongbloed, R. E. Hershberger [et.al.] // *Circulation: Genomic and Precision Medicine*. – 2021. – Vol. 14, № 3. – P. 003273.
98. Lancisi, G.M. *De Motu Cordis et Aneurysmatibus* / G.M. Lancisi. - Rome: Giovanni Maria Salvioni, 1728. - 166 p.
99. Left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy / S. Sen-Chowdhry, P. Syrris, S. K. Prasad [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2008. – Vol. 52. – P. 2175–2187.
100. Left ventricular function in children and adolescents with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / P. Chungsomprasong, R. Hamilton, W. Luining [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2016. – Vol. 119. – P. 778–784.

101. Left ventricular involvement in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy - a cardiac magnetic resonance imaging study / S. El Ghannudi, A. Nghiem, P. Germain [et al.] Sage Journals. – 2014. – Vol. 8(suppl 4). – P. 27–36.
102. Longitudinal prediction of ventricular arrhythmic risk in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / R. T. Carrick, A. S. Te Riele, A. Gasperetti [et al.] // Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. – 2022. – Vol. 15, № 11. – P. 011207.
103. Long-Term arrhythmic follow-up and risk stratification of patients with desmoplakin-associated arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / A. Gasperetti, R. Carrick, A. Protonotarios [et al.] // JACC: Advances. – 2024. – Vol. 3, № 3. – P. 100832.
104. Long-Term reliability of the phospholamban (PLN) p.(Arg14del) Risk Model in predicting major ventricular arrhythmia: A Landmark Study / M. Y. C. Heide, T. E. Verstraelen, F. H. M. Lint [et al.] // Europace. – 2024. – Vol. 26, № 4. – P. 069.
105. McKenna, W.J. Classification, Epidemiology, and Global Burden of Cardiomyopathies / W.J. McKenna, B.J. Maron, G. Thiene // Circulation Research. - 2017. - Vol.121, №7. - P. 722-730.
106. Missense mutations in desmocollin-2 N-terminus, associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, affect intracellular localization of desmocollin-2 in vitro / G. Beffagna, M. De Bortoli, A. Nava [et al.] // BMC Medical Genetics. – 2007. – Vol. 8, № 60. – P. 65.
107. Missense mutations in plakophilin-2 cause sodium current deficit and associate with a brugada syndrome phenotype / M. Cerrone, X. Lin, M. Zhang [et al.] // Circulation. – 2014. – Vol. 129. – P. 1092–1103.
108. Modeling reduced contractility and impaired desmosome assembly due to plakophilin-2 deficiency using isogenic iPS cell-derived cardiomyocytes / H. Inoue, S. Nakamura, S. Higo [et al.] // Stem Cell Reports. – 2022. – Vol. 17, № 2. – P. 337-351.
109. MRI detection of myocardial perfusion changes by gadolinium-DTPA infusion during dipyridamole hyperemia / D. D. Miller, G. Holmvang, J. B. Gill [et al.] // Magnetic Resonance in Medicine. – 1989. – Vol. 10. P. 246–255.

110. Mutations in the desmosomal protein plakophilin-2 are common in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / B. Gerull, A. Heuser, T. Wichter T [et al.] // *Natural Genetics*. – 2004. – Vol. 36. – P. 1162–1164.
111. Mutations in desmoglein-2 gene are associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / K. Pilichou, A. Nava, C. Basso [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113. – P.1171–1179.
112. Mutations in the Lamin A/C gene mimic arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / G. Quarta, P. Syrris, M. Ashworth [et al.] // *European Heart Journal*. – 2012. – Vol. 33. – P. 1128–1136.
113. Mutation-positive arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: the triangle of dysplasia displaced / A. S. Te Riele, C. A. James, B. Philips [et al.] // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. – 2013. – Vol. 24. – P. 1311–1320.
114. Myocardial Inflammation Detected by Cardiac MRI in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: A Paediatric Case Series / D. Martins, C. Ovaert, D. Khraiche [et.al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2018. – Vol. 271. – P. 81–86.
115. Naxos disease evolution mimicking acute myocarditis: The role of cardiovascular magnetic resonance imaging / S. Mavrogeni, N. Protonotarios, A. Tsatsopoulou [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2013. – Vol. 166. – P. 14–15.
116. Novel mutation in desmoplakin causes arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy / M. Norman, N. Simpson, J. Mogensen [et al.] // *Circulation*. — 2005. — Vol. 112. — Is. 5. — P. 636-642.
117. Ohno, S. The genetic background of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / S. Ohno // *Journal of Arrhythmia*. – 2016. – Vol. 32, № 5. – P. 398-403.
118. Peretto, G. Arrhythmogenic Cardiomyopathy: One, None and a Hundred Thousand Diseases / G. Peretto, P. Mazzone // *Journal of Personalized Medicine*. - 2022. - Vol. 12, № 8. - P. 1256.
119. Phenotypic Manifestations of Arrhythmogenic Cardiomyopathy in Children and Adolescents / E. S. DeWitt, S. F. Chandler, R. J. Hyland [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. - 2019. - Vol. 74, № 3. - P. 346-358.

120. Phospholamban R14 deletion results in late-onset, mild, hereditary dilated cardiomyopathy / M. M. DeWitt, H. M. MacLeod, B. Soliven, E. M.J. McNally // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2006. – Vol. 48. – P. 1396–1398.
121. Phospholamban R14del mutation in patients diagnosed with dilated cardiomyopathy or arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: Evidence supporting the concept of arrhythmogenic cardiomyopathy / P. A. Van der Zwaag, I. A. W. van Rijsingen, A. Asimaki [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2012. Vol. 14. – P. 1199–1207.
122. Plakophilin-2 is required for transcription of genes that control calcium cycling and cardiac rhythm / M. Cerrone, J. Montnach, X. Lin [et al.] // *Nature Communications*. – 2017. – Vol. 8, № 1. – P. 106.
123. Plakophilin-2 missense mutations in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / A. M. Lahtinen, A. Lehtonen, M. Kaartinen [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2008. – Vol. 126. – P. 92 – 100
124. Population prevalence of premature truncating variants in plakophilin-2 and association with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a UK biobank analysis / R. J. Hyland, A. C. Pereira, D. Quiat [et al.] // *Circulation Genomic Precision Medicine*. – 2022. – Vol. 15, № 3. – P. 003507.
125. Predicting arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis / L.P. Bosman, A. Sammani, C. A. James [et.al.] // *Heart Rhythm*. – 2018. – Vol. 15, № 7. – P. 1097-1107.
126. Prediction of ventricular arrhythmia in phospholamban p. Arg14del mutation carriers—reaching the frontiers of individual risk prediction / E. Verstraelen, T. van Lint, L. P. Bosman [et al.] // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42. – P. 2842–2850.
127. Proposed diagnostic criteria for arrhythmogenic cardiomyopathy: European Task Force consensus report / D. Corrado, A. Anastasakis, C. Basso C [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2024. – Vol. 395. – P. 131447.
128. Recessive mutation in desmoplakin disrupts desmoplakin-intermediate filament interactions and causes dilated cardiomyopathy, woolly hair and keratoderma / E. E.

Norgett, S. J. Hatsell, L. Carvajal-Huerta [et al.] // Human Molecular Genetics. – 2000. – Vol. 9. – P.2761–2766.

129. Reference values and calculation of z-scores of echocardiographic measurements of the normal pediatric right ventricle / M. Koestenberger, B. Nagel, W. Ravekes [et al.] // Journal of the American Heart Association. –2014. – Vol. 114, № 10. – P. 1590–8.

130. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people / G. Thiene, A. Nava, D. Corrado [et al.] // The New England journal of medicine. - 1988. - Vol. 318, № 3. - P. 129-33.

131. Right ventricular dysplasia: A report of 24 adult cases / F. I. Marcus, G. H. Fontaine, G. Guiraudon [et al.] // Circulation. - 1982. - Vol. 65. - P. 384–398.

132. Role of cardiac magnetic resonance in the differential diagnosis between arrhythmogenic cardiomyopathy with left ventricular involvement and previous infectious myocarditis / D. Colombo, A. Turco, S. Lomi [et al.] // International Journal of Cardiology. – 2023. – Vol. 374. – P. 120-126.

133. Sarcomere variants in arrhythmogenic cardiomyopathy: Pathogenic factor or bystander? / K. Chen, M. Rao, G. Guo [et al.] // Genes. – 2019. – Vol. 681. – P. 82-89.

134. Scarring/arrhythmogenic cardiomyopathy / D. Corrado, A. Zorzi, A. Cipriani [et al.] // European Heart Journal of Supplements. – 2023. Vol. 25. – P. 144-C154.

135. Scottish intercollegiate guidelines tetwork. SIGN Guideline 58: safe sedation of children undergoing diagnostic and therapeutic procedures /Paediatric Anaesthesia. – 2008. – Vol. 18, № 1. – P. 11.

136. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes / D. Corrado, C. Basso, M. Schiavon, G. Thiene // The New England journal of medicine. – 1998. – Vol. 339, № 6. – P. 364-9.

137. Sen-Chowdhry, S. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: Clinical presentation, diagnosis, and management / S. Sen-Chowdhry, M. D. Lowe, S. C. Sporton, W. J. McKenna // The American Journal of Medicine. – 2004. – Vol. 117. – P. 685–695.

138. Sen-Chowdhry, S. Role of genetic analysis in the management of patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy / S. Sen-Chowdhry, P. Syrris,

W. J. McKenna // Journal of the American College of Cardiology. – 2007. – Vol. 50. – P. 1813–1821.

139. Sodium current deficit and arrhythmogenesis in a murine model of plakophilin-2 haplo in sufficiency / M. Cerrone, M. Noorman, X. Lin [et al.] // Cardiovascular Research. – 2012. – Vol. 95. – P. 460–468.

140. Spectrum of biventricular involvement on CMR among carriers of ARVD/C-associated mutations / N. Rastegar, S. L. Zimmerman, A. S. Te Riele [et al.] // JACC Cardiovascular Imaging. – 2015. – Vol. 8. – P. 863–864.

141. Spectrum of clinic-pathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: A multicenter study / D. Corrado, C. Basso, G. Thiene [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 1997. – Vol. 30. – P. 1512–1520.

142. Sudden cardiac death in children and adolescents between 1 and 19 years of age. Heart Rhythm / C. M. Pilmer, J. A. Kirsh, D. Hildebrandt [et al.] // Heart Rhythm. - 2014. -. Vol. 11, № 2. - P. 239-45.

143. Sudden death and left ventricular involvement in arrhythmogenic cardiomyopathy / C. Miles, G. Finocchiaro, M. Papadakis M [et al.] // Circulation. – 2019. – Vol. 139, № 15. – P. 1786-1797.

144. The electrocardiographic manifestations of arrhythmogenic right ventricular dysplasia / L. Zhang, L. Liu, P. R. Kowey, G. H. Fontaine // Current Cardiology Reviews. – 2014. – Vol. 10, № 3. – P. 237–45.

145. The phenotypic and genetic features of arrhythmogenic cardiomyopathy in the pediatric population / O. Kofeynikova, D. Alekseeva, T. Vershinina [et al.] // Frontiers Cardiovascular Medicine. – 2023. – Vol. 10. – P. 1216976.

146. The 2023 European Task Force Criteria for Diagnosis of Arrhythmogenic Cardiomyopathy: Historical Background and Review of Main Changes / F. Graziano, A. Zorzi, S. Ungaro [et al.] // Reviews in Cardiovascular Medicine. – 2024. – Vol. 25, № 9. – P. 348.

147. Treatment of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia / D. Corrado, T. Wichter, M. S. Link [et al.] // Circulation. – 2015. – Vol. 132. – P. 441–453.

148. Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy / D. S. Herman, L. Lam, M. R. G. Taylor [et al.] // The New England Journal of medicine. – 2012. – Vol. 366. – P. 619–628.
149. Use of flecainide in combination antiarrhythmic therapy in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / S. Ermakov, E.P. Gerstenfeld, Y. Svetlichnaya, M. M. Scheinman // Heart Rhythm. – 2017. – Vol. 14. – P. 564–9.
150. Variants in *MYH7* gene cause arrhythmogenic cardiomyopathy / V. Ferradini, L. Parca, A. Martino [et al.] // Genes (Basel). – 2021. – Vol. 22, № 12. – P. 793.
151. Vohra, J. Pitfalls in the diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / J. Vohra // Heart Rhythm. – 2023. – Vol. 20, № 12. P. 1727-1728.
152. 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAHRS expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias: Executive summary / E. M. Cronin, F. M. Bogun, P. Maury [et al.] // Heart Rhythm. – 2020. – Vol. 17, № 1. – P. 155 -205.
153. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy / J. A. Towbin, W. J. McKenna, D.J. Abrams [et al.] - // Heart Rhythm. – 2019. – Vol.16, №11. – P. 301-372.
154. 2024 HRS Expert consensus statement on arrhythmias in the athlete: evaluation, treatment, and return to play / R. Lampert, E. H. Chung, M. J. Ackerman [et al.] // Heart Rhythm. – 2024. – Vol. 21. – P. 151–252.